目次

2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　CIDP 被験者を対象とした臨床試験の概要 7
2.7.2.1.2　分析法と解析法 9
2.7.2.1.2.1　生物学的分析法と測定対象 9
2.7.2.1.2.2　薬物動態及び薬力学的作用の解析 9
2.7.2.1.2.3　母集団 PK/PD 解析 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1　薬物動態 10
2.7.2.2.1.1　CIDP 被験者での薬物動態 10
2.7.2.2.2　薬力学的作用 13
2.7.2.2.2.1　CIDP 被験者での薬力学的作用 13
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.2.3.1　母集団 PK/PD 解析 16
2.7.2.3.2　用量設定の根拠 20
2.7.2.3.3　用量比例性 21
2.7.2.3.4　薬物動態の蓄積性と時間依存性 21
2.7.2.3.5　CIDP 被験者と健康被験者の比較 22
2.7.2.3.6　個体間変動 24
2.7.2.3.7　内因性要因 24
2.7.2.3.7.1　体重 24
2.7.2.3.7.2　年齢 25
2.7.2.3.7.3　出生時の性別 25
2.7.2.3.7.4　人種と民族 25
2.7.2.3.7.5　腎機能障害 26
2.7.2.3.7.6　肝機能障害 26
2.7.2.3.8　外因性要因（薬物相互作用） 27
2.7.2.3.8.1　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 27
2.7.2.3.8.2　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 27
2.7.2.3.9　日本人での薬物動態及び薬力学的作用 27
2.7.2.3.9.1　薬物動態 28
2.7.2.3.9.2　薬力学的作用 32
2.7.2.3.9.3　結論 37
2.7.2.4　特別な試験 38
2.7.2.4.1　免疫原性 38
2.7.2.5　付録 39
2.7.2.6　参考文献 39

表目次

表 2.7.2-1　CIDP 被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性評価の概要 8
表 2.7.2-2　CIDP 被験者での最終母集団薬物動態モデルパラメータの推定値 17
表 2.7.2-3　CIDP 被験者での最終母集団薬物動態／総 IgG モデルパラメータの推定値 19
表 2.7.2-4　1802 試験ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の平均値（標準偏差）の推移－日本人／外国人別（PK-A analysis set） 28
表 2.7.2-5　1802 試験ステージ B：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の平均値（標準偏差）の推移－日本人／外国人別（PK-B analysis set） 29
表 2.7.2-6　1802 試験の日本人被験者サブセットで測定された T_{max} 付近のエフガルチギモド濃度の平均値（標準偏差）と過去の試験の外国人被験者で報告された C_{max} 濃度との比較 30
表 2.7.2-7　1902 試験：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の平均値（標準偏差）の推移－日本人／外国人別 30
表 2.7.2-8　1802 試験ステージ A：ステージ A ベースラインからの総 IgG 変化率の平均値（標準誤差）の推移－日本人／外国人別（PD-A analysis set） 33
表 2.7.2-9　1802 試験ステージ B：ステージ A ベースラインからの総 IgG 変化率の平均値（標準誤差）の推移－日本人／外国人別（PD-B analysis set） 34
表 2.7.2-10　1902 試験：1802 試験のステージ A ベースラインからの総 IgG 変化率の平均値（標準誤差）の推移－日本人／外国人別 35

図目次

図 2.7.2-1　1802 試験ステージ A：CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の推移 11
図 2.7.2-2　1802 試験ステージ B：CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の推移 12
図 2.7.2-3　1902 試験：CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の推移 13
図 2.7.2-4　1802 試験ステージ A：CIDP 被験者での総 IgG のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移 14
図 2.7.2-5　1802 試験ステージ B：CIDP 被験者での総 IgG のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移 15
図 2.7.2-6　1902 試験：CIDP 被験者での総 IgG のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移 16
図 2.7.2-7　1802 試験：CIDP 被験者での血清中エフガルチギモド濃度に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check 18
図 2.7.2-8　1802 試験：CIDP 被験者での総 IgG 濃度に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check 20

図 2.7.2-9　CIDP 被験者及び健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{trough} のボックスプロット 22
図 2.7.2-10　CIDP 被験者及び健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG のベースラインからの平均変化率 23
図 2.7.2-11　1802 試験での日本人被験者のエフガルチギモドの薬物動態に対する Predictive-Corrected Visual Predictive Check 31
図 2.7.2-12　最終母集団薬物動態モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときの予測 $C_{trough,ss}$ 及び AUC_{ss} の比較（1802 試験） 32
図 2.7.2-13　1802 試験で日本人 CIDP 被験者にプラセボ又はエフガルチギモド PH20 SC を投与したときの総 IgG 濃度推移に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check .36
図 2.7.2-14　最終母集団薬物動態／総 IgG モデルによる日本人と外国人でのエフガルチギモド PH20 SC 週 1 回投与時の予測 $AUEC_{ss}$ 及びベースラインからの総 IgG の予測最大減少率の比較（1802 試験） 37

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態での血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from zero to infinite time	時間 0 から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUEC_{ss}$	the area under the effect curve at steady state	定常状態での効果曲線下面積
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
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
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
$C_{trough,ss}$	concentration at the end of a dosing interval at steady state	定常状態でのトラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
EC_{50}	half-maximal effective concentration (potency)	50%効果濃度
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
エフガルチギモド	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for intravenous infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod formulation for subcutaneous administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
Emax	maximal reduction from baseline/maximal effect	最大減少率／最大効果
EU	European Union	欧州連合
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
hFcRn	human neonatal crystallizable fragment receptor	ヒト胎児性 Fc 受容体
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）
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン療法
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
k_{out}	degradation rate	分解速度
NAb	neutralizing antibody(ies)	中和抗体
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
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）
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SC	subcutaneous(ly)	皮下
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血清中濃度到達時間
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	volume of the second compartment	第 2 コンパートメントの分布容積
V3	volume of the third compartment	第 3 コンパートメントの分布容積
V2/V3	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本申請の対象は、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の裏付けとなるエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の関連データは、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。

rHuPH20 は浸透促進剤であり、より多くの液量を皮下投与することを可能にする。rHuPH20 は Halozyme 社により開発され、国内では他の有効成分との配合剤［ダラキューロ配合皮下注（ダラツムマブ）、フェスゴ配合皮下注（ペルツズマブ・トラスツズマブ）］として承認されている。臨床で使用される用量では、rHuPH20 は循環血中で定量不能である

（gMG SC CTD 5.3.5.3, HALO 10059）。このため、エフガルチギモド PH20 SC の開発では、rHuPH20 の薬物動態及び薬力学的作用は評価しなかった。

CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を以下の臨床試験で検討した。

- ARGX-113-1802 試験（以降本文中、試験名の「ARGX-113-」は省略）：ピボタル試験（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR）
- 1902 試験：実施中の 1802 試験の非盲検継続投与試験（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR）

さらに、以下の被験者集団で検討したエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を本申請の裏づけとして用いた。

- 健康被験者：
  - 1901 試験：rHuPH20 と混合した異なる用量のエフガルチギモドの単回皮下投与を比較（gMG SC CTD 2.7.2.2）
  - 1907 試験：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与を比較（gMG SC CTD 2.7.2.2）
- gMG 被験者：
  - 2001 試験：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与を比較する第 3 相試験（gMG SC CTD 2.7.2.2）
  - 2002 試験：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与のサイクルを複数回行う、実施中の 2001 試験の非盲検継続投与試験（gMG SC CTD 2.7.2.2）

母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析はエフガルチギモド PH20 SC の開発を通して実施した。モデル解析より得た情報は、CIDP を適応とするエフガルチギモドの開発の裏づけに用いた。最初に、健康被験者及び gMG 被験者にエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC を投与したときのエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用（総 IgG）を説明するための母集団 PK/PD モデルを構築した（gMG SC CTD 5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）。これと同じ構造のモデルを、CIDP 被験者での最終母集団 PK/PD 解析の基本モデルとして使用した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD）。

2.7.2.1.1　CIDP 被験者を対象とした臨床試験の概要

CIDP 被験者を対象とした臨床試験での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性評価の概要を表 2.7.2-1 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。

本申請の裏付けとなる健康被験者及び gMG 被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価の詳細は、gMG IV CTD 2.7.2 1.1 及び gMG SC CTD 2.7.2.1.1 に記載されている。

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

Study	ARGX-113-1802 (pivotal study)	ARGX-113-1902 (open-label extension of ARGX-113-1802)
Design	Stage A: open label Stage B: randomized-withdrawal design	Open label
Study population	Participants with CIDP For participant disposition, refer to Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Figure 2	Participants with CIDP For participant disposition, refer to Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 4
Dosage and administration	Stage A: Weekly SC injections of efgartigimod PH20 SC 1000 mg for up to 12 weeks (with optional additional 1 week) Stage B: Weekly SC injections of efgartigimod PH20 SC 1000 mg or placebo for up to 48 weeks	Weekly SC injections of efgartigimod PH20 SC 1000 mg Substudy with 2 less frequent dosing regimens in a sequential manner, starting with once every 2 weeks and if the participant remains stable, once every 3 weeks[a]
PK assessments	Stage A: Predose every week from weeks 0 to 12, at each unscheduled visit, at EOSA/ED, and at safety follow-up[b] In some Japanese participants, an additional PK sample was taken at 48 to 96 hours after the first and/or fourth efgartigimod PH20 SC injection Stage B: Predose every 4 weeks from weeks 0 to 48, at each unscheduled visit, at ED, and at safety follow-up[c]	First 48-weeks of treatment: Predose at week 0, 4, 12, 24, 36, and 48, at each unscheduled visit, at ED, and at safety follow-up[d]
PD assessments	Total IgG Stage A: Predose every week from weeks 0 to 12, at each unscheduled visit, at EOSA/ED, and at safety follow-up[b] Stage B: Predose every 4 weeks from weeks 0 to 48, at each unscheduled visit, at ED, and at safety follow-up[c]	Total IgG First 48-weeks of treatment: Predose at week 0, 4, 12, 24, 36, and 48, at each unscheduled visit, at ED, and at safety follow-up[d] After the first 48-weeks of treatment: Predose every 12 weeks, at each unscheduled visit, at ED, and at safety follow-up[d]
Immunogenicity of efgartigimod and rHuPH20	Stage A: Predose at week 0, 2, 4, and 8, at each unscheduled visit, at EOSA/ED, and at safety follow-up[b] Stage B: Predose every 4 weeks from weeks 0 to 48, at each unscheduled visit, at ED, and at safety follow-up[c]	First 48-weeks of treatment: Predose at week 0, 4, 12, 24, 36, and 48, at each unscheduled visit, at ED, and at safety follow-up[d,e]

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ED=early discontinuation; EOSA=end of Stage A; IgG=immunoglobulin γ; IMP=investigational medical product; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20

a) No PK, PD, and immunogenicity samples were available for participants in the substudy as of the data cutoff date of 14 Apr 2023 for bioanalytical samples.
b) For participants who did not continue to Stage B and for participants who discontinued IMP, if IMP was stopped more than 28 days before the last study visit.
c) For participants who did not continue to ARGX-113-1902 and for participants who discontinued IMP, if IMP was stopped more than 28 days before the last study visit.

d) For participants who did not start a new 48-week treatment period and for participants who discontinued the study if IMP was stopped less than 28 days before the last study visit.
e) Antibodies against rHuPH20 were only measured in samples from participants of mainland China. For participants from other countries, plasma samples to determine antibodies against rHuPH20 were collected, stored, and analyzed in case of safety concerns.

2.7.2.1.2　分析法と解析法

2.7.2.1.2.1　生物学的分析法と測定対象

血清中エフガルチギモドの生物学的分析法は、2.7.1.1.3.1 に記載した。

血清中エフガルチギモド濃度は、中国で 1802 試験及び 1902 試験に参加した被験者については電気化学発光免疫測定法（ECLIA）（[redacted]）で測定したが、それ以外の全ての被験者については、[redacted] システムを用いたサンドイッチ免疫学的測定法（[redacted] 社、英国）で測定した。これら 2 つの分析法のクロスバリデーションの結果は 5.3.1.4, ARGX-PTBA-0674 に記載した。

CIDP 被験者を対象とした臨床試験でエフガルチギモドの薬力学的作用（総 IgG）を測定するために用いた生物学的分析法は、2.7.1.1.3.2 に記載した。

エフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性は、本申請を裏づける全ての臨床試験で評価した。CIDP 被験者を対象とした臨床試験で用いたエフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）及び rHuPH20 に対する抗体の免疫原性分析法は、2.7.1.1.3.3 に記載した。

2.7.2.1.2.2　薬物動態及び薬力学的作用の解析

全ての臨床試験での薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータの推定法、並びに薬物動態及び薬力学的作用データの統計比較、データ一覧、要約統計及び作図に用いた方法は、個別の治験総括報告書に記載した。

2.7.2.1.2.3　母集団 PK/PD 解析

母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析は、エフガルチギモド PH20 SC の開発を通して実施した。モデル解析より得た情報は開発過程での意思決定、用量選択及び添付文書での記載の裏づけに用いた（2.7.2.3.1、2.7.2.3.2）。

健康被験者及び gMG 被験者にエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC を投与したときの統合解析から得られた、全ての共変量を含む薬物動態モデル及び PK/PD モデル（gMG SC CTD 5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）を、CIDP 被験者を対象とした 1802 試験のデータを説明する母集団 PK/PD 解析の基本モデルとした（2.7.2.3.1）。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　薬物動態

2.7.2.2.1.1　CIDP 被験者での薬物動態

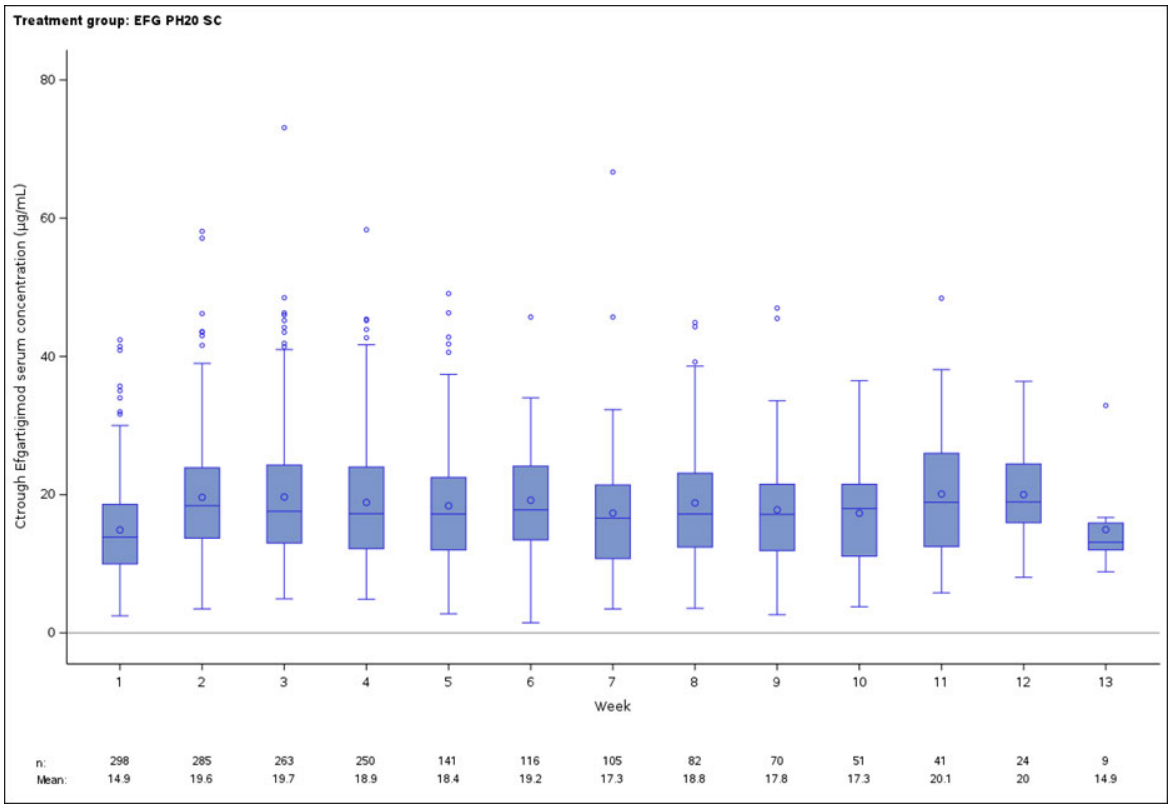
2.7.2.2.1.1.1　1802 試験

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときの 1 週間ごと（ステージ A）又は 4 週間ごと（ステージ B）の C_{trough} のボックスプロットを図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に示す。

エフガルチギモド C_{trough} の平均値（標準偏差）は、エフガルチギモド PH20 SC の投与開始 2 週間後から、ステージ A 及びステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群）の合計投与期間である 60 週間を通して安定しており、その値は 14.9 µg/mL（7.24）～20.1 µg/mL（9.64）の範囲であった。ステージ B のプラセボ群の被験者では、血清中エフガルチギモド濃度の平均値（標準偏差）は 4 週間以内に 0.267 µg/mL（0.365）まで減少し、その後定量限界（0.200 µg/mL）未満に減少した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.15.1、Table 14.2.15.3）。

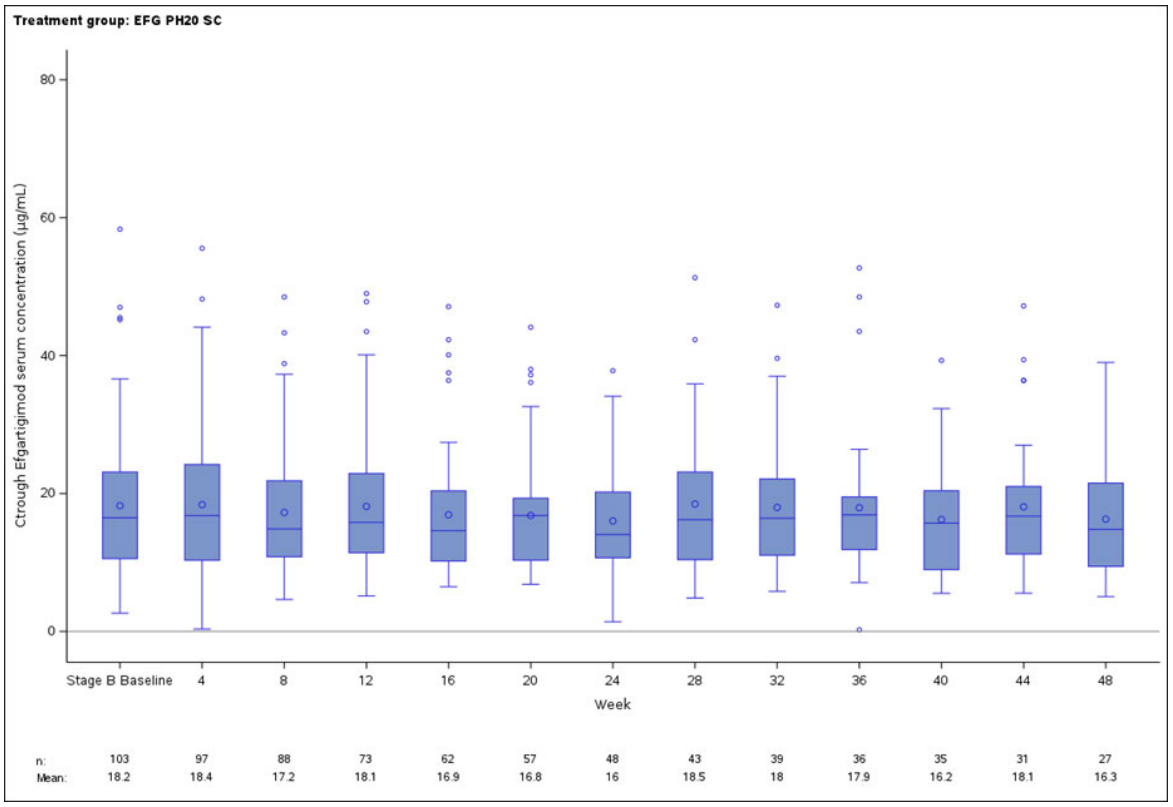
日本人被験者のサブセットで採取されたエフガルチギモド PH20 SC の初回投与後（n=12）及び 4 回目投与後（n=11）48～96 時間（T_{max} 付近）の血清中エフガルチギモド濃度は、それぞれ 23.2 µg/mL（10.3）及び 42.5 µg/mL（14.1）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.15.2）。

図 2.7.2-1　1802 試験ステージ A：CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の推移



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.15.1
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; C_{trough}=observed concentration immediately before administration of next dose; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IQR=interquartile range; n=number of participants for whom the observation was reported; PK=pharmacokinetic(s); rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: The solid line is the median. The large O indicates the mean and the small o indicates the outliers. The ends of the boxplot are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile.

図 2.7.2-2　1802 試験ステージ B：CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の推移



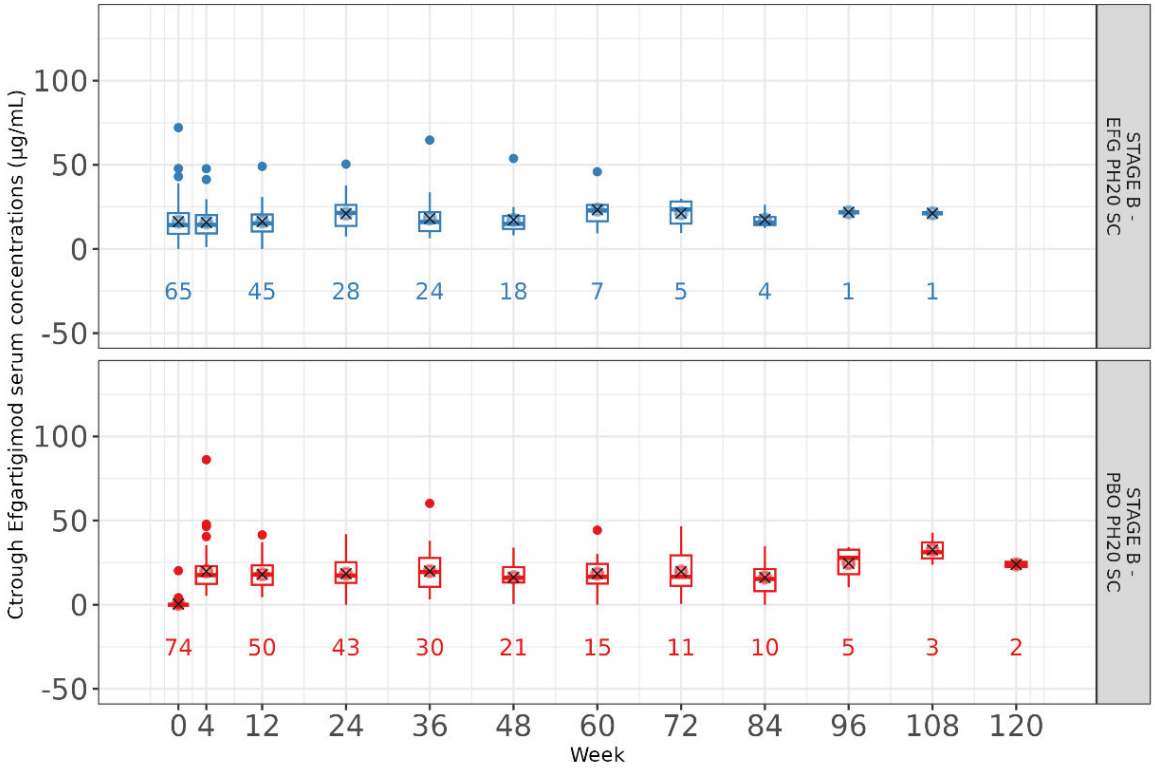
Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.15.3
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; C_{trough}=observed concentration immediately before administration of next dose; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IQR=interquartile range; n=number of participants for whom the observation was reported; PK=pharmacokinetic(s); rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: The solid line is the median. The large O indicates the mean and the small o indicates the outliers. The ends of the boxplot are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile.

2.7.2.2.1.1.2　1902 試験（中間解析 1）

1902 試験での薬物動態の評価は中間データに基づくものである（データカットオフ日：2023 年 4 月 14 日）。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を CIDP 被験者に週 1 回投与したときの C_{trough} のボックスプロットを図 2.7.2-3 に示す。

エフガルチギモドの C_{trough} の平均値（標準偏差）は試験期間を通じて安定していて、16.8 µg/mL（9.75）～19.4 µg/mL（9.58）の範囲であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.6.1）。

図 2.7.2-3　1902 試験：CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の推移



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.6.1
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; C_{trough}=efgartigimod concentration immediately before administration of next dose; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IQR=interquartile range; n=number of participants for whom the observation was reported; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); Stage B EFG PH20 SC=participants who received efgartigimod PH20 SC in Stage A and Stage B in the antecedent study ARGX-113-1802; Stage B PBO PH20 SC=participants who received efgartigimod PH20 SC in Stage A and placebo PH20 SC in Stage B in the antecedent study ARGX-113-1802.
Notes: The solid line is the median. The × indicates the mean, and the dots indicate the outliers. The ends of the box plot are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile. At week 4, there were 52 and 57 participants in the 1802 Stage B EFG PH20 SC and the 1802 Stage B PBO group, respectively.

2.7.2.2.2　薬力学的作用

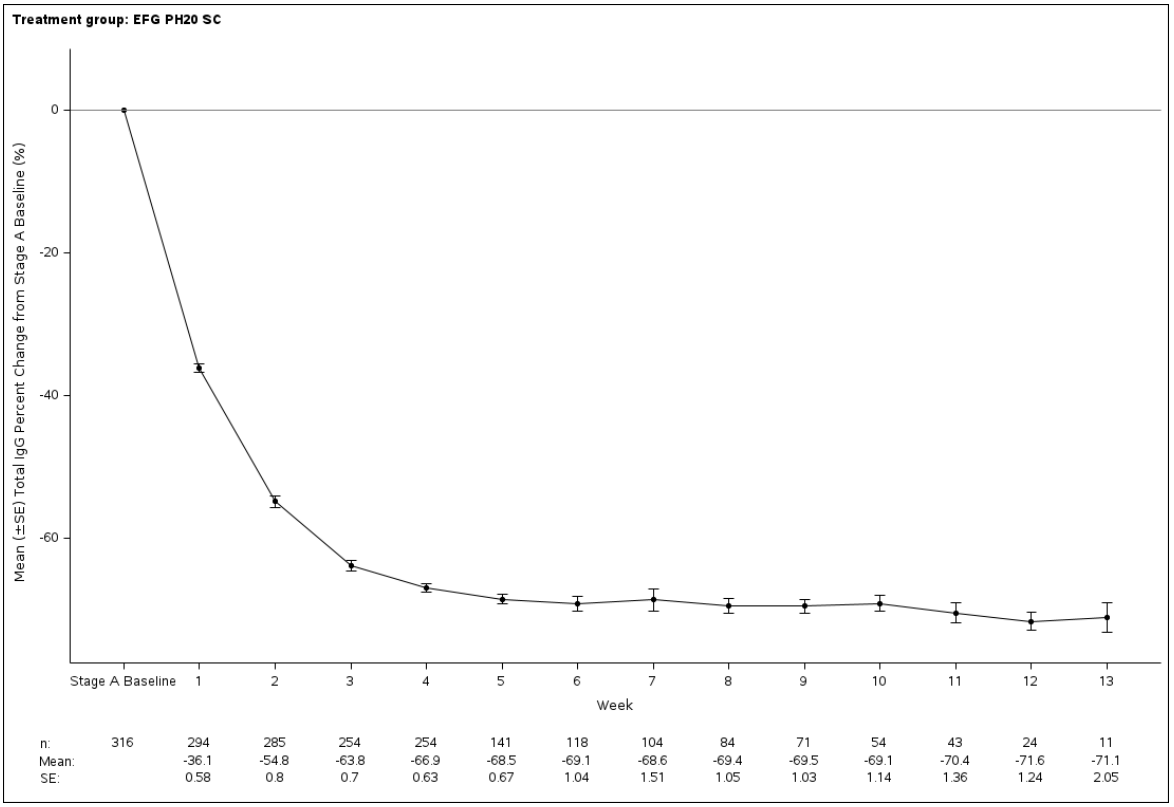
2.7.2.2.2.1　CIDP 被験者での薬力学的作用

2.7.2.2.2.1.1　1802 試験

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

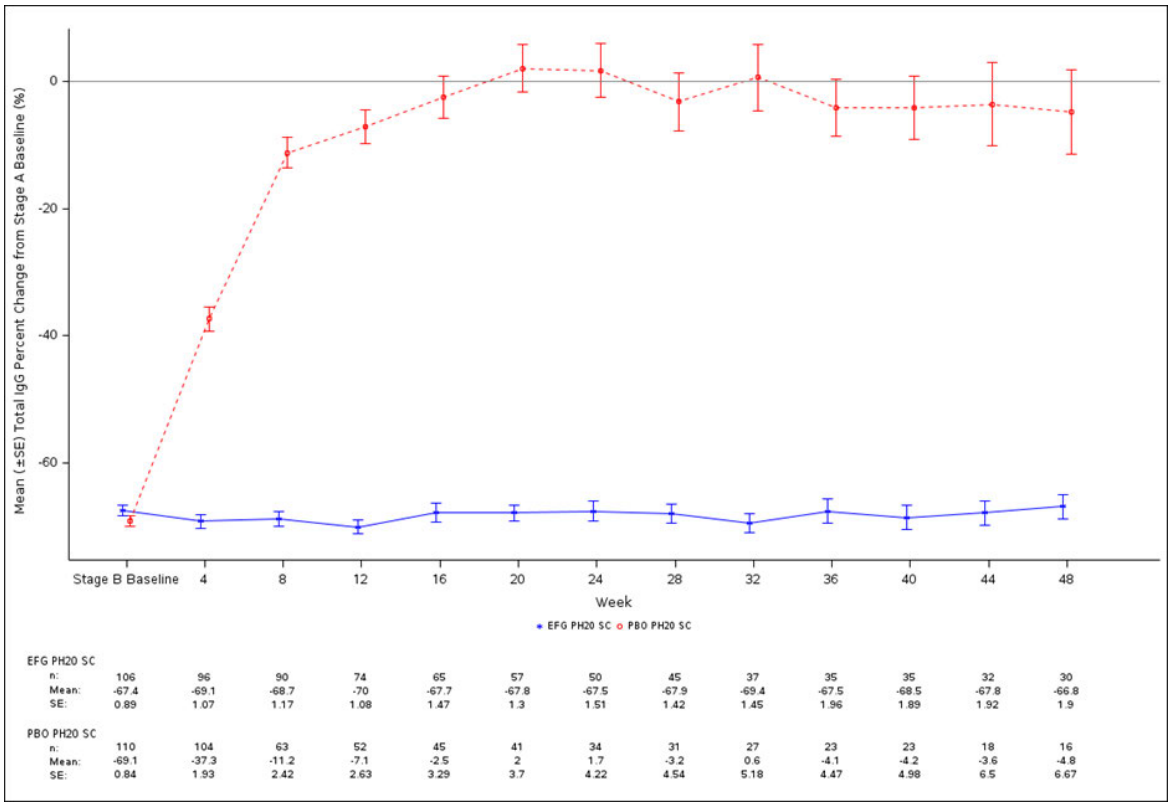
エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与により、総 IgG 濃度の平均値はステージ A の最初の 4 回の投与で減少し、最大減少に達した（図 2.7.2-4）。その後、総 IgG 濃度の平均変化率（標準誤差）はステージ A 及びステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群）を通して −66.8%（1.90）～−71.6%（1.24）の範囲であった（図 2.7.2-4、図 2.7.2-5）。ステージ B でプラセボ群に割り付けられた被験者では、総 IgG 濃度は Week 8 までにベースライン（ベースラインと比較して約 10%の減少）に戻った（図 2.7.2-5）。

図 2.7.2-4　1802 試験ステージ A：CIDP 被験者での総 IgG のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.4.3.1
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin γ; IMP=investigational medical product; n=number of participants for whom the observation was reported; PD=pharmacodynamic(s); PBO PH20 SC=placebo coformulated with rHuPH20 for SC administration; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: This study applies a once-weekly dosing schedule. If efgartigimod PH20 SC treatment is ceased, total IgG levels are starting to increase again. Therefore, samples taken more than 2 weeks after the last IMP administration are excluded from the analysis (post hoc). The analysis with all samples included is similar, but with more variability and presented in the CSR (Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Figure 20).

図 2.7.2-5　1802 試験ステージ B：CIDP 被験者での総 IgG のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移



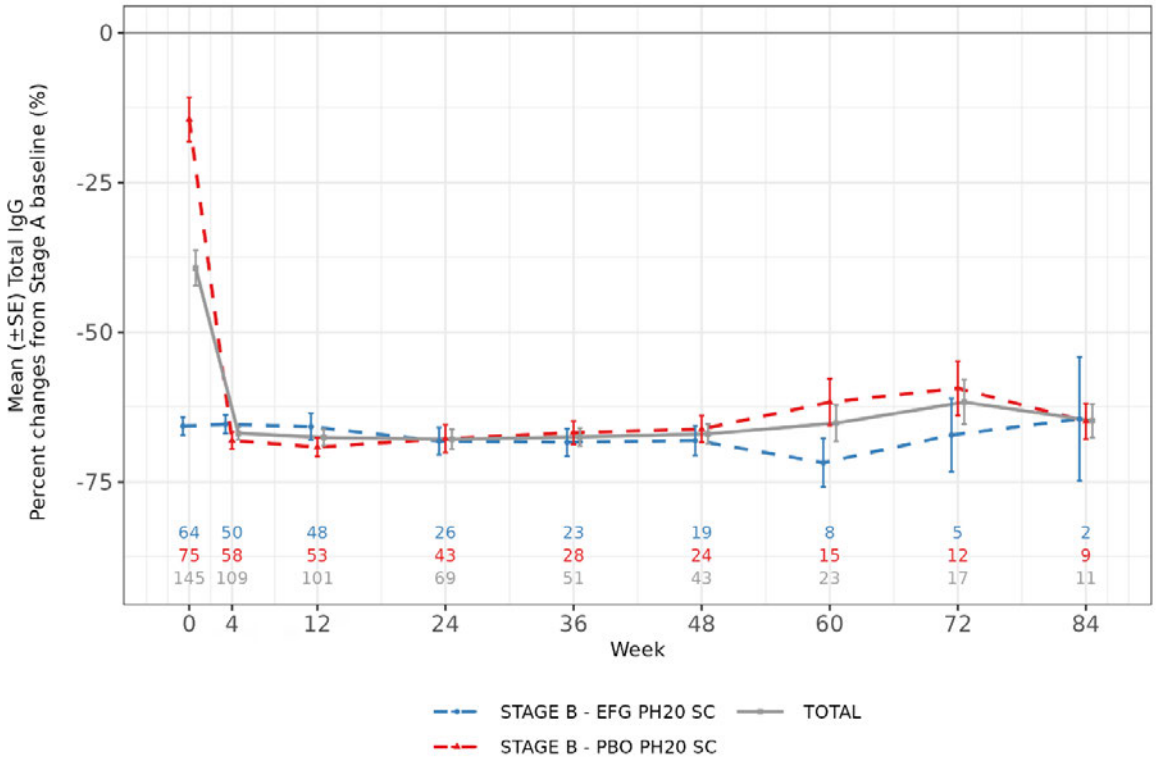
Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.4.3.2
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin γ; IMP=investigational medical product; n=number of participants for whom the observation was reported; PD=pharmacodynamic(s); PBO PH20 SC=placebo coformulated with rHuPH20 for SC administration; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: This study applies a once-weekly dosing schedule. If efgartigimod PH20 SC treatment is ceased, total IgG levels are starting to increase again. Therefore, samples taken more than 2 weeks after the last IMP administration are excluded from the analysis (post hoc). The analysis with all samples included is similar, but with more variability and presented in the CSR (Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Figure 21).

2.7.2.2.2.1.2　1902 試験（中間解析 1）

1902 試験での薬力学的作用の評価は中間データに基づくものである（データカットオフ日：2023 年 4 月 14 日）。

総 IgG 濃度は、週 1 回のエフガルチギモド PH20 SC 投与により一貫して減少していた。総 IgG のベースラインからの平均減少率は、1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC 投与を受けたグループとプラセボ投与を受けたグループで、Week 4 以降同様であった（図 2.7.2-6）。

図 2.7.2-6　1902 試験：CIDP 被験者での総 IgG のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.3.1
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin γ; IMP=investigational medical product; n=number of participants for whom the observation was reported; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); Stage B EFG PH20 SC=participants who received efgartigimod PH20 SC in Stage A and Stage B in the antecedent study ARGX-113-1802; Stage B PBO PH20 SC=participants who received efgartigimod PH20 SC in Stage A and placebo PH20 SC in Stage B in the antecedent study ARGX-113-1802.
Notes: This study applies a once-weekly dosing schedule. If efgartigimod PH20 SC treatment is ceased, total IgG levels are starting to increase again. Therefore, samples taken more than 2 weeks after the last IMP administration are excluded from the analysis (post hoc). The analysis with all samples included is similar, but more variability and is presented in the CSR (Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Figure 19).

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　母集団 PK/PD 解析

母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーションは、CIDP 患者でのエフガルチギモド PH20 SC の開発を裏づけるために実施した。

健康被験者及び gMG 被験者にエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC を投与したときの薬物動態及び薬力学的作用（総 IgG）を説明する母集団 PK/PD モデル（gMG SC CTD 2.7.2.3.1、5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）を、CIDP 被験者を対象とした 1802 試験のデータを説明する基本モデルとして使用した。この母集団 PK/PD 解析では、これまでに同定された共変量の再評価を行った（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD）。

母集団薬物動態モデル

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

統計学的に有意な共変量として、体重［クリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V1）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2/V3）に対して］、eGFR（CL に対して）、及び性別（V1 に対して）の共変量効果が確認された。さらに、エフガルチギモドの生物学的分析法として、[redacted] [redacted]で使用された ECLIA 法と [redacted] 社で使用された [redacted] 法による結果の違いを説明するため、個々のエフガルチギモド濃度の予測値に補正を加えた（5.3.1.4, ARGX-PTBA-0674）。

最終薬物動態モデルの全てのパラメータの推定精度は高く、相対標準誤差（RSE）%は、全ての構造パラメータで32%以下、ランダム効果パラメータで36%以下であった。最終のパラメータ推定値及びその精度を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2　CIDP 被験者での最終母集団薬物動態モデルパラメータの推定値

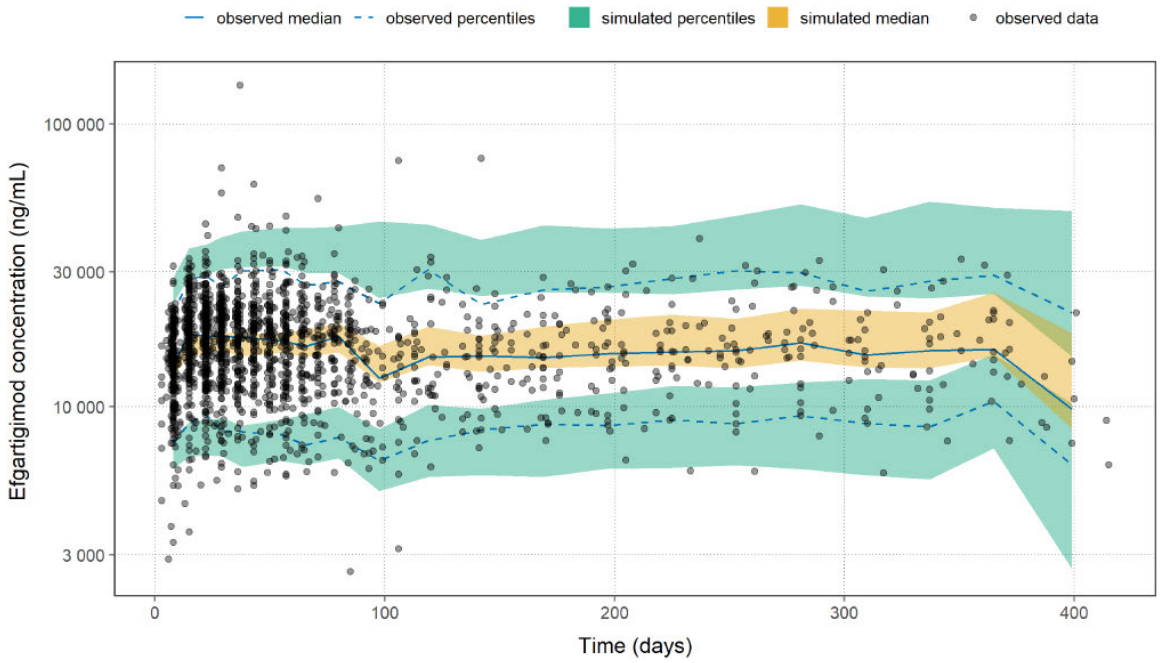
Parameter name	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**95% CI**
CL (L/h)	0.134	0.00253	1.9	0.129-0.139
V1 (L)	4.22	0.0913	2.2	4.04-4.39
Q2 (L/h)	0.00341	0.000158	4.6	0.00310-0.00372
V2=V3 (L)	6.69	0.132	2.0	6.43-6.94
Q3 (L/h)	0.202	0.0105	5.2	0.182-0.223
k_a (1/h)	0.0201	0.000696	3.5	0.0188-0.0215
F (-)	0.765	...	...	...
DUR=1 (h)	17.4	...	...	...
DUR=2 (h)	4.05	...	...	...
Fraction subjects with DUR=1	0.467	...	...	...
Weight effect on CL	0.721	0.0681	9.4	0.588-0.855
eGFR effect on CL	0.585	0.0820	14	0.424-0.745
Weight effect on V1	0.264	0.0841	32	0.0994-0.429
Weight effect on V2/V3	0.590	0.0703	12	0.452-0.728
Sex effect on V1	0.767	0.0357	4.7	0.697-0.837
Bioanalytical assay factor	0.820	0.0455	5.5	0.731-0.909
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 CL	0.0309	0.00456	15	17.7
ω^2 V1	0.0958	0.0341	36	31.7
ω^2 V2/V3	0.0538	0.00844	16	23.5

Parameter name	Estimate	SE	RSE (%)	95% CI
ω^2 k_a	0.175	0.0227	13	43.7
Residual error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
σ^2 add error (on log scale)	0.302	0.00553	1.8	-

Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Table 7.3:8
Add=additive; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CL=clearance; CV=coefficient of variation; DUR=zero-order duration; eGFR=estimated glomerular filtration rate; F=bioavailability; k_a=absorption rate constant; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); Q=intercompartmental clearance; RSE=relative standard error; V1=central volume of distribution; V2/V3=peripheral volume of distribution; η=random effect for interindividual variability; ω^2=variance of η
Note: %CV for random effects is calculated as $\sqrt{\exp(\omega^2) - 1} \times 100$ and for proportional residual error as 100σ.

1802 試験のデータの 5、50 及び 95 パーセンタイル値とシミュレーションから得られたそれぞれの 95%信頼区間が一致していることから、薬物動態モデルは 1802 試験データの中心傾向とばらつきを記述できていると考えられた（図 2.7.2-7）。これにより、CIDP 被験者での薬物動態モデルの予測性能が確認された。

図 2.7.2-7　1802 試験：CIDP 被験者での血清中エフガルチギモド濃度に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Figure 11.2.36
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
Notes: Time=0 is baseline Stage A. Gray dots represent observations; blue solid line represents observed median; blue dashed lines represent percentiles of observations; yellow area represents confidence intervals for the predicted median; green areas represent confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 90% (5th-95th percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 95%.

母集団薬物動態／総 IgG モデル

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

最終薬物動態／総 IgG モデルにより、1802 試験のプラセボ群及びエフガルチギモド PH20 SC 群の双方で CIDP 被験者の総 IgG 濃度及び総 IgG 減少が十分に説明可能であった。最終薬物動態／総 IgG モデルの全てのパラメータの推定精度は高く、RSE%は、全ての構造パラメータで 15%以下、ランダム効果パラメータで 42%以下であった。最終のパラメータ推定値及びその精度を表 2.7.2-3 に示す。

共変量解析の結果、過去に健康被験者及び gMG 患者用に構築した全ての共変量を含むモデルで存在していた共変量効果や、追加で検討した民族や人種の共変量効果は、いずれも CIDP 被験者では有意ではなかった。最終モデルでは、1802 試験の各治療ステージ及び各投与群での総 IgG をより良く説明できるように、ステージ A ベースラインで観察された総 IgG を、総 IgG ベースラインの共変量として追加した。

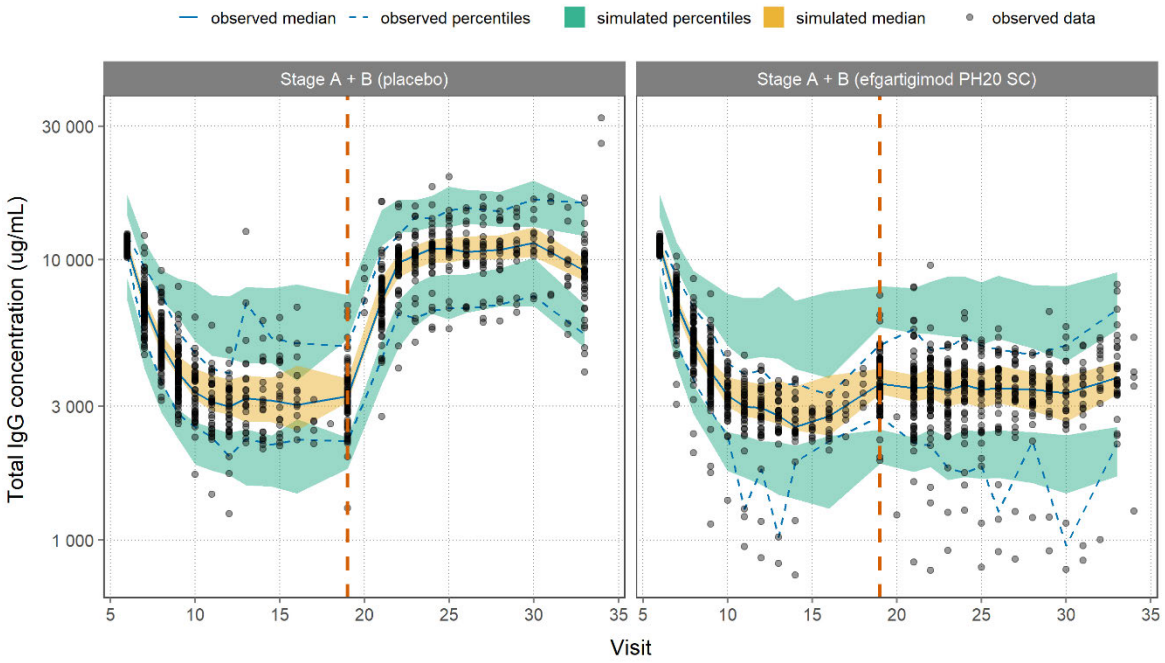
表 2.7.2-3　CIDP 被験者での最終母集団薬物動態／総 IgG モデルパラメータの推定値

Parameter name	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**95% CI**
BL (µg/mL)	11900	129	1.1	11600-12100
k_{out} (1/h)	0.00179	0.0000771	4.3	0.00164-0.00194
E_{max} (-)	4.97	...	...	...
EC_{50} (ng/mL)	30400	2020	6.6	26500-34400
K_{eo} (1/h)	0.0430	0.00647	15	0.0303-0.0556
Baseline total IgG effect on BL	0.873	0.0457	5.2	0.784-0.963
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 BL	0.0167	0.00701	42	13.0
ω_{xy} BL x EC_{50}	0.0424	0.0137	32	35.6
ω^2 EC_{50}	0.611	0.178	29	91.7
ω_{xy} BL × k_{out}	0.0348	0.0104	30	49.6
ω_{xy} EC_{50} × k_{out}	0.300	0.107	36	60.6
ω^2 k_{out}	0.256	0.0639	25	54.0
ω^2 BL-Stage	0.0129	0.00366	28	11.4
Residual error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
σ^2 proportional error total IgG	0.0147	0.00217	15	12.1

Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Table 7.4:10
BL=baseline; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CV=coefficient of variation; EC_{50}=half-maximal effective concentration/potency; E_{max}=maximal effect; IgG=immunoglobulin γ; k_{eo}=effect compartment rate constant; k_{out}=elimination rate; RSE=relative standard error; η=random effect for interindividual variability; ω^2=variance of η
Notes: CV for random effects calculated as 100sqrt(exp(ω^2) – 1); The correlation coefficient for the covariance element (reported in the %CV column) is calculated as 100%·($\omega_{covariance1x2}$)/(sqrt(exp($\omega^2$1) – 1) × sqrt(exp(ω_2^2) – 1)).

最終薬物動態／総 IgG モデルにより、ステージ B でプラセボに切り替えた被験者を含め、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与された CIDP 被験者の総 IgG の中心傾向とばらつきが記述できていることが、predicted-corrected visual predictive check により確認された（図 2.7.2-8）。

図 2.7.2-8　1802 試験：CIDP 被験者での総 IgG 濃度に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Figure 11.2:74
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; IgG=immunoglobulin γ
Notes: Data obtained from the final PK/total IgG model including ~70% of the PK and total IgG data of ARGX-113-1802.
Gray dots represent observations; blue solid line represents the observed median; blue dashed lines represent percentiles of observations; yellow area represents confidence intervals for the predicted median; green areas represent CIs for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 90% (5th-95th percentile). CIs represent a CI of 95%. Visit refers to the numbered study visits. The “End-of-study/Early discontinuation” and “Follow-Up” visits were manually changed to visit 33 and 34, respectively.

2.7.2.3.2　用量設定の根拠

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（Querol, 2017; Zinman, 2005; Hahn, 1996; Yan, 2000）。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）を達成することを目標に選択された。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の用量の設定は、健康被験者及び gMG 患者を対象とした過去の臨床試験に基づくものである。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したとき、総 IgG はほぼ最大減少に達し、それ以上の用量では総 IgG 減少に有意差は認められなかった（gMG IV CTD 2.7.2.3.9）。

2001 試験（gMG 被験者）及び 1907 試験（健康被験者）の結果に基づき、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回の投与は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同程度の総 IgG 減少をもたらした（gMG SC CTD 2.7.2 2.2.2.1、2.7.2.2.2.1.2）。

エフガルチギモド PH20 SC の固定用量 1000 mg の妥当性は、さらに、母集団 PK/PD モデリングでも示された（gMG SC CTD 2.7.2.3.2）。

CIDP のような持続性の自己免疫疾患には、病原性 IgG の抑制を維持するため連続投与レジメンが適切であると考えられた。週 1 回の投与レジメンは、最大減少に近い総 IgG 濃度を一貫して維持し、それが好ましい臨床的有効性アウトカムと関連することが示された。さらに、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の安全性及び有効性のプロファイルは、承認済みの gMG の適応で十分に確立されている。

1802 試験の結果、CIDP 被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回の連続投与は、健康被験者及び gMG 被験者で見られたのと同様な総 IgG の減少をもたらすことが示され、目標とする最大に近い薬力学的作用を達成することが確認された。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合致しており、安全性及び忍容性プロファイルも良好であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR）。1802 試験のステージ A では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回の投与頻度で投与した結果、最初の 4 週間で総 IgG が減少し、最大減少が認められた。このような総 IgG の減少は、臨床効果の速やかな発現と同時に認められた。ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC が投与された被験者では、総 IgG の減少が持続し、臨床効果が維持されており、総 IgG が 8 週間以内にベースラインに復していたプラセボ群の被験者に比べて再発のない期間が長かった。さらに、総 IgG 減少及びエフガルチギモドの薬物曝露の四分位グループ間で、臨床的悪化までの時間に差は認められなかった。また、エフガルチギモドの薬物曝露の増大及び総 IgG 減少の増大に伴う有害事象や特に注目すべき有害事象（AESI）の発現の増加傾向は認められなかった。

以上より、CIDP 患者では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回連続投与するレジメンが適切と考えられる。

2.7.2.3.3　用量比例性

エフガルチギモド PH20 SC の用量比例性は gMG SC CTD 2.7.2.3.4 で説明されている。

エフガルチギモドを 750～1750 mg の用量範囲で（rHuPH20 と混合して）単回皮下投与したとき、エフガルチギモドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に用量比例性からの逸脱を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.2.3.4　薬物動態の蓄積性と時間依存性

エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回計 4 回投与後の蓄積性と時間依存性は gMG SC CTD 2.7.2.3.5 で説明されている。

薬物動態

エフガルチギモド PH20 SC の蓄積性は、CIDP 被験者でも限定的であり、1802 試験及び 1902 試験の治療期間を通して C_{trough} は一定であった。

薬力学的作用

総 IgG 減少の推移と大きさは、試験間及び対象集団間で一貫していた。

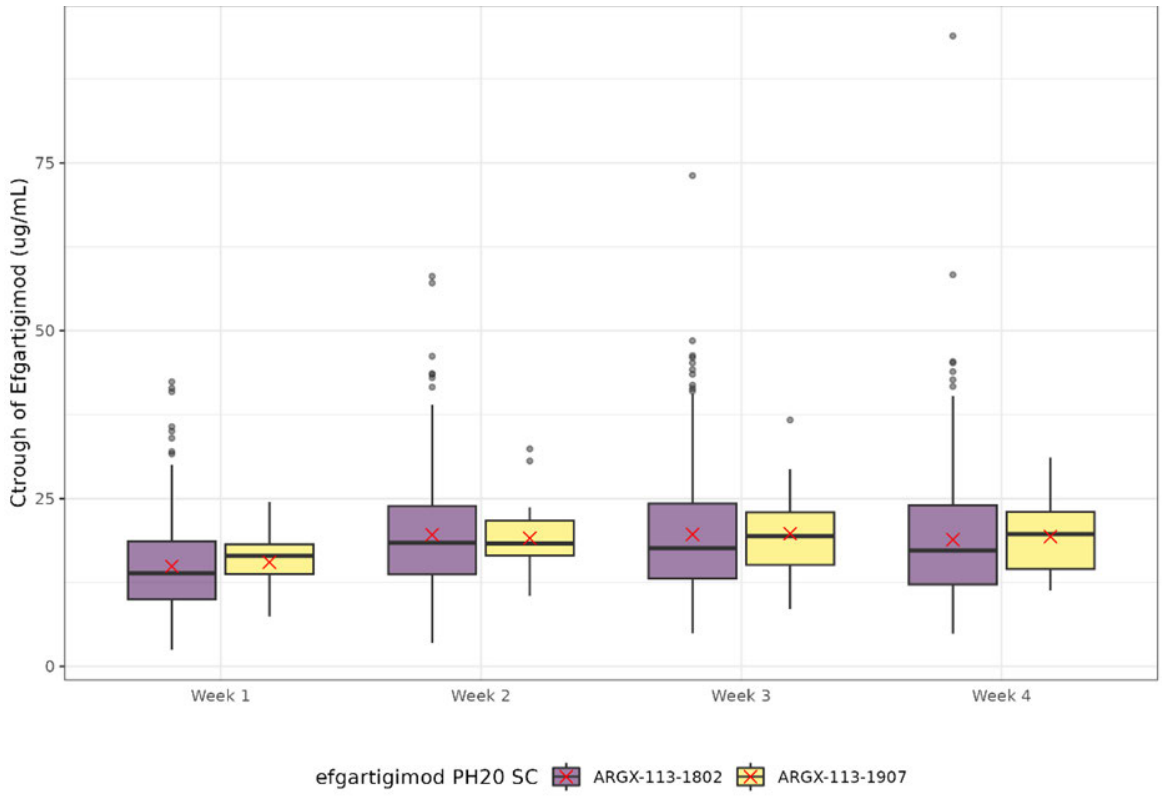
総 IgG 濃度の平均値は、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の初回投与後に減少し始め、1 週間後には CIDP 被験者（1802 試験）、健康被験者（1907 試験）及び gMG 被験者（2001 試験）で総 IgG 減少率が 36～40%に達した。総 IgG は週 1 回の投与ごとにさらに減少し、Week 3 には減少率が 60%超となり、その後投与期間の終わりまで維持されていた。総 IgG の最大減少は、4 回目のエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与の 1 週間後に見られた（図 2.7.2-4）。総 IgG の平均値は、最後のエフガルチギモド PH20 SC 投与の 8 週間後にベースライン値（約 10%の減少）に戻った（1802 試験のステージ B のプラセボ群、図 2.7.2-5）。健康被験者（1907 試験）及び gMG 被験者（2001 試験）でも、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の投与終了後に同様の総 IgG のベースライン値への回復が観察された。

2.7.2.3.5　CIDP 被験者と健康被験者の比較

薬物動態

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモドの薬物動態プロファイルを評価したところ、薬物動態プロファイルは CIDP 被験者と健康被験者で同様であることが示唆された（図 2.7.2-9）。

図 2.7.2-9　CIDP 被験者及び健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{trough} のボックスプロット



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5, and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.15.1

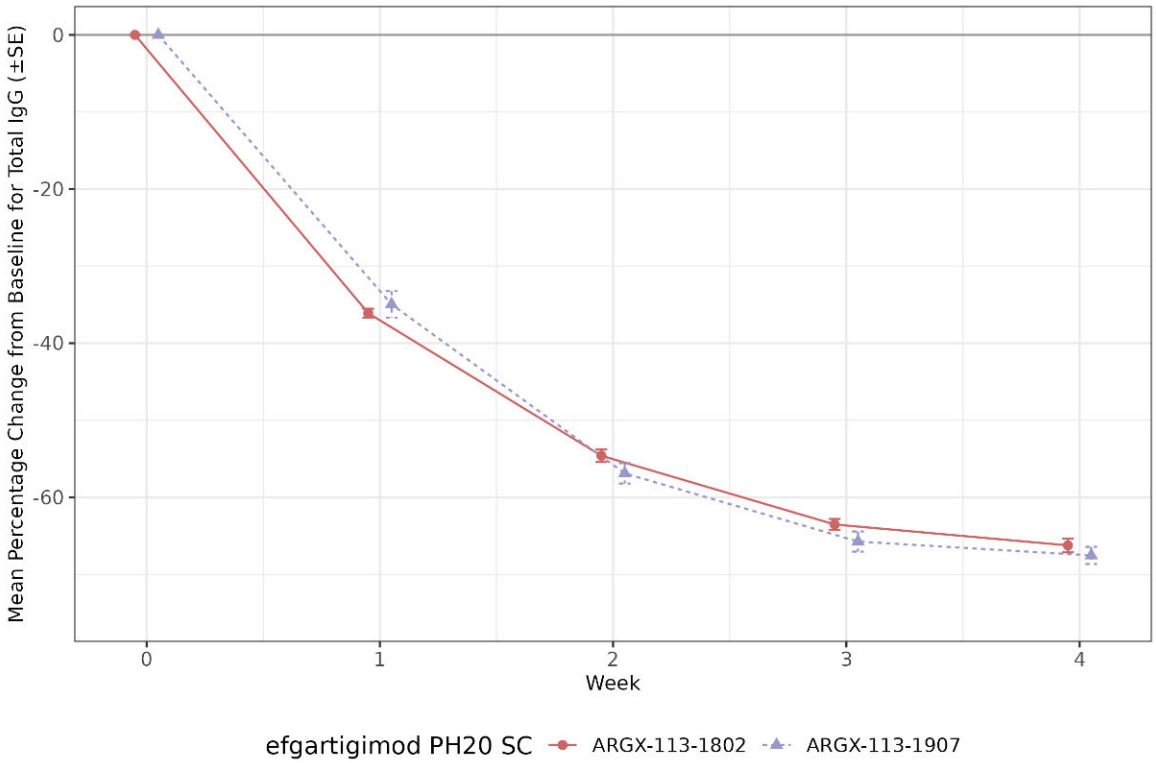
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; C_{trough}=observed concentration immediately predose at weeks 1, 2, 3, and 4 after administration of efgartigimod PH20 SC 1000 mg at weeks 0, 1, 2, and 3; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IQR=interquartile range; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: The solid horizontal line is the median; the red symbol is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value within 1.5 IQR of the upper quartile. The gray circles indicate the outliers.

さらに、健康被験者及びgMG被験者の最終薬物動態モデルのパラメータ推定値とCIDP被験者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（差は5%未満）（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Table 11.1:18）。

薬力学的作用

エフガルチギモドPH20 SC 1000 mgを週1回投与したとき、総IgG減少の推移はCIDP被験者と健康被験者で同様であり、エフガルチギモドPH20 SCの初回投与から4週間後に最大減少に達した（図 2.7.2-10）。試験及び対象集団を問わず、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mgを週1回計4回投与したときの総IgG減少率は60～70%の範囲であった。

図 2.7.2-10　CIDP被験者及び健康被験者にエフガルチギモドPH20 SC 1000 mgを週1回計4回投与したときの総IgGのベースラインからの平均変化率



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.3.1, and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.16.1

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin γ; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: Doses were administered at weeks 0, 1, 2, and 3. Week 0 refers to study baseline (for ARGX-113-1802: Stage A baseline).

CIDP 被験者の総 IgG 濃度は、エフガルチギモドの薬物動態の結果と同様に、健康被験者及び gMG 被験者を対象とした過去の試験と同様の範囲であった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Section 7.3）。健康被験者及び gMG 被験者の最終薬物動態／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、EC_{50} 及び k_{out} はモデル間で同様であった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Table 11.1:22）。エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときの総 IgG の減少は、CIDP 被験者、健康被験者及び gMG 被験者間で同様であった。

2.7.2.3.6　個体間変動

母集団薬物動態解析では、体重（CL、V1 及び V2/V3 に対して）、eGFR（CL に対して）及び性別（V1 に対して）について統計学的に有意な共変量効果が確認された。最終薬物動態モデルパラメータ CL、V1 及び V2/V3 の変動は軽度から中程度で、変動係数（%CV）はそれぞれ 17.7%、31.7%及び 23.5%であった（表 2.7.2-2）。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したとき、エフガルチギモド濃度の C_{trough} の被験者間変動は中程度であり、経時的な変動係数は 34.4～59.6%の範囲であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.15.1、Table 14.2.15.3）。

CIDP 被験者の最終母集団薬物動態／総 IgG モデルでは、総 IgG のベースライン濃度及び EC_{50} の変動係数はそれぞれ 13.0%及び 91.7%であった（表 2.7.2-3）。

2.7.2.3.7　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 被験者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）。

2.7.2.3.7.1　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、臨床的に重要なものではない。

体重がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響は、母集団薬物動態／総 IgG モデル解析で評価した。最終母集団薬物動態モデルで、体重は統計学的に有意な共変量であり、体重の増加に伴って CL は増加し、薬物曝露は減少した（2.7.2.3.1）。1802 試験で体重が 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値である被験者に、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときの AUC_{ss} をシミュレーションした。1802 試験の中央値である体重 79.6 kg の基準被験者と比較すると、体重 52.7 kg（5 パーセンタイル値）の被験者の AUC_{ss} は相対的に+34.7%（90%信頼区間：+23.9%, +46.8%）増加し、体重 114.0 kg（95 パーセンタイル値）の被験者の AUC_{ss} は相対的に−22.8%（90%信頼区間：−15.8%, −29.0%）減少する（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Table 7.3:9）。

母集団薬物動態／総 IgG モデルでは、体重は統計学的に有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1）。また、初めての臨床的悪化までの時間で評価したエフガルチギモド PH20 SC の効果は、異なる体重カテゴリー間で一貫しており、全体での効果と同様であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Figure 16）。

2.7.2.3.7.2　年齢

1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC が投与された CIDP 被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は、ステージ A（n=322）で 56.0 歳（20.0, 82.0）、ステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群、n=111）で 56.0 歳（22.0, 82.0）であり、大部分の被験者は 18 歳以上 65 歳未満であった（ステージ A の 76.7%、ステージ B の 77.5%）。

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 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。

2.7.2.3.7.3　出生時の性別

1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者は男性の方が多かった［ステージ A で 64.6%、ステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群）で 65.8%］。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。

母集団薬物動態モデルで、性別は V1 に対する統計学的に有意な共変量であった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Section 7.3.3）。1802 試験のデータセットに基づくと、男性被験者に対する女性被験者の AUC_{ss} の比の中央値（90%信頼区間）は 1.09（1.03, 1.15）であった。個体間変動及びパラメータ推定値の不確実性を考慮した 10000 のデータセットを用いたシミュレーションでは、10000 個の比の中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値（括弧内は 90%信頼区間）は、それぞれ 1.13（1.08, 1.18）、1.06（1.02, 1.11）及び 1.19（1.14, 1.25）であった。この比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲に含まれ、観察された差は臨床的に重要ではないと考えられる。さらに、女性の薬物曝露がわずかに高いのは、CL に対して確認された体重の影響（2.7.2.3.7.1）と考えられる。

2.7.2.3.7.4　人種と民族

1802 試験のステージ A でエフガルチギモド PH20 SC を投与された CIDP 被験者 322 名のうち、最も多い人種は白人（65.5%）であり、27.6%はアジア人、18.0%が中国人、7.5%が日本人であった。最も多い民族カテゴリーは「非ヒスパニック／非ラテン系」であった（89.4%）。ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者集団でも、人種及び民族は同様の分布が認められた。

エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす人種及び民族の影響は、母集団 PK/PD 解析で評価した。CIDP を有する中国人被験者及び日本人被験者、並びにその他の人種及び民族は、CL に対して有意な共変量ではなかった。また、母集団薬物動態／総 IgG モ

デルでも、中国人 CIDP 被験者又は日本人 CIDP 被験者、若しくはその他の人種カテゴリーの有意な影響は認められなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Table 11.1:17、Table 11.1:20）。

日本人被験者のサブセットで、エフガルチギモド PH20 SC の 4 回目投与後 48～96 時間（T_{max} 付近）に測定されたエフガルチギモド濃度は、外国人健康被験者（gMG SC CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5）及び外国人 gMG 被験者（gMG SC CTD 5.3.5.2, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.4.1）で過去に測定された濃度と同様のレベルであった。

2.7.2.3.7.5　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（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Section 7.3.4）。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与するシミュレーションの結果、eGFR が中央値 105.0 mL/min/1.73m^{2}の基準 CIDP 被験者と比較して、eGFR が 76.4 mL/min/1.73m^2（1802 試験の 5 パーセンタイル値）の被験者では、AUC_{ss}が+20.4%（90%信頼区間：+12.9%, +29.1%）高く、eGFR が 137.0 mL/min/1.73m^2（1802 試験の 95 パーセンタイル値）の被験者では AUC_{ss}が−14.4%（90%信頼区間：−8.3%, −19.8% ）低いと推定された。

eGFR 値のカテゴリー別の評価でも同様の結果が認められた。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、AUC_{ss} が 21%（90%信頼区間：+13%, +30%）高いと推定された。個体間変動及びパラメータ推定値の不確実性を考慮した 10000 の複製データセットを用いたシミュレーションでは、10000 個の比の中央値、5 パーセンタイル値及び 95%パーセンタイル値（括弧内は 90%信頼区間）は、それぞれ 1.21（1.14, 1.27）、1.11（1.05, 1.18）及び 1.31（1.23, 1.38）と推定された（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Section 7.3.4）。

CIDP 患者での結果は、gMG 患者を対象とした以前の解析結果（gMG SC CTD 2.7.2.3.8.5）と合致していた。ベースラインでの軽度腎機能障害は、エフガルチギモドの全般的な安全性プロファイルには影響を及ぼさなかった（2.7.4.5.1.5.2）。

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。

2.7.2.3.7.6　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。

肝機能のマーカーは、母集団 PK/PD 解析で潜在的な共変量として評価した。全ての共変量を含むモデルでは、健康被験者及び gMG 被験者の薬物動態／総 IgG モデルの共変量として AST 及び ALP が同定されたが、1802 試験の CIDP 被験者のモデルではいずれも有意ではなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD）。CIDP の最終母集団薬物動態モデルでは、CL に対するアルブミンの影響は統計学的に有意ではなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Section 7.3.2）。

2.7.2.3.8　外因性要因（薬物相互作用）

2.7.2.3.8.1　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 減少に及ぼす rHuPH20 の影響は認められなかった（gMG SC CTD 2.7.1.3.1）。

1802 試験では、CIDP の治療薬の併用は禁止されていた。

エフガルチギモドは FcRn への親和性を高めた修飾ヒト IgG1 Fc フラグメントであり、野生型 Fc フラグメントと比較して中性及び酸性両 pH 条件下でのヒト FcRn との親和性が有意に高くなっている（gMG IV CTD 2.6.2.2.2.1）。

FcRn への結合親和性が増強されていない抗体医薬品はエフガルチギモドと FcRn 受容体の結合に影響しないと予想され、そのため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。

IVIg がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響は、hFcRn 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）。

2.7.2.3.8.2　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。

gMG IV CTD 2.7.2.3.8.2 で説明したように、抗体医薬品をエフガルチギモド PH20 SC の最終投与の 2 週間後以降に投与する場合には、抗体医薬品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。

2.7.2.3.9　日本人での薬物動態及び薬力学的作用

日本人 CIDP 患者でのエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態及び薬力学的作用は、国際共同試験である 1802 試験及び 1902 試験で評価した。1802 試験では、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた 24 名の日本人被験者、ステージ B ではエフガルチギモド PH20 SC 群 10 名及びプラセボ群 8 名の日本人被験者が解析対象となった。1802 試験のステージ B ではランダム化治療中止の試験デザインのため、日本人被験者数が減少することに注意が必要である。1902 試験では 16 名の日本人被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与さ

れ、うち11名から薬物動態及び薬力学的作用のデータが得られた。残りの5名の被験者は、生物学的分析データのカットオフ日である2023年4月14日より後に本試験に参加したため、利用可能なデータが得られなかった。

1802試験及び1902試験の日本人／外国人別の部分集団解析の結果は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis及び5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysisにそれぞれ示した。

さらに、1802試験でエフガルチギモドPH20 SCの投与を受けた日本人と外国人被験者での薬物動態及び薬力学的作用の差の可能性について、母集団PK/PD解析で評価した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024 addendum）。

2.7.2.3.9.1　薬物動態

2.7.2.3.9.1.1　1802試験

ステージA及びステージBでエフガルチギモドPH20 SC 1000 mgを週1回投与したときのC_{trough}の平均値（標準偏差）の推移を日本人／外国人別に表 2.7.2-4及び表 2.7.2-5に示す。

日本人被験者のエフガルチギモドC_{trough}の平均値（標準偏差）は、エフガルチギモドPH20 SCの投与開始2週間後（Week 2）から投与期間中を通して安定していた。ステージBのプラセボ群の日本人被験者では、血清中エフガルチギモド濃度の平均値（標準偏差）はエフガルチギモドPH20 SCの最終投与の4週後には<0.2 µg/mL（0.14）となり、その後は定量限界未満であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.15.3）。

個々の日本人被験者のC_{trough}の値は、概ね外国人被験者の値の範囲内であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.15.1、Table 14.2.15.3、Non-Japanese Table 14.2.15.1、Table 14.2.15.3）。

また、日本人被験者のサブセットで測定されたエフガルチギモドPH20 SCの初回投与後及び4回目投与後48～96時間（T_{max}付近）の血清中エフガルチギモド濃度は、過去の試験において外国人健康被験者及び外国人gMG被験者で測定された濃度と同様のレベルであった（表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-4　1802試験ステージA：エフガルチギモドPH20 SC 1000 mgを週1回投与したときのエフガルチギモドC_{trough}の平均値（標準偏差）の推移－日本人／外国人別（PK-A analysis set）

	EFG PH20 SC			
	Japanese (N=24)		Non-Japanese (N=297)	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Stage A baseline	24	BLQ (NC)	289	BLQ (NC)
Week 1	24	16.1 (6.57)	274	14.8 (6.95)
Week 2	24	22.6 (9.21)	261	19.3 (8.45)
Week 3	23	22.8 (12.7)	240	19.4 (9.25)
Week 4	22	19.6 (9.30)	228	18.8 (10.0)
Week 5	9	23.1 (8.82)	132	18.1 (8.29)
Week 6	6	17.5 (4.02)	110	19.3 (9.84)

Visit	EFG PH20 SC			
	Japanese (N=24)		Non-Japanese (N=297)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 7	5	19.4 (4.86)	100	17.2 (9.05)
Week 8	5	18.7 (3.79)	77	18.8 (9.18)
Week 9	4	20.7 (4.00)	66	17.6 (9.04)
Week 10	3	20.2 (8.68)	48	17.1 (7.62)
Week 11	3	24.5 (5.35)	38	19.7 (9.86)
Week 12	2	22.3 (6.29)	22	19.8 (7.04)
Week 13	0	NA	9	14.9 (7.24)
Safety FU after Stage A	4	0.699 (0.367)	30	0.726 (0.863)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.15.1 and Non-Japanese Table 14.2.15.1
Efgartigimod concentrations in µg/mL. BLQ=below the limit of quantification (<0.2 µg/mL); C_{trough}= observed concentration immediately before administration of next dose; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; FU=follow up; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not assessable; NC=not calculated; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly).

表 2.7.2-5　1802 試験ステージ B：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の平均値（標準偏差）の推移－日本人／外国人別（PK-B analysis set）

Visit	EFG PH20 SC			
	Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=101)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Stage B baseline	10	22.0 (11.3)	93	17.8 (9.78)
Week 4	10	21.1 (9.61)	87	18.1 (10.4)
Week 8	8	22.1 (7.83)	80	16.8 (9.13)
Week 12	6	20.6 (7.14)	67	17.9 (9.67)
Week 16	5	22.3 (8.83)	57	16.4 (8.96)
Week 20	5	22.2 (8.49)	52	16.3 (8.24)
Week 24	4	24.9 (9.03)	44	15.2 (7.36)
Week 28	3	25.0 (10.1)	40	18.0 (10.2)
Week 32	3	25.6 (8.92)	36	17.3 (9.39)
Week 36	3	20.1 (21.8)	33	17.7 (9.74)
Week 40	3	21.7 (9.23)	32	15.7 (8.07)
Week 44	3	25.6 (9.33)	28	17.2 (10.1)
Week 48	3	26.7 (10.7)	24	15.0 (7.05)
Safety FU after Stage B	2	0.651 (0.0891)	4	0.921 (1.36)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.15.3 and Non-Japanese Table 14.2.15.3
Efgartigimod concentrations in µg/mL. C_{trough}= observed concentration immediately before administration of next dose; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; FU=follow up; N=number of participants per arm in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly).

表 2.7.2-6　1802 試験の日本人被験者サブセットで測定された T_{max} 付近のエフガルチギモド濃度の平均値（標準偏差）と過去の試験の外国人被験者で報告された C_{max} 濃度との比較

	ARGX-113-1802, Stage A Participants with CIDP			ARGX-113-2002, Cycle 1 Participants with gMG			ARGX-113-1907 Healthy participants		
		Japanese (N=24)			Non-Japanese (N=150)			Non-Japanese (N=26)	
Visit	Timepoint	n	Mean (SD)	Timepoint	n	Mean (SD)		n	Mean (SD)
Week 0	48-96H	12	23.2 (10.3)	48H	7	29.2 (13.3)	-		
Week 3	48-96H	11	42.5 (14.1)	48H	9	48.6 (16.5)	48H	26	43.7 (14.2)
							72H	26	39.6 (10.3)
							96H	25	39.9 (10.9)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.15.1. gMG SC CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.1, gMG SC CTD 5.3.5.2, ARGX-113-2002 PMDA analysis, Table 14.2.4.1
Efgartigimod concentrations in µg/mL. N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported.
Notes: Week 0 and Week 3 are after the first and fourth administration of efgartigimod PH20 SC, respectively.

2.7.2.3.9.1.2　1902 試験（中間解析 1）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときの C_{trough} の平均値（標準偏差）の推移を日本人／外国人別に表 2.7.2-7 に示す。

日本人被験者のエフガルチギモドの C_{trough} の平均値（標準偏差）は、最初のベースライン後測定時点である Week 4 以降 Week 36 まで安定していた。

表 2.7.2-7　1902 試験：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときのエフガルチギモド C_{trough} の平均値（標準偏差）の推移ー日本人／外国人別

	1802 Run-in or Stage A only				Treated in 1802 Stage B with								Total			
					EFG PH20 SC				PBO PH20 SC							
	Japanese		Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline 1902	1	BLQ (NC)	7	17.3 (9.51)	5	19.7 (12.5)	60	15.9 (12.2)	5	BLQ (NC)	69	0.458 (NC)	11	8.97 (NC)	136	8.14 (11.5)
Week 4	0	NA	0	NA	4	25.4 (12.8)	48	14.9 (8.40)	3	13.2 (6.43)	54	20.2 (13.4)	7	20.1 (11.7)	102	17.7 (11.6)
Week 12	0	NA	0	NA	4	18.1 (4.91)	41	16.1 (8.79)	3	15.2 (5.28)	47	18.2 (8.41)	7	16.8 (4.87)	88	17.3 (8.60)
Week 24	0	NA	0	NA	4	19.5 (5.41)	24	21.2 (10.1)	3	14.3 (6.10)	40	18.7 (9.81)	7	17.3 (5.90)	64	19.7 (9.91)
Week 36	0	NA	0	NA	2	14.7 (5.16)	22	18.4 (12.6)	2	14.9 (6.08)	28	20.3 (12.3)	4	14.8 (4.61)	50	19.4 (12.3)
Week 48	0	NA	0	NA	1	23.1 (NC)	17	17.0 (10.5)	0	NA	21	16.3 (9.46)	1	23.1 (NC)	38	16.6 (9.83)

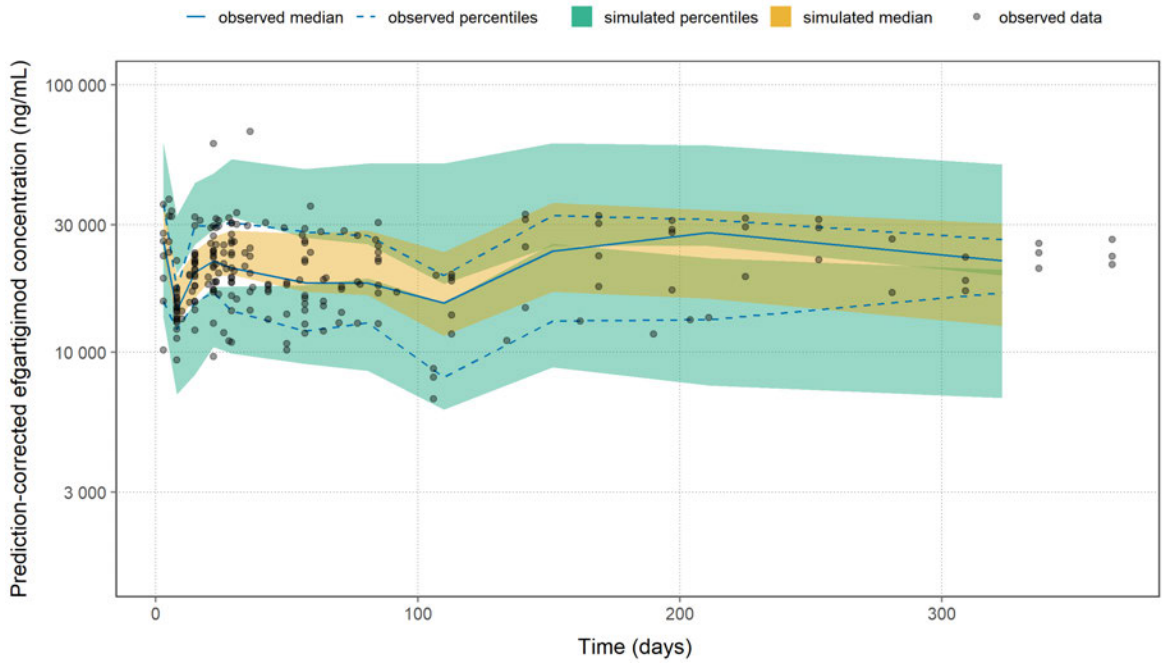
Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.6.1 and Non-Japanese Table 14.2.6.1.
Efgartigimod concentrations in µg/mL. BLQ=below the limit of quantification (<0.2 µg/mL); C_{trough}= observed concentration immediately before administration of next dose; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; N=number of participants per treatment group in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not assessable; NC=not calculated; PBO PH20

SC=placebo coformulated with rHuPH20 for SC administration; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly).
Notes: One Japanese participant in the 1802 Run-in/Stage A EFG PH20 SC group rolled over from the run-in period of ARGX-113-1802 and had not been exposed to efgartigimod PH20 SC at baseline.

2.7.2.3.9.1.3　母集団薬物動態解析

1802 試験に参加した CIDP 被験者での血清中エフガルチギモド濃度データを用いた母集団薬物動態解析結果に基づいて、日本人と外国人での薬物動態を比較した。322 名の薬物動態解析対象のうち 24 名の日本人が含まれる 1802 試験でのデータを用いて最終母集団薬物動態モデルを構築した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD、2.7.2.3.1）。日本人でのエフガルチギモド濃度推移に対する visual predictive check を図 2.7.2-11 に示す。実測データの 10、50 及び 90 パーセンタイルとシミュレーションから得られたそれぞれの 95%信頼区間が一致していることから、最終母集団薬物動態モデルは日本人の血清中エフガルチギモド濃度推移の中心傾向とばらつきを概ね記述できていることが示唆された。

図 2.7.2-11　1802 試験での日本人被験者のエフガルチギモドの薬物動態に対する Predictive-Corrected Visual Predictive Check



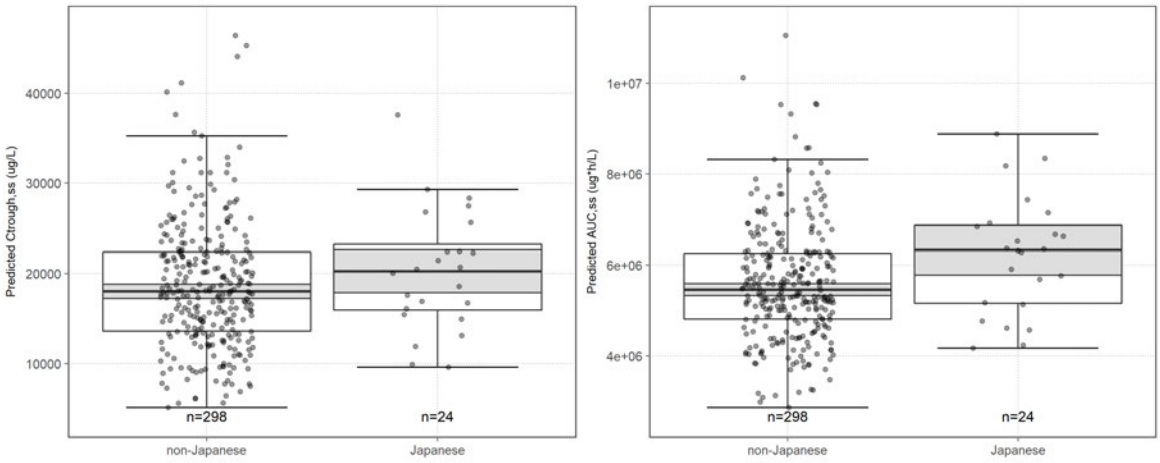
Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD addendum, Figure 10.2:7
Notes: Gray dots: observations; Blue solid line: observed median; Blue dashed lines: percentiles of observations; Yellow area: confidence interval for the predicted median; Green areas: confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval.
Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10th-90th percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 95%.

構築した母集団薬物動態モデルに基づき、1802 試験の各被験者でのエフガルチギモド PH20 SC 週 1 回投与をシミュレーションし、1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC 投与を受けた日本人（24 名）及び外国人被験者（297 名）での定常状態での $C_{trough,ss}$ 及び AUC_{ss} を予測した。

日本人及び外国人被験者の予測 $C_{trough,ss}$ の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 20.3 µg/mL（17.9, 22.6）及び 18.0 µg/mL（17.2, 18.8）であった。予測 AUC_{ss} の中央値（95%信頼区間）は、それぞれ 6331 µg·h/mL（5783, 6878）及び 5462 µg·h/mL（5329, 5594）であった（図 2.7.2-12）。日本人被験者の予測 AUC_{ss} の中央値は、外国人被験者に比べて 16%高かったが、これは少なくとも部分的には日本人被験者で体重が低いことに起因すると考えられる（ステージ A のベースラインでの平均体重は日本人 65.2 kg、外国人 80.4 kg であり、日本人で 19%低かった。5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.1.1、Non-Japanese Table 14.1.2.1.1）。しかし、日本人被験者での予測値は全て、外国人被験者での予測値の範囲内であった。2.7.2.3.7.1 で述べたとおり、体重は最終母集団薬物動態モデルで統計学的に有意な共変量であったが薬物動態に及ぼす影響は小さく、臨床的に重要な影響ではないと考えられた。

また、共変量解析の結果、人種及び民族はエフガルチギモドの薬物動態に対する有意な共変量として同定されなかった（2.7.2.3.7.4）。

図 2.7.2-12　最終母集団薬物動態モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときの予測 $C_{trough,ss}$ 及び AUC_{ss} の比較（1802 試験）



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD addendum, Figures 10.2:10 and 10.2:11
Notes: Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box: range between lower and upper quartile. Black horizontal line: median. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Gray dots: individual estimates.

