目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1 生物薬剤学的性質及び製剤組成 15
2.5.2.2 生体試料分析法 15
2.5.2.3 生物学的同等性 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態特性 18
2.5.3.2 gMG患者における薬物動態特性（母集団薬物動態解析） 18
2.5.3.3 薬力学 19
2.5.3.4 母集団薬物動態/薬力学解析 19
2.5.3.5 曝露-反応解析 20
2.5.3.6 特定の集団における薬物動態及び薬力学 21
2.5.3.7 薬物相互作用 22
2.5.3.8 免疫原性 22
2.5.3.9 ワクチンに対する免疫応答 24
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 試験デザイン 25
2.5.4.2 有効性の評価及び統計手法 28
2.5.4.3 有効性の主要な結果 31
2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係 50
2.5.5 安全性の概括評価 52
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 52
2.5.5.2 有害事象 53
2.5.5.3 器官別の評価 59
2.5.5.4 部分集団での安全性 67
2.5.5.5 投与量，投与期間と有害事象との関連性 70
2.5.5.6 その他の患者集団での安全性に関する所見 74
2.5.5.7 世界における市販後使用経験 74
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 76
2.5.6.1 治療の背景 76
2.5.6.2 ベネフィット 76
2.5.6.3 リスク 79
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 81
2.5.7 参考文献 87

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AChR	acetylcholine receptor（アセチルコリン受容体）
AESI	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
AUC	area under the serum concentration-time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	0 時間から t 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	最終相を外挿した 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	total body clearance（全身クリアランス）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
EBV	Epstein-Barr virus（エプスタイン・バーウイルス）
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay（－）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（－）
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimension 5-level（EuroQoL 5-dimension 5-level）
EQ-5D-Y	EuroQoL 5-dimension Youth （EuroQoL 5-dimension Youth）
EU	European Union（欧州連合）
FcRn	neonatal Fc receptor（新生児型 Fc 受容体）
gMG	generalized myasthenia gravis（全身型重症筋無力症）
HCQ	hydroxychloroquine（ヒドロキシクロロキン）
HDFN	hemolytic disease of the fetus and newborn（胎児新生児溶血性疾患）
HDL	high-density lipoprotein（高比重リポタンパク質）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IV	intravenous（静脈内）
IVIg	intravenous immunoglobulin（静注用免疫グロブリン）
LDL	low-density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
LLOQ	lower limit of quantification（－）
LRP4	lipoprotein-related protein receptor 4（リポ蛋白関連蛋白質受容体 4）
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events（主要有害心血管事象）
MG	myasthenia gravis（重症筋無力症）
MG-ADL	Myasthenia Gravis‐Activities of Daily Living（重症筋無力症－日常生活動作）
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America（米国重症筋無力症財団）
MG-QoL15r	Revised Myasthenia Gravis Quality of Life‐15 Scale［15 項目の重症筋無力症患者の生活の質に関するスケール（改訂版）］
MSD	Meso Scale Discovery（－）
MuSK	muscle-specific kinase（筋特異的キナーゼ）
Neuro-QoL Fatigue	fatigue items of the quality of life in neurological disorders scale［神経学的障害による生活の質（疲労）スケール］
OLE	open-label extension（非盲検継続投与）
PBPK	physiologically based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論）
PD	Pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPSV23	Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (Pneumovax®23)［肺炎球菌多糖体ワクチン（Pneumovax®23）］
PT	preferred term(s)（基本語）
Q2W	every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	every 4 weeks（4 週に 1 回）

QMG	Quantitative Myasthenia Gravis（－）
ROW	rest of world（その他の国）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
Tdap	tetanus, diphtheria, pertussis（破傷風・ジフテリア・百日咳）
TMDD	target-mediated drug disposition（標的介在性薬物動態）
t1/2	elimination half-life（消失半減期）
ULOQ	upper limit of quantification（－）
Vd	typical volume of distribution（典型的な被験者における分布容積）
Vz	volume of distribution at the terminal phase（最終相における分布容積）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

ニポカリマブは完全ヒト型 IgG1λ モノクローナル抗体であり，中性（細胞外）及び酸性（エンドソーム）いずれの pH でも高い特異性及び高い親和性で FcRn に結合し，病原性 IgG 自己抗体を含む循環血中の IgG を減少させる。FcRn の主な機能は，循環血中の IgG のリサイクル及びトランスサイトーシスを促進し，循環血中の維持及び恒常性維持に寄与する受容体としての役割を果たすことである。

