目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 ニポカリマブの概要と作用機序 4
2.4.1.2 非臨床試験計画 6
2.4.1.3 薬理試験 6
2.4.1.4 薬物動態試験 7
2.4.1.5 毒性試験 7
2.4.2 薬理試験 8
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 8
2.4.2.2 副次的薬理試験 10
2.4.2.3 安全性薬理試験 10
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 10
2.4.3 薬物動態試験 10
2.4.3.1 分析法 10
2.4.3.2 吸収 11
2.4.3.3 分布 11
2.4.3.4 代謝及び排泄 12
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 12
2.4.4 毒性試験 12
2.4.4.1 反復投与毒性試験 12
2.4.4.2 がん原性のリスク評価 14
2.4.4.3 生殖発生毒性試験 14
2.4.4.4 受胎能評価 16
2.4.4.5 幼若動物の毒性評価 17
2.4.4.6 局所刺激性試験 18
2.4.4.7 依存性評価 18
2.4.4.8 その他の毒性試験 18
2.4.5 総括及び結論 19
2.4.6 参考文献 21

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
ADCC	抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity）
ADCP	抗体依存性細胞貪食（antibody-dependent cellular phagocytosis）
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve）
AUC_{0-t}	0時間からt時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve from time 0 to time t）
AUC_{0-tau}	投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time over the dosing interval）
β2M	β2ミクログロブリン（beta-2 microglobulin）
CAIA	コラーゲン抗体誘発性関節炎（collagen antibody-induced arthritis）
CDC	補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity）
CL	クリアランス（clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DDI	薬物相互作用（drug-drug interaction）
ECLIA	電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescence immunoassay）
EFD	胚・胎児発生（embryofetal development）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定（enzyme-linked immunosorbent assay）
ePPND	拡張型出生前及び出生後の発生に関する試験（enhanced pre- and postnatal development）
Fab	抗原結合フラグメント（antigen-binding fragment）
Fc	結晶化可能領域（fragment crystallizable region）
fcgrt	Fcγ 受容体及びトランスポーター（マウス）［Fc gamma receptor and transporter (mouse gene)］
FCGRT	Fcγ 受容体及びトランスポーター（ヒト）［Fc gamma receptor and transporter (human gene)］
FcRn	新生児型 Fc 受容体（neonatal Fc receptor）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
(g)MG	（全身型）重症筋無力症［(generalized) myasthenia gravis］
HAEC	ヒト大動脈内皮細胞（human aortic endothelial cells）
HDL	高比重リポタンパク質（high density lipoprotein）
HDFN	胎児新生児溶血性疾患（hemolytic disease of the fetus and newborn）
HLA	ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen）
HVT	ヒト胎盤絨毛栄養膜（human villous trophoblast）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council on Harmonization）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IgM	免疫グロブリン M（immunoglobulin M）
ITP	免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia）
K_D	平衡解離定数（equilibrium dissociation constant）
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン（keyhole limpet hemocyanin）
LCV	リンホクリプトウイルス（lymphocryptovirus）
LDL	低比重リポタンパク質（low density lipoprotein）
mAb	モノクローナル抗体（monoclonal antibody）
MHC	主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
NK	ナチュラルキラー（natural killer）

略号又は略称	名称及び内容
NOAEL	無毒性量（no-observed-adverse-effect-level）
NZW	ニュージーランドホワイト（New Zealand White）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学［pharmacodynamic(s)］
PK	薬物動態［pharmacokinetic(s)］
PPND	出生前及び出生後の発生に関する試験（pre- and postnatal development）
q2w	2 週間に 1 回（every 2 weeks）
q4w	4 週間に 1 回（every 4 weeks）
RO	受容体占有（率）［receptor occupancy (rate)］
SmPC	欧州添付文書（summary of product characteristics）
SPR	表面プラズモン共鳴（surface plasmon resonance）
$T_{1/2}$	半減期（half-life）
TDAR	T 細胞依存性抗体産生（T-cell dependent antibody response）
Tg32	ヒト FcRn トランスジェニックマウス（human FcRn transgenic mice）
TMDD	標的介在性薬物動態（target-mediated drug disposition）
TT	破傷風トキソイド（tetanus toxoid）
USPI	米国添付文書（United States prescribing information）
WOE	証拠の重み付け（weight of evidence）

2.4.1 非臨床試験計画概略

ニポカリマブ（M281，N027 又は JNJ-80202135）は，FcRn の IgG Fc 結合部位に結合して血中 IgG 濃度を減少させる完全ヒト型 IgG1λ mAb であり，全身型重症筋無力症（gMG）の治療薬として開発している。さらに，ニポカリマブは複数の自己免疫疾患及び同種免疫疾患［胎児新生児溶血性疾患（HDFN）のリスクが高い妊婦を含む］を適応症として開発中である。

2.4.1.1 ニポカリマブの概要と作用機序

FcRn は，*FCGRT* 遺伝子にコードされる α 鎖及び β2M で構成される膜貫通型タンパク質である。FcRn は構造的に MHC クラス I 分子に類似し，内皮細胞，上皮細胞及び特定の免疫細胞に発現する。FcRn の主要な機能の一つは，リサイクル又はトランスサイトーシスを介在する受容体の役割であり，体内の IgG 及びアルブミンのホメオスタシスの維持に寄与している（Tzaban 2009; Pyzik 2019）。循環血中の IgG は，非特異的なピノサイトーシス又はエンドサイトーシスなどを介して細胞内に取り込まれる。pH6.5 以下の酸性条件下のエンドソーム内で IgG は FcRn と強固に結合し（結合には CH2-CH3 ヒンジ領域にあるヒスチジン残基のプロトン化が関与），FcRn に結合した IgG はその後細胞表面に輸送されるが，細胞外の中性条件では FcRn に対してほとんど結合親和性を示さないため，再び循環血中に放出される。このような機序により，全ての IgG サブタイプ（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）が効率的にリサイクルされる。FcRn と結合した IgG はリソソームでの分解を受けず，半減期は約 21 日と長い（Roopenian 2007）（図 2.4-1，左パネル）。アルブミンも IgG と同様に FcRn を介してリサイクルされるが，アルブミンの結合部位は FcRn の IgG 結合部位とは異なる（Chaudhury 2006; Sand 2014, 2015）。

ニポカリマブは酸性及び中性いずれの pH でも FcRn の IgG Fc 結合部位に高い親和性で結合し，IgG と FcRn の結合を阻害する。その結果，IgG はリソソームに輸送されて分解され，病原性自己抗体及び同種抗体を含む血中 IgG は減少する（図 2.4-1，右パネル）。

gMG は，神経筋接合部のシナプス後膜において，病原性自己抗体がアセチルコリン受容体，筋特異的キナーゼ又は LDL 関連タンパク質に結合する自己免疫疾患である。この病原性自己抗体は，ニューロンと筋肉の間の効率的なシグナル伝達を阻害することにより，骨格筋の筋力低下を誘発する（Gilhus 2015, 2016a, 2016b; Querol 2013）。gMG 患者において，ニポカリマブは gMG の原因となる病原性自己抗体の血中濃度を速やかに低下させ，gMG の症状を改善することが示されている【2.5.3.2】。

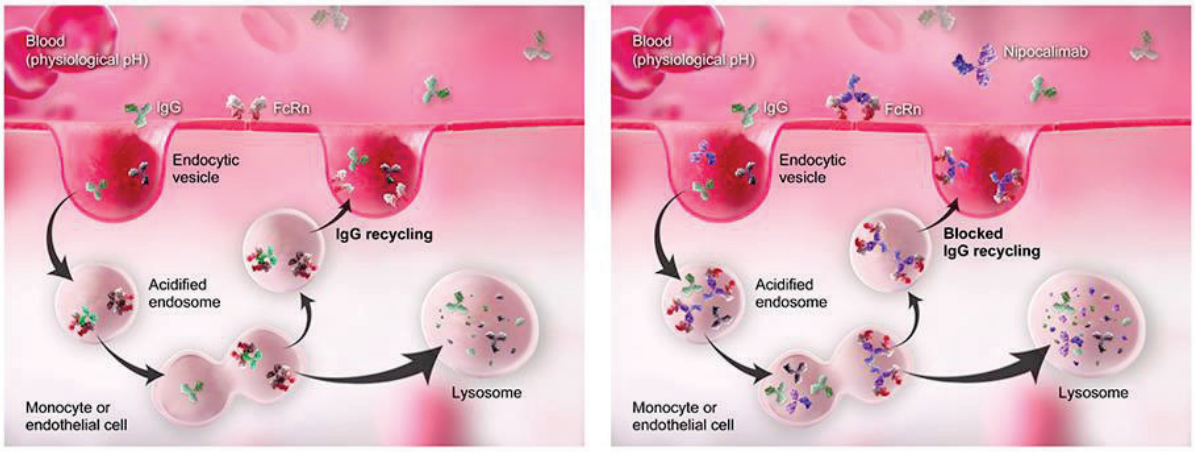


図 2.4-1　ニポカリマブは FcRn を介した IgG のリサイクルを阻害する

Left panel: Normally, pH-dependent binding of IgG by endosomal FcRn recycles IgG internalized by endothelial cells, reticuloendothelial and some immune cells back to circulation. Thus, extending the half-life of IgG to approximately 21 days by reducing its lysosomal degradation.
Right panel: Nipocalimab binds to the IgG binding site of FcRn at both neutral (cell surface) and acidic (endocytic pathway) pH with high affinity that prevents IgG from binding and results in trafficking of unbound endosomal IgG for lysosomal degradation. Thus, leading to a decrease in circulating levels of IgG.
Abbreviations: FcRn: neonatal Fc receptor; IgG: immunoglobulin G.
Figure created at the discretion of Janssen based on the mechanism of action of nipocalimab.