2.7.2.3.9.2　薬力学的作用

2.7.2.3.9.2.1　1802 試験

ステージ A 及びステージ B の期間中の総 IgG のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移を日本人／外国人別に表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 にそれぞれ示す。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の初回投与後 1 週間の時点で、日本人被験者のベースラインからの平均総 IgG 減少率は 34.0%であった。総 IgG は、その後の投与ごとにさらに減少し、Week 3 には 60%超の減少を示し、投与期間を通して持続した。

個々の日本人被験者の総 IgG 減少率は、概ね外国人被験者の値の範囲内であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.16.1、Table 14.2.16.2、Non-Japanese Table 14.2.16.1、Table 14.2.16.2）。

表 2.7.2-8　1802 試験ステージ A：ステージ A ベースラインからの総 IgG 変化率の平均値（標準誤差）の推移－日本人／外国人別（PD-A analysis set）

	EFG PH20 SC			
	Japanese (N=24)		**Non-Japanese (N=297)**	
	n	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Actual value at baseline Stage A	24	14776.7 (894.38)	292	12855.2 (287.39)
Week 1	24	-34.0 (1.29)	270	-36.3 (0.62)
Week 2	24	-53.7 (1.72)	263	-54.7 (0.86)
Week 3	23	-65.9 (1.25)	233	-63.3 (0.77)
Week 4	23	-69.8 (1.17)	234	-65.9 (0.97)
Week 5	9	-70.9 (1.79)	136	-67.7 (0.78)
Week 6	6	-74.5 (1.67)	117	-67.3 (1.49)
Week 7	5	-76.8 (1.82)	103	-65.9 (2.05)
Week 8	5	-77.6 (0.90)	81	-63.7 (4.53)
Week 9	4	-77.6 (0.95)	69	-68.3 (1.21)
Week 10	3	-77.2 (2.46)	54	-66.5 (1.97)
Week 11	3	-78.2 (2.47)	41	-69.4 (1.46)
Week 12	2	-78.0 (2.23)	23	-66.4 (4.78)
Week 13	0	NA	16	-51.0 (10.00)
Safety FU after Stage A	4	-28.9 (15.08)	33	7.4 (7.45)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.16.1 and Non-Japanese Table 14.2.16.1.

EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; FU=follow up; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not assessable; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error.

表 2.7.2-9　1802 試験ステージ B：ステージ A ベースラインからの総 IgG 変化率の平均値（標準誤差）の推移－日本人／外国人別（PD-B analysis set）

	EFG PH20 SC				PBO PH20 SC			
	Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=101)		Japanese (N=8)		Non-Japanese (N=102)	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Actual value at baseline Stage A	10	15537.0 (1128.79)	98	11112.2 (353.61)	8	15413.8 (1816.05)	102	12268.1 (454.44)
Baseline Stage B	10	-73.1 (1.86)	98	-66.6 (0.95)	8	-66.6 (1.66)	102	-69.3 (0.89)
Week 4	10	-76.1 (3.04)	90	-67.3 (1.19)	8	-39.4 (5.47)	98	-36.5 (2.02)
Week 8	8	-73.7 (4.77)	83	-67.7 (1.28)	7	-11.0 (6.07)	57	-10.9 (2.61)
Week 12	6	-78.3 (2.34)	69	-69.0 (1.12)	4	-11.9 (10.01)	50	-6.7 (2.65)
Week 16	5	-78.1 (3.16)	61	-66.5 (1.54)	4	-9.7 (11.97)	44	-1.4 (3.22)
Week 20	5	-77.3 (2.93)	52	-66.8 (1.34)	3	-20.9 (10.84)	39	3.7 (3.68)
Week 24	4	-76.6 (3.79)	47	-66.4 (1.57)	2	-21.7 (19.62)	32	3.2 (4.27)
Week 28	3	-77.6 (4.81)	42	-67.2 (1.44)	2	-19.8 (19.2)	31	-1.1 (4.43)
Week 32	3	-76.9 (4.72)	35	-67.8 (1.69)	2	-20.2 (17.13)	25	2.3 (5.37)
Week 36	3	-77.2 (4.98)	34	-63.4 (2.97)	1	-40.0 [a]	24	-2.1 (4.0)
Week 40	3	-75.3 (5.25)	33	-67.3 (2.01)	1	-39.8 [a]	22	-2.5 (4.93)
Week 44	3	-75.9 (5.88)	29	-67.0 (1.99)	1	-38.2 [a]	17	-1.6 (6.55)
Week 48	3	-75.5 (5.63)	28	-65.7 (1.9)	1	-44.0 [a]	16	1.8 (7.29)
Safety FU after Stage B	2	-49.5 (31.8)	4	-26.2 (12.05)	1	164.8 [b]	2	79.7 (91.96) [c]

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.16.2 and Non-Japanese Table 14.2.16.2.

EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; FU=follow up; N=number of participants per arm in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PBO PH20 SC=placebo coformulated with rHuPH20 for SC administration; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error.

a) Values from the same participant [redacted]. Total IgG actual values were 15180 µg/mL at Stage A baseline, 4560 µg/mL at Stage B baseline, 6840 µg/mL at week 4, 8870 µg/mL at week 8, and 8500 µg/mL at Week 48.
b) Value from participant [redacted]. Total IgG actual values were 9640 µg/mL at Stage A baseline, 3120 µg/mL at Stage B baseline, 6200 µg/mL at week 4, 8920 µg/mL at week 8, and 25520 µg/mL at safety FU (week 10).
c) Mean of values from two participants. Total IgG actual values were 10460 µg/mL at Stage A baseline, 6300 µg/mL at Stage B baseline, 8480 µg/mL at week 4, and 28420 µg/mL at safety FU (week 5) in participant [redacted]; and 14320 µg/mL at Stage A baseline, 4810 µg/mL at Stage B baseline, 8260 µg/mL at week 4, 9370 µg/mL at week 40, and 12570 µg/mL at safety FU (week 44) in participant [redacted].

2.7.2.3.9.2.2　1902 試験（中間解析 1）

1902 試験（IA1）中の総 IgG の 1802 試験のステージ A ベースラインからの平均変化率の推移を日本人／外国人別に表 2.7.2-10 に示す。

日本人被験者の総 IgG 濃度は、週 1 回のエフガルチギモド PH20 SC 投与により投与期間を通じて一貫して減少しており、ステージ A ベースラインからの総 IgG 減少率は、1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC 投与を受けたグループとプラセボ投与を受けたグループで、Week 4 以降 Week 36 まで同程度であった。

個々の日本人被験者の総 IgG 減少率は、概ね外国人被験者の値の範囲内であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.7.1、Non-Japanese Table 14.2.7.1）。

表 2.7.2-10　1902 試験：1802 試験のステージ A ベースラインからの総 IgG 変化率の平均値（標準誤差）の推移－日本人／外国人別

	1802 Run-in or Stage A only				Treated in 1802 Stage B with								Total			
	Japanese (N=1)		Non-Japanese (N=28)		EFG PH20 SC				PBO PH20 SC				Japanese (N=16)		Non-Japanese (N=212)	
					Japanese (N=8)		Non-Japanese (N=91)		Japanese (N=7)		Non-Japanese (N=93)					
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Baseline Stage A 1802	1	13060.0	8	12128.8 (1022.23)	5	17370.0 (1457.17)	63	11230.8 (441.23)	5	16270.0 (2704.35)	79	12054.6 (502.61)	11	16478.2 (1363.87)	150	11712.5 (327.75)
Week 4	0	NA	1	-67.5	3	-75.2 (5.74)	48	-64.7 (1.55)	3	-75.6 (5.07)	59	-65.2 (1.99)	6	-75.4 (3.43)	108	-65.0 (1.28)
Week 12	0	NA	0	NA	4	-77.1 (6.23)	45	-63.2 (2.77)	3	-76.9 (5.99)	51	-67.1 (1.95)	7	-77.0 (4.03)	96	-65.3 (1.66)
Week 24	0	NA	0	NA	4	-75.6 (6.72)	26	-65.8 (2.18)	3	-76.0 (6.22)	43	-65.2 (2.51)	7	-75.8 (4.29)	69	-65.4 (1.75)
Week 36	0	NA	0	NA	2	-84.3 (1.24)	21	-66.9 (2.24)	2	-71.7 (8.45)	29	-62.6 (3.16)	4	-78.0 (5.03)	50	-64.4 (2.06)
Week 48	0	NA	0	NA	2	-83.5 (1.22)	18	-66.4 (2.23)	0	NA	26	-59.3 (5.88)	2	-83.5 (1.22)	44	-62.2 (3.60)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.7.1 and Non-Japanese Table 14.2.7.1.

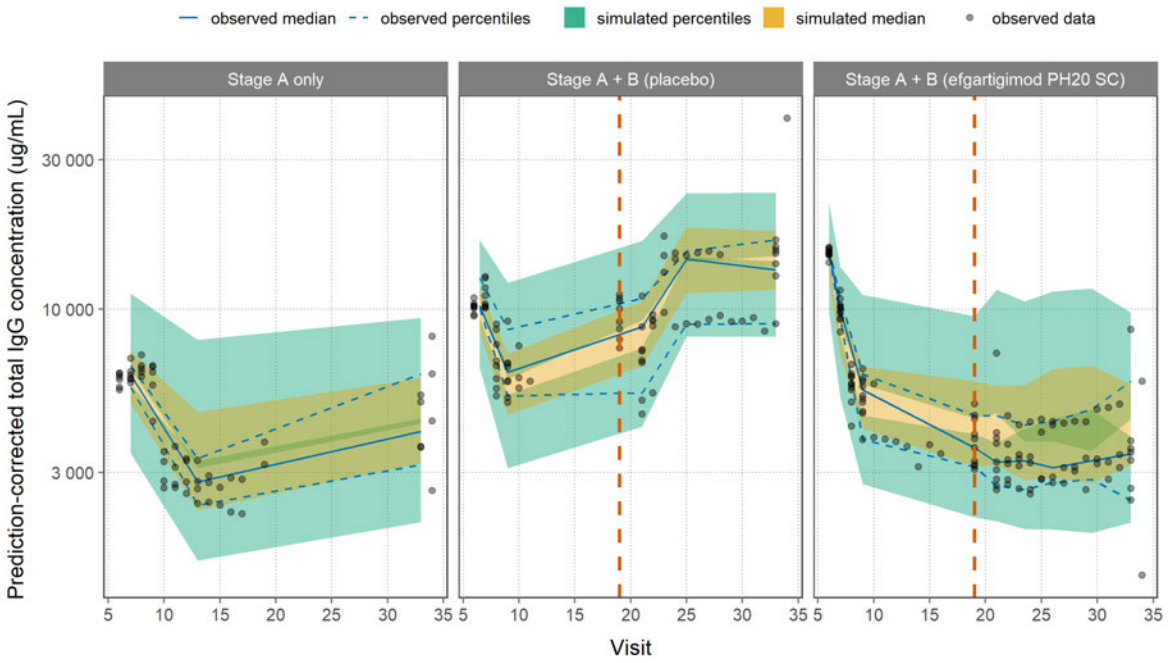
EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; N=number of participants per treatment group in the safety analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not assessable; PBO PH20 SC=placebo coformulated with rHuPH20 for SC administration; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error.

2.7.2.3.9.2.3　母集団 PK/PD 解析

母集団 PK/PD 解析により、日本人と外国人の薬力学的作用（総 IgG）を比較した。322 名の薬力学的作用解析対象のうち 24 名の日本人が含まれる 1802 試験のデータを用いて最終母集団薬物動態／総 IgG モデルを構築した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD、2.7.2.3.1）。日本人集団での総 IgG 濃度推移に対する visual predictive check を図 2.7.2-13 に示す。

最終母集団 PK／総 IgG モデルでの日本人被験者数が少なく、予測区間が広いものの、実測データの 10、50 及び 90 パーセンタイルとシミュレーションから得られたそれぞれの 95%信頼区間が一致しており、最終母集団 PK／総 IgG モデルは、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群ともに、日本人被験者の総 IgG 推移の中心傾向とばらつきを示していることが確認できた。このことから、構築した最終母集団薬物動態／総 IgG モデルは、日本人 CIDP 被験者の総 IgG 濃度推移についても適切に記述できることが確認された。

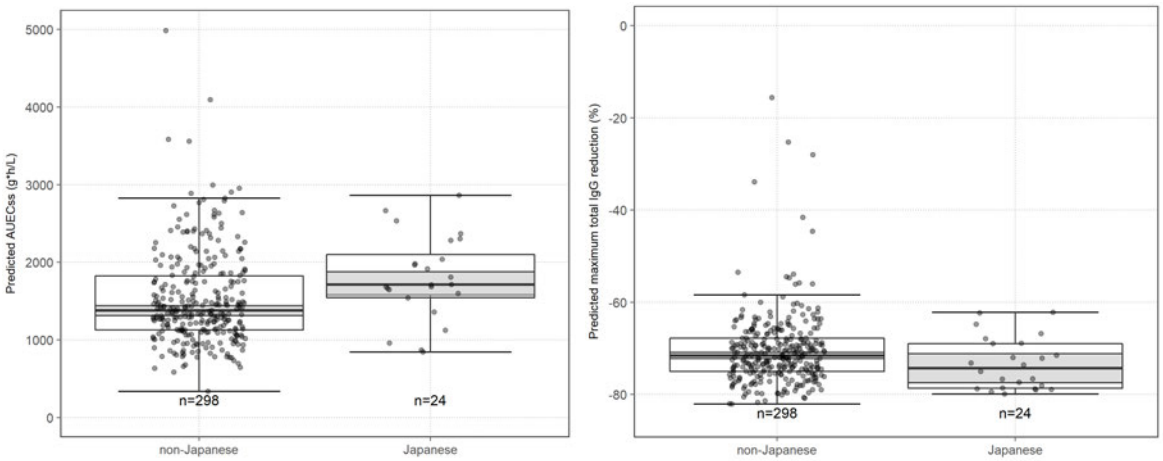
図 2.7.2-13　1802 試験で日本人 CIDP 被験者にプラセボ又はエフガルチギモド PH20 SC を投与したときの総 IgG 濃度推移に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD addendum, Figure 10.2:19
Notes: Gray dots: observations; Blue solid line: observed median; Blue dashed lines: percentiles of observations; Yellow area: confidence interval for the predicted median; Green areas: confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Vertical dashed line: end of Stage A. Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10th-90th percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 95%. Visit refers to the numbered study visits. The 'END_OF_STUDY_EARLY_DISCONTINUATION' and 'FOLLOW-UP' visits were manually changed to visit 33 and 34, respectively.

最終母集団 PK／総 IgG モデルに基づき、1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときの定常状態での予測 $AUEC_{ss}$ 及びベースラインからの総 IgG の予測最大減少率を推定し、日本人／外国人別に示した（図 2.7.2-14）。日本人及び外国人被験者の予測 $AUEC_{ss}$ の中央値（95%信頼区間）は、それぞれ 1712 g·h/L（1545, 1878）及び 1379 g·h/L（1315, 1443）であり、予測最大総 IgG 変化率の中央値（95%信頼区間）は、それぞれ −74.3%（−77.4, −71.2）及び−71.6%（−72.2, −70.9）であった。日本人被験者の予測 $AUEC_{ss}$ の中央値は外国人被験者に比べて 24%高かったが、個々の日本人被験者での予測値は、全て外国人被験者での予測値の範囲内であった。

図 2.7.2-14　最終母集団薬物動態／総 IgG モデルによる日本人と外国人でのエフガルチギモド PH20 SC 週 1 回投与時の予測 $AUEC_{ss}$ 及びベースラインからの総 IgG の予測最大減少率の比較（1802 試験）



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD addendum, Figures 10.2:23 and 10.2:24
Notes: Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box: range between lower and upper quartile. Black horizontal line: median. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Gray dots: individual estimates.

2.7.2.3.9.3　結論

母集団薬物動態解析（2.7.2.3.9.1.3）及び母集団 PK/PD 解析（2.7.2.3.9.2.3）の結果から、CIDP 患者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を皮下投与したときの定常状態でのエフガルチギモドの薬物曝露は、外国人被験者に比べて日本人被験者でやや高く、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。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 の低下で説明することができる。しかし、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り（2.7.2.3.9.1.1、2.7.2.3.9.1.2、2.7.2.3.9.2.1、2.7.2.3.9.2.2）、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。また、1802 試験の日本人サブセットでの T_{max} 付近の血清中エフガルチギモド濃度は、外国人健康被験者及び外国人 gMG 被験者での結果と同様のレベルであり（2.7.2.3.9.1.1）、吸収層の薬物動態について日本人と外国人で明らかな差がないことが示唆された。さらに、母集団 PK/PD 解析では、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は確認されなかった（2.7.2.3.7.4）。

以上、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回連続投与したときのエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に、日本人 CIDP 被験者と外国人 CIDP 被験者の間で臨床的に意味のある差が認められなかったことから、用法・用量設定根拠を含め、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。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

CIDP 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床試験で得られた免疫原性の結果は、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体並びに rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体の発現割合（治験薬投与による陽性、又は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う陽性の被験者の割合）及び保有割合（ベースラインを含む評価時点のいずれかで陽性の被験者の割合）で説明する。エフガルチギモドに対する ADA／中和抗体又は rHuPH20 に対する抗体／中和抗体がエフガルチギモド投与時の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に及ぼす影響を評価した（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI）。

入手できたデータに基づき、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。

1802 試験及び 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回、連続して投与したとき、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合は低かった。1802 試験では、エフガルチギモドに対する ADA の発現割合はステージ A で 6.3%、ステージ B で 1.8%であった。エフガルチギモドに対する中和抗体は、ステージ A でのみ、0.3%の被験者に検出された。1902 試験（IA1）では、エフガルチギモドに対する ADA の発現割合は 2.6%で、中和抗体は検出されなかった。

ステージ B でプラセボを投与された被験者では、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合はそれぞれ 58.7%及び 11.9%であった。この結果は、ステージ A でエフガルチギモドが投与され、総 IgG が低い期間中は検出されなかった抗体が、ステージ B でエフガルチギモドがウォッシュアウトされ、総 IgG（ADA を含む）が増加するのに伴って検出されるようになったことに起因すると考えられる。非盲検延長試験である 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を再開したところ、ほとんどの被験者で ADA 陽性や中和抗体陽性の検体は検出されなくなり、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に及ぼす影響は認められなかった。

1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回、連続投与したとき、rHuPH20 に対する抗体の発現割合はステージ A 及びステージ B でそれぞれ 14.2%及び 46.8%であった。rHuPH20 に対する中和抗体は、ステージ A 及びステージ B で検出されなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR addendum-NAb、5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI addendum-NAb）。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、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

なお、日本人被験者でのエフガルチギモドに対する ADA の発現割合は、1802 試験のステージ A で 4.2%（1/24 名）、ステージ B のエフガルチギモド PH20 SC 群で 0%（0/10 名）、プラセボ群で 50.0%（4/8 名）、1902 試験（IA1）で 0%（0/16 名）であり、エフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は、1802 試験のステージ A で 4.2%（1/24 名）、ステージ B のエフガルチギモド PH20 SC 群で 0%（0/10 名）、プラセボ群で 12.5%（1/8 名）、1902 試験（IA1）で 0%（0/16 名）であった。また、日本人被験者での rHuPH20 に対する抗体の発現割合は、ステージ A で 4.2%（1/24 名）、ステージ B のエフガルチギモド PH20 SC 群で 70.0%（7/10

名）、プラセボ群で 50.0%（4/8 名）、1902 試験（IA1）で 0%（0/16 名）であり、rHuPH20 に対する中和抗体は、日本人被験者では 1802 試験及び 1902 試験（IA1）を通して検出されなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.17.3、Table 14.2.17.5、Table 14.2.17.21、Table 14.2.17.22、Table 14.2.17.11、Table 14.2.17.13、Table 14.2.17.28、Table 14.2.17.29、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.8.2、Table 14.2.8.9、Table 14.2.8.5、Table 14.2.8.12）。この結果から、日本人でエフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、又は rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体の発現割合が全体集団と異なる傾向は見られなかった。

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

2.7.2.5　付録

なし

2.7.2.6　参考文献

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, van Doorn PA, Jacobs BC. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2019;24(3):253-259. (2019b)

Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(6):359-373.

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.

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(6):493-502.

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, 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.

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(3):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(11):3556-3583.

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.

目次

2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　緒言 7
2.7.3.1.2　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の概要 8
2.7.3.1.3　試験デザインに関する考察 15
2.7.3.1.4　有効性の評価及び指標 18
2.7.3.1.4.1　1802 試験 18
2.7.3.1.4.2　1902 試験 19
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1　1802 試験 19
2.7.3.2.1.1　試験対象集団 19
2.7.3.2.1.2　有効性の結果 26
2.7.3.2.1.3　患者報告アウトカム及び QOL 32
2.7.3.2.2　1902 試験（中間解析 1） 33
2.7.3.2.2.1　試験対象集団 33
2.7.3.2.2.2　有効性の結果 34
2.7.3.2.2.3　自己投与又は介護者投与の実施可能性 48
2.7.3.2.2.4　患者報告アウトカム及び QOL 49
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 49
2.7.3.3.1　試験対象集団 49
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 50
2.7.3.3.2.1　調整 INCAT スコア 50
2.7.3.3.2.2　I-RODS スコア 52
2.7.3.3.2.3　平均握力 54
2.7.3.3.2.4　MRC 合計スコア 57
2.7.3.3.2.5　TUG スコア 58
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 58
2.7.3.3.3.1　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間－層別因子別 58
2.7.3.3.3.2　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間－部分集団別 60
2.7.3.3.3.3　日本人集団の結果 62
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 80
2.7.3.5.1　1802 試験 80
2.7.3.5.2　1902 試験 80
2.7.3.6　付録 81
2.7.3.7　参考文献 88

表目次

表 2.7.3-1　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の概要 10
表 2.7.3-2　CIDP を対象とした臨床試験のステージ及びデザインの特徴 17
表 2.7.3-3　1802 試験ステージ A：被験者のベースラインの疾患特性（SAF-A） 23
表 2.7.3-4　1802 試験ステージ B：被験者のベースラインの疾患特性（SAF-B） 24
表 2.7.3-5　1802 試験ステージ B：臨床的悪化が認められるまでの時間－Cox 比例ハザードモデル（mITT 解析集団） 29
表 2.7.3-6　1802 試験ステージ B：臨床的悪化の割合－全体集団及び層別因子別（mITT 解析集団） 59
表 2.7.3-7　1802 試験ステージ B：臨床的悪化の割合－全体集団及び部分集団別（mITT 解析集団） 61
表 2.7.3-8　1802 試験ステージ A：被験者の内訳－日本人／外国人別（SAF-A） 63
表 2.7.3-9　1802 試験ステージ B：被験者の内訳－日本人／外国人別（SAF-B） 63
表 2.7.3-10　1802 試験ステージ A：被験者のベースラインの疾患特性－日本人／外国人別（SAF-A） 65
表 2.7.3-11　1802 試験ステージ B：被験者のベースラインの疾患特性－日本人／外国人別（SAF-B） 66
表 2.7.3-12　1802 試験ステージ A：確認された ECI レスポンダー（日本人／外国人別）（SAF-A）－Clopper-Pearson 正確法の両側 95%信頼区間 68
表 2.7.3-13　1802 試験ステージ A：調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力のステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの変化量－日本人／外国人別（SAF-A） 69
表 2.7.3-14　1802 試験ステージ B：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－日本人／外国人別（mITT 解析集団） 73
表 2.7.3-15　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の一覧 81
表 2.7.3-16　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の結果 83

図目次

図 2.7.3-1　1802 試験のデザイン 9
図 2.7.3-2　1802 試験：被験者の内訳 21
図 2.7.3-3　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 治療歴別（SAF-A）（ステージ A の副次評価項目の部分集団解析） 27
図 2.7.3-4　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） 30
図 2.7.3-5　1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの平均実測値の推移（mITT 解析集団） .35

図 2.7.3-6　1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）.....36
図 2.7.3-7　1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....37
図 2.7.3-8　1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの平均実測値の推移（mITT 解析集団）.....38
図 2.7.3-9　1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）.....39
図 2.7.3-10　1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....40
図 2.7.3-11　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の平均実測値の推移（mITT 解析集団）.41
図 2.7.3-12　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の平均実測値の推移（mITT 解析集団）.....42
図 2.7.3-13　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）.....43
図 2.7.3-14　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）.....44
図 2.7.3-15　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....45
図 2.7.3-16　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....46
図 2.7.3-17　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....47
図 2.7.3-18　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....48
図 2.7.3-19　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....52
図 2.7.3-20　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....54
図 2.7.3-21　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：平均握力（利き手）の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....56
図 2.7.3-22　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：平均握力（非利き手）の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）.....57
図 2.7.3-23　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間の Forest プロット－全体集団及び部分集団別のハザード比（95% CI）（mITT 解析集団）.....59
図 2.7.3-24　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間の Forest プロット－全体集団及び部分集団別のハザード比（95% CI）（mITT 解析集団）.....60
図 2.7.3-25　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－日本人／外国人別（mITT 解析集団）.....71

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
aINCAT	adjusted INCAT	調整 INCAT
BMI	body mass index	－
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form	簡易疼痛調査用紙（縮小版）
CDAS	CIDP Disease Activity Status	－
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
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
EAN	European Academy of Neurology	－
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	－
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions and 5 levels health-related quality-of life questionnaire	EuroQol の 5 Dimension -5 Level 健康関連 QOL 質問票
EU	European Union	欧州連合
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HR	hazard ratio	ハザード比
IA1	interim analysis 1	中間解析 1
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
I-RODS	Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale	－
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン療法
MRC	Medical Research Council	－
NC	not calculated	算出せず
OLE	open-label extension	－
PATH	Polyneuropathy and Treatment with Hizentra	－
PBO	placebo	プラセボ
PGIC	Patient Global Impression of Change	変化に対する患者の全般的印象
placebo PH20 SC	placebo for SC administration coformulated with rHuPH20	－
PNS	Peripheral Nerve Society	－
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
ROW	rest of world	その他の地域
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）
RT-FSS	Rasch-transformed-Fatigue Severity Scale	Rasch 7 項目疲労度スケール改訂版
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	経皮的免疫グロブリン療法
TSQM-9	(9-item) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	9 項目薬物治療の満足度に関する質問票
TUG	Timed Up and Go	－
VAS	visual analog scale	－

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。

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 緒言

本申請の対象は、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の裏づけとなるエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の関連データは、承認及び提出済みの 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。

2.7.3.1.2　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の概要

エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性は、表 2.7.3-1 に示す 2 つの臨床試験により裏づけられた。

第 2 相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、前向き多施設共同試験であり、エフガルチギモド PH20 SC に対する反応を評価するための非盲検ステージ A と、エフガルチギモド PH20 SC の有効性を主要評価項目で示すためのランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照ステージ B の 2 つの治療期で構成された（図 2.7.3-1）。エフガルチギモド PH20 SC の長期有効性は、1802 試験の継続投与試験である実施中の非盲検 1902 試験で評価した。本申請には、1902 試験の中間解析 1（IA1）のデータを含めた。IA1 は、臨床データのカットオフ日を 2023 年 6 月 15 日（生物学的分析データは 2023 年 4 月 14 日）とし、データカットオフ日までにエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた全ての被験者を含めた。

本概要では、最初に 1802 試験の結果を提示する。1802 試験は CIDP 患者を対象としてエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*週 1 回投与の有効性を示すためのピボタル試験としてデザインされた。1802 試験の後に、1902 試験の結果を提示する。

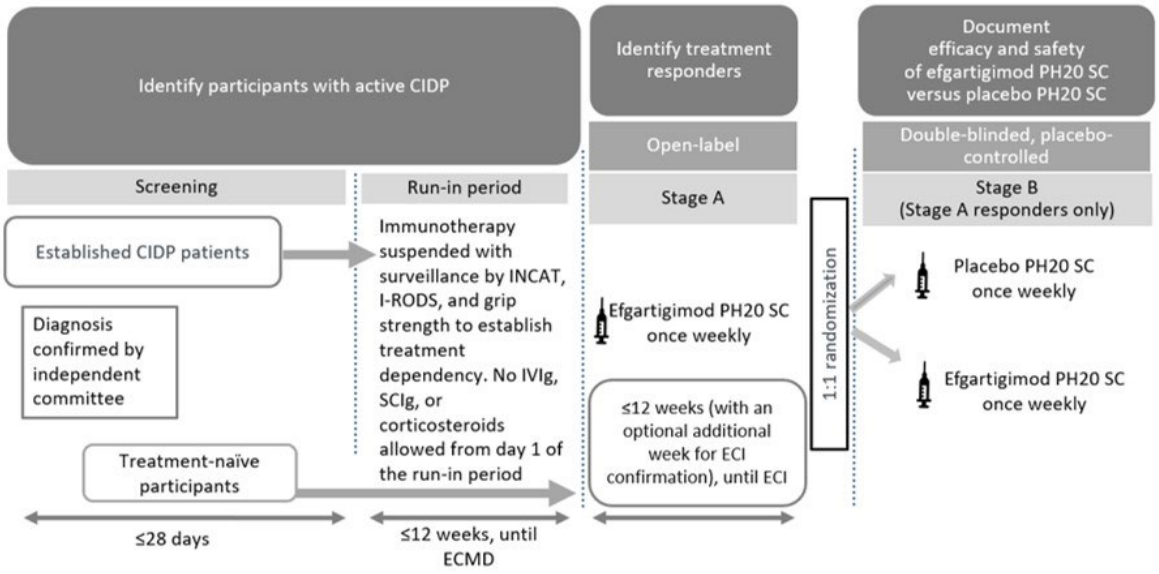
CIDP 患者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験の一覧を表形式で表 2.7.3-15 に示し、主な試験結果の概要を表 2.7.3-16 に示す。

全ての試験結果は、各治験総括報告書（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR）に記載した。これらの試験での薬物動態及び薬力学的作用のデータは臨床薬理試験の概要（2.7.2）に、安全性データは臨床的安全性の概要（2.7.4）に記載した。エフガルチギモド PH20 SC の免疫原性評価の結果は、Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI、ARGX-113-9303-ISI addendum-NAb）に記載した。

CIDP を適応とする本申請を裏づけるエフガルチギモドの全ての臨床試験の一覧を 5.2 に示した。

* 1802 試験及び 1902 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、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。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。

図 2.7.3-1　1802 試験のデザイン



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; 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

表 2.7.3-1　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の概要

	1802 試験		**1902 試験**
	Run-in 期間及びステージ A	**ステージ B**	
状況	完了 最後の被験者の完了：2023 年 5 月 11 日		実施中 IA1 データカットオフ日：2023 年 6 月 15 日（生物学的分析データは 2023 年 4 月 14 日）
デザイン	• Run-in 期間：スクリーニング期間中に IVIg、SCIg、副腎皮質ステロイドパルス療法（IV 又は経口）、又は 1 日 1 回の経口副腎皮質ステロイド（≤10 mg）による治療を受けていた被験者は、run-in 期間の開始時に治療を中止した。未治療で、最近の臨床的悪化[a]が確認されなかった被験者は、run-in 期間に参加した。 • ステージ A：非盲検	ステージ B：ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照	1802 試験の非盲検継続投与試験
試験期間	• スクリーニング期間：≤28 日 • Run-in 期間：≤12 週。疾患の状態に依存 • ステージ A：≤12 週（1 週間の延長可）	• ステージ B：≤48 週 • フォローアップ期間：治験薬の最終投与後 28 日間	• 治験薬投与期間：被験者の居住する国での販売承認から 2 年後、又はエフガルチギモド PH20 SC が CIDP 患者向けに市販されるようになるか、投与継続プログラムを通じて入手可能となるかのいずれかが最初に実現するまで • フォローアップ期間：エフガルチギモド PH20 SC の最終投与後 28 日間
治験薬の用法及び用量	• Run-in 期間：治験薬の投与なし • ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg、週 1 回（計 4～12 回）	• ステージ B：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はプラセボ PH20 SC、週 1 回（最長 48 週）	• エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg、週 1 回 • サブスタディ：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を 2 週に 1 回、又は 3 週に 1 回[b]

	1802 試験		
	Run-in 期間及びステージ A	**ステージ B**	**1902 試験**
解析被験者数	被験者数： • ステージ A：322（日本人 24）	被験者数 • ステージ B：221（日本人 18） – エフガルチギモド PH20 SC：111（日本人 10） – プラセボ PH20 SC：110（日本人 8）	被験者数 • 合計：228（日本人 16） – Run-in/Stage A only[c]：29（日本人 1） – Stage B – EFG PH20 SC[d]：99（日本人 8） – Stage B – PBO PH20 SC[e]：100（日本人 7）
試験対象	主な選択基準 • EFNS/PNS の診断基準（2010）（Van den Bergh, 2010）で probable CIDP 又は definite CIDP と診断され、進行性又は再発性であり、未治療[f]又は CIDP 治療[g]を受けている成人 • スクリーニング時点で CDAS スコアが 2 点以上 • Run-in 期間の初回来院時（run-in 期間から参加する被験者の場合）又はステージ A のベースライン（スクリーニング前 6 ヵ月以内の調整 INCAT スコアと比較して 3 ヵ月以内に調整 INCAT スコアの悪化の記録がある未治療の被験者の場合）で、INCAT スコアが 2 点以上[h] Run-in 期間中に ECMD を認めた全ての被験者は、ステージ A のベースラインで治験薬の初回投与を非盲検で受け、ステージ A を開始した。	ステージ A の期間中に ECI が確認された被験者は、ステージ B のベースラインでエフガルチギモド PH20 SC の週 1 回皮下投与又はプラセボ PH20 SC の週 1 回皮下投与のいずれかに 1:1 の比率でランダム化された。	1802 試験で治験薬の投与を中止せず、以下のいずれかに合致する 1802 試験の被験者 • 1802 試験のステージ B で臨床的悪化[a]を示した • 臨床的悪化[a]を示すことなく 1802 試験のステージ B の Week 48 の来院を完了した • 1802 試験が中止された（主要評価項目の解析に必要な 88 件のイベント数に達した）時点で、run-in 期間、ステージ A 又はステージ B を実施中であった

	1802 試験		1902 試験
	Run-in 期間及びステージ A	**ステージ B**	
主要目的	治療レスポンダーとして分類された被験者の割合に基づき、エフガルチギモド PH20 SC の効果を評価する	臨床的悪化[a]のエビデンスが初めて認められるまでの時間に基づき、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	エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び忍容性を評価する
評価項目			
主要評価項目	ステージ A 期間中に ECI が確認された被験者の割合	ステージ B ベースラインに比べて臨床的悪化[a]が初めて認められるまでの時間	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現（SOC 及び PT 別） • 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現
有効性評価	副次評価項目： • ステージ A 期間中に初めて ECI が確認されるまでの時間 • 以下の項目のステージ A ベースラインからの変化量の推移： – 調整 INCAT スコア（Hughes, 2001） – MRC 合計スコア（Kleyweg, 1991） – 24 項目 I-RODS スコア（van Nes, 2011） – TUG スコア（Podsiadlo, 1991） – Martin 握力計で評価した平均握力（Merkies, 2000）	副次評価項目： • CIDP の疾患進行までの時間[i] • Week 48 までにステージ B のベースラインに比べて 24 項目 I-RODS スコアの増加（ベースラインから 4 点以上）により評価した機能改善が見られた被験者の割合 • 以下の項目のステージ B ベースラインからの変化量の推移： – 調整 INCAT スコア（Hughes, 2001） – MRC 合計スコア（Kleyweg, 1991） – 24 項目 I-RODS スコア（van Nes, 2011） – TUG スコア（Podsiadlo, 1991） – Martin 握力計で評価した平均握力（Merkies, 2000）	副次評価項目： • 以下の項目のベースライン[j]からの変化量の推移： – 調整 INCAT スコア（Hughes, 2001） – MRC 合計スコア（Kleyweg, 1991） – 24 項目 I-RODS スコア（van Nes, 2011） – TUG スコア（Podsiadlo, 1991） – Martin 握力計で評価した平均握力（Merkies, 2000） • 臨床的悪化[a]が認められない被験者の割合の推移

	1802 試験		1902 試験
	Run-in 期間及びステージ A	ステージ B	
		• 以下の項目のステージ A ベースラインからの変化量の推移： – 調整 INCAT スコア（Hughes, 2001） – MRC 合計スコア（Kleyweg, 1991） – 24 項目 I-RODS スコア（van Nes, 2011） – TUG スコア（Podsiadlo, 1991） – Martin 握力計で評価した平均握力（Merkies, 2000） • ステージ B 期間中に 24 項目の I-RODS スコアが 10%減少するまでの時間	
QOL 及び治療満足度の評価項目	副次評価項目： • ステージ A 期間中の EQ-5D-5L のステージ A ベースラインからの変化量の推移 探索的評価項目： • ステージ A 期間中の BPI-SF、TSQM-9、RT-FSS、HADS 及び PGIC のステージ A ベースラインからの変化量の推移	副次評価項目： • ステージ B 期間中の EQ-5D-5L のステージ B ベースラインからの変化量の推移 探索的評価項目： • ステージ B 期間中の BPI-SF、TSQM-9、RT-FSS、HADS 及び PGIC のステージ B ベースラインからの変化量の推移	副次評価項目： • EQ-5D-5L、BPI-SF、TSQM-9、RT-FSS 及び HADS のベースライン[j]からの変化量の推移
薬力学的作用の評価項目	副次評価項目： • ステージ A 期間中の血清中 IgG 濃度（総 IgG）の変化の推移	副次評価項目： • ステージ B 期間中の血清中 IgG 濃度（総 IgG）の変化の推移	副次評価項目： • 血清中 IgG 濃度（総 IgG）のベースライン[j]からの変化の推移

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR
aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; BPI-SF=Brief Pain Inventory–Short Form; CDAS=CIDP Disease Activity Status; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECI=evidence of clinical improvement; ECMD=evidence of clinically meaningful deterioration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; EFNS=European Federation of Neurological Societies; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; IA1=interim analysis 1; IgG=immunoglobulin γ; IMP=investigational medicinal product; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS=Inflammatory-

Rasch-built Overall Disability Scale; IVIg=intravenous immunoglobulin; MRC=Medical Research Council; PGIC=Patient Global Impression of Change; placebo PH20 SC=placebo; PNS=Peripheral Nerve Society; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RT-FSS=Rasch-transformed-Fatigue Severity Scale; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SOC=System Organ Class; TSQM-9=(9-item) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TUG=timed up and go

a) Clinical deterioration is defined as an increase in ≥1 point in aINCAT score compared to baseline.
b) Because of the limited number of participants, a separate analysis was not performed for the substudy; however, combined data of the different dosing periods are presented.
c) “Run-in/Stage A only” represents participants who rolled over directly from the run-in period or Stage A of ARGX-113-1802.
d) “Stage B – EFG PH20 SC” represents participants who rolled over from the Stage B efgartigimod PH20 SC arm in ARGX-113-1802 and were randomized to receive efgartigimod PH20 SC arm in ARGX-113-1802.
e) “Stage B – PBO PH20 SC” represents participants who rolled over from the Stage B placebo PH20 SC arm in ARGX-113-1802 and were randomized to receive placebo PH20 SC arm in ARGX-113-1802.
f) Treatment naïve was defined as without previous CIDP treatment or not treated with monthly or daily corticosteroids, IVIg, or SCIg for ≥6 months before screening.
g) Prior CIDP treatment meant treatment within the last 6 months before screening with pulsed corticosteroids, oral corticosteroids equivalent to prednisolone/prednisone ≤10 mg/day, and/or IVIg or SCIg.
h) Participants with an INCAT score of 2 at study entry must have had this score exclusively from the leg disability score; for participants with an INCAT score of ≥3 at study entry, there were no specific requirements for arm or leg scores.
i) Time to CIDP disease progression was defined as the time from the first dose of double-blinded IMP to the first I-RODS score decrease ≥4 points compared to Stage B baseline using the centile metric.
j) Assessments completed at the final visit in ARGX-113-1802 are used as baseline in ARGX-113-1902.

2.7.3.1.3　試験デザインに関する考察

本文書に含めた臨床試験の臨床的特徴の概要を表 2.7.3-1 に示す。また、これらの試験のステージ及びデザインの特徴の概要を表 2.7.3-2 に示す。個々の試験デザインの詳細については、各治験総括報告書に記載した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR）。

1802 試験は、definite 又は probable CIDP と診断された（独立した専門家委員会により確定）成人被験者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の有効性、安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する、前向き多施設共同試験であった。本試験は、エフガルチギモド PH20 SC の非盲検投与ステージで臨床的に意味のある改善を確認した後、プラセボ対照治療中止ステージで、臨床的悪化が認められるまでの時間を検討するようにデザインされた。

CIDP は希少疾患であり（Broers, 2019; Laughlin, 2009）、診断が困難なため（Vaccaro, 2005; Bunschoten, 2019a; Broers, 2021; Allen, 2020; Allen, 2018）、CIDP 患者集団での臨床開発は極めて困難である。本概要に記載するとおり、1802 試験のデザインでは、CIDP 患者を対象に過去に実施された基準となる臨床試験（Mahdi-Rogers, 2017; van Schaik, 2018）から主要な要素を組み合わせて用いることで、これらの困難に対処した。免疫グロブリン又は副腎皮質ステロイドによる慢性的な治療は、相当数の CIDP 患者に長期寛解をもたらすことが示されており、治験薬の有効性評価の妨げとなる可能性がある。

本試験では、CIDP の診断が確定し、一般的な CIDP 患者集団の多様な臨床像を反映する広範な被験者を登録するために、厳格なスクリーニングを行った。未治療の被験者と、免疫グロブリン及び副腎皮質ステロイドによる治療歴のある被験者は、いずれも本試験に参加可能であった。Run-in 期間中は CIDP の治療を行わないよう規定したため、交絡の可能性がある併用治療がない状態で、疾患活動性を有する広範な重症度の被験者集団を選択することが可能となった。Run-in 期間は、未治療ではない被験者と、未治療の被験者のうちスクリーニング前 3 ヵ月以内に調整 INCAT スコアの悪化の記録のない被験者に適用された。

本試験は、非盲検のステージ A、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。ステージ A では、連続する 2 回の来院時に ECI が観察されるまで、エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与を 4～12 週間行った。該当する被験者を ECI レスポンダーと定義した。ステージ A で ECI レスポンダーとなった被験者は、ステージ B でのランダム化の対象となり、ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比率でランダム化され、週 1 回の治験薬投与を最長 48 週間受けた。ランダム化治療中止デザインにより、治療効果の持続時間、治療中止後に効果が持続するかを評価することが可能となった。また、この試験デザインにより、治療を継続する場合に期待される反応の持続（実薬群）と比較して急速な臨床的悪化（プラセボ群）を評価することも可能となった。さらに、プラセボ対照ランダム化治療中止のステージ B は、実薬の有効性を証明するのに十分な検出力を持つように設計した［プラセボ PH20 SC と比較したエフガルチギモド PH20 SC の予測ハザード比（HR）0.50 に基づく］。

1902 試験は、1802 試験の非盲検継続投与試験として、エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与する試験であり、現在実施中である。本試験では、成人 CIDP 患者でのエフガルチギ

モド PH20 SC の長期投与の効果を評価する。任意参加のサブスタディ（N=5）では、週 1 回投与を 12 週間以上継続して臨床状態が安定している被験者に、エフガルチギモド PH20 SC を 2 段階低い頻度で投与することができる（2 週に 1 回、又は 3 週に 1 回）。

CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を評価するための 1802 試験の主要評価項目及び副次評価項目は、CIDP の疾患進行の評価のために確立され、バリデーションされた指標を用いた。特に、INCAT スコアは他の臨床試験でも広く使用されており、CIDP の障害の評価基準として認知されている（Mahdi-Rogers, 2017; van Schaik, 2018; McLeod, 1999; Ober, 2004; Waldmann, 1990）。1802 試験で臨床的な改善又は悪化を定義するために用いた各指標の変化量は、CIDP の診断と治療に関する最新の EFNS/PNS ガイドラインのガイダンス（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021）に合致している。

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追加した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.9, Section 4.1.3.2、4.1.3.4.2）。

QOL の評価は、健康関連 QOL 質問票を用いて探索的に検討した。全ての QOL 評価法は多くの治療領域でバリデーションされており、感度、信頼性及び内的一貫性に基づき頑健であることが示されている（Hadden, 1999）。治療満足度は、バリデーションされ、確立した TSQM-9 質問票を用いて評価した。患者報告アウトカム（PRO）ツールに関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.1, ARGX-113-1802 protocol v5.0, Section 9.14 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Appendix 16.1.1, ARGX-113-1902 protocol v6.0, Section 9.12 を参照のこと。

1802 試験及び 1902 試験では、皮下投与用に 2000 U/mL の rHuPH20 を配合したエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を用いた。CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の推奨用法用量の選択に関する考察は、臨床薬理試験の概要（2.7.2.3.2）に記載した。

表 2.7.3-2 CIDP を対象とした臨床試験のステージ及びデザインの特徴

試験ステージ／デザイン	詳細及び設定根拠
ARGX-113-1802	
スクリーニング	• CIDP では誤診が多いため、診断を確定するための独立した CIDP 確認委員会を使用した。 • 未治療の被験者と治療歴のある被験者の双方を対象とした。
Run-in 期間	無治療観察期間は 2 つの目的で設定した： • 治療歴の有無を問わず、疾患活動性のある被験者の選択 - 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、調整 INCAT スコアで疾患の悪化の記録があること（スクリーニング前 6 ヵ月以内のスコアをスクリーニング前 3 ヵ月以内のスコアと比較する。該当被験者は run-in 期間を省略できる。）、又は run-in 期間中に ECMD を認める必要があった。 - 治療歴のある被験者は、run-in 期間の最初の来院時に CIDP 治療を中止し、run-in 期間中に ECMD を認める必要があった。 • CIDP 治療のウォッシュアウト スクリーニング前 6 ヵ月以内に副腎皮質ステロイドパルス療法、プレドニゾロン／prednisone ≤10 mg/日と同等の経口副腎皮質ステロイド、又は IVIg/SCIg の治療を受けていた被験者は、交絡の可能性のある併用治療がない状態でエフガルチギモド PH20 SC の評価を行うため、run-in 期間の最初の来院時にその治療を中止しなければならなかった。 ウォッシュアウト後、他の CIDP の治療を行うことは不可とした。
非盲検ステージ A	• 全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回、最長 12 週間投与した。投与回数は最低 4 回とした。ステージ A は ECI が確認されるまで継続し、12 週間以内に ECI が確認されなかった被験者はノンレスポンダーとした。 • ランダム化治療中止期間の前に非盲検投与期間を設定した 1802 試験の試験デザインは、免疫グロブリン製剤の承認申請のための PATH 試験（van Schaik, 2018）に合致している。
ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照ステージ B	• ステージ A で ECI が確認された被験者はステージ B に移行し、エフガルチギモド PH20 SC 又はプラセボ PH20 SC を週 1 回投与する群に 1:1 の比率でランダム割付けされ、臨床的悪化（ステージ B では調整 INCAT スコアの悪化と定義された再発）が認められるまで投与された。したがって、被験者はステージ A での臨床的ベネフィットが維持される限りステージ B にとどまることになり、以下の被験者間で臨床的悪化を比較評価した。 - エフガルチギモド PH20 SC の投与を継続した被験者 - エフガルチギモド PH20 SC の投与を中止したプラセボ群の被験者 • ランダム化治療中止のデザインは、ICH E10「臨床試験における対照群の選択」の推奨事項及び PATH 試験に合致している（van Schaik, 2018; EMA, 2001; FDA, 2001; FDA, 2019）。

試験ステージ／デザイン	詳細及び設定根拠
ARGX-113-1902	
非盲検継続投与	• エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び有効性の評価を行う。 • ステージ B にランダム化された全ての被験者は、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC による臨床的改善が既に確認されているため、ステージ B で臨床的悪化が認められた被験者に、エフガルチギモド PH20 SC の投与機会を与える。 • ステージ B で 88 件目のイベントが発現した時点（1802 試験の中止時点）で 1802 試験を実施中（run-in 期間、ステージ A 又はステージ B）であった被験者にエフガルチギモド PH20 SC を提供する。

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ECI=evidence of clinical improvement; ECMD=evidence of clinically meaningful deterioration; ICH=International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; IVIg=intravenous immunoglobulin; PATH=Polyneuropathy And Treatment with Hizentra (study); SCIg=subcutaneous immunoglobulin

2.7.3.1.4　有効性の評価及び指標

有効性の評価項目及び解析の詳細は、各試験の統計解析計画書（SAP）に記載した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.9、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Appendix 16.1.9）。

2.7.3.1.4.1　1802 試験

2.7.3.1.4.1.1　ステージ A：非盲検下でのエフガルチギモド PH20 SC 投与

ステージ A の主要目的は、ステージ A の期間中に ECI が確認された被験者の割合を主要評価項目として、エフガルチギモド PH20 SC の臨床的な効果を評価することであった。

ECI レスポンダーの割合は、Clopper-Pearson 正確法の両側 95%信頼区間を用いて要約した。正式な仮説検定は計画しなかったが、本試験の結果を PATH 試験（van Schaik, 2018）などのヒストリカルコントロールで得られた結果と比較するため、Clopper-Pearson 正確法の両側 95%信頼区間を使用した。

ECI の定義は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 5 に記載した。ステージ A の副次評価項目は表 2.7.3-1 に示した。

2.7.3.1.4.1.2　ステージ B：ランダム化治療中止、プラセボ対照

ステージ B の主要目的は、ステージ B ベースラインに比べて調整 INCAT スコアが 1 点増加（すなわち悪化）することと定義した臨床的悪化のエビデンスが初めて認められるまでの時間に基づき、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。本評価項目では、連続する 2 回の来院で、ステージ B ベースラインに比べて調整 INCAT スコア 1 点の増加が確認される必要があった。ステージ B ベースラインに比べて 2 点以上調整 INCAT スコアが増加した被験者については、確認は不要とした。

主要評価項目は、ステージ B ベースラインに比べて初めての臨床的悪化までの時間を従属変数、投与群を独立変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。このモデルは、CIDP の治療歴及びステージ A 期間中の調整 INCAT スコアの減少により層別化された（いず

れもランダム化時の層別どおりとした）（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.9, Section 1.4）。Estimand の要約指標は、プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の HR であり、対応する Wald 型 95%信頼区間及び両側 p 値と共に提示した。

主要 estimand 及び感度分析の詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.9, Section 4.1.3 を参照のこと。

ステージ B の臨床的悪化の定義は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 5 に記載した。ステージ B の副次評価項目は表 2.7.3-1 に示した。

2.7.3.1.4.2　1902 試験

1902 試験の主要目的は、エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び忍容性を成人 CIDP 患者で評価することであった（2.7.4 参照）。エフガルチギモド PH20 SC の長期の治療効果については、2.7.3.2.2 に記載する。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項では、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性に関する情報を得た臨床試験の要約を試験ごとに記載する。これらの臨床試験の一覧を表 2.7.3-15 に示し、主な試験結果の概要を表 2.7.3-16 に示す。全試験結果は、各治験総括報告書に記載した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR）。

CIDP 患者を対象とした臨床試験での薬力学的作用の結果は、2.7.2.2.2.1 に記載した。

CIDP 患者を対象とした 1802 試験及び 1902 試験（IA1）の日本人／外国人別の部分集団解析の結果は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis に示した。また、1802 試験及び 1902 試験（IA1）の日本人集団の結果の概要を 2.7.3.3.3.3.1 及び 2.7.3.3.3.3.2 にそれぞれ記載する。

2.7.3.2.1　1802 試験

1802 試験は完了したピボタル試験であり、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 つの治療期で実施された（表 2.7.3-1）。

本試験の主要評価項目（ステージ B）は、2.7.3.2.1.2.2「有効性の主要評価項目」に記載するとおり、統計学的有意性をもって達成した。ステージ B の副次評価項目は、本試験の主要評価項目の結果を裏づけるものであった（2.7.3.2.1.2.2「有効性の副次評価項目」）。さらに、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC のベネフィットは、ステージ A の有効性主要評価項目及び副次評価項目によっても示された（2.7.3.2.1.2.1）。

有効性の結果の要約は、以下のセクションに記載する。有効性及び安全性の結果の詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR に記載した。

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

試験対象集団の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 10.1 及び 10.4 に記載した。

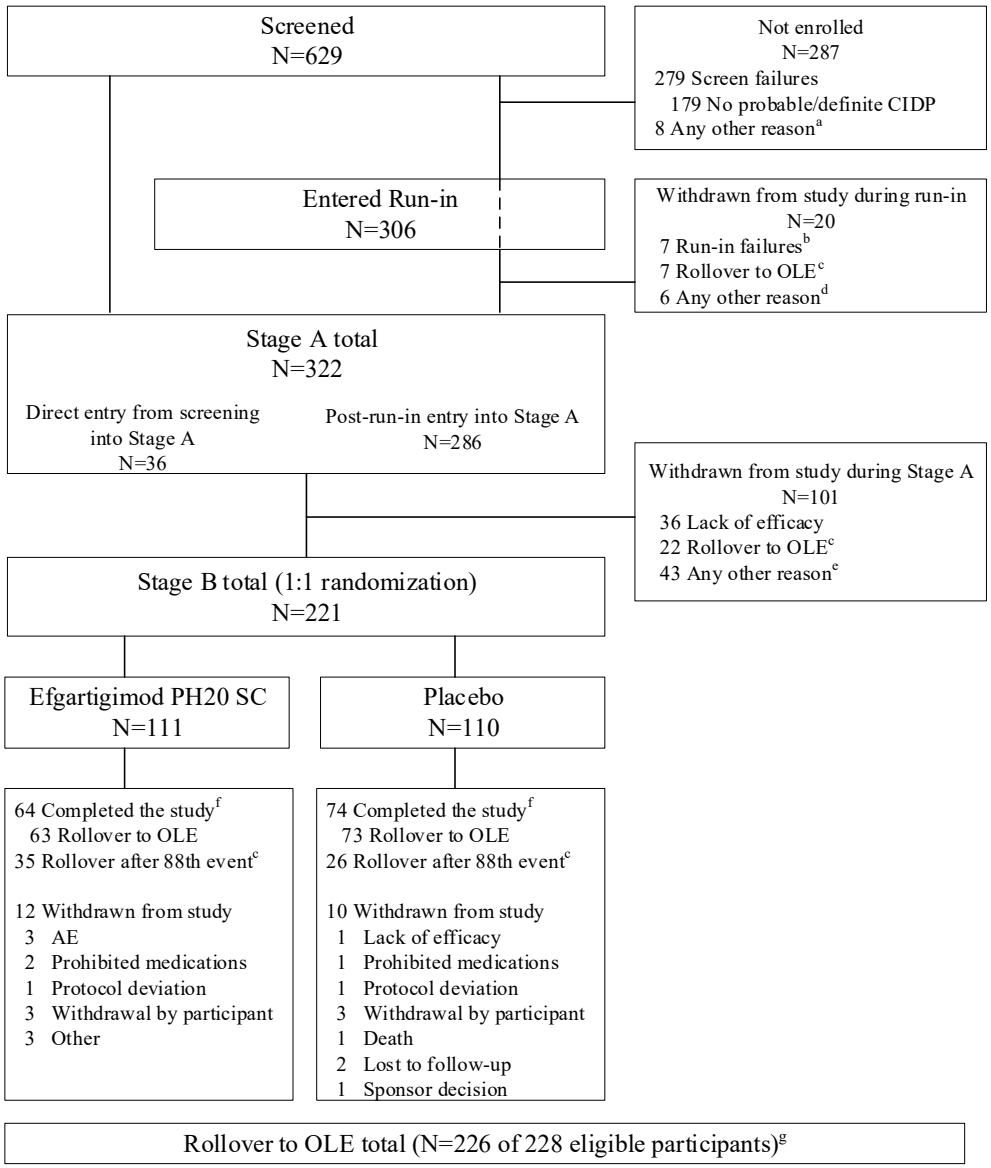
被験者の内訳を図 2.7.3-2 に示す。

計 342 名の被験者が本試験に参加した。このうち 36 名はステージ A に直接参加、306 名は run-in 期間から参加し、そのうち 286 名がステージ A に移行した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.1.7.1）。ステージ A の期間中に計 101 名（31.4%）が試験から脱落した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.1.7.2）。ステージ B では、計 221 名（68.6%）が 1:1 の比率でランダム化され、111 名がエフガルチギモド PH20 SC 群に、110 名がプラセボ群に割り付けられた（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.1.7.2、Table 14.1.1.7.3）。

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%）がステージ B で 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%）がステージ B で 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（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.1.7.3）。

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 を実施中であり、これらの被験者は 1902 試験に移行した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.1.7.1、Table 14.1.1.7.2）。

図 2.7.3-2 1802 試験：被験者の内訳



Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.1.1.7.1, 14.1.1.7.2, and 14.1.1.7.3
AE=adverse event; CSR=clinical study report; ECMD=evidence of clinically meaningful deterioration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; OLE=open-label extension; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

a) Any other reason includes: 1 physician decision, 1 sponsor decision, 5 withdrawal by participant, and 1 other.
b) Run-in failures include participants who did not have ECMD during the run-in period.
c) These participants rolled over into the OLE after the 88th event in Stage B.
d) Any other reason includes 2 physician decision, 1 prohibited medication, 1 sponsor decision, and 2 withdrawal by participant.
e) Any other reason includes 20 AEs, 1 death, 2 lost to follow-up, 1 IMP noncompliance, 1 physician decision, 2 prohibited medications, 11 withdrawal by participant, and 5 other.
f) Completed the study indicates that a participant had an event or completed the study.
g) In total, 226 of 228 eligible participants rolled over to the OLE (7/7 participants ongoing in the run-in period at the 88th event; 22/22 participants ongoing in Stage A; 35/35 participants ongoing in the efgartigimod PH20 SC arm of Stage B; 26/26 participants ongoing in the placebo arm in Stage B; 63/64 participants in the efgartigimod PH20 SC arm who completed Stage B; and 73/74 participants in the placebo arm who completed Stage B).

1802 試験では、診断が確定した CIDP 患者を世界各地［北米、アジア、欧州及びその他の地域（ROW）］で広く登録し、過去の CIDP の臨床試験に登録された患者集団と類似し、一般的な CIDP 患者集団を反映可能な被験者集団を対象とした。診断は、独立した専門家委員会により確定した。ステージ A に参加した被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 56.0 歳（20, 82）であり、被験者の多くは男性（64.6%）、白人（65.5%）であった。89 名（27.6%）はアジア人であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.2.1.1）。

ステージ B に参加した被験者の人口統計学的特性は、2 つの投与群間で均衡がとれていた。年齢の中央値（最小値, 最大値）はエフガルチギモド PH20 SC 群で 56.0 歳（22, 82）、プラセボ群で 54.5 歳（20, 78）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.2.1.2）。

1802 試験には、過去に CIDP 治療歴がない、又はスクリーニング前 6 ヵ月以上毎月又は毎日の副腎皮質ステロイド、IVIg 又は SCIg による治療を受けていないことで定義される未治療の被験者を組み入れた。また、広範な重症度を有する CIDP 治療歴（副腎皮質ステロイド、IVIg 又は SCIg）のある被験者も、疾患活動性を確認のうえで組み入れた。

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。登録前直近の CIDP 治療歴として、ステージ A の被験者の約半数（51.2%）では IVIg 又は SCIg の治療歴があり、63 名（19.6%）では副腎皮質ステロイドの治療歴があり、94 名（29.2%）は少なくともスクリーニング前 6 ヵ月間は治療を受けていなかった（表 2.7.3-3）。

ステージ B の被験者集団のベースラインの疾患特性は、2 投与群間で均衡がとれていた。

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、CIDP 診断からの期間と IVIg/SCIg 治療歴のある被験者の割合に以下の違いが認められた（表 2.7.3-4）。

- CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、ステージ A では 2.8 年（0, 46）であったのに対し、ステージ B ではエフガルチギモド PH20 SC 群で 2.1 年（0, 22）、プラセボ群で 2.2 年（0, 29）であった。
- 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 のベースラインに比べてステージ B のベースラインで低かった（ステージ A：51.2%、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%）。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 のベースラインで高かった（副腎皮質ステロイド治療歴：ステージ A：19.6%、ステージ B：エフガルチギモド PH20 SC 群 23.4%、プラセボ群 21.8%、未治療：ステージ A：29.2%、ステージ B：エフガルチギモド PH20 SC 群 32.4%、プラセボ群 35.5%）。

表 2.7.3-3　1802 試験ステージ A：被験者のベースラインの疾患特性（SAF-A）

	Efgartigimod PH20 SC (N=322)
Entry status Stage A, n (%)	
Entered Stage A from screening	36 (11.2)
Non–treatment-naïve	0
Treatment-naïve	36 (11.2)
Evidence of worsening	35 (10.9)
No evidence of worsening	1 (0.3)
Entered Stage A from run-in with	286 (88.8)
No ECMD	4 (1.2)
ECMD	282 (87.6)
Time since diagnosis (years)	
n	322
Mean (SD)	4.9 (6.09)
Median (min, max)	2.8 (0, 46)
CIDP diagnosis,[a] n (%)	
Typical CIDP	268 (83.2)
Atypical CIDP	54 (16.8)
Asymmetric	29 (9.0)
Distal	20 (6.2)
Pure motor	5 (1.6)
CIDP disease evolution, n (%)	
Relapsing	147 (45.7)
Progressive	174 (54.0)
Unknown	1 (0.3)
CIDP disease activity status, n (%)	
2-4	125 (38.8)
5	197 (61.2)
Prior CIDP therapy (screening), n (%)	
Corticosteroids	63 (19.6)
IVIg or SCIg	165 (51.2)
Treatment-naïve	94 (29.2)
Total INCAT score at Stage A baseline	
n	317
Mean (SD)	4.6 (1.67)
Median (min, max)	4.0 (2, 9)
I-RODS score at Stage A baseline	

	Efgartigimod PH20 SC (N=322)
n	321
Mean (SD)	40.1 (14.67)
Median (min, max)	40.0 (0, 100)
Mean grip strength – dominant hand – Stage A baseline (kPa)	
n	318
Mean (SD)	38.5 (24.18)
Median (min, max)	38.5 (0, 107)
Mean grip strength – nondominant hand – Stage A baseline (kPa)	
n	318
Mean (SD)	39.0 (24.71)
Median (min, max)	38.5 (0, 119)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.2.2.1
INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CCC=CIDP confirmation committee; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECMD=evidence of clinically meaningful deterioration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ICF=informed consent form; IVIg=intravenous immunoglobulin; I-RODS=Inflammatory-Rasch-built Overall Disability scale; max=maximum; min=minimum; N=number of participants in SAF-A; n (for categorical data)=number of participants for whom the observation was reported; n (for continuous data)=number of participants with data; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety analysis set; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin
a) The CIDP diagnosis was determined by the investigator and verified by the CCC.
Notes: Time since CIDP diagnosis (years) was calculated as follows: (date of ICF− date of diagnosis) / 365.25. Treatment-naïve participants were defined as participants with no history of prior CIDP therapy or having discontinued their CIDP therapy (corticosteroids, IVIg, or SCIg therapy) for ≥6 months before screening. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants in SAF-A, excluding missing values.

表 2.7.3-4 1802 試験ステージ B：被験者のベースラインの疾患特性（SAF-B）

	Efgartigimod PH20 SC (N=111)	**Placebo (N=110)**	**Total (N=221)**
Entry status of Stage B, n (%)			
No evidence of ECI	4 (3.6)	9 (8.2)	13 (5.9)
Evidence of ECI	107 (96.4)	101 (91.8)	208 (94.1)
Time since CIDP diagnosis (years)			
n	111	110	221
Mean (SD)	3.7 (4.40)	3.8 (4.68)	3.8 (4.53)
Median (min, max)	2.1 (0, 22)	2.2 (0, 29)	2.2 (0, 29)
CIDP diagnosis,[a] n (%)			
Typical CIDP	97 (87.4)	95 (86.4)	192 (86.9)
Atypical CIDP	14 (12.6)	15 (13.6)	29 (13.1)
Asymmetric	6 (5.4)	7 (6.4)	13 (5.9)
Distal	7 (6.3)	7 (6.4)	14 (6.3)
Pure motor	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
CIDP disease evolution, n (%)			

	Efgartigimod PH20 SC (N=111)	Placebo (N=110)	Total (N=221)
Relapsing	49 (44.1)	53 (48.2)	102 (46.2)
Progressive	62 (55.9)	57 (51.8)	119 (53.8)
CIDP disease activity status, n (%)			
2-4	37 (33.3)	34 (30.9)	71 (32.1)
5	74 (66.7)	76 (69.1)	150 (67.9)
Prior CIDP therapy, n (%)			
Corticosteroids	26 (23.4)	24 (21.8)	50 (22.6)
IVIg or SCIg	49 (44.1)	47 (42.7)	96 (43.4)
Treatment-naïve	36 (32.4)	39 (35.5)	75 (33.9)
Stratification factor – prior CIDP therapy, n (%)			
IVIg or SCIg	48 (43.2)	48 (43.6)	96 (43.4)
Corticosteroids	24 (21.6)	23 (20.9)	47 (21.3)
Treatment-naïve	39 (35.1)	39 (35.5)	78 (35.3)
Stratification factor – aINCAT score during Stage A, n (%)			
aINCAT score decrease of ≥1 point during Stage A	75 (67.6)	75 (68.2)	150 (67.9)
No decrease in aINCAT score during Stage A	36 (32.4)	35 (31.8)	71 (32.1)
Total INCAT score at Stage B baseline			
n	111	110	221
Mean (SD)	3.1 (1.51)	3.3 (1.57)	3.2 (1.54)
Median (min, max)	3.0 (0, 8)	3.0 (0, 7)	3.0 (0, 8)
I-RODS score at Stage B baseline			
n	111	110	221
Mean (SD)	53.6 (17.91)	51.2 (15.37)	52.4 (16.70)
Median (min, max)	51.0 (19, 100)	48.0 (22, 100)	50.0 (19, 100)
Mean grip strength – dominant hand – Stage B baseline (kPa)			
n	111	110	221
Mean (SD)	54.9 (23.64)	58.0 (25.09)	56.5 (24.36)
Median (min, max)	56.0 (0, 105)	54.5 (0, 125)	55.0 (0, 125)
Mean grip strength – nondominant hand – Stage B baseline (kPa)			
n	111	110	221
Mean (SD)	55.4 (28.29)	56.7 (24.80)	56.0 (26.56)
Median (min, max)	55.0 (0, 203)	52.5 (3, 117)	53.0 (0, 203)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.1.2.2.2
aINCAT=adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment; CCC=CIDP confirmation committee; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECI=evidence of clinical improvement; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ICF=informed consent form; I-RODS=Inflammatory-Rasch-built Overall Disability scale; IVIg=intravenous immunoglobulin; max=maximum; min=minimum; N=number of participants per treatment arm in SAF-B; n (for categorical data)=number of participants for whom the observation was reported; n (for continuous data)=number

of participants with data; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-B=Stage B safety analysis set; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin
a)　The CIDP diagnosis was determined by the investigator and verified by the CCC.
Notes: Time since CIDP diagnosis (years) was calculated as follows: (date of ICF – date of diagnosis) / 365.25. Stratification factors show the categories as randomized. Treatment-naïve participants were defined as participants with no history of prior CIDP therapy or having discontinued their CIDP therapy (corticosteroids, IVIg, or SCIg therapy) for ≥6 months before screening. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in SAF-B, excluding missing values.

2.7.3.2.1.2　有効性の結果

2.7.3.2.1.2.1　ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC の非盲検投与

有効性の主要評価項目

ステージ A の主要評価項目の解析は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.1 に記載した。

ステージ A の期間中に ECI が確認された被験者は 214 名（66.5%）であった（主要評価項目、95%信頼区間：61.0, 71.6）（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.1.1）。ステージ A の期間中に 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臨床試験を含む IVIg 及び SCIg の過去の試験で報告された割合と一致していた（ヒストリカルコントロールのレスポンダーの割合は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.9 及び Section 11.1.1 に示した）（van Schaik, 2018; Hughes, 2008; Cornblath, 2022; Léger, 2013）。

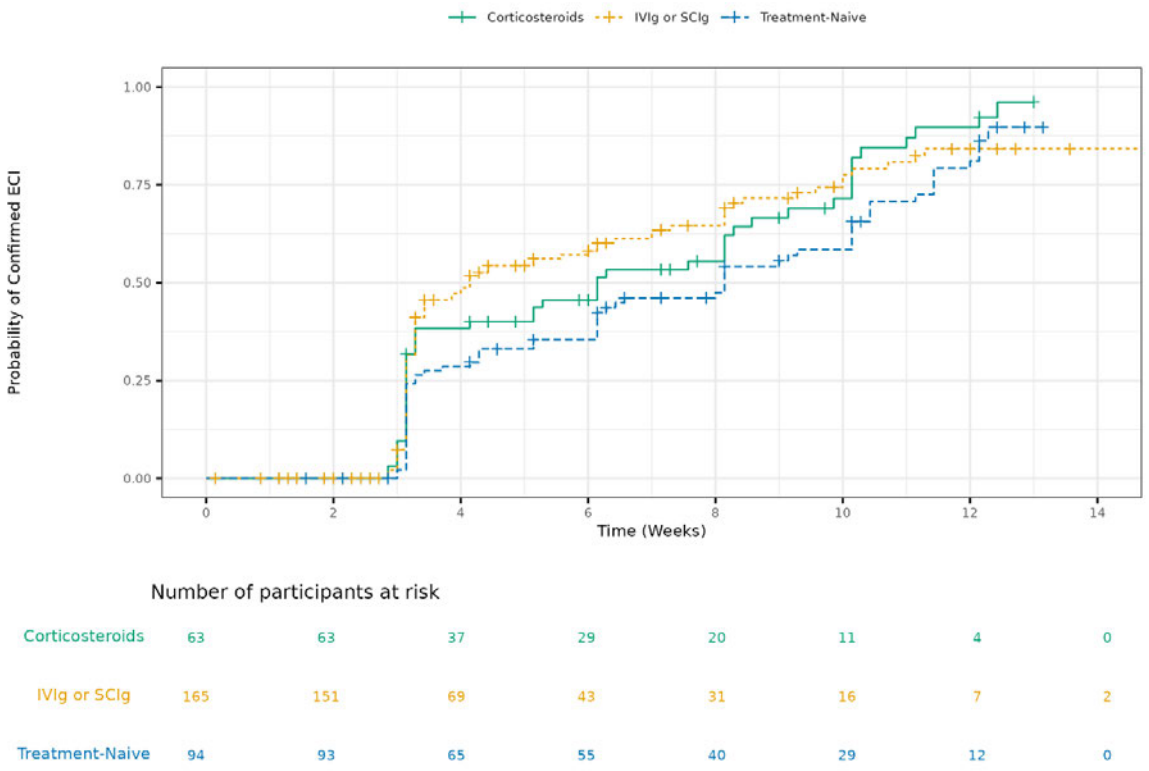
主解析では、ECI を認めずにステージ A を実施中であった被験者をノンレスポンダーとして含めたため、事前に規定した感度分析として、本試験の最後の被験者の最終来院時点でステージ A を実施中であった被験者を全て除外して ECI レスポンダーの解析を行った。本感度分析の結果、ECI が確認された被験者の割合は高くなった［214 名（70.4%、95%信頼区間：64.9, 75.5）］（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.1.5）。

ECI までの時間の Kaplan-Meier 解析に基づき、いずれかのパラメータ（調整 INCAT、I-RODS 又は握力）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（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.3.1）。

初めて ECI が確認されるまでの時間（ステージ A の有効性副次評価項目）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%近い被験者が ECI を示した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Figure 4）。

ECI までの時間の Kaplan-Meier 解析から、ECI が確認される確率の推移は CIDP 治療歴別の部分集団間で同様であることが示された（図 2.7.3-3）。

図 2.7.3-3　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 治療歴別（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; IVIg=intravenous immunoglobulin; I-RODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability scale; 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.

エフガルチギモド PH20 SC に対する反応は、CIDP の治療歴に関わらず、大多数の被験者で認められた。ECI が確認された被験者は、副腎皮質ステロイド治療歴のある部分集団では 49 名（77.8%）、IVIg/SCIg 治療歴のある部分集団では 97 名（58.8%）、未治療の部分集団では 68 名（72.3%）であった。副腎皮質ステロイド治療歴のある部分集団［19.0%（12 名）］及び未治療の部分集団［16.0%（15 名）］に比べて IVIg/SCIg 治療歴のある部分集団［40.0%（66 名）］では、高い割合の被験者がステージ A で治験薬投与を中止した（run-in 期間中に IVIg/SCIg による治療を中止して ECMD を示した後）（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.1.3、Table 14.4.1.6）。

スクリーニング時の CIDP 治療歴別の ECI レスポンダー数及び割合の感度分析として、ステージ B で 88 件目のイベントが発現した時点でステージ A を実施中であった被験者を全て除外する解析を行った。感度分析の結果は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.1.6 に示す

とおりであり、CIDP 治療歴別の ECI レスポンダーの割合の主解析の結果（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.1.3）と一貫していた。

ステージ A の主要評価項目に関するその他の感度分析及び部分集団解析は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.1.1 に記載した。

有効性の副次評価項目

ステージ A の副次評価項目の解析は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.2 に記載した。

初めて ECI が確認されるまでの時間

ECI までの時間の Kaplan-Meier 解析では、ECI が確認される確率の推移は CIDP 治療歴別の部分集団間で同様であることが示された（図 2.7.3-3）。

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

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。調整 INCAT スコア及び平均握力の平均変化量（標準偏差）で評価した運動機能及び筋力は、ステージ A のベースラインに比べてステージ A の最終評価時点で一貫して臨床的に意味のある改善を示し、調整 INCAT スコアは 0.9 点（1.71）減少、平均握力は利き手及び非利き手でそれぞれ 12.3 kPa（18.68）及び 11.2 kPa（21.12）増加した。また、患者報告による疾患関連障害も臨床的に意味のある改善を示し、I-RODS スコアは平均（標準偏差）で 7.7 点（15.48）増加した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.9.1、Table 14.2.10.1、Table 14.2.11.1）。

上記の解析結果は、ECI レスポンダーとノンレスポンダーの両方での効果を合わせたものである。そこで、ECI レスポンダーでの反応の大きさを評価するための post-hoc 解析を、調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力について、ステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの変化量に基づいて実施した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.4.2.5、Table 14.4.2.6、Table 14.4.2.7）。全ての評価項目で、ベースラインからの変化量は、ECI レスポンダーでは臨床的に意味のあるものであり、ECI ノンレスポンダーに比べて大きかった。ECI ノンレスポンダーでは、ステージ A ベースラインからの変化量は臨床的に意味のあるものではなかった。

MRC 合計スコア及び TUG テストの評価も行った。MRC 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は 3.8 点（0.41）であり、改善が示唆された（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.12.1）。TUG テストの結果も改善し、ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は−4.3 秒（0.83）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.13.1）。

2.7.3.2.1.2.2　ステージ B：ランダム化治療中止、プラセボ対照

有効性の主要評価項目

ステージ B の主要評価項目の解析は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.4 に記載した。

ステージ B で発現した計 90 件のイベント（主要評価項目の解析に必要な 88 件と、88 件目の発現から最後の被験者の最終来院までに発現した 2 件）のうち、31 件（27.9%）はエフガルチギモド PH20 SC 群の被験者で、59 件（53.6%）はプラセボ群の被験者で報告された。

プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の臨床的悪化までの時間の HR は、CIDP 治療歴及びステージ A の期間中の調整 INCAT スコアで層別化した Cox 比例ハザードモデルで推定した。その結果を表 2.7.3-5 に示す。

エフガルチギモド PH20 SC 群でのイベントの発現率はプラセボ群より統計学的に有意に低く、HR は 0.394（95%信頼区間：0.253, 0.614）、p 値は 0.000039 であった。

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。

表 2.7.3-5　1802 試験ステージ B：臨床的悪化が認められるまでの時間－Cox 比例ハザードモデル（mITT 解析集団）

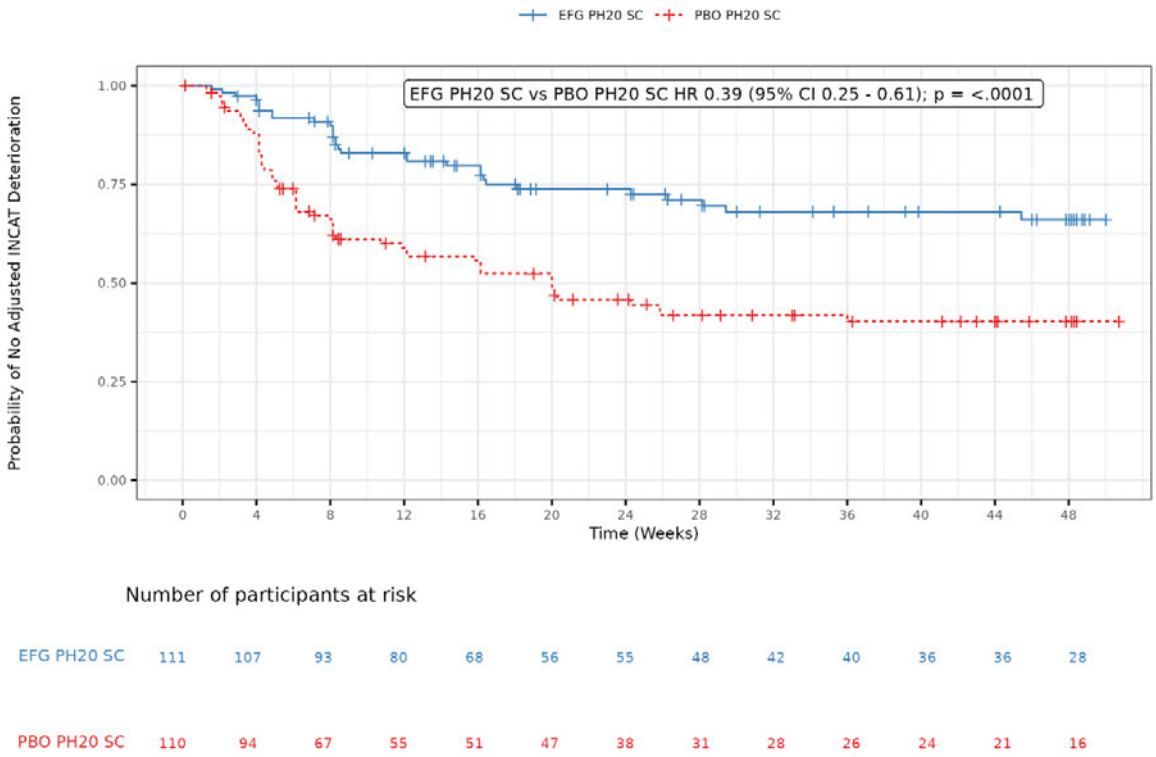
	Clinical deterioration (relapse) n (%)	**Comparison efgartigimod PH20 SC vs placebo**		
		Hazard ratio	**95% CI**	**p-value**
Efgartigimod PH20 SC (N=111)	31 (27.9)	0.394	(0.253-0.614)	0.000039
Placebo (N=110)	59 (53.6)			

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.1.1
aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; mITT=modified intent-to-treat; N=number of participants per treatment arm in the mITT analysis set; n (%)=number and percentage of participants with events of clinical deterioration (relapse) per treatment arm; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
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: 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 discontinued treatment in Stage B before the first occurrence of clinical deterioration were censored at the date of the last available aINCAT assessment. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in the mITT analysis set. The hazard ratio was obtained from a Cox proportional hazards model with treatment as a fixed effect, and the model was stratified by prior CIDP therapy and aINCAT score during Stage A.

ステージ B ベースラインと比べた臨床的悪化までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-4 に示す。

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 群の被験者での臨床的悪化の確率は、プラセボ群に比べて低いことが示された。臨床的悪化までの時間の中央値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群では臨床的悪化を示した被験者が 50%未満であったため、算出できなかった。プラセボ群では、臨床的悪化までの時間の中央値（95%信頼区間）は 140.0 日（75.0, NC）であった。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 群で 26.2%（18.6, 36.2）、プラセボ群で 54.3%（44.8, 64.4）であり、Week 48 ではエフガルチギモド PH20 SC 群で 34.0%（24.9, 45.2）、プラセボ群で 59.8%（50.0, 69.9）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.4.1）。

図 2.7.3-4　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）



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 for SC administration coformulated with rHuPH20; HR=hazard ratio; IMP=investigational medicinal product; mITT=modified intent-to-treat; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
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: 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 discontinued treatment in Stage B before the first occurrence of clinical deterioration were censored at the date of the last available aINCAT assessment.