2.5.1.1.2 申請効能・効果

ニポカリマブの申請効能・効果は，「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏功しない場合に限る）」である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 全身型重症筋無力症（gMG）

重症筋無力症（MG）は，IgG 自己抗体介在性の希少疾患であり，IgG による神経筋接合部のコリン作動性神経伝達阻害を病態とし，変動する筋力低下や易疲労性を特徴とする，不均一な疾患である（Gilhus 2015）。症状には日内変動があり，疲労，反復活動，暑さ，感染及びストレスにより悪化する（Grob 2008; Scherer 2005）。MG の大部分は gMG であり，眼筋，四肢近位筋，頚部筋，球筋及び呼吸筋に影響を及ぼす（Gilhus 2015; Grob 2008; Scherer 2005）。その他の MG のうち，53～80%は，初期は主に眼症状を呈するが，診断から 2 年以内に gMG に進行する（Kupersmith 2003; Kerty 2014）。gMG に伴う症状は，患者の健康関連の QoL 及び日常生活動作に影響を及ぼし（Hoffmann 2016; Tran 2018），誤嚥，呼吸器感染症及び転倒の発現率上昇，並びに非特異的な免疫抑制剤の副作用に起因する疾患のリスク上昇を伴う（Gilhus 2016）。また，呼吸筋力の低下により筋無力症クリーゼが発現し，入院，人工呼吸器，経管栄養，速効性免疫抑制剤及び集中治療が必要となり，生命を脅かす危険もある（Gilhus 2016; Sanders 2016）。

成人の MG の世界的な有病率は 10 万人あたり 15～25 人，年間発症率は 10 万人あたり 0.8～1 人である（Gilhus 2016; Carr 2010）。MG の罹患リスクは 40 歳未満では女性が男性の 2～3 倍，40～50 歳では男女で同等，50 歳以降では男性が女性の 1.5 倍である（Ciafaloni 2019; Dresser 2021）。

国内では，2018 年の全国疫学調査によると，国内の MG 患者数は 29,210 人，有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と推定されている（難病情報センター 2024）。MG は，指定難病に認定されており，令和 4 年度末現在の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 26,387 人であった（難病情報センター 2022）。国内における MG は，約 20%が眼筋型で，その他の約 80%が全身型と報告されており（Murai 2014），gMG の患者数は約 23,000 人と推定される。

MG の診断は，国内外ともに，症状，病原性自己抗体，神経筋接合部障害に基づいて行われており，国内では MG に対する血漿浄化療法の有効性が支持的診断所見とされている（日本神経学会 2022; Bianca 2006）。また，MG の重症度分類についても，国内外で MGFA 分類が広く用いられている。

診断基準にも含まれる病原性 IgG 自己抗体については，gMG 患者の約 95%は既知の IgG 自己抗体を有し，「血清反応陽性（血清自己抗体陽性）」である。このうち，約 85%が抗 AChR 抗体陽性，約 8%が抗 MuSK 抗体陽性，約 1～2%が抗 LRP4 抗体陽性である（Merriggioli 2012; Zhang 2012）。一方，gMG 患者の 5～6%は既知の自己抗体を持たず，「血清反応陰性（血清自己抗体陰性）」である（Hong 2017; Meriggioli 2012; Zhang 2012）。国内では，MG の約 80～85%が抗 AChR 抗体陽性，約 5%が抗 MuSK 抗体陽性である。残りの約 10～15%が，いわゆる double seronegative MG（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体陰性）と分類され，これらの患者には，抗 LRP4 抗体，現行の抗 AChR 抗体検査（ラジオイムノアッセイ法）では検出が困難な抗 AChR 抗体，低親和性抗 AChR 抗体，未知の自己抗体等の関与を否定できない症例も含まれていると考えられ，これら double seronegative MG の患者では，神経筋接合部障害の評価等に加えて，therapeutic diagnosis として単純血漿交換療法が考慮される（日本神経学会 2022）。なお，本申請データパッケージの主要な試験である MOM-M281-011 試験では，抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体のいずれもが陰性の被験者を seronegative として集計しており，ガイドラインの double seronegative MG の患者とは分類方法が異なる。