妊娠中，エンドソーム内に取り込まれた母体の IgG は胎盤合胞体栄養膜細胞に発現した FcRn と結合し，トランスサイトーシスにより胎児循環に放出される（Kristoffersen 1996; Leach 1996; Simister 1996）（図 2.4-2，左パネル）。ニポカリマブは，母体-胎児間の血液型不適合により生じる HDFN を対象とした臨床試験を実施中である。HDFN では，母親の IgG 同種抗体が胎盤を通過して胎児の赤血球を破壊するため，胎児又は新生児に生命を脅かす合併症を引き起こす。妊娠中の同種免疫状態において，ニポカリマブは以下の 2 つの機序により効果を示す：（1）FcRn を介した IgG リサイクルを阻害することにより，母体血中の病原性 IgG 抗体を減少させる。（2）合胞体栄養膜細胞における FcRn を介した IgG の移行を阻害することにより，病原性 IgG 同種抗体又は自己抗体を含む母体 IgG の胎盤を介した胎児への移行を減少させる（図 2.4-2，右パネル）。*Ex vivo* ヒト胎盤葉二重灌流モデル及びカニクイザル ePPND 試験において，母体から胎児へのニポカリマブの移行はごくわずかであった。

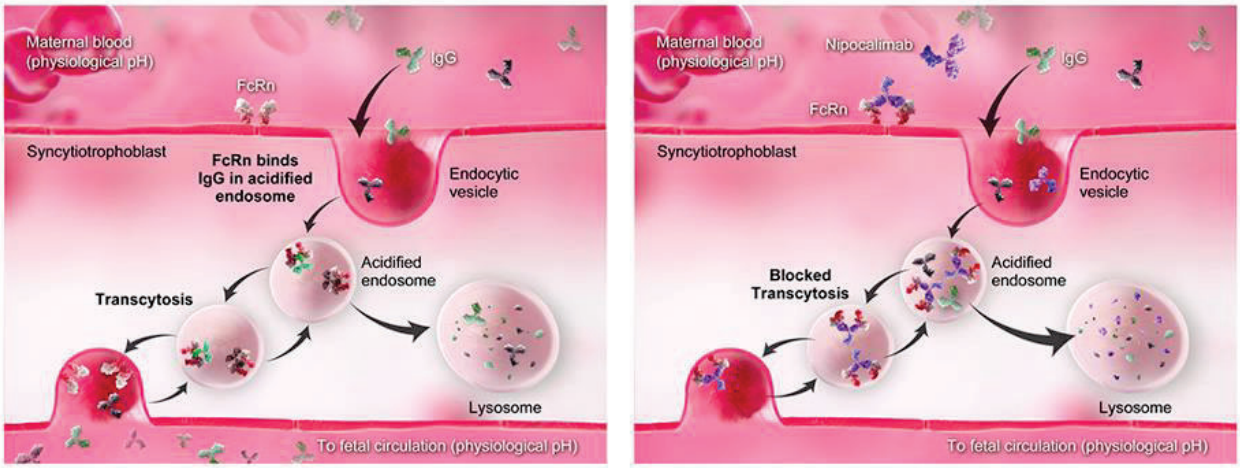


図 2.4-2　ニポカリマブは FcRn を介した胎児への IgG トランスサイトーシスを阻害する

Left panel: During pregnancy maternal IgG is selectively transported from mother to fetus through by transcytosis mediated by syncytiotrophoblasts (specialized layer of epithelial cells whose apical surface is perfused by maternal blood, whereas the basal membrane is in intimate contact with distinct fetal capillary networks.) that express FcRn. IgG is internalized into the syncytiotrophoblasts by pinocytotic uptake where the IgG binds to endosomal FcRn and undergoes apical to basal transcytosis to enter the fetal vasculature.
Right panel: Nipocalimab blocks maternal to fetal transfer of IgG, including IgG alloantibodies by blocking their binding to FcRn that results in IgG degradation thus preventing their transfer to fetal circulation.
Abbreviations: FcRn: neonatal Fc receptor; IgG: immunoglobulin G.
Figure created at the discretion of Janssen based on the mechanism of action of nipocalimab.

2.4.1.2　非臨床試験計画

ニポカリマブの非臨床試験は，臨床の適応症（gMG），投与経路（静脈内）及び投与方法（臨床：2 週に 1 回投与，毒性試験：週 1 回投与）に基づいて計画した。これらの試験は ICH ガイドラインに従って実施した。重要な試験は GLP を遵守して実施した。

非臨床プログラムとして，効力を裏付ける試験，薬理学的に適切な動物種の選択，PK/TK 及び免疫原性の評価，並びに毒性評価のための試験を実施した。

2.4.1.3　薬理試験

効力を裏付ける試験

in vitro 及び *in vivo* 試験でニポカリマブの作用機序及び薬理作用を検討した。*In vitro* 試験では，X 線結晶構造解析によるニポカリマブと FcRn との相互作用，FcRn に対する結合親和性及び特異性，内皮細胞や単球を用いた FcRn RO や IgG リサイクル，並びにエフェクター機能を評価した。マウスを用いた *in vivo* 試験では FcRn RO と IgG 分解速度の相関及び自己免疫疾患のマウスモデルを用いてニポカリマブの作用機序を評価した。また，妊娠後期のヒト胎盤葉を用いた *ex vivo* での母体から胎児への灌流モデルにより，IgG のトランスサイトーシスに対するニポカリマブの効果及びニポカリマブの母体から胎児への移行の可能性を検討した。

動物種選択のための薬理試験及び *in vivo* 試験で用いたマウスの背景情報

ニポカリマブの非臨床 PK，PD 及び毒性評価に用いる薬理学的に適切な動物種としてカニクイザルを選択した。SPR 法より，ニポカリマブは pH6.0 及び 7.4 でヒト及びカニクイザルの FcRn に高い親和性で結合し，ニポカリマブが結合するヒト FcRn 内のエピトープ配列は，カニクイザ

ル FcRn においてもよく保存されていた。一方で，同じ SPR 法のデータから，ニポカリマブはマウス及びラットの FcRn には結合しないことが示された。

ニポカリマブはげっ歯類の FcRn に交差反応性を示さないため，ヒト *FCGRT* 遺伝子を導入したヒト FcRn トランスジェニックマウス（以下，Tg32 マウス）を用いて，*in vivo* 薬効試験及び組織分布試験を実施した。Tg32 マウスはマウス *fcgrt* 遺伝子（FcRn α 鎖をコードする遺伝子）を欠損させ，ヒト *FCGRT* 遺伝子をヒト内在性プロモーター下に組み込み，その結果，ヒト FcRn α 鎖が発現してマウス β2M と複合体を形成する。この複合体は内因性のヒト又はマウス FcRn と同様の組織に発現し（Latvala 2017），ニポカリマブはこの複合体を認識して結合すると考えられる。

安全性薬理試験

安全性薬理は，カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験に安全性薬理の評価項目（心電図，呼吸数及び神経学的検査）を組み込んで実施した。

2.4.1.4 薬物動態試験

ニポカリマブを薬理学的に適切な動物種であるカニクイザルに単回静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを評価した。ニポカリマブ投与後に RO 及び血清中 IgG の減少（PD 作用）を評価し，血清中ニポカリマブ濃度と RO 及び PD 作用との関係を評価した。

ニポカリマブをサルに週 1 回又は週 2 回静脈内投与したときの血清中曝露量及び免疫原性を評価するため，最長 26 週間の反復投与毒性試験，8 週間の免疫毒性試験及び ePPND 試験において，ニポカリマブの血清中濃度並びに ADA 及び NAb を評価した。

IgG mAb であるニポカリマブは，内因性タンパク質のターンオーバー及び分解に関与するプロセスによって異化及び消失すると考えられる。ICH S6(R1)に従って，ニポカリマブの代謝及び排泄を評価するための非臨床試験は実施していない。ニポカリマブと CYP との相互作用は生じないと予想されるため，非臨床 DDI 試験は実施していない。ニポカリマブの作用機序に基づき，IgG mAb（フレマネズマブ）及び Fc 融合タンパク質（エタネルセプト）に対するニポカリマブの影響を評価するための臨床 DDI 試験を実施した。