主要評価項目の解析の裏づけとして、臨床的悪化のリスク差を評価した。エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群での再発イベント数に基づき、再発のリスクはプラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で−25.7%（95%信頼区間：−38.0, −11.4）と低いことが示された（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.10）。

様々な中間事象の取り扱いの影響を検討するため（2.7.3.1.3）、極端ケース分析及び混合ケース分析を含む感度分析を実施した。その結果は主要評価項目と一貫していて、主要評価項目の頑健性が支持された（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.2.2、Table 14.2.5.5、Table 14.2.5.2.3、Table 14.2.5.6）。

CIDP 治療歴別の HR（95%信頼区間）は、試験開始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では 0.29（0.11, 0.81）、IVIg/SCIg による治療を受けていた被験者では 0.30（0.15, 0.57）、未治療の被験者では 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（2.7.3.3.3.1、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.1.1、Table 14.2.5.3.1、Table 14.2.5.3.2）。臨床的悪化の割合は、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割合が低かったことによる（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.9.1）。

有効性の副次評価項目

ステージ B の副次評価項目の解析は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.5 に記載した。

CIDP の疾患進行までの時間

CIDP の疾患進行までの時間は、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した。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く、HR は 0.537（95%信頼区間：0.354, 0.814、名目上の p 値=0.0034）であった。CIDP の疾患進行イベントは、エフガルチギモド PH20 SC 群で 40 名（36.0%）、プラセボ群で 57 名（51.8%）に報告された（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.6.1）。

CIDP の疾患進行までの時間の中央値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群では算出できなかった（247.0, NC）のに対し、プラセボ群では 85 日（50.0, 253.0）であった。Week 24 での CIDP 疾患進行の割合の Kaplan-Meier 推定値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 36.7%（27.7, 47.5）、プラセボ群で 56.8%（46.9, 67.2）であり、Week 48 ではエフガルチギモド PH20 SC 群で 44.9%（34.3, 57.0）、プラセボ群で 62.6%（51.9, 73.3）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.6.3）。

機能改善

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 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（正確な両側 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%）］（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.7.1）。

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

調整 INCAT スコア及び平均握力の平均変化量（標準偏差）で評価した運動機能及び筋力は、エフガルチギモド PH20 SC 群では、ステージ B のベースラインからステージ B の最終評価時点まで安定しており、調整 INCAT スコアは平均（標準偏差）で 0.1 点（1.08）増加、平均握力は利き手及び非利き手でそれぞれ 2.1 kPa（13.29）及び 2.0 kPa（17.33）増加であった。プラセボ群では、ステージ B の最終評価時点でステージ B のベースラインに比べて運動機能及び筋力が悪化していた［調整 INCAT スコアは平均（標準偏差）0.9 点（1.98）の増加、平均握力は利き手及び非利き手でそれぞれ 8.2 kPa（20.69）及び 6.9 kPa（21.30）の減少］。患者報告による疾患関連障害についても、一貫した結果が認められた［I-RODS スコアの平均変化量（標準偏差）はエフガルチギモド PH20 SC 群で 0.8 点（12.33）、プラセボ群で

−7.0 点 （19.10）］（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.9.9、Table 14.2.10.4、Table 14.2.11.4）。

MRC 合計スコア（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.12.3）及び TUG テスト（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.13.3）の評価も行った。いずれの結果も、プラセボ群でステージ B の期間中の悪化が大きいことを示すものであった。

ステージ B ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でそれぞれ以下のとおりであった。

- MRC 合計スコア：−0.3 点（0.43）及び−3 点（0.86）
- TUG テスト：0.8 秒（0.36）及び 1.9 秒（0.60）

全ての評価項目で、ステージ A ベースラインからステージ B 最終評価時点までの改善の大きさは、プラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で大きい傾向が見られた。この結果は、エフガルチギモド PH20 SC 群ではプラセボ群に比べて臨床的改善がより良く維持されていることを示唆するものである。プラセボ群では、ステージ A ベースラインからステージ B ベースラインまでに見られた改善が、ステージ B で経時的に減少したものの、ステージ B の最終評価時点ではまだ明らかであった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.5.4）。

I-RODS スコアが 10%減少するまでの時間

I-RODS スコアが 10%減少するまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群では算出できず（260.0, NC）、プラセボ群では 111 日（84.0, NC）であった。I-RODS スコアの 10%減少が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値（95%信頼区間）は、Week 24 ではエフガルチギモド PH20 SC 群で 29.0%（21.0, 39.2）、プラセボ群で 50.2%（40.2, 61.1）であり、Week 48 ではエフガルチギモド PH20 SC 群で 40.4%（30.0, 52.7）、プラセボ群で 59.0%（47.5, 70.9）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.8.1）。

2.7.3.2.1.3　患者報告アウトカム及び QOL

2.7.3.2.1.3.1　ステージ A

EuroQol の 5 Dimension -5 Level 健康関連 QOL 質問票（EQ-5D-5L）VAS スコアの平均値（標準誤差）は、ステージ A ベースラインの 50.8 点（1.17）からステージ A 最終評価時点の 61.7 点（1.23）まで増加した。ステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの平均変化量（標準誤差）は 10.7 点（1.34）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.20.1）。正の変化は、被験者報告による健康関連 QOL が高くなったことを示す。

ステージ A ではその他の PRO として簡易疼痛調査用紙（縮小版）（BPI-SF）、9 項目薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9）、Rasch 7 項目疲労度スケール改訂版（RT-FSS）、病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）及び変化に対する患者の全般的印象（PGIC）の評価を行い、結果を 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.3.1、Section 11.1.3.2、Section 11.1.3.3、Section 11.1.3.4 及び Section 11.1.3.5 にそれぞれ示した。

2.7.3.2.1.3.2　ステージ B

ステージ B の最終評価時点での EQ-5D-5L VAS スコアのステージ B ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 0.5 点（1.77）、プラセボ群で −10.2 点（2.47）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.20.2）。正の変化は、被験者報告による健康関連 QOL が高くなったことを示す。

ステージ B ではその他に PRO として BPI-SF、TSQM-9、RT-FSS、HADS 及び PGIC の評価を行い、結果を 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.6.1、Section 11.1.6.2、Section 11.1.6.3、Section 11.1.6.4 及び Section 11.1.6.5 にそれぞれ示した。

2.7.3.2.2　1902 試験（中間解析 1）

1902 試験は実施中の試験であり、1802 試験の被験者を登録した（表 2.7.3-1）。ARGX-113-1902-IA1 の治験総括報告書には、データカットオフ日［2023 年 6 月 15 日（生物学的分析データは 2023 年 4 月 14 日）］までにエフガルチギモド PH20 SC が投与された全ての被験者を含めた。有効性の結果の要約を、以下のセクションに記載する。IA1 の有効性及び安全性の結果の詳細は、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR に記載した。

2.7.3.2.2.1　試験対象集団

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 10.1 及び Section 10.4 に記載した。

臨床データカットオフ日の時点までに、228 名の被験者が 1902 試験に登録され、エフガルチギモド PH20 SC が 1 回以上、又は 1 回分の一部が投与された。3 名（1.3%）の被験者が試験を完了し、29 名（12.7%）の被験者が試験から脱落し、196 名（86.0%）の被験者が試験を実施中であった。計 37 名（16.2%）の被験者が 2 回目の 48 週治療期間に入り、10 名（4.4%）の被験者が 3 回目の 48 週治療期間に入っていた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.1.8、Table 14.1.1.9）。

試験期間の平均値（標準偏差）は被験者全体で 31.86 週間（30.226）であった。1802 試験のステージ B でプラセボ群であった被験者［1802 Stage B PBO グループ：39.69 週間（33.769）］では、エフガルチギモド PH20 SC 群であった被験者［1802 Stage B EFG PH20 SC グループ：30.80 週間（27.193）］に比べて試験期間が長かったが、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（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.1.7）。

被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 56.0 歳（21, 83）であった。女性（37.7%）に比べて男性（62.3%）の割合が高く、人種は白人（66.2%）が最も多く、約 3 分の 1 はアジア人（29.8%）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.2.1）。

1902 試験のベースライン（OLE ベースライン）来院の時点で CIDP の診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 3.25 年（0.3, 46.3）であった。1802 試験前の直近の CIDP 治療歴として、被験者の約半数（45.6%）で IVIg 又は SCIg による治療歴があり、51 名（22.4%）で副腎皮質ステロイドの治療歴があり、73 名（32.0%）は未治療であった。1802 試験のステージ A ベースラインでの INCAT スコアの平均値（標準偏差）は 4.5 点（1.62）、I-RODS スコ

アは 41.2 点（15.38）、利き手の平均握力は 39.0 kPa（23.60）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.2.2）。

1902 試験に参加した被験者のベースライン疾患特性の多くは、1802 Stage B EFG PH20 SC グループと 1802 Stage B PBO グループの間で均衡がとれていた。CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、1802 Stage B PBO グループ［3.20 年（0.3, 29.2）］に比べて 1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［2.89 年（0.3, 23.3）］で短かった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.2.2）。

2.7.3.2.2.2　有効性の結果

1902 試験では、1802 試験の run-in 期間及びステージ A から移行した被験者、並びに 1802 試験のステージ B から移行してエフガルチギモドの投与を継続又は再開した被験者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与の有効性を評価する。被験者は、1802 試験の様々な時点で 1902 試験に移行することになったため、治験薬への曝露期間は、被験者ごとに異なる。

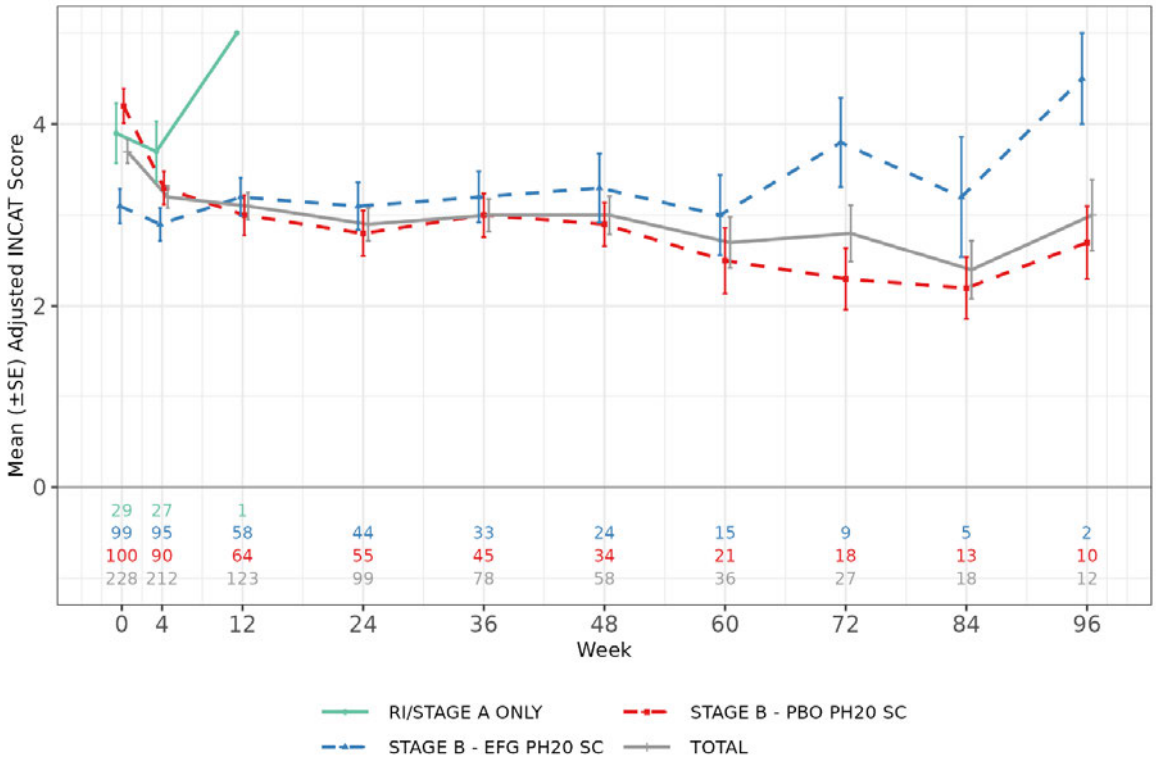
本中間解析の時点で、100 名が 24 週間以上、58 名が 48 週間以上、12 名が 96 週間以上本試験に参加していた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.1.5）。本試験での追跡期間は、被験者が 1802 試験を中止して 1902 試験に移行した時期に依存する（すなわち、1802 試験に登録されたのが早かった被験者、又はステージ B で早く臨床的悪化を示した被験者では、1902 試験での追跡期間が長い）。このように、追跡期間にばらつきがあることにより、評価時点間で集団の不均質性が生じることになる。この不均質性の影響は、被験者数が時間とともに少なくなるにつれて大きくなる。したがって、以下のセクションでは、先行試験のステージ B から移行して治療を継続した被験者（1802 Stage B EFG PH20 SC グループ）及びステージ B から移行して治療を再開した被験者（1802 Stage B PBO グループ）の Week 48 までの時点に焦点を当てて議論する。

2.7.3.2.2.2.1　調整 INCAT スコア

調整 INCAT スコアの実測値の推移を、被験者全体及び 1802 試験のステージ B での投与群別に図 2.7.3-5 に示す。

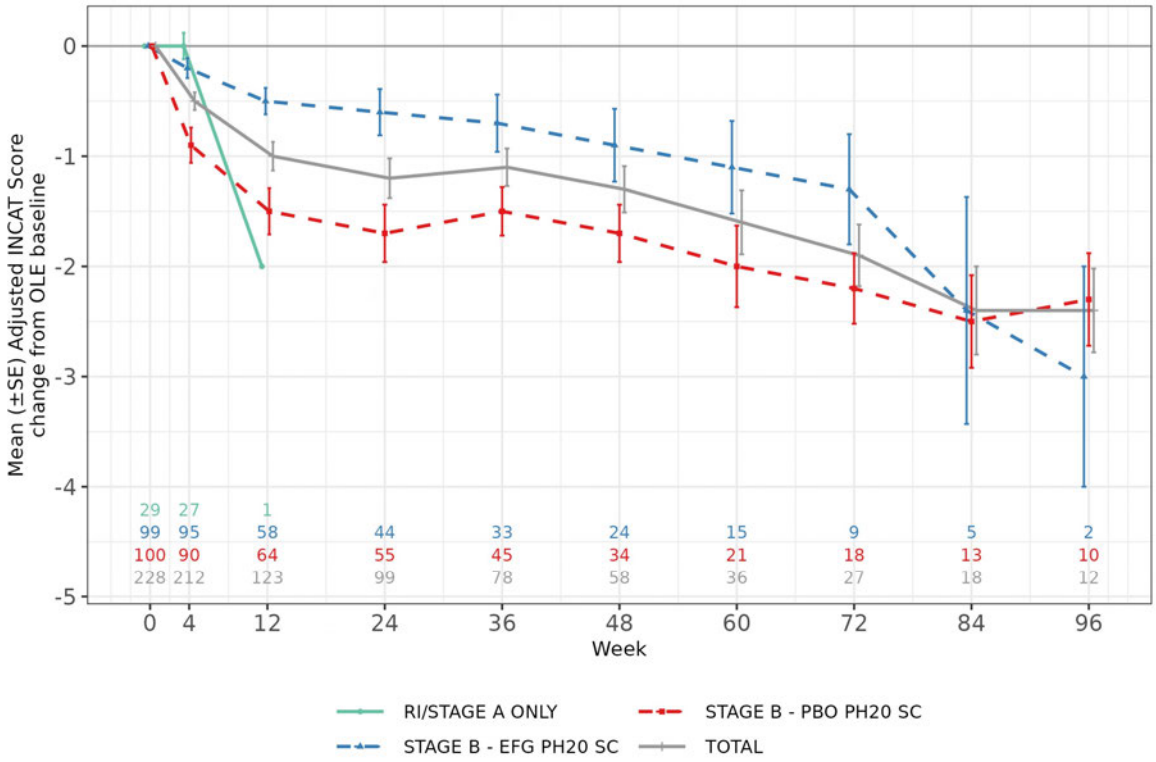
調整 INCAT スコアは、エフガルチギモド PH20 SC の投与により、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、OLE ベースラインから経時的に減少した。1802 Stage B PBO グループでは、調整 INCAT スコアの減少が Week 48 まで最も大きく、有効性評価が行われた最初の時点である Week 4 ですでに平均変化量（標準誤差）が−0.9 点（0.16）であり、改善を示した。1802 Stage B PBO グループでは、Week 12 でさらに改善が認められ［−1.5 点（0.21）］、その後スコアは横ばいとなり、Week 48 まで安定していた［−1.7 点（0.26）］（図 2.7.3-6、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.1.1）。

図 2.7.3-5　1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの平均実測値の推移（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.1.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; mITT=modified intent-to-treat; PBO PH20 SC=placebo; RI=run-in during ARGX-113-1802; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-6　1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）

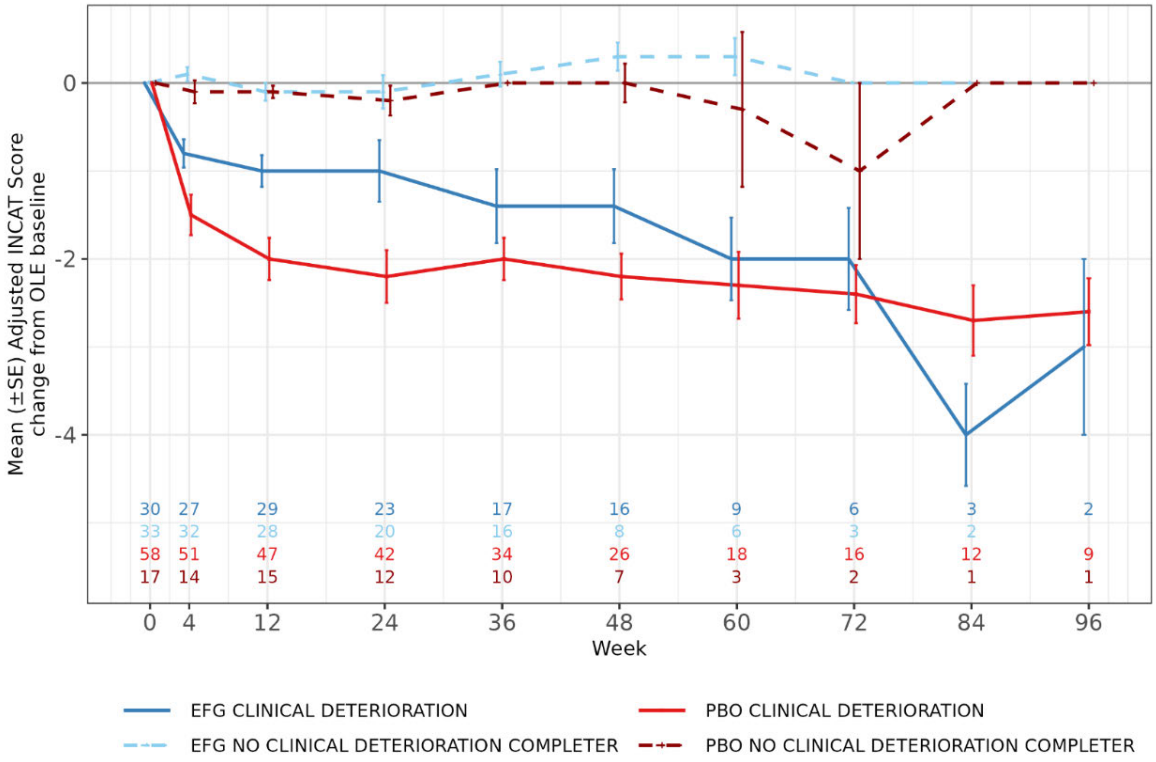


Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.1.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO PH20 SC=placebo for SC administration coformulated with rHuPH20; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

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、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、調整 INCAT スコアはエフガルチギモド PH20 SC の投与により安定していて、OLE ベースラインからの平均変化量は 1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは Week 4 から Week 48 まで−0.1～0.3 点の範囲、1802 Stage B PBO グループでは−0.2～0 点の範囲であった（図 2.7.3-7、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.1.2）。

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 スコアの平均値の減少が見られ、1802 Stage B PBO グループで最も改善が大きかった。1802 Stage B PBO グループの調整 INCAT スコアの OLE ベースラインからの減少は Week 4 の時点ですでに明らかとなり、平均変化量（標準誤差）は−1.5 点（0.23）であった。調整 INCAT スコアの平均値（標準誤差）は、Week 12 でさらに減少し［−2.0 点（0.24）］、その後の平均スコアは Week 48 まで安定していた［−2.2 点（0.26）］（図 2.7.3-7、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.1.2）。

図 2.7.3-7　1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



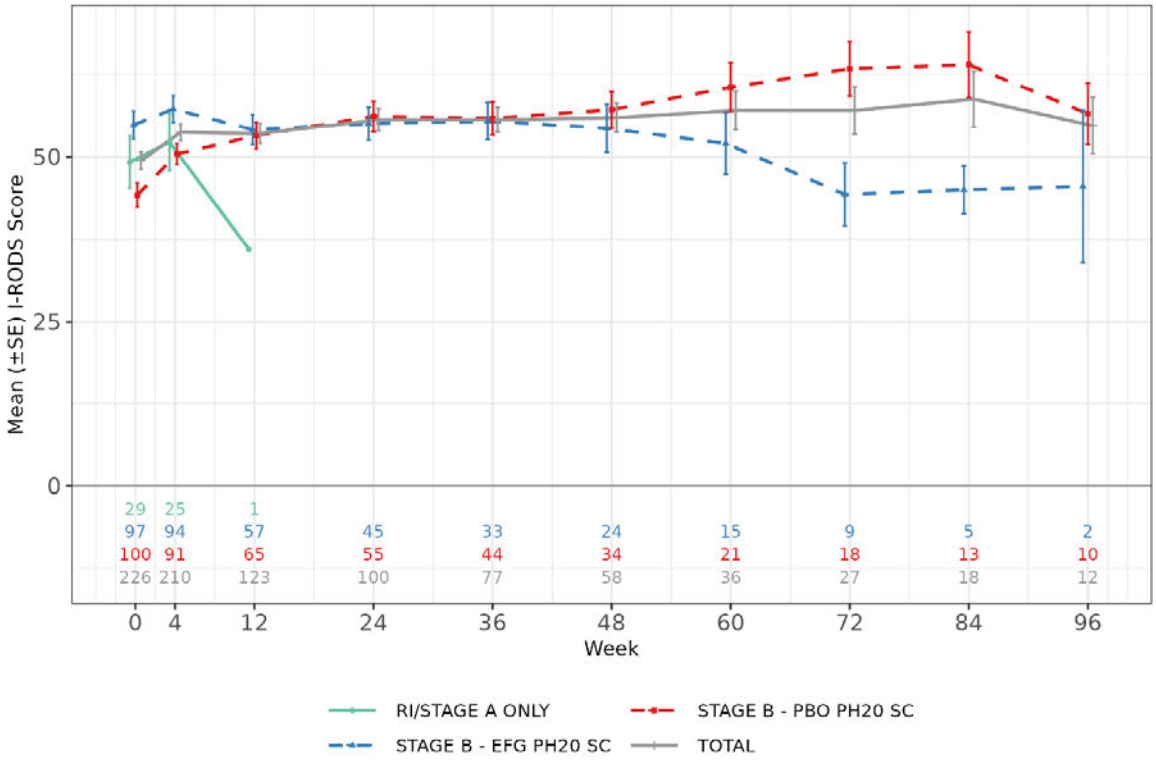
Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.1.2
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Completion of Stage B in study ARGX-113-1802 without clinical deterioration is defined as completion of Stage B until week 48 without clinical deterioration. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

2.7.3.2.2.2.2　I-RODS スコア

I-RODS スコアの実測値の推移を、被験者全体及び 1802 試験での投与群別に図 2.7.3-8 に示す。

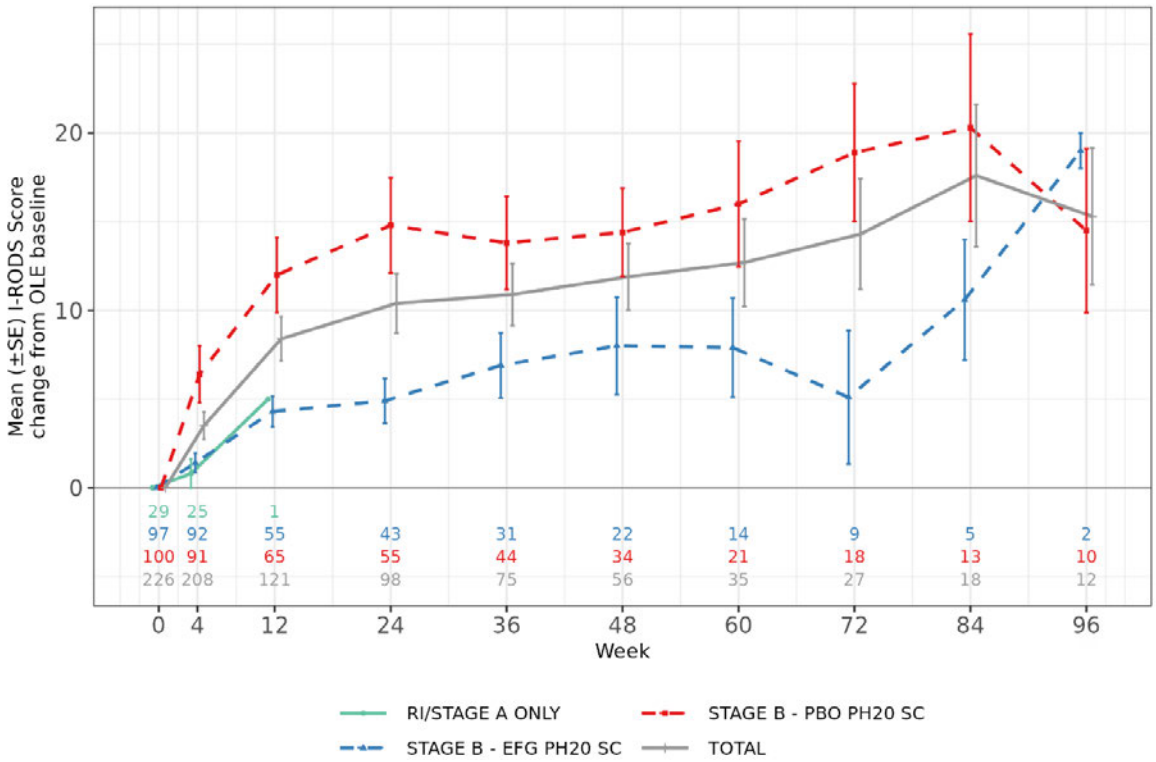
I-RODS スコアは、エフガルチギモド PH20 SC の投与により、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、OLE ベースラインから経時的に増加した。1802 Stage B PBO グループでは、I-RODS スコアの増加（すなわち改善）が最も大きく、有効性評価が行われた最初の時点である Week 4 で平均変化量（標準誤差）が 6.4 点（1.60）とすでに増加が明らかとなり、Week 12 にはさらに改善が認められた［12.0 点（2.11）］。Week 12 以降、スコアの平均値（標準誤差）は Week 48 まで安定していた［14.4 点（2.48）］（図 2.7.3-9、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.3.1）。

図 2.7.3-8　1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの平均実測値の推移（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.3.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; I-RODS=Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale; mITT=modified intent-to-treat; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-9　1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）

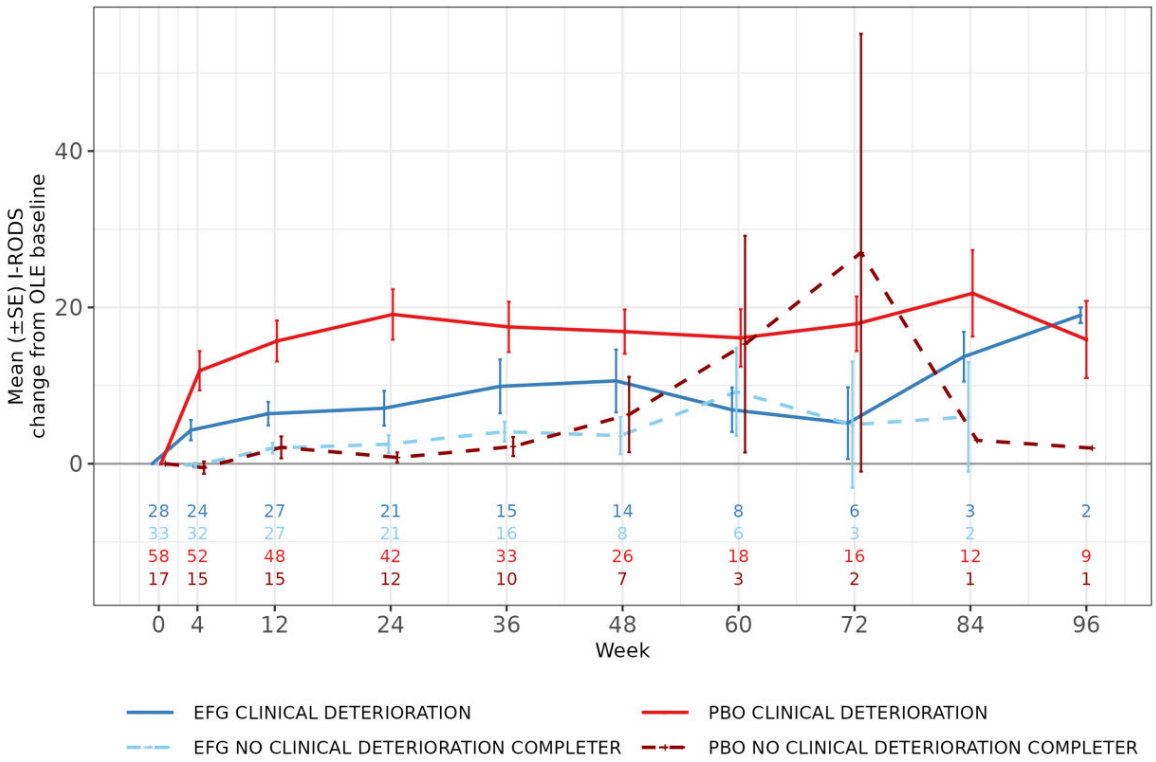


Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.3.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; I-RODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

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、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、I-RODS スコアの OLE 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 の投与により安定しており、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは Week 4 から Week 48 まで−0.2～4.1 点の範囲、1802 Stage B PBO グループでは−0.5～6.3 点の範囲であった（図 2.7.3-10、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.1.1）。

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見られ、1802 Stage B PBO グループで最も改善が大きかった。1802 Stage B PBO グループの I-RODS スコアの OLE ベースラインからの増加は Week 4 の時点ですでに明らかとなり、平均変化量（標準誤差）は 11.9 点（2.52）であった。I-RODS スコアの平均値（標準誤差）は、Week 12 でさらに増加し［15.7 点（2.62）］、その後の平均スコアは Week 48 まで安定していた［16.9 点（2.83）］（図 2.7.3-10、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.1.1）。

図 2.7.3-10　1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



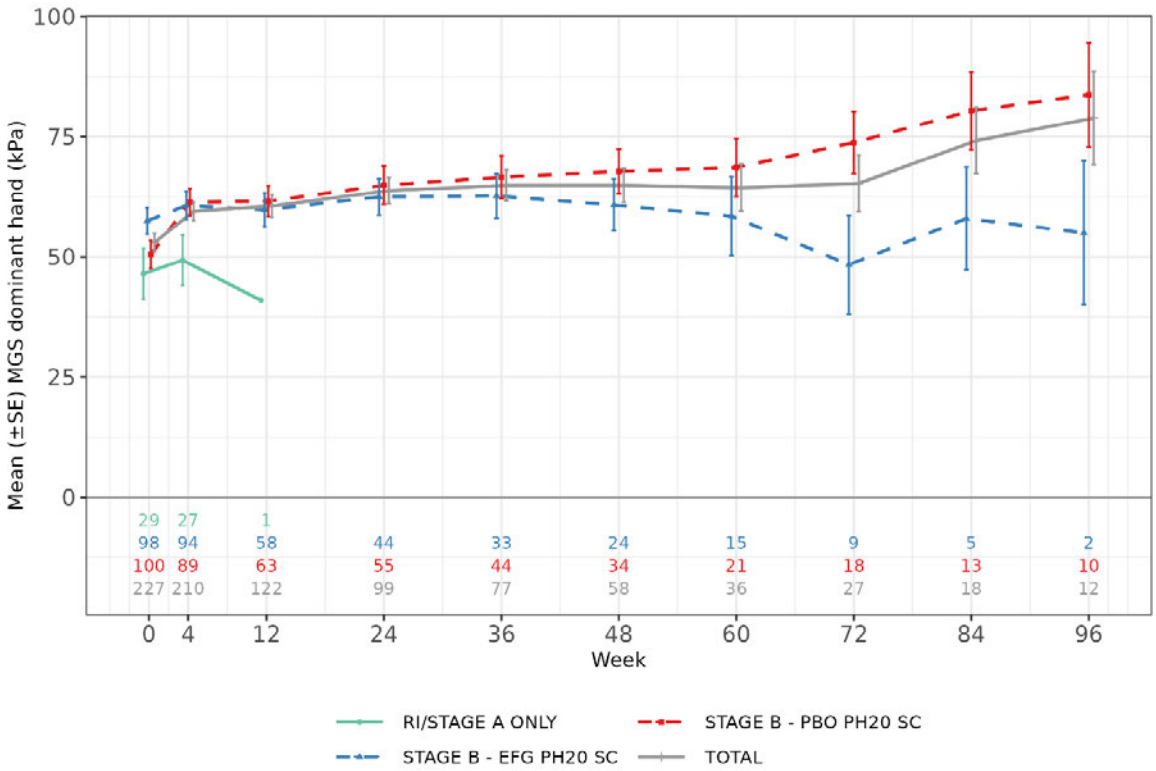
Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.1.1
CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; I-RODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Completion of Stage B of ARGX-113-1802 without clinical deterioration is defined as completion of Stage B until week 48 without clinical deterioration. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

2.7.3.2.2.2.3　平均握力

平均握力の実測値の推移を、被験者全体及び 1802 試験での投与群別に利き手及び非利き手についてそれぞれ図 2.7.3-11 及び図 2.7.3-12 に示す。

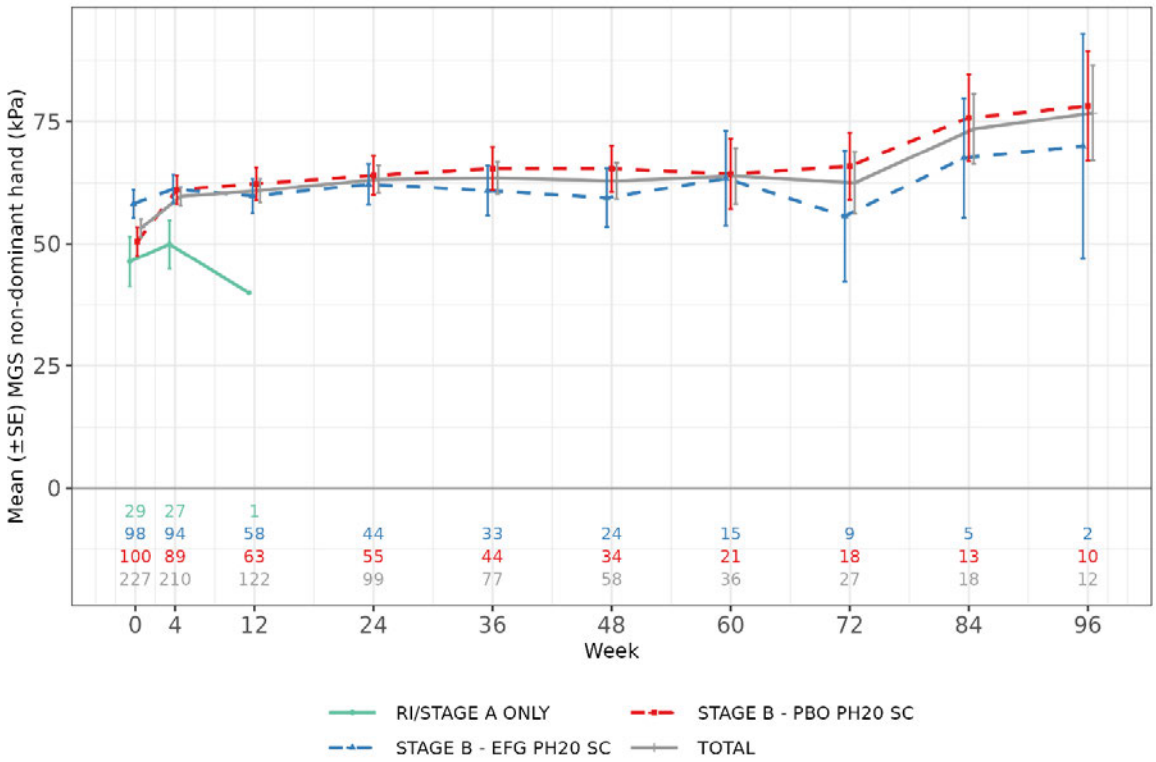
平均握力は、エフガルチギモド PH20 SC の投与により、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、OLE ベースラインから増加した（利き手：図 2.7.3-13、非利き手：図 2.7.3-14）。平均握力の改善は 1802 Stage B PBO グループで最も大きく、有効性評価が行われた最初の時点である Week 4 には平均変化量（標準誤差）が利き手及び非利き手でそれぞれ 10.6 kPa（1.91）及び 10.1 kPa（1.96）と増加し、Week 48 まで安定していた［利き手及び非利き手でそれぞれ 18.5 kPa（4.40）及び 15.7 kPa（3.99）］（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.4.1）。

図 2.7.3-11　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の平均実測値の推移（mITT 解析集団）



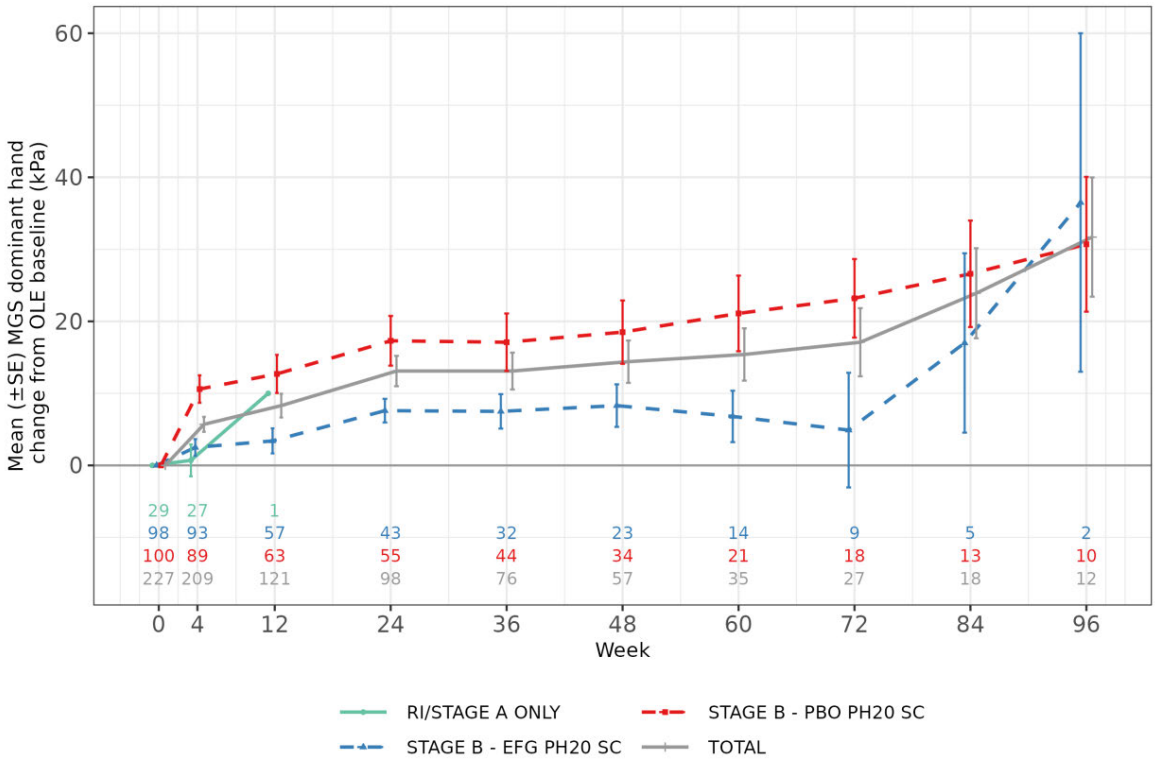
Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.4.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-12　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の平均実測値の推移（mITT 解析集団）



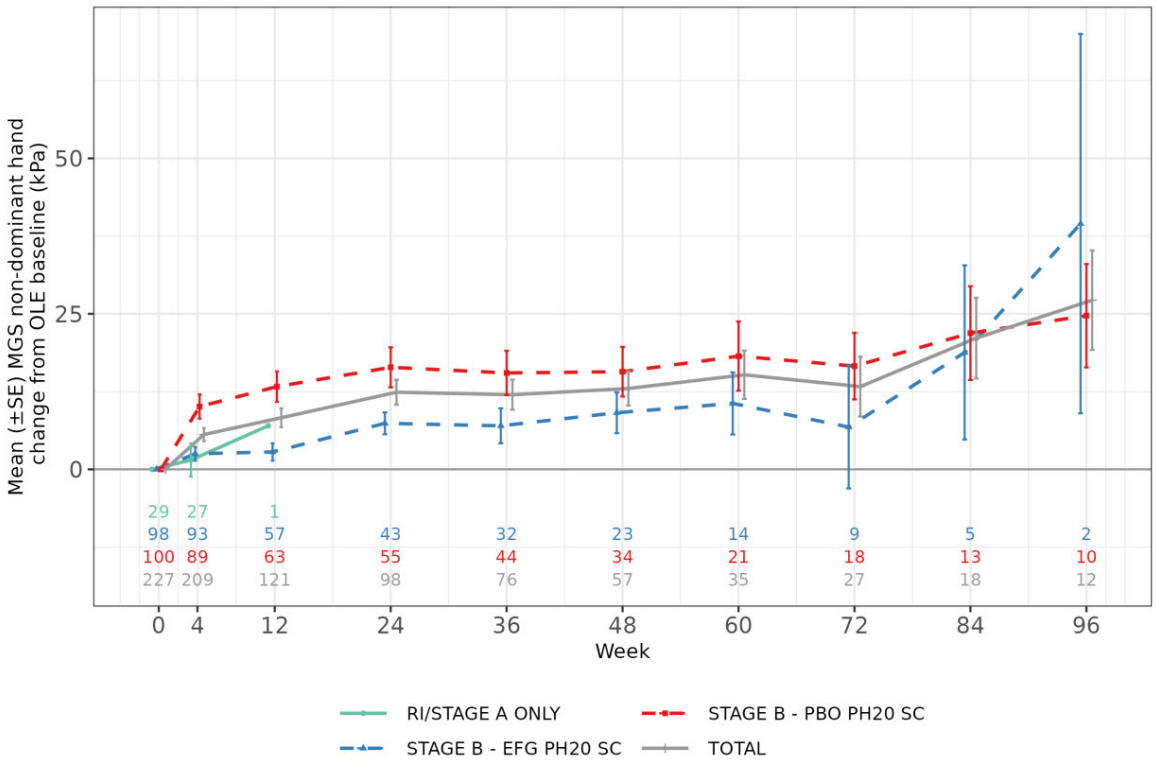
Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.4.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-13　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.4.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-14　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.4.1
CSR=clinical study report; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

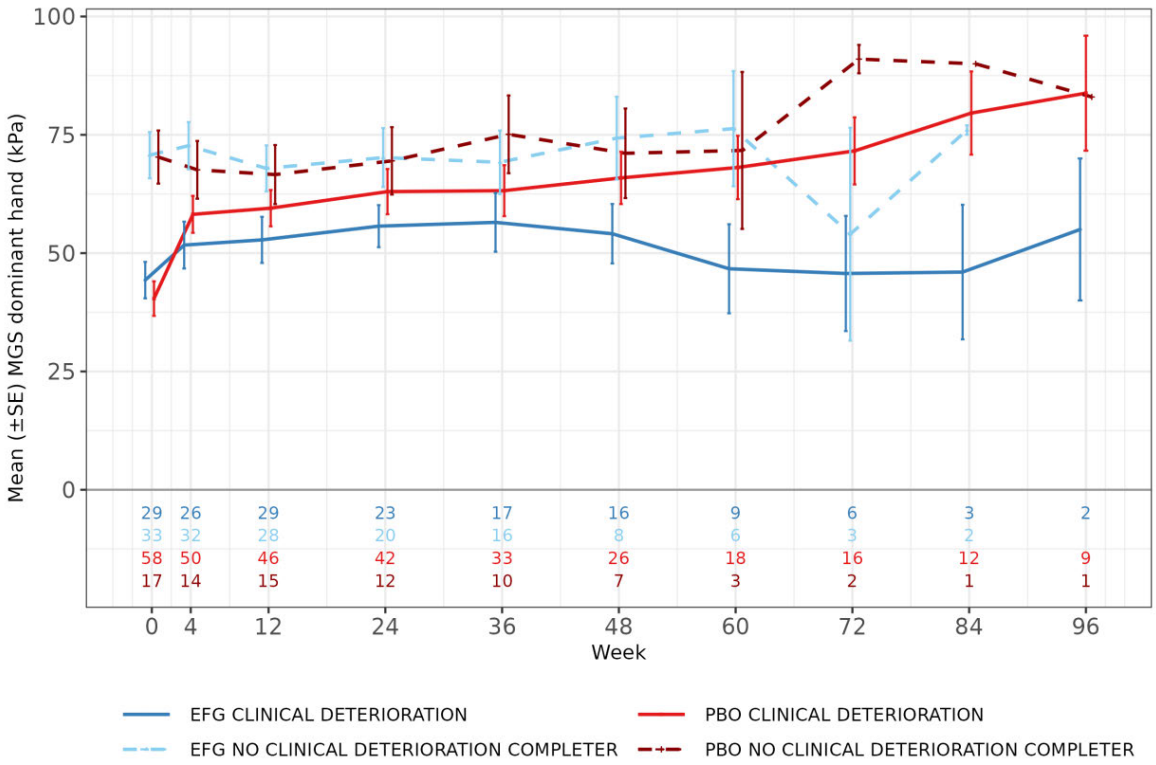
1802 試験での臨床的悪化の有無別の平均握力の実測値の推移を、利き手及び非利き手についてそれぞれ図 2.7.3-15 及び図 2.7.3-16 に示す。

1802 試験での臨床的悪化の有無別の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移を利き手及び非利き手についてそれぞれ図 2.7.3-17 及び図 2.7.3-18 に示す。

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、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、平均握力はエフガルチギモド PH20 SC の投与により OLE ベースラインからの変化量が安定していた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.2.1）。

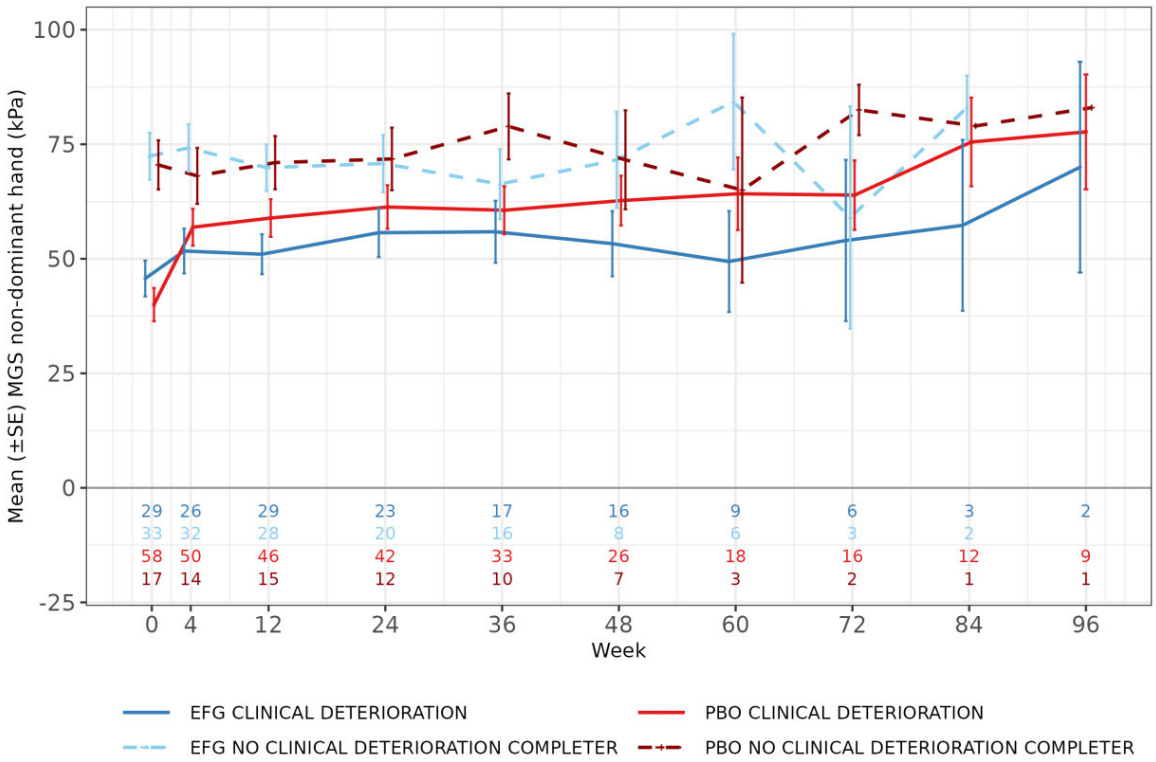
1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示した被験者では、平均握力は改善し、1802 Stage B PBO グループで最も改善が大きかった。1802 Stage B PBO グループの平均握力の改善は Week 4 の時点で明らかとなり、OLE ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は利き手及び非利き手でそれぞれ 16.6 kPa（2.97）及び 15.5 kPa（3.07）であり、その後は Week 48 まで安定していた（図 2.7.3-17、図 2.7.3-18、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.2.1）。

図 2.7.3-15　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



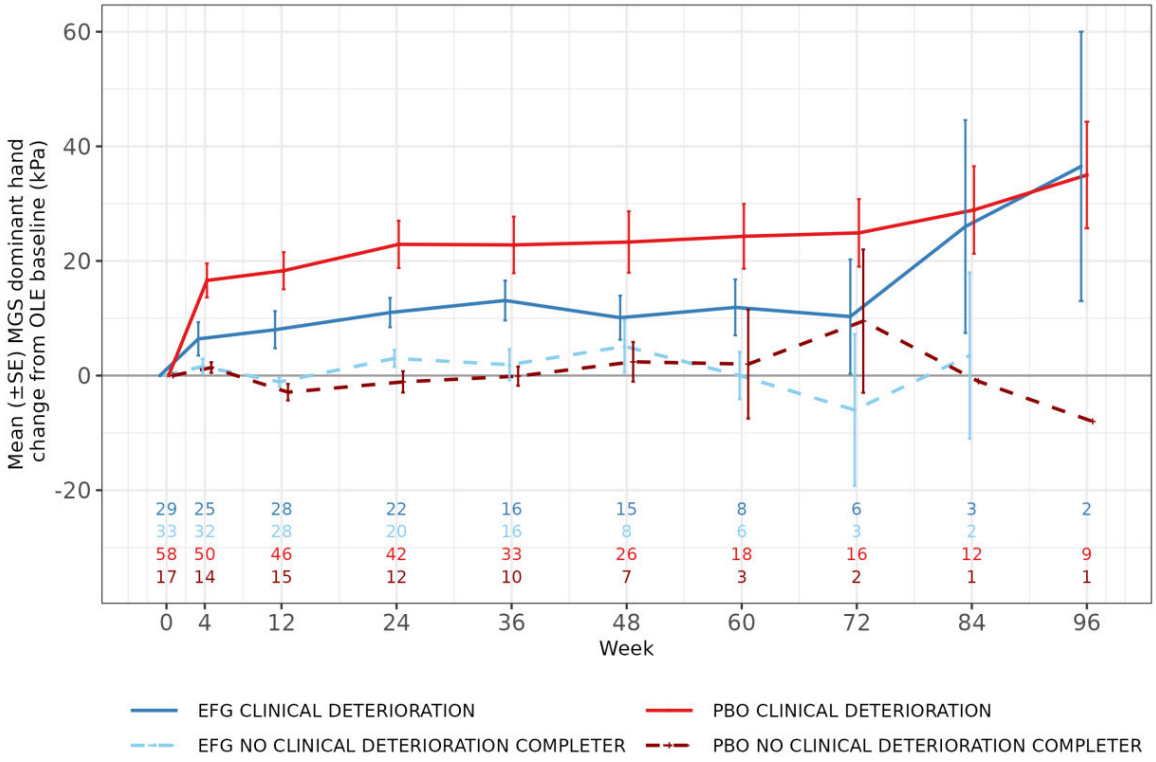
Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.2.1
CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Completion of Stage B of ARGX-113-1802 without clinical deterioration is defined as completion of Stage B until week 48 without clinical deterioration. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-16　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



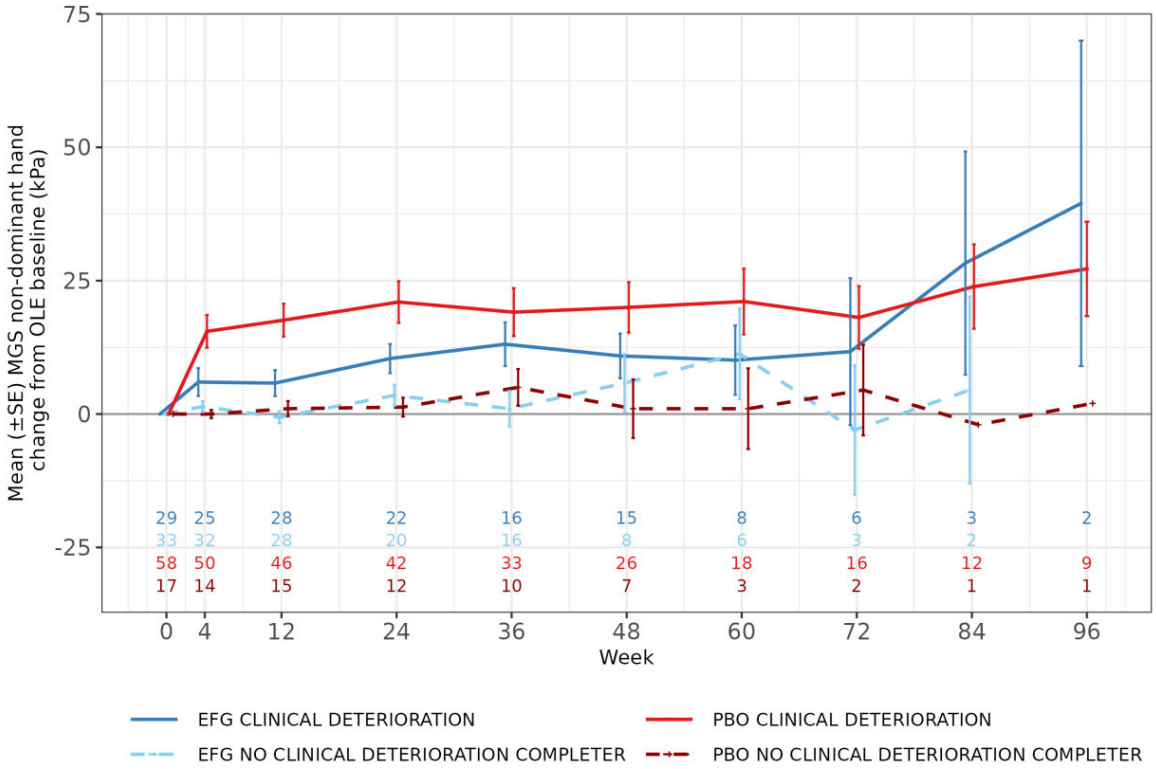
Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.2.1
CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Completion of Stage B of ARGX-113-1802 without clinical deterioration is defined as completion of Stage B until week 48 without clinical deterioration. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-17　1902 試験（IA1）：利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.2.1
CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Completion of Stage B of ARGX-113-1802 without clinical deterioration is defined as completion of Stage B until week 48 without clinical deterioration. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

図 2.7.3-18　1902 試験（IA1）：非利き手の平均握力の OLE ベースラインからの平均変化量の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.4.2.1
CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: ARGX-113-1902 baseline corresponds to the last available value before the first EFG PH20 SC administration in ARGX-113-1902. Completion of Stage B of ARGX-113-1802 without clinical deterioration is defined as completion of Stage B until week 48 without clinical deterioration. Week 4 was the first time point at which efficacy assessments were measured.

2.7.3.2.2.2.4　MRC 合計スコア

被験者全体の MRC 合計スコアの OLE ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は Week 12 で 2.8 点（0.46）、Week 48 で 3.7 点（0.74）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.2.1）。

2.7.3.2.2.2.5　TUG スコア

被験者全体の TUG スコアの OLE ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は Week 12 で−2.8 秒（0.53）、Week 48 で−2.2 秒（0.78）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.5.1）。

2.7.3.2.2.3　自己投与又は介護者投与の実施可能性

1902 試験では、十分な訓練を受けた被験者及び介護者はエフガルチギモド PH20 SC の自己投与又は介護者投与を行うことができた。

計 166 名（72.8%）の被験者と 12 名（5.3%）の介護者が自己投与訓練を受けた。臨床データカットオフ日の時点で、78 名（47.0%）の被験者と 9 名（75%）の介護者が、エフガルチギモド PH20 SC を投与するための十分な訓練を受けたとみなされた。その大多数［被験者 56 名（71.8%）及び介護者 6 名（66.7%）］は、本試験中の 1 回のトレーニング来院で十分な訓練を受けたとみなされた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.2.9、Table 14.1.2.10）。

エフガルチギモド PH20 SC の総投与回数のうち、13.0%は治験実施計画書の規定により治験実施施設で行われ、37.1%が自己投与であり、6.2%が介護者による投与であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.2.7）。

2.7.3.2.2.4　患者報告アウトカム及び QOL

被験者全体の EQ-5D-5L VAS スコアの OLE ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、Week 12 で 11.0 点（1.95）、Week 48 で 14.5 点（2.88）であり、改善傾向を示した。正の変化は、被験者報告による健康関連 QOL が高くなったことを示す。

EQ-5D-5L の解析結果、並びにその他の PRO（BPI-SF、TSQM-9、RT-FSS 及び HADS）の解析結果は、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.1.7.1、11.1.7.2、11.1.7.3、11.1.7.4 及び 11.1.7.5 にそれぞれ記載した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請は、エフガルチギモド PH20 SC の単一のピボタル試験である 1802 試験とその非盲検継続投与試験（1902 試験）に基づくものであるため、Integrated summary of efficacy（ISE）は含めていない。

1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別に、1802 試験（ステージ A 及びステージ B）及び 1902 試験を通してエフガルチギモド PH20 SC の有効性を評価するため、補足的な post-hoc 解析を実施した（5.3.5.3, ARGX-113-9302）。

2.7.3.3.1　試験対象集団

1802 試験及び 1902 試験の被験者の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び CIDP 治療歴は、2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.2.1 に記載した。

1802 試験では、CIDP の診断と疾患活動性が確認された、広範な重症度を有する未治療又は CIDP 治療歴（副腎皮質ステロイド、IVIg 又は SCIg）のある被験者を世界各地（北米、アジア、欧州及び ROW）で広く組み入れた。本試験では、過去の CIDP の臨床試験に登録された患者集団と類似し、一般的な CIDP 患者集団を反映可能な、診断が確定した CIDP 患者を登録した。

1802 試験のステージ B に参加した被験者のベースラインの疾患特性は、ステージ A の被験者集団と同様であり、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群の間で均衡がとれていた。

1802 試験で臨床的悪化（イベント）が認められた被験者、臨床的悪化がなく Week 48 を完了した被験者、及び 88 件目のイベント発現時にステージ B を実施中であった被験者は、1802 試験を中止して 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を継続することができた。

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。また、データカットオフ時点で 1902 試験を継続していた被験者の割合は高く、196 名（86.0%）の被験者が試験を継続、3 名（1.3%）の被験者は試験を完了していた。

1902 試験の被験者の人口統計学的特性は、1802 試験のステージ B のベースラインと同様であった。1902 試験の被験者のベースライン疾患特性は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループと 1802 Stage B PBO グループで均衡がとれていた。1902 試験の被験者集団も、一般的な CIDP 患者集団を反映可能な集団であった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

1802 試験及び 1902 試験での調整 INCAT スコア、I-RODS スコア、平均握力、MRC 合計スコア及び TUG スコアの解析については、2.7.3.2.1.2 及び 2.7.3.2.2.2 に試験別にそれぞれ記載した。

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、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。

1902 試験の IA1 には、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、1802 試験のステージ B で臨床的悪化が認められた被験者、及び臨床的悪化を認めることなく試験を完了し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。

2.7.3.3.2.1　調整 INCAT スコア

2.7.3.3.2.1.1　調整 INCAT スコアの変化量の推移

1802 試験のステージ A では、調整 INCAT スコアの一貫した改善傾向が見られた。調整 INCAT スコアの平均変化量（標準偏差）で評価した運動機能は、ステージ A の最終評価時点でステージ A のベースラインに比べて一貫して臨床的に意味のある改善を示した［0.9 点（1.71）減少］（2.7.3.2.1.2.1）。

1802 試験のステージ B の期間中、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者の調整 INCAT スコアは安定していて、ステージ B 最終評価時点で調整 INCAT スコアの平均変化量（標準偏差）は 0.1 点（1.08）であり、ステージ B ベースラインと同程度であった。プラセボ群の被験者では、ステージ B の最終評価時点までに、ステージ B ベースラインと比べてスコアが悪化した［0.9 点（1.98）増加］（2.7.3.2.1.2.2）。

1902 試験では、エフガルチギモド PH20 SC の投与により、調整 INCAT スコアの平均値は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、OLE ベースラインから経時的に減少した。調整 INCAT スコアの減少は、1802 Stage B PBO グループで最も大きく、Week 4 の時点ですでに平均変化量（標準誤差）が−0.9 点（0.16）と明らかに減少し、改善を示した。1802 Stage B PBO グループでは、Week 12 でさらに改善が認められ［−1.5 点（0.21）］、その後スコアは横ばいとなり、Week 48 まで安定していた［−1.7 点（0.26）］（2.7.3.2.2.2.1）。

さらに、1802 試験のステージ A ベースラインからの調整 INCAT スコアの平均変化量は、1902 試験の Week 4 から Week 48 の時点で両グループとも−1.2～−2.0 点の範囲であり、エフガルチギモド PH20 SC の投与継続により改善が維持されていることが示された（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.1.3）。

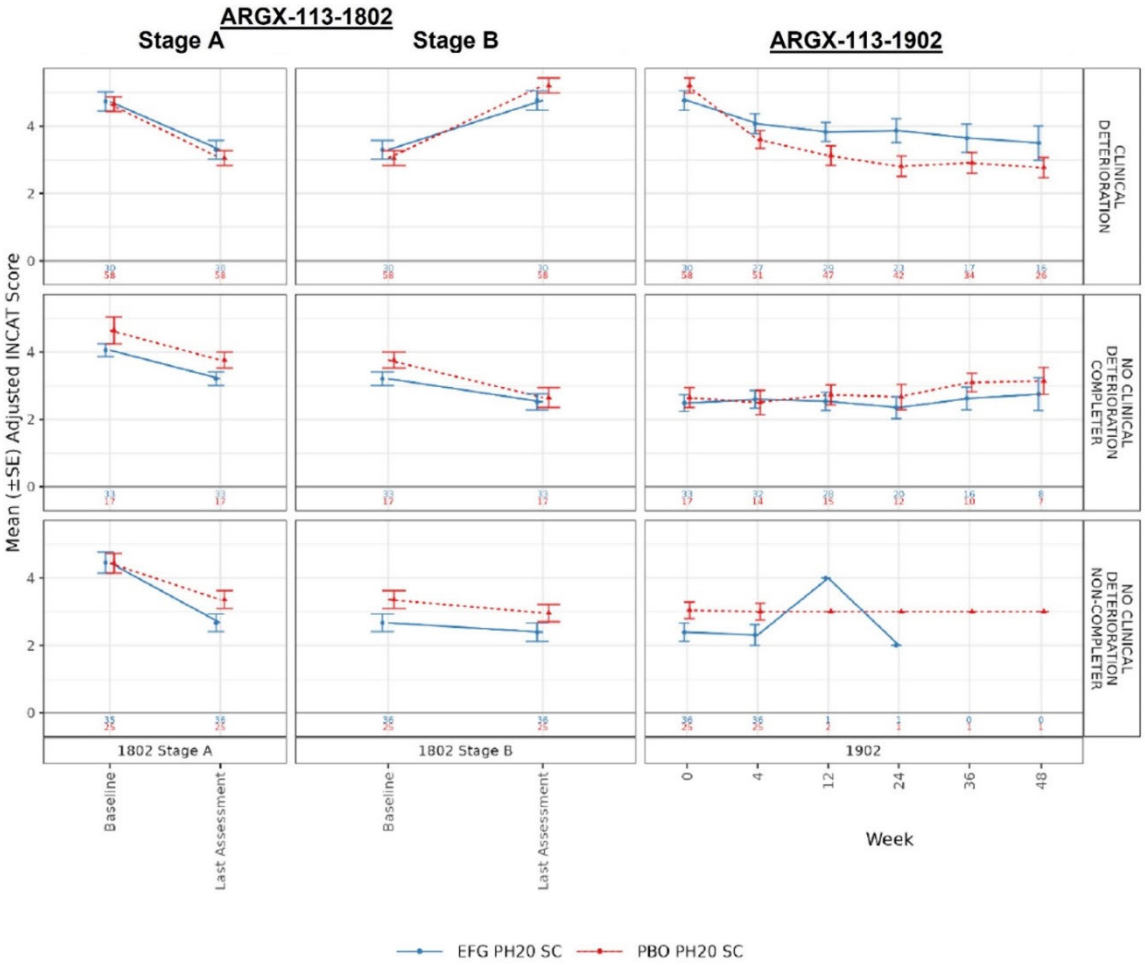
2.7.3.3.2.1.2　1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別の調整 INCAT スコアの変化量の推移

1802 試験及び 1902 試験での調整 INCAT スコアの平均実測値の推移を、1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別に図 2.7.3-19 に示す。

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、1802 Stage B PBO グループの被験者は、1802 試験のステージ A で観察されたのと同程度の調整 INCAT スコアの平均値の改善を回復した。

図 2.7.3-19　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：調整 INCAT スコアの平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9302, Figure 14.4.1
EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; mITT=modified intent-to-treat; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

2.7.3.3.2.2　I-RODS スコア

2.7.3.3.2.2.1　I-RODS スコアの変化量の推移

1802 試験のステージ A では、患者報告による疾患関連障害はステージ A 最終評価時点でステージ A ベースラインと比べて臨床的に意味のある改善を示し、I-RODS スコアの平均増加量（標準偏差）は 7.7 点（15.48）であった（2.7.3.2.1.2.1）。

1802 試験のステージ B の期間中、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者の I-RODS スコアは安定していて、ステージ B 最終評価時点で I-RODS スコアの平均変化量（標準偏差）は 0.8 点（12.33）であり、ステージ B ベースラインと同程度であった。プラセボ群の被験者では、ステージ B の最終評価時点までに、ステージ B ベースラインと比べてスコアが悪化し、I-RODS スコアの平均変化量（標準偏差）は−7.0 点（19.10）であった（2.7.3.2.1.2.2）。

1902 試験では、エフガルチギモド PH20 SC の投与により、I-RODS スコアの平均値は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、OLE ベースラインから経時的に増加した。I-RODS スコアの増加（すなわち改善）は、1802 Stage B PBO グループで最も大きく、Week 4 の時点ですでに平均変化量（標準誤差）が 6.4 点（1.60）と明らかに増加し、Week 12 でさらに改善が認められた［12.0 点（2.11）］。Week 12 以降、スコアの平均値（標準誤差）は Week 48 まで安定していた［14.4 点（2.48）］（2.7.3.2.2.2.2）。

さらに、1802 試験のステージ A ベースラインからの変化量の解析により、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、エフガルチギモド PH20 SC の投与継続により 1902 試験で I-RODS スコアの改善が維持されていることが示された（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.3.2）。

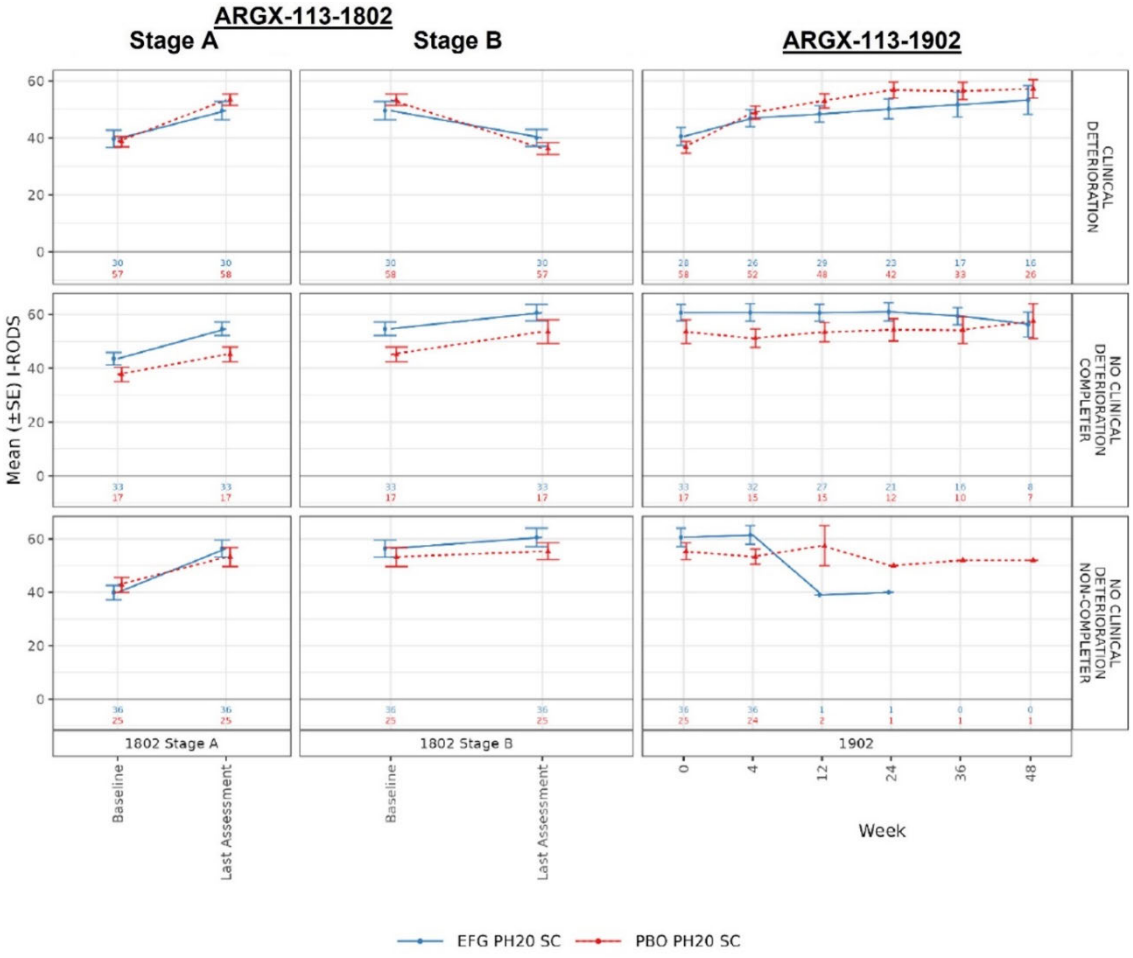
2.7.3.3.2.2.2　1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別の I-RODS スコアの変化量の推移

1802 試験及び 1902 試験での I-RODS スコアの平均実測値の推移を、1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別に図 2.7.3-20 に示す。

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、1802 Stage B PBO グループの被験者は、1802 試験のステージ A で観察されたのと同程度の I-RODS スコアの平均値の改善を回復した。

図 2.7.3-20　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：I-RODS スコアの平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9302, Figure 14.4.2
EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; I-RODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; mITT=modified intent-to-treat; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

2.7.3.3.2.3　平均握力

2.7.3.3.2.3.1　平均握力の変化量の推移

1802 試験のステージ A では、平均握力の平均変化量（標準偏差）で評価した筋力は、ステージ A の最終評価時点でステージ A のベースラインに比べて一貫して臨床的に意味のある改善を示した［利き手：12.3 kPa（18.68）増加、非利き手：11.2 kPa（21.12）増加］（2.7.3.2.1.2.1）。

1802 試験のステージ B の期間中、エフガルチギモド PH20 SC 群の平均握力は、ステージ B 最終評価時点でステージ B ベースラインと同程度であり、平均変化量（標準偏差）は利き手で 2.1 kPa（13.29）増加、非利き手で 2.0 kPa（17.33）増加であった。プラセボ群では、ステージ B の最終評価時点までに、ステージ B ベースラインと比べて筋力が低下し、平均握

力の平均変化量（標準偏差）は利き手で 8.2 kPa（20.69）減少、非利き手で 6.9 kPa（21.30）減少であった（2.7.3.2.1.2.2）。

1902 試験では、平均握力は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれでも、OLE ベースラインから増加した。平均握力の増加は、1802 Stage B PBO グループで最も大きく、Week 4 までに平均変化量（標準誤差）が利き手及び非利き手でそれぞれ 10.6 kPa（1.91）及び 10.1 kPa（1.96）増加であり、その後は、Week 48 まで安定していた［利き手：18.5 kPa（4.40）増加、非利き手：15.7 kPa（3.99）増加］（2.7.3.2.2.2.3）。

さらに、OLE ベースラインからの変化量と一致して、ステージ A ベースラインからの平均変化量の解析により、1902 試験の両グループで平均握力が維持又は改善していることが示された。平均握力のステージ A ベースラインからの平均変化量は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは Week 4 から Week 48 まで 18.9～23.4 kPa の範囲（利き手）であり、1802 Stage B PBO グループでは Week 4 から Week 48 まで 19.7～26.5 kPa の範囲（利き手）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.2.4.2）。

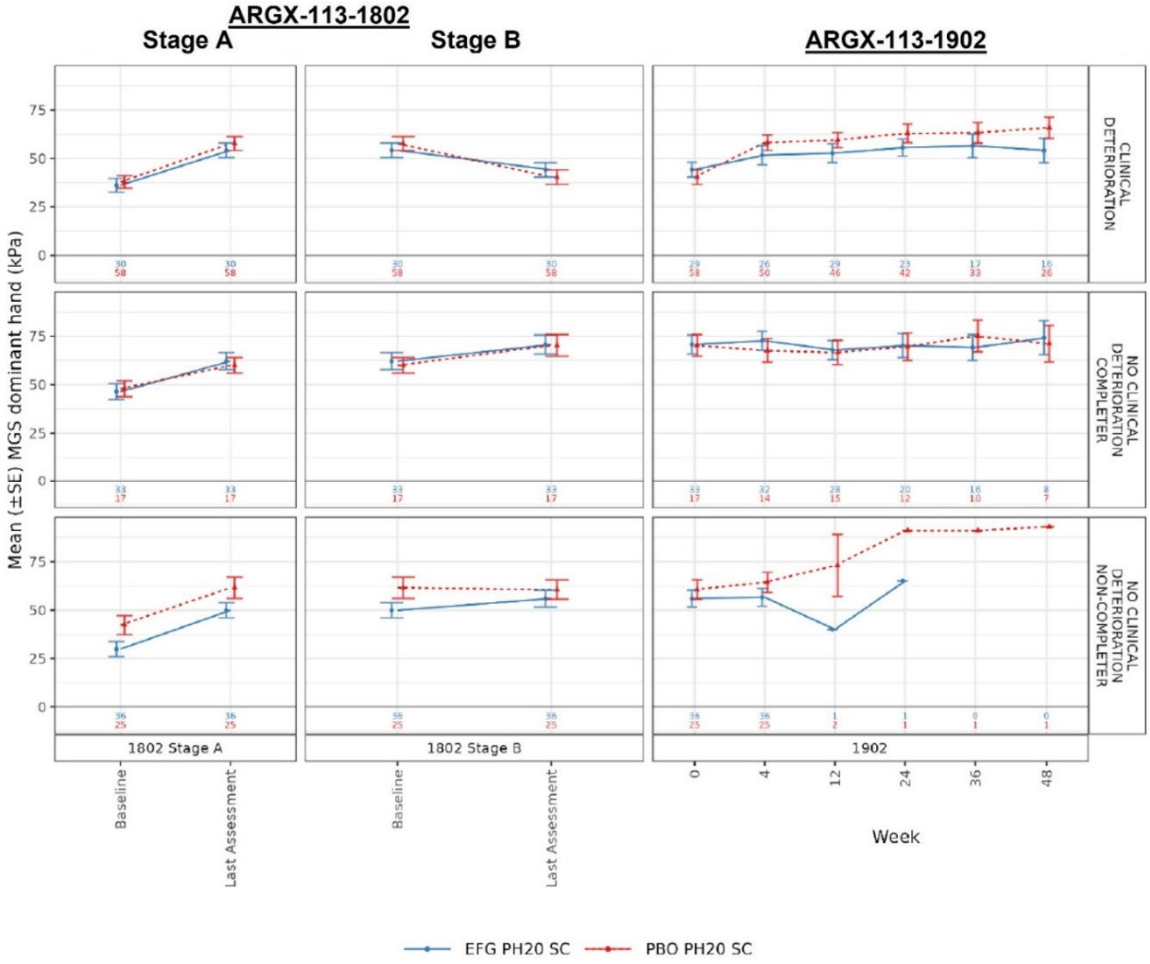
2.7.3.3.2.3.2　1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別の平均握力の変化量の推移

1802 試験及び 1902 試験での平均握力の平均実測値の推移を、1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別に図 2.7.3-21（利き手）及び図 2.7.3-22（非利き手）に示す。

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。

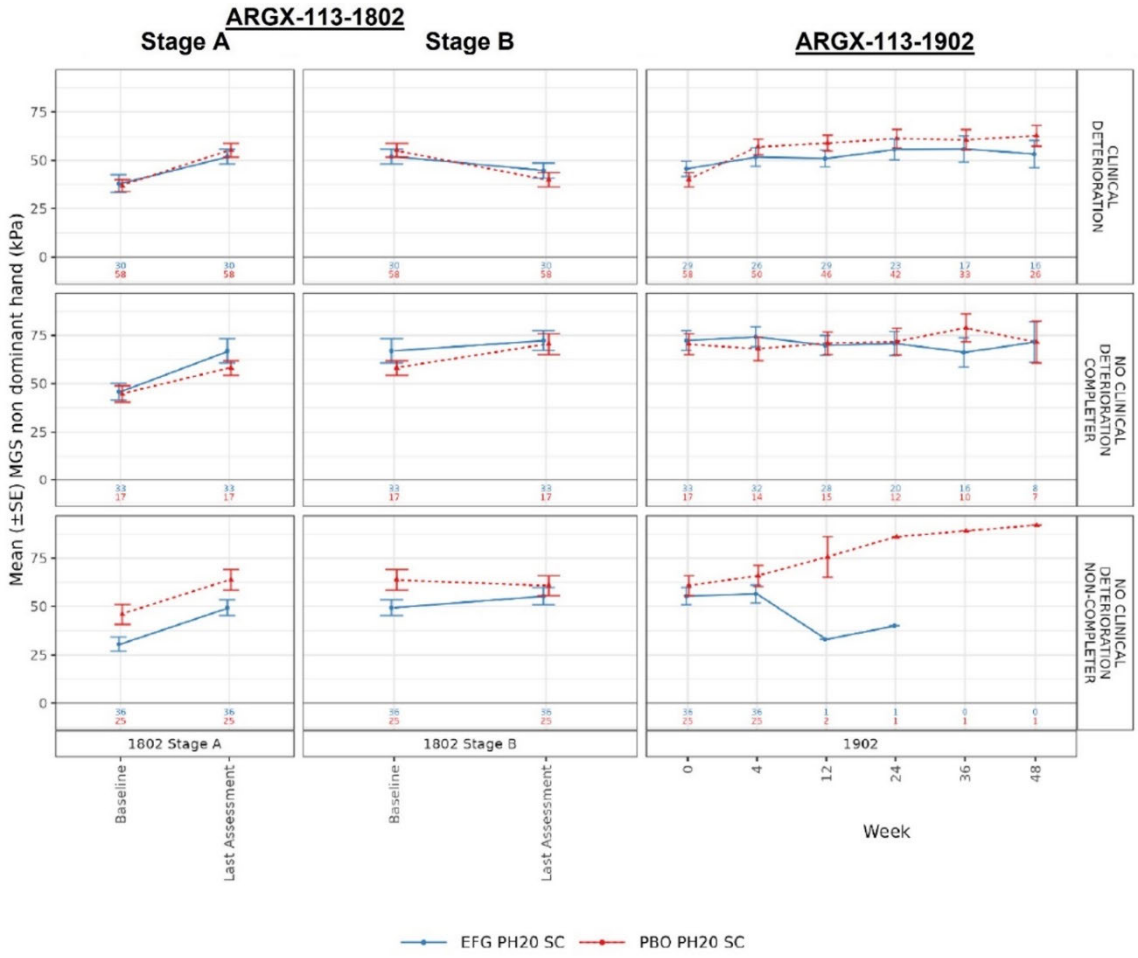
1802 試験ステージ B で臨床的悪化を示した被験者では、平均握力の改善が 1802 試験のステージ A（全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された）で観察された。1802 試験のステージ B の期間中、臨床的悪化を示した被験者では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群の双方で平均握力が悪化した。全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC を投与した 1902 試験では、1802 Stage B PBO グループの被験者は、1802 試験のステージ A で観察されたのと同程度の平均握力の改善を回復した。

図 2.7.3-21　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：平均握力（利き手）の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9302, Figure 14.4.3
EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grip strength; mITT=modified intent-to-treat; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

図 2.7.3-22　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：平均握力（非利き手）の平均実測値の推移－1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別（mITT 解析集団）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9302, Figure 14.4.4
EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MGS=mean grips strength; mITT=modified intent-to-treat; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

2.7.3.3.2.4　MRC 合計スコア

1802 試験のステージ A では、MRC 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、ステージ A 最終評価時点で 3.8 点（0.41）であり、改善が示唆された（2.7.3.2.1.2.1）。

1802 試験のステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群の MRC 合計スコアは、ステージ B 最終評価時点でステージ B ベースラインと同程度であり、平均変化量（標準誤差）は −0.3 点（0.43）であった。プラセボ群では、ステージ B の最終評価時点までに、ステージ B ベースラインと比べて MRC 合計スコアは減少し、平均変化量（標準誤差）は−3.0 点（0.86）であった（2.7.3.2.1.2.2）。

1902 試験では、被験者全体の MRC 合計スコアの OLE ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は Week 12 で 2.8 点（0.46）、Week 48 で 3.7 点（0.74）であった（2.7.3.2.2.2.4）。

2.7.3.3.2.5　TUG スコア

1802 試験のステージ A では、TUG テストの結果はステージ A 最終評価時点で改善し、ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は−4.3 秒（0.83）であった（2.7.3.2.1.2.1）。

1802 試験のステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群の TUG スコアは、ステージ B 最終評価時点でステージ B ベースラインと同程度であり、平均変化量（標準誤差）で 0.8 秒（0.36）の増加であった。プラセボ群では、ステージ B の最終評価時点までに、ステージ B ベースラインと比べて TUG スコアは平均変化量（標準誤差）で 1.9 秒（0.60）の増加であった（2.7.3.2.1.2.2）。

1902 試験では、被験者全体の TUG スコアの OLE ベースラインからの平均変化量（標準誤差）は Week 12 で−2.8 秒（0.53）、Week 48 で−2.2 秒（0.78）であった（2.7.3.2.2.2.5）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1802 試験のステージ B では、主要評価項目について、層別因子別及び選択したベースライン特性別の部分集団解析を行った。

2.7.3.3.3.1　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間－層別因子別

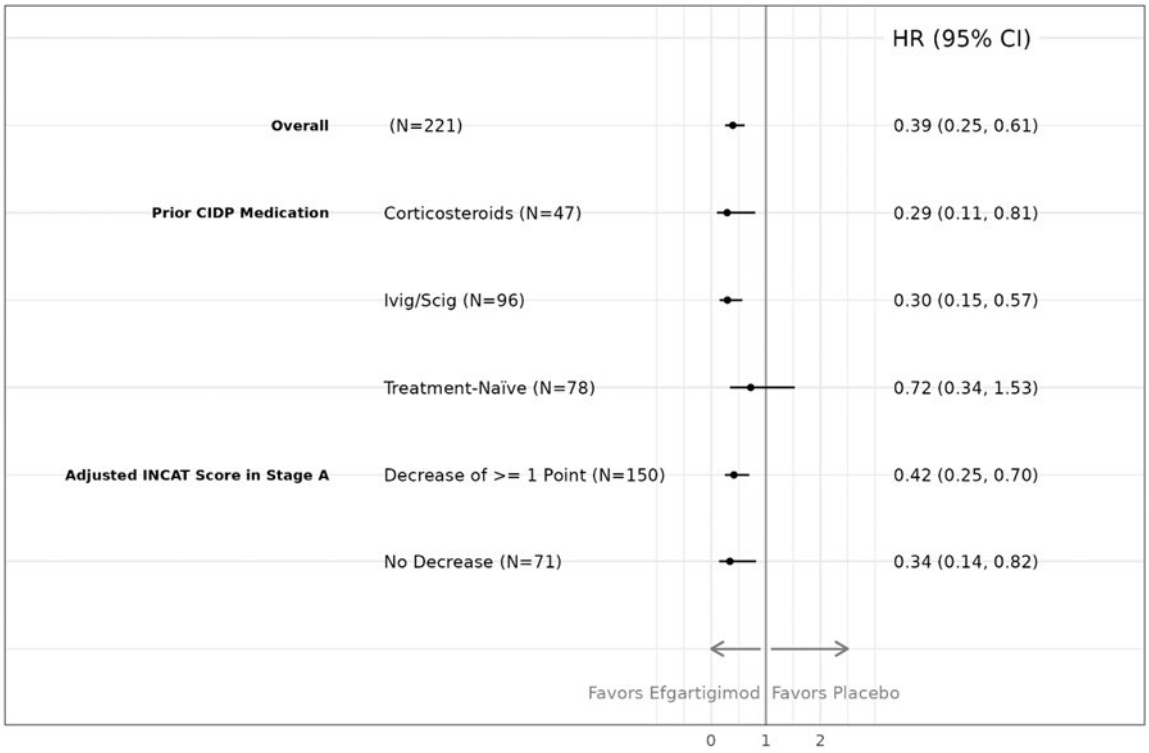
1802 試験のステージ B では、被験者はエフガルチギモド PH20 SC 又はプラセボを週 1 回投与する群に 1:1 の比率でランダム割付けされた。ランダム化は、ステージ A 期間中の調整 INCAT スコア（変化なし、又は 1 点以上減少）及び CIDP の治療歴（未治療、スクリーニング前 6 ヵ月以内の副腎皮質ステロイド治療歴あり、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内の IVIg/SCIg 治療歴あり）により層別化された。ステージ B での被験者のランダム化は、88 件の臨床的悪化のイベントが発現するまで行った。

プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の臨床的悪化までの時間の HR（及び 95%信頼区間）を、全体集団並びに CIDP 治療歴及びステージ A 期間中の調整 INCAT スコアの層別因子別に Cox 比例ハザードモデルで推定した。その結果を図 2.7.3-23 に示す。

CIDP 治療歴別の HR（95%信頼区間）は、副腎皮質ステロイド治療歴のある被験者で 0.29（0.11, 0.81）、IVIg/SCIg 治療歴のある被験者で 0.30（0.15, 0.57）、未治療の被験者で 0.72（0.34, 1.53）であった。ステージ A 期間中の調整 INCAT スコア別（1 点以上減少／減少なし）では、臨床的に意味のある違いは認められず、ステージ B の期間中の初めての臨床的悪化までの時間は、ステージ A の期間中の調整 INCAT スコアの改善に依存しないことが示唆された。

臨床的悪化の割合は、CIDP 治療歴別の全ての部分集団で、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（表 2.7.3-6）。エフガルチギモド PH20 SC 群の臨床的悪化の割合は、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、未治療の被験者集団のプラセボ群の臨床的悪化の割合が低かったことによる（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.9.1）。

図 2.7.3-23　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間の Forest プロットー全体集団及び部分集団別のハザード比（95% CI）（mITT 解析集団）



Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.2.5.1.1, 14.2.5.3.1, and 14.2.5.3.2
CSR=clinical study report; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; HR=hazard ratio; IVIg=intravenous immunoglobulin; mITT=modified intent-to-treat; SCIg=subcutaneous immunoglobulin
Note: Treatment-naïve participants were defined as participants with no history of prior CIDP therapy or having discontinued their CIDP therapy (corticosteroids, IVIg, or SCIg therapy) for ≥6 months before screening. The HRs were obtained from a Cox proportional hazards model.