gMG の主な症状及び病態生理は，成人患者と小児患者で類似しており（Chiang 2009; Finnis 2011），疾患の診断及び治療反応性も同様である（O'connell 2020; Rousseff 2021; VanderPluym 2013）。小児 gMG 患者では，50～92%が抗 AChR 抗体陽性である（Finnis 2011）。国内における 2006 年の全国調査では，抗 AChR 抗体陽性例は 5 歳未満で 50.3%，5 歳以上 10 歳未満で 48.1%であり，成人よりも陽性例が少ない傾向にある。また，小児 gMG の診断に関して，国内外の治療方針は共通するものが多く，特筆すべき違いはない（日本神経学会 2022; Munot 2020）。

2.5.1.2.2 アンメットメディカルニーズ及び治療の現状

gMG には根本的な治療がなく，多くの患者が生涯にわたって治療が必要となる（Barnett 2019; Farmakidis 2018; Gilhus 2019; Dalakas 2019; Mantegazza 2018; Morren 2020）。現在，国内外で使用されている gMG の治療については，薬剤の承認状況に相違はあるものの，主な治療方針に大きな違いはない。また，国内の MG 診療ガイドラインでは，double seronegative gMG 患者に対する治療アルゴリズムは，自己抗体陽性 gMG 患者と同様とされている（日本神経学会 2022）。

軽度の gMG 患者では，神経筋伝達障害を改善する抗コリンエステラーゼ薬による対症療法で，ある程度の症状緩和が期待できる（Sanders 2016）。しかし，gMG 患者の大部分は，胸腺摘出術や，副腎皮質ステロイド，アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチル，シクロスポリン，タクロリムスなどの免疫抑制剤を含む標準治療薬による治療が必要である（Barnett 2019）。gMG に対するこれらの治療薬は，一般的に効果の発現が遅く，副腎皮質ステロイドでは，2 週間以内に初期の治療効果が得られるが，最大の効果が得られるまでには最長 6 カ月～2 年必要である（Farmakidis 2018）。その他の免疫抑制剤も，奏効までに長い期間が必要であり，タクロリムスでは 3 カ月，アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチル，シクロスポリン又はシクロホス

ファミドでは 1 年必要である（Fan 2020; Farmakidis 2018）。また，これらの標準治療には重大なリスクがある。たとえば，副腎皮質ステロイドは，慢性使用で感染症，心血管及び代謝事象のリスクが増加する（Bird 2020; Murai 2018; Tannemaat 2020; Wei 2004）。経口免疫抑制剤は，肝毒性や高血圧の副作用，悪性腫瘍のリスクなどにより使用が制限される（Farmakidis 2018; Bird 2020）。血液浄化療法による自己抗体の除去，又は IVIg などの免疫調節作用を目的とした他の治療法は，効果発現は早いが，侵襲的であり，副作用（Perez 2024）や，リソースの制約がある。

近年，新しい gMG 治療薬として，C5 補体をターゲットとした薬剤（エクリズマブ，ラブリズマブ，ジルコプラン）又は FcRn をターゲットとした薬剤（エフガルチギモド，ロザノリキシズマブ）が各国で承認されているが，アンメットメディカルニーズは依然として存在する。これらの使用については慎重に検討する必要がある。C5 阻害薬はその作用機序から，抗 AChR 抗体陽性患者のみに使用可能であり，髄膜炎菌感染症が警告として添付文書に記載されている（ソリリス　添付文書，ユルトミリス　添付文書，ジルビスク　添付文書）。FcRn 阻害薬として承認されているエフガルチギモド（Howard 2021）及びロザノリキシズマブ（Bril 2023）は，症状に応じたサイクル投与レジメンである。gMG 患者では，gMG 症状の変動によって呼吸窮迫などの急激な増悪を招くことがあるため，休薬期に重大な事象を誘発するとの報告がある（Singer 2024）。また，ロザノリキシズマブには無菌性髄膜炎及び重度の頭痛等が認められている（リスティーゴ　添付文書）。さらに，いずれの FcRn 阻害薬も 1 週間に 1 回の投与である。申請者が行った調査では，gMG 患者を診療する医師から，頻回の投与は患者及び医療従事者の負担が大きく，治療の継続が困難となっているとの意見を聴取しており，投与間隔のより長い治療薬のニーズは高い。

抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体陽性の患者では，より重度の症状が発現することが知られており（抗 MuSK 抗体陽性患者の 3 分の 1 が生命を脅かす呼吸障害を発現する），その結果，疾病負荷の増大やより高いアンメットメディカルニーズにつながっている（Huijbers 2013; Rivner 2020）。抗 MuSK 抗体陽性患者では，抗コリンエステラーゼ薬による効果がほとんど期待できない又は耐性を示すことが多く，副作用を伴う長期的な免疫抑制剤投与が抗 MuSK 抗体陽性患者の標準治療である。国内では，これらの患者に対して，エフガルチギモド及びロザノリキシズマブの投与が可能であるが，上述のとおり，症状に応じたサイクル投与や週 1 回投与が必要である。

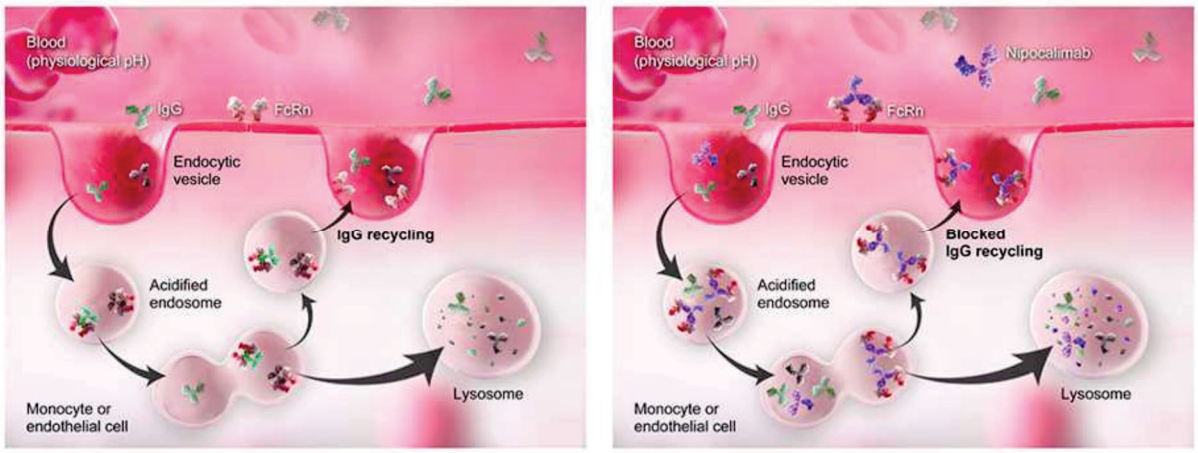
gMG の病態生理は，小児と成人で類似しており，小児 MG の治療法は主に成人患者の経験を基に外挿されており（Finnis 2011），国内外の治療方針もおおむね一致している（日本神経学会 2022; Munot 2020）。しかし，成人における免疫抑制剤及び副腎皮質ステロイドに関連した安全性及び忍容性の懸念は，青少年ではより強くなり，特に，成長障害，重度の感染症への易感染性，及び生ワクチン接種の遅延などがあげられる（Finnis 2011）。C5 阻害又は FcRn 阻害薬等の新規の治療薬のうち，本申請時点で，小児患者への適応を取得している薬剤はエクリズマブのみである。

以上より，生涯にわたって治療を必要とし，症状の改善と悪化を繰り返す gMG 患者にとって，標準治療や近年承認された新しい治療等は，安全性及び迅速かつ持続的な有効性に限界がある。また，多様な gMG 患者全体の治療ニーズは完全には満たされていない。そのため，成人及

び青年 gMG 患者において，既存治療よりも安全かつ迅速に作用し，持続的な有効性をもたらす，利便性の高い新規薬剤に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

2.5.1.2.3 全身型重症筋無力症（gMG）に対するニポカリマブの治療

ニポカリマブは，FcRn の IgG 結合部位を高い親和性で標的とする完全ヒト型モノクローナル抗体であり，酸性及び中性いずれの pH においても IgG の結合を阻害し，分解速度を上昇させる。その結果，循環血液中の IgG 濃度が低下する（図 2.5.1-1）。ニポカリマブは IgG 同種抗体又は自己抗体が原因となる疾患の治療薬として期待できる。