2.4.1.5 毒性試験

ニポカリマブの毒性評価は，薬理学的に適切な動物種であるカニクイザルを用いて実施した。カニクイザルとヒトの FcRn は，アミノ酸配列相同性が高く，ニポカリマブはカニクイザル及びヒトの FcRn には pH にかかわらず高い親和性で結合する（2.4.1.3）。ニポカリマブはカニクイザル及びヒト FcRn に結合することで IgG の FcRn への結合を阻害した。さらに，カニクイザルではニポカリマブによる FcRn RO 及び PD 活性（血清中 IgG 減少）が認められた。一方，マウス及びラットの FcRn はヒトの FcRn と配列相同性が低く，ニポカリマブはげっ歯類の FcRn に結合しないことから（2.4.1.3），げっ歯類を用いた毒性試験は実施しなかった。

ニポカリマブの毒性プロファイルは，カニクイザルに週 1 回（26 週間試験では週 2 回を含む）静脈内投与して検討した。反復投与毒性試験は，2 週間投与忍容性試験，4 週間投与及び 9 週間回復性試験，26 週間投与及び 8 週間回復性試験で評価した。4 及び 26 週間試験では安全性薬理の評価項目（心電図，呼吸数及び神経学的検査）を組み込んで評価し，血漿中サイトカインを測

定した。ePPND 試験の第 1 相ではニポカリマブを妊娠 45 日から妊娠 100 日，妊娠 140 日又は分娩まで，第 2 相では妊娠 45 日から分娩まで投与し，母動物，胎児及び出生児への影響を評価した。免疫毒性試験は，8 週間投与及び 8 週間回復性試験により評価した。反復投与毒性試験，ePPND 試験及び免疫毒性試験では，血清中ニポカリマブ濃度，ADA 及び NAb，RO 及び PD 作用（IgG 減少）を測定した。

遺伝毒性試験は実施しなかった。ICH S6 (R1) によると，医薬品で通常実施される遺伝毒性試験はバイオ医薬品であるニポカリマブに対しては適切なものでない。また，ニポカリマブは分子量が大きいため（約 142 KDa），正常細胞の細胞膜や核膜を通過せず，DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用することは考えにくい。

ニポカリマブはげっ歯類の FcRn に交差反応性を示さないため，ラット及びマウスを用いた標準的ながん原性試験は実施しなかった。ニポカリマブのがん原性リスクは，薬理，毒性及び臨床データ，並びに関連文献に基づく WOE アプローチにより評価した。

受胎能試験は実施しなかった。ニポカリマブの受胎能への影響は，ICH S6(R1) に従ってカニクイザル 26 週間試験における雌雄生殖器の器官重量，剖検及び病理組織学的検査で評価した。

幼若動物試験は実施しなかった。ニポカリマブの小児集団に対するリスク評価及び免疫系の発達への影響については，ICH S11 の WOE を考慮し，カニクイザルを用いた毒性試験の結果に基づいて評価した。

局所刺激性は，NZW ウサギ静脈内及び静脈周囲投与試験，カニクイザル静脈内及び皮下投与試験，及び Göttingen ミニブタ皮下投与試験で評価した。ウサギ及びミニブタは静脈内及び皮下投与による局所刺激性の評価に一般的に使用される動物種であることから，局所刺激性の評価に用いた。

ニポカリマブは血液脳関門を通過する可能性がほとんどないと考えられ，毒性試験で中枢神経系及び行動への影響が認められなかったため，依存性試験は実施しなかった。薬物乱用の可能性は WOE により評価した。

その他の *in vitro* 試験として，正常なヒト（成人，胎児／新生児）及びカニクイザル（成熟動物，胎児）の組織パネルを用いた組織交差反応性試験，並びにサル及びヒト全血を用いた溶血性試験を実施した。

主要な毒性試験で使用したニポカリマブの原薬及び製剤は Process [redacted] で製造されたが，市販予定の製造工程は Process [redacted] である。Process [redacted] から Process [redacted]，及び Process [redacted] から Process [redacted] への変更に伴う原薬及び製剤の同等性／同質性は品質試験により確認された【2.3.S.2.6】。さらに生物学的同等性試験 EDI1006 により，Process [redacted] と Process [redacted] の生物学的同等性及び PD 作用（IgG 減少）の類似性が確認された【2.7.1.2】。したがって，Process [redacted] 及び Process [redacted] で製造したニポカリマブ製剤を用いた追加の毒性試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

***In vitro* 試験**

ニポカリマブ Fab とヒト FcRn の X 線結晶構造解析結果から，ニポカリマブ Fab は FcRn への結合に対して IgG と直接競合することが示された。さらに，ニポカリマブと FcRn IgG 結合部位に位置する標的エピトープとの間の立体構造的な相互作用の結合様式及び分子間相互作用より，ニポカリマブは FcRn 上の IgG Fc 結合部位に高い特異性及び親和性で結合することが示された。一方で，ニポカリマブが結合する FcRn の IgG 結合部位とアルブミン結合部位は離れているため（Andersen 2006; Chaudhury 2006），ニポカリマブはアルブミン結合部位に対しての立体障害又は明らかなアロステリック調節を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ニポカリマブのエピトープ配列を含むアミノ酸配列を用いて *in silico* で相同性解析を実施したところ，完全に同一のヒトタンパク質はなく，上位のヒットは MHC クラス I 及び MHC クラス I 関連タンパク質であった。そのため，MHC クラス I 様構造ファミリーの一つである HLA-A2 について *in vitro* 試験で結合を評価したところ，ニポカリマブは結合しなかった。また，ニポカリマブと FcRn の結合部位に位置するヒト *FCGRT* 遺伝子をコードするバリアントの有無を解析した結果，*FCGRT* 遺伝子バリアントは，アフリカ系，東アジア系，南アジア系及びヨーロッパ系を含む多様な集団において全て 1%未満のマイナーな対立遺伝子であり，ニポカリマブの FcRn への結合に広範な影響を及ぼさないと考えられた。

FcRn に対するニポカリマブの結合親和性について，pH6.0（初期エンドソームの pH を反映）及び pH7.4（細胞外の pH を反映）の条件下で SPR 法を用いて評価した。ニポカリマブはいずれの pH においてもヒト及びカニクイザルの FcRn に高い親和性で結合した［K_D 値（pH6.0）：31.7 pmol/L 以下（ヒト）及び 26.2 pmol/L 以下（カニクイザル），K_D 値（pH7.4）：57.8 pmol/L 以下（ヒト）及び 58 pmol/L 以下（カニクイザル）］。一方で，マウス及びラットの FcRn には結合しなかった。酸性及び中性いずれの pH でも FcRn に対する結合親和性を有することから，ニポカリマブは細胞表面の FcRn に結合するとともに，エンドサイトーシスを介して取り込まれ，エンドサイトーシス経路内でも FcRn に結合すると考えられた。また，FcRn に対するニポカリマブの結合親和性は，様々な IgG サブクラスと FcRn の結合親和性よりもはるかに高いため（Borrok 2015; Dall' Acqua 2002; Stapleton 2011; Vaccaro 2005; West 2000; Yeung 2009），細胞表面及びエンドサイトーシス経路内で IgG が FcRn に結合することを阻害し，その結果，リソソームでの IgG の分解速度が上昇し，循環血中の IgG 濃度を減少させると考察された。

HAEC を用いた細胞アッセイにより，ニポカリマブは IgG リサイクルを濃度依存的に阻害したが，アルブミンのリサイクルには影響を及ぼさなかった。また，HAEC 及び HVT を用いた細胞アッセイにおいて，FcRn RO と細胞内 IgG 蓄積を指標とした IgG リサイクルの阻害作用（PD）との間に比例関係が認められた。

ニポカリマブは 296 番目のアスパラギンをアラニンに置換され，その結果，Fc 領域はグリコシル化を受けない。Fc 領域がグリコシル化されない抗体は，エフェクター機能に関与する Fcγ 受容体（FcγRII 及び FcγRIII）及び補体成分 C1q と結合しないことが報告されている（Lux 2013; Tao 1989; Vafa 2014）。細胞アッセイにより，ニポカリマブは ADCC，ADCP 及び CDC 活性を示さなかったことから，ニポカリマブはエフェクター作用により細胞又は組織を傷害する可能性が低いことが示唆された。

***In vivo* 試験**

Tg32 マウスを用いた試験で，単球上の FcRn RO と投与したヒト IgG の分解速度（PD）との関連性を検討した結果，溶媒投与群と比較して，ニポカリマブ投与群では投与したヒト IgG 濃度は用量及び時間依存的に減少した。ニポカリマブ投与による血漿中ヒト IgG 濃度の減少は，ヒト IgG の分解速度の上昇によるものと考えられ，ヒト IgG 分解速度上昇が持続する時間は，FcRn RO 時間の長さと比例していた。また，Tg32 マウスを用いた RO-PD 相関を検討した試験結果は，HAEC や HVT の細胞を用いた RO-PD 結果とも一致した。

Tg32 マウスを用いて病原性 IgG によって引き起こされる代表的な自己免疫疾患モデルに対するニポカリマブの効果を検討した。ニポカリマブは CAIA モデルの関節炎臨床スコアを改善し，ITP モデルの血小板数を増加させることにより治療効果を示した。