表 2.7.3-6　1802 試験ステージ B：臨床的悪化の割合ー全体集団及び層別因子別（mITT 解析集団）

	Efgartigimod PH20 SC n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Overall	31/111 (27.9)	59/110 (53.6)
Prior CIDP therapy		
Corticosteroids	5/24 (20.8)	15/23 (65.2)
IVIg or SCIg	14/48 (29.2)	28/48 (58.3)
Treatment-naïve	12/39 (30.8)	16/39 (41.0)
aINCAT Score during Stage A		
aINCAT score decrease of ≥1 point during Stage A	24/75 (32.0)	41/75 (54.7)
No decrease in aINCAT score during Stage A	7/36 (19.4)	18/35 (51.4)

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.2.5.1.1, 14.2.5.3.1, and 14.2.5.3.2
aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPh20; IVIg=intravenous immunoglobulin; mITT=modified intent-to-treat; N=number of

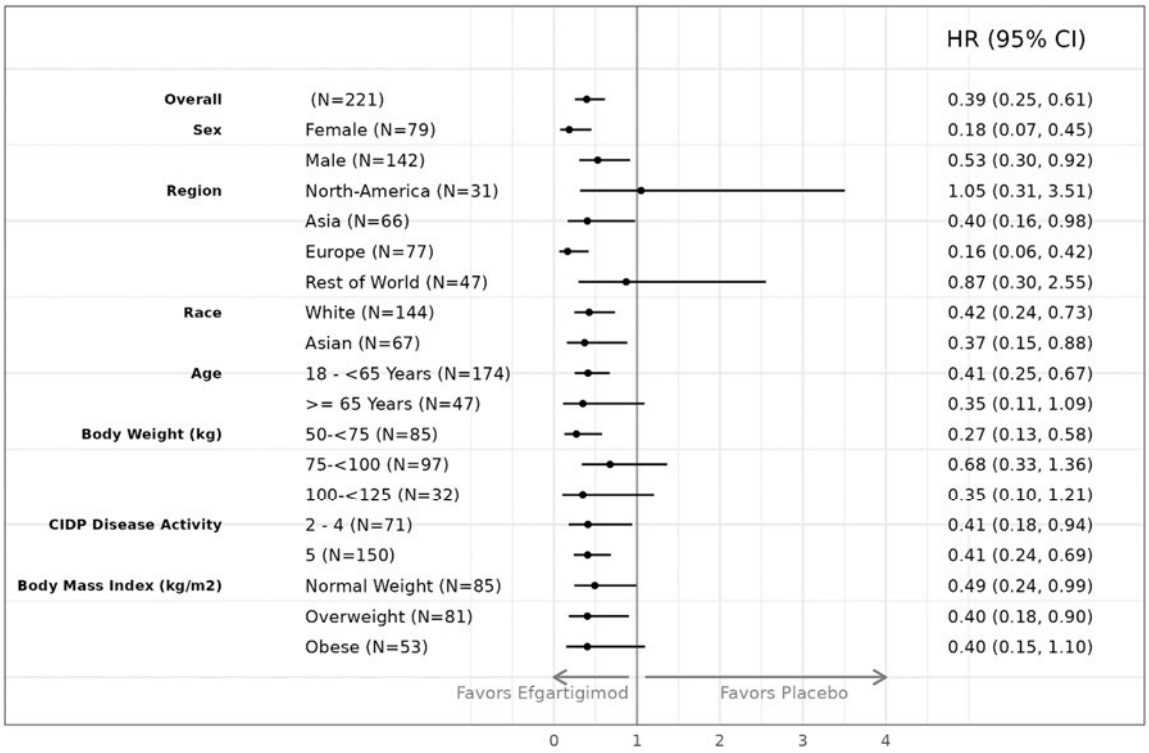
participants per subgroup in the mITT; n=number of participants with clinical deterioration per subgroup; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin
Note: Treatment-naïve participants were defined as participants with no history of prior CIDP therapy or having discontinued their CIDP therapy (corticosteroids, IVIg, or SCIg therapy) for ≥6 months before screening.

2.7.3.3.3.2　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間－部分集団別

プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の臨床的悪化までの時間の HR（及び 95%信頼区間）を、全体集団及び全ての部分集団について Cox 比例ハザードモデルで推定した結果を図 2.7.3-24 に示す。

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（表 2.7.3-7）。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。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、地域間で一貫して見られた。したがって、これらの地域でのステージ B の結果は被験者数が少ないことと統計学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（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.4.2）。

図 2.7.3-24　1802 試験ステージ B：初めての臨床的悪化までの時間の Forest プロット－全体集団及び部分集団別のハザード比（95% CI）（mITT 解析集団）



Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.2.5.1.1, 14.2.5.3.3, 14.2.5.3.4, 14.2.5.3.5, 14.2.5.3.6, 14.2.5.3.7, 14.2.5.3.8, and 14.2.5.3.9
CDAS=CIDP disease activity status; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; EEA=European Economic Area; EFTA=European Free Trade Association; EU=European Union; HR=hazard ratio; mITT=modified intent-to-treat; ROW=rest of world; UK=United Kingdom; US=United States

Notes: North America (US, Canada); Asia (China, Japan, Taiwan); Europe (EU, UK, EEA, EFTA countries); and ROW (including Ukraine, Russian Federation, Georgia, Israel, Serbia, Turkey)

表 2.7.3-7 1802 試験ステージ B：臨床的悪化の割合－全体集団及び部分集団別（mITT 解析集団）

	Efgartigimod PH20 SC n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Overall	31/111 (27.9)	59/110 (53.6)
Sex		
Female	10/38 (26.3)	25/41 (61.0)
Male	21/73 (28.8)	34/69 (49.3)
Region		
North America	8/14 (57.1)	8/17 (47.1)
Asia	9/32 (28.1)	19/34 (55.9)
Europe	6/40 (15.0)	22/37 (59.5)
Rest of world	8/25 (32.0)	10/22 (45.5)
Race		
White	21/73 (28.8)	37/71 (52.1)
Asian	9/33 (27.3)	19/34 (55.9)
Age		
18 to <65 years	26/86 (30.2)	47/88 (53.4)
≥65 years	5/25 (20.0)	12/22 (54.5)
Body weight (kg)		
50 to <75	11/37 (29.7)	30/48 (62.5)
75 to <100	14/51 (27.5)	19/46 (41.3)
100 to <125	6/19 (31.6)	7/13 (53.8)
CDAS score at screening		
2-4	9/37 (24.3)	16/34 (47.1)
5	22/74 (29.7)	43/76 (56.6)
BMI category (kg/m^2)		
Normal weight	13/34 (38.2)	31/51 (60.8)
Overweight	10/46 (21.7)	16/35 (45.7)
Obese	8/29 (27.6)	12/24 (50.0)

Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.2.5.1.1, 14.2.5.3.3, 14.2.5.3.4, 14.2.5.3.5, 14.2.5.3.6, 14.2.5.3.7, 14.2.5.3.8, and 14.2.5.3.9

BMI=body mass index; CDAS=CIDP Disease Activity Status; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IVIg=intravenous immunoglobulin; mITT=modified intent-to-treat; N=number of participants per subgroup in the mITT; n=number of participants with clinical deterioration per subgroup; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

さらに、Kaplan-Meier モデルを用いた臨床的悪化までの時間の部分集団解析の結果は、Cox 比例ハザードモデルによる解析結果と一貫していた。これらの解析は、ステージ A 期間中の調整 INCAT スコア、出生時の性別、地域、人種、年齢カテゴリー、体重、CIDP Disease Activity Status（CDAS）スコア及び BMI 別に行った（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.9.2、Table 14.2.5.9.3、Table 14.2.5.9.4、Table 14.2.5.9.5、Table 14.2.5.9.6、Table 14.2.5.9.7、Table 14.2.5.9.8、Table 14.2.5.9.9）。

2.7.3.3.3.3　日本人集団の結果

日本人 CIDP 患者でのエフガルチギモド PH20 SC の有効性は、国際共同試験である 1802 試験及び 1902 試験で評価した。1802 試験の日本人被験者数は、「国際共同治験に関する基本的考え方」の方法 2（厚生労働省, 2007; Kawai, 2008）に従って、80%以上の確率で全体集団との一貫性を示せる被験者数として設定した。80%以上の確率で一貫性を示すためには,ステージ B で全体の 6.8%の日本人被験者数が必要と算出された。

1802 試験のステージ A では 24 名の日本人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けて解析対象となり、そのうち 18 名の日本人被験者がステージ B にランダム化されて（エフガルチギモド PH20 SC 群 10 名、プラセボ群 8 名）、治験薬を投与され、解析対象となった。1902 試験では 16 名の日本人被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与され、IA1 の解析対象となった。

1802 試験及び 1902 試験の日本人／外国人別の部分集団解析の結果は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis にそれぞれ示した。日本人被験者数が少ないため、推測統計に基づく解析は不可能であり、全ての評価項目について記述的解析を示した。全体集団と日本人集団の結果の一貫性について、統計的解析は計画せず、実施しなかった。

2.7.3.3.3.3.1　1802 試験

2.7.3.3.3.3.1.1　被験者集団

ステージ A 及びステージ B の被験者の内訳を、日本人／外国人集団別に表 2.7.3-8 及び表 2.7.3-9 にそれぞれ示す。

計 25 名の日本人被験者が本試験に参加した。このうち 1 名はステージ A に直接参加し、24 名は run-in 期間から参加した。Run-in 期間に参加した 24 名のうち 23 名がステージ A に移行した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.7.1）。ステージ A に参加した計 24 名の日本人被験者のうち 6 名（25.0%）がステージ A の期間中に試験から脱落し（4 名は被験者による中止、2 名は有効性の欠如による中止）、18 名（75.0%）がステージ B に 1:1 の比率でランダム化された（エフガルチギモド PH20 SC 群 10 名、プラセボ群 8 名）。

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 6 名（60.0%）の日本人被験者がステージ B の 48 週間の投与期間を完了又はイベントを発現していて、3 名（30.0%）がステージ B を実施中で、1 名（10.0%）が試験から脱落していた（被験者による中止）。プラセボ群では、4 名（50.0%）の日本人被験者がステージ B の 48 週間の投与期間を完了又はイベントを発現していて、3 名（37.5%）がステージ B を実施中で、1 名（12.5%）が試験から脱落していた（有効性の欠如による中止）。

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、1 名の日本人被験者が run-in 期間を実施中であり、本被験者は 1902 試験に移行した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.7.1）。

日本人被験者のステージ A の投与期間の平均値（標準偏差）は 4.6 週間（2.76）であり、ステージ B の投与期間の平均値（標準偏差）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 21.5 週間（18.92）、プラセボ群で 17.3 週間（15.06）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.7.1、Table 14.1.2.7.2）。

表 2.7.3-8　1802 試験ステージ A：被験者の内訳－日本人／外国人別（SAF-A）

	Japanese EFG PH20 SC (N=24)	**Non-Japanese EFG PH20 SC (N=298)**
	n (%)	n (%)
Stage A study status		
Randomized in Stage B	18 (75.0)	203 (68.1)
Discontinued during Stage A	6 (25.0)	95 (31.9)
Primary reason for discontinuation from study during Stage A		
Rollover to OLE (All events required for primary analysis achieved)	0	22 (7.4)
Adverse event	0	20 (6.7)
Death	0	1 (0.3)
Lack of efficacy at end of Stage A	2 (8.3)	6 (2.0)
Lack of efficacy before end of Stage A	0	28 (9.4)
Lost to follow-up	0	2 (0.7)
Non-compliance with study drug	0	1 (0.3)
Physician decision	0	1 (0.3)
Prohibited medications	0	2 (0.7)
Withdrawal by subject	4 (16.7)	7 (2.3)
Other	0	5 (1.7)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.7.2 and Non-Japanese Table 14.1.1.7.2
EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; OLE=open-label extension; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

表 2.7.3-9　1802 試験ステージ B：被験者の内訳－日本人／外国人別（SAF-B）

	Japanese		**Non-Japanese**	
	EFG PH20 SC (N=10)	**PBO PH20 SC (N=8)**	**EFG PH20 SC (N=101)**	**PBO PH20 SC (N=102)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Stage B study status				
Completed the study	6 (60.0)	4 (50.0)	58 (57.4)	70 (68.6)
Discontinued the study	4 (40.0)	4 (50.0)	43 (42.6)	32 (31.4)
Primary reason for discontinuation from study during Stage B				

	Japanese		Non-Japanese	
	EFG PH20 SC (N=10)	PBO PH20 SC (N=8)	EFG PH20 SC (N=101)	PBO PH20 SC (N=102)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Rollover to OLE (All events required for primary analysis achieved)	3 (30.0)	3 (37.5)	32 (31.7)	23 (22.5)
Adverse event	0	0	3 (3.0)	0
Prohibited medications	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Protocol deviation	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Withdrawal by subject	1 (10.0)	0	2 (2.0)	3 (2.9)
Death	0	0	0	1 (1.0)
Lost to follow-up	0	0	0	2 (2.0)
Sponsor decision	0	0	0	1 (1.0)
Lack of efficacy	0	1 (12.5)	0	0
Other	0	0	3 (3.0)	0

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.7.3 and Non-Japanese Table 14.1.1.7.3
EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; OLE=open-label extension; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

ステージ A の日本人被験者 24 名の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 59.5 歳（21, 79）であり、半数が男性であった（50.0%）（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.1.1）。

ステージ B に参加した日本人被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）はエフガルチギモド PH20 SC 群で 55.0 歳（44, 73）、プラセボ群で 60.0 歳（42, 75）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.1.2）。

ステージ A 及びステージ B の被験者のベースライン疾患特性を、日本人／外国人集団別に表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-11 に示す。

ステージ A に参加した日本人被験者の CIDP の診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 2.5 年（0, 29）であった。日本人被験者で最も多かった前治療歴は IVIg/SCIg［15 名（62.5%）］であり、6 名（25.0%）には副腎皮質ステロイドの治療歴があり、3 名（12.5%）は未治療であった。ステージ A のベースラインの INCAT スコアの平均値（標準偏差）は 4.6 点（1.76）、I-RODS スコアの平均値（標準偏差）は 44.9 点（17.78）、利き手の平均握力の平均値（標準偏差）は 40.8 kPa（23.28）であった。

ステージ B の日本人被験者のベースライン特性は、ステージ A の日本人被験者と概ね類似していた。日本人被験者のベースライン特性の多くは、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群とで全般に均衡がとれていたが、日本人集団の数が少ないことによる偶然の不均衡が認められた項目もあった。

表 2.7.3-10　1802 試験ステージ A：被験者のベースラインの疾患特性－日本人／外国人別（SAF-A）

	EFG PH20 SC	
	Japanese (N=24)	Non-Japanese (N=298)
	n (%)	n (%)
Entry status Stage A, n (%)		
Entered Stage A from screening	1 (4.2)	35 (11.7)
Not treatment-naïve	0	0
Treatment-naïve	1 (4.2)	35 (11.7)
Evidence for worsening	1 (4.2)	34 (11.4)
No evidence for worsening	0	1 (0.3)
Entered Stage A from run-in with	23 (95.8)	263 (88.3)
No ECMD	0	4 (1.3)
ECMD	23 (95.8)	259 (86.9)
Time since diagnosis (years)		
n	24	298
Mean (SD)	5.2 (6.71)	4.8 (6.05)
Median (min, max)	2.5 (0; 29)	2.9 (0; 46)
CIDP diagnosis,[a] n (%)		
Typical CIDP	21 (87.5)	247 (82.9)
Atypical CIDP	3 (12.5)	51 (17.1)
Asymmetric	2 (8.3)	27 (9.1)
Distal	1 (4.2)	19 (6.4)
Pure motor	0	5 (1.7)
CIDP disease evolution, n (%)		
Relapsing	14 (58.3)	133 (44.6)
Progressive	10 (41.7)	164 (55.0)
Unknown	0	1 (0.3)
CIDP disease activity status, n (%)		
2-4	4 (16.7)	121 (40.6)
5	20 (83.3)	177 (59.4)
Prior CIDP medication (screening), n (%)		
Corticosteroids	6 (25.0)	57 (19.1)
IVIg or SCIg	15 (62.5)	150 (50.3)
Treatment-naïve	3 (12.5)	91 (30.5)
Total INCAT score at Stage A baseline		
n	24	293
Mean (SD)	4.6 (1.76)	4.6 (1.66)
Median (min, max)	4.0 (2; 8)	4.0 (2; 9)
I-RODS at Stage A baseline		
n	24	297
Mean (SD)	44.9 (17.78)	39.7 (14.36)
Median (min, max)	41.0 (16; 100)	40.0 (0; 88)

	EFG PH20 SC	
	Japanese (N=24)	Non-Japanese (N=298)
	n (%)	n (%)
Mean grip strength - dominant hand - Stage A baseline (kPa)		
n	24	294
Mean (SD)	40.8 (23.28)	38.3 (24.28)
Median (min, max)	44.5 (0; 99)	38.0 (0; 107)
Mean grip strength - non-dominant hand - Stage A baseline (kPa)		
n	24	294
Mean (SD)	40.7 (22.33)	38.8 (24.92)
Median (min, max)	43.5 (5; 92)	38.0 (0; 119)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.2.1 and Non-Japanese Table 14.1.2.2.1
INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CCC=CIDP confirmation committee; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECMD=evidence of clinically meaningful deterioration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ICF=informed consent form; IVIg=intravenous immunoglobulin; I-RODS=Inflammatory-Rasch-built Overall Disability scale; max=maximum; min=minimum; N=number of participants in SAF-A; n (for categorical data)=number of participants for whom the observation was reported; n (for continuous data)=number of participants with data; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety analysis set; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin
a) The CIDP diagnosis was determined by the investigator and verified by the CCC.
Notes: Time since CIDP diagnosis (years) was calculated as follows: (date of ICF− date of diagnosis) / 365.25. Treatment-naïve participants were defined as participants with no history of prior CIDP therapy or having discontinued their CIDP therapy (corticosteroids, IVIg, or SCIg therapy) for ≥6 months before screening. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants in SAF-A, excluding missing values.

表 2.7.3-11 1802 試験ステージ B：被験者のベースラインの疾患特性－日本人／外国人別（SAF-B）

	EFG PH20 SC		**PBO PH20 SC**		**Total**	
	Japanese (N=10)	**Non-Japanese (N=101)**	**Japanese (N=8)**	**Non-Japanese (N=102)**	**Japanese (N=18)**	**Non-Japanese (N=203)**
Entry status of Stage B						
No evidence of ECI	0	4 (4.0)	0	9 (8.8)	0	13 (6.4)
Evidence of ECI	10 (100.0)	97 (96.0)	8 (100.0)	93 (91.2)	18 (100.0)	190 (93.6)
Time since CIDP diagnosis (years)						
n	10	101	8	102	18	203
Mean (SD)	4.2 (4.88)	3.7 (4.37)	7.2 (10.21)	3.5 (3.92)	5.5 (7.61)	3.6 (4.14)
Median (min, max)	2.0 (0; 13)	2.1 (0; 22)	1.8 (0; 29)	2.2 (0; 20)	2.0 (0; 29)	2.2 (0; 22)
CIDP diagnosis,[a] n (%)						
Typical CIDP	10 (100.0)	87 (86.1)	7 (87.5)	88 (86.3)	17 (94.4)	175 (86.2)
Atypical CIDP	0	14 (13.9)	1 (12.5)	14 (13.7)	1 (5.6)	28 (13.8)
Asymmetric	0	6 (5.9)	0	7 (6.9)	0	13 (6.4)
Distal	0	7 (6.9)	1 (12.5)	6 (5.9)	1 (5.6)	13 (6.4)
Pure motor	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
CIDP disease evolution, n (%)						
Relapsing	7 (70.0)	42 (41.6)	5 (62.5)	48 (47.1)	12 (66.7)	90 (44.3)

	EFG PH20 SC		PBO PH20 SC		Total	
	Japanese (N=10)	Non-Japanese (N=101)	Japanese (N=8)	Non-Japanese (N=102)	Japanese (N=18)	Non-Japanese (N=203)
Progressive	3 (30.0)	59 (58.4)	3 (37.5)	54 (52.9)	6 (33.3)	113 (55.7)
CIDP disease activity status, n (%)						
2-4	2 (20.0)	35 (34.7)	2 (25.0)	32 (31.4)	4 (22.2)	67 (33.0)
5	8 (80.0)	66 (65.3)	6 (75.0)	70 (68.6)	14 (77.8)	136 (67.0)
Prior CIDP medication, n (%)						
Corticosteroids	2 (20.0)	24 (23.8)	3 (37.5)	21 (20.6)	5 (27.8)	45 (22.2)
IVIg or SCIg	8 (80.0)	41 (40.6)	3 (37.5)	44 (43.1)	11 (61.1)	85 (41.9)
Treatment-naïve	0	36 (35.6)	2 (25.0)	37 (36.3)	2 (11.1)	73 (36.0)
Stratification factor - prior CIDP medication, n (%)						
IVIg or SCIg	8 (80.0)	40 (39.6)	3 (37.5)	45 (44.1)	11 (61.1)	85 (41.9)
Corticosteroids	2 (20.0)	22 (21.8)	3 (37.5)	20 (19.6)	5 (27.8)	42 (20.7)
Treatment-naïve	0	39 (38.6)	2 (25.0)	37 (36.3)	2 (11.1)	76 (37.4)
Stratification factor - adjusted INCAT score during Stage A, n (%)						
Adjusted INCAT score decrease of ≥1 point during Stage A	6 (60.0)	69 (68.3)	5 (62.5)	70 (68.6)	11 (61.1)	139 (68.5)
No decrease in adjusted INCAT score during Stage A	4 (40.0)	32 (31.7)	3 (37.5)	32 (31.4)	7 (38.9)	64 (31.5)
Total INCAT score at Stage B baseline						
n	10	101	8	102	18	203
Mean (SD)	3.0 (2.40)	3.1 (1.40)	3.8 (1.83)	3.3 (1.56)	3.3 (2.14)	3.2 (1.48)
Median (min, max)	3.0 (0; 7)	3.0 (0; 8)	3.5 (1; 6)	3.0 (0; 7)	3.0 (0; 7)	3.0 (0; 8)
I-RODS at Stage B baseline						
n	10	101	8	102	18	203
Mean (SD)	60.3 (22.32)	53.0 (17.41)	50.6 (12.01)	51.2 (15.65)	56.0 (18.64)	52.1 (16.53)
Median (min, max)	63.0 (26; 100)	51.0 (19; 100)	52.5 (35; 65)	48.0 (22; 100)	58.5 (26; 100)	48.0 (19; 100)
Mean grip strength - dominant hand - Stage B baseline (kPa)						
n	10	101	8	102	18	203
Mean (SD)	55.4 (23.19)	54.9 (23.79)	58.3 (27.35)	58.0 (25.05)	56.7 (24.39)	56.4 (24.42)
Median (min, max)	53.5 (13; 96)	56.0 (0; 105)	59.5 (2; 89)	53.5 (0; 125)	57.5 (2; 96)	55.0 (0; 125)
Mean grip strength - non-dominant hand - Stage B baseline (kPa)						
n	10	101	8	102	18	203
Mean (SD)	53.2 (23.23)	55.6 (28.83)	61.0 (21.46)	56.4 (25.11)	56.7 (22.17)	56.0 (26.96)
Median (min, max)	55.5 (12; 89)	54.0 (0; 203)	63.5 (19; 90)	52.0 (3; 117)	56.5 (12; 90)	53.0 (0; 203)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.2.2 and Non-Japanese Table 14.1.2.2.2

aINCAT=adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment; CCC=CIDP confirmation committee; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECI=evidence of clinical improvement; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ICF=informed consent form; I-RODS=Inflammatory-Rasch-built Overall Disability scale; IVIg=intravenous immunoglobulin; max=maximum; min=minimum; N=number of participants per treatment arm in SAF-B; n (for categorical data)=number of participants for whom the observation was reported; n (for continuous data)=number

of participants with data; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-B=Stage B safety analysis set; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin
a)　The CIDP diagnosis was determined by the investigator and verified by the CCC.
Notes: Time since CIDP diagnosis (years) was calculated as follows: (date of ICF – date of diagnosis) / 365.25. Stratification factors show the categories as randomized. Treatment-naïve participants were defined as participants with no history of prior CIDP therapy or having discontinued their CIDP therapy (corticosteroids, IVIg, or SCIg therapy) for ≥6 months before screening. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in SAF-B, excluding missing values.

2.7.3.3.3.3.1.2　有効性の結果

2.7.3.3.3.3.1.2.1　ステージ A

有効性の主要評価項目

ECI レスポンダーの解析結果を日本人及び外国人集団別に表 2.7.3-12 に示す。

ステージ A で ECI が確認された日本人被験者は 18 名（75.0%、95%信頼区間：53.3, 90.2）であった。

表 2.7.3-12　1802 試験ステージ A：確認された ECI レスポンダー（日本人／外国人別）（SAF-A）－Clopper-Pearson 正確法の両側 95%信頼区間

	EFG PH20 SC			
	Japanese (N=24)		Non-Japanese (N=298)	
	n (%)	Exact two-sided Clopper-Pearson 95% CI	n (%)	Exact two-sided Clopper-Pearson 95% CI
Number of participants with confirmed ECI	18 (75.0)	(53.3; 90.2)	196 (65.8)	(60.1; 71.1)
Number of participants without confirmed ECI	6 (25.0)		102 (34.2)	
Completed Stage A treatment without confirmed ECI	2 (8.3)		19 (6.4)	
Discontinued from treatment in Stage A	4 (16.7)		83 (27.9)	
Ongoing in Stage A at 88th event in Stage B	0		18 (6.0)	
Discontinued early for other reasons	4 (16.7)		65 (21.8)	

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.1.1 and Non-Japanese Table 14.2.1.1
ECI=evidence of clinical improvement; EFG PH20 SC=efgartigimod coformulated with rHuPH20 for subcutaneous administration; N=number of participants in SAF-A; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety analysis set
Notes: All participants in SAF-A who did not have confirmed ECI were considered ECI nonresponders, including participants ongoing in Stage A at the occurrence of the 88th event. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants in SAF-A.

有効性の副次評価項目

初めて ECI が確認されるまでの時間

初めて ECI が確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 推定値を日本人／外国人集団別に 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.2.1 及び Non-Japanese Table 14.2.2.1 に示す。

日本人被験者で初めて ECI が確認されるまでの時間の中央値（95%信頼区間）は 22.0 日（22.0, 29.0）であった。この結果は、臨床的に意味のある改善が日本人被験者で速やかに認められたことを示唆するものであった。

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

調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力のステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの変化量を日本人／外国人集団別に表 2.7.3-13 に示す。

日本人被験者におけるこれらの評価項目の結果は、臨床的な改善を示唆するものであり、ステージ A のベースラインからステージ A の最終評価時点までの変化量の平均値（標準偏差）［中央値］は、調整 INCAT スコアでは−1.0 点（1.37）［−1.0 点］、I-RODS スコアでは 6.3 点（11.54）［3.5 点］、平均握力では利き手及び非利き手でそれぞれ 11.5 kPa（19.48）［13.5 kPa］及び 11.4 kPa（18.97）［11.5 kPa］であった。

世界的に認知されているガイドライン（EAN/PNS ガイドライン、Van den Bergh, 2021）に記載されている基準を考慮した際にも、日本人被験者で認められた改善は臨床的に意味のあるものであった。

表 2.7.3-13　1802 試験ステージ A：調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力のステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの変化量－日本人／外国人別（SAF-A）

	Japanese Efgartigimod PH20 SC (N=24)	**Non-Japanese Efgartigimod PH20 SC (N=298)**
aINCAT score		
n	24	292
Mean (SD)	−1.0 (1.37)	−0.9 (1.73)
Median (min, max)	−1.0 (−4, 1)	−1.0 (−8, 6)
I-RODS score		
n	24	296
Mean (SD)	6.3 (11.54)	7.8 (15.76)
Median (min, max)	3.5 (−12, 38)	5.0 (−33, 72)
Mean grip strength – dominant hand (kPa)		
n	24	293
Mean (SD)	11.5 (19.48)	12.4 (18.65)
Median (min, max)	13.5 (−44, 48)	10.0 (−46, 79)
Mean grip strength – nondominant hand (kPa)		
n	24	293
Mean (SD)	11.4 (18.97)	11.2 (21.32)
Median (min, max)	11.5 (−44, 47)	9.0 (−83, 165)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Tables 14.2.9.1, 14.2.10.1, and 14.2.11.1, Non-Japanese Tables 14.2.9.1, 14.2.10.1, and 14.2.11.1

aINCAT=adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment; 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 SAF-A; n=number of participants with data; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety analysis set; SC=subcutaneous(ly)
Notes: Stage A baseline was defined as the last available value before the first administration of efgartigimod PH20 SC in Stage A. The last assessment was defined as the last nonmissing postbaseline value in Stage A, 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.

MRC 合計スコア及び TUG テストの実測値及びステージ A ベースラインからの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.12.1 及び Table 14.2.13.1、並びに Non-Japanese Table 14.2.12.1 及び Table 14.2.13.1 にそれぞれ示す。

日本人被験者の MRC 合計スコアのステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は 3.1 点（1.52）［2.5 点］であり、TUG テストの平均変化量（標準誤差）［中央値］は−4.5 秒（1.31）［−2.0 秒］であった。

2.7.3.3.3.3.1.2.2　ステージ B

有効性の主要評価項目

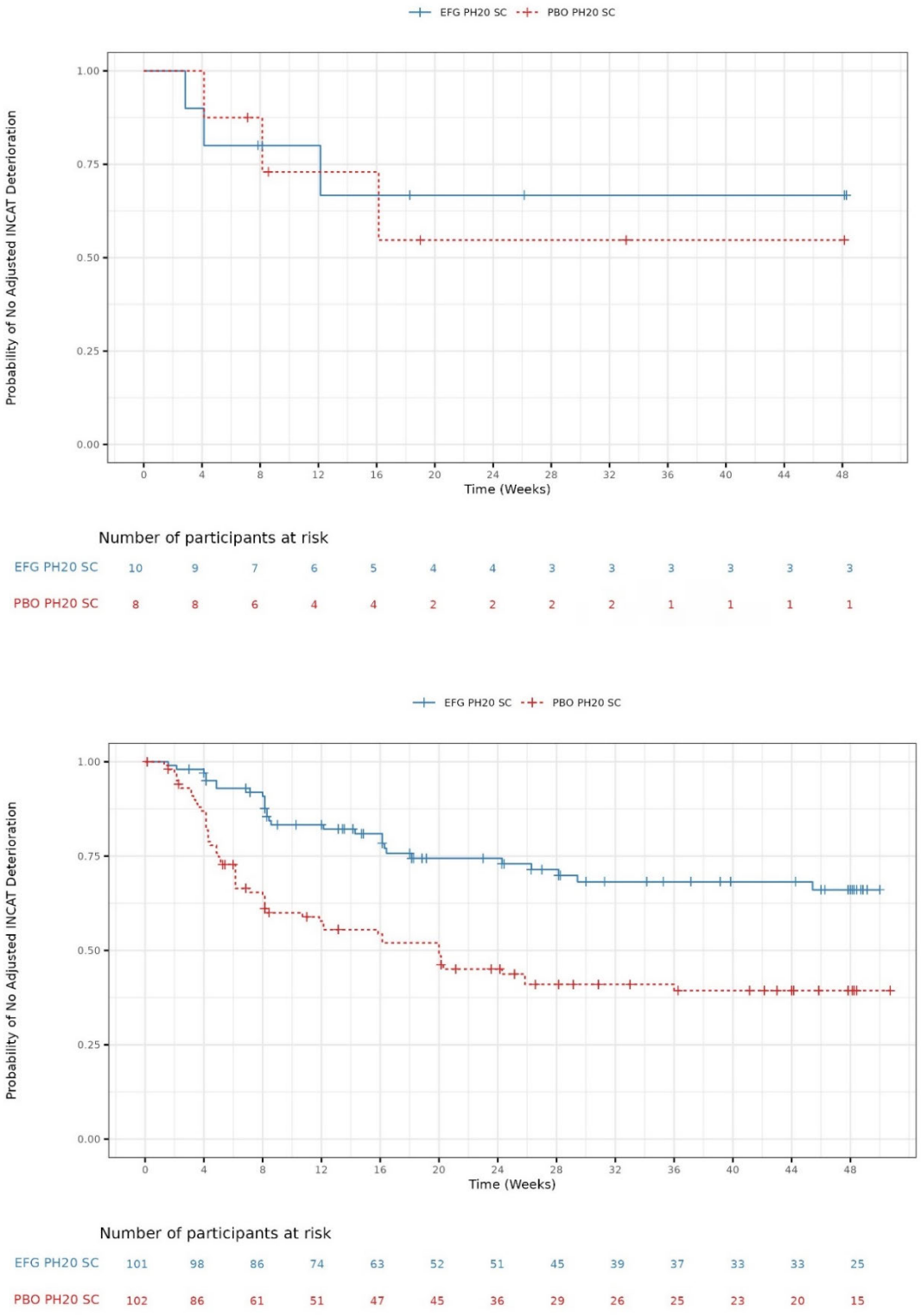
ステージ B ベースラインと比べた臨床的悪化までの時間の Kaplan-Meier プロット及び Kaplan-Meier 推定値を日本人／外国人集団別に図 2.7.3-25 及び 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.5.4.1 及び Non-Japanese Table 14.2.5.4.1 に示す。

臨床的悪化のイベントは、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 3 名（37.5%）の日本人被験者に認められた。

日本人被験者の Week 24 及び Week 48 の時点での臨床的悪化の割合の推定値は、エフガルチギモド PH20 SC 群に比べてプラセボ群で数値的に高かった。日本人被験者のエフガルチギモド PH20 SC 群では、Week 24 及び Week 48 の時点での臨床的悪化の割合の推定値（95%信頼区間）はいずれも 33.3%（11.9, 72.8）であったのに対し、プラセボ群ではいずれの時点でも 45.3%（16.8, 86.3）と高かった。

日本人被験者の結果は、プラセボに対するエフガルチギモド PH20 SC の好ましい効果を示唆するものであり、外国人被験者と同じ方向の結果であった（図 2.7.3-25）。

図 2.7.3-25　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－日本人／外国人別（mITT 解析集団）



Upper figure: Japanese participants, Lower figure: Non-Japanese participants

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.5.4.1 and Non-Japanese Table 14.2.5.4.1
aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; HR=hazard ratio; IMP=investigational medicinal product; mITT=modified intent-to-treat; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
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: 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 discontinued treatment in Stage B before the first occurrence of clinical deterioration were censored at the date of the last available aINCAT assessment.

有効性の副次評価項目

CIDP の疾患進行までの時間

CIDP の疾患進行までの時間の Kaplan-Meier 推定値を日本人／外国人集団別に 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.6.3 及び Non-Japanese Table 14.2.6.3 に示す。

CIDP の疾患進行のイベントは、エフガルチギモド PH20 SC 群で 3 名（30.0%）、プラセボ群で 3 名（37.5%）の日本人被験者に報告された。日本人被験者の Week 24 及び Week 48 の時点での疾患進行の割合の推定値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群でいずれの時点も 31.4%（11.3, 69.5）であったのに対し、プラセボ群ではいずれの時点も 45.3%（16.8, 86.3）であり、数値的にエフガルチギモド PH20 SC 群より高かった。

機能改善

本評価項目の日本人／外国人別の部分集団解析は行わなかった。

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

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を日本人／外国人集団別に表 2.7.3-14 に示す。

ステージ A で観察された臨床的改善は、日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群では概ね維持されており、ステージ B のベースラインからステージ B の最終評価時点までの変化量の平均値（標準偏差）［中央値］は、調整 INCAT スコアでは 0.1 点（0.99）［0.0 点］、I-RODS スコアでは 2.4 点（7.31）［1.0 点］、平均握力では利き手及び非利き手でそれぞれ 2.4 kPa（10.00）［5.5 kPa］及び 3.0 kPa（6.06）［3.5 kPa］であった。一方、日本人集団のプラセボ群でのステージ B ベースラインからステージ B 最終評価時点までの平均変化量（標準偏差）［中央値］は、調整 INCAT スコアは 0.6 点（2.13）［0.0 点］、I-RODS スコアは−7.0 点（23.87）［−0.5 点］、平均握力は利き手及び非利き手でそれぞれ−9.6 kPa（27.02）［−6.5 kPa］及び−13.1 kPa（29.18）［−10.0 kPa］であり、悪化が示唆された。

表 2.7.3-14　1802 試験ステージ B：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－日本人／外国人別（mITT 解析集団）

	Japanese		Non-Japanese	
	EFG PH20 SC (N=10)	**Placebo (N=8)**	**EFG PH20 SC (N=101)**	**Placebo (N=102)**
aINCAT score				
n	10	8	101	101
Mean (SD)	0.1 (0.99)	0.6 (2.13)	0.1 (1.10)	0.9 (1.98)
Median (min, max)	0.0 (−1, 2)	0.0 (−3, 4)	0.0 (−3, 2)	1.0 (−5, 9)
I-RODS score				
n	10	8	101	100
Mean (SD)	2.4 (7.31)	−7.0 (23.87)	0.7 (12.73)	−7.0 (18.82)
Median (min, max)	1.0 (−8, 17)	−0.5 (−60, 20)	0.0 (−52, 45)	−3.5 (−81, 45)
Mean grip strength – dominant hand (kPa)				
n	10	8	101	101
Mean (SD)	2.4 (10.00)	−9.6 (27.02)	2.0 (13.61)	−8.1 (20.27)
Median (min, max)	5.5 (−17, 16)	−6.5 (−71, 13)	1.0 (−31, 39)	−4.0 (−67, 45)
Mean grip strength – nondominant hand (kPa)				
n	10	8	101	101
Mean (SD)	3.0 (6.06)	−13.1 (29.18)	1.9 (18.08)	−6.4 (20.66)
Median (min, max)	3.5 (−5, 11)	−10.0 (−80, 15)	0.0 (−111, 41)	−3.0 (−71, 47)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Tables 14.2.9.9, 14.2.10.4, and 14.2.11.4; and Non-Japanese Tables 14.2.9.9, 14.2.10.4, and 14.2.11.4
aINCAT=adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment; EFG 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.

MRC 合計スコア及び TUG テストの実測値及びステージ B ベースラインから最終評価時点までの変化量を日本人／外国人集団別に 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.12.3 及び Table 14.2.13.3、並びに Non-Japanese Table 14.2.12.3 及び Table 14.2.13.3 にそれぞれ示す。

日本人被験者での MRC 合計スコア及び TUG テストのステージ B ベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でそれぞれ以下のとおりであった。

- MRC 合計スコア：−0.7 点（1.86）［0.0 点］及び−5.6 点（2.95）［−1.5 点］
- TUG テスト：1.3 秒（1.01）［0.0 秒］及び 2.6 秒（1.29）［1.0 秒］

I-RODS スコアが 10%減少するまでの時間

I-RODS スコアが 10%減少するまでの時間の Kaplan-Meier 推定値を日本人／外国人集団別に 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.8.1 及び Non-Japanese Table 14.2.8.1 に示す。

I-RODS スコアが 10%減少するまでの時間の中央値は、日本人集団ではいずれの投与群でも算出できなかった。I-RODS スコアの 10%減少は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 3 名（30.0%）、プラセボ群で 2 名（25.0%）の日本人被験者に認められた。日本人被験者の Week 24 及び Week 48 の時点での I-RODS スコア 10%減少の割合の推定値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群でいずれの時点も 31.4%（11.3, 69.5）であったのに対し、プラセボ群ではいずれの時点も 27.1%（7.5, 72.4）であった。

2.7.3.3.3.3.1.3　患者報告アウトカム及び QOL

2.7.3.3.3.3.1.3.1　ステージ A

EQ-5D-5L VAS スコアの実測値及びステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの変化量を日本人／外国人集団別に 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.20.1 及び Non-Japanese Table 14.2.20.1 に示す。

日本人被験者の EQ-5D-5L VAS スコアの平均値（標準誤差）は、ステージ A ベースラインの 59.8 点（4.03）からステージ A 最終評価時点の 67.0 点（4.56）まで増加した。ステージ A ベースラインからステージ A 最終評価時点までの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は 7.3 点（5.10）［4.0 点］であった。

その他の患者報告アウトカムの日本人／外国人集団別の結果は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis に示した。BPI-SF の結果は Japanese Table 14.2.21.1 及び Table 14.2.22.1 並びに Non-Japanese Table 14.2.21.1 及び Table 14.2.22.1 に、TSQM-9 の結果は Japanese Table 14.2.23.1 及び Table 14.2.23.3 並びに Non-Japanese Table 14.2.23.1 及び Table 14.2.23.3 に、RT-FSS の結果は Japanese Table 14.2.24.1 及び Table 14.2.25.1 並びに Non-Japanese Table 14.2.24.1 及び Table 14.2.25.1 に、HADS の結果は Japanese Table 14.2.26.1、Table 14.2.27.1 及び Table 14.2.28.1 並びに Non-Japanese Table 14.2.26.1、Table 14.2.27.1 及び Table 14.2.28.1 に、PGIC の結果は Japanese Table 14.2.29.1 及び Non-Japanese Table 14.2.29.1 にそれぞれ示した。

2.7.3.3.3.3.1.3.2　ステージ B

EQ-5D-5L VAS スコアの実測値及びステージ 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を日本人／外国人集団別に 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.20.2 及び Non-Japanese Table 14.2.20.2 に示す。

日本人被験者の EQ-5D-5L VAS スコアのステージ 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の平均値（標準誤差）［中央値］は、エフガルチギモド PH20 SC 群で−1.7 点（4.82）［4.0 点］、プラセボ群で−6.5 点（10.06）［−1.5 点］であった。

その他の患者報告アウトカムの日本人／外国人集団別の結果は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis に示した。BPI-SF の結果は Japanese Table 14.2.21.2 及び Table 14.2.22.2 並びに

Non-Japanese Table 14.2.21.2 及び Table 14.2.22.2 に、TSQM-9 の結果は Japanese Table 14.2.23.2 及び Table 14.2.23.4 並びに Non-Japanese Table 14.2.23.2 及び Table 14.2.23.4 に、RT-FSS の結果は Japanese Table 14.2.24.2 及び Table 14.2.25.2 並びに Non-Japanese Table 14.2.24.2 及び Table 14.2.25.2 に、HADS の結果は Japanese Table 14.2.26.2、Table 14.2.27.2 及び Table 14.2.28.2 並びに Non-Japanese Table 14.2.26.2、Table 14.2.27.2 及び Table 14.2.28.2 に、PGIC の結果は Japanese Table 14.2.29.2 及び Non-Japanese Table 14.2.29.2 にそれぞれ示した。

2.7.3.3.3.3.2　1902 試験（中間解析 1）

2.7.3.3.3.3.2.1　被験者集団

1902 試験の被験者の内訳を、日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.8 及び Table 14.1.1.9、並びに Non-Japanese Table 14.1.1.8 及び Table 14.1.1.9 に示す。

IA1 の臨床データカットオフ日（2023 年 6 月 15 日）の時点までに、16 名の日本人被験者が 1902 試験に登録され、少なくとも 1 回のエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた。全 16 名の日本人被験者は試験を実施中であり、そのうち 4 名（25.0%）は 2 回目の 48 週治療期間に入っていた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.8、Table 14.1.1.9）。

試験期間の平均値（標準偏差）は日本人被験者で 28.65 週間（26.392）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.7）。本試験に移行して治験薬投与を受けた日本人被験者 16 名のうち 7 名は 24 週間以上、4 名は 48 週間以上、本試験に参加していた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.1.5）。

1902 試験の IA1 の臨床データカットオフ日の時点で、日本人被験者全体のエフガルチギモド PH20 SC の投与期間の中央値（最小値, 最大値）は 10.10 週間（7.1, 94.9）、平均値（標準偏差）は 28.19 週間（26.311）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.5）。

日本人被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 55.0 歳（38, 74）であり、男性（37.5%、6 名）に比べて女性（62.5%、10 名）の割合が高かった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.1）。

1902 試験の被験者のベースライン疾患特性を、日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.2 及び Non-Japanese Table 14.1.2.2 に示す。

OLE ベースライン来院の時点で、日本人被験者の CIDP の診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 2.78 年（0.3, 29.2）であった。1802 試験前の直近の CIDP 治療歴として、10 名（62.5%）で IVIg 又は SCIg の治療歴があり、4 名（25.0%）で副腎皮質ステロイドの治療歴があり、2 名（12.5%）は未治療であった。先行試験のステージ A ベースラインでの INCAT スコアの平均値（標準偏差）は 4.3 点（1.70）、I-RODS スコアの平均値（標準偏差）は 48.2 点（18.48）、利き手の平均握力の平均値（標準偏差）は 38.9 kPa（22.48）であった。

2.7.3.3.3.3.2.2　有効性の結果

日本人の被験者数は限られ、追跡期間も被験者ごとに異なるため、有効性データの解釈には限界がある。Week 24 以降は特に被験者数が少なくなるため、先行試験での投与群別（1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループ）の日本人被験者の結果は、Week 24 までのデータに焦点を当てて記述する。

2.7.3.3.3.3.2.2.1　調整 INCAT スコア

調整 INCAT スコアの実測値及び OLE ベースラインからの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.1.1 及び Non-Japanese Table 14.2.1.1 に示す。また、1802 試験のステージ A ベースラインからの調整 INCAT スコアの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.1.3 及び Non-Japanese Table 14.2.1.3 に示す。

日本人被験者の調整 INCAT スコアの OLE ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは、Week 4（N=8）で−0.3 点（0.45）［0.0 点］、Week 12（N=4）で−0.5 点（0.87）［0.0 点］、Week 24（N=4）で−0.5 点（0.87）［0.0 点］であったのに対し、1802 Stage B PBO グループでは Week 4（N=5）で−0.6 点（0.98）［0.0 点］、Week 12（N=3）で−1.7 点（1.20）［−1.0 点］、Week 24（N=3）で−3.0 点（2.08）［−2.0 点］であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.1.1）。

1802 試験のステージ A ベースラインからの調整 INCAT スコアの変化量の平均値［中央値］は、日本人被験者の 1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは Week 4～Week 24 で−1.0～−2.1 点［−0.5～−2.5 点］の範囲、1802 Stage B PBO グループでは Week 4～Week 24 で−0.8～−2.3 点［−1.0～−2.0 点］の範囲であり、両グループで調整 INCAT スコアの改善が維持されていることが示唆された（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.1.3）。

2.7.3.3.3.3.2.2.2　I-RODS スコア

I-RODS スコアの実測値及び OLE ベースラインからの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.3.1 及び Non-Japanese Table 14.2.3.1 に示す。また、1802 試験のステージ A ベースラインからの I-RODS スコアの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.3.2 及び Non-Japanese Table 14.2.3.2 に示す。

日本人被験者の I-RODS スコアの OLE ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは、Week 4（N=8）で 2.3 点（1.62）［0.0 点］、Week 12（N=4）で 2.8 点（2.43）［2.0 点］、Week 24（N=4）で 3.3 点（2.14）［2.0 点］であったのに対し、1802 Stage B PBO グループでは Week 4（N=7）で 7.0 点（7.69）［0.0 点］、Week 12（N=3）で 19.7 点（19.27）［4.0 点］、Week 24（N=3）で 21.0 点（21.07）［3.0 点］であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.3.1）。

1802 試験のステージ A ベースラインからの I-RODS スコアの変化量の平均値［中央値］は、日本人被験者の 1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは Week 4～Week 24 で 7.0～20.3 点［3.5～9.5 点］の範囲、1802 Stage B PBO グループでは Week 4～Week 24 で 4.6～15.0 点

［4.0～15.0 点］の範囲であり、両グループで I-RODS スコアの改善が維持されていることが示唆された（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.3.2）。

2.7.3.3.3.3.2.2.3　平均握力

平均握力の実測値及び OLE ベースラインからの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.4.1 及び Non-Japanese Table 14.2.4.1 に示す。また、1802 試験のステージ A ベースラインからの平均握力の変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.4.2 及び Non-Japanese Table 14.2.4.2 に示す。

日本人被験者の平均握力の OLE ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは、利き手及び非利き手でそれぞれ Week 4（N=8）で−0.9 kPa（2.25）［−2.5 kPa］及び 0.5 kPa（1.51）［−1.0 kPa］、Week 12（N=4）で 4.0 kPa（8.35）［3.0 kPa］及び 4.8 kPa（4.87）［3.0 kPa］、Week 24（N=4）で 5.8 kPa（4.73）［5.0 kPa］及び 2.3 kPa（3.17）［1.0 kPa］であったのに対し、1802 Stage B PBO グループでは Week 4（N=5）で 11.2 kPa（10.79）［4.0 kPa］及び 13.8 kPa（11.58）［4.0 kPa］、Week 12（N=3）で 19.3 kPa（24.33）［4.0 kPa］及び 23.7 kPa（23.67）［1.0 kPa］、Week 24（N=3）で 20.7 kPa（20.20）［9.0 kPa］及び 24.7 kPa（22.70）［4.0 kPa］であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.4.1）。

1802 試験のステージ A ベースラインからの利き手の平均握力の変化量の平均値［中央値］は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは Week 4～Week 24 で 21.0～31.1 kPa［21.5～26.5 kPa］の範囲、1802 Stage B PBO グループでは Week 4～Week 24 で 10.6～14.7 kPa［4.0～14.0 kPa］の範囲であり、両グループで平均握力の改善が維持されていることを示唆するものであった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.4.2）。

2.7.3.3.3.3.2.2.4　MRC 合計スコア

MRC 合計スコアの実測値及び OLE ベースラインからの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.2.1 及び Non-Japanese Table 14.2.2.1 に示す。

日本人被験者全体の MRC 合計スコアの OLE ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は、Week 12（N=7）で 5.6 点（3.31）［2.0 点］、Week 24（N=7）で 7.6 点（3.95）［2.0 点］、Week 48（N=4）で 4.8 点（3.77）［1.5 点］であった。

2.7.3.3.3.3.2.2.5　TUG スコア

TUG スコアの実測値及び OLE ベースラインからの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.5.1 及び Non-Japanese Table 14.2.5.1 に示す。

日本人被験者全体の TUG テストの OLE ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は、Week 12（N=5）で−2.2 秒（1.96）［0.0 秒］、Week 24（N=5）で−2.0 秒（1.79）［−1.0 秒］、Week 48（N=3）で−4.7 秒（4.18）［−1.0 秒］であった。

2.7.3.3.3.3.2.3　自己投与又は介護者投与の実施可能性

本試験で行った自己投与及び介護者投与の訓練の実施状況を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.9 及び Table 14.1.2.10、並びに Non-Japanese Table 14.1.2.9 及び Table 14.1.2.10 に示す。また、エフガルチギモド PH20 SC の投与方法を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.7 及び Non-Japanese Table 14.1.2.7 に示す。

計 11 名（68.8%）の日本人被験者が投与訓練を受けた。投与訓練を受けた日本人被験者の介護者はいなかった。データカットオフの時点で、6 名（54.5%）の日本人被験者が、エフガルチギモド PH20 SC を投与するための十分な訓練を受けたとみなされた。その大多数［5 名（83.3%）］は、本試験中の 1 回のトレーニング来院で十分な訓練を受けたとみなされた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.9、Table 14.1.2.10）。

日本人被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の総投与回数のうち、12.9%は治験実施計画書の規定により治験実施施設で行われ、45.0%が自己投与であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.7）。

2.7.3.3.3.3.2.4　患者報告アウトカム及び QOL

EQ-5D-5L VAS スコアの実測値及び OLE ベースラインからの変化量の推移を日本人／外国人集団別に 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.2.9.2 及び Non-Japanese Table 14.2.9.2 に示す。

日本人被験者の EQ-5D-5L VAS スコアの OLE ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）［中央値］は、Week 12（N=7）で 16.0 点（10.26）［6.0 点］、Week 24（N=7）で 14.0 点（12.13）［0.0 点］、Week 48（N=4）で 12.0 点（8.36）［4.5 点］であった。

その他の患者報告アウトカムの日本人／外国人集団別の結果は 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis に示した。BPI-SF の結果は Japanese Table 14.2.10.1 及び Table 14.2.10.2 並びに Non-Japanese Table 14.2.10.1 及び Table 14.2.10.2 に、TSQM-9 の結果は Japanese Table 14.2.11.1 及び Non-Japanese Table 14.2.11.1 に、RT-FSS の結果は Japanese Table 14.2.12.1 及び Table 14.2.12.2 並びに Non-Japanese Table 14.2.12.1 及び Table 14.2.12.2 に、HADS の結果は Japanese Table 14.2.13.1、Table 14.2.13.2 及び Table 14.2.13.3 並びに Non-Japanese Table 14.2.13.1、Table 14.2.13.2 及び Table 14.2.13.3 にそれぞれ示した。

2.7.3.3.3.3.3　結論

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高く、全ての臨床的有効性指標（調整 INCAT、I-RODS 及び平均握力）で臨床的に意味のある改善が認められた。

1802 試験のステージ B では、日本人被験者の数が少ないため、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群の間にいくつかのベースライン特性の偶然の不均衡が認められた。主要評価項目の Kaplan-Meier 解析の結果は、日本人被験者においてエフガルチギモド PH20 SC の好ましい効果を示唆するものであった。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（図 2.7.3-24）が得られたことにより裏づけられた。さらに、調整 INCAT、I-RODS 及び平均握力を含む全ての臨床的有効性指標の

日本人被験者の結果は、ステージAで認められた臨床的に意味のある改善が、プラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群でより良好に維持されていることを示唆するものであった。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。

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。

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。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

臨床的有効性データの評価に基づき、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の推奨用法・用量は、1000 mg の週 1 回投与とした。CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の推奨用量の設定根拠は、2.7.2.3.2 に記載した。1802 試験及び 1902 試験の結果、速やかで一貫性のある持続的な総 IgG の減少は、CIDP 患者での好ましい臨床的有効性のアウトカムと関連していることが示された。この結果は、gMG 患者で観察された総 IgG 減少と臨床的ベネフィットとの関連に一致している。

1802 試験のステージ A では、エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与することにより、最初の 4 週間で総 IgG が最大減少に達した（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.16.1）。この IgG 減少と同時に、臨床的に意味のある改善が速やかに認められた。調整 INCAT、I-RODS 又は平均握力のいずれかの指標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）であり、Week 4 には被験者の 40%近くで ECI が認められた（2.7.3.2.1.2.1）。

1802 試験のステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者は、総 IgG 減少が持続し、治療に対する反応が維持されており、プラセボ群の被験者に比べて再発のない期間が長かった。プラセボ群では、エフガルチギモド PH20 SC の最終投与から約 8 週間で総 IgG がベースラインに戻っていた（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.16.2）。エフガルチギモド PH20 SC 群内の、総 IgG 減少及びエフガルチギモド曝露の四分位グループ間で、ステージ B ベースラインに比べて臨床的悪化が認められるまでの時間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.14.3）。

1902 試験では、エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与を継続した結果、総 IgG 減少が持続し、臨床的有効性の維持又は改善と一致していた。1802 試験のステージ B でプラセボを投与された被験者では、エフガルチギモド PH20 SC の投与再開により、OLE ベースラインから Week 4 までに総 IgG が顕著に減少した。総 IgG 減少と同時に、調整 INCAT スコアで評価した臨床反応が改善した［すなわち、調整 INCAT スコアの平均値は Week 4 までに OLE ベースラインから減少し、Week 12 までにさらなる改善が見られ、その後は横ばいとなり Week 48 まで安定していた（2.7.3.2.2.2.1）］。

以上より、1802 試験及び 1902 試験の結果は、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与の用法・用量を支持するものである。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

治療効果の持続性を裏づけるエビデンスは、1802 試験及び 1902 試験の中間データの双方から得られた。

2.7.3.5.1　1802 試験

1802 試験では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与をステージ A で最長 12 週間、ステージ B で最長 48 週間行い、高い統計学的有意性及び臨床的意義のある治療効果を確認した。本試験の有効性の結果は 2.7.3.2.1.2 に要約した。

ステージ A では、322 名の被験者にエフガルチギモド PH20 SC が 1 回以上又は 1 回分の一部が投与された。投与期間の平均値（標準偏差）は 5.2 週間（3.28）であった。ステージ B では、111 名の被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された。投与期間の平均値（標準偏差）は 25.1 週間（17.17）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 10.6.1）。

本試験で得られたエフガルチギモド PH20 SC の免疫原性データは、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.8 及び 2.7.2.4.1 に示した。エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回連続投与したとき、エフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体の発現割合は低く、薬物動態、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（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI, Section 5.1.1.7、Section 5.1.2.7）。

2.7.3.5.2　1902 試験

1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回長期投与したとき、臨床的有効性は継続して認められ、全ての臨床的有効性指標で、1802 試験で認められた臨床効果と一貫していた（2.7.3.2.2.2）。

1902 試験の IA1 の臨床データカットオフ日の時点で、エフガルチギモド PH20 SC の投与期間の中央値（最小値, 最大値）は被験者全体で 16.20 週（0.1, 138.1）であり、累積投与期間の平均値（標準偏差）は 29.92 週（30.171）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.1.2.5）。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与は、治療効果の一貫性と持続性をもたらした（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.1）。これまでに得られたデータに基づき、調整 INCAT で評価した臨床的改善は、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与により 1902 試験で維持されていた。1802 Stage B EFG PH20 SC グループと 1802 Stage B PBO グループの双方で、調整 INCAT スコアの平均値の OLE ベースラインからの経時的な減少（改善を意味する）が認められた。

本試験で得られたエフガルチギモド PH20 SC の免疫原性データは、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.8 及び 2.7.2.4.1 に示した。エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回連続投与したとき、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体の発現割合は低く、薬物動態、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（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI, Section 5.2.1.4、Section 5.2.2.5）。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3-15　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の一覧

Study ARGX-113-1802	
Number of study centers and location(s)	146 study sites Austria, Belgium, Bulgaria, China, Denmark, France, Georgia, Germany, Israel, Italy, Japan, the Netherlands, Poland, Romania, Russian Federation, Serbia, Spain, Taiwan, Turkey, Ukraine, United Kingdom, United States
Study start date, enrollment status, total enrollment/enrollment goal	Status: completed Start date: 15 Apr 2020 (first participant first visit) Planned: up to 360 participants with confirmed CIDP in Stage A Analyzed: 322 participants enrolled in Stage A and 221 participants randomized to receive IMP in Stage B: 111 to the efgartigimod PH20 SC arm and 110 to the placebo arm
Design and control type	Stage A: open-label Stage B: randomized-withdrawal, double-blinded, placebo-controlled
Study and control drugs: dose, route, and regimen	efgartigimod PH20 SC 1000 mg placebo PH20 SC Participants received efgartigimod PH20 SC once weekly for at least 4 and up to 13 doses for ≤12 weeks during Stage A and received IMP once weekly for ≤48 weeks in Stage B.
Primary study objective	Stage A: To assess the activity of efgartigimod PH20 SC based on the percentage of participants classified as treatment responders Stage B: To determine the efficacy of efgartigimod PH20 SC compared to placebo based on the time needed for the first evidence of clinical deterioration
Number of participants by arm Enrolled/completed	Screened: 629 Enrolled and treated (Stage A): efgartigimod PH20 SC: 322 Completed treatment period (Stage A): efgartigimod PH20 SC: 221 Enrolled and treated (Stage B): efgartigimod PH20 SC: 111 placebo PH20 SC: 110 Completed study (Stage B): efgartigimod PH20 SC: 64 placebo PH20 SC: 74
Study duration	Screening: up to 28 days Run-in period: up to 12 weeks (not required for treatment-naïve participants) Stage A: 4-12 weeks (with 1 additional optional week) Stage B: up to 48 weeks Follow-up: 28 days after the last dose of IMP for participants who did not enroll in ARGX-113-1902
Sex at birth (M/F) Median age (range) Median body weight (range)	Stage A M=208, F=114 Age (median [min, max]): 56.0 (20.0, 82.0) years Body weight (median [min, max]): 78.0 (37.7, 136.5) kg Stage B M=142, F=79 Age (median [min, max]): • efgartigimod PH20 SC: 56.0 (22.0, 82.0) years • placebo PH20 SC: 54.5 (20.0, 78.0) years Body weight (median [min, max]):

Study ARGX-113-1802	
	• efgartigimod PH20 SC: 80.3 (40.3, 132.7) kg • placebo PH20 SC: 77.5 (45.4, 136.5) kg
Main diagnosis and inclusion criteria	• Adults who are treatment-naïve or adults receiving treatment for CIDP who are diagnosed with probable or definite CIDP according to criteria of the EFNS/PNS (2010) (Van den Bergh, 2010), progressing or relapsing forms • CDAS score ≥2 at screening • INCAT score ≥2 at the first visit of the run-in period (for participants entering run-in) or Stage A baseline
Primary endpoint(s)	• Stage A: Percentage of participants with confirmed ECI during Stage A • Stage B: Time to first clinical deterioration compared to Stage B baseline
Study ARGX-113-1902 (IA1)	
Number of study centers and location(s)	125 study sites Austria, Belgium, Bulgaria, China, Denmark, France, Georgia, Germany, Israel, Italy, Japan, the Netherlands, Poland, Romania, Russian Federation, Serbia, Spain, Taiwan, Turkey, Ukraine, United Kingdom, United States
Study start date, enrollment status	Status: Ongoing Start date: 18 Sep 2020 (first participant first visit) IA1 database clinical cutoff date: 15 Jun 2023 (14 Apr 2023 for bioanalytical data)
Design and control type	Open-label
Study and control drugs: dose, route, and regimen	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg Participants received efgartigimod PH20 SC once weekly Optional substudy: Participants who completed at least 48 weeks of once-weekly dosing in this study and whose clinical condition is stable for at least 12 weeks may receive efgartigimod PH20 SC 1000 mg once every 2 weeks or, if stable for at least 24 weeks while receiving once-every-2-week dosing, every 3 weeks.
Primary study objective	To assess the long-term safety and tolerability of efgartigimod PH20 SC
Number of participants by group Enrolled/completed	IA1: Rolled over from ARGX-113-1802: 229 Treated at the time of IA1: 228 • ARGX-113-1802 Run-in/Stage A EFG PH20 SC group: 29 • ARGX-113-1802 Stage B EFG PH20 SC group: 99 • ARGX-113-1802 Stage B PBO group: 100 One participant withdrew from this study before receiving efgartigimod PH20 SC.
Study duration	Efgartigimod PH20 SC is administered in treatment periods (defined as treatment cycles of up to 48 weeks). Participants can start a new treatment period and continue receiving efgartigimod PH20 SC in this study until 2 years after marketing authorization in their local country or until efgartigimod PH20 SC becomes commercially available for patients with CIDP or becomes available via a continued access program, whichever comes first.
Sex M/F Median age (range) Median body weight (range)	M=142, F=86 Age (median [min, max]): 56.0 (21, 83) years Body weight (median [min, max]): 76.40 (44.0, 136.3) kg
Main diagnosis and inclusion criteria	• Adults with CIDP who participated in ARGX-113-1802 and did not discontinue IMP were eligible to roll over to this OLE study.
Primary endpoint(s)	• Incidence of AEs and SAEs by SOC and PT • Incidence of clinically significant laboratory abnormalities

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR

AE=adverse event; aINCAT=adjusted INCAT; CDAS=CIDP disease activity status; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECI=evidence of clinical improvement; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; EFNS=European Federation of Neurological Societies; F=female; IA1=interim analysis 1; IMP=investigational medicinal product; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; M=male; max=maximum; min=minimum; placebo PH20 SC=placebo; PNS=Peripheral Nerve Society; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class

表 2.7.3-16　エフガルチギモド PH20 SC の CIDP に対する臨床的有効性を裏づける臨床試験の結果

Study ARGX-113-1802	
Treatment arm	Stage A: efgartigimod PH20 SC 1000 mg Stage B: efgartigimod PH20 SC 1000 mg or placebo PH20 SC
Number of participants enrolled/ completed	Screened: 629 Enrolled and treated (Stage A): efgartigimod PH20 SC: 322 Completed treatment period (Stage A): efgartigimod PH20 SC: 221 Enrolled and treated (Stage B): efgartigimod PH20 SC: 111 placebo PH20 SC: 110 Completed study (Stage B): efgartigimod PH20 SC: 64 placebo PH20 SC: 74
Efficacy conclusions	Stage A *Primary endpoint* During Stage A, 214 (66.5%) participants had confirmed ECI (primary endpoint; 95% CI, 61.0-71.6). *Secondary endpoints* The median (95% CI) time to initial confirmed ECI was 43.0 (31.0-51.0) days, and up to 40% of the participants had ECI at week 4, which is the earliest time point the ECI criteria could have been met. The majority of participants in all prior CIDP therapy subgroups responded to efgartigimod PH20 SC treatment, with 49 (77.8%), 97 (58.8%), and 68 (72.3%) of participants having confirmed ECI in the corticosteroids, IVIg or SCIg, and treatment-naïve subgroups, respectively. Motor function, muscle strength, and disease-related disability improved consistently and with clinical relevance with efgartigimod PH20 SC in Stage A compared with baseline: • aINCAT mean (SD) decrease of 0.9 (1.71); • Mean (SD) mean grip strength improved by 12.3 (18.68) kPa in the dominant hand and by 11.2 (21.12) kPa in the nondominant hand; and • Mean (SD) I-RODS improved by 7.7 (15.48). Stage B *Primary endpoint* The primary endpoint was met with high statistical significance and clinical relevance. The rate of events that occurred in the efgartigimod PH20 SC arm was statistically significantly lower than the placebo arm, with an HR of 0.394 (95% CI, 0.253-0.614) and a p-value of 0.000039. This equates to a 61% reduction in the relative risk of relapse. Of the 90 events that occurred in Stage B (88 required for the analysis of the primary endpoint and 2 events that occurred after the 88th event and before the last participant's last visit), 31 (27.9%) were reported in the efgartigimod PH20 SC arm and 59 (53.6%) in the placebo arm. The Kaplan-Meier analysis for the time to clinical deterioration demonstrates

Study ARGX-113-1802	
	that the participants in the efgartigimod PH20 SC arm had a lower probability for clinical deterioration than the participants in the placebo arm. The median (95% CI) time to clinical deterioration could not be calculated for the efgartigimod PH20 SC arm because <50% of the participants had clinically deteriorated. The median (95% CI) time to clinical deterioration in the placebo arm was 140.0 (75.0 to NC) days. *Secondary endpoints* The rate of CIDP disease progression, as measured by I-RODS, in the efgartigimod PH20 SC arm was lower than in the placebo arm, with an HR of 0.537 (nominal p-value=0.0034; 95% CI, 0.354-0.814). CIDP disease progression events were reported in 40 (36.0%) and 57 (51.8%) participants in the efgartigimod PH20 SC and placebo arms, respectively. The Kaplan-Meier analysis for the time to CIDP disease progression indicated that the participants in the efgartigimod PH20 SC arm had a lower probability of disease progression than the participants in the placebo arm. The odds ratio (exact 2-sided 95% CI) for improved functional level (ie, the participant had at least 1 Stage B I-RODS assessment with an increase of ≥4 points), comparing efgartigimod PH20 SC to placebo, was 1.441 (95% CI, 0.814-2.567; nominal p-value=0.2294). In the efgartigimod PH20 SC arm, a numerically higher percentage of participants had improved functional level than in the placebo arm (50 [45.0%] and 40 [36.4%] participants, respectively). In the efgartigimod PH20 SC arm, motor function and muscle strength, based on mean (SD) change in aINCAT score (0.1 [1.08] increase) and mean grip strength (2.1 [13.29] kPa and 2.0 [17.33] kPa increase in the dominant and nondominant hands, respectively), remained stable from Stage B baseline to the last Stage B assessment. In the placebo arm, motor function and muscle strength had worsened by the last assessment in Stage B compared with Stage B baseline (mean [SD] aINCAT increase of 0.9 [1.98] and mean [SD] of the mean grip strength decrease of 8.2 [20.69] kPa and 6.9 [21.30] kPa in the dominant and nondominant hands, respectively). A consistent result was observed for disease-related disability, as reported by the participant (mean [SD] I-RODS score change of 0.8 [12.33] in the efgartigimod PH20 SC arm and –7.0 [19.10] in the placebo arm).
Safety conclusions	Stage A Overall, 204 (63.4%; 1343.1 events/100 PYFU) participants had ≥1 AE. Efgartigimod PH20 SC-related AEs occurred in 101 (31.4%; 554.3 events/100 PYFU) participants. By PT, AEs that occurred in ≥5% of the participants were *Injection site erythema* (33 [10.2%]), *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* (17 [5.3%]), and *Headache* (16 [5.0%]). Most AEs were grade 1 or 2 in severity; 25 (7.8%; 61.8 events/100 PYFU) participants had grade ≥3 AEs. Two participants died during Stage A following SAEs of *Cardiac arrest* and *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* (verbatim term: deterioration of CIDP). These fatal AEs were considered not related to efgartigimod PH20 SC by the investigator. SAEs and SAEs considered related to efgartigimod PH20 SC by the investigator occurred in 21 (6.5%; 51.2 events/100 PYFU) and 4 (1.2%; 8.5 events/100 PYFU) participants, respectively. Except for *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* (14 [4.3%] participants), all SAEs by PT occurred in 1 (0.3%) participant each. AEs that led to efgartigimod PH20 SC discontinuation occurred in 22 (6.8%) participants. None of the AEs by PT leading to discontinuation occurred in ≥5% of the participants. Except for *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, which occurred in 15 (4.7%) participants, all AEs leading to efgartigimod PH20 SC discontinuation occurred in 1 (0.3%) participant. AESIs (defined as AEs in the SOC *Infections and infestations*) occurred in 44

Study ARGX-113-1802	
	(13.7%; 121.5 events/100 PYFU) participants. None of the AESIs by PT occurred in ≥5% of the participants. Injection-site reactions occurred in 62 (19.3%; 264.3 events/100 PYFU) participants. One (0.3%) participant discontinued efgartigimod PH20 SC due to an injection-site reaction. *Injection site erythema* (33 [10.2%] participants) was the only injection site reaction by PT that occurred in ≥5% of the participants. Injection-related reactions occurred in 64 (19.9%; 245.2 events/100 PYFU) participants. *Injection site erythema* (27 [8.4%]) was the only injection-related reaction by PT that occurred in ≥5% of the participants. Overall, there were no clinically meaningful mean changes from baseline over time in the clinical chemistry, hematology, or urinalysis parameters. There were no clinically meaningful changes from baseline in vital signs and ECG parameters. Stage B: In Stage B, when considering the longer exposure in the efgartigimod PH20 SC than the placebo arm, there was no clinically meaningful difference between the treatment arms in the occurrence of IMP-related AEs, grade ≥3 AEs, SAEs, AEs leading to IMP interruption, or AESIs. The frequency of participants with ≥1 AE was higher (≥5% difference between the treatment arms) in the efgartigimod PH20 SC arm (71 [64.0%; 347.6 events/100 PYFU]) than in the placebo arm (62 [56.4%; 510.9 events/100 PYFU]), however, the event rate was lower. Overall, few AEs led to IMP discontinuation (3 [2.7%; 5.3 events/100 PYFU] participants in the efgartigimod PH20 SC arm and 1 [0.9%; 2.4 events/100 PYFU] participant in the placebo arm). None of the participants in the efgartigimod PH20 arm died, and 1 participant in the placebo arm died due to an SAE of *Pneumonia*. IMP-related SAEs occurred in none of the participants in the efgartigimod PH20 SC arm and 4 (3.6%) participants in the placebo arm. Injection-site reactions occurred more frequently (≥5% difference between the treatment arms) in the efgartigimod PH20 SC arm than in the placebo arm (16 [14.4%; 38.8 events/100 PYFU] and 7 [6.4%; 21.4 events/100 PYFU] in the efgartigimod PH20 SC arm and the placebo arm, respectively). *Injection site erythema* and *Injection site bruising* (6 [5.4%] participants each in the efgartigimod PH20 SC arm and 0 and 1 [0.9%] participant, respectively, in the placebo arm) were the only injection-site reactions that occurred in ≥5% of the participants in either treatment arm. Overall, *Injection site erythema* was the only AE by PT that occurred more frequently (difference in frequency of ≥5%) in the efgartigimod PH20 arm than in the placebo arm. Injection-related reactions occurred in 11 (9.9%; 31.8 events/100 PYFU) participants in the efgartigimod PH20 SC arm and 6 (5.5%; 16.6 events/100 PYFU) participants in the placebo arm. None of the injection-related reactions by PT occurred in ≥5% of the participants. No AEs of *Anaphylactic reaction* occurred. There were no clinically meaningful mean changes from baseline over time in the clinical chemistry, hematology, or urinalysis parameters in either treatment arm. There were no clinically meaningful changes from baseline in vital signs parameters. Treatment-emergent shifts in SBP from a normal baseline value to an abnormally high value occurred more frequently (difference of ≥5% between the treatment arms) in the efgartigimod PH20 SC arm than the placebo arm (13 [11.7%] and 7 [6.4%], respectively). Abnormally high (>220 ms) PR interval occurred more frequently (difference of ≥5% of the participants) in the efgartigimod PH20 SC arm than the placebo arm (6 [5.6%] and 0 participants, respectively). The type and frequency of other vital sign and ECG abnormalities were similar (<5% difference between the treatment arms) between the efgartigimod PH20 SC arm and placebo arm.

Study ARGX-113-1802	
Pharmacokinetic/ pharmacodynamic conclusions	Pharmacokinetics: Efgartigimod mean C_{trough} levels remained stable from 2 weeks after the first efgartigimod PH20 SC administration throughout Stage A and Stage B (efgartigimod PH20 SC arm) with mean (SD) values ranging from 14.9 (7.24) to 20.1 (9.64) µg/mL. In participants who did not enter Stage B (and had a Stage A safety follow-up period) and participants in the Stage B placebo arm, the mean efgartigimod serum concentrations decreased to <1 µg/mL within 4 weeks after the last efgartigimod PH20 SC administration and to levels below the limit of quantification (200 ng/mL) after that. Pharmacodynamics: Mean total IgG levels decreased during the first 4 once-weekly injections of efgartigimod PH20 SC in Stage A when they reached maximal reduction. After that, the mean percent change in total IgG levels remained >60% below baseline throughout Stage A and Stage B (efgartigimod PH20 SC arm). In participants randomized to placebo in Stage B, total IgG levels had returned to baseline (±10% reduction from baseline) by week 8.
Immunogenicity conclusions	Based on the limited number of participants with ADA or NAb against efgartigimod, there was no impact on PK, PD, efficacy, or safety of efgartigimod PH20 SC. Antibodies against rHuPH20 did not impact efgartigimod PK, PD, clinical efficacy, or safety. In Stage A, the incidences of ADA and NAb against efgartigimod were 6.3% and 0.3%, respectively. In Stage B, the incidences of ADA and NAb against efgartigimod in the efgartigimod PH20 SC arm were 1.8% and 0%, respectively. The incidences of ADA and NAb against efgartigimod in the placebo arm were 58.7% and 11.9%, respectively. ADA against efgartigimod in the placebo arm of Stage B may be due to preexisting antibodies from Stage A baseline or antibodies induced during treatment with efgartigimod PH20 SC in Stage A. These antibodies were not detected during the administration of efgartigimod in Stage A when total IgG levels were low but were detected in Stage B upon treatment withdrawal and a subsequent increase in total IgG (including ADA) when efgartigimod was washed out. In Stage A, the incidence of antibodies against rHuPH20 was 14.2%, and NAb against rHuPH20 were not detected. In Stage B, the incidence of antibodies against rHuPH20 was 46.8% in the efgartigimod PH20 SC arm and 29.4% in the placebo arm. The incidence of NAb against rHuPH20 was 0% in both the efgartigimod PH20 SC and placebo arms.

Study ARGX-113-1902 (IA1)	
Treatment group	efgartigimod PH20 SC 1000 mg
Number of participants enrolled/completed	Rolled over from ARGX-113-1802: 229 Treated at the time of IA1: 228 • ARGX-113-1802 Run-in/Stage A EFG PH20 SC group: 29 • ARGX-113-1802 Stage B EFG PH20 SC group: 99 • ARGX-113-1802 Stage B PBO group: 100 One participant withdrew from this study before receiving efgartigimod PH20 SC.
Efficacy conclusions	ARGX-113-1902 evaluates the efficacy of long-term treatment with efgartigimod PH20 SC in participants from the run-in period and Stage A of ARGX-113-1802 and in those who continued or reinitiated efgartigimod PH20 SC treatment after Stage B of ARGX-113-1802. Overall, clinical improvement continued to be observed with long-term efgartigimod PH20 SC treatment in ARGX-113-1902, as measured by aINCAT. Mean (SE) changes in aINCAT scores demonstrate that the 1802 Stage B EFG PH20 SC and 1802 Stage B PBO groups had decreased aINCAT

Study ARGX-113-1902 (IA1)	
	scores from the OLE baseline over time with efgartigimod PH20 SC treatment. The 1802 Stage B PBO group demonstrated the greatest reduction in aINCAT scores. The mean (SE) decrease in aINCAT scores in the 1802 Stage B PBO group was evident as early as week 4 (−0.9 [0.16]), indicating improvement. Further improvement in the 1802 Stage B PBO group was observed by week 12 (−1.5 [0.21]), after which scores plateaued and were stable through week 48 (−1.7 [0.26]). Analysis of aINCAT scores by clinical deterioration status in Stage B of ARGX-113-1802 demonstrated that mean aINCAT changes from the OLE baseline remained stable with efgartigimod PH20 SC treatment in participants who did not clinically deteriorate in Stage B, ranging from −0.1 to 0.3 in the 1802 Stage B EFG PH20 SC group and −0.2 to 0 the 1802 Stage B PBO group from weeks 4 through 48. Participants with clinical deterioration in Stage B had decreased mean aINCAT scores, with the greatest improvements observed in the 1802 Stage B PBO group. Decreases from the OLE baseline in mean (SE) aINCAT scores in the 1802 Stage B PBO group were apparent as early as week 4 (−1.5 [0.23]). Further decreases in mean (SE) aINCAT scores in the 1802 Stage B PBO group were observed by week 12 (−2.0 [0.24]), with scores after that remaining stable through week 48 (−2.2 [0.26]). Similar trends were observed for participants with clinical deterioration in the 1802 Stage B EFG PH20 SC group, with decreases apparent at week 4 (−0.8 [0.16]), and scores remaining stable through week 48 (−1.4 [0.42]). The results for I-RODS and mean grip strength were consistent with those for aINCAT.
Safety conclusions	In the total group, 131 (57.5%; 350.0 events/100 PYFU) participants had ≥1 AE. Treatment related AEs occurred in 54 (23.7%; 86.6 events/100 PYFU) participants. *COVID-19* was the only AE by PT that occurred in ≥10% of participants. Most AEs were grade 1 or 2 in severity; 25 (11.0%; 32.0 events/100 PYFU) participants had grade ≥3 AEs. One participant died due to *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. The fatal event was considered related to efgartigimod PH20 SC by the investigator. SAEs and SAEs considered related to efgartigimod PH20 SC by the investigator occurred in 21 (9.2%; 25.5 events/100 PYFU) and 3 (1.3%; 2.9 events/100 PYFU) participants, respectively. AEs leading to efgartigimod PH20 SC discontinuation occurred in 9 (3.9%; 8.7 events/100 PYFU) participants. A total of 40 (17.5%; 34.9 events/100 PYFU) participants had AEs leading to efgartigimod PH20 SC interruption. In total, 73 (32.0%; 74.9 events/100 PYFU) participants had AESIs (defined as AEs in the SOC *Infections and infestations*). Injection-site reactions occurred in 22 (9.6%; 34.9 events/100 PYFU) participants in the total group. They occurred more frequently (≥5% difference between the treatment arms) in the 1802 Stage B PBO group than in the 1802 Stage B EFG PH20 SC group (15 [15.0%; 49.2 events/100 PYFU] and 4 [4.0%; 10.4 events/100 PYFU] participants, respectively). Injection-related reactions occurred in 20 (8.8%; 30.6 events/100 PYFU) participants in the total group, and the frequency was similar in the 1802 Stage B EFG PH20 SC and 1802 Stage B PBO groups (8 [8.1%; 24.3 events/100 PYFU] and 10 [10.0%; 31.9 events/100 PYFU] participants, respectively). Overall, there were no clinically meaningful changes from baseline over time in the clinical chemistry, hematology, or urinalysis parameters. There were no clinically meaningful changes from baseline in vital sign measurements and ECG parameters.
Pharmacokinetic/ pharmacodynamic	Pharmacokinetics: Efgartigimod mean C_{trough} (SD) levels remained stable throughout the study,

Study ARGX-113-1902 (IA1)	
conclusions	with levels ranging from 16.8 (9.75) to 19.4 (9.58) µg/mL between weeks 4 and 48 in the total group. Pharmacodynamics: The mean (SE) percent change from ARGX-113-1802 Stage A baseline in total IgG levels ranged from –63.1 (3.50) to –66.4 (1.67) between weeks 4 and 48 in the total group.
Immunogenicity conclusions	The incidences of ADA and NAb against efgartigimod in the total group (determined in all participants globally) were 2.6% and 0%, respectively. Antibodies and NAb against rHuPH20 were only measured in participants from mainland China. The incidences of antibodies and NAb against rHuPH20 in the total group were 68.4% and 0%, respectively.

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, ARGX-113-1802 CSR addendum-NAb; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; aINCAT=adjusted INCAT; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; C_{trough}=serum concentration observed predose; ECG=electrocardiogram; ECI=evidence of clinical improvement; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; HR=hazard ratio; IA1=interim analysis 1; IgG=immunoglobulin γ; IMP=investigational medicinal product; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS=Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale; IVIg=intravenous immunoglobulin; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NAb=neutralizing antibody(ies); NC=not calculated; OLE=open-label extension; PBO=placebo; placebo PH20 SC=placebo; PNS=Peripheral Nerve Society; PR=atrioventricular node delay interval; PT=Preferred Term; PFYU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SBP=systolic blood pressure; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SOC=System Organ Class

2.7.3.7 参考文献

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

Allen JA. The misdiagnosis of CIDP: a review. Neurol Ther. 2020;9(1):43-54.

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(3-4):161-172.

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.

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. [Bunschoten, 2019a]

Bunschoten C, Blomkwist-Markens PH, Horemans A, van Doorn PA, Jacobs BC. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2019;24(3):253-259. [Bunschoten, 2019b]

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

European Medicines Agency. ICH E10 Choice of control group in clinical trials – scientific guideline. 01 Jan 2001. Accessed July 2023. https://www.ema.europa.eu/en/ich-e10-choice-control-group-clinical-trials-scientific-guideline

FDA CDER/CBER: Guidance for Industry: E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. May 2001. Accessed July 2023. https://www.fda.gov/media/71349/download

FDA CDER/CBER. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products. Guidance for Industry. March 2019. Accessed July 2023. https://www.fda.gov/media/121320/download

Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(6):359-373.

Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology. 1999;53(1):57-61.

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.

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

Hughes RA, 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(2):136-144.

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

Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve. 1991;14(11):1103-1109.

Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ III, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology. 2009;73(1):39-45.

Léger JM, 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.

Mahdi-Rogers M, Swan AV, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(11):CD003280.

McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol. 1999;46(6):910-913.

Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, Meché FG, Toyka KV, van Doorn PA. Assessing grip strength in healthy individuals and patients with immune-mediated polyneuropathies. Muscle Nerve. 2000;23(9):1393-1401.

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(6):493-502.

Ober RJ, Martinez C, Lai X, Zhou J, Ward ES. Exocytosis of IgG as mediated by the receptor, FcRn: an analysis at the single-molecule level. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(30):11076-11081.

Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991;39(2):142-148.

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, 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.

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(3):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(11):3556-3583.

van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 2011;76(4):337-345.

van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. 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.

Waldmann TA, Terry WD. Familial hypercatabolic hypoproteinemia. A disorder of endogenous catabolism of albumin and immunoglobulin. J Clin Invest. 1990;86(6):2093-2098.

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.

厚生労働省. 国際共同治験に関する基本的考え方について（薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）. 2007. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf. Accessed Nov 2023.

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 8
2.7.4.1.1.1　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の安全性評価のための臨床試験 8
2.7.4.1.1.2　安全性評価手法 9
2.7.4.1.1.3　CIDP 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 18
2.7.4.1.2.1　1802 試験及び 1902 試験 18
2.7.4.1.2.2　安全性統合データセット 19
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 20
2.7.4.1.3.1　1802 試験及び 1902 試験 20
2.7.4.1.3.2　安全性統合データセット 20
2.7.4.2　有害事象 21
2.7.4.2.1　有害事象の解析 24
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 30
2.7.4.2.1.2　死亡 33
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 35
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 37
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 46
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 56
2.7.4.2.3　gMG 被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC 投与時の補足安全性情報 64
2.7.4.3　臨床検査値の評価 65
2.7.4.3.1　1802 試験及び 1902 試験 65
2.7.4.3.1.1　1802 試験 65
2.7.4.3.1.2　1902 試験（IA1） 66
2.7.4.3.2　安全性統合データセット 68
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 69
2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体検査 70
2.7.4.4.1.1　1802 試験及び 1902 試験 70
2.7.4.4.1.2　安全性統合データセット 70
2.7.4.4.2　心電図 70
2.7.4.4.2.1　1802 試験及び 1902 試験 70
2.7.4.4.2.2　安全性統合データセット 72
2.7.4.4.3　自殺傾向 72
2.7.4.4.3.1　1802 試験及び 1902 試験 73
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 73
2.7.4.5.1　内因性要因 73
2.7.4.5.1.1　年齢 74
2.7.4.5.1.2　性別 75
2.7.4.5.1.3　人種 76
2.7.4.5.1.4　体重及び BMI 77

2.7.4.5.1.5　肝機能及び腎機能障害 79
2.7.4.5.1.6　免疫原性 80
2.7.4.5.2　外因性要因 80
2.7.4.5.2.1　地理的地域 80
2.7.4.5.2.2　自己投与 82
2.7.4.5.3　薬物相互作用 82
2.7.4.5.3.1　CIDP の併用療法 82
2.7.4.5.3.2　rHuPH20 82
2.7.4.5.3.3　ワクチン接種 82
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 83
2.7.4.5.5　過量投与 83
2.7.4.5.6　薬物乱用 83
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 83
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 83
2.7.4.5.9　日本人集団 84
2.7.4.5.9.1　曝露状況 84
2.7.4.5.9.2　人口統計学的特性及びその他の特性 84
2.7.4.5.9.3　有害事象 85
2.7.4.5.9.4　臨床検査値及び心電図検査 90
2.7.4.5.9.5　まとめ 91
2.7.4.6　市販後データ 91
2.7.4.7　参考文献 91
2.7.4.8　付録 94
2.7.4.8.1　付録 1：CIDP の適応を裏づける臨床試験の概要 94
2.7.4.8.2　付録 2：臨床検査値の評価 95
2.7.4.8.3　付録 3：エフガルチギモド PH20 SC 最終投与後 60 日以内に発現しエフガルチギモド PH20 SC 最終投与後 60 日超後に CTCAE Grade が悪化した有害事象 96
2.7.4.8.4　付録 4：Pooling Block での内因性要因の部分集団解析のデータソース集計表の概要（人口統計学的及びベースラインの疾患特性、安全性解析対象集団） 97
2.7.4.8.5　付録 5：日本人／外国人別解析結果 98
2.7.4.8.6　付録 6：重篤な有害事象一覧 122

表目次

表 2.7.4-1　CIDP 被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の安全性評価に用いた臨床試験の概要 11
表 2.7.4-2　SC Pooling Block：投与期間（SAF） 20
表 2.7.4-3　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：有害事象の概要（SAF） 27
表 2.7.4-4　SC Pooling Block：有害事象の概要（SAF） 30
表 2.7.4-5　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：比較的よく見られた（いずれかの投与群で 5%以上）有害事象（SAF） 32

表 2.7.4-6　SC Pooling Block：比較的よく見られた（全体群の 5%以上）有害事象（SAF）33
表 2.7.4-7　死亡の概要.....34
表 2.7.4-8　SC Pooling Block：重篤な有害事象（全体群の 5%以上）（SAF）.....36
表 2.7.4-9　SC Pooling Block： CTCAE Grade 3 以上の有害事象（全体群の 5%以上）（SAF）.....38
表 2.7.4-10　SC Pooling Block：エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象（全体群の 5%以上）（SAF）.....40
表 2.7.4-11　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：AESI（いずれかの投与群で 5%以上）（SAF）.....42
表 2.7.4-12　SC Pooling Block： AESI（全体群の 5%以上）（SAF）.....43
表 2.7.4-13　SC Pooling Block：最低総 IgG 濃度カテゴリー別の AESI（いずれかの最低総 IgG 濃度カテゴリー群で 5%以上）（SAF）.....45
表 2.7.4-14　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：IRR（いずれかの投与群で 5%以上）（SAF）.....47
表 2.7.4-15　SC Pooling Block：IRR（全体群の 5%以上）（SAF）.....48
表 2.7.4-16　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：局所性 ISR（いずれかの投与群で 5%以上）（SAF）.....50
表 2.7.4-17　SC Pooling Block： ISR（全体群の 5%以上）（SAF）.....51
表 2.7.4-18　SC Pooling Block： ISR（3 ヵ月間隔のいずれかの時期に 5%以上発現したもの）（SAF）.....52
表 2.7.4-19　SC Pooling Block：MedDRA SOC の「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）」に含まれる有害事象の概要.....54
表 2.7.4-20　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の叙述.....57
表 2.7.4-21　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常（最悪値）（SAF）.....67
表 2.7.4-22　SC Pooling Block：CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常（最悪値）（SAF）.....69
表 2.7.4-23　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：心電図パラメータ異常（最悪値）（SAF）.....71
表 2.7.4-24　SC Pooling Block：心電図パラメータ異常（最悪値）（SAF）.....72
表 2.7.4-25　いずれかの年齢カテゴリー別部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別）.....75
表 2.7.4-26　いずれかの人種の部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別の集計）.....77
表 2.7.4-27　体重カテゴリー別の主なベースライン疾患特性.....78
表 2.7.4-28　いずれかの体重カテゴリー別部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別）.....78
表 2.7.4-29　地域別の主なベースライン疾患特性.....80
表 2.7.4-30　いずれかの地域で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別の集計）.....81
表 2.7.4-31　1802 試験ステージ A：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF-A）.....85
表 2.7.4-32　1802 試験ステージ B：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF-B）.....86
表 2.7.4-33　1902 試験（IA1）：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）.....87

表 2.7.4-34　1802 試験ステージ A：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）.....98
表 2.7.4-35　1802 試験ステージ B：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）.....103
表 2.7.4-36　1902 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）.....110
表 2.7.4-37　1802 試験ステージ A：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人／外国人別）（SAF）.....119
表 2.7.4-38　1802 試験ステージ A：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF-A）.....120
表 2.7.4-39　1802 試験ステージ B：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF-B）.....120
表 2.7.4-40　重篤な有害事象一覧（1802 試験）（SAF）.....122
表 2.7.4-41　重篤な有害事象一覧（1902 試験）（SAF）.....127

図目次

図 2.7.4-1　エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた全ての CIDP 被験者を含む Pooling Block.....17

略語の定義

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(s)	adverse event(s) of special interest	特に注目すべき有害事象
BMI	Body Mass Index	－
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
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
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
efgartigimod（エフガルチギモド）	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
efgartigimod PH20 SC（エフガルチギモド PH20 SC）	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EU	European Union	欧州連合
Fc	crystallizable fragment	－
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
GGT	gamma-glutamyl transferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IA	interim analysis	中間解析
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
IRR	injection-related reaction	注射に伴う反応
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	－
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
PB	pooling block	－
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PG	pooling group	－
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9	－

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PYFU	participant years of follow-up	観察被験者・年
QTcF	Fridericia corrected QT interval	Fridericia 式により補正した QT 間隔
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
ROW	rest of world	その他の地域
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
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
TEAE	treatment-emergent adverse event	－

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、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の裏づけとなるエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の関連データは、承認及び提出済みの 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。

2.7.4.1.1　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　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の安全性評価のための臨床試験

2023 年 6 月 16 日現在、治験依頼者が実施した臨床試験でエフガルチギモドに曝露された被験者の推定累積数は 1490 名であり、その内訳は健康被験者が 219 名及び、CIDP、gMG、慢性特発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、水疱性類天疱瘡等の IgG を介した自己免疫疾患患者が 1271 名である。これらの被験者のうち、1007 名にエフガルチギモド PH20 SC が投与された（5.3.6, Periodic Benefit-Risk Assessment Report）。

本申請の臨床安全性データは、成人 CIDP 患者を対象としてエフガルチギモド PH20 SC を単剤で投与し評価した臨床試験を主たる安全性データとして構成される。さらに、gMG 承認申請時に提出した資料の一部である、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（2.5.1.5）も含まれる。

本概要では CIDP 患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。

- ARGX-113-1802 試験（以降本文中、試験名の「ARGX-113-」は省略）（完了したピボタル試験）：本試験は、非盲検ステージ A 及びランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照ステージ B の 2 ステージで実施した。
- 1902 試験（実施中）：先行する 1802 試験の非盲検継続投与試験で、本概要には 1902 試験の最初の中間解析［中間解析（IA）1］のデータを含める。IA1 には 2023 年 6 月 15 日のデータカットオフ時点までにエフガルチギモド PH20 SC による治療を受けた全ての被験者が含まれる。
- 統合解析（pooling block：PB）：1802 試験及び／又は 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与された全ての被験者が含まれる。

これらのデータは、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*の週 1 回投与による長期安全性情報を提供する（2.7.4.1.2.2）。これらの試験及び PB に関する詳細は 2.7.4.1.1.3.2 に記載する。本概要は、特に記載のない限り、CIDP 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC のデータの概要を示す。

安全性プロファイルは、gMG 患者を対象として完了した第 3 相試験である 2001 試験及び実施中の非盲検継続投与試験である 2002 試験から得られた長期安全性データにより裏づけられる。これらの試験では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回 4 週間投与して、次のサイクルまで無治療投与期間とする治療サイクルで投与した（2.7.4.8.1 付録 1）。

gMG 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の初期の長期安全性評価は、完了した 2001 試験及び実施中の 2002 試験（IA1 安全性データカットオフ：2022 年 3 月 2 日）で、エフガルチギモド PH20 SC 投与を受けた全ての gMG 患者のデータの統合解析（168 名、以下 gMG SC PB）に基づいて行った。gMG SC PB の安全性結果の詳細については、gMG SC CTD

* 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。

2.7.4 に示した。さらに、2002 試験の追加情報が報告されている（IA2 安全性データカットオフ：2022 年 12 月 1 日）。個々の臨床試験の結果は、各治験総括報告書に示した。

本概要では、gMG 患者で得られたエフガルチギモド PH20 SC の重要な安全性データの概要及び参照先を 2.7.4.2.3 に示す。gMG 患者でのエフガルチギモド PH20 SC のデータの参照情報は、CIDP 患者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性評価に重要と考えられる場合に記載する。

エフガルチギモド PH20 SC 及び rHuPH20 と混合したエフガルチギモドの皮下投与の臨床的安全性情報は、健康被験者を対象とした第 1 相試験である 1901 試験及び 1907 試験からも得られている。

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 PH20 SC の複数の投与レジメンを評価し、CIDP 患者を対象とした 1802 試験及び 1902 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の投与レジメンを選択する際に参考とした（2.7.2.3.2）。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 SC CTD 2.7.4 に記載した。試験の概要を 2.7.4.8.1 付録 1 に示す。gMG SC CTD のデータカットオフ日以降にエフガルチギモド PH20 SC の第 1 相試験の追加データは得られていないため、本概要では健康被験者を対象とした臨床試験のデータについてはこれ以上記載しない。

2.7.4.1.1.2　安全性評価手法

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（表 2.7.4-1）の MedDRA を用いて、SOC 及び PT によりコード化した。統合解析では、MedDRA バージョン 25.1（2022 年 9 月）を用いて有害事象を SOC 及び PT によりコード化した。

有害事象は、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。特に記載のない限り、治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。特に記載のない限り、本概要に示された有害事象はいずれも TEAE であり、有害事象は PT で示した。

本概要の有害事象の集計表は、1802 試験ステージ A、1802 試験ステージ B のいずれかの投与群、1902 試験及び PB の全体群で 5%以上の発現割合をカットオフ値として用いた。5%以上のカットオフ値は臨床的に最も意味のある潜在的な副作用をリストすることができ、これまでのエフガルチギモドの臨床開発プログラムで副作用評価のために設定された閾値である。さらに、発現件数及び曝露量で補正した有害事象発現率（100 PYFU あたりの発現率）も集計表に含めた。

1802 試験及び 1902 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規準（CTCAE）Version 5.0 に従い治験担当医師が評価した。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。

本概要では、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

液凝固検査、血液生化学検査、尿検査；2.7.4.8.2 付録 2）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。

1802 試験及び 1902 試験では、自殺念慮及び自殺行動に関する前向き評価を実施した。1802 試験のスクリーニング時に、被験者の自殺傾向を Colombia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）を用いて評価し、自殺の危険性が高い被験者は試験に参加できなかった。両試験期間中、自殺傾向の評価は、PHQ-9 depression questionnaire の以下の質問により実施した。

- 「Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by thoughts that you would be better off dead, or of hurting yourself in some way?」

回答は、「not at all」、「several days」、「more than half the days」又は「nearly every day」に限られていた。

個々の試験の安全性データの評価方法は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.9 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Appendix 16.1.9 に提示する。

安全性データの統合解析方法の詳細は ISS SAP version 2.0 に記載した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS SAP v2.0）。統合解析の解析結果は 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に示した。

免疫原性（エフガルチギモドに対する ADA を含む）データの概要は ISI（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI）に記載した。

2.7.4.1.1.3　CIDP 被験者を対象とした試験

2.7.4.1.1.3.1　1802 試験及び 1902 試験

CIDP 被験者を対象としたピボタル試験である 1802 試験及び非盲検継続投与試験である 1902 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-113-1802 CSR
- 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR

本概要では、1802 試験の安全性のデータ解析について以下のように示す。

- ステージ A の解析はステージ A の安全性解析対象集団（SAF-A）で実施する
- ステージ B の解析はステージ B の安全性解析対象集団（SAF-B）で実施する

さらに、ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者の、ステージ A 及びステージ B を合わせた安全性のデータを 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3.1 に示す。

表 2.7.4-1　CIDP 被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の安全性評価に用いた臨床試験の概要

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">ARGX-113-1802 試験</th><th>ARGX-113-1902 試験</th></tr>
<tr><th></th><th>ステージ A</th><th>ステージ B</th><th></th></tr>
<tr><td>状況</td><td colspan="2">完了
最終被験者の最終来院：2023 年 5 月 11 日</td><td>実施中
IA1 データカットオフ：2023 年 6 月 15 日（生物分析データは 2023 年 4 月 14 日）</td></tr>
<tr><td>デザイン [a]</td><td>・Run-in 期間：治療歴のある被験者。未治療の被験者では調整 INCAT スコアで疾患の悪化の記録（スクリーニング前 6 ヵ月以内と比較してスクリーニング前 3 ヵ月以内に調整 INCAT スコアの臨床的悪化を示す記録）がない被験者
・ステージ A：非盲検</td><td>ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照</td><td>1802 試験の非盲検継続投与</td></tr>
<tr><td rowspan="2">試験期間</td><td>・スクリーニング期間：最長 28 日間
・Run-in 期間：最長 12 週間（疾患の状態に応じて変更）
・ステージ A：最長 12 週間（1 週間の延長可）</td><td>最長 48 週間</td><td rowspan="2">・治療期間：被験者の地域で製造販売承認を受けてから最長 2 年間、又はエフガルチギモド PH20 SC が CIDP 患者に市販されるまで、又は継続的アクセスプログラムを介して利用可能になるまでのいずれか早い方まで
・フォローアップ：エフガルチギモド PH20 SC 最終投与後 28 日間</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験中止時点で治験薬の投与を受けていた被験者は、非盲検継続投与試験に移行できた。非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者は、治験薬最終投与の 28 日後にフォローアップ来院を実施した。</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量</td><td>· Run-in 期：治験薬投与なし
· ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回投与（計 4～12 回投与、1 週間延長の場合は最大 13 回）</td><td>エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はプラセボ PH20 SC を週 1 回最長 48 週間投与</td><td>· エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回投与
· 任意参加のサブスタディ[b]：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を 2 週間に 1 回又は 3 週間に 1 回投与</td></tr>
<tr><td rowspan="2">安全性解析対象集団の定義</td><td>· SAF-A には、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC を 1 回以上又は 1 回分の一部を投与された全被験者が含まれる。</td><td>· SAF-B には、ステージ B で治験薬を 1 回以上又は 1 回分の一部を投与された全被験者が含まれる。</td><td rowspan="2">1802 試験から移行し、1902 試験で非盲検エフガルチギモド PH20 SC を 1 回以上又は 1 回分の一部を投与された全被験者。</td></tr>
<tr><td colspan="2">SAF-AB には、ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC を 1 回以上又は 1 回分の一部を投与された全被験者が含まれる。</td></tr>
</table>

	ARGX-113-1802 試験		ARGX-113-1902 試験
	ステージ A	ステージ B	
解析対象被験者	被験者数： ・ステージ A：322 （日本人：24）	被験者数： ・ステージ B：221 （日本人：18） - エフガルチギモド PH20 SC：111 （日本人：10） - プラセボ群：110 （日本人：8）	被験者件数：228 （日本人：16） ・サブスタディ[b]：5 （日本人：0）
	スクリーニングを完了した被験者数：342		
対象集団	本試験の主要な選択基準： ・European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）の診断基準（Van den Bergh, 2010）で、probable CIDP 又は definite CIDP[c] と診断され、進行性又は再発性である成人 ・スクリーニング時点で CIDP Disease Activity Status（CDAS）スコアが 2 点以上 ・Run-in 期間の初回来院時（run-in 期間に参加した被験者）又はステージ A ベースライン（スクリーニング前 6 ヵ月以内と比較してスクリーニング前 3 ヵ月以内に調整 INCAT スコアで臨床的悪化のエビデンスがある未治療の被験者）で、INCAT スコアが 2 点以上[d] Run-in 期間に臨床的に意味のある悪化のエビデンス（ECMD）が認められた被験者は、ステージ A ベースラインからエフガルチギモド PH20 SC 投与を非盲検で開始した。	ステージ A の期間中に臨床的改善のエビデンス（ECI）が確認された被験者はステージ B の試験開始時に、エフガルチギモド PH20 SC 又はプラセボの週 1 回投与群に 1:1 の比率でランダムに割り付けられた。	1802 試験の被験者で以下のいずれかに該当し、治験薬投与を中止する基準に合致していない被験者： ・1802 試験ステージ B で臨床的悪化（調整 INCAT スコアの増加）が認められた。 ・臨床的悪化を認めることなく 1802 試験ステージ B の Week 48 の来院を完了した。 ・主要評価項目の解析に必要な 88 件のイベントが発現し、試験が中止された時点で、1802 試験の Run-in 期間、ステージ A、ステージ B で試験を実施中であった。

	ARGX-113-1802 試験		ARGX-113-1902 試験
	ステージ A	ステージ B	
スクリーニング時の CIDP 治療歴	・スクリーニング前 6 ヵ月以内に副腎皮質ステロイドパルス療法、プレドニゾロン／prednisone 10 mg/日以下と同等の経口副腎皮質ステロイド、又は IVIg 若しくは SCIg の治療を受けていた（run-in 期間の初回来院時にこの治療を中止する必要があった） 又は ・治療歴なし（未治療） 又は ・副腎皮質ステロイド、IVIg 又は SCIg の治療をスクリーニング前 6 ヵ月以上受けていない[e]		該当せず
MedDRA バージョン	25.1		25.1
CTCAE バージョン	5.0		5.0
有害事象の CTCAE Grade	Grade 1～5		Grade 1～5
有害事象の因果関係	・因果関係が否定できない：related 又は missing ・因果関係なし：not related 又は not applicable		・因果関係が否定できない：related 又は missing ・因果関係なし：not related 又は not applicable
TEAE の定義	治験薬の初回投与から治験薬の最終投与の 28 日後までに報告された有害事象		治験薬初回投与からエフガルチギモド PH20 SC の最終投与の 28 日後までに報告された有害事象
特に注目すべき有害事象（AESI）	MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象		MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象
臨床検査測定単位	SI		SI
バイタルサインパラメータ	・心拍数（bpm） ・半仰臥位の収縮期／拡張期血圧（mmHg） ・体温（°C）		・心拍数（bpm） ・半仰臥位の収縮期／拡張期血圧（mmHg） ・体温（°C）
心電図パラメータ	・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 以下（正常） ・450 ms 超 480 ms 以下 ・480 ms 超 500 ms 以下 ・500 ms 超		・450 ms 以下（正常） ・450 ms 超 480 ms 以下 ・480 ms 超 500 ms 以下 ・500 ms 超
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
injection-related reaction（IRR）及び and injection site reaction（ISR）の解析	あり		あり

	ARGX-113-1802 試験		ARGX-113-1902 試験
	ステージ A	ステージ B	
エフガルチギモドに対する免疫原性評価 [f]	ADA		ADA
rHuPH20 に対する免疫原性	rHuPH20 に対する抗体		rHuPH20 に対する抗体（中国人被験者のみ）

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, and Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR
ADA=antidrug antibody(ies); AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; bpm=beats per minute; CDAS=CIDP disease activity status; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECG=electrocardiogram; ECI=evidence of clinical improvement; ECMD=evidence of clinically meaningful deterioration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; EFNS/PNS=European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society; HR=heart rate; IA=interim analysis; IMP=investigational medicinal product; IVIg=intravenous immunoglobulin; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; ms=millisecond; NA=not applicable; OLE=open-label extension; 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; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety population; SAF-AB=Stage A+B safety population; SAF-B=Stage B safety population; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SOC=System Organ Class; SI=International System of Units; TEAE=treatment-emergent adverse event

a) 試験デザインの概略図を図 2.7.3-1 に示した。
b) ARGX-113-1902-IA1 のデータベースロック以前に、1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与を 48 週間以上完了し、最後の 2 回の予定来院時（すなわち、12 週間以上の期間）に CIDP の臨床状態が安定している（調整 INCAT スコアの変化なし）被験者は、エフガルチギモド PH20 SC を 2 週に 1 回の頻度に変更可能であった。このサブスタディでエフガルチギモド PH20 SC の 2 週に 1 回の投与を 24 週間以上完了し、この期間に臨床的悪化が見られない被験者は、エフガルチギモド PH20 SC を 3 週に 1 回の頻度に変更してもよい（治験担当医師及び被験者の判断による）。なお、IA1 時に本サブスタディに参加した被験者が限られていたため（5 名の被験者が 2 週に 1 回に変更したが、フォローアップ期間が限られており、3 週に 1 回に変更した被験者はいなかった）、これらの被験者の解析は行われていない。
c) 独立した CIDP 確認委員会がスクリーニング期間中に治験担当医師による CIDP の診断を確認した。CIDP の診断が確認できなかった被験者は、本試験には不適格と判断された。
d) Run-in 期間の初回来院時又はステージ A ベースライン時に INCAT スコアが 2 であった被験者は、これが下肢障害スコアに基づくものである必要があった。INCAT スコアが 3 以上の被験者については、上肢又は下肢障害スコアに特別な条件はなかった。
e) 副腎皮質ステロイド、IVIg 又は SCIg による毎日又は毎月の治療をスクリーニング前 6 ヵ月以上受けていない被験者は、未治療とみなす。
f) 1802 試験及び 1902 試験では、エフガルチギモドに対する ADA 用検体及び rHuPH20 に対する抗体に関するデータを 3 段階アプローチ（すなわち、スクリーニング、確認及びタイトレーション）により分析した。陽性が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　CIDP 被験者を対象とした試験の統合解析

CIDP を適応とするエフガルチギモド PH20 SC の申請をサポートするため CIDP PB を定義した（2.7.4.1.1.1 参照）。PB には、1802 試験及び／又は 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC が 1 回以上又は 1 回分の一部が投与され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、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［pooled group（PG）3 の全体群のみ］。

統計解析結果は、以下の 2 つのグループに分けて提示した：1802 試験ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC を中断することなく投与された被験者（PG1）、及びステージ A でエフガルチギモド PH20 SC を投与され、ステージ B でプラセボ群にランダム化された（投与

を中止した）被験者（PG2）である。具体的には、以下のようにデータを提示する（図 2.7.4-1）。

- PG1：エフガルチギモド PH20 SC を継続的に投与された被験者（1802 試験ステージ A に参加し、以下のいずれかに該当する被験者）：
  - 1802 試験ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 群にランダム化され、1902 試験で投与を継続した被験者（図 2.7.4-1 の 1）、又は 1902 試験に参加しなかった被験者（図 2.7.4-1 の 2）
  - 1802 試験ステージ B にランダム化されず、1902 試験に参加した又はしなかった被験者［1802 試験の終了に伴い 1802 試験ステージ A から 1902 試験へ直接移行した被験者（図 2.7.4-1 の 5）、又は 1802 試験ステージ A で試験を早期中止した被験者（図 2.7.4-1 の 3）］
  - 1802 試験ステージ B でプラセボ群にランダム化され、以下のいずれかに該当する被験者：
    - 1902 試験に参加しなかった被験者（図 2.7.4-1 の 4）。これらの被験者は、ステージ A のエフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後まで（すなわち、ステージ B でのプラセボ初回投与から 60 日間）に発現した有害事象を解析に含める。エフガルチギモド PH20 SC 最終投与後、IgG 濃度がベースラインに戻る（ベースラインからの減少率が 10%未満となる）まで約 7 週間かかることを考慮すると（gMG SC CTD 2.7.2.3.5）、この方法によりエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルを最も保守的に評価することが可能となる。
    - プラセボを最長 2 週間（2 回投与）受けた後、1902 試験に移行した被験者（図 2.7.4-1 の 6）。治験実施計画書によると、週 1 回の投与を連続して 2 回を超えて中断した被験者は、治験実施計画書からの逸脱のため per protocol analysis の解析対象集団から除外される。これと同様に、プラセボを最長 2 週間投与された被験者（エフガルチギモド PH20 SC を最大 2 回連続して中断した被験者と同様）の安全性データは、エフガルチギモド PH20 SC を継続的に投与された被験者の安全性データに含めグループ化する。

  PG1 では、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データを PB に含める。
- PG2：1802 試験ステージ B でプラセボを投与された期間が 2 週間を超え、1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者（図 2.7.4-1 の 7）。これらの被験者では、1802 試験ステージ A 及び 1902 試験のデータを統合する。前述した 4 と同様に、1802 試験ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後までに発現した有害事象を解析に含める。

  PG2 では、以下の全ての安全性のデータを PB に含める。
  - 1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC の初回投与日から、1802 試験ステージ A のエフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後、又は 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の初回投与日のいずれか早い日までのデータ

    及び

- 1902 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いずれか早い日までのデータ

- PG3（全体群）：1802 試験又は 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者（PG1 と PG2 の合計）

図 2.7.4-1 の 4 及び 7 では、エフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後までの安全性のデータを含めるという、保守的なアプローチをとっている。統合解析では、最終投与後 60 日間に発生した治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験薬の中止又は休薬に至った有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC に起因するものと考える。この 60 日間の安全性をさらに特徴付けるため、最終投与後 60 日間に発現した重篤な有害事象及び AESI について追加解析を行った。

1802 試験及び 1902 試験では、有害事象の報告は治験実施計画書（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Appendix 16.1.1 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Appendix 16.1.1）に記載したとおりに実施した。さらに、以下の場合、治験担当医師に有害事象を別の事象として記録するよう依頼した。

- 有害事象の重症度／CTCAE Grade の増加（すなわち、悪化）
- 治験薬初回投与前に発現した有害事象が、治験薬の投与により延長又は増悪し、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

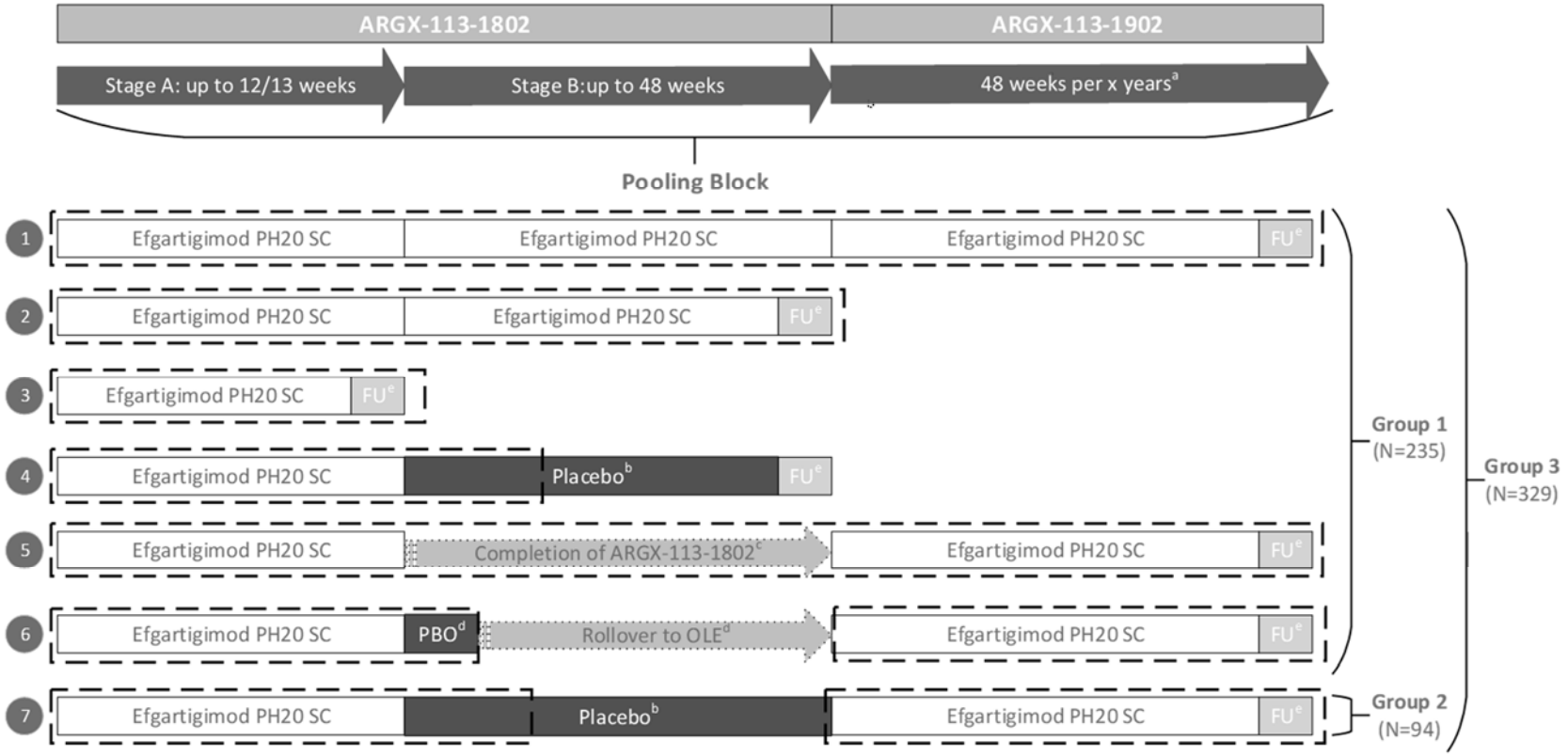
具体的には、最初の有害事象の記録を終了し（完了日を記入、転帰は未回復／消失せず）、新たな有害事象を記入（開始日は最初の有害事象の終了日、CTCAE Grade、重症度、及び／又は治験薬との因果関係を更新）するよう治験担当医師に依頼した。なお、統合解析には 60 日を超えて新規登録された有害事象は含めない。

エフガルチギモド PH20 SC 最終投与後 60 日以内に発現し、エフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日超後に CTCAE の Grade 又は重症度が悪化した有害事象（新規登録）の一覧は 2.7.4.8.3 付録 3 に示した。エフガルチギモド PH20 SC 最終投与後 60 日以内に発現し、エフガルチギモド PH20 SC 最終投与 60 日超後に治験薬との因果関係が変更された有害事象は認められなかった。

特に記載のない限り、本概要の要約では PB の全体群の安全性データを示す。

PB の部分集団解析の概要を 2.7.4.5 に、部分集団解析のデータソースの概要を表形式で 2.7.4.8.4 付録 4 に示す。

図 2.7.4-1　エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた全ての CIDP 被験者を含む Pooling Block



CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; FU=follow-up; OLE=open-label extension; PB=pooling block; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

Note: safety data collected during the time frame indicated by the dashed boxes are included in the PB.

a) Renewable 48-week treatment cycles up to 2 years after marketing authorization in the participant's local country or until efgartigimod PH20 SC becomes commercially available for patients with CIDP or available via a continued access program, whichever comes first.
b) In the PB, data up to 60 days after the last efgartigimod PH20 SC administration are included.
c) Participants who directly rolled over from Stage A of ARGX-113-1802 to ARGX-113-1902 upon completion of ARGX-113-1802 (ie, 88th event).
d) Participants who received a maximum of 2 weeks (2 doses) of placebo before rolling over to ARGX-113-1902.
e) Safety data until the date of last contact, date of last efgartigimod administration plus 60 days, or data cutoff date, whichever occurred first, are included in the PB.

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　1802 試験及び 1902 試験

2.7.4.1.2.1.1　1802 試験

ステージ A では、SAF-A の 322 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC を 1 回以上又は 1 回分の一部を投与された。投与期間の平均値（標準偏差）は 5.2 週（3.28）で、エフガルチギモド PH20 SC 投与回数の中央値（最小値, 最大値）は 4 回（1, 13）であった。

全体で 101 名（31.4%）の被験者がステージ A で試験を中止し、221 名（68.6%）の被験者がステージ B で 1:1 の比率でランダム化された。CIDP 治療歴別の部分集団で、投与を中止した被験者の割合が最も高かったのは、IVIg 又は SCIg による治療歴のある被験者の部分集団であった［未治療の被験者では 15/94 名（16.0%）、副腎皮質ステロイドによる治療歴のある被験者では 12/63 名（19.0%）、IVIg 又は SCIg による治療歴のある被験者では 66/165 名（40.0%）］。IVIg 又は SCIg による治療歴のある被験者の部分集団で、投与中止の主な理由（被験者の 10%超）は、有効性の欠如が 21 名（12.7%）及び有害事象が 18 名（10.9%）であった。全体で、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った主な有害事象は、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。ステージ A 期間中のその他の投与中止の主な理由（CIDP 治療歴別でそれぞれ 5%超）は、ステージ B で 88 件目のイベントが発現［未治療の被験者では 7/94 名（7.4%）、IVIg 又は SCIg による治療歴のある被験者では 11/165 名（6.7%）、副腎皮質ステロイドによる治療歴のある被験者では 4/63 名（6.3%）］であった。

ステージ B では、SAF-B の 111 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、110 名がプラセボの投与を受けた。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。被験者あたりの治験薬投与回数の中央値（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。

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 週間の治験薬投与期間を完了又はステージ B で臨床的悪化の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 の期間中で試験を中止していた。プラセボ群では、74 名（67.3%）の被験者が 48 週間の治験薬投与期間を完了又はステージ B で臨床的悪化の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 の期間中で試験を中止していた。さらに、ステージ B の 88 件目のイベント発現時点で、7 名（2.3%）が run-in 期間を実施中であった。

1802 試験での被験者の内訳及び全般的な曝露状況の詳細については、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Sections 10.1 及び 10.6.1 に示した。

2.7.4.1.2.1.2　1902 試験（IA1）

2023 年 6 月 15 日の臨床データカットオフ日の時点で、228 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC を 1 回以上又は 1 回分の一部を投与された。内訳は、29 名が 1802 試験の run-in

期間又はステージ A のエフガルチギモド PH20 SC 投与から移行（1802 Run-in/Stage A EFG グループ）、99 名が 1802 試験ステージ B のエフガルチギモド PH20 SC 群から移行（1802 Stage B EFG PH20 SC グループ）、100 名が 1802 試験ステージ B のプラセボ群から移行した（1802 Stage B PBO グループ）。投与期間の平均値（標準偏差）は 29.92 週（30.171）であった。エフガルチギモド PH20 SC 投与回数の中央値（最小値, 最大値）は、17.0 回（1, 136）であった。

3 名（1.3%）の被験者が試験を完了し、29 名（12.7%）が試験を中止し、196 名（86.0%）が試験を実施中であった。エフガルチギモド PH20 SC の投与中止理由で最も多かったのは、被験者による中止及び有害事象であった［いずれも 9 名（3.9%）］。

1902 試験での被験者の内訳及び全般的な曝露状況の詳細については、それぞれ 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Sections 10.1 及び 10.6.1 に示した。

2.7.4.1.2.2　安全性統合データセット

PB の全体群では、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（表 2.7.4-2）。

6 週間隔の被験者の内訳を 6 ヵ月以上の投与を受けた被験者（Table 14.1.1.2）、12 ヵ月以上の投与を受けた被験者（Table 14.1.1.3）別に、3 ヵ月間隔の被験者の内訳（Table 14.1.1.4）を 6 ヵ月以上の投与を受けた被験者（Table 14.1.1.5）及び 12 ヵ月以上の投与を受けた被験者（Table 14.1.1.6）別に、被験者の内訳を国別（Table 14.1.1.7）及び地域別に（Table 14.1.1.8）、並びに試験の最初と最後のコンタクト日の情報（Table 14.1.1.9）を、5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に示した。

1802 試験ステージ A 及びステージ B での試験期間が被験者ごとに異なること、また IA1 のデータカットオフ時点に対して様々な時期に非盲検継続投与試験に移行したことから、エフガルチギモド PH20 SC の曝露にはばらつきがある。投与期間の中央値（最小値, 最大値）は全体群で 19.0 週（1, 152）、PG1 で 15.0 週（1, 152）、PG2 で 36.5 週（6, 142）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.1）。

投与回数の中央値（最小値, 最大値）は、全体群で 19.0 回（1, 146）、PG1 で 14.0 回（1, 146）、PG2 で 37.0 回（7, 140）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.1）。

SAF 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（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.1.4）。

治験薬のコンプライアンスの中央値（最小値、最大値）は、全体群では 100%（54.5, 200.0）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.1）。治験薬のコンプライアンスは、治験薬が 7 日間隔で投与されることを前提として計算したため、100%を超えることがあり得た。また、計画された投与日より早期（治験実施計画書に定義された 7 日間の来院ウィンドウの範囲内）に投与が行われた被験者では、1 回分の投与が過小評価される場合があった。

解析期間の概要を、被験者全体（Table 14.1.1.10.1）、性別（Table 14.1.1.10.2）、地域（Table 14.1.1.10.3）、人種（Table 14.1.1.10.4）、年齢カテゴリー（Table 14.1.1.10.5）、体重カ

テゴリー（Table 14.1.1.10.6）及び BMI カテゴリー（Table 14.1.1.10.7）別に、5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に示した。

治験薬の投与状況の概要を、性別（Table 14.1.2.3.2）、地域（Table 14.1.2.3.3）、人種（Table 14.1.2.3.4）、年齢カテゴリー（Table 14.1.2.3.5）、体重カテゴリー（Table 14.1.2.3.6）及び BMI カテゴリー（Table 14.1.2.3.7）別に、5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に示した。

表 2.7.4-2　SC Pooling Block：投与期間（SAF）

Treatment duration	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)	PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)	PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)
≥6 months	93 (39.6)	55 (58.5)	148 (45.0)
≥12 months	56 (23.8)	31 (33.0)	87 (26.4)

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Tables 14.1.1.1 and 14.3.1.1.1
efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; PBO PH20 SC=placebo coformulated with rHuPH20 for subcutaneous administration; ISS=integrated summary of safety; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants with at least 6/12 months of treatment; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo for more than 2 weeks in Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

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　1802 試験及び 1902 試験

1802 試験及び 1902 試験での人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、及び CIDP 治療歴は、それぞれ 2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.2.1 に示した。

1802 試験及び 1902 試験には、CIDP の診断と疾患活動性が確認された、広範な重症度を有する未治療又は治療歴（副腎皮質ステロイド、IVIg 又は SCIg）のある被験者を世界各地［北米、アジア、欧州及びその他の地域（ROW）］で広く組み入れ、過去の CIDP の臨床試験に登録された患者集団と同様で、一般的な CIDP 患者集団を反映可能な被験者集団を登録した。

2.7.4.1.3.2　安全性統合データセット

2.7.4.1.3.2.1　人口統計学的特性

PB では、1802 試験ステージ A の人口統計学的特性を用いた。PB の被験者の人口統計学的特性を 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.1 に示す。

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。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%）が 65 歳以上（23.1%）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。人口統計学的特性は PG1 と PG2 で類似していた。

被験者の人口統計学的特性の要約は、性別（Table 14.1.2.1.2）、地域（Table 14.1.2.1.3）、人種（Table 14.1.2.1.4）、年齢カテゴリー（Table 14.1.2.1.5）、体重カテゴリー（Table

14.1.2.1.6）及び BMI カテゴリー（Table 14.1.2.1.7）別に 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に示した。

2.7.4.1.3.2.2　ベースラインの疾患特性

PB では、1802 試験ステージ A ベースラインの疾患特性を用いた。PB のベースラインの疾患特性を 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.2.1 に示す。

PB の全体群では、ステージ A の 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［168 名（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、65 名（19.8%）は副腎皮質ステロイドの投与を受けており、96 名（29.2%）は未治療であった。

被験者のベースラインの疾患特性の要約は、性別（Table 14.1.2.2.2）、地域（Table 14.1.2.2.3）、人種（Table 14.1.2.2.4）、年齢カテゴリー（Table 14.1.2.2.5）、体重カテゴリー（Table 14.1.2.2.6）及び BMI カテゴリー（Table 14.1.2.2.7）別に 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に示した。

2.7.4.2　有害事象

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（2.7.4.1.2.2 参照）の忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。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で死亡に至った有害事象が 4 名の被験者に 4 件発現した。 • 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（0010061084）。 – 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（0430008313）。 – 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	2.7.4.2.1.2

	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が、治験依頼者は因果関係なしと判断した（0860048297）。 • 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 のエフガルチギモド PH20 SC 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が、治験依頼者は因果関係なしと判断した（0480024036）。	
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。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%）の被験者で認められた。 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、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。 ISR 及び IRR は、エフガルチギモド PH20 SC 群でより高頻度に発現した（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（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 であった。Grade 3 以上の有害事象は全体群で 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高かった有害事象（被験者の 10%以上）は、COVID-19 及び注射部位紅斑であった。 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	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

	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、上咽頭炎、上気道感染、関節痛、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、頭痛であった。 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
	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、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）	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（全体群の 5%以上）AESI は、COVID-19、上気道感染、上咽頭炎であった。 ほとんどの感染症の重症度は Grade 1 又は 2 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。	2.7.4.2.1、 2.7.4.2.1.1、 2.7.4.2.1.4.4
局所性 ISR 及び IRR	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 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	2.7.4.2.1.1、 2.7.4.2.1.5.1、 2.7.4.2.1.5.2

	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%）。 アナフィラキシー反応の有害事象は認められなかった。	
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 群及びプラセボ群で、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では、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。 エフガルチギモド PH20 SC はアルブミン濃度を減少させなかった。	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 のサイクル投与でこれまでに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。	2.7.4.2.1.5.4

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; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities PBO PH20 SC=placebo; 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

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。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 に示す。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

1802 試験及び 1902 試験

1802 試験及び 1902 試験について、各群の有害事象の概要を表 2.7.4-3 に示す。

1802 試験

1802 試験では、試験中に 3 名の死亡が認められた。

- ステージ A 期間中に被験者 2 名が死亡した。死亡に至った有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。
- ステージ B 期間中にプラセボ群の被験者 1 名が死亡した。死亡に至った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。

死亡に関する詳細は 2.7.4.2.1.2 に記載した。

ステージ A では、重篤な有害事象が 21 名（6.5%、51.2 件/100 PYFU）に発現した。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重篤な有害事象は 4 名（1.2%、8.5 件/100 PYFU）に発現した（2.7.4.2.1.3.1）。

全体で計 204 名（63.4%、1343.1 件/100 PYFU）の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 101 名（31.4%、554.3 件/100 PYFU）の被験者に発現した。

有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は 25 名（7.8%、61.8 件/100 PYFU）の被験者に発現した（2.7.4.2.1.4.1）。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 22 名（6.8%、46.9 件/100 PYFU）及び 11 名（3.4%、32.0 件/100 PYFU）の被験者に発現した（2.7.4.2.1.4.2 及び 2.7.4.2.1.4.3）。

特に注目すべき有害事象（AESI：SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象と定義）は計 44 名（13.7%、121.5 件/100 PYFU）の被験者に発現した（1802 試験で実施された曝露量安全性解析に関する詳細は 2.7.4.2.1.4.4）。IRR 及び ISR はそれぞれ 64 名（19.9%、245.2 件/100 PYFU）及び 62 名（19.3%、264.3 件/100 PYFU）の被験者に発現した（2.7.4.2.1.5.1、2.7.4.2.1.5.2）。

ステージ B での安全性を評価する際、IgG 濃度がベースラインに戻る（ベースラインからの減少率が 10%未満となる）までに、エフガルチギモド PH20 SC の最終投与後約 8 週間かかることを考慮すると（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.4）、ステージ A でのエフガルチギモド PH20 SC の治療効果が、ステージ B のプラセボ群へ持ち越されている可能性がある。さらにステージ B では、治験薬の曝露期間はエフガルチギモド PH20 SC 群よりもプラセボ群で短かった。この差を考慮するため、発現率（発現件数/100 PYFU）を算出した。

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ことを考慮すると、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、休薬に至った有害事象、及び AESI の発現割合に、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

ステージ B で 1 件以上の有害事象を発現した被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群では 71 名（64.0%、347.6 件/100 PYFU）、プラセボ群では 62 名（56.4%、510.9 件/100 PYFU）で、発現割合はプラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で高かった（投与群間で 5%以上の差）が、発現率はエフガルチギモド PH20 SC 群で低かった。また、ISR を発現した被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群では 16 名（14.4%、38.8 件/100 PYFU）、プラセボ群では 7 名（6.4%、21.4 件/100 PYFU）で、発現割合はプラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で高かった（投与群間で 5%以上の差）。

全体で、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は少なく、エフガルチギモド PH20 SC 群では 3 名（2.7%、5.3 件/100 PYFU）、プラセボ群では 1 名（0.9%、2.4 件/100 PYFU）であった（2.7.4.2.1.4.2）。

1802 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の全般的な安全性プロファイルの詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2 に示した。

1902 試験（IA1）

1902 試験の安全性結果から、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の長期連続投与は忍容性が良好であり、好ましい安全性プロファイルが得られた。エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは、1802 試験での安全性プロファイルと一貫しており、gMG 患者を対象としたこれまでの臨床試験で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も一貫していた。新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

1 名の被験者が、死亡に至った重篤な有害事象である慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを発現した（2.7.4.2.1.2）。重篤な有害事象は 21 名（9.2%、25.5 件/100 PYFU）に発現し、治験担当医師により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 3 名（1.3%、2.9 件/100 PYFU）に発現した（2.7.4.2.1.3.1）。

1902 試験の被験者全体で 131 名（57.5%、350.0 件/100 PYFU）に 1 件以上の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は 25 名（11.0%、32.0 件/100 PYFU）に発現した（2.7.4.2.1.4.1）。

有害事象を発現した被験者の有害事象カテゴリー別の割合は、全体的に、1802 試験ステージ B でプラセボを投与され 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者（1802 Stage B PBO グループ）では、1802 試験ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC を投与され 1902 試験で投与を継続した被験者（1802 Stage B EFG PH20 SC グループ）よりも高かった（5%以上の差）。同様に、発現率も 1802 Stage B PBO グループでは、1802 Stage B EFG PH20 SC グループよりも高かった。1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両グループで同程度であった。

1902 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルの詳細については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2 に示した。

表 2.7.4-3 1802 試験及び 1902 試験（IA1）：有害事象の概要（SAF）

	Study ARGX-113-1802									Study ARGX-113-1902		
	Stage A			Stage B								
	Efgartigimod PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)			Efgartigimod PH20 SC (N=111; PYFU=56.7)			Placebo (N=110; PYFU=42.1)			Total (N=228; PYFU=137.43)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	204 (63.4)	630	1343.1	71 (64.0)	197	347.6	62 (56.4)	215	510.9	131 (57.5)	481	350.0
≥1 SAE	21 (6.5)	24	51.2	6 (5.4)	8	14.1	6 (5.5)	8	19.0	21 (9.2)	35	25.5
≥1 Grade ≥3 AE	25 (7.8)	29	61.8	7 (6.3)	8	14.1	7 (6.4)	9	21.4	25 (11.0)	44	32.0
≥1 AESI	44 (13.7)	57	121.5	35 (31.5)	43	75.9	37 (33.6)	53	125.9	73 (32.0)	103	74.9
≥1 Injection-related reactions	64 (19.9)	115	245.2	11 (9.9)	18	31.8	6 (5.5)	7	16.6	20 (8.8)	42	30.6
≥1 Injection site reactions	62 (19.3)	124	264.3	16 (14.4)	22	38.8	7 (6.4)	9	21.4	22 (9.6)	48	34.9
≥1 Fatal AE	2 (0.6)	2	4.3	0	…	…	1 (0.9)	1	2.4	1 (0.4)	1	0.7
≥1 Treatment-related AE	101 (31.4)	260	554.3	27 (24.3)	61	107.6	22 (20.0)	65	154.4	54 (23.7)	119	86.6
≥1 Treatment-related SAE	4 (1.2)	4	8.5	0	…	…	4 (3.6)	5	11.9	3 (1.3)	4	2.9
≥1 Procedure-related AE	33 (10.2)	66	140.7	8 (7.2)	12	21.2	3 (2.7)	5	11.9	11 (4.8)	18	13.1
≥1 AE for which the IMP was discontinued	22 (6.8)	22	46.9	3 (2.7)	3	5.3	1 (0.9)	1	2.4	9 (3.9)	12	8.7
≥1 AE for which the IMP was interrupted	11 (3.4)	15	32.0	18 (16.2)	23	40.6	21 (19.1)	25	59.4	40 (17.5)	48	34.9

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.3.1.1 and 14.3.1.2; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.1.1

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI=evidence of clinical improvement; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 participant years of follow-up; IA=interim analysis; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; PYFU=participant years of follow-up; PT=preferred term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=system organ class

Notes: Study ARGX-113-1802 was conducted in 2 stages: Stage A and Stage B. Participants eligible for Stage A received open-label weekly SC administrations of efgartigimod PH20 SC for up to 12 weeks. During Stage A, participants were monitored for ECI. Participants who fulfilled the criteria for ECI at 2 consecutive visits (confirmed ECI status), rolled over to the randomized-withdrawal, placebo-controlled Stage B. In Stage B, the participants were dosed with efgartigimod PH20 SC or placebo weekly for 48 weeks. Participants who completed week 48 or participants who had reached the primary endpoint (clinical deterioration on the adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment score compared to Stage B baseline) or participants who were in the run-in period, Stage A or Stage B at the time the primary endpoint was reached were allowed to roll over to the open-label extension study ARGX-113-1902.

ER was calculated as the number of events x 100 divided by the PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. Unless specified, all AEs were treatment-emergent. Treatment/procedure-related was defined as at least possibly related, or a missing relatedness, to efgartigimod PH20 SC/the procedure, according to the investigator. An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*. Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for *Hypersensitivity*, *Anaphylactic reaction*, and *Extravasation* (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection, or within 2 days of the event if no start time was available. Injection site reactions were defined as all AEs with MedDRA high-level term *Injection site reactions* regardless of the time of AE onset relative to an injection.

安全性統合データセット

安全性統合データセットに基づく有害事象の概要を表 2.7.4-4 に示す。

CIDP 被験者を対象にエフガルチギモド PH20 SC 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。

1802 試験ステージ A でのエフガルチギモド PH20 SC の治療効果が、1802 試験ステージ B のプラセボ群へ持ち越されている可能性を考慮し、ステージ B でプラセボを投与された被験者ではステージ A でのエフガルチギモド PH20 SC 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（2.7.4.1.1.3.2）。この点を踏まえて統合解析では、この 60 日間に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験薬の中止又は休薬に至った有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC に起因するものと考える。

PB の全体群では以下の結果であった（表 2.7.4-4）。

- 1 件以上の有害事象が 268 名（81.5%）の被験者に発現した（2.7.4.2.1.1.2）
- 死亡に至った重篤な有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後までに 3 名の被験者に発現した。全体群の 2 名の被験者では、死亡に至った有害事象はエフガルチギモド PH20 SC 投与中に発現した。1 名は心停止（1802 試験ステージ A）であり、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。他の 1 名は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（1902 試験）であり、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が、治験依頼者は因果関係なしと判断した。さらに別の 1 名の被験者は、エフガルチギモド PH20 SC の最終投与の 60 日後までに発現した重篤な有害事象である慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーのため、エフガルチギモド PH20 SC 最終投与 60 日超後に死亡した（2.7.4.1.1.3.2、2.7.4.2.1.2）。
- 1 件以上の重篤な有害事象が 51 名（15.5%）の被験者に発現した。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重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 10 名（3.0%）であった（2.7.4.2.1.3.2）。
- ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は 59 名（17.9%）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 PH20 SC の投与中止に至った有害事象は 34 名（10.3%）の被験者で、休薬に至った有害事象は 66 名（20.1%）の被験者で認められた（2.7.4.2.1.4.2、2.7.4.2.1.4.3）。
- AESI（SOC の「感染症および寄生虫症」に分類されたもの、2.7.4.2.1.4.4）は 134 名（40.7%）の被験者に認められた。
- IRR は 85 名（25.8%）、ISR は 84 名（25.5%）の被験者に認められた（2.7.4.2.1.5.1、2.7.4.2.1.5.2）

投与期間が 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上であった全体群の被験者について、有害事象のカテゴリー別及び 6 週間隔で解析した有害事象を、それぞれ 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.1.2 及び 14.3.1.1.3 に示す。

投与期間が 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上であった全体群の被験者について 6 週間隔で解析した結果、エフガルチギモド PH20 SC の投与期間がより長くなるに伴って、有害事象の発現頻度が高くなったり、事象の種類が異なったりすることはなかった。投与期間が 6 ヵ月以

上の被験者では、77 名（52.0%）が Week 1～6 に 1 件以上の有害事象を発現した。それ以降の 6 週間隔では 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は低く、Week 7～12 では 48 名（32.4%）、Week 13～18 では 47 名（31.8%）、Week 19～24 では 50 名（33.8%）であった。投与期間が 24 週を超えると、3 ヵ月間隔のいずれの期間も 1 件以上の有害事象が報告された被験者の割合は 23%未満であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.2.2）。投与期間が 12 ヵ月以上の被験者でも同様の傾向が認められた（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.2.3）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び試験手技との因果関係が否定できない有害事象をそれぞれ SOC 及び PT 別に示した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.5、Table 14.3.1.6）。

有害事象の要約については 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に以下の部分集団別に示した：性別（Table 14.3.1.1.4）、地域（Table 14.3.1.1.5）、人種（Table 14.3.1.1.6）、年齢カテゴリー（Table 14.3.1.1.7）、体重カテゴリー（Table 14.3.1.1.8）及び BMI カテゴリー（Table 14.3.1.1.9）。

表 2.7.4-4　SC Pooling Block：有害事象の概要（SAF）

	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)			PG2: Efgartigimod PH20 SC[a] (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)			PG3: Total pooled group[a] (N=329; PYFU=250.3)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	191 (81.3)	893	575.9	77 (81.9)	490	514.7	268 (81.5)	1383	552.6
≥1 SAE	37 (15.7)	46	29.7	14 (14.9)	25	26.3	51 (15.5)	71	28.4
≥1 Grade ≥3 AE	39 (16.6)	51	32.9	20 (21.3)	33	34.7	59 (17.9)	84	33.6
≥1 AESI	88 (37.4)	135	87.1	46 (48.9)	86	90.3	134 (40.7)	221	88.3
≥1 Injection-related reactions	61 (26.0)	124	80.0	24 (25.5)	54	56.7	85 (25.8)	178	71.1
≥1 Injection site reactions	58 (24.7)	120	77.4	26 (27.7)	80	84.0	84 (25.5)	200	79.9
≥1 Fatal AE	1 (0.4)	1	0.6	1 (1.1)	1	1.1	2 (0.6)	2	0.8
≥1 Treatment-related AE	103 (43.8)	302	194.7	45 (47.9)	163	171.2	148 (45.0)	465	185.8
≥1 Treatment-related SAE	6 (2.6)	6	3.9	4 (4.3)	5	5.3	10 (3.0)	11	4.4
≥1 Procedure-related AE	30 (12.8)	62	40.0	15 (16.0)	37	38.9	45 (13.7)	99	39.6
≥1 AE for which the IMP was discontinued	26 (11.1)	26	16.8	8 (8.5)	11	11.6	34 (10.3)	37	14.8
≥1 AE for which the IMP was interrupted	40 (17.0)	60	38.7	26 (27.7)	33	34.7	66 (20.1)	93	37.2

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.1.1
AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; ER=event rate per 100 participant years of follow-up; ISS=integrated summary of safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PYFU=participant years of follow-up; PT=preferred term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=system organ class
Notes: ER was calculated as the number of events x 100 divided by the PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. Unless specified, all AEs were treatment-emergent. Treatment/procedure-related was defined as at least possibly related, or a missing relatedness, to efgartigimod PH20 SC/the procedure according to the investigator. An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*. Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for *Hypersensitivity*, *Anaphylactic reaction*, and *Extravasation* (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection, or within 2 days of the event if no start time was available. Injection site reactions were defined as all AEs with MedDRA high-level term *Injection site reactions* regardless of the time of AE onset relative to an injection.
a) AEs with onset ≤60 days after the last efgartigimod PH20 SC dose and an increased CTCAE grade or severity, and/or a changed relationship to the IMP >60 days after the last efgartigimod PH20 SC dose are not included in the pooling (refer to Section 2.7.4.1.1.3.2).

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　1802 試験及び 1902 試験

1802 試験及び 1902 試験で発現した、MedDRA の PT 別の比較的よく見られた（いずれかの群で 5%以上の被験者に発現）有害事象を表 2.7.4-5 に示す。1802 試験ステージ A 及びス

テージ B、並びに 1902 試験（IA1）で発現した全ての有害事象を 2.7.6, 表 2.7.6.1-1、表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.2-1 に、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, 表 2.7.6.1-3、表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.2-2 にそれぞれ示す。

2.7.4.2.1.1.1.1　1802 試験

ステージ A では、PT 別で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、注射部位紅斑［33 名（10.2%）］、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［17 名（5.3%）］及び頭痛［16 名（5.0%）］のみであった。

ステージ B では、PT 別でいずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、COVID-19［エフガルチギモド PH20 SC 群 19 名（17.1%）及びプラセボ群 14 名（12.7%）、以下同順］、上気道感染［2 名（1.8%）及び 11 名（10.0%）］、注射部位内出血［6 名（5.4%）及び 1 名（0.9%）］及び注射部位紅斑［6 名（5.4%）及び 0 名］であった。注射部位紅斑は、プラセボ群よりエフガルチギモド PH20 SC 群で発現割合が高かった（5%以上の差）。

比較的よく見られた有害事象の詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.1 に示した。

2.7.4.2.1.1.1.2　1902 試験（IA1）

PT 別で 5%以上の被験者に発現した有害事象は上気道感染及び COVID-19 のみであった。

1802 Stage B PBO グループと比較して、1802 Stage B EFG PH20 SC グループで発現割合が高かった（5%以上の差）有害事象はなかった。

比較的よく見られた有害事象の詳細は、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.1 に示した。

表 2.7.4-5　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：比較的よく見られた（いずれかの投与群で 5%以上）有害事象（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Study ARGX-113-1802									Study ARGX-113-1902		
	Stage A			Stage B								
	Efgartigimod PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)			Efgartigimod PH20 SC (N=111; PYFU=56.7)			Placebo (N=110; PYFU=42.1)			Total (N=228; PYFU=137.43)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	204 (63.4)	630	1343.1	71 (64.0)	197	347.6	62 (56.4)	215	510.9	131 (57.5)	481	350.0
一般・全身障害および投与部位の状態	81 (25.2)	166	353.9	24 (21.6)	35	61.8	13 (11.8)	22	52.3	32 (14.0)	62	45.1
注射部位内出血	4 (1.2)	5	10.7	6 (5.4)	6	10.6	1 (0.9)	1	2.4	6 (2.6)	7	5.1
注射部位紅斑	33 (10.2)	53	113.0	6 (5.4)	6	10.6	0	…	…	7 (3.1)	14	10.2
感染症および寄生虫症	44 (13.7)	57	121.5	35 (31.5)	43	75.9	37 (33.6)	53	125.9	73 (32.0)	103	74.9
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (2.2)	8	17.1	19 (17.1)	20	35.3	14 (12.7)	14	33.3	31 (13.6)	31	22.6
上気道感染	11 (3.4)	12	25.6	2 (1.8)	3	5.3	11 (10.0)	11	26.1	14 (6.1)	17	12.4
神経系障害	45 (14.0)	66	140.7	8 (7.2)	11	19.4	10 (9.1)	12	28.5	24 (10.5)	40	29.1
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	17 (5.3)	19	40.5	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4	5 (2.2)	8	5.8
頭痛	16 (5.0)	28	59.7	4 (3.6)	6	10.6	2 (1.8)	2	4.8	8 (3.5)	12	8.7

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.4, 14.3.1.5; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.1.2
AE=adverse event; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 participant years of follow-up; IA=interim analysis; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: ER was calculated as the number of events x 100 divided by the PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022).

2.7.4.2.1.1.2　安全性統合データセット

PB の全体群で比較的よく見られた（5%以上の被験者に発現した）有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-6 に示す。

全体群の 10%以上の被験者に発現した有害事象は、COVID-19 及び注射部位紅斑であった。COVID-19 の詳細については安全性統合データセットでの COVID-19 関連有害事象を、注射部位紅斑の詳細については 2.7.4.2.1.5.2 に示した。

MedDRA SOC 及び PT 別の有害事象の概要については 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に以下の部分集団別に示した：性別（Table 14.3.1.2.4）、地域（Table 14.3.1.2.5）、人種（Table 14.3.1.2.6）、年齢カテゴリー（Table 14.3.1.2.7）、体重カテゴリー（Table 14.3.1.2.8）及び BMI カテゴリー（Table 14.3.1.2.9）。

部分集団別の有害事象データの追加評価を、性別、人種、年齢カテゴリー、体重カテゴリー、BMI カテゴリー別に 2.7.4.5.1 に、地域別に 2.7.4.5.2.1 に示した。

表 2.7.4-6　SC Pooling Block：比較的よく見られた（全体群の 5%以上）有害事象（SAF）

System Organ Class Preferred Term	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)			PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)			PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	191 (81.3)	893	575.9	77 (81.9)	490	514.7	268 (81.5)	1383	552.6
一般・全身障害および投与部位の状態	77 (32.8)	182	117.4	32 (34.0)	90	94.5	109 (33.1)	272	108.7
注射部位紅斑	31 (13.2)	50	32.2	10 (10.6)	23	24.2	41 (12.5)	73	29.2
注射部位疼痛	13 (5.5)	22	14.2	4 (4.3)	4	4.2	17 (5.2)	26	10.4
感染症および寄生虫症	88 (37.4)	135	87.1	46 (48.9)	86	90.3	134 (40.7)	221	88.3
ＣＯＶＩＤ－１９	39 (16.6)	42	27.1	18 (19.1)	18	18.9	57 (17.3)	60	24.0
上咽頭炎	12 (5.1)	13	8.4	5 (5.3)	6	6.3	17 (5.2)	19	7.6
上気道感染	17 (7.2)	20	12.9	14 (14.9)	18	18.9	31 (9.4)	38	15.2
筋骨格系および結合組織障害	45 (19.1)	63	40.6	25 (26.6)	38	39.9	70 (21.3)	101	40.4
関節痛	12 (5.1)	13	8.4	7 (7.4)	8	8.4	19 (5.8)	21	8.4
神経系障害	54 (23.0)	84	54.2	20 (21.3)	41	43.1	74 (22.5)	125	49.9
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	21 (8.9)	22	14.2	3 (3.2)	6	6.3	24 (7.3)	28	11.2
頭痛	19 (8.1)	36	23.2	4 (4.3)	11	11.6	23 (7.0)	47	18.8

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.2.1
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; efgartigimod PH20 SC (only)=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1802 Stage B and ARGX-113-1902; ER=event rate per 100 participant years of follow-up; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: ER was calculated as the number of events x 100 divided by the PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022).

2.7.4.2.1.2　死亡

CIDP 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 日臨床データカットオフ）全体で、エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者で死亡に至った有害事象が 4 件報告された（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Listing 16.2.1.1、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.5、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.5）。4 件の死亡に至った重篤な有害事象のうち、3 件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、1 件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。死亡に至った有害事象の被験者ごとの要約を、安全性の叙述へのリンクとともに表 2.7.4-7 に示す。

表 2.7.4-7　死亡の概要

Participant No. (Study and treatment)	Fatal AE (PT)	Number of days between last efgartigimod dose and SAE onset[a]	Number of days between last efgartigimod dose and death	Number of efgartigimod doses received before the death	Investigator causality assessment	Sponsor causality assessment
SAEs leading to death starting ≤60 days after the last efgartigimod PH20 SC dose						
0010061084 (ARGX-113-1802 Stage A)	心停止	14	14	2 doses in ARGX-113-1802 Stage A	Not related	Not related
0430008313 (ARGX-113-1802 Stage A follow-up)	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	37	117	2 doses in ARGX-113-1802 Stage A	Unlikely related	Not related
0860048297 (ARGX-113-1902 - 1802 Stage B PBO)	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	2	26	43 doses in ARGX-113-1902 6 doses in ARGX-113-1802 Stage A	Related	Not related
SAEs leading to death starting >60 days after the last efgartigimod PH20 SC dose						
0480024036 (ARGX-113-1802 Stage B PBO)	肺炎	282	284	4 doses in ARGX-113-1802 Stage A	Possibly related	Not related

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Listing 16.2.7.1, Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Listing 16.2.7.1
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; IMP=investigational medicinal product; Not=not related; PBO=placebo; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly)
a) The onset dates were calculated as AE start date/date of death – date of last efgartigimod administration before the AE/death occurred + 1 day.
AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022).

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

全ての重篤な有害事象について安全性の叙述を記載した。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 に示す。1802 試験ステージ A 及びステージ B、並びに 1902 試験（IA1）で発現した全ての重篤な有害事象を 2.7.4.8.6 付録 6 に示す。

2.7.4.2.1.3.1　1802 試験及び 1902 試験

2.7.4.2.1.3.1.1　1802 試験

ステージ A では、重篤な有害事象は 21 名に 24 件（6.5%、51.2 件/100 PYFU）発現した。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［14 名（4.3%）］を除き、重篤な有害事象は PT 別で各 1 名（0.3%）に発現した。治験担当医師により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 4 名（1.2%）に発現した。

ステージ B では、重篤な有害事象はエフガルチギモド PH20 SC 群で 6 名に 8 件（5.4%、14.1 件/100 PYFU）、プラセボ群で 6 名に 8 件（5.5%、19.0 件/100 PYFU）発現した。肺炎［エフガルチギモド PH20 SC 群 0 名、プラセボ群 2 名（1.8%）］を除き、重篤な有害事象は PT 別で各群各 1 名（0.9%）に発現した。

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重篤な有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC 群では発現せず、プラセボ群では 4 名（3.6%）に発現した。そのうち 1 名は重篤な有害事象である 2 件の肺炎（1 件は Grade 4、1 件は死亡に至った事象）を発現し、死亡した（2.7.4.2.1.2）。

重篤な有害事象を発現した被験者の安全性の叙述の一覧を表 2.7.4-20 に示す。

1802 試験の重篤な有害事象に関する詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.6 に示した。

2.7.4.2.1.3.1.2　1902 試験（IA1）

1902 試験の被験者全体で、重篤な有害事象は 21 名に 35 件（9.2%、25.5 件/100 PYFU）発現した。1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 1802 Stage B PBO グループ［11 名（11.0%）］と 1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［8 名（8.1%）］で同程度であったが、発現率は 1802 Stage B PBO グループ（29.3 件/100 PYFU）では 1802 Stage B EFG PH20 SC グループ（15.6 件/100 PYFU）よりも高かった。

全体で、PT 別で 5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［5 名（2.2%）］、COVID-19［3 名（1.3%）］、転倒［2 名（0.9%）］を除き、重篤な有害事象は PT 別で各 1 名に発現した。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重篤な有害事象は 3 名（1.3%、2.9 件/100 PYFU）に発現した。

1902 試験での重篤な有害事象の詳細については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.6 に示した。

2.7.4.2.1.3.2　安全性統合データセット

PB の全体群の 5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-8 に示す。

全体群では 51 名の被験者に 71 件（15.5%、28.4 件/100 PYFU）の重篤な有害事象が発現した。1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は PG1 と PG2 で同程度であった。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%）の被験者に認められた（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.1.1）。死亡に至った重篤な有害事象が、エフガルチギモド PH20 SC の投与中又はエフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後までに認められた被験者 3 名については、2.7.4.2.1.2 に記載する。

PT 別で全体群の 5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（6.1%）のみであった。全体群で 2 名以上に発現したその他の重篤な有害事象は、COVID-19［4 名（1.2%）］、COVID-19 肺炎、肺炎及び転倒［各 2 名（0.6%）］であった。PT 別のその他の重篤な有害事象はいずれも各 1 名に発現した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.3.1）。

投与期間が 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上の被験者で重篤な有害事象を 6 週間隔で解析した結果（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.3.2、14.3.1.3.3）、エフガルチギモド PH20 SC の投与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。すなわち、Week 151～156 までの 6 週間隔で重篤な有害事象が認められた被験者は、投与期間が 6 ヵ月以上の被験者コホートではいずれの 6 週間でも 4 名以下であり、投与期間が 12 ヵ月以上の被験者コホートでは、いずれの 6 週間でも 1 名以下であった。重篤な有害事象の PT 別の発現傾向は認められなかった。

MedDRA SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の概要については 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に以下の部分集団別に示した：性別（Table 14.3.1.3.4）、地域（Table 14.3.1.3.5）、人種（Table 14.3.1.3.6）、年齢カテゴリー（Table 14.3.1.3.7）、体重カテゴリー（Table 14.3.1.3.8）及び BMI カテゴリー（Table 14.3.1.3.9）。

表 2.7.4-8　SC Pooling Block：重篤な有害事象（全体群の 5%以上）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)		PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)		PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 SAE	37 (15.7)	46	14 (14.9)	25	51 (15.5)	71
神経系障害	18 (7.7)	19	4 (4.3)	7	22 (6.7)	26
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	17 (7.2)	18	3 (3.2)	5	20 (6.1)	23

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.3.1
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; efgartigimod PH20 SC (only)=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1802 Stage B and ARGX-113-1902; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage

B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

1802 試験ステージ B のプラセボ群の被験者がステージ B の最初の 60 日間に発現した重篤な有害事象

1802 試験ステージ B のプラセボ群で、ステージ B の最初の 60 日間に発現した重篤な有害事象について解析した。この期間は、エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用（すなわち、IgG 減少）が予想される期間である。1802 試験ステージ B のプラセボ群で重篤な有害事象を発現した 6 名のうち、4 名（3.6%）はステージ B 開始後 60 日以内［慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（1名）、脱水及び肺炎（1名）、虫垂炎（1名）、及び片耳難聴（1名）］、2 名（1.8%）はステージ B 開始後 60 日超［肺炎（1 名）及び脂肪腫（1 名）］であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Listings 16.2.7.3、16.2.5.1）。

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

1802 試験及び 1902 試験

2.7.4.2.1.4.1.1　1802 試験

ステージ A では、Grade 3 以上の有害事象は 25 名（7.8%、61.8 件/100 PYFU）の被験者に発現した。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［14 名（4.3%）］であった。他の Grade 3 以上の有害事象は、各 1 名（0.3%）に発現した。

ステージ B では、Grade 3 以上の有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 7 名（6.3%、14.1 件/100 PYFU）、プラセボ群で 7 名（6.4%、21.4 件/100 PYFU）の被験者に発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は両群間で同程度（エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でそれぞれ 6.3%及び 6.4%）であったが、発現率はエフガルチギモド PH20 SC 群（14.1 件/100 PYFU）よりプラセボ群（21.4 件/100 PYFU）で高かった。肺炎［エフガルチギモド PH20 SC 群 0 名及びプラセボ群 2 名（1.8%）］を除き、全ての Grade 3 以上の有害事象は PT 別でいずれかの投与群で各 1 名（0.3%）に発現した。

1802 試験の Grade 3 以上の有害事象に関する詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.4 に示した。

2.7.4.2.1.4.1.2　1902 試験（IA1）

1902 試験の被験者全体で、Grade 3 以上の有害事象は 25 名（11.0%、32.0 件/100 PYFU）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［7 名（7.1%、15.6 件/100 PYFU）］に比べて 1802 Stage B PBO グループ［15 名（15.0%、39.9 件/100 PYFU）］で発現割合が高かった（5%以上の差）。

PT 別で 5%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［5 名（2.2%）］、COVID-19［3 名（1.3%）］、心房細動［2 名（0.9%）］及び無力症［2 名（0.9%）］を除き、Grade 3 以上の有害事象は PT 別で各 1 名に発現した。

1902 試験での Grade 3 以上の有害事象の詳細については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.4 に示した。

2.7.4.2.1.4.1.3　安全性統合データセット

PB の全体群の 5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-9 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は、全体群で 59 名（17.9%、33.6 件/100 PYFU）の被験者に発現した。5%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［20 名（6.1%）］のみであった。2 名以上の被験者に発現したその他の Grade 3 以上の有害事象は COVID-19［4 名（1.2%）］、心房細動、無力症、肝機能異常、COVID-19 肺炎、肺炎及び高血圧［各 2 名（0.6%）］であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.4.1）。

投与期間が 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上の被験者で Grade 3 以上の有害事象を 6 週間隔で解析した結果（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.4.2、14.3.1.4.3）、エフガルチギモド PH20 SC の投与期間がより長くなるに伴って、6 週間隔の Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合が高くなることはなかった。

表 2.7.4-9　SC Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（全体群の 5%以上）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)		PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)		PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Grade≥3 AE	39 (16.6)	51	20 (21.3)	33	59 (17.9)	84
神経系障害	19 (8.1)	20	4 (4.3)	8	23 (7.0)	28
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	17 (7.2)	18	3 (3.2)	6	20 (6.1)	24

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.4.1
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; efgartigimod PH20 SC (only)=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1802 Stage B and ARGX-113-1902; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class;
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の投与中止及び／又は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を発現した被験者の安全性の叙述の一覧をリンクとともに表 2.7.4-20 に示す。

1802 試験及び 1902 試験

2.7.4.2.1.4.2.1　1802 試験

ステージ A では、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は 22 名（6.8%、46.9 件/100 PYFU）に発現した。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［15 名（4.7%）］を除き、投与中止に至った有害事象は PT 別で各 1 名（0.3%）に発現した。

ステージ B では、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 PH20 SC 群で 3 名（2.7%、5.3 件/100 PYFU）、プラセボ群で 1 名（0.9%、2.4 件/100 PYFU）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は PT 別でいずれかの投与群で各 1 名（0.9%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象に関する詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.7 に示した。

2.7.4.2.1.4.2.2　1902 試験（IA1）

1902 試験の被験者全体で、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は 9 名（3.9%、8.7 件/100 PYFU）に発現し、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［1 名（1.0%、1.7 件/100 PYFU）］よりも 1802 Stage B PBO グループ［8 名（8.0%、14.6 件/100 PYFU）］で発現割合が高かった（5%以上の差）。

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［4 名（1.8%）］を除き、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は PT 別で各 1 名に発現した。

1902 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象に関する詳細については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.7 に示した。

2.7.4.2.1.4.2.3　安全性統合データセット

PB の全体群の 5%以上の被験者に発現したエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象の概要を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-10 に示す。

エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は、34 名（10.3%）の被験者に発現した。全体群の 5%以上に発現したエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［19 名（5.8%）］のみであった。

COVID-19 及び COVID-19 肺炎は各 2 名（0.6%）の被験者に発現した。エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至ったその他の有害事象は、全体群で各 1 名（0.3%）に発現した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.7）。

表 2.7.4-10　SC Pooling Block：エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象（全体群の 5%以上）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)		PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)		PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE leading to IMP discontinuation	26 (11.1)	26	8 (8.5)	11	34 (10.3)	37
神経系障害	17 (7.2)	17	4 (4.3)	6	21 (6.4)	23
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	16 (6.8)	16	3 (3.2)	5	19 (5.8)	21

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.7
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; efgartigimod PH20 SC (only)=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1802 Stage B and ARGX-113-1902; IMP=investigational medicinal product; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

2.7.4.2.1.4.3　治験薬の休薬に至った有害事象

1802 試験及び 1902 試験

2.7.4.2.1.4.3.1　1802 試験

ステージ A では、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は 11 名（3.4%、32.0 件/100 PYFU）に発現した。COVID-19 関連の有害事象である COVID-19［4 名（1.2%）］及び COVID-19 の疑い［2 名（0.6%）］を除き、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った PT 別の有害事象は各 1 名（0.3%）に発現した。

ステージ B では、有害事象により治験薬の休薬に至った被験者数は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 18 名（16.2%、40.6 件/100 PYFU）、プラセボ群で 21 名（19.1%、59.4 件/100 PYFU）であった。COVID-19［エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でそれぞれ 11 名（9.9%）及び 13 名（11.8%）、以下同順］、上咽頭炎［2 名（1.8%）及び 0 名］及び肺炎［1 名（0.9%）及び 3 名（2.7%）］を除き、治験薬の休薬に至った PT 別の有害事象はいずれかの投与群で各 1 名（0.9%）に発現した。

治験薬の休薬に至った有害事象に関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.7 に示した。

2.7.4.2.1.4.3.2　1902 試験（IA1）

1902 試験の被験者全体で、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は 40 名（17.5%、34.9 件/100 PYFU）に発現した。エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［15 名（15.2%）］に比べて、1802 Stage B PBO グループ［22 名（22.0%）］で発現割合が高かった。しかし、発現率は両群で同程度であった（それぞれ 33.3 件/100 PYFU 及び 31.3 件/100 PYFU）。

COVID-19［25 名（11.0%）］、上気道感染［4 名（1.8%）］及び上咽頭炎［3 名（1.3%）］を除き、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った PT 別の有害事象は各 1 名（0.4%）に発現した。

エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象の詳細については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.7 に示した。

2.7.4.2.1.4.3.3　安全性統合データセット

エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は、PB の全体群で 66 名（20.1%）の被験者に発現した（表 2.7.4-4）。安全性統合データセットでは、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象の SOC 及び PT 別の解析は実施しなかった。治験薬の休薬に関する情報については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.7, 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.7 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。したがって、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC のほとんどの第 2 相及び第 3 相臨床試験で、AESI と定義されている。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。

2.7.4.2.1.4.4.1　1802 試験及び 1902 試験（IA1）

1802 試験について、エフガルチギモドの曝露量（AUC_{ss}）及び総 IgG 減少（$AUEC_{ss}$）の四分位数別の有害事象の概要を、ステージ A は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.43.1 及び 14.3.1.43.3、ステージ B は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.43.2 及び 14.3.1.43.4 にそれぞれ示した。曝露量安全性解析では、エフガルチギモドの曝露量が高くなるに伴って有害事象又は AESI の発現割合が増加することはなかった。さらに、総 IgG 減少に伴って有害事象又は AESI の発現割合が増加することはなかった。

1802 試験及び 1902 試験で発現した主な AESI（いずれかの投与群で 5%以上）を PT 別に表 2.7.4-11 に示す。1802 試験及び 1902 試験で発現した AESI の詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.8 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.8 に示した。AESI の解析は PB の全体群について記載した。

表 2.7.4-11　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：AESI（いずれかの投与群で 5%以上）（SAF）

	Study ARGX-113-1802						Study ARGX-113-1902	
	Stage A		Stage B					
	Efgartigimod PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		Efgartigimod PH20 SC (N=111; PYFU=56.7)		Placebo (N=110; PYFU=42.1)		Total (N=228; PYFU=137.43)	
Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI	44 (13.7)	57	35 (31.5)	43	37 (33.6)	53	73 (32.0)	103
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (2.2)	8	19 (17.1)	20	14 (12.7)	14	31 (13.6)	31
上気道感染	11 (3.4)	12	2 (1.8)	3	11 (10.0)	11	14 (6.1)	17

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.3.1.21 and 14.3.1.22; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.1.10
AE=adverse event; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

2.7.4.2.1.4.4.2　安全性統合データセット

PB の全体群の 5%以上の被験者に発現した AESI（MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象）の概要を PT 別に表 2.7.4-12 に示す。

AESI は 134 名（40.7%）の被験者に発現した。投与期間が 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上の被験者を 6 週間隔で解析した結果、エフガルチギモド PH20 SC の投与期間がより長くなるに伴って、AESI の発現頻度が高くなったり、感染症の種類が異なることはなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.8.2、14.3.1.8.3）。

PT 別で全体群の 5%以上の被験者に発現した AESI は、COVID-19、上咽頭炎及び上気道感染であった。日和見感染［日和見感染の SMQ（狭域）を使用］の報告はなかった。

死亡に至った重篤な有害事象である肺炎が、1802 試験ステージ B のプラセボ群の被験者 1 名に認められた（2.7.4.2.1.2）。その他の死亡に至った AESI は発現しなかった。

重篤な AESI は、全体群の 12 名（3.6%）の被験者に認められた 5%以上の被験者に認められた重篤な AESI はなかった。全体で重篤な AESI である COVID-19 が 4 名（1.2%）に発現し、COVID-19 肺炎及び肺炎がそれぞれ 2 名（0.6%）の被験者に発現した。

全体群の重症度別（最悪値）の有害事象の要約を 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.9 に示す。重症度別（最悪値）では全体群の AESI の大部分が Grade 1［59 名（17.9%）］又は Grade 2［63 名（19.1%）］であった。全体で、Grade 3 の AESI は 9 名（2.7%）、Grade 4 の AESI は 3 名（0.9%）の被験者に発現した。

全体群では、PT 別の Grade 3 以上の AESI は最大で 3 名（0.9%）に発現し、以下の事象であった。

- Grade 4：
  - 虫垂炎［1 名（0.3%）］
  - COVID-19［1 名（0.3%）］
  - COVID-19 の疑い［1 名（0.3%）］
- Grade 3：
  - クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎［1 名（0.3%）］
  - COVID-19［3 名（0.9%）］
  - COVID-19 肺炎［2 名（0.6%）］
  - 肺炎［2 名（0.6%）］
  - 尿路感染［1 名（0.3%）］
  - 創傷感染［1 名（0.3%）］［この被験者は Grade 4 の AESI である COVID-19 も発現していた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Listing 16.2.7.5）］

治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された AESI は 33 名（10.0%）に認められた。PT 別で 5%以上の被験者に発現したエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された AESI はなかった。エフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された AESI で発現割合の高かったものは、上気道感染［13 名（4.0%）］、COVID-19［5 名（1.5%）］、及び尿路感染［5 名（1.5%）］で、その他の AESI は全体群で 2 名以下の被験者に発現した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.5）。

AESI が初めて発現するまでの期間の中央値（最小値, 最大値）は 85.0 日（1, 623）であった。AESI が初めて発現するまでの期間とは、1802 試験ステージ A のエフガルチギモド PH20 SC の初回投与日から最初に AESI を発現した日までの期間と定義した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.10）。AESI の持続期間は 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.11 に示した。

Grade 3 以上の AESI を発現した被験者の叙述の一覧をリンクとともに表 2.7.4-20 に示す。

表 2.7.4-12　SC Pooling Block：AESI（全体群の 5%以上）（SAF）

	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)		**PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)**		**PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)**	
Preferred Term	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
≥1 AESI	88 (37.4)	135	46 (48.9)	86	134 (40.7)	221
ＣＯＶＩＤ－１９	39 (16.6)	42	18 (19.1)	18	57 (17.3)	60
上咽頭炎	12 (5.1)	13	5 (5.3)	6	17 (5.2)	19
上気道感染	17 (7.2)	20	14 (14.9)	18	31 (9.4)	38

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.8.1
AESI=adverse event of special interest; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; efgartigimod PH20 SC (only)=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-

1802 Stage B and ARGX-113-1902; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

最低総 IgG 濃度に対する AESI の発現割合を評価した。全体群での AESI の発現割合を、最低総 IgG 濃度のカテゴリー（各被験者の最低総 IgG 濃度の四分位数）及び PT 別に表 2.7.4-13 に示した。最低総 IgG 濃度カテゴリーと AESI の発現割合の間に明確な関連性は認められなかった。AESI の発現割合は、最低総 IgG 濃度が 75 パーセンタイル超の被験者で最も低かったが、発現率は 25 パーセンタイル以下の被験者及び 25 パーセンタイル超 50 パーセンタイル以下の被験者より高かった。

表 2.7.4-13　SC Pooling Block：最低総 IgG 濃度カテゴリー別の AESI（いずれかの最低総 IgG 濃度カテゴリー群で 5%以上）（SAF）

	PG3: Total pooled group											
	Nadir ≤P25 (N=80; PYFU=85.8)			P25<Nadir≤P50 (N=81; PYFU=77.1)			P50<Nadir≤P75 (N=79; PYFU=55.9)			Nadir >P75 (N=79; PYFU=30.0)		
Preferred Term	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AESI	40 (50.0)	59	68.8	34 (42.0)	68	88.2	38 (48.1)	59	105.5	19 (24.1)	30	99.9
ＣＯＶＩＤ－１９	15 (18.8)	16	18.7	12 (14.8)	12	15.6	18 (22.8)	19	34.0	11 (13.9)	12	40.0
上咽頭炎	4 (5.0)	4	4.7	8 (9.9)	9	11.7	3 (3.8)	4	7.1	2 (2.5)	2	6.7
上気道感染	9 (11.3)	10	11.7	8 (9.9)	12	15.6	8 (10.1)	10	17.9	5 (6.3)	5	16.7
尿路感染	4 (5.0)	4	4.7	5 (6.2)	7	9.1	3 (3.8)	3	5.4	2 (2.5)	2	6.7

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.8.4
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; ER=event rate per 100 participant years of follow-up; IgG=immunoglobulin gamma; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants who reported ≥1 event; N=number of participants in the safety analysis set per nadir IgG category; P25=25th percentile; P50=50th percentile; P75=75th percentile; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). Nadir IgG quartiles (mg/L): Q1=1220-2380; Q2=2381-3240; Q3=3241-4500; Q4=4501-19550. An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. ER was calculated as the number of events × 100 divided by the PYFU.