***Ex vivo* 試験**

Ex vivo ヒト胎盤葉二重灌流モデルを用いた試験において，ニポカリマブはアダリムマブ（胎盤を通過することが知られている代表的な IgG 抗体）の母体循環系から胎児循環系への移行を阻害した。この結果より，ニポカリマブは母体の同種抗体の胎児への移行を減少させることが示唆された。また，母体の循環血液から胎児へのニポカリマブの移行はごくわずかであることが示され，これはサルを用いた ePPND 試験の結果と一致した。

2.4.2.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験で安全性薬理評価項目（心電図，呼吸数及び神経学的検査）について評価したが，最高用量約 300 mg/kg/週までニポカリマブに関連した所見は認められなかった。NOAEL は最高用量（300 mg/kg/週）であり，C_{max}（雌雄合算値）は 4 週間試験で 8,660 µg/mL，26 週間試験で 10,300 µg/mL であった。4 週間及び 26 週間試験の NOAEL における曝露量（C_{max}）は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg q4w）における C_{max} 推定値［中央値：434 又は 902 µg/mL：MOM-M281-011 データを反映した母集団 PK/PD モデル（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）を用いたシミュレーションによる推定値］の 20 及び 24 倍（15 mg/kg q2w に対する比）又は 9.6 及び 11 倍（30 mg/kg q4w に対する比）であった。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

カニクイザルを用いた毒性試験（GLP）において薬物動態を評価するため，血清中ニポカリマブ濃度，ADA（中和能の評価を含む）及び各種細胞におけるニポカリマブの FcRn RO を評価す

るための生体試料分析法を開発し，バリデーションした。非 GLP 試験では，GLP 試験で用いた分析法と類似した適格な分析法を用いた。

カニクイザルの血清中ニポカリマブ濃度測定には ELISA 法を用いた。カニクイザル血清中の ADA の検出には，ECLIA 法を用いた。カニクイザル血清中のニポカリマブに対する NAb の検出には，フローサイトメトリーによる cell-based assay を用いた。RO の評価にはフローサイトメトリー法を使用し，カニクイザル全血試料（ヘパリンナトリウム添加）から採取した顆粒球，単球，T リンパ球及び B リンパ球についてバリデーションした。

2.4.3.2 吸収

ニポカリマブの薬物動態，並びに PK，RO 及び PD 作用（血清中 IgG の減少）の関係を明らかにするため，カニクイザルを用いたニポカリマブの単回静脈内投与試験を 0.2～340 mg/kg の用量範囲で実施した。いずれの試験でも，用量の増加に伴って CL は減少し，$T_{1/2}$ は延長した。血清中曝露量（AUC）は用量比例性を上回って増加し，TMDD が示唆された。カニクイザルにニポカリマブを単回皮下投与したとき，バイオアベイラビリティは 68.7%と推定された。

カニクイザルにニポカリマブを投与したとき，PK，RO 及び PD 作用の間に一貫した関連が認められ，これはニポカリマブの作用機序，並びに臨床試験で認められた健康被験者及び患者における PK/PD プロファイルと一致している【2.7.2.3.8 及び 2.7.2.3.9】。カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したとき，PD 作用は 50 mg/kg 以上の用量で認められ，1 週間以上持続した。

反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及び免疫毒性試験において，カニクイザルにニポカリマブを週 1 回（26 週間試験では週 2 回を含む）反復静脈内投与したときの TK 及び ADA 産生，並びに RO 及び PD 作用（血清中 IgG の減少）を評価した。ニポカリマブを反復投与したとき，ADA 及び NAb 陽性を示した複数の個体で，血清中ニポカリマブの速やかな消失及び血清中曝露量の減少が認められた。しかし，最高用量群（300 mg/kg/週）では投与期間中の血清中ニポカリマブ濃度は高値を維持し，投与期間を通して高い RO 及び持続的な PD 作用が認められたことから，ニポカリマブの全身毒性は適切に評価できていると考える。なお，動物における ADA は非臨床試験データの解釈にのみ関連するものであり，動物における免疫原性はヒトにおける免疫原性の可能性を予測するものではない［Bugelski 2004; ICH S6 (R1)］。

2.4.3.3 分布

ニポカリマブの組織分布をヒト FcRn を発現する Tg32 マウスで評価した結果，ヒトモノクローナル IgG1 対照抗体の組織分布と同様であり，mAb で予想される組織分布と同様であった。

ePPND 試験においてニポカリマブの胎盤通過性を評価したところ，胎児の血清中ニポカリマブ濃度は母体の血清中濃度の 1.5%以下であり，ニポカリマブの胎盤通過性は低いと考えられた。これは，*ex vivo* ヒト胎盤葉二重灌流モデルの結果と一致しており，ニポカリマブはその作用機序に基づき，自身の胎盤移行を阻害すると考えられる。また，多くの乳児で ADA 及び NAb が検出され，対応する母動物でも ADA 及び NAb が陽性であったことから，乳児で認められた ADA は母動物の免疫応答に由来する可能性が高いことが示された。

2.4.3.4 代謝及び排泄

IgG mAb であるニポカリマブは，内因性タンパク質のターンオーバー及び分解に関与するプロセスによって異化及び消失すると考えられる。したがって，低分子薬物で実施される従来のマスバランス試験からは有用な情報が得られないと考え，ニポカリマブの代謝又は排泄を評価するための試験は実施していない。

カニクイザルを用いた ePPND 試験では，ニポカリマブの乳汁排泄は評価しなかった。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

ニポカリマブはタンパク質分解により代謝される mAb であることから，ニポカリマブの非臨床 DDI 試験は実施していない。ニポカリマブが代謝に基づく直接的な薬物相互作用を受けることはないと予想される。ニポカリマブが CYP を介した薬物相互作用を引き起こすことは予想されず，毒性試験及び臨床試験において，ニポカリマブ投与に関連した血清中サイトカイン濃度の変化は認められなかった【2.6.6.3 及び 2.7.2.4.2.4】。しかし，ニポカリマブはその作用機序に基づき，FcRn を介したリサイクルの阻害によって IgG mAb の曝露量を減少させる可能性がある。ニポカリマブとフレマネズマブ（IgG mAb）との臨床 DDI 試験において，フレマネズマブのクリアランスはニポカリマブとの併用投与又はオフセット投与のいずれにおいても増加した【2.7.2.2.3.1】。同様に，ニポカリマブとエタネルセプト（Fc 融合タンパク質）を併用投与したとき，エタネルセプトのクリアランスは増加した【2.7.2.2.3.2】。

ニポカリマブ投与に関連するアルブミンの低下により，アルブミン結合率の高い薬剤の血漿タンパク結合率が低下する可能性がある。非結合形薬物の原則及び well-stirred モデルに基づくと，血漿タンパク結合の変化は薬剤の総濃度に影響を及ぼす可能性があるが，ほとんどの薬剤に関して定常状態にある非結合形濃度に対する影響はおおむね小さく，臨床的意義はほとんどないことが報告されている（Benet 2002）。さらに，ワーストケースのシナリオ（20 g/L の血漿アルブミン濃度）を想定した PBPK 解析結果からも，ニポカリマブとタンパク結合率の高い薬剤の併用時に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる（5.3.3.5.5）。したがって，アルブミン結合率の高い医薬品を用いた臨床 DDI 試験を実施する必要はないと考える。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験では，カニクイザルにニポカリマブを 10 及び 300 mg/kg/週の用量で 14 日間，20，100 及び 300 mg/kg/週の用量で 4 及び 26 週間反復静脈内投与した。4 週間及び 26 週間試験では，安全性薬理の評価項目（心電図，呼吸数又は神経学的検査）を組み込んだ。免疫毒性試験では，カニクイザルにニポカリマブを最高 300 mg/kg/週の用量で 8 週間反復静脈内投与し，自然免疫及び獲得免疫，並びに細胞性免疫及び液性免疫への影響を評価した。

いずれの試験でも評価した最高用量までニポカリマブの忍容性は良好であった。毒性標的器官は認められず，ニポカリマブに関連した有害な作用も認められなかった。26 週間試験の NOAEL は最高用量の 300 mg/kg/週であり，この用量における主試験群の最終投与後の AUC（雌雄合算）は 464,000 µg·h/mL（= 19,333 µg·day/mL）であった。この曝露量（AUC）は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg

q4w）における曝露量［$AUC_{0\text{-}tau}$，$AUC_{0\text{-}14days}$ = 918 μg·day/mL 又は $AUC_{0\text{-}28days}$ = 2,317 μg·day/mL：MOM-M281-011 データを反映した母集団 PK/PD モデル（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）を用いたシミュレーションによる推定値］のそれぞれ 42 又は 33 倍であった。

全ての試験でニポカリマブの FcRn RO 及び PD 作用（血清中 IgG 減少）が認められた。ニポカリマブの忍容性は良好であり，毒性標的器官は認められなかった。ニポカリマブを投与したほとんどのサルで免疫原性がみられ（ADA 陽性及び NAb 陽性），曝露量への影響がみられたが，高用量（主に 300 mg/kg/週）では試験期間を通して FcRn RO 及び PD 作用（IgG 減少）が認められたため，ニポカリマブの毒性は評価できていると考えられた。