1802 試験ステージ B のプラセボ群の被験者がステージ B の最初の 60 日間に発現した AESI

1802 試験ステージ B のプラセボ群の被験者が、1802 試験ステージ B でプラセボを投与された最初の 60 日間（エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用が予想される期間）の AESI の発現割合に、1802 試験ステージ A でのエフガルチギモド PH20 SC 投与の影響は見られなかった。1802 試験ステージ B でプラセボを投与され、AESI を発現した被験者 37 名のうち、AESI の発現時期がステージ B の開始から 60 日以内であった被験者は 14 名（12.7%）、60 日を超えていた被験者は 26 名（23.6%）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.22、Listings 16.2.7.6、16.2.5.1）。

安全性統合データセットでの COVID-19 関連有害事象

COVID-19 感染症に関連する有害事象を検討したところ、エフガルチギモド PH20 SC 投与に関連する安全性の懸念は確認されなかった。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。試験期間（最初の被験者の初回来院日から最後の被験者の最終来院日／データカットオフ日）は、1802 試験では 2020 年 4 月 15 日から 2023 年 5 月 11 日まで、1902 試験では 2020 年 9 月 18 日から 2023 年 6 月 15 日までであり、これらは 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 感染症に関連する以下の有害事象（PT）が全体群で発現した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.8.1）。

- COVID-19：57 名（17.3%）に 60 件
- COVID-19 の疑い：3 名（0.9%）に 3 件
- COVID-19 肺炎：2 名（0.6%）に 2 件
- 無症候性 COVID-19：1 名（0.3%）に 1 件
- コロナウイルス感染：1 名（0.3%）に 1 件
- コロナウイルス性肺炎：1 名（0.3%）に 1 件
- SARS-CoV-2 検査陽性：1 名（0.3%）に 1 件

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 COVID-19 は 5 名（1.5%）の被験者に発現した。その他の COVID-19 関連有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC との因果関係はなしと判断された（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.5）。

重篤、Grade 3 以上、又はエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った COVID-19 関連有害事象を発現した被験者の安全性の叙述の一覧をリンクとともに表 2.7.4-20 に示す。

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　Injection-Related Reaction（IRR）

Injection-related reaction（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。

2.7.4.2.1.5.1.1　1802 試験及び 1902 試験（IA1）

1802 試験及び 1902 試験で、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した IRR を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-14 に示す。

1802 試験ステージ A では、IRR は 64 名（19.9%）の被験者に発現した。ステージ B では、IRR はエフガルチギモド PH20 SC 群の 11 名（9.9%）、プラセボ群の 6 名（5.5%）の被験者に発現した。ステージ A 及び B ともに、最も多く報告された PT 別の IRR は注射部位紅斑で、ステージ A では 27 名（8.4%）、ステージ B のエフガルチギモド PH20 SC 群で 5 名（4.5%）、プラセボ群で 0 名に発現した。

1902 試験の全体で、IRR は 20 名（8.8%）の被験者に発現し、発現割合は 1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［8 名（8.1%、24.3 件/100 PYFU）］及び 1802 Stage B PBO グループ［10 名（10.0%、31.9 件/100 PYFU）］で同程度であった。PT 別で全体の 5%以上の被験者に発現した IRR はなかった。

1802 試験又は 1902 試験で、アナフィラキシー反応の有害事象は発現しなかった。

1802 試験及び 1902 試験での IRR の詳細については、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.9 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.9 に示した。

表 2.7.4-14　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：IRR（いずれかの投与群で 5%以上）（SAF）

	Study ARGX-113-1802						**Study ARGX-113-1902**	
	Stage A		**Stage B**					
	Efgartigimod PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		**Efgartigimod PH20 SC (N=111; PYFU=56.7)**		**Placebo PH20 SC (N=110; PYFU=42.1)**		**Total (N=228; PYFU=137.43)**	
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
≥1 Injection-related reaction	64 (19.9)	115	11 (9.9)	18	6 (5.5)	7	20 (8.8)	42
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (14.6)	87	8 (7.2)	8	2 (1.8)	2	9 (3.9)	25
注射部位紅斑	27 (8.4)	46	5 (4.5)	5	0	…	6 (2.6)	13

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.3.1.25 and 14.3.1.26; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.1.13
AE=adverse event; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SMQ=Standard MedDRA Query; SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for *Hypersensitivity*, *Anaphylactic reaction*, and *Extravasation* (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

2.7.4.2.1.5.1.2　安全性統合データセット

PB の全体群の 5%以上に発現した IRR を SOC 及び PT 別に示した（表 2.7.4-15）。

全体群では、85 名（25.8%）の被験者に IRR が認められた。IRR が認められた被験者の割合は PG1 と PG2 で同程度であった。PT 別で全体群の 5%以上に発現した IRR は注射部位紅斑［34 名（10.3%）］のみであった。

投与期間が 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上の被験者で IRR を 6 週間隔で解析した結果（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.12.2、14.3.1.12.3）、IRR が認められた被験者の割合は Week 1～6 が最も高かった。投与期間が 6 ヵ月以上の被験者では、Week 1～6 に IRR が認められた被験者は 18.2%で、それ以降の 6 週間隔での IRR の発現割合は 0～6.1%であった。投与期間が 12 ヵ月以上の被験者の結果も同様であった。

重篤又は Grade 3 以上の IRR は発現しなかった。重症度（最悪値）別では、IRR は Grade 1［68 名（20.7%）］又は Grade 2［17 名（5.2%）］であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.12.5、14.3.1.13）。

大部分の IRR は、臨床データカットオフ日までに消失した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.12.4）。

- 回復／消失：70 名（21.3%）
- 未回復／消失せず：5 名（1.5%）
- 回復傾向／消失傾向：1 名（0.3%）
- 欠測：9 名（2.7%）

ISR については、次項（2.7.4.2.1.5.2）に記載する。

表 2.7.4-15　SC Pooling Block：IRR（全体群の 5%以上）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)		PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)		PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Injection-related reaction	61 (26.0)	124	24 (25.5)	54	85 (25.8)	178
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (17.0)	75	17 (18.1)	46	57 (17.3)	121
注射部位紅斑	25 (10.6)	42	9 (9.6)	22	34 (10.3)	64

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.12.1
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants who reported ≥1 event; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for *Hypersensitivity*, *Anaphylactic reaction*, and *Extravasation* (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

2.7.4.2.1.5.2　局所性 Injection Site Reaction（ISR）

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。

2.7.4.2.1.5.2.1　1802 試験及び 1902 試験（IA1）

1802 試験及び 1902 試験について、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した局所性 ISR を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-16 に示す。

1802 試験では、ステージ A の被験者で ISR が 62 名（19.3%、264.3 件/100 PYFU）に発現した。ステージ B では、ISR はプラセボ群［7 名（6.4%、21.4 件/100 PYFU）］よりもエフガルチギモド PH20 SC 群［16 名（14.4%、38.8 件/100 PYFU）］で多く発現した。

1902 試験では、全体で 22 名（9.6%、34.9 件/100 PYFU）の被験者に ISR が発現した。ISR は 1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［4 名（4.0%、10.4 件/100 PYFU）］よりも 1802 Stage B PBO グループ［15 名（15.0%、49.2 件/100 PYFU）］で多く（5%以上の差）発現した。

1902 試験では、1802 Stage B PBO グループ（すなわち、エフガルチギモド PH20 SC の投与を再開した後）で ISR を発現した被験者の割合は 15 名（15.0%）で、1802 試験ステージ A（すなわち、初回エフガルチギモド PH20 SC 投与後）での発現割合［62 名（19.3%）］と同程度であった。

1802 Stage B PBO グループで ISR を発現した被験者の割合は、投与開始後最初の 3 ヵ月間が最も高く（13.0%）、4～6 ヵ月の期間では 3.1%に減少した。1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは、1902 試験の投与開始後最初の 3 ヵ月間に ISR を発現した被験者の割合は 3.0%で、その後の 4～6 ヵ月の期間に ISR を発現した被験者はいなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA, Table 14.3.1.16）。

Grade 3 以上又は重篤な ISR はなく、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至ったものはなかった。1802 試験ステージ A で 1 名（0.3%）の被験者が IRR（Grade 2 の注射部位発疹、治験薬との因果関係が否定できない）のためエフガルチギモド PH20 SC の投与を中止した。治験薬の投与中止に至ったその他の ISR は認められなかった。

1802 試験及び 1902 試験の ISR に関する詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.9 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.1.9 に示した。

表 2.7.4-16　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：局所性 ISR（いずれかの投与群で 5%以上）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Study ARGX-113-1802						Study ARGX-113-1902	
	Stage A		Stage B					
	Efgartigimod PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		Efgartigimod PH20 SC (N=111; PYFU=56.7)		Placebo (N=110; PYFU=42.1)		Total (N=228; PYFU=137.43)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Injection site reaction	62 (19.3)	124	16 (14.4)	22	7 (6.4)	9	22 (9.6)	48
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (19.3)	124	16 (14.4)	22	7 (6.4)	9	22 (9.6)	48
注射部位内出血	4 (1.2)	5	6 (5.4)	6	1 (0.9)	1	6 (2.6)	7
注射部位紅斑	33 (10.2)	53	6 (5.4)	6	0	…	7 (3.1)	14

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.3.1.33 and 14.3.1.34; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.1.17
AE=adverse event; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). Injection site reactions were defined as all AEs with MedDRA high-level term *Injection site reactions* regardless of the time of AE onset relative to an injection. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

2.7.4.2.1.5.2.2　安全性統合データセット

ISR は 84 名（25.5%）の被験者に発現した。全体群の 5%以上に発現した ISR 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（表 2.7.4-17）。注射部位紅斑は、3 ヵ月間隔のいずれかの時期に被験者の 5%以上に発現した唯一の ISR であった（表 2.7.4-18）。

Grade 3 以上又は重篤な ISR はなかった。重症度（最悪値）別では、ISR は Grade 1［71 名（21.6%）］又は Grade 2［13 名（4.0%）］であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.14.1、14.3.1.17.1）。

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 ISR は 77 名（23.4%）の被験者に認められた。エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った ISR は認められなかった。エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った注射部位発疹が 1 名の被験者に発現した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.14.1、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.1.9）。

ISR を発現した被験者の割合を 3 ヵ月間隔で解析した結果、投与開始から 3 ヵ月間が最も多く［73 名（22.2%）］、その後の 3 ヵ月間隔では減少した［範囲：0～17 名（6.8%）］（表 2.7.4-18 及び 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.14.2）。さらに、ISR の約半分は、エフガルチギモド PH20 SC の初回投与又は 2 回目の投与後に発現し、1802 試験ステージ A のエ

フガルチギモド PH20 SC の初回投与から ISR 発現までの時間の中央値（最小値, 最大値）は 12 日（1, 589）であった。また、エフガルチギモド PH20 SC 投与後 24 時間以内に発現した被験者は 72 名（21.9%）で、エフガルチギモド PH20 SC 投与後 24 時間を超えて発現した被験者は 12 名（3.6%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.20、14.3.1.18.1）。ISR の持続期間（日数）の要約については、5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.21 に示した。

ISR に対する治療が必要であった被験者は 16 名（4.9%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.19.1）。ほとんどの被験者［76 名（23.1%）］では ISR は臨床データカットオフ日までに消失した。3 名（0.9%）の被験者では、ISR［注射部位湿疹、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感（各 1 名）］は消失せず、5 名（1.5%）では転帰データが欠測していた（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.16.1）。

MedDRA SOC 及び PT 別の ISR の 3 ヵ月間隔の要約を 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS に以下のとおり示した：重症度（最悪値）Grade 別（Table 14.3.1.17.2）、転帰（最悪値）別（Table 14.3.1.16.2）、発現時期別（Table 14.3.1.18.2）、治療の有無別（Table 14.3.1.19.2）。全被験者及び投与期間が 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上の被験者のうち、ISR を発現した被験者数及び発現割合の 3 ヵ月間隔の集計は、5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.22、14.3.1.15.3、14.3.1.15.4 に示した。

表 2.7.4-17　SC Pooling Block：ISR（全体群の 5%以上）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235; PYFU=155.1)		PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94; PYFU=95.2)		PG3: Total pooled group (N=329; PYFU=250.3)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Injection site reaction	58 (24.7)	120	26 (27.7)	80	84 (25.5)	200
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (24.7)	120	26 (27.7)	80	84 (25.5)	200
注射部位紅斑	31 (13.2)	50	10 (10.6)	23	41 (12.5)	73
注射部位疼痛	13 (5.5)	22	4 (4.3)	4	17 (5.2)	26

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.15.1
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; PG=pooling group; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). Injection site reactions were defined as all AEs with MedDRA high-level term *Injection site reactions* regardless of the time of AE onset relative to an injection. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

表 2.7.4-18　SC Pooling Block：ISR（3 ヵ月間隔のいずれかの時期に 5%以上発現したもの）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	PG3: Total pooled group													
	0 to 3 months (N=329)		>3 to 6 months (N=249)		>6 to 9 months (N=161)		>9 to 12 months (N=129)		>12 to 15 months (N=96)		>15 to 18 months (N=76)		>18 to 21 months (N=49)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Injection site reaction	73 (22.2)	157	17 (6.8)	35	3 (1.9)	3	0	…	0	…	2 (2.6)	2	2 (4.1)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (22.2)	157	17 (6.8)	35	3 (1.9)	3	0	…	0	…	2 (2.6)	2	2 (4.1)	3
注射部位紅斑	38 (11.6)	62	3 (1.2)	7	2 (1.2)	2	0	…	0	…	0	…	1 (2.0)	2

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.15.2
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per 3-month interval; n=number of participants who reported ≥1 event; PG=pooling group; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: Unless specified, all AEs were treatment-emergent. AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). Injection site reactions were defined as all AEs with MedDRA high-level term *Injection site reactions* regardless of the time of AE onset relative to an injection. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years.

2.7.4.2.1.5.3　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）

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）」の有害事象を発現した 6 名の被験者のうち、5 名（1.5%）は PB の全体群の被験者に認められた。他の 1 名の被験者はエフガルチギモド PH20 SC の最終投与の 60 日超後に 1802 試験でプラセボ投与期間中に重篤な有害事象の脂肪腫を発現した。被験者ごとの有害事象の概要を、重篤な有害事象の叙述へのリンクとともに表 2.7.4-19 に示す。

被験者ごとの情報では、非重篤な有害事象である脂肪腫を発現した 4[redacted] 歳の被験者を除いて、全ての被験者が 60 歳を超えており、大部分（6 名中 5 名）が男性であった。4 名の被験者には有害事象と関連する既往歴があった。

重篤な有害事象は 4 件で、Grade 3 以上の有害事象は 3 件であった。1802 試験の無治療フォローアップ期間中に発現し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 との因果関係があるかもしれない（possibly related）と判断された。この被験者には有害事象と関連する前立腺腺腫の既往歴があった。さらに、非重篤で Grade 1 の脂肪腫 1 件は、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係があるかもしれない（possibly related）と判断された。

エフガルチギモド PH20 SC 初回投与（1802 試験又は 1902 試験のいずれかで）から有害事象発現までの期間の範囲は 90～309 日、エフガルチギモド PH20 SC 最終投与（1802 試験又は 1902 試験のいずれかで）から有害事象発現までの期間の範囲は 4～75 日であった。有害事象を発現するまでの、被験者のエフガルチギモド PH20 SC 投与回数の範囲は 7～45 回であった。

被験者の年齢カテゴリー及び関連する既往歴から想定すると、前立腺癌及び移行上皮癌の発生は珍しいことではない（Al-Husseini, 2019; Saginala, 2020; Bergengren, 2023; Bell, 2015）。

表 2.7.4-19 SC Pooling Block：MedDRA SOC の「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）」に含まれる有害事象の概要

Participant No. (Treatment)	PT	Age [a] (years) Sex (M/F)	Seriousness (Yes/No)	CTCAE severity	Number of days between the first/last dose of efgartigimod and the AE onset[b] Number of efgartigimod doses received	Duration (days)	Investigator causality assessment	Action concerning efgartigimod	Concomitant therapy started because of AE (Yes/No)	Out - come	Relevant medical history (Yes/No)
ARGX-113-1802											
0480024024 (Stage A - FU)	扁平上皮癌	6[redacted] M	Yes	Gr 2	90/13 12 doses	NA	Pos	Not applicable	No	nRec	Yes Prostatic adenoma
0070014208 (Stage B – EFG PH20)	前立腺癌	7[redacted] M	Yes	Gr 3	244/6 35 doses	>46	Not	Wit	No	nRec	Yes PSA increased (source: narrative)
0390024239 (Stage B – EFG PH20)	移行上皮癌	7[redacted] M	Yes	Gr 4	309/4 45 doses	>43	Not	Wit	No	nRec	Yes Urinary bladder polyp
0400001221 (Stage B – EFG PH20)	脂肪腫	4[redacted] M	No	Gr 1	146/6 21 doses	>219	Pos	No	No	nRec	No
3800008096 (Stage B – PBO)	脂肪腫	6[redacted] M	Yes	Gr 3	117/75 7 doses efgartigimod PH20 SC (Stage A) 10 doses placebo (Stage B)	4	Not	Int	Yes	Rec	No
ARGX-113-1902											
0490019544 (1802 Stage B EFG PH20 SC)	基底細胞癌	8[redacted] F	No	Gr 2	200/6 28 doses	23	Not	No	No	Rec	Yes Uterine leiomyoma, basal cell carcinoma (2 occurrences)

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Listing 16.2.7.1, Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Listing 16.2.7.1

AE=adverse event; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; F=female; FU=follow-up; Gr=grade; int=drug interrupted; M=male; NA=not available; No=dose not changed/no concomitant therapy started because of AE; Not=not related; nRec=not recovered; PBO=placebo; Pos=possibly related; PSA=prostate specific antigen; PT=Preferred Term; Rec=recovered; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); wit=drug withdrawn

AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022).

a) The age presented in the table is the one recorded at ARGX-113-1802 Stage A baseline

b) The first efgartigimod PH20 SC intake is the first dose in study ARGX-113-1802. The onset dates were calculated as AE start date – date of first/last efgartigimod administration before the AE occurred+ 1 day

2.7.4.2.1.5.4　副作用

エフガルチギモド PH20 SC を投与された CIDP 被験者の副作用プロファイルは、以下に示す評価方法により決定した。

（1） 有害事象の特定：1802 試験ステージ B のいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現し、プラセボ群よりエフガルチギモド PH20 SC 群で発現割合が高かった（2%以上の差）有害事象を特定する。さらに、曝露量で補正した有害事象の発現率も評価の際に考慮した。
（2） 医学的検討：（1）の基準に該当する有害事象を医学的に検討し、臨床的関連性及び生物学的妥当性を判断する。曝露量で補正した有害事象の発現率、重症度、発現時期、考えられる作用機序などを検討し、有害事象が副作用とみなされる基準を全て満たしているかどうかを判断した。
（3） 1802 試験ステージ A 及び 1902 試験の安全性データを検討し、副作用プロファイルを裏づける。

2.7.4.2.1.5.4.1　副作用の可能性がある事象の特定－統計学的基準

1802 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、1802 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 PH20 SC 群で発現割合が高かったものを特定するために、保守的に発現割合の差が 2%以上と設定した。

副作用の可能性がある事象として、上記 2 基準を満たす有害事象の PT は以下のとおりであった（表 2.7.4-5）。

- COVID-19：エフガルチギモド PH20 SC 群 19 名（17.1%）、プラセボ群 14 名（12.7%）
- 注射部位内出血：エフガルチギモド PH20 SC 群 6 名（5.4%）、プラセボ群 1 名（0.9%）
- 注射部位紅斑：エフガルチギモド PH20 SC 群 6 名（5.4%）、プラセボ群 0 名

2.7.4.2.1.5.4.2　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、臨床的関連性及び生物学的妥当性を判断し、それらの有害事象が CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の副作用であるかどうかを判定した。

COVID-19

1802 試験ステージ B での COVID-19 の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群がプラセボ群より約 5%高かったが、発現率はそれぞれ 35.3 件/100 PYFU 及び 33.3 件/100 PYFU と同程度であった。さらに、1802 試験ステージ A、1902 試験、PB の全体群では COVID-19 の発現率は低かった。

- 1802 試験ステージ A では、COVID-19 は 7 名（2.2%、17.1 件/100 PYFU）の被験者に発現した
- 1902 試験では、COVID-19 は 31 名（13.6%、22.6 件/100 PYFU）の被験者に発現した
- PB の全体群では、COVID-19 は 57 名（17.3%、24.0 件/100 PYFU）の被験者に発現した

PT 別のその他の COVID-19 関連有害事象の発現割合は、1802 試験ステージ B の投与群間で差は認められなかった（2%以下の差）。

COVID-19 関連有害事象に関する詳細は、2.7.4.2.1.4.4 特に注目すべき有害事象の安全性統合データセットでの COVID-19 関連有害事象に示した。

以上の情報から、COVID-19 は副作用とは判断されない。

注射部位内出血及び注射部位紅斑

ISR は、エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者で最も高頻度（5%以上）に認められた副作用として、エフガルチギモド PH20 SC 添付文書に既に記載されている。

2.7.4.2.1.5.4.3　結論

CIDP 被験者を対象にエフガルチギモド PH20 SC 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、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、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 AESI についても、被験者の叙述を作成した。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。これらの事象に関する被験者の安全性の叙述の一覧をリンクとともに表 2.7.4-20 に示す。

表 2.7.4-20　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の叙述

Study	Participant identifier	Stage/ Group	Type	MedDRA Preferred Term	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
ARGX-113-1802	0010032048	Stage A	SAE AESI CTCAE grade ≥3 AE leading to discontinuation of IMP	ＣＯＶＩＤ－１９	argx-113-1802-crf-0010032-048	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0010032048
	0010052478	Run-In	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0010052-478	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0010052478
	0010061084	Stage A	Death SAE AE leading to discontinuation of IMP	心停止	argx-113-1802-crf-0010061-084	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0010061084
			SAE AESI CTCAE grade ≥3	ＣＯＶＩＤ－１９の疑い		
	0010066003	Stage B placebo	AESI CTCAE grade ≥3	創傷感染	argx-113-1802-crf-0010066-003	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0010066003
	0010071675	Stage A	SAE	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0010071-675	ARGX-113-1802 CSR, Erratum 2, 0010071675
	0010147584	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0010147-584	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0010147584
	0070014208	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE AE leading to discontinuation of IMP	前立腺癌	argx-113-1802-crf-0070014-208	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0070014208
	0070017058	Stage A	AE leading to discontinuation of IMP	そう痒症	argx-113-1802-crf-0070017-058	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0070017058
	0070019065	Stage A	SAE AESI CTCAE grade ≥3 AE leading to discontinuation of IMP	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	argx-113-1802-crf-0070019-065	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0070019065
	0070023216	Stage A	SAE	尿路結石	argx-113-1802-crf-	ARGX-113-1802

Study	Participant identifier	Stage/ Group	Type	MedDRA Preferred Term	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
					0070023-216	CSR, Section 14.3, Table 54, 0070023216
	0320019222	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0320019-222	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0320019222
	0320022668	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0320022-668	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0320022668
	0330013140	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	四肢不全麻痺	argx-113-1802-crf-0330013-140	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0330013140
	0330021405	Stage A	SAE AESI CTCAE grade ≥3	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	argx-113-1802-crf-0330021-405	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0330021405
	0330024167	Stage A	AE leading to discontinuation of IMP	筋力低下	argx-113-1802-crf-0330024-167	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0330024167
	0390024239	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE AE leading to discontinuation of IMP	移行上皮癌	argx-113-1802-crf-0390024-239	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0390024239
			SAE	尿道狭窄		
			SAE	膀胱ポリープ		
	0430008253	Stage B placebo	SAE	片耳難聴	argx-113-1802-crf-0430008-253	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0430008253
	0430008313	Stage A	Death SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0430008-313	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0430008313
	0430008389	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0430008-389	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0430008389
	0430008516	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0430008-516	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3,

Study	Participant identifier	Stage/ Group	Type	MedDRA Preferred Term	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
						Table 54, 0430008516
	0440015400	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0440015-400	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0440015400
	0440016284	Stage A	AE leading to discontinuation of IMP	注射部位発疹	argx-113-1802-crf-0440016-284	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0440016284
	0440016354	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0440016-354	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0440016354
	0440016490	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0440016-490	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0440016490
	0440017610	Stage A	AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0440017-610	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0440017610
	0440018500	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0440018-500	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0440018500
	0440018513	Run-In	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0440018-513	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0440018513
	0450001380	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0450001-380	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0450001380
	0450001636	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0450001-636	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0450001636
	0450003558	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	胆石症	argx-113-1802-crf-0450003-558	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0450003558
	0480022274	Stage A	AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根	argx-113-1802-crf-0480022-274	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3,

Study	Participant identifier	Stage/ Group	Type	MedDRA Preferred Term	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
				ニューロパチー		Table 54, 0480022274
	0480024024	Stage A	SAE	皮膚有棘細胞癌	argx-113-1802-crf-0480024-024	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0480024024
	0480024036	Stage B placebo	Death SAE AESI CTCAE grade ≥3 AE leading to discontinuation of IMP	肺炎	argx-113-1802-crf-0480024-036	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0480024036
	0480024092	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	足骨折	argx-113-1802-crf-0480024-092	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0480024092
	0810065549	Stage B placebo	SAE AESI CTCAE grade ≥3	肺炎	argx-113-1802-crf-0810065-549	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0810065549
			SAE	脱水		
	0860031442	Stage B placebo	SAE	膜性糸球体腎炎	argx-113-1802-crf-0860031-442	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0860031442
	0860031515	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	脳振盪	argx-113-1802-crf-0860031-515	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0860031515
	0860032622	Screening	SAE	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0860032-622	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0860032622
	0860046335	Stage A	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0860046-335	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0860046335
	0860048296	Stage B placebo	SAE	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1802-crf-0860048-296	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 0860048296
	3800008096	Stage B placebo	SAE	脂肪腫	argx-113-1802-crf-3800008-096	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 3800008096

Study	Participant identifier	Stage/ Group	Type	MedDRA Preferred Term	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	3800013128	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE AESI CTCAE grade ≥3 AE leading to discontinuation of IMP	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	argx-113-1802-crf-3800013-128	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 3800013128
	9950005406	Stage B placebo	SAE AESI CTCAE grade ≥3	虫垂炎	argx-113-1802-crf-9950005-406	ARGX-113-1802 CSR, Section 14.3, Table 54, 9950005406
ARGX-113-1902	0010009172	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	転倒	argx-113-1902-crf-0010009-172	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0010009172
			SAE	挫傷		
	0010015204	Stage B placebo	SAE	急性腎障害	argx-113-1902-crf-0010015-204	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0010015204
			SAE AESI CTCAE grade ≥3	尿路感染		
	0010023176	Stage B placebo	SAE AESI CTCAE grade ≥3	肺炎	argx-113-1902-crf-0010023-176	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0010023176
	0010066003	Stage B placebo	SAE AESI CTCAE grade ≥3 AE leading to discontinuation of IMP	ＣＯＶＩＤ－１９	argx-113-1902-crf-0010066-003	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0010066003
			SAE	気管狭窄		
			SAE AESI CTCAE grade ≥3	創傷感染		
	0010066258	Stage B placebo	AE leading to discontinuation of IMP	無力症	argx-113-1902-crf-0010066-258	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0010066258
			AE leading to discontinuation of IMP	眼運動障害		
	0010190648	Run-In/Stage A	SAE AESI CTCAE grade ≥3	ＣＯＶＩＤ－１９	argx-113-1902-crf-0010190-648	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0010190648
			SAE	無力症		
			SAE	転倒		
	0440018557	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1902-crf-0440018-557	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0440018557

Study	Participant identifier	Stage/ Group	Type	MedDRA Preferred Term	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	0480018009	Stage B placebo	SAE	事故	argx-113-1902-crf-0480018-009	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0480018009
			SAE	胸骨骨折		
			SAE	肋骨骨折		
			SAE	外傷性血腫		
	0860045314	Stage B placebo	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1902-crf-0860045-314	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0860045314
	0860028278	Stage B placebo	SAE AE leading to discontinuation of IMP	脳神経障害	argx-113-1902-crf-0860028-278	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0860028278
			SAE	痙攣発作		
	0860028303	Stage B placebo	SAE AE leading to discontinuation of IMP	肝機能異常	argx-113-1902-crf-0860028-303	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0860028303
	0480018018	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	鼡径ヘルニア	argx-113-1902-crf-0480018-018	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0480018018
	0480024092	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	橈骨骨折	argx-113-1902-crf-0480024-092	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0480024092
	9950004005	Stage B placebo	SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1902-crf-9950004-005	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 9950004005
	0860047533	Stage B placebo	SAE AESI CTCAE grade ≥3	ＣＯＶＩＤ－１９	argx-113-1902-crf-0860047-533	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0860047533
			SAE	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		
			SAE	心筋症		
	0860048297	Stage B placebo	Death SAE AE leading to discontinuation of IMP	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (3 events)	argx-113-1902-crf-0860048-297	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0860048297

Study	Participant identifier	Stage/ Group	Type	MedDRA Preferred Term	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	0860028351	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	argx-113-1902-crf-0860028-351	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0860028351
	0860034325	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	下肢骨折	argx-113-1902-crf-0860034-325	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 0860034325
	3590008601	Run-In/Stage A	SAE	心房細動	argx-113-1902-crf-3590008-601	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 3590008601
	3800008096	Stage B placebo	SAE AE leading to discontinuation of IMP	リンパ節炎	argx-113-1902-crf-3800008-096	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 3800008096
	9950003019	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	不安定狭心症	argx-113-1902-crf-9950003-019	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 9950003019
	9950020333	Stage B efgartigimod PH20 SC	SAE	良性前立腺肥大症	argx-113-1902-crf-9950020-333	ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 14.3, Table 22, 9950020333

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, and Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF=electronic case report form; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA1=interim analysis 1; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly)
AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022).

2.7.4.2.3 gMG 被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC 投与時の補足安全性情報

gMG 被験者を対象にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回、計 4 回の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）。gMG SC CTD 2.7.4（臨床データカットオフ日：2022 年 3 月 2 日）に記載したエフガルチギモド PH20 SC 臨床試験の主要な安全性の結果は以下のとおりである。

死亡	gMG を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床プログラムで、死亡に至った有害事象が 2 名の被験者に 2 件発現した。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。 注：2022 年 12 月 1 日の臨床データカットオフ日までに gMG を対象とした 2002 試験でさらに 2 名の被験者に死亡に至った有害事象が発現した。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（gMG SC CTD 2.7.4.6.2）。	gMG SC CTD 2.7.4.2.1.2 ARGX-113-2002-IA2 Topline Results
有害事象	gMG 被験者を対象としてエフガルチギモド PH20 SC を投与した試験で、ほとんどの有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。	gMG SC CTD 2.7.4.2.1
	エフガルチギモドの長期投与及び投与サイクルを繰り返しても、AESI を含め、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 SC CTD 2.7.4.2.1
	gMG 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、アナフィラキシー反応及び重度の過敏症は認められなかった。	gMG SC CTD 2.7.4.2.1.5.1.1 及び 2.7.4.2.1.5.2
AESI：感染症	全体で被験者の 33.9%に 1 件以上の AESI が発現した。エフガルチギモド PH20 SC 投与を受けた被験者で最も発現割合が高かった感染症（被験者の 4%以上）は、COVID-19、上咽頭炎及び上気道感染であった。 感染症の種類は、gMG 患者が通常罹患しやすい感染症（Kassardjian, 2020）と異なることはなかった。 ほとんどの感染症は Grade 1 又は 2 で、治験薬の投与中止に至った感染症はなかった。	gMG SC CTD 2.7.4.2.1.4.4.1
ISR	ISR の重症度は Grade 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至った ISR はなかった。大部分は投与後 24 時間以内に発現し、処置なく消失した。ISR の発現割合は、投与サイクルを繰り返すごとに減少した。	gMG SC CTD 2.7.4.2.1.5.2
副作用	エフガルチギモドの副作用プロファイルは、gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の二重盲検プラセボ対照試験（1704 試験）の結果に基づいて検討し、エフガルチギモド PH20 SC 添付文書に記載している。 gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC に基づく追加の副作用は、SC 製剤と IV 製剤を直接比較した 2001 試験に基づき決定した。 エフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者で最も発現割合が高く（被験者の 10%以上）、SC 製剤に特異的に認められた副作用は ISR で、注射部位発疹、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位疼痛が含まれた。	エフガルチギモド PH20 SC 添付文書 gMG SC CTD 2.7.4.2.1.5.4
特別な	gMG 被験者では、エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロ	gMG SC CTD

患者集団	ファイルに対する、性別、年齢、及び人種による臨床的に意味のある影響は認められなかった。	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 PH20 SC 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 SC CTD 2.7.4.3.3.1、2.7.4.4.1.3.1、2.7.4.4.2.3.1

2.7.4.3　臨床検査値の評価

IgG と血清アルブミンは FcRn に結合し、再利用される。エフガルチギモド以外の FcRn アンタゴニストはアルブミン濃度を減少させる。エフガルチギモドは FcRn のアルブミン結合部位とは異なる部位で FcRn に結合する。そのため、エフガルチギモドはアルブミンの濃度に影響を及ぼさないと予想される（gMG IV CTD 2.4.2.2 参照）。gMG 患者を対象としたエフガルチギモド臨床開発プログラムではアルブミン濃度をモニターした。その結果、エフガルチギモドはアルブミン濃度を減少させなかった（エフガルチギモド PH20 SC 添付文書）。CIDP 患者を対象とした試験で、臨床的に問題となる血清アルブミン濃度の減少は認められなかった。

2.7.4.3.1　1802 試験及び 1902 試験

1802 試験及び 1902 試験について、ベースラインから Grade 3 以上の異常値への変動を表 2.7.4-21 に示す。

2.7.4.3.1.1　1802 試験

1802 試験では、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査のパラメータの平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化は認められなかった。

エフガルチギモド PH20 SC 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。

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一貫して増加したが、これらは臨床的に意味のある増加ではなかった。

血清アルブミン濃度の平均値（標準偏差）は、ベースライン［45.260 g/L（3.5113）］から、ステージ A の最終評価時［50.681 g/L（4.6583）］まで増加し、ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 5.437 g/L（3.7752）であった。ステージ B ではエフガルチギモド PH20 SC 投与の継続により、血清アルブミン濃度の平均値はさらに増加し、Week 12 には 52.825 g/L（3.5623）となり、それ以降は Week 48 まで安定していた。無治療フォローアップ期間中、アルブミン濃度の平均値は 48.000 g/L（6.1914）に減少した。エフガルチギモド PH20 SC 群でのアルブミンの増加は、臨床的に意味のあるものではなかった。

ステージ B のプラセボ群では、血清アルブミンの平均値（標準偏差）は Week 12 までにステージ A ベースラインと同程度の値に戻り［45.816 g/L（3.3334）］、その後は安定していた。

ベースラインから Grade 3 以上の臨床検査値異常値の変動は、ステージ A では最大 4 名（1.3%）の被験者に認められ（低ナトリウム血症及び好中球数減少）、ステージ B ではいずれかの投与群の 1 名に認められた。

ステージ B では、正常ベースライン値から異常値への変動が、エフガルチギモド PH20 SC 群でプラセボ群と比較して高頻度（投与群間差 5%以上）に認められ、カルシウムの正常値から高値への変動はエフガルチギモド PH20 SC 群 14 名（12.7%）対プラセボ群 0 名、平均赤血球ヘモグロビン濃度の正常値から低値への変動はそれぞれ 26 名（23.9%）対 17 名（16.2%）に認められた。しかし、これらの変動は臨床的に意味のあるものではなく、有害事象としては報告されなかった。

1802 試験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。

1802 試験の臨床検査値の評価に関する詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.2 に示した。

2.7.4.3.1.2　1902 試験（IA1）

1902 試験では、血液生化学検査及び血液学的検査のパラメータの平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化は認められなかった。

エフガルチギモド PH20 SC 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。エフガルチギモド PH20 SC 投与に伴い血清アルブミン濃度の平均値は一貫して増加したが、これらは臨床的に意味のある増加ではなかった。1802 Stage B PBO グループでは、アルブミン値の平均値（標準偏差）は、ベースラインの 47.125 g/L（3.5527）から Week 12 までに 52.779 g/L（4.1064）に増加し、投与終了時まで安定していた。1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは、アルブミン値のベースラインの平均値（標準偏差）は 52.610 g/L（4.3148）で、エフガルチギモド PH20 SC 投与中は安定していた。無治療フォローアップ期間中のアルブミン値の平均値（標準偏差）は、1802 Stage B PBO グループではベースライン付近［46.700 g/L（2.2373）］に減少し、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは 49.000 g/L（8.2462）に減少した（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.2.1）。

1902 試験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（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Listing 16.2.8.1）。

1902 試験の被験者全体で、ベースラインから Grade 3 以上の臨床検査値異常値の変動は、Grade 3 以上の GGT 増加が全体（いずれも 1802 Stage B PBO グループ）で 2 名（0.9%）の被験者に発現したことを除き、それぞれ 1 名の被験者で認められた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.2.3）。

1902 試験での臨床検査値の評価に関する詳細については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.2 に示した。

表 2.7.4-21　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常（最悪値）（SAF）

	Study ARGX-113-1802						Study ARGX-113-1902	
	Stage A		Stage B					
	EFG PH20 SC (N=322)		EFG PH20 SC (N=111)		PBO PH20 SC (N=110)		Total (N=228)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Clinical chemistry								
Alanine aminotransferase increased	1/320	0.3	0	…	0	…	1/225	0.4
Grade 3	0	…	0	…	0	…	1/225	0.4
Grade 4	1/320	0.3	0	…	0	…	0	…
Aspartate aminotransferase increased	1/320	0.3	0	…	0	…	1/225	0.4
Grade 3	1/320	0.3	0	…	0	…	1/225	0.4
GGT increased	0	…	0	…	0	…	2/224	0.9
Grade 3	0	…	0	…	0	…	1/224	0.4
Grade 4	0	…	0	…	0	…	1/224	0.4
Hyperkalemia	1/320	0.3	1/110	0.9	0	…	0	…
Grade 3	1/320	0.3	1/110	0.9	0	…	0	…
Hypernatremia	1/320	0.3	0	…	0	…	0	…
Grade 4	1/320	0.3	0	…	0	…	0	…
Hypokalemia	1/320	0.3	0	…	0	…	0	…
Grade 3	1/320	0.3	0	…	0	…	0	…
Hyponatremia	4/320	1.3	1/110	0.9	0	…	0	…
Grade 3	4/320	1.3	1/110	0.9	0	…	0	…
Hematology								
Activated partial thromboplastin time prolonged	2/319	0.6	0	…	0	…	0	…
Grade 3	2/319	0.6	0	…	0	…	0	…
Lymphocyte count decreased	2/320	0.6	0	…	0	…	0	…
Grade 3	1/320	0.3	0	…	0	…	0	…
Grade 4	1/320	0.3	0	…	0	…	0	…
Neutrophil count decreased	4/320	1.3	1/109	0.9	1/105	1.0	1/223	0.4
Grade 3	4/320	1.3	1/109	0.9	0	…	0	…
Grade 4	0	…	0	…	1/105	1.0	1/223	0.4
White blood cell decreased	0	…	0	…	1/105	1.0	0	…
Grade 3	0	…	0	…	1/105	1.0	0	…

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.3.2.5 and 14.3.2.6; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Table 14.3.2.3

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; Na=number of participants in the analysis set and treatment group with data for the parameter; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

Note: Unless specified, all clinical laboratory abnormalities were treatment-emergent. The worst-case abnormality is defined as the highest/lowest abnormal post-baseline value that was not present at baseline, considering all post-baseline assessments (including unscheduled assessments).

2.7.4.3.2　安全性統合データセット

安全性統合データセットでは、血液生化学検査及び血液学的検査のパラメータの平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常（最悪値）を表 2.7.4-22 に示す。Grade 3 の臨床検査値異常（最悪値）は最大で 5 名（1.5%未満）に認められ、Grade 4 の臨床検査値異常（最悪値）は 1 名（0.3%）を超えて発現することはなかった。Grade 4 の臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、GGT 増加、高ナトリウム血症、白血球分画：リンパ球数減少、白血球分画：好中球数減少であった。

安全性統合データセットでの、ベースラインと比較した臨床検査値異常（最悪値）及びベースラインと比較した臨床検査値異常の Grade（最悪値）のクロス集計データを 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.2.1、14.3.2.2 に示す。

Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 4 の GGT 増加が 1 名（0.3%）の被験者に認められ、重篤な有害事象である肝機能異常として報告された（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.3.1）。この被験者は総胆管結石症に対する外科的処置を受け、回復した。この事象を記述した安全性の叙述の一覧をリンクとともに表 2.7.4-20 に示す。

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。

表 2.7.4-22 SC Pooling Block：CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常（最悪値）（SAF）

	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235)		PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94)		PG3: Total pooled group (N=329)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Clinical chemistry						
Alanine aminotransferase increased	1/231	0.4	1/94	1.1	2/325	0.6
Grade 3	0	…	1/94	1.1	1/325	0.3
Grade 4	1/231	0.4	0	…	1/325	0.3
Aspartate aminotransferase increased	1/231	0.4	1/94	1.1	2/325	0.6
Grade 3	1/231	0.4	1/94	1.1	2/325	0.6
GGT increased	0	…	1/94	1.1	1/325	0.3
Grade 4	0	…	1/94	1.1	1/325	0.3
Hyperkalemia	2/231	0.9	0	…	2/325	0.6
Grade 3	2/231	0.9	0	…	2/325	0.6
Hypernatremia	0	…	1/94	1.1	1/325	0.3
Grade 4	0	…	1/94	1.1	1/325	0.3
Hypokalemia	1/231	0.4	0	…	1/325	0.3
Grade 3	1/231	0.4	0	…	1/325	0.3
Hyponatremia	5/231	2.2	0	…	5/325	1.5
Grade 3	5/231	2.2	0	…	5/325	1.5
Hematology						
Coagulation: activated partial thromboplastin time prolonged	1/230	0.4	1/94	1.1	2/324	0.6
Grade 3	1/230	0.4	1/94	1.1	2/324	0.6
Differential: lymphocyte count decreased	1/231	0.4	1/94	1.1	2/325	0.6
Grade 3	0	…	1/94	1.1	1/325	0.3
Grade 4	1/231	0.4	0		1/325	0.3
Differential: neutrophil count decreased	5/231	2.2	1/94	1.1	6/325	1.8
Grade 3	4/231	1.7	1/94	1.1	5/325	1.5
Grade 4	1/231	0.4	0	…	1/325	0.3

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.2.2
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; efgartigimod PH20 SC (only)=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1802 Stage B and ARGX-113-1902; GGT=gamma-glutamyl transferase; ISS=integrated summary of safety; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; Na=number of participants in the analysis set and pooling group with data for the parameter; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: Unless specified, all clinical laboratory abnormalities were treatment-emergent. The worst-case abnormality is defined as the highest/lowest abnormal post-baseline value that was not present at baseline, considering all post-baseline assessments (including unscheduled assessments).

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

治験担当医師が臨床的に重要と判断した、バイタルサイン、心電図及び身体検査に関連する新たな異常所見又は既存の状態の悪化は全て有害事象として報告した。

2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体検査

2.7.4.4.1.1　1802 試験及び 1902 試験

2.7.4.4.1.1.1　1802 試験

1802 試験では、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧又は体温）の実測値の平均値又はベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

ステージ B では、治験薬投与後に認められた収縮期血圧の正常ベースライン値から異常高値への変動は、エフガルチギモド PH20 SC 群ではプラセボ群よりも高頻度（5%以上の差）に認められた［それぞれ 13 名（11.7%）及び 7 名（6.4%）］。治験薬投与後に認められた拡張期血圧の正常ベースライン値から異常高値への変動は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でそれぞれ 14 名（12.6%）及び 14 名（12.8%）の被験者に認められた。

1802 試験でのバイタルサイン及び身体検査の測定値に関する追加情報については、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Sections 11.2.3.1、11.2.3.3 に示した。

2.7.4.4.1.1.2　1902 試験（IA1）

1902 試験では、心拍数及び体温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。

治験薬投与後に認められた収縮期血圧及び拡張期血圧の変動は、投与グループ間で顕著な差異（5%以上の差）は認められず、1802 Stage B EFG PH20 SC グループでの収縮期血圧及び拡張期血圧の変動はそれぞれ 8 名（8.2%）及び 9 名（9.3%）、1802 Stage B PBO グループではそれぞれ 6 名（6.1%）及び 10 名（10.1%）の被験者に認められた。

1902 試験でのバイタルサイン及び身体検査の測定値に関する追加情報については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Sections 11.2.3.1、11.2.3.3 をそれぞれ参照。

2.7.4.4.1.2　安全性統合データセット

安全性統合データセットでの、ベースライン値に対するバイタルサイン異常のクロス集計結果を、5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.3.1 に示した。

心拍数及び体温に臨床的に意味のある変化は認められなかった。治験薬投与後に認められた収縮期血圧及び拡張期血圧の高値への変動は、それぞれ 30 名（12.9%）及び 48 名（20.7%）の被験者で報告された。これらは臨床的に意味のある変動ではなかった。

全体群で、高血圧［6 名（1.8%）］及び血圧上昇［3 名（0.9%）］の有害事象が報告された。これらの有害事象はいずれも非重篤であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.2.1、14.3.1.3.1）。

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　1802 試験及び 1902 試験

1802 試験及び 1902 試験の心電図パラメータの異常（最悪値）を表 2.7.4-23 に示した。

2.7.4.4.2.1.1　1802 試験

1802 試験では、心電図パラメータの実測値の平均値又はベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

試験期間中、QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。ステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 群の 1 名の被験者に QTcF 間隔のベースラインから 60 ms 超の延長が認められた。

ステージ B では、PR 間隔の延長（220 ms 超）がエフガルチギモド PH20 SC 群［6 名（5.6%）］でプラセボ群［0 名］よりも高頻度に発現した（5%以上の差）。その他の異常の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群で同程度（5%未満の差）であった。

1802 試験での心電図の詳細については、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.3.2 に示した。

2.7.4.4.2.1.2　1902 試験（IA1）

1902 試験では、QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。1802 Stage B PBO グループの被験者 1 名（1.1%）に、QTcF 間隔のベースラインから 60 ms 超の延長が認められた。

1902 試験での心電図の詳細については、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.3.2 に示した。

表 2.7.4-23　1802 試験及び 1902 試験（IA1）：心電図パラメータ異常（最悪値）（SAF）

	Study ARGX-113-1802						Study ARGX-113-1902	
	Stage A		Stage B					
	Efgartigimod PH20 SC (N=322)		Efgartigimod PH20 SC (N=111)		Placebo (N=110)		Total (N=228)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Heart rate (bpm)								
Low (<40)	0	…	0	…	0	…	0	…
High (>100)	2/302	0.7	4/110	3.6	3/106	2.8	2/223	0.9
PR interval (ms)								
Low (<120)	1/296	0.3	4/107	3.7	3/105	2.9	3/218	1.4
High (>220)	3/296	1.0	6/107	5.6	0	…	3/218	1.4
QRS duration (ms)								
High (>120)	1/302	0.3	1/110	0.9	1/106	0.9	1/223	0.4
QTcF interval (ms)								
>450 to 480	3/302	1.0	4/110	3.6	4/106	3.8	5/223	2.2
>480 to 500	0	…	3/110	2.7	0	…	2/223	0.9
> 500	0	…	0	…	0	…	0	…
Change from baseline >30 to 60	7/302	2.3	2/109	1.8	6/100	6.0	11/215	5.1
Change from baseline >60	0	…	1/109	0.9	0	…	1/215	0.5

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Tables 14.3.4.3, 14.3.4.5, 14.3.4.4, and 14.3.4.6; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3
bpm=beats per minute; CSR=clinical study report; ECG=electrocardiogram; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; ms=milliseconds; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; Na=number of participants in the analysis set and treatment group with data for the parameter; PR=PR interval;

QRS=duration of ventricular depolarization; QTcF=Fridericia's corrected QT interval; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: Unless specified, all ECG abnormalities were treatment-emergent. The most severe abnormality is defined as the highest and/or the lowest abnormal post-baseline value that was not present at baseline, considering all post-baseline assessments (including unscheduled assessments).

2.7.4.4.2.2　安全性統合データセット

安全性統合データセットでの心電図パラメータ異常（最悪値）を表 2.7.4-24 に示す。

エフガルチギモド PH20 SC 投与による心電図パラメータの臨床的に意味のある影響は認められなかった。

QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。1 名（0.3%）の被験者に QTcF 間隔のベースラインから 60 ms 超の延長が認められた。

表 2.7.4-24　SC Pooling Block：心電図パラメータ異常（最悪値）（SAF）

	PG1: Efgartigimod PH20 SC (only) (N=235)		PG2: Efgartigimod PH20 SC (PBO PH20 SC) (N=94)		PG3: Total pooled group (N=329)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
HR (bpm)						
Low (<40)	0	…	0	…	0	…
High (>100)	5/219	2.3	4/94	4.3	9/313	2.9
PR (ms)						
Low (<120)	4/216	1.9	3/92	3.3	7/308	2.3
High (>220)	9/216	4.2	0		9/308	2.9
QRS duration (ms)						
High (>120)	2/219	0.9	1/94	1.1	3/313	1.0
QTcF (ms)						
>450 to 480	9/219	4.1	2/94	2.1	11/313	3.5
>480 to 500	2/219	0.9	2/94	2.1	4/313	1.3
>500	0	…	0	…	0	…
Change from baseline >30 to 60	12/219	5.5	9/94	9.6	21/313	6.7
Change from baseline >60	1/219	0.5	0	…	1/313	0.3

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Tables 14.3.4.1 and 14.3.4.2
bpm=beats per minute; ECG=electrocardiogram; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; efgartigimod PH20 SC (only)=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1802 Stage B and ARGX-113-1902; HR=heart rate; ISS=integrated summary of safety; ms=milliseconds; N=number of participants in the safety analysis set per pooling group; n=number of participants who reported ≥1 event; Na=number of participants in the analysis set and pooling group with data for the parameter; PBO=placebo; PBO PH20 SC=participants who received placebo during Stage B of ARGX-113-1802 and reinitiated efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-1902; PG=pooling group; PR=PR interval; PYFU=participant years of follow-up; QRS=duration of ventricular depolarization; QTcF=Fridericia's corrected QT interval; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: Unless specified, all ECG abnormalities were treatment-emergent. The most severe treatment-emergent abnormality is defined as the highest and/or the lowest abnormal post-baseline value that was not present at baseline, considering all post-baseline assessments (including unscheduled assessments).

2.7.4.4.3　自殺傾向

試験期間中の各来院時に、被験者に PHQ-9 の以下の質問に回答するよう依頼した：「Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by thoughts that you would be better off dead, or

of hurting yourself in some way?」。PHQ-9 の回答の選択肢は、「not at all」、「several days」、「more than half the days」又は「nearly every day」に限られていた。

2.7.4.4.3.1　1802 試験及び 1902 試験

2.7.4.4.3.1.1　1802 試験

ステージ A 期間中、ステージ A ベースラインで過去 2 週間に自殺思考が数日間認められた（「several days」と回答）被験者 6 名（1.9%）を含め、被験者の大多数［304 名（94.7%)］に自殺思考は認められなかった（「not at all」と回答)。全体で、ステージ A 期間中にステージ A ベースラインから自殺思考の悪化が 1 回以上認められた被験者は 7 名（2.2%）であった。

ステージ B 期間中、被験者の大多数［エフガルチギモド PH20 SC 群 108 名（97.3%）及びプラセボ群 103 名（94.5%)］では、自殺思考は認められなかった（「not at all」と回答)。全体で、ステージ B 期間中にステージ B ベースラインから自殺思考の悪化が 1 回以上認められた被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群 2 名（1.8%)、プラセボ群 6 名（5.5%）であった。

1802 試験での自殺傾向の評価に関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.2.3.4 に示した。

2.7.4.4.3.1.2　1902 試験（IA1）

被験者の大多数［215 名（97.7%)］では自殺思考は認められなかった（「not at all」と回答)。

1802 Stage B PBO グループの被験者 1 名（0.5%）は、ベースラインでは過去 2 週間に自殺思考は認められなかったが、試験期間中に、過去 2 週間に自殺思考が半数を超える日に認められた（「more than half the days」と回答）と 1 回以上回答した。

1902 試験での自殺傾向の評価に関する詳細は、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 11.2.3.4 に示した。

自殺傾向の評価について、統合解析は行わなかった。

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により評価した。

- 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
- 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
- ベースラインの体重カテゴリー：50 kg 未満／50 kg 以上 75 kg 未満／75 kg 以上 100 kg 未満／100 kg 以上 125 kg 未満／125 kg 以上
- ベースラインの BMI カテゴリー：低体重：18.5 kg/m^2 未満／普通体重：18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／過体重：25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／肥満：30 kg/m^2 以上

本概要では、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。データソースの概要を表形式で 2.7.4.8.4 付録 4 に示す。

部分集団解析の結果は、一部の部分集団［黒人又はアフリカ系アメリカ人（4 名）、「その他」の人種（7 名）、体重 125 kg 以上（3 名）、体重 50 kg 未満（12 名）、BMI 18.5 kg/m^2 未満（7 名）］の被験者数が少なかったことから、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、母集団 PK/PD モデルで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並びに腎機能及び肝機能マーカーの潜在的影響を評価した。このモデルは、健康被験者並びに gMG 及び CIDP 被験者のデータを用いて作成された（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD）。2.7.4.5.1.5.1 を参照。

2.7.4.5.1.1　年齢

CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性に、年齢カテゴリー別による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を検討したところ（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.5、14.1.2.2.5）、被験者の大半は 18 歳以上 65 歳未満［253 名（76.9%）］であり、この年齢カテゴリー内の被験者の大半が男性［158 名（62.5%）］であった。全体で 65 歳以上は 76 名（23.1%）であった。この年齢カテゴリー内の被験者の大部分は男性［54 名（71.1%）］であった。

1802 試験ステージ A ベースラインの CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、18 歳以上 65 歳未満のカテゴリー［2.93 年（0.0, 46.1）］では、65 歳以上のカテゴリー［2.75 年（0.0, 30.8）］と同程度であった。スクリーニング時に IVIg 又は SCIg による CIDP 治療歴のある被験者は、18 歳以上 65 歳未満では 133 名（52.6%）、65 歳以上では 35 名（46.1%）で、副腎皮質ステロイド治療歴のある被験者は 18 歳以上 65 歳未満では 49 名（19.4%）、65 歳以上では 16 名（21.1%）であった。全体で、スクリーニング時に CIDP 治療歴がない未治療の被験者は、18 歳以上 65 歳未満では 71 名（28.1%）、65 歳以上では 25 名（32.9%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.2.5）。

投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、18 歳以上 65 歳未満では 21.0 週間（1, 152）、65 歳以上では 15.0 週間（1, 142）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.5）。

全体で、1 件以上の有害事象を発現した被験者は、18 歳以上 65 歳未満では 209 名（82.6%）、65 歳以上では 59 名（77.6%）であった。いずれかの部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象を、有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別に表 2.7.4-25 に示す。PT 別では、年齢カテゴリー別部分集団で発現割合に 10%以上の差が見られた有害事象はなかった。

エフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後までに発現した、死亡に至った 3 件の重篤な有害事象のうち、2 件は 18 歳以上 65 歳未満、1 件は 65 歳以上の被験者に発現した。

有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT で、年齢カテゴリー間の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。

表 2.7.4-25　いずれかの年齢カテゴリー別部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別）

	18 to <65 years (N=253) n (%)	**≥65 years (N=76) N (%)**
AEs by category		
≥1 Treatment-related AE	126 (49.8)	22 (28.9)
≥1 Procedure-related AE	41 (16.2)	4 (5.3)
≥1 AESI	111 (43.9)	23 (30.3)
≥1 Injection-site reaction	71 (28.1)	13 (17.1)
≥1 Injection-related reaction	75 (29.6)	10 (13.2)
AEs by MedDRA SOC and PT		
一般・全身障害および投与部位の状態	92 (36.4)	17 (22.4)
感染症および寄生虫症	111 (43.9)	23 (30.3)
神経系障害	63 (24.9)	11 (14.5)

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Tables 14.3.1.1.7 and 14.3.1.2.7
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; ISS=integrated summary of safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per subgroup; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

2.7.4.5.1.2　性別

CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性に、男女別による臨床的に意味のある差は認められなかった。

PB の全体群では、男性 212 名（64.4%）、女性 117 名（35.6%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.1）。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 158 名（74.5%）及び 95 名（81.2%）］。全体群では、65 歳以上の被験者は男性 54 名（25.5%）及び女性 22 名（18.8.%）であった。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 26.84 kg/m^2（4.827）及び 26.72 kg/m^2（6.184）］（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.2）。

1802 試験ステージ A ベースラインの CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、男性 2.63 年（0.0, 30.8）、女性 3.24 年（0.0, 46.1）であった。スクリーニング時に IVIg 又は SCIg による CIDP 治療歴のある被験者は、男性 103 名（48.6%）、女性 65 名（55.6%）で、副腎皮質ステロイド治療歴のある被験者は、男性 43 名（20.3%）、女性 22 名（18.8%）であった。全体で、スクリーニング時に CIDP 治療歴がない未治療の被験者は、男性 66 名（31.1%）、女性 30 名（25.6%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.2.2）。

投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、男性が 18.0 週間（1, 146）、女性が 20.0 週間（1, 152）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.2）。

全体で、1 件以上の有害事象を発現した被験者は、男性が 171 名（80.7%）、女性が 97 名（82.9%）であった。ISR を 1 件以上発現した被験者の割合は、男性［45 名（21.2%）］と比

べて、女性［39 名（33.3%）］で高かった（10%以上の差）。有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別で、性別での発現割合に 10%以上の差が認められたその他の有害事象はなかった。（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.1.4、14.3.1.2.4）。

エフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後までに発現した、死亡に至った 3 件の重篤な有害事象は全て男性被験者に認められた。

2.7.4.5.1.3　人種

CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性に、白人及びアジア人別による臨床的に意味のある差は認められなかった。

被験者の大半は白人［216 名（67.9%）］であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.1）。全体で、91 名（28.6%）がアジア人、4 名（1.3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、7 名（2.2%）が「その他」の人種に分類され、黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者及び「その他」の人種の被験者の被験者数は限られていたため（15 名未満）、これらの部分集団は以下の比較から除外した。

白人及びアジア人の大半は 18 歳以上 65 歳未満［それぞれ 159 名（73.6%）及び 76 名（83.5%）］及び男性［それぞれ 139 名（64.4%）及び 61 名（67.0%）］であった。PB の全体群では、白人の 57 名（26.4%）とアジア人の 15 名（16.5%）が 65 歳以上であった。BMI の平均値（標準偏差）は、白人で 27.66 kg/m^2（5.261）、アジア人で 24.05 kg/m^2（3.674）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.4）。

1802 試験ステージ A ベースラインの CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、白人では 3.04 年（0.0, 46.1）、アジア人では 1.98 年（0.0, 28.8）であった。スクリーニング時に IVIg 又は SCIg による CIDP 治療歴のある被験者は、白人では 115 名（53.2%）、アジア人では 34 名（37.4%）、副腎皮質ステロイドによる治療歴のある被験者は、白人では 37 名（17.1%）、アジア人では 26 名（28.6%）であった。全体で、スクリーニング時に CIDP 治療歴がない未治療の被験者は、白人では 64 名（29.6%）、アジア人では 31 名（34.1%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.2.4）。

投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、白人及びアジア人でそれぞれ 23.0 週間（1, 152）及び 18.0 週間（1, 104）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.4）。

全体で、1 件以上の有害事象を発現した被験者は、白人が 169 名（78.2%）、アジア人が 79 名（86.8%）であった。いずれかの部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象を、有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別に表 2.7.4-26 に示す。人種の部分集団間で見られる差異は、有害事象の全般及びカテゴリー別有害事象の発現割合の地域間でのばらつきの影響を受けている可能性がある（2.7.4.5.2.1 地理的地域）。

表 2.7.4-26　いずれかの人種の部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別の集計）

	White (N=169) n (%)	Asian (N=79) n (%)
AEs by category		
≥1 Treatment-related AE	77 (35.6)	60 (65.9)
≥1 AE for which the IMP was interrupted	36 (16.7)	27 (29.7)
≥1 AESI	78 (36.1)	47 (51.6)
AEs by MedDRA SOC and PT		
胃腸障害	21 (9.7)	19 (20.9)
感染症および寄生虫症	78 (36.1)	47 (51.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	30 (13.9)	25 (27.5)
上気道感染	13 (6.0)	17 (18.7)
臨床検査	37 (17.1)	31 (34.1)

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Tables 14.3.1.1.6 and 14.3.1.2.6
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; ISS=integrated summary of safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per subgroup; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

2.7.4.5.1.4　体重及び BMI

エフガルチギモド PH20 SC の安全性に、体重及び BMI による臨床的に意味のある影響はなかった。

PB の全体群でのスクリーニング時の体重の範囲は 37.7 kg から 136.5 kg で、平均値（標準偏差）は 78.89 kg（18.753）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.1）。全体として、ベースラインの体重が 50 kg 以上 75 kg 未満の被験者は 133 名（40.7%）、75 kg 以上 100 kg 未満は 131 名（40.1%）、100 kg 以上 125 kg 未満は 48 名（14.7%）であった。なお、ベースラインの体重が 50 kg 未満［12 名（3.7%）］又は 125 kg 以上［3 名（0.9%）］の被験者数は限られていたため（15 名未満）、これらの部分集団は体重カテゴリー別の安全性評価から除外した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.6）。

体重が 50 kg 以上 75 kg 未満の被験者の約半数［66 名（49.6%）］は女性であった。75 kg 以上 100 kg 未満及び 100 kg 以上 125 kg 未満の体重カテゴリーでは、男性がそれぞれ 98 名（74.8%）及び 40 名（83.3%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.6）。

体重カテゴリー別の主なベースラインの疾患特性を表 2.7.4-27 に示す。

表 2.7.4-27　体重カテゴリー別の主なベースライン疾患特性

	50 to <75 kg (N=133)	75 to <100 kg (N=131)	100 to <125 kg (N=48)
Time since CIDP diagnosis (years); median (min, max)	2.61 (0.0, 46.1)	3.16 (0.0, 30.8)	2.59 (0.0, 22.9)
Prior CIDP therapy; n(%)			
IVIg or SCIg	63 (47.4)	67 (51.1)	29 (60.4)
Corticosteroids	29 (21.8)	24 (18.3)	8 (16.7)
Treatment naïve	41 (30.8)	40 (30.5)	11 (22.9)

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.2.6
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ISS=integrated summary of safety; IVIg=intravenous immunoglobulin; max=maximum; min=minimum; n=number of participants for whom the observation was reported; SCIg=subcutaneous immunoglobulin

投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、75 kg 以上 100 kg 未満の被験者では 24.0 週（1, 146）、100 kg 以上 125 kg 未満では 37.5 週（1, 143）で、50 kg 以上 75 kg 未満の 15.0 週（1, 152）と比較して長かった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.6）。

体重の増加に伴い、1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合が増加する傾向が認められ、50 kg 以上 75 kg 未満、75 kg 以上 100 kg 未満及び 100 kg 以上 125 kg 未満のカテゴリーでそれぞれ 104 名（78.2%）、108 名（82.4%）及び 44 名（91.7%）であった。いずれかの部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象を、有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別に表 2.7.4-28 に示す。

表 2.7.4-28　いずれかの体重カテゴリー別部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別）

	50 to <75 kg (N=133) n (%)	75 to <100 kg (N=131) n (%)	100 to <125 kg (N=48) n (%)
AEs by category			
≥1 AE	104 (78.2)	108 (82.4)	44 (91.7)
≥1 SAE	20 (15.0)	18 (13.7)	12 (25.0)
AEs by MedDRA SOC and PT			
眼障害	4 (3.0)	3 (2.3)	6 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (32.3)	38 (29.0)	22 (45.8)
傷害、中毒および処置合併症	12 (9.0)	17 (13.0)	12 (25.0)
転倒	5 (3.8)	3 (2.3)	8 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (7.5)	8 (6.1)	9 (18.8)

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Tables 14.3.1.1.8 and 14.3.1.2.8
AE=adverse event; ISS=integrated summary of safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per subgroup; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

PB の全体群のスクリーニング時の BMI は 16.4 kg/m^2 から 47.7 kg/m^2 の範囲で、平均値（標準偏差）は 26.80 kg/m^2（5.340）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.1）。全体で、ベースラインの BMI カテゴリーが普通体重（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）の被験者は 135 名（41.4%）、過体重（BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）は 104 名（31.9%）、肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）は 80 名（24.5%）であった。低体重（18.5 kg/m^2 未満）は 7 名（2.1%）と被験者数が限られていたため、比較から除外した。

全体で、1 件以上の有害事象を発現した被験者は、普通体重では 107 名（79.3%）、過体重では 88 名（84.6%）、肥満では 67 名（83.8%）であった。1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者［普通体重 20 名（14.8%）、過体重 11 名（10.6%）及び肥満 20 名（25.0%）］、Grade 3 以上の有害事象［それぞれ 24 名（17.8%）、15 名（14.4%）及び 20 名（25.0%）］及び治験薬投与中止に至った有害事象［それぞれ 13 名（9.6%）、7 名（6.7%）及び 14 名（17.5%）］を除き、有害事象のカテゴリー並びに SOC 又は PT 別の有害事象の発現割合に、部分集団間で 10%以上の差が見られた有害事象はなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.3.1.1.9、14.3.1.2.9）。

2.7.4.5.1.5　肝機能及び腎機能障害

2.7.4.5.1.5.1　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 CIDP 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対する肝機能障害の影響は検討されていないが、影響があるとは考えにくい。

母集団 PK/PD 解析では、肝機能マーカーを共変量候補として評価した。完全共変量モデルでは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼが、健康被験者及び gMG 被験者に対する薬物動態／総 IgG モデルの共変量として同定されたが、CIDP 被験者を対象とした 1802 試験では、これらのいずれにも影響は見られなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD）。CIDP 被験者を対象とした最終母集団薬物動態モデルで、アルブミンがクリアランスに及ぼす影響について検討したが、統計学的に有意な影響は見られなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD, Section 7.3.2）。

2.7.4.5.1.5.2　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完了した臨床試験はない。

CIDP 被験者で中等度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上、60 mL/min/1.73m^2 未満）がエフガルチギモドの薬物動態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（eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満）を有する被験者は 1802 試験には組み入れられなかった（したがって 1902 試験にも組み入れられていない）。

中等度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上、60 mL/min/1.73m^2 未満）及び重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満）がエフガルチギモドの薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価するにはデータが十分に得られていない。

gMG 被験者を対象とした試験では、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。臨床安全性データのレビューにより、軽度の腎機能障害はエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルに影響しないことが示された。gMG 被験者での、ベース

ラインの eGFR 別のエフガルチギモド PH20 SC の安全性に関する詳細は、gMG SC CTD 2.7.4.5.1.6.2 に示した。

2.7.4.5.1.6　免疫原性

抗薬物抗体（ADA）の測定法の概要を 2.7.1.1.3.3 に示す。完了した 1802 試験及び実施中の 1902 試験（生物学的分析データカットオフ日：2023 年 4 月 14 日）の免疫原性データは、ISI（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI、ARGX-113-9303-ISI addendum-Nab）に記載した。

得られたデータから、エフガルチギモド対する 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。

2.7.4.5.2　外因性要因

エフガルチギモド PH20 SC の安全性を、地域別（アジア、欧州、北米、及び ROW）に評価した。本概要では、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。データソースの概要を表形式で 2.7.4.8.4 付録 4 に示す。

2.7.4.5.2.1　地理的地域

エフガルチギモド PH20 SC の安全性について、地域間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

PB の全体群では、133 名（40.4%）の被験者が欧州、89 名（27.1%）がアジア、48 名（14.6%）が北米、59 名（17.9%）が ROW から参加した（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.1）。

地域別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を検討した結果（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.1.3）、いずれの地域でも被験者の大半が 18 歳以上 65 歳未満［北米 33 名（68.8%）、アジア 75 名（84.3%）、欧州 101 名（75.9%）及び ROW44 名（74.6%）］及び男性［それぞれ 30 名（62.5%）、59 名（66.3%）、83 名（62.4%）及び 40 名（67.8%）］であった。

1802 試験ステージ A ベースラインの CIDP 診断からの期間の中央値及びスクリーニング時の CIDP 治療歴に、地域間でばらつきが見られた（表 2.7.4-29）。

表 2.7.4-29　地域別の主なベースライン疾患特性

	North America (N=48)	Asia (N=89)	Europe (N=133)	ROW (N=59)
Time since CIDP diagnosis (years); median (min, max)	3.23 (0.0, 24.7)	1.98 (0.0, 28.8)	3.70 (0.0, 46.1)	2.35 (0.0, 27.0)
Prior CIDP therapy; n(%)				
IVIg or SCIg	30 (62.5)	33 (37.1)	98 (73.7)	7 (11.9)
Corticosteroids	4 (8.3)	26 (29.2)	18 (13.5)	17 (28.8)
Treatment naïve	14 (29.2)	30 (33.7)	17 (12.8)	35 (59.3)

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.2.3
CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ISS=integrated summary of safety; IVIg=intravenous immunoglobulin; max=maximum; min=minimum; N=number of participants in the safety analysis set per

subgroup; n=number of participants for whom the observation was reported; ROW=rest of world; SCIg=subcutaneous immunoglobulin

投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、ROW の被験者［38.0 週（1, 145)］では、北米［15.5 週（1, 152)］、アジア［18.0 週（1, 102)］及び欧州［16.0 週（1, 146)］の被験者よりも長かった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.3)。

PB の全体群で、1 件以上の有害事象を発現した被験者は、北米 42 名（87.5%)、アジア 77 名（86.5%)、欧州 103 名（77.4%)、及び ROW46 名（78.0%）であった。いずれかの部分集団で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象を、有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別に表 2.7.4-30 に示す。

表 2.7.4-30　いずれかの地域で発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象（有害事象のカテゴリー並びに SOC 及び PT 別の集計）

	North America (N=48) n (%)	Asia (N=89) n (%)	Europe (N=133) n (%)	ROW (N=59) n (%)
AEs by category				
≥1 AE	42 (87.5%)	77 (86.5%)	103 (77.4%)	46 (78.0%)
≥1 AESI	16 (33.3)	46 (51.7)	48 (36.1)	24 (40.7)
≥1 Injection-related reactions	15 (31.3)	24 (27.0)	39 (29.3)	7 (11.9)
≥1 Injection site reactions	18 (37.5)	18 (20.2)	43 (32.3)	5 (8.5)
≥1 Treatment-related AE	26 (54.2)	58 (65.2)	53 (39.8)	11 (18.6)
≥1 Procedure-related AE	15 (31.3)	7 (7.9)	21 (15.8)	2 (3.4)
≥1 AE for which IMP was interrupted	7 (14.6)	27 (30.3)	16 (12.0)	16 (27.1)
AEs by MedDRA SOC and PT				
胃腸障害	8 (16.7)	19 (21.3)	15 (11.3)	3 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (45.8)	25 (28.1)	56 (42.1)	6 (10.2)
注射部位内出血	8 (16.7)	0	4 (3.0)	2 (3.4)
注射部位紅斑	6 (12.5)	8 (9.0)	26 (19.5)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	16 (33.3)	46 (51.7)	48 (36.1)	24 (40.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (12.5)	25 (28.1)	18 (13.5)	8 (13.6)
上気道感染	2 (4.2)	17 (19.1)	9 (6.8)	3 (5.1)
傷害、中毒および処置合併症	10 (20.8)	7 (7.9)	23 (17.3)	2 (3.4)
転倒	7 (14.6)	0	9 (6.8)	0
臨床検査	10 (20.8)	30 (33.7)	15 (11.3)	16 (27.1)
筋骨格系および結合組織障害	14 (29.2)	17 (19.1)	32 (24.1)	7 (11.9)
神経系障害	17 (35.4)	19 (21.3)	34 (25.6)	4 (6.8)
頭痛	6 (12.5)	6 (6.7)	10 (7.5)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (16.7)	7 (7.9)	13 (9.8)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	10 (20.8)	14 (15.7)	20 (15.0)	6 (10.2)
発疹	6 (12.5)	5 (5.6)	4 (3.0)	1 (1.7)

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Tables 14.3.1.1.5 and 14.3.1.2.5
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; IMP=investigational medicinal product; ISS=integrated summary of safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the safety analysis set per subgroup; n=number of participants who reported ≥1 event; PT=Preferred Term; ROW=rest of world; SOC=System Organ Class

2.7.4.5.2.2 自己投与

1802 試験では、1902 試験で自己投与が可能となるように、被験者は自己投与を行うトレーニングを受けた。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を訪問するコンシェルジュサービスを介して投与することとしていた。

1802 試験では、トレーニングを受けた 104 名（93.7%）の被験者のうち、78 名（75.0%）はエフガルチギモド PH20 SC の自己投与が可能であるとの判断を 1 回以上受けた。

1902 試験では、166 名（72.8%）の被験者及び 12 名（5.3%）の介護者が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試験期間中に 1 回であった。

1902 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の総投与回数のうち、37.1%は自己投与で、6.2%は介護者による投与であった。

2.7.4.5.3 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 SC CTD 2.7.2.3.9.2）。

2.7.4.5.3.1 CIDP の併用療法

他の CIDP 療法の併用は不可とした。

2.7.4.5.3.2 rHuPH20

rHuPH20 とエフガルチギモドの相互作用を評価する臨床試験は実施していない。皮下投与での rHuPH20 は、他の注射薬物（すなわち、エフガルチギモド PH20 SC の場合はエフガルチギモド）の分散及び吸収を増大させるために使用されている。皮下投与された rHuPH20 は一過性に作用し、臨床用量では循環血中で定量下限未満の濃度である（Kirshbrown, 2019）。rHuPH20 は、長期間局所作用を示さず、皮膚での半減期は 30 分未満である。

2.7.4.5.3.3 ワクチン接種

1802 試験及び 1902 試験では、弱毒生ワクチンの接種は、スクリーニング前の 28 日間（1802 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 PH20 SC 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

CIDP 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。1802 試験及び 1902 試験の試験期間中に妊娠は認められなかった。

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 PH20 SC 添付文書に示した。

2.7.4.5.5　過量投与

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、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いうことではなく、臨床試験を実施するうえでの指標として設定した。

PB の全体群では、過量投与は報告されなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS, Table 14.1.2.3.1）。

gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床試験で報告された過量投与の詳細は gMG SC CTD 2.7.4.5.5 に示した。

2.7.4.5.6　薬物乱用

エフガルチギモドは、乱用の可能性が知られている薬物とは薬理学的な関連はなく、乱用に関連する可能性のある神経系を標的とした調節機能はない。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。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の用法用量は、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与である。

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。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。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するエフガルチギモドの影響を検討する試験は実施していない。エフガルチギモドの作用機序を考慮すると、影響は予想されない。

2.7.4.5.9　日本人集団

日本人 CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性は第 2 相ピボタル試験である 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-113-1802 PMDA analysis 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis に示した。1902 試験については 2023 年 6 月 15 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　1802 試験

1802 試験ステージ A 及びステージ B の日本人及び外国人集団別の被験者の内訳は 2.7.3.3.3.3.1.1 に記載した。

1802 試験ステージ A では、24 名の日本人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団（SAF-A）に含まれた。ステージ A の日本人被験者のエフガルチギモド PH20 SC の投与期間の平均値（標準偏差）は 4.6 週（2.76）、投与回数の中央値（最小値, 最大値）は 4.0 回（2, 12）であった。（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.7.1）。

ステージ B では、18 名の日本人被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団（SAF-B）に含まれた。ステージ B の日本人被験者の投与期間の平均値（標準偏差）はエフガルチギモド PH20 SC 群では 21.5 週（18.92）、プラセボ群では 17.3 週（15.06）であった。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 群及びプラセボ群でそれぞれ 14.5 回（3, 48）及び 12.5 回（5, 47）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.7.2）。

2.7.4.5.9.1.2　1902 試験（IA1）

1902 試験の日本人及び外国人集団別の被験者の内訳は 2.7.3.3.3.2.1 に記載した。

2023 年 6 月 15 日の臨床データカットオフ日の時点で、16 名の日本人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回以上受けた。1 名の被験者は 1802 試験の Run-in 期間から移行し、8 名は 1802 試験ステージ B のエフガルチギモド PH20 SC 群から移行し、7 名は 1802 試験ステージ B のプラセボ群から移行した。

16 名の日本人被験者全員が試験を実施中であった。本 IA1 の時点で、7 名（43.8%）の日本人被験者が 24 週間以上、4 名（25.0%）が 48 週間以上、本試験に参加していた。

日本人被験者のエフガルチギモド PH20 SC の投与期間の平均値（標準偏差）は 28.19 週（26.311）、投与回数の中央値（最小値, 最大値）は 10.5 回（8, 96）であった。（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.1.2.5）。

2.7.4.5.9.2　人口統計学的特性及びその他の特性

1802 試験及び 1902 試験の日本人及び外国人集団の人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、及び CIDP 治療歴は、それぞれ 2.7.3.3.3.3.1.1 及び 2.7.3.3.3.3.2.1 に示した。

2.7.4.5.9.3　有害事象

2.7.4.5.9.3.1　有害事象の概要

1802 試験ステージ A

ステージ A 期間中に報告された有害事象の概要を日本人／外国人別に表 2.7.4-31 に示す。

死亡に至った有害事象、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に発現しなかった。Grade 3 以上の有害事象は、1 名（4.2%；34.4 件/100 PYFU）の日本人被験者に 1 件発現した。

表 2.7.4-31　1802 試験ステージ A：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF-A）

	Efgartigimod PH20 SC					
	Japanese (N=24; PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=298; PYFU=44.0)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	15 (62.5)	32	1101.6	189 (63.4)	598	1359.0
≥1 Serious AE	0			21 (7.0)	24	54.5
≥1 Grade 3 or higher AE	1 (4.2)	1	34.4	24 (8.1)	28	63.6
≥1 AE of special interest	0			44 (14.8)	57	129.5
≥1 IRR	2 (8.3)	2	68.9	62 (20.8)	113	256.8
≥1 ISR	6 (25.0)	12	413.1	56 (18.8)	112	254.5
≥1 Fatal AE	0			2 (0.7)	2	4.5
≥1 Treatment-related AE according to PI	7 (29.2)	17	585.2	94 (31.5)	243	552.2
≥1 Treatment-related serious TEAE	0			4 (1.3)	4	9.1
≥1 Procedure-related AE according to PI	2 (8.3)	4	137.7	31 (10.4)	62	140.9
≥1 AE for which the IMP was discontinued	0			22 (7.4)	22	50.0
≥1 AE for which the IMP was interrupted	0			11 (3.7)	15	34.1

Source: ARGX-113-1802 PMDA analysis Table 14.3.1.1
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 PYFU; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; N=number of participants per treatment group in SAF-A; n=number of participants with event; PI=principal investigator; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SAF-A=Stage A safety analysis set
Notes: ER was calculated as the number of events × 100 divided by the PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in Stage A of all participants, expressed in years. Treatment-related was defined as at least possibly related to efgartigimod PH20 SC according to the investigator, or a missing relatedness. Procedure-related was defined as at least possibly related to study procedures according to the investigator, or a missing relatedness. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment group in SAF-A.

1802 試験ステージ B

ステージ B 期間中に報告された有害事象の概要を日本人／外国人別に表 2.7.4-32 に示す。

プラセボ群の 1 名の被験者に重篤で、Grade 3 かつ治験薬の休薬に至った有害事象が発現したが、その他の日本人被験者では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、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象を発現した日本人被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群では 1 名（10.0%；22.5 件/100 PYFU）、プラセボ群では 3 名（37.5%；175.1 件/100 PYFU）であった。

表 2.7.4-32　1802 試験ステージ B：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF-B）

	Japanese						Non-Japanese					
	EFG PH20 SC (N=10; PYFU=4.4)			PBO PH20 SC (N=8; PYFU=2.9)			EFG PH20 SC (N=101; PYFU=52.2)			PBO PH20 SC (N=102; PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	3 (30.0)	8	180.3	4 (50.0)	9	315.2	68 (67.3)	189	361.8	58 (56.9)	206	525.1
≥1 Serious AE	0			1 (12.5)	2	70.0	6 (5.9)	8	15.3	5 (4.9)	6	15.3
≥1 Grade 3 or higher AE	0			1 (12.5)	2	70.0	7 (6.9)	8	15.3	6 (5.9)	7	17.8
≥1 AE of special interest	2 (20.0)	2	45.1	3 (37.5)	5	175.1	33 (32.7)	41	78.5	34 (33.3)	48	122.4
≥1 IRR	0			1 (12.5)	1	35.0	11 (10.9)	18	34.5	5 (4.9)	6	15.3
≥1 ISR	1 (10.0)	1	22.5	0			15 (14.9)	21	40.2	7 (6.9)	9	22.9
≥1 Fatal AE	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
≥1 Treatment-related AE according to PI	0			2 (25.0)	2	70.0	27 (26.7)	61	116.8	20 (19.6)	63	160.6
≥1 Treatment-related serious AE	0			1 (12.5)	1	35.0	0			3 (2.9)	4	10.2
≥1 Procedure-related AE according to PI	0			0			8 (7.9)	12	23.0	3 (2.9)	5	12.7
≥1 AE for which the IMP was discontinued	0			0			3 (3.0)	3	5.7	1 (1.0)	1	2.5
≥1 AE for which the IMP was interrupted	1 (10.0)	1	22.5	3 (37.5)	5	175.1	17 (16.8)	22	42.1	18 (17.6)	20	51.0

Source: ARGX-113-1802 PMDA analysis Table 14.3.1.2
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 PYFU; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; N=number of participants per treatment arm in SAF-B; n=number of participants with event; PI=principal investigator; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SAF-B=Stage B safety analysis set
Notes: ER was calculated as the number of events × 100 divided by the PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in Stage B of all participants per treatment arm, expressed in years. Treatment-related was defined as at least possibly related to efgartigimod PH20 SC according to the investigator or a missing relatedness. Procedure-related is defined as at least possibly related to study procedures according to the investigator or a missing relatedness.
The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in SAF-B.

1902 試験（IA1）

1902 試験の日本人／外国人別の有害事象の概要を表 2.7.4-33 に示す。

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、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に発現しなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、2 名（12.5%；22.8 件/100 PYFU）の日本人被験者に発現した。

表 2.7.4-33　1902 試験（IA1）：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）

	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1, PYFU =0.17)			Non-Japanese (N=28, PYFU =4.57)			Japanese (N=8, PYFU =5.05)			Non-Japanese (N=91, PYFU =52.46)			Japanese (N=7, PYFU =3.56)			Non-Japanese (N=93, PYFU =71.61)			Japanese (N=16, PYFU =8.79)			Non-Japanese (N=212, PYFU =128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	1 (100.0)	8	4638	13 (46.4)	17	372.3	3 (37.5)	3	59.4	45 (49.5)	157	299.3	4 (57.1)	15	421.1	65 (69.9)	281	392.4	8 (50.0)	26	295.9	123 (58.0)	455	353.7
≥1 SAE	0			2 (7.1)	4	87.6	0			8 (8.8)	9	17.2	0			11 (11.8)	22	30.7	0			21 (9.9)	35	27.2
≥1 Grade 3 or higher AE	0			3 (10.7)	5	109.5	0			7 (7.7)	9	17.2	0			15 (16.1)	30	41.9	0			25 (11.8)	44	34.2
≥1 AESI	1 (100.0)	2	1160	4 (14.3)	4	87.6	2 (25.0)	2	39.6	26 (28.6)	33	62.9	3 (42.9)	4	112.3	37 (39.8)	58	81.0	6 (37.5)	8	91.1	67 (31.6)	95	73.8
≥1 IRR	1 (100.0)	3	1739	1 (3.6)	1	21.9	0			8 (8.8)	14	26.7	0			10 (10.8)	24	33.5	1 (6.3)	3	34.1	19 (9.0)	39	30.3
≥1 Serious IRR	0			0			0			0			0			0			0			0		
≥1 ISR	1 (100.0)	3	1739	2 (7.1)	2	43.8	0			4 (4.4)	6	11.4	1 (14.3)	1	28.1	14 (15.1)	36	50.3	2 (12.5)	4	45.5	20 (9.4)	44	34.2
≥1 Serious ISR	0			0			0			0			0			0			0			0		
≥1 Fatal AE	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
≥1 Treatment-related AE according to PI	1 (100.0)	6	3479	4 (14.3)	4	87.6	1 (12.5)	1	19.8	16 (17.6)	28	53.4	2 (28.6)	2	56.1	30 (32.3)	78	108.9	4 (25.0)	9	102.4	50 (23.6)	110	85.5
≥1 Procedure-related AE according to PI	1 (100.0)	3	1739	1 (3.6)	1	21.9	0			2 (2.2)	3	5.7	0			7 (7.5)	11	15.4	1 (6.3)	3	34.1	10 (4.7)	15	11.7
≥1 Treatment-related Serious AE	0			0			0			0			0			3 (3.2)	4	5.6	0			3 (1.4)	4	3.1
≥1 AE for which IMP was discontinued	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			8 (8.6)	11	15.4	0			9 (4.2)	12	9.3
≥1 AE for which IMP was interrupted	0			3 (10.7)	5	109.5	0			15 (16.5)	18	34.3	2 (28.6)	2	56.1	20 (21.5)	23	32.1	2 (12.5)	2	22.8	38 (17.9)	46	35.8

Source: ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis Table 14.3.1.1

1802=study ARGX-113-1802; AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 PYFU; m=number of events; N=number of participants per treatment group in the safety analysis set; n=number of participants who had ≥1 event; PBO=placebo; PI=principal investigator; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly)

Notes: ER was calculated as the number of events × 100/PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. Treatment-related was defined as at least possibly related to efgartigimod PH20 SC, according to the investigator, or a missing relatedness. Procedure-related was defined as at least possibly related to study procedures, according to the investigator, or a missing relatedness. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants in the safety analysis set.

2.7.4.5.9.3.2　よく見られる有害事象

1802 試験

1802 試験ステージ A 及びステージ B 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 2.7.4-34 及び表 2.7.4-35 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-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.13、Table 14.3.1.14 及び Non-Japanese Table 14.3.1.13、Table 14.3.1.14 に示す。

ステージ A で 2 名以上の日本人被験者に発現した PT 別の有害事象は、注射部位そう痒感［3 名（12.5%）］、注射部位紅斑、注射部位発疹及び頭痛［各 2 名（8.3%）］であった。また、日本人被験者で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位そう痒感［3 名（12.5%）］、注射部位紅斑及び注射部位発疹［各 2 名（8.3%）］、注射部位疼痛、注射部位反応、肝酵素異常及び頭痛［各 1 名（4.2%）］であった。

ステージ B では、PT 別の有害事象は、COVID-19［エフガルチギモド PH20 SC 群 1 名（10.0%）、プラセボ群 2 名（25.0%）］を除き、日本人被験者各 1 名に発現した。日本人被験者に発現し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 群では発現せず、プラセボ群で肺炎及び関節炎［各 1 名（12.5%）］であった。

1902 試験（IA1）

1902 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 2.7.4-36 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-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.6 及び Non-Japanese Table 14.3.1.6 に示す。

PT 別の有害事象は、上咽頭炎及び上気道感染［各 2 名（12.5%）］を除き、日本人被験者各 1 名に発現した。日本人被験者で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位疼痛、注射部位反応、COVID-19、C-反応性蛋白増加、及び頭痛［各 1 名（6.3%）］であった。

2.7.4.5.9.3.3　重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象

1802 試験ステージ A では、重篤な有害事象は日本人被験者に発現しなかった。

1802 試験ステージ B では、重篤な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発現せず、プラセボ群の日本人被験者 1 名（12.5%）に肺炎及び脱水が各 1 件発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも Grade 3 かつ休薬に至った有害事象であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.8、Japanese Listing 16.2.7.3）。

1902 試験では、重篤な有害事象は日本人被験者に発現しなかった。

Grade 3 以上の有害事象

1802 試験ステージ A では、日本人被験者 1 名（4.2%）に Grade 3 の肝機能異常が 1 件発現した。本事象は非重篤であり、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-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.11、Japanese Listing 16.2.7.1）。

1802 試験ステージ B では、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発現せず、プラセボ群の日本人被験者 1 名（12.5%）に Grade 3 の肺炎及び脱水が各 1 件発現した。これらの事象はいずれも重篤な有害事象（上述）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.12、Japanese Listing 16.2.7.3）。

1902 試験では、Grade 3 以上の有害事象は日本人被験者に発現しなかった。

治験薬の投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象

1802 試験ステージ A 及びステージ B 並びに 1902 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は日本人被験者に発現しなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象

1802 試験ステージ A では、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は日本人被験者に発現しなかった。

1802 試験ステージ B では、日本人被験者に発現し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 COVID-19［1 名（10.0%）］、プラセボ群では COVID-19［2 名（25.0%）］、咽頭炎、肺炎、脱水［各 1 名（12.5%）、同一被験者］であった。エフガルチギモド PH20 SC 群で発現した COVID-19 は非重篤、Grade 2 で、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-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.20、Japanese Listing 16.2.7.1）。

1902 試験では、日本人被験者に発現したエフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は、上気道感染及び上咽頭炎［各 1 名（6.3%）］であった。これらはいずれも非重篤、Grade 2 で、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.8、Japanese Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.5.9.3.4　特に注目すべき有害事象

1802 試験ステージ A では、AESI は日本人被験者に発現しなかった。

1802 試験ステージ B で日本人被験者に発現した AESI は、エフガルチギモド PH20 SC 群では COVID-19 及び中耳炎［各 1 名（10.0%）］、プラセボ群では COVID-19［2 名（25.0%）］、咽頭炎、肺炎及び白癬感染［各 1 名（12.5%）、同一被験者］であった。エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者に発現した COVID-19 及び中耳炎はいずれも非重篤で、Grade 2 であった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.22、14.3.1.24、Japanese Listing 16.2.7.6）。

1902 試験では、日本人被験者に発現した AESI は、上咽頭炎及び上気道感染［各 2 名（12.5%）］、COVID-19、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎［各 1 名（6.3%）］であった。これらは

いずれも非重篤、Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.10、14.3.1.11、Japanese Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.5.9.3.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.5.9.3.5.1　Injection-Related Reaction

1802 試験ステージ A では、日本人被験者に発現した IRR は注射部位発疹及び湿疹［各 1 名（4.2%）］であった。これらの事象はいずれも非重篤、Grade 2 で、治験薬の中止又は休薬には至らなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.25、Japanese Listing 16.2.7.1）。

1802 試験ステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者に IRR は発現しなかった。プラセボ群の日本人被験者では IRR の発疹が 1 名（12.5%）に発現した。（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.26、Japanese Listing 16.2.7.1）。

1902 試験では、日本人被験者に発現した IRR は注射部位疼痛 1 名（6.3%）（1802 試験の run-in 期間から移行した被験者）であった。この事象は非重篤、Grade 1 で、治験薬の中止又は休薬には至らなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.13、Japanese Listing 16.2.7.6）。

2.7.4.5.9.3.5.2　Injection Site Reaction

1802 試験ステージ A では、日本人被験者に発現した ISR は注射部位そう痒感［3 名（12.5%）］、注射部位紅斑及び注射部位発疹［各 2 名（8.3%）］、注射部位疼痛及び注射部位反応［各 1 名（4.2%）］であった。これらの事象はいずれも非重篤、Grade 1 又は 2 で、治験薬の中止又は休薬には至らなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.33、Japanese Listing 16.2.7.1）。

1802 試験ステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者で、ISR の注射部位出血が 1 名（10.0%）に発現した。この事象は非重篤、Grade 1 で、治験薬の中止又は休薬には至らなかった。プラセボ群では日本人被験者に ISR は発現しなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.34、Japanese Listing 16.2.7.1）。

1902 試験では、日本人被験者に発現した ISR は、注射部位疼痛及び注射部位反応［各 1 名（6.3%）］であった（それぞれ、1802 試験の run-in 期間、又はプラセボ群から移行した被験者）。これらの事象は非重篤、Grade 1 で、治験薬の中止又は休薬には至らなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.17、Japanese Listing 16.2.7.7）。

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

1802 試験ステージ A で認められた日本人／外国人別の Grade 3 以上の臨床検査値異常（最悪値）の要約を表 2.7.4-37 に示す。

1802 試験ステージ A では、日本人被験者で Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、同一被験者）

が認められた。これらの臨床検査値異常は Grade 3 の有害事象（PT：肝機能異常）としても報告されたが、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-113-1802 PMDA analysis, Japanese Listing 16.2.7.1、16.2.8.1）。

ステージ B では、いずれの投与群でも日本人被験者で Grade 3 以上の臨床検査値異常は認められなかった。

1902 試験では、日本人被験者で Grade 3 以上の臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.4.5.9.4.2　心電図検査

1802 試験ステージ A 及びステージ B で認められた日本人／外国人別の心電図異常（最悪値）の要約を、それぞれ表 2.7.4-38 及び表 2.7.4-39 に示す。

1802 試験ステージ A では、日本人被験者に QTcF 間隔の 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。

1802 試験ステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者に QTcF 間隔の 480 ms 超 500 ms 以下の延長［1 名（10.0%）］が認められた。心電図異常に伴う有害事象は報告されなかった。

1902 試験では日本人被験者に心電図異常は認められなかった。

1802 試験及び 1902 試験ともに、日本人被験者では、心臓関連の有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-34、表 2.7.4-35、表 2.7.4-36）。

2.7.4.5.9.5　まとめ

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認められなかった。

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。

2.7.4.6　市販後データ

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。

2.7.4.7　参考文献

Al-Husseini MJ, Kunbaz A, Saad AM, et al. Trends in the incidence and mortality of transitional cell carcinoma of the bladder for the last four decades in the USA: a SEER-based analysis. BMC Cancer. 2019;19(1):46.

Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer. 2015;137(7):1749-1757.

Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors-a systematic review. Eur Urol. 2023;84(2):191-206.

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. [Bunschoten, 2019a]

Bunschoten C, Blomkwist-Markens PH, Horemans A, van Doorn PA, Jacobs BC. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2019;24(3):253-259. [Bunschoten, 2019b]

Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(6):359-373.

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.

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.

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

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(6):493-502.

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, 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.

Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. Med Sci (Basel). 2020;8(1):15.

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(3):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(11):3556-3583.

World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed 02 Nov 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.

2.7.4.8 付録

2.7.4.8.1 付録 1：CIDP の適応を裏づける臨床試験の概要

試験名 ステータス	デザイン	治験薬及び用量	CSR へのリンク
CIDP 被験者を対象とした試験			
ARGX-113-1802 完了	・ステージ A：非盲検 ・ステージ B：ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照	・ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回投与（計 4～12 回投与） ・ステージ B：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回投与、又はプラセボ（rHuPH20 を添加した溶媒）を最長 48 週間投与	5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR
ARGX-113-1902 実施中	ARGX-113-1802 の非盲検継続投与試験	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg/kg 週 1 回投与（48 週間） 48 週間の投与後、被験者が同意説明文書に再度署名すれば、さらに 48 週間の投与を継続できる。	5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR
gMG 被験者を対象とした試験			
ARGX-113-2001 完了	非盲検ランダム化並行群間比較試験	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回計 4 回投与、又は エフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回計 4 回投与	gMG SC CTD 5.3.5.1, ARGX-113-2001 CSR
ARGX-113-2002 実施中	ARGX-113-2001 及び ARGX-113-1705 の非盲検継続投与試験	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回計 4 回投与 前回投与後 4 週間以降に、再治療サイクルを開始できる。臨床効果によって複数の再治療サイクルの実施が可能である。	gMG SC CTD 5.3.5.2, ARGX-113-2002-IA1 CSR ARGX-113-2002-IA2 Topline Results
健康被験者を対象とした試験			
ARGX-113-1901 完了	ランダム化非盲検並行群間比較試験	エフガルチギモド SC 750 mg、1250 mg、1750 mg 又は 10 mg/kg（それぞれ Treatment A、B、C 又は D）及び 2000 U/mL の rHuPH20 の単回投与	gMG SC CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1901 CSR
ARGX-113-1907 完了	ランダム化非盲検並行群間比較試験	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 週 1 回、計 4 回投与	gMG SC CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR

2.7.4.8.2 付録 2：臨床検査値の評価

Biochemistry	• ARGX-113-1802: glucose, creatinine, total protein, albumin, bilirubin, alkaline phosphatase, aspartate transferase, alanine transferase, GGT, cholesterol [a], HDL [a] (at screening only), LDL [a], total cholesterol/HDL ratio [a], triglycerides [a], eGFR (creatinine clearance adjusted for BSA), high-sensitive C reactive protein, blood urea nitrogen, hemoglobin A1c, lactate dehydrogenase, uric acid, potassium, sodium, calcium (total) • ARGX-113-1902 and PB: glucose, creatinine, total protein, albumin, bilirubin, alkaline phosphatase, aspartate transferase, alanine transferase, GGT, estimated glomerular filtration rate (creatinine clearance adjusted for BSA), high-sensitive C reactive protein, blood urea nitrogen, hemoglobin A1c, lactate dehydrogenase, uric acid, potassium, sodium, and calcium (total)
Coagulation	International normalized ratio, activated partial thromboplastin time, prothrombin time
Hematology	Red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, mean cell volume, mean cell hemoglobin, mean cell hemoglobin concentration, red cell distribution width, platelets, white blood cell count, lymphocytes count, monocytes, eosinophils, basophils, neutrophils count
Urinalysis	ARGX-113-1802 and ARGX-113-1902: pH, protein, glucose, ketone, bilirubin, urobilinogen, blood, nitrite, leucocytes, and specific gravity. If there are abnormal dipstick results, light microscopy: erythrocytes, leucocytes, casts, and epithelial cells

BSA=body surface area; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GGT=gamma-glutamyl transferase; HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein; PB=pooling block

a) Total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides are only expected at screening for participants enrolled by a study site not located in China.

2.7.4.8.3 付録 3：エフガルチギモド PH20 SC 最終投与後 60 日以内に発現しエフガルチギモド PH20 SC 最終投与後 60 日超後に CTCAE Grade が悪化した有害事象

Participant no. (Study and treatment)	AE (PT)	Start date AE	End date AE	Number of days between last efgartigimod dose and AE onset [a]	Serious (yes/no) Investigator causality assessment Severity Outcome
0430008313 (ARGX-113-1802 Stage A follow-up)	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	37	Yes Unlikely related Grade 3 Not recovered /not resolved
	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	117	Yes Unlikely related Grade 5 Fatal
0860063497 (ARGX-113-1802 Stage A follow-up)	Hypertension	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	1	No Unlikely related Grade 2 Recovered / resolved
	Hypertension	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	89	No Not related Grade 3 Recovered / resolved
	Hypertension	[redacted] 20[redacted]	Ongoing	128	No Not related Grade 1 Not recovered / not resolved

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly)

a) The onset dates were calculated as AE start date − date of last efgartigimod administration before the AE occurred + 1 day.

2.7.4.8.4 付録 4：Pooling Block での内因性要因の部分集団解析のデータソース集計表の概要（人口統計学的及びベースラインの疾患特性、安全性解析対象集団）

Source tables (Module 5.3.5.3, ARGX-113-9301-ISS)	**Subgroups—intrinsic factors**					**Subgroups—extrinsic factors**	
	Age	**Sex**	**Race**	**Body weight**	**BMI**	**Region**	**Country**
Disposition						Table 14.1.1.8	Table 14.1.1.7
Analysis phase duration	Table 14.1.1.10.5	Table 14.1.1.10.2	Table 14.1.1.10.4	Table 14.1.1.10.6	Table 14.1.1.10.7	Table 14.1.1.10.3	
Demographic data	Table 14.1.2.1.5	Table 14.1.2.1.2	Table 14.1.2.1.4	Table 14.1.2.1.6	Table 14.1.2.1.7	Table 14.1.2.1.3	
Baseline disease characteristics	Table 14.1.2.2.5	Table 14.1.2.2.2	Table 14.1.2.2.4	Table 14.1.2.2.6	Table 14.1.2.2.7	Table 14.1.2.2.3	
IMP administration	Table 14.1.2.3.5	Table 14.1.2.3.2	Table 14.1.2.3.4	Table 14.1.2.3.6	Table 14.1.2.3.7	Table 14.1.2.3.3	
Overview of AEs	Table 14.3.1.1.7	Table 14.3.1.1.4	Table 14.3.1.1.6	Table 14.3.1.1.8	Table 14.3.1.1.9	Table 14.3.1.1.5	
AEs by MedDRA SOC and PT	Table 14.3.1.2.7	Table 14.3.1.2.4	Table 14.3.1.2.6	Table 14.3.1.2.8	Table 14.3.1.2.9	Table 14.3.1.2.5	
SAEs	Table 14.3.1.3.7	Table 14.3.1.3.4	Table 14.3.1.3.6	Table 14.3.1.3.8	Table 14.3.1.3.9	Table 14.3.1.3.5	

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; BMI=body mass index; IMP=investigational medicinal product; ISS=integrated summary of safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SOC=System Organ Class

2.7.4.8.5 付録 5：日本人／外国人別解析結果

表 2.7.4-34 1802 試験ステージ A：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC					
	Japanese (N=24, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=298, PYFU=44.0)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	15 (62.5)	32	1101.6	189 (63.4)	598	1359.0
血液およびリンパ系障害	0			6 (2.0)	6	13.6
貧血	0			4 (1.3)	4	9.1
白血球増加症	0			1 (0.3)	1	2.3
好中球減少症	0			1 (0.3)	1	2.3
心臓障害	0			6 (2.0)	9	20.5
狭心症	0			2 (0.7)	2	4.5
心停止	0			1 (0.3)	1	2.3
拡張機能障害	0			1 (0.3)	1	2.3
左室肥大	0			1 (0.3)	1	2.3
僧帽弁閉鎖不全症	0			1 (0.3)	1	2.3
動悸	0			2 (0.7)	3	6.8
耳および迷路障害	0			1 (0.3)	1	2.3
耳痛	0			1 (0.3)	1	2.3
眼障害	0			6 (2.0)	9	20.5
眼瞼炎	0			1 (0.3)	1	2.3
眼部腫脹	0			1 (0.3)	4	9.1
眼瞼浮腫	0			1 (0.3)	1	2.3
緑内障	0			1 (0.3)	1	2.3
霧視	0			2 (0.7)	2	4.5
胃腸障害	3 (12.5)	3	103.3	20 (6.7)	37	84.1
腹痛	0			4 (1.3)	5	11.4
便秘	1 (4.2)	1	34.4	3 (1.0)	3	6.8
歯不快感	1 (4.2)	1	34.4	0		
下痢	0			8 (2.7)	16	36.4
消化不良	0			1 (0.3)	1	2.3
鼓腸	0			1 (0.3)	1	2.3
歯肉出血	0			1 (0.3)	1	2.3
歯肉痛	0			1 (0.3)	2	4.5
口唇腫脹	0			1 (0.3)	1	2.3
口腔内出血	0			1 (0.3)	1	2.3
悪心	0			3 (1.0)	3	6.8
肛門周囲痛	0			1 (0.3)	1	2.3
口内炎	0			1 (0.3)	1	2.3
歯痛	0			1 (0.3)	1	2.3
嘔吐	1 (4.2)	1	34.4	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (25.0)	12	413.1	75 (25.2)	154	350.0
無力症	0			2 (0.7)	2	4.5
胸部不快感	0			1 (0.3)	1	2.3
状態悪化	0			1 (0.3)	1	2.3
顔面浮腫	0			1 (0.3)	1	2.3
疲労	0			5 (1.7)	7	15.9
歩行障害	0			1 (0.3)	1	2.3
全身健康状態悪化	0			1 (0.3)	1	2.3
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.3)	1	2.3

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC					
	Japanese (N=24, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=298, PYFU=44.0)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
注射部位内出血	0			4 (1.3)	5	11.4
注射部位不快感	0			1 (0.3)	1	2.3
注射部位湿疹	0			1 (0.3)	1	2.3
注射部位紅斑	2 (8.3)	2	68.9	31 (10.4)	51	115.9
注射部位血腫	0			2 (0.7)	2	4.5
注射部位疼痛	1 (4.2)	1	34.4	14 (4.7)	20	45.5
注射部位知覚異常	0			1 (0.3)	1	2.3
注射部位そう痒感	3 (12.5)	5	172.1	2 (0.7)	2	4.5
注射部位発疹	2 (8.3)	2	68.9	9 (3.0)	15	34.1
注射部位反応	1 (4.2)	2	68.9	4 (1.3)	7	15.9
注射部位腫脹	0			6 (2.0)	7	15.9
倦怠感	0			1 (0.3)	1	2.3
末梢性浮腫	0			3 (1.0)	3	6.8
末梢腫脹	0			5 (1.7)	5	11.4
発熱	0			4 (1.3)	17	38.6
ワクチン接種部位疼痛	0			1 (0.3)	1	2.3
肝胆道系障害	1 (4.2)	1	34.4	6 (2.0)	6	13.6
肝嚢胞	0			1 (0.3)	1	2.3
肝機能異常	1 (4.2)	1	34.4	3 (1.0)	3	6.8
高トランスアミナーゼ血症	0			1 (0.3)	1	2.3
非アルコール性脂肪肝	0			1 (0.3)	1	2.3
感染症および寄生虫症	0			44 (14.8)	57	129.5
気管支炎	0			1 (0.3)	1	2.3
カンジダ感染	0			1 (0.3)	1	2.3
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0			1 (0.3)	1	2.3
結膜炎	0			1 (0.3)	1	2.3
ＣＯＶＩＤ－１９	0			7 (2.3)	8	18.2
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0			1 (0.3)	1	2.3
大腸菌性尿路感染	0			1 (0.3)	1	2.3
胃腸炎	0			3 (1.0)	3	6.8
ウイルス性胃腸炎	0			1 (0.3)	1	2.3
消化管感染	0			1 (0.3)	1	2.3
インフルエンザ	0			2 (0.7)	2	4.5
潜伏結核	0			1 (0.3)	1	2.3
上咽頭炎	0			5 (1.7)	5	11.4
咽頭炎	0			1 (0.3)	1	2.3
毛巣病	0			1 (0.3)	1	2.3
肺炎	0			1 (0.3)	1	2.3
気道感染	0			1 (0.3)	1	2.3
副鼻腔炎	0			1 (0.3)	1	2.3
皮膚カンジダ	0			1 (0.3)	1	2.3
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0			2 (0.7)	2	4.5
歯感染	0			2 (0.7)	3	6.8
上気道感染	0			11 (3.7)	12	27.3
尿路感染	0			5 (1.7)	6	13.6
ウイルス性上気道感染	0			1 (0.3)	1	2.3
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	2	68.9	18 (6.0)	24	54.5
足関節部骨折	0			2 (0.7)	2	4.5
腱膜挫傷	0			1 (0.3)	1	2.3

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC					
	Japanese (N=24, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=298, PYFU=44.0)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
骨挫傷	1 (4.2)	1	34.4	0		
滑液包損傷	0			1 (0.3)	1	2.3
挫傷	1 (4.2)	1	34.4	1 (0.3)	1	2.3
転倒	0			5 (1.7)	6	13.6
足骨折	0			1 (0.3)	1	2.3
四肢損傷	0			2 (0.7)	3	6.8
処置後血腫	0			1 (0.3)	1	2.3
外傷後疼痛	0			3 (1.0)	3	6.8
処置による疼痛	0			1 (0.3)	3	6.8
皮膚裂傷	0			1 (0.3)	1	2.3
創傷	0			1 (0.3)	1	2.3
臨床検査	1 (4.2)	1	34.4	49 (16.4)	105	238.6
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0			5 (1.7)	5	11.4
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0			1 (0.3)	1	2.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			6 (2.0)	6	13.6
アルブミン・グロブリン比増加	0			1 (0.3)	2	4.5
アポリポ蛋白Ｂ減少	0			1 (0.3)	1	2.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			5 (1.7)	5	11.4
好塩基球数増加	0			1 (0.3)	1	2.3
好塩基球百分率増加	0			1 (0.3)	1	2.3
血中アルブミン増加	0			1 (0.3)	1	2.3
血中ビリルビン増加	0			2 (0.7)	2	4.5
血中コレステロール減少	0			1 (0.3)	1	2.3
血中コレステロール増加	0			2 (0.7)	2	4.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (0.3)	1	2.3
血中クレアチニン増加	0			1 (0.3)	1	2.3
血中ブドウ糖異常	0			1 (0.3)	1	2.3
血中ブドウ糖増加	0			1 (0.3)	1	2.3
血中乳酸脱水素酵素増加	0			3 (1.0)	3	6.8
血圧上昇	0			3 (1.0)	4	9.1
血中ナトリウム減少	0			1 (0.3)	1	2.3
血中トリグリセリド増加	0			5 (1.7)	5	11.4
尿中血陽性	0			1 (0.3)	1	2.3
Ｃ－反応性蛋白増加	0			1 (0.3)	1	2.3
二酸化炭素減少	0			1 (0.3)	1	2.3
心雑音	0			1 (0.3)	1	2.3
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 (0.3)	1	2.3
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0			1 (0.3)	1	2.3
心電図Ｔ波振幅減少	0			1 (0.3)	1	2.3
蛋白電気泳動異常	0			1 (0.3)	1	2.3
好酸球数増加	0			2 (0.7)	3	6.8
フィブリン減少	0			1 (0.3)	1	2.3
遊離脂肪酸増加	0			1 (0.3)	1	2.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			3 (1.0)	3	6.8
グロブリン増加	0			1 (0.3)	1	2.3
ヘマトクリット増加	0			1 (0.3)	1	2.3
肝酵素異常	1 (4.2)	1	34.4	0		
高比重リポ蛋白減少	0			1 (0.3)	1	2.3

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC					
	Japanese (N=24, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=298, PYFU=44.0)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
国際標準比減少	0			1 (0.3)	1	2.3
低比重リポ蛋白減少	0			1 (0.3)	1	2.3
低比重リポ蛋白増加	0			2 (0.7)	2	4.5
リンパ球数増加	0			2 (0.7)	2	4.5
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0			1 (0.3)	1	2.3
平均赤血球容積増加	0			1 (0.3)	1	2.3
平均血小板容積減少	0			1 (0.3)	1	2.3
モノクローナル免疫グロブリン陽性	0			1 (0.3)	1	2.3
単球数増加	0			2 (0.7)	2	4.5
好中球数減少	0			1 (0.3)	1	2.3
好中球数増加	0			1 (0.3)	1	2.3
非高比重リポ蛋白コレステロール増加	0			1 (0.3)	1	2.3
尿ｐＨ低下	0			2 (0.7)	2	4.5
尿中蛋白陽性	0			3 (1.0)	5	11.4
プロトロンビン時間短縮	0			1 (0.3)	1	2.3
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0			1 (0.3)	1	2.3
温度覚検査値上昇	0			1 (0.3)	1	2.3
尿潜血陽性	0			1 (0.3)	1	2.3
尿沈渣陽性	0			1 (0.3)	1	2.3
尿検査異常	0			1 (0.3)	1	2.3
尿中ケトン体陽性	0			2 (0.7)	2	4.5
尿中白血球エステラーゼ陽性	0			1 (0.3)	1	2.3
尿量減少	0			1 (0.3)	1	2.3
ビタミンＢ１２増加	0			1 (0.3)	1	2.3
体重減少	0			2 (0.7)	2	4.5
体重増加	0			3 (1.0)	4	9.1
白血球数減少	0			1 (0.3)	1	2.3
尿中白血球陽性	0			1 (0.3)	1	2.3
代謝および栄養障害	0			12 (4.0)	16	36.4
脱水	0			1 (0.3)	1	2.3
高ナトリウム血症	0			1 (0.3)	1	2.3
高トリグリセリド血症	0			1 (0.3)	1	2.3
高尿酸血症	0			4 (1.3)	4	9.1
低クロール血症	0			1 (0.3)	1	2.3
低カリウム血症	0			1 (0.3)	2	4.5
低マグネシウム血症	0			1 (0.3)	1	2.3
低ナトリウム血症	0			2 (0.7)	3	6.8
多飲症	0			1 (0.3)	1	2.3
ビタミンD欠乏	0			1 (0.3)	1	2.3
筋骨格系および結合組織障害	3 (12.5)	3	103.3	32 (10.7)	43	97.7
関節痛	0			9 (3.0)	9	20.5
関節炎	1 (4.2)	1	34.4	1 (0.3)	1	2.3
背部痛	1 (4.2)	1	34.4	6 (2.0)	7	15.9
外骨腫	0			1 (0.3)	1	2.3
側腹部痛	0			1 (0.3)	1	2.3
関節腫脹	0			1 (0.3)	1	2.3
筋痙縮	0			2 (0.7)	2	4.5
筋力低下	0			1 (0.3)	1	2.3
筋骨格系胸痛	0			1 (0.3)	1	2.3

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC					
	Japanese (N=24, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=298, PYFU=44.0)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
筋肉痛	1 (4.2)	1	34.4	5 (1.7)	7	15.9
骨粗鬆症	0			1 (0.3)	1	2.3
四肢痛	0			8 (2.7)	10	22.7
足底筋膜炎	0			1 (0.3)	1	2.3
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			1 (0.3)	1	2.3
皮膚有棘細胞癌	0			1 (0.3)	1	2.3
神経系障害	3 (12.5)	6	206.6	42 (14.1)	60	136.4
灼熱感	0			1 (0.3)	1	2.3
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			17 (5.7)	19	43.2
浮動性めまい	0			3 (1.0)	3	6.8
頭痛	2 (8.3)	5	172.1	14 (4.7)	23	52.3
感覚鈍麻	0			1 (0.3)	1	2.3
片頭痛	0			1 (0.3)	1	2.3
筋緊張性障害	0			1 (0.3)	1	2.3
後頭神経痛	0			1 (0.3)	1	2.3
錯感覚	0			2 (0.7)	2	4.5
失神寸前の状態	1 (4.2)	1	34.4	1 (0.3)	1	2.3
四肢不全麻痺	0			1 (0.3)	1	2.3
坐骨神経痛	0			1 (0.3)	1	2.3
傾眠	0			2 (0.7)	2	4.5
味覚障害	0			1 (0.3)	1	2.3
振戦	0			2 (0.7)	2	4.5
精神障害	1 (4.2)	1	34.4	4 (1.3)	5	11.4
不安	0			1 (0.3)	1	2.3
錯乱状態	0			1 (0.3)	1	2.3
短時間睡眠	0			1 (0.3)	1	2.3
不眠症	1 (4.2)	1	34.4	1 (0.3)	1	2.3
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0			1 (0.3)	1	2.3
腎および尿路障害	0			11 (3.7)	14	31.8
アルブミン尿	0			2 (0.7)	2	4.5
尿路結石	0			1 (0.3)	2	4.5
血尿	0			3 (1.0)	3	6.8
蛋白尿	0			4 (1.3)	5	11.4
腎嚢胞	0			1 (0.3)	1	2.3
尿閉	0			1 (0.3)	1	2.3
生殖系および乳房障害	0			1 (0.3)	1	2.3
良性前立腺肥大症	0			1 (0.3)	1	2.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			9 (3.0)	11	25.0
咳嗽	0			2 (0.7)	2	4.5
咽喉乾燥	0			1 (0.3)	1	2.3
呼吸困難	0			3 (1.0)	3	6.8
鼻出血	0			1 (0.3)	1	2.3
口腔咽頭痛	0			2 (0.7)	2	4.5
咽喉刺激感	0			1 (0.3)	1	2.3
喘鳴	0			1 (0.3)	1	2.3
皮膚および皮下組織障害	3 (12.5)	3	103.3	20 (6.7)	32	72.7
皮膚炎	1 (4.2)	1	34.4	0		
アレルギー性皮膚炎	0			1 (0.3)	1	2.3

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC					
	Japanese (N=24, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=298, PYFU=44.0)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
接触皮膚炎	0			1 (0.3)	1	2.3
皮膚乾燥	0			1 (0.3)	2	4.5
斑状出血	0			1 (0.3)	1	2.3
湿疹	1 (4.2)	1	34.4	1 (0.3)	1	2.3
紅斑	0			1 (0.3)	1	2.3
汗疹	1 (4.2)	1	34.4	0		
そう痒症	0			4 (1.3)	4	9.1
発疹	0			11 (3.7)	18	40.9
斑状丘疹状皮疹	0			1 (0.3)	1	2.3
皮膚灼熱感	0			1 (0.3)	1	2.3
皮膚剥脱	0			1 (0.3)	1	2.3
血管障害	0			5 (1.7)	7	15.9
ほてり	0			1 (0.3)	1	2.3
高血圧	0			3 (1.0)	5	11.4
表在性静脈血栓症	0			1 (0.3)	1	2.3

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.4 and Non-Japanese Table 14.3.1.4
n = number of participants with event, participants with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories; m = number of events; PYFU = participant years of follow-up (=sum of follow-up time of all participants expressed in years); ER = event rate per 100 participant year of follow-up (=m*100/ PYFU).
In case a safety follow-up phase follows immediately after stage A, adverse events during the follow-up phase are also counted as treatment-emergent events and the duration of the follow-up phase is included in the follow-up time (PYFU).
Coding is based on MedDRA version 25.1 (sep2022)
The denominator for the percentage calculations is N: the total number of participants per treatment group in the stage A safety analysis set.

表 2.7.4-35 1802 試験ステージ B：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC						PBO PH20 SC					
	Japanese (N=10, PYFU=4.4)			Non-Japanese (N=101, PYFU=52.2)			Japanese (N=8, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=102, PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	3 (30.0)	8	180.3	68 (67.3)	189	361.8	4 (50.0)	9	315.2	58 (56.9)	206	525.1
血液およびリンパ系障害	0			1 (1.0)	2	3.8	0			2 (2.0)	2	5.1
貧血	0			1 (1.0)	2	3.8	0			1 (1.0)	1	2.5
好塩基球増加症	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
心臓障害	0			4 (4.0)	5	9.6	0			3 (2.9)	3	7.6
不整脈	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
心房細動	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
心筋炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
動悸	0			0			0			2 (2.0)	2	5.1
洞性頻脈	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
心室性期外収縮	0			2 (2.0)	2	3.8	0			0		
耳および迷路障害	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
片耳難聴	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
回転性めまい	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
内分泌障害	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
亜急性甲状腺炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC						PBO PH20 SC					
	Japanese (N=10, PYFU=4.4)			Non-Japanese (N=101, PYFU=52.2)			Japanese (N=8, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=102, PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
眼障害	0			2 (2.0)	2	3.8	0			4 (3.9)	4	10.2
眼瞼炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
眼瞼痙攣	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
糖尿病網膜症	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
眼そう痒症	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
硝子体浮遊物	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
胃腸障害	1 (10.0)	1	22.5	7 (6.9)	9	17.2	0			7 (6.9)	13	33.1
腹部膨満	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
腹痛	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
裂肛	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
便秘	0			1 (1.0)	2	3.8	0			3 (2.9)	3	7.6
下痢	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
消化不良	1 (10.0)	1	22.5	0			0			0		
胃炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
歯肉不快感	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
過敏性腸症候群	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
口腔内潰瘍形成	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
悪心	0			1 (1.0)	1	1.9	0			2 (2.0)	2	5.1
歯痛	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
口蓋垂炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
嘔吐	0			1 (1.0)	1	1.9	0			2 (2.0)	3	7.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	1	22.5	23 (22.8)	34	65.1	0			13 (12.7)	22	56.1
無力症	0			1 (1.0)	2	3.8	0			2 (2.0)	2	5.1
悪寒	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
嚢胞	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
疲労	0			3 (3.0)	3	5.7	0			1 (1.0)	1	2.5
異常感	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
インフルエンザ様疾患	0			3 (3.0)	3	5.7	0			0		
注射部位内出血	0			6 (5.9)	6	11.5	0			1 (1.0)	1	2.5
注射部位皮膚炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
注射部位紅斑	0			6 (5.9)	6	11.5	0			0		
注射部位血腫	0			1 (1.0)	1	1.9	0			2 (2.0)	4	10.2
注射部位出血	1 (10.0)	1	22.5	0			0			0		
注射部位刺激感	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
注射部位疼痛	0			2 (2.0)	2	3.8	0			1 (1.0)	1	2.5
注射部位そう痒感	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
注射部位発疹	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
注射部位反応	0			1 (1.0)	3	5.7	0			1 (1.0)	1	2.5
注射部位痂皮	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
末梢性浮腫	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
発熱	0			3 (3.0)	4	7.7	0			4 (3.9)	5	12.7
腫脹	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
ワクチン接種部位リンパ節腫脹	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
肝胆道系障害	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
胆石症	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	2	45.1	33	41	78.5	3 (37.5)	5	175.1	34	48	122.4

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC						PBO PH20 SC					
	Japanese (N=10, PYFU=4.4)			Non-Japanese (N=101, PYFU=52.2)			Japanese (N=8, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=102, PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
				(32.7)						(33.3)		
虫垂炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
気管支炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
蜂巣炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
結膜炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
コロナウイルス感染	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (10.0)	1	22.5	18 (17.8)	19	36.4	2 (25.0)	2	70.0	12 (11.8)	12	30.6
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
消化管感染	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
帯状疱疹	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
インフルエンザ	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
喉頭炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
上咽頭炎	0			5 (5.0)	5	9.6	0			3 (2.9)	3	7.6
口腔ヘルペス	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
骨髄炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
中耳炎	1 (10.0)	1	22.5	0			0			0		
寄生虫性胃腸炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
爪囲炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
咽頭炎	0			1 (1.0)	1	1.9	1 (12.5)	1	35.0	0		
肺炎	0			1 (1.0)	1	1.9	1 (12.5)	1	35.0	3 (2.9)	4	10.2
ウイルス性肺炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
鼻炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
副鼻腔炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
皮膚感染	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
白癬感染	0			0			1 (12.5)	1	35.0	0		
扁桃炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
上気道感染	0			2 (2.0)	3	5.7	0			11 (10.8)	11	28.0
尿路感染	0			2 (2.0)	2	3.8	0			2 (2.0)	2	5.1
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
ウイルス性上気道感染	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
外陰部腟カンジダ症	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
創傷感染	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	1	22.5	8 (7.9)	11	21.1	0			8 (7.8)	9	22.9
剥離骨折	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
脳振盪	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
挫傷	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
転倒	0			1 (1.0)	1	1.9	0			2 (2.0)	2	5.1
足骨折	1 (10.0)	1	22.5	1 (1.0)	2	3.8	0			0		
咽頭異物	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
関節脱臼	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
関節損傷	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC						PBO PH20 SC					
	Japanese (N=10, PYFU=4.4)			Non-Japanese (N=101, PYFU=52.2)			Japanese (N=8, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=102, PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
靭帯捻挫	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
骨棘骨折	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
処置後発熱	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
処置後血尿	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
外傷後疼痛	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
処置による頭痛	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
皮膚裂傷	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
外傷性血腫	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
臨床検査	1 (10.0)	1	22.5	12 (11.9)	15	28.7	0			12 (11.8)	30	76.5
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			0			2 (2.0)	2	5.1
アポリポ蛋白Ａ－Ⅰ減少	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
好塩基球数増加	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
血中クレアチニン減少	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
血中乳酸脱水素酵素増加	0			0			0			2 (2.0)	2	5.1
血中尿酸増加	0			0			0			2 (2.0)	2	5.1
Ｃ－反応性蛋白増加	0			2 (2.0)	2	3.8	0			0		
凝固検査異常	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
フィブリンＤダイマー増加	0			1 (1.0)	2	3.8	0			0		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.9	0			2 (2.0)	2	5.1
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
肝酵素上昇	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
高比重リポ蛋白減少	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
リポ蛋白増加	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
単球数増加	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
好中球数減少	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
好中球数増加	0			0			0			1 (1.0)	2	5.1
血小板数増加	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
大型血小板比率減少	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
尿蛋白	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
尿中蛋白陽性	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
尿潜血	0			0			0			2 (2.0)	2	5.1
尿検査異常	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC						PBO PH20 SC					
	Japanese (N=10, PYFU=4.4)			Non-Japanese (N=101, PYFU=52.2)			Japanese (N=8, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=102, PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
尿中白血球エステラーゼ	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
体重減少	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
体重増加	1 (10.0)	1	22.5	0			0			1 (1.0)	1	2.5
白血球数減少	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
代謝および栄養障害	0			3 (3.0)	3	5.7	1 (12.5)	1	35.0	5 (4.9)	7	17.8
食欲減退	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
脱水	0			0			1 (12.5)	1	35.0	0		
糖尿病	0			0			0			2 (2.0)	2	5.1
高コレステロール血症	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
高ホモシステイン血症	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
高脂血症	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
高尿酸血症	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
低血糖	0			0			0			1 (1.0)	2	5.1
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	1	22.5	9 (8.9)	10	19.1	1 (12.5)	1	35.0	13 (12.7)	25	63.7
関節痛	1 (10.0)	1	22.5	3 (3.0)	3	5.7	0			5 (4.9)	6	15.3
関節炎	0			0			1 (12.5)	1	35.0	0		
背部痛	0			2 (2.0)	2	3.8	0			1 (1.0)	1	2.5
側腹部痛	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
四肢不快感	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
筋肉疲労	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
筋痙縮	0			0			0			3 (2.9)	5	12.7
筋力低下	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
筋骨格硬直	0			0			0			2 (2.0)	2	5.1
頚部痛	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
変形性関節症	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
四肢痛	0			2 (2.0)	2	3.8	0			4 (3.9)	5	12.7
脊椎痛	0			0			0			1 (1.0)	2	5.1
滑液嚢腫	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
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			3 (3.0)	3	5.7	0			1 (1.0)	1	2.5
脂肪腫	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
前立腺癌	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
移行上皮癌	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
神経系障害	0			8 (7.9)	11	21.1	1 (12.5)	1	35.0	9 (8.8)	11	28.0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
浮動性めまい	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
本態性振戦	0			0			1 (12.5)	1	35.0	0		
頭痛	0			4 (4.0)	6	11.5	0			2 (2.0)	2	5.1
筋緊張亢進	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
感覚鈍麻	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
錯感覚	0			0			0			3 (2.9)	3	7.6
下肢静止不能症候群	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
坐骨神経痛	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
感覚障害	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC						PBO PH20 SC					
	Japanese (N=10, PYFU=4.4)			Non-Japanese (N=101, PYFU=52.2)			Japanese (N=8, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=102, PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
緊張性頭痛	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
精神障害	0			0			0			2 (2.0)	4	10.2
うつ病	0			0			0			2 (2.0)	3	7.6
混合性不安抑うつ障害	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
腎および尿路障害	0			3 (3.0)	6	11.5	0			2 (2.0)	2	5.1
膜性糸球体腎炎	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
血尿	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
水腎症	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
白血球尿	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
蛋白尿	0			2 (2.0)	2	3.8	0			0		
尿道狭窄	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
膀胱ポリープ	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
生殖系および乳房障害	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	2	5.1
頻発月経	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
腟分泌物	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
精索静脈瘤	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	1	22.5	3 (3.0)	6	11.5	0			5 (4.9)	9	22.9
咳嗽	1 (10.0)	1	22.5	1 (1.0)	1	1.9	0			0		
呼吸困難	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
鼻出血	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
喀血	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
鼻閉	0			1 (1.0)	1	1.9	0			1 (1.0)	1	2.5
鼻浮腫	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
口腔咽頭不快感	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
口腔咽頭痛	0			2 (2.0)	2	3.8	0			2 (2.0)	2	5.1
胸水	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
鼻漏	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
副鼻腔痛	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			9 (8.9)	24	45.9	1 (12.5)	1	35.0	5 (4.9)	11	28.0
皮膚乾燥	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
湿疹	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
紅斑	0			0			0			1 (1.0)	4	10.2
汗腺炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
多汗症	0			0			0			1 (1.0)	2	5.1
寝汗	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
光線過敏性反応	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
そう痒症	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
乾癬	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
発疹	0			2 (2.0)	14	26.8	1 (12.5)	1	35.0	0		
斑状皮疹	0			2 (2.0)	2	3.8	0			1 (1.0)	1	2.5
斑状丘疹状皮疹	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
そう痒性皮疹	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
酒さ	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
脂漏性皮膚炎	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
皮膚潰瘍	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		
外科および内科処置	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5
抜歯	0			0			0			1 (1.0)	1	2.5

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC						PBO PH20 SC					
	Japanese (N=10, PYFU=4.4)			Non-Japanese (N=101, PYFU=52.2)			Japanese (N=8, PYFU=2.9)			Non-Japanese (N=102, PYFU=39.2)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
血管障害	0			3 (3.0)	4	7.7	0			0		
高血圧	0			2 (2.0)	3	5.7	0			0		
末梢静脈疾患	0			1 (1.0)	1	1.9	0			0		

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.5 and Non-Japanese Table 14.3.1.5

n = number of participants with event, participants with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories; m = number of events; PYFU = participant years of follow-up (=sum of follow-up time of all participants expressed in years); ER = event rate per 100 participant year of follow-up (=m*100/ PYFU).

In case a safety follow-up phase follows immediately after stage B, adverse events during the follow-up phase are also counted as treatment-emergent events and the duration of the follow-up phase is included in the follow-up time (PYFU).

Coding is based on MedDRA version 25.1 (sep2022)

The denominator for the percentage calculations is N: the total number of participants per treatment group in the stage B safety analysis set.

表 2.7.4-36　1902 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	1 (100.0)	8	4638	13 (46.4)	17	372.3	3 (37.5)	3	59.4	45 (49.5)	157	299.3	4 (57.1)	15	421.1	65 (69.9)	281	392.4	8 (50.0)	26	295.9	123 (58.0)	455	353.7
血液およびリンパ系障害	0			0			0			0			0			4 (4.3)	5	7.0	0			4 (1.9)	5	3.9
貧血	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
鉄欠乏性貧血	0			0			0			0			0			2 (2.2)	2	2.8	0			2 (0.9)	2	1.6
リンパ節炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
リンパ節症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
心臓障害	0			1 (3.6)	1	21.9	0			4 (4.4)	7	13.3	0			5 (5.4)	7	9.8	0			10 (4.7)	15	11.7
狭心症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
不安定狭心症	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
不整脈	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
冠動脈硬化症	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
心房細動	0			1 (3.6)	1	21.9	0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
第一度房室ブロック	0			0			0			1 (1.1)	2	3.8	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	3	2.3
左脚ブロック	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
心筋症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
冠動脈閉塞	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
動悸	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
洞性頻脈	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
心室性期外収縮	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
耳および迷路障害	0			0			0			3 (3.3)	3	5.7	0			1 (1.1)	2	2.8	0			4 (1.9)	5	3.9
難聴	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
両耳難聴	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
回転性めまい	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
頭位性回転性めまい	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
内分泌障害	0			0			1 (12.5)	1	19.8	0			0			0			1 (6.3)	1	11.4	0		
自己免疫性甲状腺炎	0			0			1 (12.5)	1	19.8	0			0			0			1 (6.3)	1	11.4	0		
眼障害	0			0			0			0			0			4 (4.3)	6	8.4	0			4 (1.9)	6	4.7
複視	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
眼運動障害	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
眼瞼下垂	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
眼瞼そう痒症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
緑内障	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
老視	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
胃腸障害	0			0			0			5 (5.5)	6	11.4	1 (14.3)	4	112.3	8 (8.6)	10	14.0	1 (6.3)	4	45.5	13 (6.1)	16	12.4
腹部膨満	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
上腹部痛	0			0			0			0			0			1 (1.1)	2	2.8	0			1 (0.5)	2	1.6
セリアック病	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
大腸炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
下痢	0			0			0			0			1 (14.3)	4	112.3	2 (2.2)	2	2.8	1 (6.3)	4	45.5	2 (0.9)	2	1.6
嚥下障害	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
胃腸障害	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
鼡径ヘルニア	0			0			0			1 (1.1)	2	3.8	0			0			0			1 (0.5)	2	1.6
口腔内潰瘍形成	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
食道刺激症状	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
歯痛	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
嘔吐	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	3	1739	3 (10.7)	3	65.7	0			9 (9.9)	13	24.8	1 (14.3)	1	28.1	18 (19.4)	42	58.7	2 (12.5)	4	45.5	30 (14.2)	58	45.1
投与部位紅斑	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
無力症	0			1 (3.6)	1	21.9	0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			3 (1.4)	3	2.3
胸痛	0			0			0			2 (2.2)	2	3.8	0			0			0			2 (0.9)	2	1.6
状態悪化	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
疲労	0			0			0			1 (1.1)	2	3.8	0			2 (2.2)	2	2.8	0			3 (1.4)	4	3.1
インフルエンザ様疾患	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
注射部位内出血	0			1 (3.6)	1	21.9	0			2 (2.2)	2	3.8	0			3 (3.2)	4	5.6	0			6 (2.8)	7	5.4
注射部位紅斑	0			0			0			2 (2.2)	3	5.7	0			5 (5.4)	11	15.4	0			7 (3.3)	14	10.9
注射部位血腫	0			1 (3.6)	1	21.9	0			0			0			3 (3.2)	3	4.2	0			4 (1.9)	4	3.1
注射部位出血	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
注射部位疼痛	1 (100.0)	3	1739	0			0			0			0			0			1 (6.3)	3	34.1	0		
注射部位そう痒感	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			4 (4.3)	7	9.8	0			5 (2.4)	8	6.2

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
注射部位発疹	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
注射部位反応	0			0			0			0			1 (14.3)	1	28.1	1 (1.1)	1	1.4	1 (6.3)	1	11.4	1 (0.5)	1	0.8
注射部位腫脹	0			0			0			0			0			2 (2.2)	8	11.2	0			2 (0.9)	8	6.2
治療反応性の消失	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
末梢性浮腫	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
肝胆道系障害	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			4 (4.3)	5	7.0	0			5 (2.4)	6	4.7
肝嚢胞	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
肝機能異常	0			0			0			0			0			3 (3.2)	4	5.6	0			3 (1.4)	4	3.1
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	2	1160	4 (14.3)	4	87.6	2 (25.0)	2	39.6	26 (28.6)	33	62.9	3 (42.9)	4	112.3	37 (39.8)	58	81.0	6 (37.5)	8	91.1	67 (31.6)	95	73.8
気管支炎	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
蜂巣炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
結膜炎	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
コロナウイルス性肺炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
ＣＯＶＩＤ－１９	0			2 (7.1)	2	43.8	1 (12.5)	1	19.8	12 (13.2)	12	22.9	0			16 (17.2)	16	22.3	1 (6.3)	1	11.4	30 (14.2)	30	23.3
膀胱炎	0			0			1 (12.5)	1	19.8	0			0			0			1 (6.3)	1	11.4	0		
胃腸炎	0			1 (3.6)	1	21.9	0			0			0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
帯状疱疹	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
麦粒腫	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
インフルエンザ	0			0			0			2 (2.2)	2	3.8	0			2 (2.2)	4	5.6	0			4 (1.9)	6	4.7
限局性感染	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
リンパ管炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
上咽頭炎	0			0			0			3 (3.3)	4	7.6	2 (28.6)	2	56.1	2 (2.2)	3	4.2	2 (12.5)	2	22.8	5 (2.4)	7	5.4
口腔ヘルペス	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
急性中耳炎	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
爪囲炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	2	2.8	0			1 (0.5)	2	1.6
咽頭炎	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
肺炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
気道感染	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			3 (3.2)	3	4.2	0			4 (1.9)	4	3.1
副鼻腔炎	0			0			0			0			1 (14.3)	1	28.1	1 (1.1)	1	1.4	1 (6.3)	1	11.4	1 (0.5)	1	0.8
皮膚感染	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
ブドウ球菌感染	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
扁桃炎	1 (100.0)	1	579.8	0			0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.4	0		
歯膿瘍	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
歯感染	0			0			0			0			0			2 (2.2)	2	2.8	0			2 (0.9)	2	1.6
上気道感染	1 (100.0)	1	579.8	1 (3.6)	1	21.9	0			4 (4.4)	4	7.6	1 (14.3)	1	28.1	7 (7.5)	10	14.0	2 (12.5)	2	22.8	12 (5.7)	15	11.7
尿路感染	0			0			0			3 (3.3)	3	5.7	0			4 (4.3)	4	5.6	0			7 (3.3)	7	5.4
ウイルス性上気道感染	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
創傷感染	0			0			0			0			0			1 (1.1)	3	4.2	0			1 (0.5)	3	2.3
傷害、中毒および処置合併症	0			3 (10.7)	4	87.6	0			5 (5.5)	8	15.2	0			6 (6.5)	15	20.9	0			14 (6.6)	27	21.0
事故	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
副腎損傷	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
挫傷	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
転倒	0			3 (10.7)	3	65.7	0			2 (2.2)	2	3.8	0			5 (5.4)	5	7.0	0			10 (4.7)	10	7.8
上腕骨骨折	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
損傷	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
関節損傷	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
靱帯捻挫	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
四肢損傷	0			1 (3.6)	1	21.9	0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
下肢骨折	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
橈骨骨折	0			0			0			1 (1.1)	2	3.8	0			0			0			1 (0.5)	2	1.6
肋骨骨折	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
胸骨骨折	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
外傷性血腫	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
創傷	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
臨床検査	0			0			0			6 (6.6)	20	38.1	1 (14.3)	1	28.1	21 (22.6)	51	71.2	1 (6.3)	1	11.4	27 (12.7)	71	55.2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0			0			0			0			0			3 (3.2)	3	4.2	0			3 (1.4)	3	2.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			0			2 (2.2)	2	3.8	0			1 (1.1)	1	1.4	0			3 (1.4)	3	2.3
アポリポ蛋白Ｂ減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
アポリポ蛋白減少	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
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 (1.1)	1	1.9	0			2 (2.2)	3	4.2	0			3 (1.4)	4	3.1
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
血中ビリルビン増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
血中カルシウム減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
血中コレステロール増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			2 (2.2)	2	2.8	0			3 (1.4)	3	2.3
血中クレアチニン減少	0			0			0			0			0			4 (4.3)	4	5.6	0			4 (1.9)	4	3.1
血中尿素減少	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
血中尿素増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
血中尿酸増加	0			0			0			0			0			2 (2.2)	2	2.8	0			2 (0.9)	2	1.6
尿中血	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
尿中血陽性	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
Ｃ－反応性蛋白増加	0			0			0			0			1 (14.3)	1	28.1	3 (3.2)	3	4.2	1 (6.3)	1	11.4	3 (1.4)	3	2.3
凝固検査異常	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			0			0			0			0			2 (2.2)	2	2.8	0			2 (0.9)	2	1.6
心電図異常Ｑ波	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
心電図ＱＴ延長	0			0			0			0			0			2 (2.2)	3	4.2	0			2 (0.9)	3	2.3
心電図Ｔ波振幅減少	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
好酸球数減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
好酸球百分率減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
リンパ球百分率減少	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
平均血小板容積減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
単球数増加	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
好中球数増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			2 (2.2)	2	2.8	0			3 (1.4)	3	2.3
好中球百分率増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
好中球／リンパ球比減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
好中球／リンパ球比増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
血小板数減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
大型血小板比率減少	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
大型血小板比率増加	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
尿中蛋白陽性	0			0			0			0			0			3 (3.2)	3	4.2	0			3 (1.4)	3	2.3
尿中赤血球陽性	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
尿潜血陽性	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
体重減少	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			3 (3.2)	3	4.2	0			4 (1.9)	4	3.1
白血球数増加	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
尿中白血球陽性	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
代謝および栄養障害	0			0			0			3 (3.3)	3	5.7	0			3 (3.2)	3	4.2	0			6 (2.8)	6	4.7
食欲減退	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
糖尿病	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
高尿酸血症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
鉄欠乏	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
肥満	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
筋骨格系および結合組織障害	0			2 (7.1)	2	43.8	0			10 (11.0)	13	24.8	1 (14.3)	4	112.3	16 (17.2)	17	23.7	1 (6.3)	4	45.5	28 (13.2)	32	24.9
関節痛	0			0			0			2 (2.2)	3	5.7	1 (14.3)	1	28.1	3 (3.2)	3	4.2	1 (6.3)	1	11.4	5 (2.4)	6	4.7
背部痛	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	1 (14.3)	3	84.2	2 (2.2)	2	2.8	1 (6.3)	3	34.1	3 (1.4)	3	2.3
滑液包炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
尾骨痛	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
側腹部痛	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
筋力低下	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
筋骨格系胸痛	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
筋骨格痛	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
筋骨格硬直	0			0			0			0			0			1 (1.1)	2	2.8	0			1 (0.5)	2	1.6
筋肉痛	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
変形性関節症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
骨壊死	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
骨粗鬆症	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
四肢痛	0			1 (3.6)	1	21.9	0			3 (3.3)	4	7.6	0			1 (1.1)	1	1.4	0			5 (2.4)	6	4.7
関節周囲炎	0			1 (3.6)	1	21.9	0			0			0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
肩回旋筋腱板症候群	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
変形性脊椎症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
滑液嚢腫	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
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 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
基底細胞癌	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
神経系障害	1 (100.0)	3	1739	1 (3.6)	1	21.9	0			7 (7.7)	12	22.9	0			15 (16.1)	24	33.5	1 (6.3)	3	34.1	23 (10.8)	37	28.8
ベル麻痺	0			0			0			0			0			1 (1.1)	3	4.2	0			1 (0.5)	3	2.3
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			0			0			2 (2.2)	2	3.8	0			3 (3.2)	6	8.4	0			5 (2.4)	8	6.2
脳神経障害	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
浮動性めまい	0			0			0			3 (3.3)	4	7.6	0			2 (2.2)	2	2.8	0			5 (2.4)	6	4.7
頭痛	1 (100.0)	3	1739	1 (3.6)	1	21.9	0			3 (3.3)	5	9.5	0			3 (3.2)	3	4.2	1 (6.3)	3	34.1	7 (3.3)	9	7.0
感覚鈍麻	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
意識消失	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
錯感覚	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
下肢静止不能症候群	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
坐骨神経痛	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
痙攣発作	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
失神	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
緊張性頭痛	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
第６脳神経麻痺	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
精神障害	0			0			0			5 (5.5)	7	13.3	1 (14.3)	1	28.1	3 (3.2)	3	4.2	1 (6.3)	1	11.4	8 (3.8)	10	7.8
適応障害	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
不安	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
うつ病	0			0			0			2 (2.2)	2	3.8	0			0			0			2 (0.9)	2	1.6
不眠症	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	1 (14.3)	1	28.1	1 (1.1)	1	1.4	1 (6.3)	1	11.4	2 (0.9)	2	1.6
混合性不安抑うつ障害	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
睡眠障害	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
ストレス	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
腎および尿路障害	0			0			0			2 (2.2)	4	7.6	0			5 (5.4)	8	11.2	0			7 (3.3)	12	9.3
急性腎障害	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
アルブミン尿	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
水腎症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
腎結石症	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
夜間頻尿	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
頻尿	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
腎嚢胞	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
腎機能障害	0			0			0			0			0			2 (2.2)	3	4.2	0			2 (0.9)	3	2.3
尿閉	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
生殖系および乳房障害	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
良性前立腺肥大症	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			0			5 (5.5)	10	19.1	0			8 (8.6)	12	16.8	0			13 (6.1)	22	17.1
アレルギー性副鼻腔炎	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
無気肺	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
咳嗽	0			0			0			1 (1.1)	4	7.6	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	5	3.9
呼吸困難	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
喀血	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
鼻茸	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
鼻中隔弯曲	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			2 (0.9)	2	1.6
口腔咽頭痛	0			0			0			0			0			3 (3.2)	3	4.2	0			3 (1.4)	3	2.3
湿性咳嗽	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
肺線維症	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
鼻漏	0			0			0			0			0			2 (2.2)	2	2.8	0			2 (0.9)	2	1.6
副鼻腔ポリープ	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
睡眠時無呼吸症候群	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
気管狭窄	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	0			1 (3.6)	1	21.9	0			11 (12.1)	14	26.7	0			8 (8.6)	11	15.4	0			20 (9.4)	26	20.2
皮膚炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	3	4.2	0			1 (0.5)	3	2.3
水疱性皮膚炎	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only						Treated in 1802 Stage B with												Total					
							EFG PH20 SC						PBO PH20 SC											
	Japanese (N=1; PYFU=0 17)			Non-Japanese (N=28; PYFU=4.57)			Japanese (N=8; PYFU=5.05)			Non-Japanese (N=91; PYFU=52.46)			Japanese (N=7; PYFU=3.56)			Non-Japanese (N=93; PYFU=71.61)			Japanese (N=16; PYFU=8.79)			Non-Japanese (N=212; PYFU=128.64)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
紅斑	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
多汗症	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
過角化	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
陥入爪	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
神経皮膚炎	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
そう痒症	0			0			0			3 (3.3)	3	5.7	0			0			0			3 (1.4)	3	2.3
発疹	0			1 (3.6)	1	21.9	0			3 (3.3)	3	5.7	0			2 (2.2)	2	2.8	0			6 (2.8)	6	4.7
斑状丘疹状皮疹	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
そう痒性皮疹	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
脂漏性皮膚炎	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
皮膚剥脱	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
皮膚色素過剰	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
皮膚刺激	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
皮膚潰瘍	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
慢性蕁麻疹	0			0			0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			1 (0.5)	1	0.8
外科および内科処置	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
治療手技	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
血管障害	0			1 (3.6)	1	21.9	0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (1.1)	1	1.4	0			3 (1.4)	3	2.3
潮紅	0			0			0			0			0			1 (1.1)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.8
高血圧	0			1 (3.6)	1	21.9	0			1 (1.1)	1	1.9	0			0			0			2 (0.9)	2	1.6

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.1.2 and Non-Japanese Table 14.3.1.2
n = number of participants with event; m = number of events; PYFU = participant years of follow-up (=sum of follow-up time of all participants expressed in years, per treatment group); ER = event rate per 100 participant-year of follow-up (= m*100/PYFU).
Coding is based on MedDRA version 25.1 (sep2022).
The denominator for the percentage calculations is n: the total number of participants in the safety analysis set per treatment group.

表 2.7.4-37　1802 試験ステージ A：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人／外国人別）（SAF）

	EFG PH20 SC			
	Japanese (N=24)		Non-Japanese (N=298)	
	n/Na	%	n/Na	%
Chemistry				
Alanine aminotransferase increased	1/24	4.2	0	
Grade 4	1/24	4.2	0	
Aspartate aminotransferase increased	1/24	4.2	0	
Grade 3	1/24	4.2	0	
Hyperkalemia	0		1/296	0.3
Grade 3	0		1/296	0.3
Hypernatremia	0		1/296	0.3
Grade 4	0		1/296	0.3
Hypokalemia	0		1/296	0.3
Grade 3	0		1/296	0.3
Hyponatremia	0		4/296	1.4
Grade 3	0		4/296	1.4
Hematology				
Activated partial thromboplastin time prolonged	0		2/295	0.7
Grade 3	0		2/295	0.7
Lymphocyte count decreased	0		2/296	0.7
Grade 3	0		1/296	0.3
Grade 4	0		1/296	0.3
Neutrophil count decreased	0		4/296	1.4
Grade 3	0		4/296	1.4

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.2.5 and Non-Japanese Table 14.3.2.5
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; Na=number of participants in the analysis set and treatment group with data for the parameter; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: Unless specified, all clinical laboratory abnormalities were treatment-emergent. The worst-case abnormality is defined as the highest/lowest abnormal post baseline value that was not present at baseline, considering all post-baseline assessments (including unscheduled assessments).

表 2.7.4-38　1802 試験ステージ A：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF-A）

	EFG PH20 SC			
	Japanese (N=24)		Non-Japanese (N=298)	
	n/Na	%	n/Na	%
Heart rate (bpm)				
High (> 100)	0		2/278	0.7
Low (< 40)	0		0	
PR interval (ms)				
High (> 220)	0		3/272	1.1
Low (< 120)	0		1/272	0.4
QRS interval (ms)				
High (> 120)	0		1/278	0.4
QTcF interval (ms)				
>450 to 480	0		3/278	1.1
>480 to 500	0		0	
> 500	0		0	
Change from baseline >30 to 60	1/24	4.2	6/278	2.2
Change from baseline > 60	0		0	

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.4.3, Japanese Table 14.3.4.5, Non-Japanese Table 14.3.4.3, and Non-Japanese Table 14.3.4.5,
bpm=beats per minute; CSR=clinical study report; ECG=electrocardiogram; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; ms=milliseconds; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; Na=number of participants in the analysis set and treatment group with data for the parameter; PR=PR interval; QRS=duration of ventricular depolarization; QTcF=Fridericia's corrected QT interval; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: Unless specified, all ECG abnormalities were treatment-emergent. The most severe abnormality is defined as the highest and/or the lowest abnormal post-baseline value that was not present at baseline, considering all post-baseline assessments (including unscheduled assessments).

表 2.7.4-39　1802 試験ステージ B：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF-B）

	EFG PH20 SC				PBO PH20 SC			
	Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=101)		Japanese (N=8)		Non-Japanese (N=102)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Heart rate (bpm)								
High (> 100)	0		4/100	4.0	1/8	12.5	2/98	2.0
Low (< 40)	0		0		0		0	
PR interval (ms)								
High (> 220)	0		6/97	6.2	0		0	
Low (< 120)	0		4/97	4.1	0		3/97	3.1
QRS interval (ms)								
High (> 120)	0		1/100	1.0	0		1/98	1.0
QTcF interval (ms)								
>450 to 480	0		4/100	4.0	0		4/98	4.1

	EFG PH20 SC				PBO PH20 SC			
	Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=101)		Japanese (N=8)		Non-Japanese (N=102)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
>480 to 500	1/10	10.0	2/100	2.0	0		0	
> 500	0		0		0		0	
Change from baseline >30 to 60	0		2/99	2.0	1/8	12.5	5/92	5.4
Change from baseline > 60	0		1/99	1.0	0		0	

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Table 14.3.4.4, Japanese Table 14.3.4.6, Non-Japanese Table 14.3.4.4, and Non-Japanese Table 14.3.4.6,
bpm=beats per minute; CSR=clinical study report; ECG=electrocardiogram; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IA=interim analysis; ms=milliseconds; N=number of participants in the safety analysis set per treatment group; n=number of participants who reported ≥1 event; Na=number of participants in the analysis set and treatment group with data for the parameter; PR=PR interval; QRS=duration of ventricular depolarization; QTcF=Fridericia's corrected QT interval; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: Unless specified, all ECG abnormalities were treatment-emergent. The most severe abnormality is defined as the highest and/or the lowest abnormal post-baseline value that was not present at baseline, considering all post baseline assessments (including unscheduled assessments).

2.7.4.8.6　付録 6：重篤な有害事象一覧

表 2.7.4-40　重篤な有害事象一覧（1802 試験）（SAF）

Treatment group	Subject id	Race	Japanese/ non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (pt)	Day of onset	Duration (days)	Causality	Severity	Serious/not	Action taken	Outcome
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0010032-048	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	ＣＯＶＩＤ－１９	3	39	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	ARGX-113-1802-0010052-478	WHITE	NON-JAPANESE	M	8[redacted]	Run-in	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	12	NOT APPLICABLE	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0010061-084	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	21	1	NOT RELATED	4	Y	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0010061-084	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	心停止	21	1	NOT RELATED	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0010071-675	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	11	>1	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0010147-584	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NON-JAPANESE	F	4[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	30	>12	POSSIBLY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0070014-208	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	前立腺癌	244	>46	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0070019-065	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	35	14	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject id	Race	Japanese/ non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (pt)	Day of onset	Duration (days)	Causality	Severity	Serious/not	Action taken	Outcome
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0070023-216	WHITE	NON-JAPANESE	M	3[redacted]	Treatment	尿路結石	25	4	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0320019-222	WHITE	NON-JAPANESE	F	5[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	8	5	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0320022-668	WHITE	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	6	7	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0330013-140	NOT REPORTED	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	四肢不全麻痺	6	38	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0330021-405	NOT REPORTED	NON-JAPANESE	F	6[redacted]	Treatment	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	23	13	POSSIBLY RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0390024-239	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	膀胱ポリープ	307	5	NOT RELATED	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0390024-239	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	尿道狭窄	307	5	NOT RELATED	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0390024-239	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	移行上皮癌	309	>43	NOT RELATED	4	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0430008-253	WHITE	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	片耳難聴	51	4	POSSIBLY RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0430008-313	WHITE	NON-JAPANESE	M	8[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	3	23	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject id	Race	Japanese/ non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (pt)	Day of onset	Duration (days)	Causality	Severity	Serious/not	Action taken	Outcome
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0430008-313	WHITE	NON-JAPANESE	M	8[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	44	81	UNLIKELY RELATED	3	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	ARGX-113-1802-0430008-313	WHITE	NON-JAPANESE	M	8[redacted]	Follow-up	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	124	1	UNLIKELY RELATED	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0430008-389	WHITE	NON-JAPANESE	F	6[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	8	>8	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0430008-516	WHITE	NON-JAPANESE	F	6[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	30	11	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0440015-400	WHITE	NON-JAPANESE	F	4[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	6	>31	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0440016-354	WHITE	NON-JAPANESE	M	5[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	9	76	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0440016-490	WHITE	NON-JAPANESE	M	5[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	15	>24	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0440018-500	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	13	41	NOT RELATED	4	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	ARGX-113-1802-0440018-513	WHITE	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Run-in	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	-5	39	NOT APPLICABLE	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0450001-380	WHITE	NON-JAPANESE	F	2[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	10	4	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject id	Race	Japanese/ non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (pt)	Day of onset	Duration (days)	Causality	Severity	Serious/not	Action taken	Outcome
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0450001-636	OTHER	NON-JAPANESE	M	5[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	38	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0450003-558	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	胆石症	51	11	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	ARGX-113-1802-0480024-024	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Follow-up	皮膚有棘細胞癌			POSSIBLY RELATED	2	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0480024-036	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	肺炎	304	3	POSSIBLY RELATED	4	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0480024-036	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	肺炎	306	1	POSSIBLY RELATED	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0480024-092	WHITE	NON-JAPANESE	F	5[redacted]	Treatment	足骨折	167	30	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0810065-549	ASIAN	JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	脱水	64	4	NOT RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0810065-549	ASIAN	JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	肺炎	69	17	POSSIBLY RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	ARGX-113-1802-0860031-442	ASIAN	NON-JAPANESE	M	5[redacted]	Post-Study	膜性糸球体腎炎	296	7	POSSIBLY RELATED	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0860031-515	ASIAN	NON-JAPANESE	M	3[redacted]	Treatment	脳振盪	105	4	NOT RELATED	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject id	Race	Japanese/ non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (pt)	Day of onset	Duration (days)	Causality	Severity	Serious/not	Action taken	Outcome
	ARGX-113-1802-0860032-622	ASIAN	NON-JAPANESE	F	5[redacted]	Screening	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	-40	93	NOT APPLICABLE	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0860046-335	ASIAN	NON-JAPANESE	F	6[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	16	20	POSSIBLY RELATED	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860048-296	ASIAN	NON-JAPANESE	M	5[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	43	>2	RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-3800008-096	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	脂肪腫	117	4	NOT RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-3800013-128	WHITE	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	219	32	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-9950005-406	WHITE	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	虫垂炎	49	6	NOT RELATED	4	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 PMDA analysis, Japanese Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.3; and Non-Japanese Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.3
EFG= Efgartigimod, PBO=Placebo, SC= subcutaneous
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/Resolved; RECI=Recovering/Resolving; NREC= Not recovered/Not Resolved; RECS=Recovered/Resolved with sequelae.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.1.

表 2.7.4-41　重篤な有害事象一覧（1902 試験）（SAF）

Treatment Group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious/Not	Action taken	Outcome
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0010009-172	ASIAN	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	転倒	304	2	UNLIKELY RELATED	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0010009-172	ASIAN	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	挫傷	304	2	UNLIKELY RELATED	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0010015-204	WHITE	NON-JAPANESE	F	6[redacted]	Treatment	急性腎障害	333	37	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0010015-204	WHITE	NON-JAPANESE	F	6[redacted]	Treatment	尿路感染	333	6	PROBABLY RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0010023-176	WHITE	NON-JAPANESE	F	6[redacted]	Treatment	肺炎	442	15	UNLIKELY RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0010066-003	WHITE	NON-JAPANESE	F	4[redacted]	Treatment	創傷感染	2	6	NOT RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0010066-003	WHITE	NON-JAPANESE	F	4[redacted]	Treatment	ＣＯＶＩＤ－１９	259	46	NOT RELATED	4	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0010066-003	WHITE	NON-JAPANESE	F	4[redacted]	Treatment	気管狭窄	313	2	NOT RELATED	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
RI/STAGE A ONLY	ARGX-113-1802-0010190-648	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	無力症	28	24	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
RI/STAGE A ONLY	ARGX-113-1802-0010190-648	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	転倒	28	24	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious/Not	Action taken	Outcome
RI/STAGE A ONLY	ARGX-113-1802-0010190-648	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	ＣＯＶＩＤ－１９	29	12	NOT RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0440018-557	WHITE	NON-JAPANESE	M	2[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	38	>26	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0480018-009	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	事故	210	1	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0480018-009	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	胸骨骨折	210	5	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0480018-009	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	肋骨骨折	210	5	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0480018-009	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	外傷性血腫	210	5	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0480018-018	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	単径ヘルニア	395	5	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0480024-092	WHITE	NON-JAPANESE	F	5[redacted]	Treatment	橈骨骨折	218	1	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860028-278	ASIAN	NON-JAPANESE	M	3[redacted]	Treatment	脳神経障害	214	171	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860028-278	ASIAN	NON-JAPANESE	M	3[redacted]	Treatment	痙攣発作	241	103	NOT RELATED	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious/Not	Action taken	Outcome
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860028-303	ASIAN	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	肝機能異常	227	17	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0860028-351	ASIAN	NON-JAPANESE	M	5[redacted]	Follow-up	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	91	80	UNLIKELY RELATED	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-0860034-325	ASIAN	NON-JAPANESE	M	3[redacted]	Treatment	下肢骨折	123	>301	UNLIKELY RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860045-314	ASIAN	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Follow-up	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	348	23	UNLIKELY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860047-533	ASIAN	NON-JAPANESE	M	2[redacted]	Treatment	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	56	>8	NOT RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860047-533	ASIAN	NON-JAPANESE	M	2[redacted]	Treatment	心筋症	56	>8	NOT RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860047-533	ASIAN	NON-JAPANESE	M	2[redacted]	Treatment	ＣＯＶＩＤ－１９	56		NOT RELATED	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860048-296	ASIAN	NON-JAPANESE	M	5[redacted]		慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	-1	>30	RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860048-297	ASIAN	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	5	19	UNLIKELY RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860048-297	ASIAN	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	292	25	RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Phase	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious/Not	Action taken	Outcome
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-0860048-297	ASIAN	NON-JAPANESE	M	4[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	316	1	RELATED	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
RI/STAGE A ONLY	ARGX-113-1802-3590008-601	WHITE	NON-JAPANESE	F	5[redacted]	Treatment	心房細動	8	3	UNLIKELY RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-3800008-096	WHITE	NON-JAPANESE	M	6[redacted]	Treatment	リンパ節炎	163	62	POSSIBLY RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-9950003-019	WHITE	NON-JAPANESE	M	5[redacted]	Treatment	不安定狭心症	443	3	NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
STAGE B - PBO PH20 SC	ARGX-113-1802-9950004-005	WHITE	NON-JAPANESE	M	3[redacted]	Treatment	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	846	>41	NOT RELATED	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
STAGE B - EFG PH20 SC	ARGX-113-1802-9950020-333	WHITE	NON-JAPANESE	M	7[redacted]	Treatment	良性前立腺肥大症	69		NOT RELATED	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 PMDA analysis, Japanese Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.2; and Non-Japanese Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.2
EFG= Efgartigimod, PBO=Placebo, SC= subcutaneous
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/Resolved; RECI=Recovering/Resolving; NREC=Not recovered/Not Resolved; RECS=Recovered/Resolved with sequelae.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.1.