高用量（100 及び 300 mg/kg/週）では，IgG 減少のほか，血清アルブミンの減少が認められた。総コレステロールの増加も認められた。26 週間試験でみられたアルブミン及びコレステロールの変化は可逆的であり，有害な作用ではないと考えられた。gMG 患者を対象とした臨床試験では，軽度のアルブミン減少がみられたが，臨床的意義はないと考えられた【2.7.4.2.5.1(2) 及び 2.7.4.3.1】。また，ニポカリマブ投与群で空腹時総コレステロール，HDL 及び LDL の増加が認められたが，重篤又は重度とは判断されず，投与中止例もなかった【2.7.4.2.5.2(1) 及び 2.7.4.3.2】。アルブミン減少の正確な機序は不明である。

26 週間試験の 300 mg/kg/週群（高用量群）では，ニポカリマブの PD 作用により IgG が約 60%減少した。しかし，反復投与毒性試験及び免疫毒性試験による免疫毒性評価では，ニポカリマブによる直接的な T 細胞への影響は認められなかった。ニポカリマブは KLH 及び TT 投与後の TDAR を阻害しなかった。投与期間中の 1 回目及び 2 回目の KLH 投与後に抗 KLH IgG 減少がみられたが，これは TDAR に対する直接的な阻害ではなく，ニポカリマブの PD 作用である総 IgG 減少によるものと考えられた。休薬期間中の 1 回目及び 2 回目の TT 投与後には抗 TT IgG 減少は認められなかった。抗 KLH IgM 及び抗 TT IgM への影響は認められなかった。イムノフェノタイピングでも T 細胞及びその他の免疫細胞に変化は認められなかった。ニポカリマブを最高 300 mg/kg/週の用量で最長 26 週間投与した反復投与毒性試験では，増殖性変化は認められなかったが，1 例で感染症が認められた。

26 週間試験の高用量群の雄 1 例は，LCV の再活性化及び二次的な炎症反応のため 2 回投与後の試験 20 日に安楽死させた。ニポカリマブ投与との関連性は不明であり完全には否定できないが，ニポカリマブの一連の毒性試験で免疫系に関連する有害な所見はこの 1 例のみであった。この所見は高用量でみられたが，投与初期であり，投与は 2 回のみであった。26 週間試験の対照群及び高用量群の血清をレトロスペクティブに検査した結果，投与開始前に全例の血清で LCV 反応陽性が確認された。一般的に全ての実験用カニクイザルは最終的に LCV 血清反応陽性になると考えられている（Carville 2008）が，ニポカリマブをより長期間反復投与しても他のサルに安楽死例と同様な所見は認められなかった。また，全ての毒性試験で感染症の発生は認められなかった。自己免疫疾患の治療に一般的に使用される他の免疫抑制剤や免疫調節剤とは異なり，ニポカリマブは T 細胞に直接作用しないため，ニポカリマブによる全身性の免疫抑制は想定されない。毒性試験の総合的評価に基づくと，26 週間試験の投与初期にみられた単発性の所見は LCV 再活性化及び二次的な炎症反応に関連したものであり，ニポカリマブ投与に関連する可能性は低いと考えられた。これらのことからニポカリマブに免疫抑制作用はないと考えられた。

2.4.4.2 がん原性のリスク評価

ニポカリマブはげっ歯類の FcRn と交差反応しないため，げっ歯類を用いた 2 年間がん原性試験は実施しなかった。がん原性リスクは ICH S6(R1) に従い，WOE アプローチにより評価した。総合的に判断すると，FcRn 阻害又はニポカリマブが直接的に発がんに関与する証拠はみられず，ニポカリマブは発がんリスクを増加させないと考えられた。がん原性リスク評価の詳細は JRD 2024 に示す。以下に要約する。

- ニポカリマブは IgG と FcRn の結合を阻害し，循環血中 IgG の異化を亢進させるため，理論的にはがん抗原に対する体液性免疫応答を低下させる可能性がある。しかし，哺乳類の免疫系には複数の自然免疫システムと獲得免疫システムがあり，ニポカリマブは IgG の生合成に影響せず，特定の IgG を選択的に除去しない。FcRn はシグナル伝達受容体ではないため，他の免疫細胞，特に T 細胞及び NK 細胞に影響を及ぼさない。さらに，FcRn を阻害又はノックアウトしても TDAR は消失しないことから，FcRn を介した抗原又は免疫複合体の提示機能が免疫監視機構で主要な役割を果たしていることは想定されない。
- ニポカリマブのカニクイザル反復投与毒性試験及び免疫毒性試験の結果に基づく WOE から，ニポカリマブの発がんリスクは低いと考えられる。ニポカリマブは全身性の免疫抑制剤ではなく，可逆的な IgG 減少を除き免疫機能への影響は認められなかった。26 週間試験の病理組織学的検査及び他の検査では，増殖性変化（過形成，前腫瘍性又は腫瘍性変化），内分泌又はホルモン撹乱を示す変化は認められなかった。さらに，ニポカリマブは高い標的特異性を示し，ヒト組織交差反応性試験でオフターゲット結合は認められなかった。
- 現在までに得られている臨床試験結果ではニポカリマブ投与に関連した悪性腫瘍は認められていない【2.7.4】。
- 抗原提示（免疫監視機構）における FcRn の役割，FcRn ノックアウト動物を用いた異種移植腫瘍モデル，及びヒトがん検体の FcRn 発現の文献調査の結果では，FcRn 阻害とがん原性リスクの増加に直接的な関連性は認められなかった。
- 同じクラスの抗 FcRn 薬にがん原性の証拠は確認されなかった（SmPC Vyvgart; FDA Integrated Review Efgartigimod 2021; EPAR Vyvgart 2022; FDA Integrated Review Rozanolixizumab 2023）。

2.4.4.3 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた 2 相の ePPND 試験を実施し，妊娠中にニポカリマブを週 1 回静脈内投与して妊娠及び児への影響を評価した。第 1 相では，妊娠サルにニポカリマブを 0，100 及び 300 mg/kg/週の用量で妊娠 45 日から妊娠 100 日±2 日（1 群 4 例）又は妊娠 140 日±2 日（1 群 4 例）まで投与（帝王切開群），若しくは分娩（妊娠約 160 日）まで投与した（自然分娩群，対照群及び高用量群の各群 3 例，生後 1 日まで観察）。第 2 相では，妊娠サル（各群 18 例）にニポカリマブを 0，100 及び 300 mg/kg/週の用量で妊娠 45 日から分娩（妊娠約 160 日）まで投与し，全例を自然分娩させて乳児を生後 6 カ月まで観察した【2.6.6.6.3】。

カニクイザル ePPND 試験では妊娠第 1 三半期終盤の妊娠 45 日に投与を開始したため，器官形成期（妊娠 20～50 日）を通したニポカリマブの投与は実施していない。しかし，1）妊娠初期に

は IgG の胎盤通過はほとんどみられないため，mAb の胎児曝露は限定的であること，及び 2）ニポカリマブの PD 作用により母動物の IgG が低下し，かつニポカリマブの胎盤通過が阻害されることを考慮すると，ニポカリマブを妊娠 45 日から投与しても出生前及び出生後の発生への影響は適切に評価されていると考えられた。ヒト及びカニクイザルにおける母体から胎児への IgG 移行は，妊娠初期ではほとんどないが，妊娠第 2 三半期に増加し，妊娠第 3 三半期には更に増加することが知られている（Pentsuk 2009; Martin 2010）。また，妊婦を対象とした試験から，妊娠第 1 三半期の胎児の IgG 濃度は母体濃度の 3%以下（Dancis 1961; Jauniaux 1995）であるが，妊娠第 2 三半期には母体濃度の 5～10%に増加し，妊娠末期には母体濃度を超えると報告されている（Malek 1996）。IgG1 mAb の Pateclizumab では妊娠カニクイザルの妊娠 20～132 日に投与したところ，胎児／母体の血清中濃度比は妊娠 50 日で 0.73%，妊娠 139 日までに 61%となったことが報告されている（Wang 2016）。妊娠中における IgG の胎盤通過の増加は，胎盤合胞体栄養膜細胞の FcRn 発現の増加と相関する（Lozano 2018; Palmeira 2012）。カニクイザル ePPND 試験における胎児／新生児の血清中ニポカリマブ濃度は，妊娠 100 日に定量下限未満，妊娠 140 日（妊娠後期）又は生後 1 日に母動物濃度の 1.5%以下，乳児で定量下限未満であった。妊娠後期のニポカリマブの低い胎盤通過性はニポカリマブの作用機序から予測されるものであり，*ex vivo* ヒト胎盤葉二重灌流モデルでも確認されている（2.4.2.1）。ニポカリマブは妊娠カニクイザルの妊娠第 2 及び第 3 三半期におけるニポカリマブの胎児移行を顕著に阻害したため，妊娠 20 日に投与を開始しても器官形成期に薬理学的に意義のある濃度のニポカリマブの胎盤通過はみられないと考えられる。

第 2 相の投与量は，第 1 相試験と同じく，母動物の忍容性が良好で胎児及び新生児に有害な所見がみられない 100 及び 300 mg/kg/週を選択した。第 1 相及び 2 相の 100 及び 300 mg/kg/週群では，ニポカリマブによる RO 及び PD 作用（IgG 減少）が母動物で確認された。胎児，新生児及び乳児ではニポカリマブによる RO は確認されなかったが，IgG 減少が出生児でみられ，生後 6 カ月までに対照群の値まで回復した。ニポカリマブはその作用機序により，ニポカリマブを含めて効果的に IgG の胎盤通過を阻害した。したがって，ePPND 試験では，ニポカリマブによる IgG の胎盤通過減少による胎児の発生及び出生後の発達への影響を評価できると考えられた。

第 2 相の 100 及び 300 mg/kg/週群の児損失率（胎児及び乳児合算値：33.3%及び 38.9%）は対照群（38.9%）と同程度で，当該施設の PPND 試験の背景データ（20.0～42.9%）の範囲内であり，公表されている ePPND 試験の標準値の範囲内であった（Grossman 2020; Jarvis 2010）。妊娠期間，及び妊娠／分娩転帰にニポカリマブによる影響は認められなかった。また，胎児及び乳児の成長及び発達への影響も認められなかった。約 4～6 カ月齢の乳児では 1 回目及び 2 回目の抗 KLH IgM/IgG に有害な影響は認められず，乳児の感染症の発生もなかった。全体として，ニポカリマブを投与した母動物の出生児では，免疫系発達への影響又は免疫抑制を示す所見は認められなかった。

第 2 相では，異常な胎盤梗塞が 100 mg/kg/週群の 14 例中 2 例，300 mg/kg/週群の 11 例中 2 例の胎盤でみられた。変化は多巣性，退色，白色，ときに胎盤の約 85%まで広がる硬い病変として認められた。胎盤変化が胎盤中央部に位置し，梗塞の広がりが胎盤の 30%を超える場合に異常と判断した。母体のらせん動脈の血栓症も認められた。第 1 相では，100 mg/kg/週群で 8 例，

300 mg/kg/週群で 10 例の胎盤を評価したが，異常な胎盤梗塞は認められなかった。対照群では第 1 相及び第 2 相でそれぞれ 8 及び 12 例の胎盤を評価したが，異常な胎盤梗塞は認められなかった。異常な胎盤梗塞を示した 100 mg/kg/週群の 2 例中 1 例（妊娠 150 日に死産）及び 300 mg/kg/週群の 2 例中 2 例（妊娠 97 日及び妊娠 136 日に流産）では，胎児死亡が認められた。これらの胎児には胎盤機能障害で生じる低酸素症及び発育障害は認められなかった。妊娠 97 日に流産した胎児は，臍帯絞扼により死亡した可能性がある。当該施設のレトロスペクティブ解析では，母体の免疫原性と胎児／乳児死亡を伴う胎盤梗塞との関連性が認められている（Keesler 2024; York 2020）。第 1 相及び第 2 相の総合的な胎児及び乳児死亡率は，ニポカリマブ投与群と対照群で同程度であるため，ニポカリマブは出生児の生存に影響しないと考えられる。

胎盤梗塞の機序は完全に確立しているわけではないが，ニポカリマブによるサルの免疫原性及び妊娠中の凝固亢進に関連している可能性がある（Kraus 2004; Mitchell 2010; Thornton 2010）。ニポカリマブ投与により胎盤に異常所見を示した全ての母動物で免疫原性が認められ，ADA 及び NAb は陽性であった。胎盤異常がない例を含め，試験に用いたほとんどの母動物で免疫原性が認められた。本試験では母動物の凝固検査は実施しなかった。病理組織学的検査で異常な梗塞がみられた胎盤の免疫組織化学染色では，免疫複合体の沈着は認められなかった。動物数が少ないため，異常な胎盤梗塞と ADA 抗体との関連性は不明である。当該施設では，カニクイザルに他の mAb を投与した EFD 試験及び ePPND 試験において，ADA が産生された母動物で同様な胎盤所見が報告されている。また，当該施設では，溶媒対照のサルで異常な胎盤梗塞が認められなかったことも報告しており，母体の免疫原性が胎盤変化に関連していると推察している（Keesler 2024; York 2020）。なお，動物試験におけるヒト又はヒト化タンパク質の免疫原性は，ヒトの免疫原性を予測するものではない［Bugelski 2004; ICH S6 (R1)］。

以上，妊娠カニクイザルにニポカリマブを 0，100 及び 300 mg/kg/週の用量で妊娠 45 日（器官形成期後期）から分娩まで週 1 回静脈内投与しても母動物，胎児及び出生児への影響は認められず，本試験の NOAEL は 300 mg/kg/週と判断された。NOAEL における第 2 相の妊娠 136 日の $AUC_{0\text{-}96h}$ は 264,000 μg·h/mL であった。本試験の投与量（100 及び 300 mg/kg/週）は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg q4w）のそれぞれ 13 及び 40 倍であった。PD 作用から予想されたとおり，ニポカリマブを投与した母動物の児では出生時に IgG 減少がみられたが，乳児の IgG は生後 6 カ月までに対照群の値に回復した。ニポカリマブを投与した母動物の乳児では，TDAR 評価で免疫機能への有害な影響は認められなかった。ニポカリマブ投与群の少数例に胎盤中央部の大きな梗塞が認められた。その機序は完全には明らかではないが，ニポカリマブに対するサルの免疫原性及び妊娠中の凝固亢進に関連している可能性がある。

2.4.4.4 受胎能評価

ICH S6 (R1) に従ってカニクイザル 26 週間反復投与毒性試験の雌雄生殖器の器官重量，剖検及び病理組織学的検査を評価したが，300 mg/kg/週までの用量で受胎能への影響を示す変化は認められなかった。投与開始時のサルは 2～3 歳齢であり，未成熟と推定されたが，26 週間の投与期間終了時及びその後の 8 週間の休薬期間終了時には，卵巣，子宮及び腟の病理組織学的検査で雌の全例が性成熟し，精巣，精巣上体及び前立腺の病理組織学的検査で雄の数例（26 週間試験の

対照群，20，50 biw，100 及び 300 mg/kg/週群の 2，1，2，2 及び 4 例）が性成熟していることが確認された。

市販の抗 FcRn 化合物を用いた動物試験（Vyvgart SmPC 2022; Vyvgart USPI 2021; Rystiggo SmPC 2024; Rystiggo USPI 2023）及び FcRn ノックアウトマウスが生殖能力を有することを示す限定的な情報（Roopenian 2003）から，FcRn 阻害が雌雄受胎能に影響を及ぼすとの証拠は認められなかった。

以上のことから，ニポカリマブは雌雄受胎能に影響を及ぼさないと考えられた。

2.4.4.5 幼若動物の毒性評価

ニポカリマブの小児集団に対するリスク評価及び免疫系の発達への影響については，ICH S11 の WOE を考慮し，カニクイザルを用いた毒性試験の結果に基づいて評価した。

ニポカリマブの影響は，2 歳齢以上の性成熟前のサルを用いた反復投与毒性試験で評価した。また，ニポカリマブによる妊娠中の IgG 胎盤通過減少の影響は，ePPND 試験の生後 6 カ月までの乳児サルで評価した。一般的に生後 6 カ月のサルはヒトの 2 歳に相当し，2 歳齢のサルはヒトの 8 歳に相当するとされている（Martin 2010）。最長 26 週間の反復投与毒性試験では，300 mg/kg/週まで毒性所見は認められなかった。ePPND 試験においてニポカリマブを投与した母動物の乳児サルで IgG 減少がみられたが，出生後の発生に有害な影響は認められなかった。

ニポカリマブの免疫系への影響は，反復投与毒性試験で評価された。ニポカリマブに関連した免疫系への影響は，総 IgG 減少に関連した 1 回目及び 2 回目の抗 KLH IgG 減少のみであり，PD 作用から予測されるものであった。抗 KLH IgM 及びリンパ球サブセットへの影響は認められなかった。また，感染症の発現又は免疫抑制を示す証拠は認められなかった。

また，以下の WOE 評価に基づくと，幼若サルを用いた試験を実施しても 8 歳未満の小児被験者を対象とした臨床試験を支持するための有用な情報は得られないと判断された。ニポカリマブの免疫系への影響は，これまでに得られたサル毒性試験から推察できると考えられる。出生前及び出生後の免疫系の発達はサルとヒトで類似し，サル及びヒトはいずれも出生時には機能的な免疫系を有すると考えられている（Buse 2005; Hendrickx 2005; Martin 2008）。造血の開始，幹細胞の遊走及び前駆細胞の増殖，骨髄及び胸腺のコロニー形成等の免疫系の発達に重要な時期は妊娠中に生じる（Holsapple 2003; Kuper 2016; Skaggs 2019）。免疫能の発達は出生後早期に始まり，免疫記憶の発達は性成熟まで続く。サルでは，IgG 及び IgM 濃度が 1 歳齢までに成熟サルの約 70%に達すると報告されている（Hendrickx 2005）。リンパ球サブセットは生後 1 カ月までに成熟サルの下限に達し（Weinbauer 2012），生後 3 カ月までに TDAR が測定可能となる（Vaidyanathan 2011; Weinbauer 2012）。試験の実施可能性については，若齢の霊長類は離乳後（生後約 6 カ月）まで供給されないため，投与開始は最短でも 9 カ月齢となり，この月齢はヒトの 3 歳に相当する（Chellman 2009; Weinbauer 2012）。免疫グロブリン濃度，リンパ球サブセット及び TDAR を考慮すると，幼若サル（6 カ月～2 歳齢）の免疫系の成熟度は，2 歳齢以上のサルと同程度と考えられる。性成熟前のサルを用いた反復投与毒性試験では，ニポカリマブ投与に関連した安全性上の懸念はなかったことから，小児患者へのニポカリマブ投与が支持される。