目次

2.7.5　参考文献 2
2.7.5.1　2.7.1 で使用した参考文献 2
2.7.5.2　2.7.2 で使用した参考文献 2
2.7.5.3　2.7.3 で使用した参考文献 2
2.7.5.4　2.7.4 で使用した参考文献 2
2.7.5.5　2.7.6 で使用した参考文献 2

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　2.7.1 で使用した参考文献

「2.7.1.5 参考文献」参照

2.7.5.2　2.7.2 で使用した参考文献

「2.7.2.6 参考文献」参照

2.7.5.3　2.7.3 で使用した参考文献

「2.7.3.7 参考文献」参照

2.7.5.4　2.7.4 で使用した参考文献

「2.7.4.7 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-113-1802 試験 5
2.7.6.1.1　試験の概要 5
2.7.6.1.1.1　試験タイトル 5
2.7.6.1.1.2　開発相 5
2.7.6.1.1.3　治験実施施設 5
2.7.6.1.1.4　試験期間 5
2.7.6.1.1.5　公表文献（参考文献） 5
2.7.6.1.1.6　目的、評価項目及び統計手法 5
2.7.6.1.1.7　試験方法 9
2.7.6.1.1.8　被験者数（計画時及び解析時） 9
2.7.6.1.1.9　診断及び主な選択及び除外基準 9
2.7.6.1.1.10　被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号 10
2.7.6.1.1.11　試験期間及び投与期間 11
2.7.6.1.2　試験の結果の概要及び結論 11
2.7.6.1.2.1　被験者の内訳 11
2.7.6.1.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 11
2.7.6.1.2.3　治験薬への曝露 12
2.7.6.1.2.4　有効性の結果 12
2.7.6.1.2.5　安全性の結果 14
2.7.6.1.2.6　薬物動態の結果 15
2.7.6.1.2.7　薬力学的結果 16
2.7.6.1.2.8　エフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性 16
2.7.6.1.2.9　結論 17
2.7.6.1.2.10　治験総括報告書の報告日 17
2.7.6.1.3　付録 17
2.7.6.2　ARGX-113-1902 試験（中間解析 1） 38
2.7.6.2.1　試験の概要 38
2.7.6.2.1.1　試験タイトル 38
2.7.6.2.1.2　開発相 38
2.7.6.2.1.3　治験実施施設 38
2.7.6.2.1.4　試験期間 38
2.7.6.2.1.5　公表文献（参考文献） 38
2.7.6.2.1.6　目的、評価項目及び統計手法 38
2.7.6.2.1.7　試験方法 39
2.7.6.2.1.8　被験者数（計画時及び解析時） 40
2.7.6.2.1.9　診断及び主な選択基準 40
2.7.6.2.1.10　被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号 40
2.7.6.2.1.11　試験期間及び投与期間 40
2.7.6.2.2　試験の結果の概要及び結論 41
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳 41

2.7.6.2.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 41
2.7.6.2.2.3　治験薬への曝露 41
2.7.6.2.2.4　有効性の結果 42
2.7.6.2.2.5　安全性の結果 42
2.7.6.2.2.6　薬物動態の結果 43
2.7.6.2.2.7　薬力学的結果 43
2.7.6.2.2.8　免疫原性の結果 43
2.7.6.2.2.9　結論 44
2.7.6.2.2.10　治験総括報告書の報告日 44
2.7.6.2.3　付録 45

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 antibodies	抗薬物抗体
AESI(s)	adverse event(s) of special interest	特に注目すべき有害事象
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form	簡易疼痛調査用紙（縮小版）
CDAS	CIDP Disease Activity Status	－
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
ECMD	evidence of clinically meaningful deterioration	臨床的に意味のある悪化のエビデンス
ECI	evidence of clinical improvement	臨床的改善のエビデンス
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	－
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions and 5 levels health-related quality-of life questionnaire	EuroQol の 5 Dimension -5 Level 健康関連 QOL 質問票
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HR	hazard ratio	ハザード比
IA	interim analysis	中間解析
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	注射に伴う反応
ISR	injection-site reaction	注射部位反応
IVIg	intravenous immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン療法
MRC	Medical Research Council	－
NC	not calculated	算出せず
OLE	open-label extension	－
PBO	placebo	プラセボ
PNS	Peripheral Nerve Society	－
PT	Preferred Term	基本語
PYFU	participant years of follow-up	－
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）
RT-FSS	Rasch-transformed Fatigue Severity Scale	Rasch 7 項目疲労度スケール改訂版
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	経皮的免疫グロブリン療法

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TSQM-9	9-item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	9 項目薬物治療の満足度に関する質問票
TUG	Timed Up and Go	―

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　ARGX-113-1802 試験

Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR

2.7.6.1.1　試験の概要

2.7.6.1.1.1　試験タイトル

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）成人患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の有効性、安全性及び忍容性を評価する第 2 相臨床試験

2.7.6.1.1.2　開発相

第 2 相

2.7.6.1.1.3　治験実施施設

オーストリア、ベルギー、ブルガリア、中国、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、セルビア、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、英国及び米国の計 146 施設でステージ A の被験者を登録した。

2.7.6.1.1.4　試験期間

2020 年 4 月 15 日（最初の被験者の最初の来院日）～2023 年 5 月 11 日（最後の被験者の最後の来院日）

2.7.6.1.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.1.1.6　目的、評価項目及び統計手法

ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC の非盲検投与

目的	評価項目
主要	
• 治療レスポンダーとして分類された被験者の割合に基づき、エフガルチギモド PH20 SC の効果を評価する	• ステージ A 期間中に臨床的改善のエビデンス（ECI）が確認された [a)]被験者（ECI レスポンダー）の割合
副次	
• 臨床的改善までの時間を評価する	• ステージ A 期間中に初めて ECI が確認されるまでの時間
• 運動機能及び筋力の臨床的機能評価に基づき、エフガルチギモド PH20 SC の治療効果を判定する	• ステージ A 期間中の以下の項目のステージ A ベースラインからの変化量の推移： – 調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコア – Medical Research Council（MRC）合計ス

目的	評価項目
	コア – 24 項目 Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale（I-RODS）スコア – Timed Up and Go（TUG）スコア – Martin 握力計で測定した平均握力
• エフガルチギモド PH20 SC の短期安全性及び忍容性を評価する	• ステージ A 期間中の曝露で調整した有害事象及び重篤な有害事象の発現［器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別］[b)] • ステージ A 期間中の臨床的に重要な臨床検査値異常の発現 [c)]
• エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態を評価する	• ステージ A 期間中の投与前血清中エフガルチギモド濃度の推移
• エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用を評価する	• ステージ A 期間中の血清中 IgG 濃度（総 IgG）の変化の推移
• エフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性を評価する	• ステージ A 期間中にエフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）及び rHuPH20 に対する抗体が示された被験者の割合及びその抗体価 • ステージ A 期間中のエフガルチギモドに対する中和抗体の有無及び rHuPH20 に対する中和抗体の抗体価
• EuroQol の 5 Dimension -5 Level 健康関連 QOL 質問票（EQ-5D-5L）を評価する	• ステージ A 期間中の EQ-5D-5L のステージ A ベースラインからの変化量の推移

a) ステージ A における ECI は以下の定義を用いた。また、ECI の確認は連続する 2 回の来院で ECI が示されることとした。
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）

b) 治験薬の初回投与から最後のエフガルチギモド PH20 SC 投与の 28 日後までに報告された有害事象を、治験薬投与下で発現した（treatment-emergent）とみなした。

c) 有害事象及び臨床検査値異常に加えて、心電図及びバイタルサインの変化も記述的に解析した。

ステージ A の安全性解析対象集団（SAF-A）は、スクリーニングされた全ての被験者集団のうち、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC が 1 回以上又は 1 回分の一部が投与され

た被験者と定義した。SAF-A をステージ A の被験者の全般的な特性、有効性及び安全性の解析に用いた。

ステージ A の主要評価項目は、Clopper-Pearson 正確法の両側 95%信頼区間を用いて要約した。この結果は、本試験の結果を過去の臨床試験のヒストリカルコントロールと比較するためにも使用した。

副次評価項目は記述的に解析した。

ステージ B：二重盲検、ランダム化治療中止

目的	評価項目	解析
主要		
• 臨床症状の悪化のエビデンスが初めて認められるまでの時間に基づき、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。	• 調整 INCAT の悪化[a]が初めて認められるまでの時間（二重盲検治験薬の初回投与を起点として、ステージ B ベースラインに比べて調整 INCAT スコアが初めて悪化するまでの時間と定義）	• Cox 比例ハザードモデル
副次		
• 疾患障害並びに運動機能及び筋力の臨床的機能評価に基づき、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	• 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、ステージ B ベースラインに比べて I-RODS スコアが初めて 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］	• Cox 比例ハザードモデル
	• Week 48 までにステージ B ベースラインに比べて機能改善[b]が見られた被験者の割合（24 項目 I-RODS スコアの増加により評価）	• 投与群を固定カテゴリー効果とし、層別因子で層別化した正確ロジスティック回帰モデル
	• 以下の項目のステージ B ベースラインからの変化量の推移 – 調整 INCAT スコア – MRC 合計スコア – 24 項目 I-RODS スコア – TUG スコア – Martin 握力計で測定した平均握力	• 記述統計
	• 以下の項目のステージ A ベースラインからの変化量の推移（エフガルチギモド PH20 SC 群にランダム化された被験者） – 調整 INCAT スコア – MRC 合計スコア – 24 項目 I-RODS スコア – TUG スコア – Martin 握力計で測定した平均握力	• 記述統計
	• ステージ B 期間中に 24 項目 I-RODS スコアが 10%減少するまでの時間	• Kaplan–Meier 解析
• エフガルチギモド PH20	• ステージ B 期間中の有害事象及び重篤	• 記述統計[c]

目的	評価項目	解析
SC の安全性及び忍容性を評価する	な有害事象の発現（SOC 及び PT 別） • ステージ B 期間中の臨床的に重要な臨床検査値異常の発現	
• エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態を評価する	• ステージ B 期間中の投与前血清中エフガルチギモド濃度の推移	• 記述統計
• エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用を評価する	• ステージ B 期間中の血清中 IgG 濃度（総 IgG）の変化の推移	• 記述統計
• エフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性を評価する	• ステージ B 期間中にエフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体が示された被験者の割合及びその抗体価 • ステージ B 期間中のエフガルチギモドに対する中和抗体の有無及び rHuPH20 に対する中和抗体の抗体価	• 記述統計
• EQ-5D-5L を評価する	• ステージ B 期間中の EQ-5D-5L のステージ B ベースラインからの変化量の推移	• 記述統計

a) 調整 INCAT の悪化は、臨床的悪化（=イベント）と同義であり、ステージ B ベースラインに比べて調整 INCAT スコアの 1 点以上の増加と定義される。調整 INCAT スコアの 1 点の増加は、初めて増加が認められた 3～7 日後の規定外来院で確認する必要があった。調整 INCAT スコアが 2 点以上増加した場合は、確認は不要であった。
b) ステージ B の期間中に少なくとも 1 回、I-RODS スコアがステージ B ベースラインに比べて 4 点（パーセンタイル計算）以上増加した場合に、当該被験者の機能が改善したとみなした。
c) 治験薬の初回投与から最後の治験薬投与の 28 日後までに報告された有害事象を、治験薬投与下で発現した（treatment-emergent）とみなした。有害事象及び臨床検査値異常に加えて、心電図及びバイタルサインの変化も記述的に解析した。

ステージ B の有効性評価項目の主解析対象は modified intent-to-treat（mITT）解析集団とし、ステージ B にランダム化された被験者のうち、ステージ B で治験薬が 1 回以上又は 1 回分の一部が投与された被験者と定義した。

安全性の解析対象は、ステージ B の安全性解析対象集団（SAF-B）とし、スクリーニングされた全ての被験者のうちステージ B で治験薬が 1 回以上又は 1 回分の一部が投与された被験者と定義した。

有効性を評価するために、正式な仮説を事前に規定した。

- 帰無仮説：プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC のイベント発現率は 1 であった［すなわち、ハザード比（HR）=1］。
- 対立仮説：プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC のイベント発現率は≠1 であった（すなわち、HR≠1）。

Cox 比例ハザードモデルは、ステージ B ベースラインと比較した臨床的悪化が初めて認められるまでの時間を従属変数、投与群を独立変数として適合させた。このモデルは、CIDP 治療歴とステージ A 期間中の調整 INCAT スコア減少により層別化した（いずれもランダム化時の層別どおりとした）。Estimand の要約指標は、プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の HR であり、対応する Wald 型 95%信頼区間及び両側 p 値と共に提示した。

2.7.6.1.1.7 試験方法

ARGX-113-1802（1802 試験）は、CIDP 成人患者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の有効性、安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する大規模第 2 相前向き国際共同試験であった。

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 つの治療期で実施された。

独立した CIDP 確認委員会がスクリーニング期間中に CIDP の診断を確認した。経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）、経皮的免疫グロブリン療法（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、その治療が中止され、臨床的に意味のある悪化のエビデンス（ECMD：調整 INCAT スコアがベースラインから 1 点以上増加、I-RODS スコアがベースラインから 4 点以上減少、又は平均握力がベースラインから 8 kPa 以上減少）が認められた場合、ステージ A に移行した。未治療の被験者は、最近の臨床的悪化のエビデンスがあればステージ A に直接入ることができた。

ステージ A では、エフガルチギモド PH20 SC が非盲検で週 1 回、最長 12 週間投与された。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ステージ B に移行し、エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与する群又はプラセボを週 1 回投与する群に 1:1 の比率でランダム割付された。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 で臨床的悪化（イベント：調整 INCAT スコアがベースラインから 1 点以上増加）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、試験を終了し、非盲検継続投与試験である ARGX-113-1902（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。

ステージ B でのランダム化は、ステージ A 期間中の調整 INCAT スコア（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あり、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内の IVIg/SCIg 治療歴あり）により層別化された。

独立したデータ安全性モニタリング委員会は、被験者の安全性、試験の実施及び進捗に関する蓄積された試験データを定期的にレビュー、評価した。

2.7.6.1.1.8 被験者数（計画時及び解析時）

ステージ A には最大 360 名の被験者を登録する計画であった。88 件の臨床的悪化のイベントが発現するまでステージ B で被験者のランダム化を行った。

計 322 名の被験者がステージ A でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、221 名の被験者がステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 群又はプラセボ群に 1:1 の比率でランダム化された（各群それぞれ 111 名及び 110 名）。

2.7.6.1.1.9 診断及び主な選択及び除外基準

主な選択基準は以下のとおりであった。

- 年齢18歳以上、European Federation of Neurological Societies／Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）の診断基準（2010）で、probable CIDP又はdefinite CIDPと診断され、進行性又は再発性である
- スクリーニング時点で、CIDP Disease Activity Status（CDAS）スコアが2点以上
- Run-in期間の初回来院時又はステージAのベースラインで、INCATスコアが2点以上
- 以下のいずれかの治療状況を満たしていること
  - スクリーニング前 6 ヵ月以内に、副腎皮質ステロイドパルス療法、プレドニゾロン／prednisone 10 mg/日以下と同等の経口副腎皮質ステロイド、又はIVIg若しくはSCIgの治療を受けており、run-in期間の初回来院時にこの治療法を中止する意思がある
  - 未治療である。定義は以下のとおり。
    - 過去にCIDPの治療歴がない。又は
    - 副腎皮質ステロイド、IVIg又はSCIgによる毎日又は毎月の治療をスクリーニング前6ヵ月以上受けていない

純粋感覚型の非典型的 CIDP、他の原因による多発ニューロパチー、脊髄症の既往歴、又は中枢脱髄のエビデンスを有する患者、並びに患者の徴候や症状をより適切に説明できるその他の疾患を有する患者は除外された。

2.7.6.1.1.10　被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

- ステージA：エフガルチギモドPH20 SC 1000 mg*の週1回投与
- ステージB：エフガルチギモドPH20 SC 1000 mg又はプラセボPH20 SC（プラセボ）の週1回投与

バッチ番号

- ステージA：[redacted] mg/mLエフガルチギモドPH20 SC：[redacted]
- ステージA：180 mg/mLエフガルチギモドPH20 SC：[redacted]
- ステージB：[redacted] mg/mLエフガルチギモドPH20 SC／プラセボ：[redacted]
- ステージB：180 mg/mLエフガルチギモドPH20 SC／プラセボ：[redacted]

* 1802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、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。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。

2.7.6.1.1.11 試験期間及び投与期間

個々の被験者の試験期間は最長 80 週間であり、治験薬投与の累積期間は最長で 61 週間であった。

- スクリーニング期間：最長 28 日間
- run-in 期間（該当する場合）：最長 12 週間
- ステージ A：最長 12 週間（1 週間の延長可）
- ステージ B：最長 48 週間
- フォローアップ期間（被験者が非盲検継続投与 1902 試験に移行しなかった場合）：治験薬の最終投与後 28 日間

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 629 名がスクリーニングを受け、342 名が本試験に参加した。このうち 36 名はステージ A に直接参加し、306 名は run-in 期間から参加して、そのうち 286 名がステージ A に移行した。全体で 322 名がステージ A に参加した。

ステージ A の期間中に 101 名（31.4%）が試験から脱落したが、その中にはステージ B の 88 件目のイベント発現時にステージ A を実施中であった 22 名の被験者が含まれていた。ステージ B には、221 名（68.6%）の被験者が 1:1 の比率でランダム化され、111 名がエフガルチギモド PH20 SC 群に、110 名がプラセボ群に割り付けられた。

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、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%）の被験者が 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。

さらに、ステージ B の 88 件目のイベント発現時点で、7 名（2.3%）が run-in 期間を実施中であった。

88 件目のイベント発現時点から最後の被験者の最終来院までの間に、ステージ A を実施中であった 4 名の被験者に ECI が確認され、ステージ B を実施中であった 2 名の被験者に臨床的悪化のイベントが発現した。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

本試験では、CIDP の診断と疾患活動性が確認された、広範な重症度を有する未治療又は CIDP 治療歴（副腎皮質ステロイド、IVIg 又は SCIg）のある被験者を世界各地［北米、アジア、欧州、その他の地域（ROW）］で広く組み入れた。

ステージ A に参加した被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 56.0 歳（20, 82）であり、被験者の多くは男性（64.6%）、白人（65.5%）であった。89 名（27.6%）はアジア人であった。

ステージ A の被験者の CIDP の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。登録前直近の CIDP 治療歴として、ステージ A の被験者の約半数（51.2%）では IVIg 又は SCIg の治療歴があり、63 名（19.6%）では副腎皮質ステロイドの治療歴があり、94 名（29.2%）は未治療であった。ステージ A のベースライン時、INCAT スコアの中央値（最小値, 最大値）は 4.0 点（2, 9）、I-RODS スコアの中央値（最小値, 最大値）は 40.0 点（0, 100）、利き手の平均握力の中央値（最小値, 最大値）は 38.5 kPa（0, 107）であった。

ステージ B に移行した被験者集団のベースライン特性は、CIDP 診断からの期間と、IVIg/SCIg による CIDP の治療歴のある被験者の割合にわずかな違いがあるものの、ステージ A の被験者集団とほぼ同様であった。

人口統計学的特性とベースライン特性は、ステージ B の 2 つの投与群間で均衡がとれていた。

2.7.6.1.2.3 治験薬への曝露

ステージ A では、322 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の非盲検投与を受け、投与期間の平均値（標準偏差）は 5.2 週間（3.28）であった。エフガルチギモド PH20 SC の投与回数の中央値（最小値, 最大値）は 4 回（1, 13）であった。

ステージ B では、SAF-B の 111 名がエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、110 名がプラセボの投与を受け、投与期間の平均値（標準偏差）はそれぞれ 25.1 週（17.17）及び 18.7 週（16.88）であった。被験者 1 名あたりの治験薬投与回数の中央値（最小値, 最大値）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 22.0 回（2.0, 48.0）、プラセボ群で 12.0 回（2.0, 48.0）であった。

2.7.6.1.2.4 有効性の結果

ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC の非盲検投与

主要評価項目

ステージ A の期間中に ECI が確認された被験者は 214 名（66.5%）であった（主要評価項目、95%信頼区間：61.0, 71.6）。

副次評価項目

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%近くの被験者が ECI を示した。

エフガルチギモド PH20 SC に対する反応は、CIDP 治療歴別の全ての部分集団の大多数の被験者で認められ、副腎皮質ステロイド治療歴のある部分集団では 49 名（77.8%）、IVIg/SCIg 治療歴のある部分集団では 97 名（58.8%）、未治療の部分集団では 68 名（72.3%）で ECI が確認された。

ステージ A でのエフガルチギモド PH20 SC 投与により、運動機能、筋力及び疾患関連障害はベースラインに比べて一貫して臨床的に意味のある改善を示した。

- 調整 INCAT スコア：平均（標準偏差）で 0.9 点（1.71）改善

- 平均握力：利き手及び非利き手でそれぞれ平均（標準偏差）12.3 kPa（18.68）及び11.2 kPa（21.12）改善
- I-RODS スコア：平均（標準偏差）で 7.7 点（15.48）改善

ステージ **B**：二重盲検、ランダム化治療中止

主要評価項目

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。エフガルチギモド PH20 SC 群でのイベント発現率はプラセボ群より統計学的に有意に低く、HR は 0.394（95%信頼区間：0.253, 0.614）、p 値は 0.000039 であった。これは再発のリスクが 61%低いことを意味する。ステージ B で発現した計 90 件のイベント（主要評価項目の解析に必要な 88 件と、88 件目の発現から最後の被験者の最終来院までに発現した 2 件）のうち、31 件（27.9%）はエフガルチギモド PH20 SC 群の被験者で、59 件（53.6%）はプラセボ群の被験者で報告された。

臨床的悪化までの時間に関する Kaplan-Meier 解析により、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者での臨床的悪化の確率は、プラセボ群に比べて低いことが示された。臨床的悪化までの時間の中央値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群では臨床的悪化を示した被験者が 50%未満であったため、算出できなかった。プラセボ群では、臨床的悪化までの時間の中央値（95%信頼区間）は 140.0 日（75.0, NC）であった。

副次評価項目

I-RODS で評価した 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く、HR は 0.537（95%信頼区間：0.354, 0.814、名目上の p 値=0.0034）であった。CIDP の疾患進行イベントは、エフガルチギモド PH20 SC 群で 40 名（36.0%）、プラセボ群で 57 名（51.8%）に報告された。

CIDP の疾患進行までの時間に関する Kaplan-Meier 解析により、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者では疾患が進行する確率がプラセボ群に比べて低いことが示された。

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 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（正確な両側 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%）］。

調整 INCAT スコア及び平均握力の平均変化量（標準偏差）で評価した運動機能及び筋力は、エフガルチギモド PH20 SC 群では、ステージ B のベースラインからステージ B の最終評価時点まで安定しており、調整 INCAT スコアは平均（標準偏差）で 0.1 点（1.08）の増加、平均握力は利き手及び非利き手でそれぞれ 2.1 kPa（13.29）及び 2.0 kPa（17.33）の増加であった。プラセボ群では、ステージ B の最終評価時点でステージ B のベースラインに比べて運動機能及び筋力が悪化していた［調整 INCAT スコアは平均（標準偏差）0.9 点（1.98）の増加、平均握力は利き手及び非利き手でそれぞれ 8.2 kPa（20.69）及び 6.9 kPa（21.30）の減少］。患者報告による疾患関連障害についても、一貫した結果が認められた［I-RODS スコア

の平均変化量（標準偏差）はエフガルチギモド PH20 SC 群で 0.8 点（12.33）、プラセボ群で −7.0 点（19.10）］。

2.7.6.1.2.5　安全性の結果

特に記載のない限り、本文書に示された有害事象及び臨床検査値異常はいずれも治験薬投与下で発現したもの（treatment-emergent）である。

ステージ A：エフガルチギモド PH20 SC の非盲検投与

ステージ A の期間中に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それぞれ表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

計 204 名（63.4%、1343.1 件/100 PYFU）が 1 件以上の有害事象を発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 101 名（31.4%、554.3 件/100 PYFU）に発現した。PT 別で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、注射部位紅斑［33 名（10.2%）］、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［17 名（5.3%）］及び頭痛［16 名（5.0%）］であった。

有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は 25 名（7.8%、61.8 件/100 PYFU）に発現した。ステージ A の期間中に 2 名の被験者が死亡し、それぞれ心停止及び慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（報告用語は deterioration of CIDP）の重篤な有害事象によるものであった。死亡に至った有害事象はいずれも治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 21 名（6.5%、51.2 件/100 PYFU）に発現し、治験担当医師により因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 4 名（1.2%、8.5 件/100 PYFU）に発現した。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［14 名（4.3%）］を除き、重篤な有害事象は PT 別で 1 名（0.3%）ずつの発現であった。

エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は 22 名（6.8%）に発現した。PT 別で 5%以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［15 名（4.7%）］を除き、投与中止に至った有害事象は PT 別で 1 名（0.3%）ずつの発現であった。

特に注目すべき有害事象（AESI：SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象と定義）は 44 名（13.7%、121.5 件/100 PYFU）の被験者に発現した。PT 別で被験者の 5%以上に発現した AESI はなかった。

Injection-site reaction（ISR）は、62 名（19.3%、264.3 件/100 PYFU）に発現した。ISR によりエフガルチギモド PH20 SC の投与を中止した被験者は 1 名（0.3%）であった。PT 別で 5%以上の被験者に発現した ISR は、注射部位紅斑［33 名（10.2%）］のみであった。

Injection-related reaction（IRR）は、64 名（19.9%、245.2 件/100 PYFU）の被験者に発現した。PT 別で 5%以上の被験者に発現した IRR は、注射部位紅斑［27 名（8.4%）］のみであった。

全体として、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各パラメータで、ベースラインから臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった。バイタルサイン及び心電図パラメータに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。

ステージ B：二重盲検、ランダム化治療中止

ステージBの期間中に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それぞれ表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-4 に示す。

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ことを考慮すると、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、休薬に至った有害事象又は AESI の発現について、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

ステージBで1件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で高く（投与群間で 5%以上の差）、エフガルチギモド PH20 SC 群で 71 名（64.0%、347.6 件/100 PYFU）、プラセボ群で 62 名（56.4%、510.9 件/100 PYFU）に有害事象が発現したが、有害事象の発現率はエフガルチギモド PH20 SC 群で低かった。

ステージ B の期間中に、エフガルチギモド PH20 SC 群では死亡の報告はなく、プラセボ群の 1 名の被験者が肺炎の重篤な有害事象により死亡した。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重篤な有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC 群では発現せず、プラセボ群では 4 名（3.6%）に発現した。

全体として、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、エフガルチギモド PH20 SC 群で 3 名（2.7%、5.3 件/100 PYFU）、プラセボ群で 1 名（0.9%、2.4 件/100 PYFU）に発現した。

ISR は、プラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で発現割合が高く（投与群間で 5%以上の差）、エフガルチギモド PH20 SC 群で 16 名（14.4%、38.8 件/100 PYFU）、プラセボ群で 7 名（6.4%、21.4 件/100 PYFU）に発現した。いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した ISR は、注射部位紅斑及び注射部位内出血［エフガルチギモド PH20 SC 群で各 6 名（5.4%）、プラセボ群で 0 名及び 1 名（0.9%）］であった。プラセボ群よりエフガルチギモド PH20 SC 群で発現割合が高かった（5%以上の差）ISR は、注射部位紅斑のみであった。

IRR は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 11 名（9.9%、31.8 件/100 PYFU）、プラセボ群で 6 名（5.5%、16.6 件/100 PYFU）に発現した。PT 別で 5%以上の被験者に発現した IRR はなかった。アナフィラキシー反応の有害事象は発現しなかった。

いずれの投与群でも、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各パラメータで、ベースラインから臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった。バイタルサインに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。収縮期血圧について、正常ベースライン値から異常高値への変動は、プラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で発現割合が高かった（5%以上の差）［エフガルチギモド PH20 SC 群 13 名（11.7%）、プラセボ群 7 名（6.4%）、以下同順］。PR 間隔の異常高値（>220 ms）は、プラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で発現割合が高かった（5%以上の差）［エフガルチギモド PH20 SC 群 6 名（5.6%）、プラセボ群 0 名］。その他のバイタルサイン及び心電図異常の種類と発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群とで同様であった（投与群間で 5%未満の差）。

2.7.6.1.2.6　薬物動態の結果

エフガルチギモドの C_{trough} の平均値（標準偏差）は、ステージ A の初回投与の 1 週間後に 14.9 µg/mL（6.92）、2 週間後に 19.6 µg/mL（8.55）であった。エフガルチギモドの平均 C_{trough}

は、エフガルチギモド PH20 SC の初回投与の 2 週間後からステージ A 及びステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群）を通して安定しており、平均値（標準偏差）は 14.9 µg/mL（7.24）～20.1 µg/mL（9.64）の範囲であった。ステージ B に移行しなかった被験者（ステージ A の安全性フォローアップ期間に参加した被験者）及びステージ B でプラセボ群にランダム化された被験者では、エフガルチギモドの平均血清中濃度は、エフガルチギモド PH20 SC の最終投与から 4 週間以内に 1 µg/mL 未満まで減少し、その後は定量限界（200 ng/mL）未満であった。

2.7.6.1.2.7 薬力学的結果

総 IgG の平均値は、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回、最初の 4 回分を投与する間に減少し、最大減少に達した。その後、総 IgG の平均変化率は、ステージ A 及びステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群）を通してベースラインと比較して 60%超の減少を維持していた。ステージ B でプラセボ群にランダム化された被験者では、総 IgG は Week 8 にはベースラインに戻っていた（ベースラインから約 10%の減少）。

2.7.6.1.2.8 エフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性

エフガルチギモドに対する ADA 又は中和抗体が認められた少数の被験者のデータに基づくと、エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性への影響は認められなかった。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、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

ステージ A の期間中、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合（治験薬投与による陽性、又は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う陽性の被験者の割合）はそれぞれ 6.3%及び 0.3%であった。

ステージ B の期間中、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群でそれぞれ 1.8%及び 0%であった。プラセボ群では、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合はそれぞれ 58.7%及び 11.9%であった。ステージ B のプラセボ群で認められたエフガルチギモドに対する ADA は、ステージ A のベースラインから存在していた抗体、又はステージ A でエフガルチギモド PH20 SC 投与中に誘導された抗体である可能性がある。これらの抗体は、ステージ A でエフガルチギモドが投与され、総 IgG が低い期間中は検出されなかったが、ステージ B でエフガルチギモドがウォッシュアウトされ、総 IgG（ADA を含む）が増加すると検出された。

ステージ A の期間中、rHuPH20 に対する抗体の発現割合は 14.2%であり、rHuPH20 に対する中和抗体は検出されなかった。

ステージ B の期間中、rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群でそれぞれ 46.8%及び 4.5%であった。プラセボ群では、rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体の発現割合はそれぞれ 29.4%及び 1.8%であった。rHuPH20 の中和抗体反応の特異性を確認するため事後解析を行った結果、当初報告された中和抗体陽性検体は偽陽性であったことが示され、ステージ B の期間中の rHuPH20 に対する中和抗体の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でいずれも 0%であったことが最終結果として報告された。

2.7.6.1.2.9 結論

本試験では、診断が確定した CIDP 患者（N=322）を幅広く登録し、過去の CIDP の臨床試験に登録された患者集団と類似し、一般的な CIDP 患者集団を反映可能な被験者集団を対象とした。

本試験は、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。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与は、プラセボと比較して臨床的悪化（再発）のリスクを有意に減少させ、HR は 0.39（p=0.000039、95%信頼区間：0.253, 0.614）であった。エフガルチギモド PH20 SC の有効性は、ステージ A で示されたエフガルチギモド PH20 SC に対する速やかな反応と高いレスポンダーの割合（66.5%）、並びにステージ A 及びステージ B での有効性副次評価項目の解析により裏づけられた。本試験の結果は、CIDP 治療歴及びベースライン特性に関わらず、全ての CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の臨床的ベネフィットを示すものであった。

CIDP 患者にエフガルチギモド PH20 SC を最長 60 週間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。CIDP 患者で新たな安全性シグナルは確認されなかった。

エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したとき、投与開始後 4 週間で総 IgG は速やかに減少し、エフガルチギモドの作用機序と一致していた。総 IgG の減少は、エフガルチギモド PH20 SC の投与期間を通して維持され、臨床的悪化のリスクの減少と整合していた。

2.7.6.1.2.10 治験総括報告書の報告日

治験総括報告書：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験総括報告書補遺：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.1.3 付録

表 2.7.6.1-1 ステージ A：全ての有害事象－1802 試験（SAF-A）

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
≥1 AE	204 (63.4)	630	1343.1
血液およびリンパ系障害	6 (1.9)	6	12.8
貧血	4 (1.2)	4	8.5
白血球増加症	1 (0.3)	1	2.1
好中球減少症	1 (0.3)	1	2.1
心臓障害	6 (1.9)	9	19.2
狭心症	2 (0.6)	2	4.3
心停止	1 (0.3)	1	2.1
拡張機能障害	1 (0.3)	1	2.1
左室肥大	1 (0.3)	1	2.1
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3)	1	2.1
動悸	2 (0.6)	3	6.4

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
耳および迷路障害	1 (0.3)	1	2.1
耳痛	1 (0.3)	1	2.1
眼障害	6 (1.9)	9	19.2
眼瞼炎	1 (0.3)	1	2.1
眼部腫脹	1 (0.3)	4	8.5
眼瞼浮腫	1 (0.3)	1	2.1
緑内障	1 (0.3)	1	2.1
霧視	2 (0.6)	2	4.3
胃腸障害	23 (7.1)	40	85.3
腹痛	4 (1.2)	5	10.7
便秘	4 (1.2)	4	8.5
歯不快感	1 (0.3)	1	2.1
下痢	8 (2.5)	16	34.1
消化不良	1 (0.3)	1	2.1
鼓腸	1 (0.3)	1	2.1
歯肉出血	1 (0.3)	1	2.1
歯肉痛	1 (0.3)	2	4.3
口唇腫脹	1 (0.3)	1	2.1
口腔内出血	1 (0.3)	1	2.1
悪心	3 (0.9)	3	6.4
肛門周囲痛	1 (0.3)	1	2.1
口内炎	1 (0.3)	1	2.1
歯痛	1 (0.3)	1	2.1
嘔吐	1 (0.3)	1	2.1
一般・全身障害および投与部位の状態	81 (25.2)	166	353.9
無力症	2 (0.6)	2	4.3
胸部不快感	1 (0.3)	1	2.1
状態悪化	1 (0.3)	1	2.1
顔面浮腫	1 (0.3)	1	2.1
疲労	5 (1.6)	7	14.9
歩行障害	1 (0.3)	1	2.1
全身健康状態悪化	1 (0.3)	1	2.1
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	1	2.1
注射部位内出血	4 (1.2)	5	10.7
注射部位不快感	1 (0.3)	1	2.1
注射部位湿疹	1 (0.3)	1	2.1
注射部位紅斑	33 (10.2)	53	113.0
注射部位血腫	2 (0.6)	2	4.3
注射部位疼痛	15 (4.7)	21	44.8

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
注射部位知覚異常	1 (0.3)	1	2.1
注射部位そう痒感	5 (1.6)	7	14.9
注射部位発疹	11 (3.4)	17	36.2
注射部位反応	5 (1.6)	9	19.2
注射部位腫脹	6 (1.9)	7	14.9
倦怠感	1 (0.3)	1	2.1
末梢性浮腫	3 (0.9)	3	6.4
末梢腫脹	5 (1.6)	5	10.7
発熱	4 (1.2)	17	36.2
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.3)	1	2.1
肝胆道系障害	7 (2.2)	7	14.9
肝嚢胞	1 (0.3)	1	2.1
肝機能異常	4 (1.2)	4	8.5
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	1	2.1
非アルコール性脂肪肝	1 (0.3)	1	2.1
感染症および寄生虫症	44 (13.7)	57	121.5
気管支炎	1 (0.3)	1	2.1
カンジダ感染	1 (0.3)	1	2.1
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	1	2.1
結膜炎	1 (0.3)	1	2.1
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (2.2)	8	17.1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	1	2.1
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	1	2.1
胃腸炎	3 (0.9)	3	6.4
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	1	2.1
消化管感染	1 (0.3)	1	2.1
インフルエンザ	2 (0.6)	2	4.3
潜伏結核	1 (0.3)	1	2.1
上咽頭炎	5 (1.6)	5	10.7
咽頭炎	1 (0.3)	1	2.1
毛巣病	1 (0.3)	1	2.1
肺炎	1 (0.3)	1	2.1
気道感染	1 (0.3)	1	2.1
副鼻腔炎	1 (0.3)	1	2.1
皮膚カンジダ	1 (0.3)	1	2.1
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	2 (0.6)	2	4.3
歯感染	2 (0.6)	3	6.4
上気道感染	11 (3.4)	12	25.6
尿路感染	5 (1.6)	6	12.8

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	1	2.1
傷害、中毒および処置合併症	19 (5.9)	26	55.4
足関節部骨折	2 (0.6)	2	4.3
腱膜挫傷	1 (0.3)	1	2.1
骨挫傷	1 (0.3)	1	2.1
滑液包損傷	1 (0.3)	1	2.1
挫傷	2 (0.6)	2	4.3
転倒	5 (1.6)	6	12.8
足骨折	1 (0.3)	1	2.1
四肢損傷	2 (0.6)	3	6.4
処置後血腫	1 (0.3)	1	2.1
外傷後疼痛	3 (0.9)	3	6.4
処置による疼痛	1 (0.3)	3	6.4
皮膚裂傷	1 (0.3)	1	2.1
創傷	1 (0.3)	1	2.1
臨床検査	50 (15.5)	106	226.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5 (1.6)	5	10.7
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.3)	1	2.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.9)	6	12.8
アルブミン・グロブリン比増加	1 (0.3)	2	4.3
アポリポ蛋白Ｂ減少	1 (0.3)	1	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.6)	5	10.7
好塩基球数増加	1 (0.3)	1	2.1
好塩基球百分率増加	1 (0.3)	1	2.1
血中アルブミン増加	1 (0.3)	1	2.1
血中ビリルビン増加	2 (0.6)	2	4.3
血中コレステロール減少	1 (0.3)	1	2.1
血中コレステロール増加	2 (0.6)	2	4.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1	2.1
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1	2.1
血中ブドウ糖異常	1 (0.3)	1	2.1
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	1	2.1
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.9)	3	6.4
血圧上昇	3 (0.9)	4	8.5
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	1	2.1
血中トリグリセリド増加	5 (1.6)	5	10.7
尿中血陽性	1 (0.3)	1	2.1
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	1	2.1
二酸化炭素減少	1 (0.3)	1	2.1

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
心雑音	1 (0.3)	1	2.1
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.3)	1	2.1
心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.3)	1	2.1
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.3)	1	2.1
蛋白電気泳動異常	1 (0.3)	1	2.1
好酸球数増加	2 (0.6)	3	6.4
フィブリン減少	1 (0.3)	1	2.1
遊離脂肪酸増加	1 (0.3)	1	2.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	3	6.4
グロブリン増加	1 (0.3)	1	2.1
ヘマトクリット増加	1 (0.3)	1	2.1
肝酵素異常	1 (0.3)	1	2.1
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	1	2.1
国際標準比減少	1 (0.3)	1	2.1
低比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	1	2.1
低比重リポ蛋白増加	2 (0.6)	2	4.3
リンパ球数増加	2 (0.6)	2	4.3
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.3)	1	2.1
平均赤血球容積増加	1 (0.3)	1	2.1
平均血小板容積減少	1 (0.3)	1	2.1
モノクローナル免疫グロブリン陽性	1 (0.3)	1	2.1
単球数増加	2 (0.6)	2	4.3
好中球数減少	1 (0.3)	1	2.1
好中球数増加	1 (0.3)	1	2.1
非高比重リポ蛋白コレステロール増加	1 (0.3)	1	2.1
尿ｐＨ低下	2 (0.6)	2	4.3
尿中蛋白陽性	3 (0.9)	5	10.7
プロトロンビン時間短縮	1 (0.3)	1	2.1
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.3)	1	2.1
温度覚検査値上昇	1 (0.3)	1	2.1
尿潜血陽性	1 (0.3)	1	2.1
尿沈渣陽性	1 (0.3)	1	2.1
尿検査異常	1 (0.3)	1	2.1
尿中ケトン体陽性	2 (0.6)	2	4.3
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.3)	1	2.1
尿量減少	1 (0.3)	1	2.1
ビタミンＢ１２増加	1 (0.3)	1	2.1
体重減少	2 (0.6)	2	4.3
体重増加	3 (0.9)	4	8.5

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
白血球数減少	1 (0.3)	1	2.1
尿中白血球陽性	1 (0.3)	1	2.1
代謝および栄養障害	12 (3.7)	16	34.1
脱水	1 (0.3)	1	2.1
高ナトリウム血症	1 (0.3)	1	2.1
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	1	2.1
高尿酸血症	4 (1.2)	4	8.5
低クロール血症	1 (0.3)	1	2.1
低カリウム血症	1 (0.3)	2	4.3
低マグネシウム血症	1 (0.3)	1	2.1
低ナトリウム血症	2 (0.6)	3	6.4
多飲症	1 (0.3)	1	2.1
ビタミンD欠乏	1 (0.3)	1	2.1
筋骨格系および結合組織障害	35 (10.9)	46	98.1
関節痛	9 (2.8)	9	19.2
関節炎	2 (0.6)	2	4.3
背部痛	7 (2.2)	8	17.1
外骨腫	1 (0.3)	1	2.1
側腹部痛	1 (0.3)	1	2.1
関節腫脹	1 (0.3)	1	2.1
筋痙縮	2 (0.6)	2	4.3
筋力低下	1 (0.3)	1	2.1
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	1	2.1
筋肉痛	6 (1.9)	8	17.1
骨粗鬆症	1 (0.3)	1	2.1
四肢痛	8 (2.5)	10	21.3
足底筋膜炎	1 (0.3)	1	2.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1	2.1
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	1	2.1
神経系障害	45 (14.0)	66	140.7
灼熱感	1 (0.3)	1	2.1
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	17 (5.3)	19	40.5
浮動性めまい	3 (0.9)	3	6.4
頭痛	16 (5.0)	28	59.7
感覚鈍麻	1 (0.3)	1	2.1
片頭痛	1 (0.3)	1	2.1
筋緊張性障害	1 (0.3)	1	2.1
後頭神経痛	1 (0.3)	1	2.1

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
錯感覚	2 (0.6)	2	4.3
失神寸前の状態	2 (0.6)	2	4.3
四肢不全麻痺	1 (0.3)	1	2.1
坐骨神経痛	1 (0.3)	1	2.1
傾眠	2 (0.6)	2	4.3
味覚障害	1 (0.3)	1	2.1
振戦	2 (0.6)	2	4.3
精神障害	5 (1.6)	6	12.8
不安	1 (0.3)	1	2.1
錯乱状態	1 (0.3)	1	2.1
短時間睡眠	1 (0.3)	1	2.1
不眠症	2 (0.6)	2	4.3
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.3)	1	2.1
腎および尿路障害	11 (3.4)	14	29.8
アルブミン尿	2 (0.6)	2	4.3
尿路結石	1 (0.3)	2	4.3
血尿	3 (0.9)	3	6.4
蛋白尿	4 (1.2)	5	10.7
腎嚢胞	1 (0.3)	1	2.1
尿閉	1 (0.3)	1	2.1
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	1	2.1
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (2.8)	11	23.5
咳嗽	2 (0.6)	2	4.3
咽喉乾燥	1 (0.3)	1	2.1
呼吸困難	3 (0.9)	3	6.4
鼻出血	1 (0.3)	1	2.1
口腔咽頭痛	2 (0.6)	2	4.3
咽喉刺激感	1 (0.3)	1	2.1
喘鳴	1 (0.3)	1	2.1
皮膚および皮下組織障害	23 (7.1)	35	74.6
皮膚炎	1 (0.3)	1	2.1
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1	2.1
接触皮膚炎	1 (0.3)	1	2.1
皮膚乾燥	1 (0.3)	2	4.3
斑状出血	1 (0.3)	1	2.1
湿疹	2 (0.6)	2	4.3
紅斑	1 (0.3)	1	2.1
汗疹	1 (0.3)	1	2.1

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322; PYFU=46.9)		
	n (%)	m	ER
そう痒症	4 (1.2)	4	8.5
発疹	11 (3.4)	18	38.4
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	1	2.1
皮膚灼熱感	1 (0.3)	1	2.1
皮膚剥脱	1 (0.3)	1	2.1
血管障害	5 (1.6)	7	14.9
ほてり	1 (0.3)	1	2.1
高血圧	3 (0.9)	5	10.7
表在性静脈血栓症	1 (0.3)	1	2.1

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.4
AE=adverse event; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 PYFU; m=number of events; N=number of participants in SAF-A; n=number of participants with an event; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety analysis set; SC=subcutaneous(ly)
Notes: AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). ER was calculated as the number of events × 100/PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in Stage A of all participants expressed in years. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants in SAF-A.

表 2.7.6.1-2　ステージ B：全ての有害事象－1802 試験（SAF-B）

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111, PYFU=56.7)			PBO PH20 SC (N=110, PYFU=42.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	71 (64.0)	197	347.6	62 (56.4)	215	510.9
血液およびリンパ系障害	1 (0.9)	2	3.5	2 (1.8)	2	4.8
貧血	1 (0.9)	2	3.5	1 (0.9)	1	2.4
好塩基球増加症	0			1 (0.9)	1	2.4
心臓障害	4 (3.6)	5	8.8	3 (2.7)	3	7.1
不整脈	0			1 (0.9)	1	2.4
心房細動	1 (0.9)	1	1.8	0		
心筋炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
動悸	0			2 (1.8)	2	4.8
洞性頻脈	1 (0.9)	1	1.8	0		
心室性期外収縮	2 (1.8)	2	3.5	0		
耳および迷路障害	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
片耳難聴	0			1 (0.9)	1	2.4
回転性めまい	1 (0.9)	1	1.8	0		
内分泌障害	0			1 (0.9)	1	2.4
亜急性甲状腺炎	0			1 (0.9)	1	2.4
眼障害	2 (1.8)	2	3.5	4 (3.6)	4	9.5
眼瞼炎	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
眼瞼痙攣	0			1 (0.9)	1	2.4
糖尿病網膜症	0			1 (0.9)	1	2.4
眼そう痒症	0			1 (0.9)	1	2.4
硝子体浮遊物	1 (0.9)	1	1.8	0		
胃腸障害	8 (7.2)	10	17.6	7 (6.4)	13	30.9
腹部膨満	1 (0.9)	1	1.8	0		
腹痛	0			1 (0.9)	1	2.4
裂肛	0			1 (0.9)	1	2.4
便秘	1 (0.9)	2	3.5	3 (2.7)	3	7.1
下痢	1 (0.9)	1	1.8	0		
消化不良	1 (0.9)	1	1.8	0		
胃炎	0			1 (0.9)	1	2.4
歯肉不快感	0			1 (0.9)	1	2.4
過敏性腸症候群	1 (0.9)	1	1.8	0		
口腔内潰瘍形成	1 (0.9)	1	1.8	0		
悪心	1 (0.9)	1	1.8	2 (1.8)	2	4.8
歯痛	0			1 (0.9)	1	2.4
口蓋垂炎	1 (0.9)	1	1.8	0		

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111, PYFU=56.7)			PBO PH20 SC (N=110, PYFU=42.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
嘔吐	1 (0.9)	1	1.8	2 (1.8)	3	7.1
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (21.6)	35	61.8	13 (11.8)	22	52.3
無力症	1 (0.9)	2	3.5	2 (1.8)	2	4.8
悪寒	0			1 (0.9)	1	2.4
嚢胞	1 (0.9)	1	1.8	0		
疲労	3 (2.7)	3	5.3	1 (0.9)	1	2.4
異常感	0			1 (0.9)	1	2.4
インフルエンザ様疾患	3 (2.7)	3	5.3	0		
注射部位内出血	6 (5.4)	6	10.6	1 (0.9)	1	2.4
注射部位皮膚炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
注射部位紅斑	6 (5.4)	6	10.6	0		
注射部位血腫	1 (0.9)	1	1.8	2 (1.8)	4	9.5
注射部位出血	1 (0.9)	1	1.8	0		
注射部位刺激感	1 (0.9)	1	1.8	0		
注射部位疼痛	2 (1.8)	2	3.5	1 (0.9)	1	2.4
注射部位そう痒感	1 (0.9)	1	1.8	0		
注射部位発疹	0			1 (0.9)	1	2.4
注射部位反応	1 (0.9)	3	5.3	1 (0.9)	1	2.4
注射部位痂皮	0			1 (0.9)	1	2.4
末梢性浮腫	0			1 (0.9)	1	2.4
発熱	3 (2.7)	4	7.1	4 (3.6)	5	11.9
腫脹	0			1 (0.9)	1	2.4
ワクチン接種部位リンパ節腫脹	0			1 (0.9)	1	2.4
肝胆道系障害	1 (0.9)	1	1.8	0		
胆石症	1 (0.9)	1	1.8	0		
感染症および寄生虫症	35 (31.5)	43	75.9	37 (33.6)	53	125.9
虫垂炎	0			1 (0.9)	1	2.4
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
気管支炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
蜂巣炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
結膜炎	0			1 (0.9)	1	2.4
コロナウイルス感染	0			1 (0.9)	1	2.4
ＣＯＶＩＤ－１９	19 (17.1)	20	35.3	14 (12.7)	14	33.3
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
消化管感染	0			1 (0.9)	1	2.4
帯状疱疹	1 (0.9)	1	1.8	0		
インフルエンザ	0			1 (0.9)	1	2.4

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111, PYFU=56.7)			PBO PH20 SC (N=110, PYFU=42.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
喉頭炎	0			1 (0.9)	1	2.4
上咽頭炎	5 (4.5)	5	8.8	3 (2.7)	3	7.1
口腔ヘルペス	0			1 (0.9)	1	2.4
骨髄炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
中耳炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
寄生虫性胃腸炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
爪囲炎	0			1 (0.9)	1	2.4
咽頭炎	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
肺炎	1 (0.9)	1	1.8	4 (3.6)	5	11.9
ウイルス性肺炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
鼻炎	0			1 (0.9)	1	2.4
副鼻腔炎	0			1 (0.9)	1	2.4
皮膚感染	0			1 (0.9)	1	2.4
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0			1 (0.9)	1	2.4
白癬感染	0			1 (0.9)	1	2.4
扁桃炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
上気道感染	2 (1.8)	3	5.3	11 (10.0)	11	26.1
尿路感染	2 (1.8)	2	3.5	2 (1.8)	2	4.8
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.9)	1	1.8	0		
ウイルス性上気道感染	0			1 (0.9)	1	2.4
外陰部腟カンジダ症	0			1 (0.9)	1	2.4
創傷感染	0			1 (0.9)	1	2.4
傷害、中毒および処置合併症	9 (8.1)	12	21.2	8 (7.3)	9	21.4
剥離骨折	1 (0.9)	1	1.8	0		
脳振盪	1 (0.9)	1	1.8	0		
挫傷	0			1 (0.9)	1	2.4
転倒	1 (0.9)	1	1.8	2 (1.8)	2	4.8
足骨折	2 (1.8)	3	5.3	0		
咽頭異物	1 (0.9)	1	1.8	0		
関節脱臼	0			1 (0.9)	1	2.4
関節損傷	0			1 (0.9)	1	2.4
靭帯捻挫	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
骨棘骨折	0			1 (0.9)	1	2.4
処置後発熱	1 (0.9)	1	1.8	0		
処置後血尿	1 (0.9)	1	1.8	0		
外傷後疼痛	1 (0.9)	1	1.8	0		
処置による頭痛	0			1 (0.9)	1	2.4
皮膚裂傷	1 (0.9)	1	1.8	0		

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111, PYFU=56.7)			PBO PH20 SC (N=110, PYFU=42.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
外傷性血腫	0			1 (0.9)	1	2.4
臨床検査	13 (11.7)	16	28.2	12 (10.9)	30	71.3
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.9)	1	1.8	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			2 (1.8)	2	4.8
アポリポ蛋白Ａ－Ｉ減少	0			1 (0.9)	1	2.4
好塩基球数増加	0			1 (0.9)	1	2.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (0.9)	1	2.4
血中クレアチニン減少	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
血中乳酸脱水素酵素増加	0			2 (1.8)	2	4.8
血中尿酸増加	0			2 (1.8)	2	4.8
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.8)	2	3.5	0		
凝固検査異常	1 (0.9)	1	1.8	0		
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			1 (0.9)	1	2.4
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.9)	2	3.5	0		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1	1.8	2 (1.8)	2	4.8
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.9)	1	1.8	0		
肝酵素上昇	1 (0.9)	1	1.8	0		
高比重リポ蛋白減少	0			1 (0.9)	1	2.4
リポ蛋白増加	1 (0.9)	1	1.8	0		
単球数増加	0			1 (0.9)	1	2.4
好中球数減少	0			1 (0.9)	1	2.4
好中球数増加	0			1 (0.9)	2	4.8
血小板数増加	0			1 (0.9)	1	2.4
大型血小板比率減少	0			1 (0.9)	1	2.4
尿蛋白	0			1 (0.9)	1	2.4
尿中蛋白陽性	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
尿潜血	0			2 (1.8)	2	4.8
尿検査異常	1 (0.9)	1	1.8	0		
尿中白血球エステラーゼ	0			1 (0.9)	1	2.4
体重減少	0			1 (0.9)	1	2.4
体重増加	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
白血球数減少	0			1 (0.9)	1	2.4
代謝および栄養障害	3 (2.7)	3	5.3	6 (5.5)	8	19.0
食欲減退	0			1 (0.9)	1	2.4
脱水	0			1 (0.9)	1	2.4
糖尿病	0			2 (1.8)	2	4.8

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111, PYFU=56.7)			PBO PH20 SC (N=110, PYFU=42.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
高コレステロール血症	0			1 (0.9)	1	2.4
高ホモシステイン血症	1 (0.9)	1	1.8	0		
高脂血症	1 (0.9)	1	1.8	0		
高尿酸血症	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
低血糖	0			1 (0.9)	2	4.8
筋骨格系および結合組織障害	10 (9.0)	11	19.4	14 (12.7)	26	61.8
関節痛	4 (3.6)	4	7.1	5 (4.5)	6	14.3
関節炎	0			1 (0.9)	1	2.4
背部痛	2 (1.8)	2	3.5	1 (0.9)	1	2.4
側腹部痛	0			1 (0.9)	1	2.4
四肢不快感	1 (0.9)	1	1.8	0		
筋肉疲労	1 (0.9)	1	1.8	0		
筋痙縮	0			3 (2.7)	5	11.9
筋力低下	0			1 (0.9)	1	2.4
筋骨格硬直	0			2 (1.8)	2	4.8
頚部痛	0			1 (0.9)	1	2.4
変形性関節症	1 (0.9)	1	1.8	0		
四肢痛	2 (1.8)	2	3.5	4 (3.6)	5	11.9
脊椎痛	0			1 (0.9)	2	4.8
滑液嚢腫	0			1 (0.9)	1	2.4
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 (2.7)	3	5.3	1 (0.9)	1	2.4
脂肪腫	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
前立腺癌	1 (0.9)	1	1.8	0		
移行上皮癌	1 (0.9)	1	1.8	0		
神経系障害	8 (7.2)	11	19.4	10 (9.1)	12	28.5
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
浮動性めまい	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
本態性振戦	0			1 (0.9)	1	2.4
頭痛	4 (3.6)	6	10.6	2 (1.8)	2	4.8
筋緊張亢進	1 (0.9)	1	1.8	0		
感覚鈍麻	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
錯感覚	0			3 (2.7)	3	7.1
下肢静止不能症候群	0			1 (0.9)	1	2.4
坐骨神経痛	0			1 (0.9)	1	2.4
感覚障害	0			1 (0.9)	1	2.4
緊張性頭痛	1 (0.9)	1	1.8	0		
精神障害	0			2 (1.8)	4	9.5

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111, PYFU=56.7)			PBO PH20 SC (N=110, PYFU=42.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
うつ病	0			2 (1.8)	3	7.1
混合性不安抑うつ障害	0			1 (0.9)	1	2.4
腎および尿路障害	3 (2.7)	6	10.6	2 (1.8)	2	4.8
膜性糸球体腎炎	0			1 (0.9)	1	2.4
血尿	1 (0.9)	1	1.8	0		
水腎症	0			1 (0.9)	1	2.4
白血球尿	1 (0.9)	1	1.8	0		
蛋白尿	2 (1.8)	2	3.5	0		
尿道狭窄	1 (0.9)	1	1.8	0		
膀胱ポリープ	1 (0.9)	1	1.8	0		
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	2	4.8
頻発月経	0			1 (0.9)	1	2.4
腟分泌物	0			1 (0.9)	1	2.4
精索静脈瘤	1 (0.9)	1	1.8	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.6)	7	12.4	5 (4.5)	9	21.4
咳嗽	2 (1.8)	2	3.5	0		
呼吸困難	0			1 (0.9)	1	2.4
鼻出血	0			1 (0.9)	1	2.4
喀血	0			1 (0.9)	1	2.4
鼻閉	1 (0.9)	1	1.8	1 (0.9)	1	2.4
鼻浮腫	1 (0.9)	1	1.8	0		
口腔咽頭不快感	0			1 (0.9)	1	2.4
口腔咽頭痛	2 (1.8)	2	3.5	2 (1.8)	2	4.8
胸水	0			1 (0.9)	1	2.4
鼻漏	0			1 (0.9)	1	2.4
副鼻腔痛	1 (0.9)	1	1.8	0		
皮膚および皮下組織障害	9 (8.1)	24	42.3	6 (5.5)	12	28.5
皮膚乾燥	1 (0.9)	1	1.8	0		
湿疹	1 (0.9)	1	1.8	0		
紅斑	0			1 (0.9)	4	9.5
汗腺炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
多汗症	0			1 (0.9)	2	4.8
寝汗	0			1 (0.9)	1	2.4
光線過敏性反応	1 (0.9)	1	1.8	0		
そう痒症	1 (0.9)	1	1.8	0		
乾癬	0			1 (0.9)	1	2.4
発疹	2 (1.8)	14	24.7	1 (0.9)	1	2.4
斑状皮疹	2 (1.8)	2	3.5	1 (0.9)	1	2.4
斑状丘疹状皮疹	0			1 (0.9)	1	2.4

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111, PYFU=56.7)			PBO PH20 SC (N=110, PYFU=42.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
そう痒性皮疹	0			1 (0.9)	1	2.4
酒さ	1 (0.9)	1	1.8	0		
脂漏性皮膚炎	1 (0.9)	1	1.8	0		
皮膚潰瘍	1 (0.9)	1	1.8	0		
外科および内科処置	0			1 (0.9)	1	2.4
抜歯	0			1 (0.9)	1	2.4
血管障害	3 (2.7)	4	7.1	0		
高血圧	2 (1.8)	3	5.3	0		
末梢静脈疾患	1 (0.9)	1	1.8	0		

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.5
AE=adverse event; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 PYFU; m=number of events; N=number of participants per treatment arm in SAF-B; n=number of participants with an event; PBO PH20 SC=placebo coformulated with rHuPH20 for subcutaneous administration; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-B=Stage B safety analysis set; SC=subcutaneous(ly)
Notes: AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). ER was calculated as the number of events × 100/PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in Stage B of all participants expressed in years. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in SAF-B.

表 2.7.6.1-3　ステージ A：治験薬との因果関係が否定できない有害事象－1802 試験（SAF-A）

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322) n (%)
≥1 Treatment-related AE	101 (31.4)
心臓障害	1 (0.3)
狭心症	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.3)
胃腸障害	5 (1.6)
下痢	3 (0.9)
悪心	3 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (18.6)
疲労	2 (0.6)
注射部位内出血	2 (0.6)
注射部位不快感	1 (0.3)
注射部位湿疹	1 (0.3)
注射部位紅斑	32 (9.9)
注射部位血腫	1 (0.3)
注射部位疼痛	14 (4.3)
注射部位知覚異常	1 (0.3)
注射部位そう痒感	5 (1.6)
注射部位発疹	11 (3.4)
注射部位反応	5 (1.6)
注射部位腫脹	6 (1.9)
倦怠感	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	8 (2.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)
上咽頭炎	1 (0.3)
上気道感染	3 (0.9)
尿路感染	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.3)
臨床検査	12 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
アルブミン・グロブリン比増加	1 (0.3)
アポリポ蛋白Ｂ減少	1 (0.3)

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
血中アルブミン増加	1 (0.3)
血中コレステロール減少	1 (0.3)
血中コレステロール増加	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	3 (0.9)
尿中血陽性	1 (0.3)
二酸化炭素減少	1 (0.3)
遊離脂肪酸増加	1 (0.3)
グロブリン増加	1 (0.3)
肝酵素異常	1 (0.3)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.6)
リンパ球数増加	1 (0.3)
平均血小板容積減少	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.3)
非高比重リポ蛋白コレステロール増加	1 (0.3)
尿ｐH低下	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	11 (3.4)
関節痛	4 (1.2)
関節炎	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)
筋肉痛	4 (1.2)
四肢痛	2 (0.6)
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 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)
神経系障害	17 (5.3)
灼熱感	1 (0.3)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	4 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.3)
頭痛	9 (2.8)
感覚鈍麻	1 (0.3)

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=322) n (%)
錯感覚	1 (0.3)
味覚障害	1 (0.3)
精神障害	2 (0.6)
短時間睡眠	1 (0.3)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
血尿	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.6)
咳嗽	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (0.6)
喘鳴	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (2.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
そう痒症	2 (0.6)
発疹	4 (1.2)
皮膚灼熱感	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.13
AE=adverse event; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; m=number of events; N=number of participants in SAF-A; n=number of participants with an event; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety analysis set; SC=subcutaneous(ly)
Notes: AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). The denominator for the percentage calculations was the total number of participants in SAF-A.

表 2.7.6.1-4　ステージ B：治験薬との因果関係が否定できない有害事象－1802 試験（SAF-B）

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111) n (%)	PBO PH20 SC (N=110) n (%)
≥1 Treatment-related AE	27 (24.3)	22 (20.0)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.8)
貧血	0	1 (0.9)
好塩基球増加症	0	1 (0.9)
心臓障害	0	2 (1.8)
不整脈	0	1 (0.9)
動悸	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	0	1 (0.9)
片耳難聴	0	1 (0.9)
眼障害	1 (0.9)	2 (1.8)
眼瞼炎	1 (0.9)	1 (0.9)
眼そう痒症	0	1 (0.9)
胃腸障害	3 (2.7)	2 (1.8)
腹部膨満	1 (0.9)	0
便秘	0	1 (0.9)
下痢	1 (0.9)	0
悪心	1 (0.9)	1 (0.9)
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (11.7)	5 (4.5)
悪寒	0	1 (0.9)
注射部位内出血	3 (2.7)	1 (0.9)
注射部位皮膚炎	1 (0.9)	0
注射部位紅斑	6 (5.4)	0
注射部位刺激感	1 (0.9)	0
注射部位疼痛	2 (1.8)	1 (0.9)
注射部位そう痒感	1 (0.9)	0
注射部位発疹	0	1 (0.9)
注射部位反応	1 (0.9)	1 (0.9)
注射部位痂皮	0	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腫脹	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	6 (5.4)	7 (6.4)
蜂巣炎	1 (0.9)	0
結膜炎	0	1 (0.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.9)	1 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.9)	0

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111) n (%)	PBO PH20 SC (N=110) n (%)
上咽頭炎	1 (0.9)	0
肺炎	0	2 (1.8)
皮膚感染	0	1 (0.9)
上気道感染	2 (1.8)	2 (1.8)
尿路感染	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9)
関節損傷	0	1 (0.9)
臨床検査	1 (0.9)	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
アポリポ蛋白Ａ－Ｉ減少	0	1 (0.9)
血中クレアチニン減少	1 (0.9)	1 (0.9)
血中尿酸増加	0	2 (1.8)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (0.9)
血小板数増加	0	1 (0.9)
尿蛋白	0	1 (0.9)
尿潜血	0	1 (0.9)
尿中白血球エステラーゼ	0	1 (0.9)
体重減少	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0	2 (1.8)
食欲減退	0	1 (0.9)
糖尿病	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	6 (5.5)
関節炎	0	1 (0.9)
側腹部痛	0	1 (0.9)
四肢不快感	1 (0.9)	0
筋痙縮	0	2 (1.8)
筋力低下	0	1 (0.9)
筋骨格硬直	0	1 (0.9)
四肢痛	0	2 (1.8)
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 (0.9)	0
脂肪腫	1 (0.9)	0
神経系障害	3 (2.7)	2 (1.8)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.9)	1 (0.9)
頭痛	2 (1.8)	0
錯感覚	0	1 (0.9)

System organ class Preferred term	EFG PH20 SC (N=111) n (%)	PBO PH20 SC (N=110) n (%)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)
膜性糸球体腎炎	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.8)	2 (1.8)
呼吸困難	0	1 (0.9)
鼻閉	1 (0.9)	0
口腔咽頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻漏	0	1 (0.9)
副鼻腔痛	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (5.4)	3 (2.7)
湿疹	1 (0.9)	0
紅斑	0	1 (0.9)
多汗症	0	1 (0.9)
寝汗	0	1 (0.9)
光線過敏性反応	1 (0.9)	0
そう痒症	1 (0.9)	0
乾癬	0	1 (0.9)
発疹	2 (1.8)	0
斑状皮疹	1 (0.9)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.9)	0

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.3.1.14
AE=adverse event; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; N=number of participants per treatment arm in SAF-B; n=number of participants with an event; PBO PH20 SC=placebo coformulated with rHuPH20 for subcutaneous administration; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-B=Stage B safety analysis set; SC=subcutaneous(ly)
Notes: AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in SAF-B.

2.7.6.2　ARGX-113-1902 試験（中間解析 1）

Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR

2.7.6.2.1　試験の概要

2.7.6.2.1.1　試験タイトル

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する ARGX-113-1802 試験の非盲検継続投与試験

2.7.6.2.1.2　開発相

第 2 相

2.7.6.2.1.3　治験実施施設

オーストリア、ベルギー、ブルガリア、中国、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、セルビア、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、英国及び米国の計 125 施設で被験者を登録した。

2.7.6.2.1.4　試験期間

中間解析 1（IA1）のための臨床データカットオフ日（有効性及び安全性）は 2023 年 6 月 15 日であった。生物学的分析のデータカットオフ日（薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性）は 2023 年 4 月 14 日であった。データベースロックは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行った。

2.7.6.2.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.2.1.6　目的、評価項目及び統計手法

目的	評価項目
主要	
• エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び忍容性を評価する	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現（SOC 及び PT 別） • 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現
副次	
• 長期有効性を判定する	• 以下の項目のベースラインからの変化量の推移 – 調整 INCAT スコア – MRC 合計スコア – 24 項目 I-RODS スコア – Martin 握力計で測定した平均握力 – TUG スコア • 臨床的悪化（調整 INCAT スコアのベースラインから 1 点以上の増加と定義）が認められない被験者の割合の推移

目的	評価項目
• エフガルチギモドに対する免疫原性を評価する［最初の 48 週間の治療期間中（該当する場合、その後の安全性追跡調査期間中）］	• エフガルチギモドに対する ADA が示された被験者の割合及びその抗体価。エフガルチギモドに対する中和抗体の有無
• エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態を評価する［最初の 48 週間の治療期間中（該当する場合、その後の安全性追跡調査期間中）］	• 血清中エフガルチギモド濃度の推移
• エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用を評価する	• 血清中 IgG 値（総 IgG）のベースラインからの変化の推移
• 追加的な患者報告アウトカム（患者報告による QOL 及びエフガルチギモド PH20 SC の治療満足度）を評価する	• 以下の項目のベースラインからの変化量の推移 – EQ-5D-5L – 簡易疼痛調査用紙（縮小版）（BPI-SF） – 9 項目薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9） – Rasch 7 項目疲労度スケール改訂版（RT-FSS） – 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）
• エフガルチギモド PH20 SC の自己投与を検討する	• 自己投与を行った被験者の割合の推移
• エフガルチギモド PH20 SC の介護者による投与を検討する	• 介護者投与を行った被験者の割合の推移

主要評価項目及び副次評価項目は記述統計で要約した。結果は、先行試験（1802 試験）で受けていた治療別に以下のように提示する。

- 「1802 Run-in/Stage A EFG PH20 SC」は、run-in 期間から移行して治験薬を投与されなかった被験者、又はステージ A でのみエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者を示す。
- 「1802 Stage B EFG PH20 SC」は、ステージ A 及びステージ B でエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者を示す。
- 「1802 Stage B PBO」は、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC を投与され、ステージ B でプラセボ PH20 SC を投与された被験者を示す。
- 「全体」は、1902 試験の全被験者（すなわち、上記の 3 グループの合計）を示す。

特に記載がない限り、有害事象及び臨床検査値異常は、全て治験薬投与下で発現したもの（treatment-emergent）であった。

2.7.6.2.1.7 試験方法

1902 試験は、第 2 相前向き国際共同 1802 試験の非盲検継続投与試験であり、実施中の第 2 相国際共同試験である。本試験では、CIDP 成人患者を対象にエフガルチギモド PH20 SC の長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。被験者には、1802 試験と同じ用量と頻度で、

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*を週 1 回投与する。任意参加のサブスタディでは、本試験で週 1 回投与を 48 週間以上完了し、12 週間以上臨床状態が安定している被験者には、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を 2 週に 1 回の頻度で投与することができ、また、2 週に 1 回の頻度で 24 週間以上安定している場合は 3 週に 1 回の頻度で投与することができることとした。

独立したデータ安全性モニタリング委員会は、被験者の安全性、試験の実施及び進捗に関連する蓄積された試験データを定期的にレビュー、評価した。

2.7.6.2.1.8　被験者数（計画時及び解析時）

本試験に登録される最大被験者数は、1802 試験に登録される予定の最大被験者数である約 360 名であった。実際に 1802 試験から移行した被験者数は計 229 名であった。

臨床データカットオフ日（2023 年 6 月 15 日）の時点で、5 名の被験者がサブスタディでエフガルチギモド PH20 SC を 2 週間に 1 回の頻度で投与され、投与期間は 0.1～6.1 週間と限られていた。本中間解析では、これら 5 名のデータを、エフガルチギモド PH20 SC が週 1 回投与されたメイン試験の被験者のデータと統合した。被験者数が少なく、追跡期間が限られているため、部分集団解析は行わなかった。

2.7.6.2.1.9　診断及び主な選択基準

1802 試験に参加し、治験薬の投与を中止しなかった CIDP 成人被験者は、本試験に移行する資格があった。

2.7.6.2.1.10　被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

メイン試験：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与

任意参加のサブスタディ：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 2 週又は 3 週に 1 回投与

バッチ番号

- [redacted] mg/mL エフガルチギモド PH20 SC：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
- 180 mg/mL エフガルチギモド PH20 SC：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [

かが最初に実現するまで、本試験で新たな治療期間を開始することができ、エフガルチギモド PH20 SC の投与を継続することができる。

2.7.6.2.2 試験の結果の概要及び結論

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

1902 試験の被験者は、1802 試験のステージ B から移行することができたが、1802 試験での進度によっては、1802 試験で 88 件のイベント数に到達した（先行試験で事前に規定された試験中止の時点）後に run-in 期間又はステージ A から移行することもできた。

臨床データカットオフ日の時点で、229 名が 1802 試験から本試験に移行していた。

- 1802 Run-in/Stage A EFG PH20 SC グループ：29 名
- 1802 Stage B EFG PH20 SC グループ：99 名
- 1802 Stage B PBO グループ：101 名

1 名の被験者は、1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受ける前に脱落した。

計 228 名の被験者が 1902 試験に登録され、エフガルチギモド PH20 SC が 1 回以上又は 1 回分の一部が投与された。臨床データカットオフ日の時点で、3 名（1.3%）の被験者が試験を完了し（2 名は 1 回目の治療期間を終了後、1 名は 2 回目の治療期間を終了後）、29 名（12.7%）が試験から脱落し、196 名（86.0%）が試験を実施中であった。

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。残りの被験者は Week 24 に達していない、又は早期に試験を中止していた。

2.7.6.2.2.2 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 56.0 歳（21, 83）であった。女性（37.7%）に比べて男性（62.3%）の割合が高く、人種は白人（62.2%）が最も多く、約 3 分の 1 はアジア人（29.8%）であった。

本試験のベースライン時点で、CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 3.25 年（0.3, 46.3）であった。先行試験に参加する前の直近の CIDP の治療歴として、被験者の約半数（45.6%）で IVIg 又は SCIg の治療歴、51 名（22.4%）で副腎皮質ステロイドの治療歴があり、73 名（32.0%）は未治療であった。先行試験のステージ A ベースラインでの INCAT スコアの平均値（標準偏差）は 4.5 点（1.62）、I-RODS スコアの平均値（標準偏差）は 41.2 点（15.38）、利き手の平均握力の平均値（標準偏差）は 39.0 kPa（23.60）であった。

本試験に参加した被験者のベースラインの疾患特性は、多くの項目で 1802 Stage B EFG PH20 SC グループと 1802 Stage B PBO グループの間で均衡がとれていた。

2.7.6.2.2.3 治験薬への曝露

本試験でのエフガルチギモド PH20 SC への曝露は、被験者がデータカットオフ日に対して様々な時期に本試験に移行したため、被験者ごとに異なる。被験者全体での投与期間の中

央値（最小値, 最大値）は 16.20 週（0.1, 138.1）であった。被験者 1 名あたりの投与回数の平均値（標準偏差）は 29.9 回（29.21）であった。

2.7.6.2.2.4　有効性の結果

本試験では、1802 試験の run-in 期間及びステージ A から移行した被験者、並びに 1802 試験のステージ B から移行してエフガルチギモド PH20 SC の投与を継続又は再開した被験者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与の有効性を評価する。本中間解析では、先行試験のステージ B から移行して治療を継続した被験者（1802 Stage B EFG PH20 SC グループ）及びステージ B から移行して治療を再開した被験者（1802 Stage B PBO グループ）に焦点を当てて有効性の結果を議論する。

全体として、調整 INCAT スコアで評価した臨床的改善は、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与により 1902 試験で維持されていた。本試験のベースライン（OLE ベースライン）からの調整 INCAT スコアの平均変化量（標準誤差）を評価した結果、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループでエフガルチギモド PH20 SC の投与により調整 INCAT スコアが OLE ベースラインから経時的に減少したことが示された。調整 INCAT スコアの減少は、1802 Stage B PBO グループで最も大きく、Week 4 の時点ですでに明らかとなり、平均変化量（標準誤差）は−0.9 点（0.16）と改善を示した。1802 Stage B PBO グループでは、Week 12 でさらに改善が認められ［−1.5 点（0.21)］、その後スコアは横ばいとなり、Week 48［−1.7 点（0.26)］まで安定していた。

1802 試験のステージ B 期間中の臨床的悪化の有無別の解析により、ステージ B で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 の投与により調整 INCAT スコアは安定していたことが示され、OLE ベースラインからの平均変化量は 1802 Stage B EFG PH20 SC グループでは Week 4 から Week 48 まで−0.1～0.3 点の範囲、1802 Stage B PBO グループでは−0.2～0 点の範囲であった。

1802 試験のステージ B 期間中に臨床的悪化を示した被験者では、調整 INCAT スコアの平均値の減少が見られ、1802 Stage B PBO グループで最も改善が大きかった。1802 Stage B PBO グループの調整 INCAT スコアの OLE ベースラインからの減少は Week 4 の時点ですでに明らかとなり、平均変化量（標準誤差）は−1.5 点（0.23）であった。調整 INCAT スコアの平均値（標準誤差）は、Week 12 でさらに減少し［−2.0 点（0.24)］、その後の平均スコアは Week 48 まで安定していた［−2.2 点（0.26)］。同様の傾向は 1802 Stage B EFG PH20 SC グループで臨床的悪化を示した被験者でも観察され、Week 4 で明らかな減少が見られ［−0.8 点（0.16)］、Week 48 まで安定していた［−1.4 点（0.42)］。

I-RODS スコア及び平均握力の結果は、調整 INCAT スコアの結果と一貫していた。

2.7.6.2.2.5　安全性の結果

本試験で報告された全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象をそれぞれ表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

被験者全体で 131 名（57.5%、350.0 件/100 PYFU）に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 54 名（23.7%、86.6 件/100 PYFU）に発現した。PT 別で 10%以上の被験者に発現した有害事象は COVID-19 のみであった。

ほとんどの有害事象は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は 25 名（11.0%、32.0 件/100 PYFU）に発現した。1 名の被験者は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーにより死亡した。本事象は、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。重篤な有害事象は 21 名（9.2%、25.5 件/100 PYFU）に発現し、治験担当医師により因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 3 名（1.3%、2.9 件/100 PYFU）に発現した。

エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は 9 名（3.9%、8.7 件/100 PYFU）に発現した。また、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は 40 名（17.5%、34.9 件/100 PYFU）に発現した。

全体で、AESI（SOC「感染症および寄生虫症」）は 73 名（32.0%、74.9 件/100 PYFU）に発現した。

ISR は被験者全体で 22 名（9.6%、34.9 件/100 PYFU）に発現した。ISR の発現頻度は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループに比べて 1802 Stage B PBO グループで高かった（発現割合のグループ間差 5%以上）［1802 Stage B PBO グループ 15 名（15.0%、49.2 件/100 PYFU）、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ 4 名（4.0%、10.4 件/100 PYFU）］。

IRR は被験者全体で 20 名（8.8%、30.6 件/100 PYFU）に発現した。IRR の発現頻度は 1802 Stage B EFG PH20 SC グループと 1802 Stage B PBO グループで同程度であった［それぞれ 8 名（8.1%、24.3 件/100 PYFU）、10 名（10.0%、31.9 件/100 PYFU）］。

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各パラメータで、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。バイタルサイン及び心電図パラメータに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。

2.7.6.2.2.6 薬物動態の結果

エフガルチギモドの C_{trough} の平均値（標準偏差）は試験期間を通して安定しており、被験者全体で Week 4 から Week 48 まで 16.8 µg/mL（9.75）～19.4 µg/mL（9.58）の範囲であった。

2.7.6.2.2.7 薬力学的結果

1802 試験のステージ A ベースラインからの総 IgG の平均減少率（標準誤差）は、被験者全体で Week 4 から Week 48 まで−63.1%（3.50）～−66.4%（1.67）の範囲であった。

2.7.6.2.2.8 免疫原性の結果

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合は、全被験者を対象に測定され、被験者全体でそれぞれ 2.6%及び 0%であった。

rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体は、中国で参加した被験者のみで測定された。被験者全体での rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体の発現割合は、それぞれ 68.4%及び 0%であった。

2.7.6.2.2.9 結論

先行の 1802 試験で最長 60 週間のエフガルチギモド PH20 SC 投与の後に本試験でエフガルチギモド PH20 SC 投与を継続したとき、本剤は CIDP 患者で高い忍容性と良好な安全性プロファイルを示した。本試験で 228 名の被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したとき、確立された安全性プロファイルと比較して新たな安全性シグナルは確認されなかった。

CIDP 患者に対する週 1 回エフガルチギモド PH20 SC の長期投与は、曝露期間で調整した有害事象や感染症の増加とは関連しておらず、エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは、gMG 患者に対するサイクルごとの投与の安全性プロファイルと合致していた。

ISR の発現頻度は低く、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与に伴って減少し、全ての ISR の重症度は軽度又は中等度であった。

調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力で測定した臨床的有効性は、本試験でエフガルチギモド PH20 SC を長期投与した際にも引き続き観察された。

本試験でエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回連続投与したとき、エフガルチギモドの作用機序と一致して、臨床的有効性の維持又は改善と整合する総 IgG の持続的な減少が認められた。

2.7.6.2.2.10 治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.3 付録

表 2.7.6.2-1 全ての有害事象－1902 試験（SAF）

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)			Total (N=228; PYFU=137.4)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	14 (48.3)	25	527.5	48 (48.5)	160	278.2	69 (69.0)	296	393.8	131 (57.5)	481	350.0
血液およびリンパ系障害	0			0			4 (4.0)	5	6.7	4 (1.8)	5	3.6
貧血	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
鉄欠乏性貧血	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
リンパ節炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
リンパ節症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
心臓障害	1 (3.4)	1	21.1	4 (4.0)	7	12.2	5 (5.0)	7	9.3	10 (4.4)	15	10.9
狭心症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
不安定狭心症	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
不整脈	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
冠動脈硬化症	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
心房細動	1 (3.4)	1	21.1	0			1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
第一度房室ブロック	0			1 (1.0)	2	3.5	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	3	2.2
左脚ブロック	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
心筋症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
冠動脈閉塞	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
動悸	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
洞性頻脈	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
心室性期外収縮	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
耳および迷路障害	0			3 (3.0)	3	5.2	1 (1.0)	2	2.7	4 (1.8)	5	3.6
難聴	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
両耳難聴	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
回転性めまい	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
頭位性回転性めまい	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
内分泌障害	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
自己免疫性甲状腺炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
眼障害	0			0			4 (4.0)	6	8.0	4 (1.8)	6	4.4
複視	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
眼運動障害	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
眼瞼下垂	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
眼瞼そう痒症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with						Total (N=228; PYFU=137.4)		
				EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)					
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
緑内障	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
老視	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
胃腸障害	0			5 (5.1)	6	10.4	9 (9.0)	14	18.6	14 (6.1)	20	14.6
腹部膨満	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
上腹部痛	0			0			1 (1.0)	2	2.7	1 (0.4)	2	1.5
セリアック病	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
大腸炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
下痢	0			0			3 (3.0)	6	8.0	3 (1.3)	6	4.4
嚥下障害	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
胃腸障害	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
鼡径ヘルニア	0			1 (1.0)	2	3.5	0			1 (0.4)	2	1.5
口腔内潰瘍形成	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
食道刺激症状	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
歯痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
嘔吐	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (13.8)	6	126.6	9 (9.1)	13	22.6	19 (19.0)	43	57.2	32 (14.0)	62	45.1
投与部位紅斑	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
無力症	1 (3.4)	1	21.1	1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	3 (1.3)	3	2.2
胸痛	0			2 (2.0)	2	3.5	0			2 (0.9)	2	1.5
状態悪化	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
疲労	0			1 (1.0)	2	3.5	2 (2.0)	2	2.7	3 (1.3)	4	2.9
インフルエンザ様疾患	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
注射部位内出血	1 (3.4)	1	21.1	2 (2.0)	2	3.5	3 (3.0)	4	5.3	6 (2.6)	7	5.1
注射部位紅斑	0			2 (2.0)	3	5.2	5 (5.0)	11	14.6	7 (3.1)	14	10.2
注射部位血腫	1 (3.4)	1	21.1	0			3 (3.0)	3	4.0	4 (1.8)	4	2.9
注射部位出血	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
注射部位疼痛	1 (3.4)	3	63.3	0			0			1 (0.4)	3	2.2
注射部位そう痒感	0			1 (1.0)	1	1.7	4 (4.0)	7	9.3	5 (2.2)	8	5.8
注射部位発疹	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
注射部位反応	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
注射部位腫脹	0			0			2 (2.0)	8	10.6	2 (0.9)	8	5.8
治療反応性の消失	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
末梢性浮腫	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
肝胆道系障害	0			1 (1.0)	1	1.7	4 (4.0)	5	6.7	5 (2.2)	6	4.4
肝嚢胞	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
肝機能異常	0			0			3 (3.0)	4	5.3	3 (1.3)	4	2.9

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			Treated in 1802 Stage B with PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)			Total (N=228; PYFU=137.4)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
感染症および寄生虫症	5 (17.2)	6	126.6	28 (28.3)	35	60.9	40 (40.0)	62	82.5	73 (32.0)	103	74.9
気管支炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
蜂巣炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
結膜炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
コロナウイルス性肺炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (6.9)	2	42.2	13 (13.1)	13	22.6	16 (16.0)	16	21.3	31 (13.6)	31	22.6
膀胱炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
胃腸炎	1 (3.4)	1	21.1	0			0			1 (0.4)	1	0.7
帯状疱疹	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
麦粒腫	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
インフルエンザ	0			2 (2.0)	2	3.5	2 (2.0)	4	5.3	4 (1.8)	6	4.4
限局性感染	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
リンパ管炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
上咽頭炎	0			3 (3.0)	4	7.0	4 (4.0)	5	6.7	7 (3.1)	9	6.5
口腔ヘルペス	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
急性中耳炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
爪囲炎	0			0			1 (1.0)	2	2.7	1 (0.4)	2	1.5
咽頭炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
肺炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
気道感染	0			1 (1.0)	1	1.7	3 (3.0)	3	4.0	4 (1.8)	4	2.9
副鼻腔炎	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
皮膚感染	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
ブドウ球菌感染	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
扁桃炎	1 (3.4)	1	21.1	0			0			1 (0.4)	1	0.7
歯膿瘍	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
歯感染	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
上気道感染	2 (6.9)	2	42.2	4 (4.0)	4	7.0	8 (8.0)	11	14.6	14 (6.1)	17	12.4
尿路感染	0			3 (3.0)	3	5.2	4 (4.0)	4	5.3	7 (3.1)	7	5.1
ウイルス性上気道感染	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
創傷感染	0			0			1 (1.0)	3	4.0	1 (0.4)	3	2.2
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.3)	4	84.4	5 (5.1)	8	13.9	6 (6.0)	15	20.0	14 (6.1)	27	19.6
事故	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
副腎損傷	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with						Total (N=228; PYFU=137.4)		
				EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)					
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
挫傷	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
転倒	3 (10.3)	3	63.3	2 (2.0)	2	3.5	5 (5.0)	5	6.7	10 (4.4)	10	7.3
上腕骨骨折	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
損傷	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
関節損傷	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
靭帯捻挫	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
四肢損傷	1 (3.4)	1	21.1	0			1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
下肢骨折	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
橈骨骨折	0			1 (1.0)	2	3.5	0			1 (0.4)	2	1.5
肋骨骨折	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
胸骨骨折	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
外傷性血腫	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
創傷	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
臨床検査	0			6 (6.1)	20	34.8	22 (22.0)	52	69.2	28 (12.3)	72	52.4
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0			0			3 (3.0)	3	4.0	3 (1.3)	3	2.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			2 (2.0)	2	3.5	1 (1.0)	1	1.3	3 (1.3)	3	2.2
アポリポ蛋白Ｂ減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
アポリポ蛋白減少	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.7	2 (2.0)	3	4.0	3 (1.3)	4	2.9
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
血中ビリルビン増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
血中カルシウム減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
血中コレステロール増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.7	2 (2.0)	2	2.7	3 (1.3)	3	2.2
血中クレアチニン減少	0			0			4 (4.0)	4	5.3	4 (1.8)	4	2.9
血中尿素減少	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
血中尿素増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
血中尿酸増加	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
尿中血	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with						Total (N=228; PYFU=137.4)		
				EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)					
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
尿中血陽性	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
Ｃ－反応性蛋白増加	0			0			4 (4.0)	4	5.3	4 (1.8)	4	2.9
凝固検査異常	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
心電図異常Ｑ波	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
心電図ＱＴ延長	0			0			2 (2.0)	3	4.0	2 (0.9)	3	2.2
心電図Ｔ波振幅減少	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
好酸球数減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
好酸球百分率減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
リンパ球百分率減少	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
平均血小板容積減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
単球数増加	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
好中球数増加	0			1 (1.0)	1	1.7	2 (2.0)	2	2.7	3 (1.3)	3	2.2
好中球百分率増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
好中球／リンパ球比減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
好中球／リンパ球比増加	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
血小板数減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
大型血小板比率減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
大型血小板比率増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
尿中蛋白陽性	0			0			3 (3.0)	3	4.0	3 (1.3)	3	2.2
尿中赤血球陽性	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
尿潜血陽性	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
体重減少	0			1 (1.0)	1	1.7	3 (3.0)	3	4.0	4 (1.8)	4	2.9
白血球数増加	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
尿中白血球陽性	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
代謝および栄養障害	0			3 (3.0)	3	5.2	3 (3.0)	3	4.0	6 (2.6)	6	4.4
食欲減退	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
糖尿病	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
高尿酸血症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with						Total (N=228; PYFU=137.4)		
				EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)					
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
鉄欠乏	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
肥満	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9)	2	42.2	10 (10.1)	13	22.6	17 (17.0)	21	27.9	29 (12.7)	36	26.2
関節痛	0			2 (2.0)	3	5.2	4 (4.0)	4	5.3	6 (2.6)	7	5.1
背部痛	0			1 (1.0)	1	1.7	3 (3.0)	5	6.7	4 (1.8)	6	4.4
滑液包炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
尾骨痛	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
側腹部痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
筋力低下	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
筋骨格系胸痛	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
筋骨格痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
筋骨格硬直	0			0			1 (1.0)	2	2.7	1 (0.4)	2	1.5
筋肉痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
変形性関節症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
骨壊死	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
骨粗鬆症	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
四肢痛	1 (3.4)	1	21.1	3 (3.0)	4	7.0	1 (1.0)	1	1.3	5 (2.2)	6	4.4
関節周囲炎	1 (3.4)	1	21.1	0			0			1 (0.4)	1	0.7
肩回旋筋腱板症候群	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
変形性脊椎症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
滑液嚢腫	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
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			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
基底細胞癌	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
神経系障害	2 (6.9)	4	84.4	7 (7.1)	12	20.9	15 (15.0)	24	31.9	24 (10.5)	40	29.1
ベル麻痺	0			0			1 (1.0)	3	4.0	1 (0.4)	3	2.2
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			2 (2.0)	2	3.5	3 (3.0)	6	8.0	5 (2.2)	8	5.8
脳神経障害	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
浮動性めまい	0			3 (3.0)	4	7.0	2 (2.0)	2	2.7	5 (2.2)	6	4.4
頭痛	2 (6.9)	4	84.4	3 (3.0)	5	8.7	3 (3.0)	3	4.0	8 (3.5)	12	8.7
感覚鈍麻	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
意識消失	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
錯感覚	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
下肢静止不能症候	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			Treated in 1802 Stage B with PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)			Total (N=228; PYFU=137.4)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
群												
坐骨神経痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
痙攣発作	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
失神	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
緊張性頭痛	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
第６脳神経麻痺	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
精神障害	0			5 (5.1)	7	12.2	4 (4.0)	4	5.3	9 (3.9)	11	8.0
適応障害	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
不安	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
うつ病	0			2 (2.0)	2	3.5	0			2 (0.9)	2	1.5
不眠症	0			1 (1.0)	1	1.7	2 (2.0)	2	2.7	3 (1.3)	3	2.2
混合性不安抑うつ障害	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
睡眠障害	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
ストレス	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
腎および尿路障害	0			2 (2.0)	4	7.0	5 (5.0)	8	10.6	7 (3.1)	12	8.7
急性腎障害	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
アルブミン尿	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
水腎症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
腎結石症	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
夜間頻尿	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
頻尿	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
腎嚢胞	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
腎機能障害	0			0			2 (2.0)	3	4.0	2 (0.9)	3	2.2
尿閉	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
生殖系および乳房障害	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
良性前立腺肥大症	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			5 (5.1)	10	17.4	8 (8.0)	12	16.0	13 (5.7)	22	16.0
アレルギー性副鼻腔炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
無気肺	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
咳嗽	0			1 (1.0)	4	7.0	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	5	3.6
呼吸困難	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
喀血	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
鼻茸	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
鼻中隔弯曲	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
口腔咽頭痛	0			0			3 (3.0)	3	4.0	3 (1.3)	3	2.2

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with						Total (N=228; PYFU=137.4)		
				EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)					
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
湿性咳嗽	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
肺線維症	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
鼻漏	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
副鼻腔ポリープ	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
睡眠時無呼吸症候群	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
気管狭窄	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4)	1	21.1	11 (11.1)	14	24.3	8 (8.0)	11	14.6	20 (8.8)	26	18.9
皮膚炎	0			0			1 (1.0)	3	4.0	1 (0.4)	3	2.2
水疱性皮膚炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
紅斑	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
多汗症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
過角化	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
陥入爪	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
神経皮膚炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
そう痒症	0			3 (3.0)	3	5.2	0			3 (1.3)	3	2.2
発疹	1 (3.4)	1	21.1	3 (3.0)	3	5.2	2 (2.0)	2	2.7	6 (2.6)	6	4.4
斑状丘疹状皮疹	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
そう痒性皮疹	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
脂漏性皮膚炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
皮膚剥脱	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
皮膚色素過剰	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
皮膚刺激	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
皮膚潰瘍	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
慢性蕁麻疹	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
外科および内科処置	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
治療手技	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
血管障害	1 (3.4)	1	21.1	1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	3 (1.3)	3	2.2
潮紅	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
高血圧	1 (3.4)	1	21.1	1 (1.0)	1	1.7	0			2 (0.9)	2	1.5

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902 CSR-IA1, Table 14.3.1.2
1802=ARGX-113-1802; AE=adverse event; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 PYFU; m=number of events; N=number of participants per treatment group in the safety analysis set; n=number of participants who had ≥1 event; PBO=placebo; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). ER was calculated as the number of events × 100/PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment group in the safety analysis set.

表 2.7.6.2-2　有害事象－1902 試験（SAF）

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with						Total (N=228; PYFU=137.4)		
				EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)					
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 Treatment-related AE	5 (17.2)	10	211.0	17 (17.2)	29	50.4	32 (32.0)	80	106.4	54 (23.7)	119	86.6
血液およびリンパ系障害	0			0			1 (1.0)	2	2.7	1 (0.4)	2	1.5
リンパ節炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
リンパ節症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
胃腸障害	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
腹部膨満	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
口腔内潰瘍形成	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	5	105.5	5 (5.1)	7	12.2	15 (15.0)	35	46.6	23 (10.1)	47	34.2
投与部位紅斑	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
疲労	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
注射部位内出血	1 (3.4)	1	21.1	2 (2.0)	2	3.5	2 (2.0)	2	2.7	5 (2.2)	5	3.6
注射部位紅斑	0			2 (2.0)	3	5.2	5 (5.0)	11	14.6	7 (3.1)	14	10.2
注射部位血腫	1 (3.4)	1	21.1	0			2 (2.0)	2	2.7	3 (1.3)	3	2.2
注射部位疼痛	1 (3.4)	3	63.3	0			0			1 (0.4)	3	2.2
注射部位そう痒感	0			1 (1.0)	1	1.7	4 (4.0)	7	9.3	5 (2.2)	8	5.8
注射部位発疹	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
注射部位反応	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
注射部位腫脹	0			0			2 (2.0)	8	10.6	2 (0.9)	8	5.8
治療反応性の消失	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
感染症および寄生虫症	0			7 (7.1)	9	15.6	11 (11.0)	17	22.6	18 (7.9)	26	18.9
気管支炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
蜂巣炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
ＣＯＶＩＤ－１９	0			3 (3.0)	3	5.2	1 (1.0)	1	1.3	4 (1.8)	4	2.9
リンパ管炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
口腔ヘルペス	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
爪囲炎	0			0			1 (1.0)	2	2.7	1 (0.4)	2	1.5
気道感染	0			1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	2 (0.9)	2	1.5
歯感染	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
上気道感染	0			3 (3.0)	3	5.2	5 (5.0)	7	9.3	8 (3.5)	10	7.3
尿路感染	0			1 (1.0)	1	1.7	2 (2.0)	2	2.7	3 (1.3)	3	2.2
臨床検査	0			1 (1.0)	3	5.2	6 (6.0)	10	13.3	7 (3.1)	13	9.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
アポリポ蛋白Ｂ減	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)			Total (N=228; PYFU=137.4)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
少												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
血中カルシウム減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
血中コレステロール増加	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
血中クレアチニン減少	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
尿中血陽性	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
Ｃ－反応性蛋白増加	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			0			2 (2.0)	2	2.7	2 (0.9)	2	1.5
心電図ＱＴ延長	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
血小板数減少	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
代謝および栄養障害	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
高尿酸血症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)	1	21.1	0			5 (5.0)	5	6.7	6 (2.6)	6	4.4
滑液包炎	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
側腹部痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
筋肉痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
四肢痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
関節周囲炎	1 (3.4)	1	21.1	0			0			1 (0.4)	1	0.7
滑液嚢腫	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
神経系障害	1 (3.4)	3	63.3	1 (1.0)	3	5.2	3 (3.0)	5	6.7	5 (2.2)	11	8.0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			0			1 (1.0)	2	2.7	1 (0.4)	2	1.5
頭痛	1 (3.4)	3	63.3	1 (1.0)	3	5.2	2 (2.0)	2	2.7	4 (1.8)	8	5.8
緊張性頭痛	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
鼻漏	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4)	1	21.1	3 (3.0)	6	10.4	2 (2.0)	2	2.7	6 (2.6)	9	6.5
多汗症	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
そう痒症	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
発疹	1 (3.4)	1	21.1	1 (1.0)	1	1.7	1 (1.0)	1	1.3	3 (1.3)	3	2.2
脂漏性皮膚炎	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
皮膚剥脱	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7

System organ class Preferred term	1802 Run-in or Stage A only (N=29; PYFU=4.7)			Treated in 1802 Stage B with EFG PH20 SC (N=99; PYFU=57.5)			PBO PH20 SC (N=100; PYFU=75.2)			Total (N=228; PYFU=137.4)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
皮膚色素過剰	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
慢性蕁麻疹	0			1 (1.0)	1	1.7	0			1 (0.4)	1	0.7
外科および内科処置	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7
治療手技	0			0			1 (1.0)	1	1.3	1 (0.4)	1	0.7

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1902 CSR-IA1, Table 14.3.1.6
1802=ARGX-113-1802; AE=adverse event; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per 100 PYFU; m=number of events; N=number of participants per treatment group in the safety analysis set; n=number of participants who had ≥1 event; PBO=placebo; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: AEs were coded using MedDRA version 25.1 (September 2022). ER was calculated as the number of events × 100/PYFU. PYFU was calculated as the sum of the follow-up times in the applicable period of all participants, expressed in years. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment group in the safety analysis set.