2.4.4.6 局所刺激性試験

ニポカリマブをウサギ及びサルに単回又は週 1 回反復静脈内投与（最高 300 mg/kg/週，30 mg/mL，26 週間）したときの局所の忍容性は良好であり，局所刺激性は認められなかった。また，血管外への投与過誤を想定してウサギに単回静脈周囲投与したが，皮膚に有害な変化や病理組織学的変化はみられなかったことから，投与過誤による局所刺激性の可能性も低いと考えられる。

ミニブタを用いた単回皮下投与試験では，試験 2 及び 7 日に局所刺激性を評価した。オートインジェクター（投与濃度 245 及び 280 mg/mL，投与容量 2 mL）及びインフュージョン（投与濃度 245 mg/mL，投与容量 2，4 及び 6 mL）の忍容性は良好であった。7 日間の観察期間中，ニポカリマブに関連した皮膚刺激性は認められず，投与部位の肉眼的及び病理組織学的所見も認められなかった。

2.4.4.7 依存性評価

薬物乱用の可能性について WOE に基づき評価したが，ニポカリマブに薬物乱用を示唆するシグナルはないと判断したため，動物を用いた依存性試験は実施しなかった。

ニポカリマブは分子量が大きいため，血液脳関門を通過する可能性はほとんどないと考えられる。また，ニポカリマブの化学構造は依存性を示す中枢神経系作用薬とは異なる。カニクイザルを用いた毒性試験では，26 週間まで静脈内投与しても中枢神経系及び行動への影響は認められず，投与中止による離脱症状も認められなかった。カニクイザル 26 週間試験の定常状態における C_{max} 10,300 µg/mL（雌雄合算値）は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg q4w）における C_{max} 推定値［434 又は 902 µg/mL：MOM-M281-011 データを反映した母集団 PK/PD モデル（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）を用いたシミュレーションによる推定値］の 24 又は 11 倍であった。さらに，完了した臨床試験では，乱用の可能性を示唆するイベント（離脱症状を含む）はなかった【2.7.4.6.6】。本薬は医療従事者が静脈内投与するため，過量投与のリスクはない。公表されている他の FcRn 阻害薬（エフガルチギモド，ロザノリキシズマブ）の安全性データには，乱用の可能性を示す *in vitro* 又は *in vivo* の結果は報告されていない（Bril 2022, 2023; Howard 2019, 2021; Rystiggo USPI 2023）。

結論として，これまでに得られているニポカリマブの物理化学的性質，薬理，毒性，TK，PK 及び臨床試験の結果から，薬物乱用の可能性を示すシグナルは認められなかった。また，公表されている他の FcRn 阻害薬の安全性データでは，薬物乱用の可能性は示されなかった。

2.4.4.8 その他の毒性試験

ニポカリマブの組織交差反応性を正常なヒト（成人，胎児／新生児）及びカニクイザル（成熟動物，胎児）の組織パネルを用いて評価したが，オフターゲット結合は認められず，ニポカリマブの高い標的特異性が示された。

ニポカリマブ製剤はサル及びヒトの血液で溶血性を示さなかった。

2.4.5 総括及び結論

ニポカリマブの非臨床プログラムでは，目的とする薬理作用が示され，カニクイザルにおけるPK，PD 及び毒性プロファイルが明らかにされた。

In vitro 薬理試験により，ニポカリマブはヒト及びカニクイザルの FcRn に高い親和性及び特異性で結合することが示された。また，ニポカリマブは FcRn 上のアルブミン結合部位を阻害せず，構造的に類似性の高い HLA-A2 に結合しなかったことから，ニポカリマブのオフターゲット結合のリスクは非常に低いと考えられる。

In vivo でカニクイザルにおけるニポカリマブの PK を評価した結果，血清中曝露量（AUC）は用量比を上回って増加し，FcRn への結合に基づく TMDD が示唆された。カニクイザルにおけるPK は，ニポカリマブが非線形かつ用量依存的な PK を示し，血清中曝露量（AUC）は用量比例性を上回って増加した健康被験者及び gMG 患者における臨床 PK データと一致している【2.7.2.3.1.1】。ニポカリマブはその作用機序に基づき，FcRn を介したリサイクルを阻害することによって IgG mAb 及び Fc 融合タンパク質の曝露に影響を及ぼすと考えられる。ニポカリマブとフレマネズマブ（IgG mAb）又はエタネルセプト（Fc 融合タンパク質）を併用投与した臨床DDI 試験において，ニポカリマブはフレマネズマブ及びエタネルセプトの曝露量を減少させた【2.7.2.3.2】。

In vitro 細胞アッセイ並びに Tg32 マウス及びカニクイザルを用いた *in vivo* 試験により，ニポカリマブの PK，RO 及び PD 作用（IgG の減少）の相関を評価した。非臨床試験結果は，健康被験者及び gMG 患者で認められた PK，RO 及び PD 作用と一致していた【2.7.2.3.8～2.7.2.3.10】。さらに，ニポカリマブは Tg32 マウスを用いた CAIA 及び ITP モデルにおいて病原性 IgG 誘発性の病態を改善したことから，ニポカリマブの治療効果が示され，このことは後に gMG 患者で示された有効性により確認された【2.5.4】。MG 疾患モデル動物を用いたニポカリマブの薬効評価は実施していないが，病原性自己抗体が疾患発症・増悪に関与している自己免疫疾患の MG において，ニポカリマブは病因の自己抗体（IgG）を減少させることにより gMG に対する治療効果が期待される。

ニポカリマブの重要な毒性試験は，薬理学的に適切な動物種であるカニクイザルを用いて実施した。カニクイザルの反復投与毒性試験及び免疫毒性試験では，ニポカリマブを最高 300 mg/kg の用量で週 1 回，26 週間投与しても毒性標的器官は認められず，忍容性は良好であった。26 週間投与試験の NOAEL は 300 mg/kg/週であり，この用量における曝露量（AUC）は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg q4w）における曝露量の 42 又は 33 倍であった。カニクイザルでは可逆的な血清アルブミンの減少及びコレステロールの増加が認められた。ニポカリマブは X 線結晶構造解析及びその他の *in vitro* 試験でアルブミン結合部位に立体障害又は明らかなアロステリック調節を示さないため，アルブミン減少の正確な機序は不明である。

がん原性リスクは，ICH S6 (R1) に従って WOE アプローチを用いて評価した。一連の毒性試験で増殖性変化が認められないこと，及び現在までに完了したニポカリマブの臨床試験データに加えて，免疫監視機構への FcRn 関与，腫瘍異種移植モデルにおける FcRn の機能，種々のヒト癌組織における FcRn 発現解析，FcRn（β2M サブユニット）遺伝子欠損患者，及び米国既承認の

FcRn 阻害薬であるエフガルチギモド及びロザノリキシズマブの併用投与に関する文献情報を総合的に考察すると，ニポカリマブはヒトのがん原性リスクを増加させないと考えられた。

ニポカリマブは雌雄受胎能に影響しないと考えられる。カニクイザルを用いた 26 週間試験の病理組織学的検査では，雌雄生殖器への影響は認められなかった。また，市販の抗 FcRn 化合物を用いた動物試験や FcRn ノックアウトマウスが生殖能力を有することを示す限定的な情報から，FcRn 阻害が雌雄受胎能に影響するとの証拠は得られなかった。

ePPND 試験では妊娠サルの妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期にニポカリマブを投与したが，母動物及び胎児／出生児の発生に対する有害な影響は認められず，NOAEL は 300 mg/kg/週と判断された。妊娠後期のニポカリマブの低い胎盤通過性は，ニポカリマブの作用機序から予測されるものであり，*ex vivo* ヒト胎盤葉二重灌流モデルでも観察されている。100 mg/kg/週以上の群では，母動物の免疫原性に関連すると考えられる異常な胎盤梗塞が低頻度で認められた。当該施設でこれまでに実施した他の mAb を用いた EFD 及び ePPND 試験でも，母体の ADA 産生を伴う胎盤梗塞が認められている。しかし，動物の免疫原性はヒトの免疫原性を予測するものではない。また，妊婦を対象とした臨床試験では，胎盤中央部の大きな梗塞は認められていない【2.7.4.5.1】。本試験の投与量（100 及び 300 mg/kg/週）は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg q4w）のそれぞれ 13 及び 40 倍であった。

幼若サルを用いた毒性試験は実施しなかった。未成熟及び性成熟カニクイザルを用いた反復投与試験では，ニポカリマブに関連した安全性上の懸念は認められなかった。ニポカリマブを投与した母動物の児を生後 6 カ月まで観察したが，出生後の発達及び免疫系への影響は認められなかった。ICH S11 を考慮した WOE 評価に基づくと，現在までに得られているニポカリマブのデータ及び FcRn 阻害に関する情報から小児集団のリスクは評価できると判断した。

薬物乱用の可能性については，WOE に基づく評価から，ニポカリマブに薬物乱用を示唆するシグナルはないと判断した。

ヒト（成人，胎児／新生児）及びカニクイザル（成熟動物，胎児）の組織を用いた組織交差反応性試験では，予測されない結合は認められなかった。ニポカリマブ製剤はサル及びヒトの血液で溶血性を示さなかった。

結論として，薬理，薬物動態及び毒性の非臨床プログラムにおいてニポカリマブは目的とする薬理作用を示し，有害な作用は認められなかった。ニポカリマブの非臨床プロファイルは，成人及び小児（12 歳以上 18 歳未満）gMG 患者への静脈内投与を支持している。

2.4.6 参考文献

Andersen JT, et al. The conserved histidine 166 residue of the human neonatal Fc receptor heavy chain is critical for the pH-dependent binding to albumin. Eur J Immunol. 2006;36:3044-51.

Benet LZ, et al. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:115-21.

Borrok MJ, et al. pH-dependent binding engineering reveals an FcRn affinity threshold that governs IgG recycling. J Biol Chem. 2015;290:4282-90.

Bril V, et al. Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study (MycarinG). Muscle Nerve. 2022;65:S35.

Bril V, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. Lancet Neurol. 2023;22:383-94.

Bugelski PJ, et al. Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans. Curr Opin Mol Ther. 2004;6:10-6.

Buse E. Development of the immune system in the cynomolgus monkey: the appropriate model in human targeted toxicology? J Immunotoxicol. 2005;2:211-6.

Carville A, et al. Comparative pathobiology of Macaque lymphocryptovirus. Comp Med. 2008;58:57-67.

Chaudhury C, et al. Albumin binding to FcRn: distinct from the FcRn-IgG interaction. Biochemistry. 2006;45:4983-90.

Chellman GJ, et al. Developmental and reproductive toxicology studies in nonhuman primates. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86:446-62.

Dall' Acqua WF, et al. Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological consequences. J Immunol. 2002;169:5171-80.

Dancis J, et al. Placental transfer of proteins in human gestation. Am J Obstet Gynecol. 1961;82:167-71.

Gilhus NE, et al. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015;14:1023-36.

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

Gilhus NE (2016b), et al. Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol. 2016;12:259-68.

Grossmann H, et al. Enhanced normograms and pregnancy outcome analysis in nonhuman primate developmental toxicity studies. Reprod Toxicol. 2020;95:29-36.

Hendrickx AG, et al. The nonhuman primate as a model of developmental immunotoxicity. In: Holladay, SD (Ed.), Developmental Immunotoxicology. CRC Press 2005, pp. 117-36.

Holsapple MP, et al. Species comparison of anatomical and functional immune system development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68:321-34.

Howard JF Jr, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology. 2019;92:e2661-73.

Howard JF Jr, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20:526-36.

Jarvis P, et al. The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2010;89:175-87.

Jauniaux E, et al. Materno-fetal immunoglobulin transfer and passive immunity during the first trimester of human pregnancy. Hum Reprod. 1995;10:3297-300.

JRD 2024. A Review of the Carcinogenic Potential of Nipocalimab. Janssen Research & Development. 10 July 2024.

Kahaly GJ, et al. Proof-of-concept and randomized, placebo-controlled trials of an FcRn inhibitor, Batoclimab, for thyroid eye disease. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108:3122-34.

Keesler RI, et al. Developmental toxicity in NHP DART studies can be evaluated in studies with maternal immunogenicity and associated placental changes: a retrospective analysis. Birth Defects Res. 2024;116(Supple 1):P44,S77.

Kiessling P, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: a randomized phase 1 study. Sci Transl Med. 2017;9:eaan1208.

Kraus FT, et al. Chapter 6: Circulatory problems: Thrombi and other vascular lesions. Placental Pathology. In: King DW, editors. Atlas of Nontumor Pathology. Washington, D.C.:American Registry of Pathology;2004,117-62.

Kristoffersen EK. Human placental Fc gamma-binding proteins in the maternofetal transfer of IgG. APMIS Suppl. 1996;64:5-36.

Kuper CF, et al. Development of immune organs and functioning in humans and test animals: implications for immune intervention studies. Reprod Toxicol. 2016;64:180-90.

Latvala S, et al. Distribution of FcRn Across Species and Tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65:321-33.

Leach JL, et al. Isolation from human placenta of the IgG transporter, FcRn, and localization to the syncytiotrophoblast: implications for maternal-fetal antibody transport. J Immunol. 1996;157:3317-22.

Lozano NA, et al. Expression of FcRn receptor in placental tissue and its relationship with IgG levels in term and preterm newborns. Am J Reprod Immunol. 2018;80:e12972.

Lux A, et al. Impact of immune complex size and glycosylation on IgG binding to human FcγRs. J Immunol. 2013;190:4315-23.

Ma G, et al. Differential effects of FcRn antagonists on the subcellular trafficking of FcRn and albumin. JCI Insight. 2024;9:e176166.

Malek A, et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. Am J Reprod Immunol. 1996;36:248-55.

Martin PL, et al. Developmental immunotoxicity in nonhuman primates. In: Herzyk DJ, Bussiere JL (Eds.), Immunotoxicology Strategies for Pharmaceutical Safety Assessment. John Wiley & Sons, Inc, 2008, pp.299-317.

Martin PL, et al. Developmental toxicity testing of biopharmaceuticals in nonhuman primates: previous experience and future directions. Int J Toxicol. 2010;29:552-68.

Mitchell RN. Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Pathology Basis of Disease. 8th ed. Elsevier Saunders Philadelphia, PA. 2010; pp. 119-44.

Palmeira P, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012;2012:985646.

Pentsuk N, et al. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86:328-44.

Pyzik M, et al. The Neonatal Fc Receptor (FcRn): A Misnomer? Front Immunol. 2019;10:1540.

Querol L, et al. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. Curr Opin Neurol. 2013;26:459-65.

Roopenian DC, et al. The MHC class I-like IgG receptor controls perinatal IgG transport, IgG homeostasis, and fate of IgG-Fc-coupled drugs. J Immunol. 2003;170:3528-33.

Roopenian DC, et al. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7:715-25.

Sand KMK, et al. Dissection of the neonatal Fc receptor (FcRn)-albumin interface using mutagenesis and anti-FcRn albumin-blocking antibodies. J Biol Chem. 2014;289:17228-39.

Sand KMK, et al. Unraveling the interaction between FcRn and albumin: opportunities for design of albumin-based therapeutics. Front Immunol. 2015;5:682.

Simister NE, et al. An IgG-transporting Fc receptor expressed in the syncytiotrophoblast of human placenta. Eur J Immunol. 1996;26:1527-31.

Skaggs H, et al. Comparison of immune system development in nonclinical species and humans: closing information gaps for immunotoxicity testing and human translatability. Reprod Toxicol. 2019;89:178-88.

Stapleton NM, et al. Competition for FcRn-mediated transport gives rise to short half-life of human IgG3 and offers therapeutic potential. Nat Commun. 2011;2:599.

Tao MH, et al. Studies of aglycosylated chimeric mouse-human IgG. Role of carbohydrate in the structure and effector functions mediated by the human IgG constant region. J Immunol. 1989;143:2595-601.

Thornton P, et al. Coagulation in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24:339-52.

Tzaban S, et al. The recycling and transcytotic pathways for IgG transport by FcRn are distinct and display an inherent polarity. J Cell Biol. 2009;185:673-84.

Vaccaro C, et al. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23:1283-8.

Vafa O, et al. An engineered Fc variant of an IgG eliminates all immune effector functions via structural perturbations. Methods. 2014;65:114-26.

Vaidyanathan A, et al. Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci. 2011;119:116-25.

Wang H, et al. Assessment of placental transfer and the effect on embryo-fetal development of a humanized monoclonal antibody targeting lymphotoxin-alpha in non-human primates. Reprod Toxicol. 2016;63:82-95.

Weinbauer GF, et al. The enhanced pre- and postnatal study for nonhuman primates: update and perspectives. Birth Defects Res C Embryo Today. 2011;93:324-33.

Weinbauer GF, et al. Use of primate pediatric model. In: Hoberman AE, Lewis EM (Eds.), Pediatric Nonclinical Drug Testing: Principles, Requirements, and Practices, 1st ed. John Wiley & Sons, Inc., 2012, pp.255-79.

West AP Jr, et al. Crystal structure and immunoglobulin G binding properties of the human major histocompatibility complex-related Fc receptor. Biochemistry. 2000;39:9698-708.

Yeung YA, et al. Engineering human IgG1 affinity to human neonatal Fc receptor: impact of affinity improvement on pharmacokinetics in primates. J Immunol. 2009;182:7663-71.

York KA, et al. Impact of Immunogenicity on Conduct and Interpretation of Non-Human Primate EFD and ePPND Studies. Birth Defects Res. 2020;112:P30, 857.