左： 通常，エンドソームの FcRn による IgG の pH 依存的結合によって，内皮細胞，上皮細胞及び一部の免疫細胞によって内在化された IgG を循環血中にリサイクルさせる。これにより，IgG のリソソーム分解は抑制され，IgG の半減期は約 21 日と長い。
右：ニポカリマブは，中性（細胞表面）及び酸性（エンドサイトーシス経路）いずれの pH でも，FcRn の IgG 結合部位に高い親和性で結合することにより，IgG の結合を阻害し，その結果，エンドソーム内の非結合 IgG は，リソソームに輸送されて分解される。したがって，循環血中 IgG 濃度が低下する。
FcRn：新生児型 Fc 受容体，IgG：免疫グロブリン G

図 2.5.1-1 ニポカリマブの FcRn を介した IgG のリサイクルの阻害メカニズム

ニポカリマブは，296 番目のアミノ酸がアスパラギンからアラニンに置換されたことにより，Fc 領域がグリコシル化を受けない特徴があり，エフェクター機能を持たない（2.6.2 項参照）。

ニポカリマブは，FcRn への結合特異性，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用量／濃度及び時間依存的な薬理作用を示す in vitro 及び in vivo 試験から得られたニポカリマブの作用機序を裏付ける複数のエビデンスに基づき，有望な gMG 治療薬の候補と考えられた。ニポカリマブは，病原性 IgG 誘発性疾患の 2 つのマウスモデルにおいて病態を改善した。臨床試験でも，ニポカリマブの迅速かつ持続的な有効性，並びに良好な安全性及び忍容性プロファイルが確認できた。分子的にユニークであり，様々な種類の自己抗体を幅広く標的とする新規の治療薬であるニポカリマブは，gMG 治療薬として，より広範な成人及び青年患者のアンメットメディカルニーズを満たす可能性がある。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 国内外での臨床開発

ニポカリマブは，複数の自己抗体関連の疾患を対象に開発を進めている。

本申請の臨床データパッケージは，gMG 患者を対象とした試験（4 試験），健康成人を対象とした第 1 相試験（9 試験），他適応症である胎児及び新生児の溶血性疾患（HDFN）のリスクが高い妊婦を対象とした第 2 相試験（1 試験）で構成した。

臨床データパッケージのうち，申請適応症である gMG 患者を対象とした臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 gMG 患者を対象とした臨床試験

試験番号 評価／参考 概要	相	現在の状況	試験名	用法・用量（IV）	被験者数[a]
成人及び青年期 gMG 患者を対象とした主要な臨床試験					
MOM-M281-011 評価 成人第 3 相試験 ・ 二重盲検期：有効性及び安全性 ・ OLE 期：長期安全性	3	二重盲検期完了 OLE 期継続中 有効性データ：2023 年 11 月 17 日まで 安全性データ：2024 年 8 月 23 日まで	成人 gMG 患者にニポカリマブを投与したときの有効性，安全性，PK 及び PD を評価する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	二重盲検期： ・ ニポカリマブを初回 30 mg/kg の負荷用量で投与後，15 mg/kg Q2W で投与 ・ プラセボを Q2W で投与 OLE 期： ニポカリマブ 15 mg/kg を Q2W で投与	二重盲検期：治験薬投与 196 例（ニポカリマブ 98 例，プラセボ 98 例） OLE 期： 195 例（直接登録による 19 例を含む[b]）
80202135MYG2001 評価 小児試験	2/3	実施中 コホート 1 有効性データ：2023 年 12 月 15 日まで 安全性データ：2024 年 3 月 31 日まで	2 歳以上 18 歳未満の gMG 小児患者を対象としたニポカリマブの PK，PD，安全性及び活性を評価する非盲検，非対照，多施設共同試験[c]	コホート 1： ニポカリマブを初回 30 mg/kg 負荷用量で投与後，15 mg/kg Q2W で投与	計画時 12 例（各コホート 6 例） コホート 1 で治験薬を投与：7 例
成人 gMG 患者での有効性及び安全性を支持する試験					
MOM-M281-004 参考 第 2 相用量設定試験	2	完了	成人 gMG 患者を対象にニポカリマブを投与したときの安全性，忍容性，有効性，PK 及び PD を評価する，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	5 mg/kg Q4W 30 mg/kg Q4W 60 mg/kg 単回投与 60 mg/kg Q2W プラセボ Q2W	68 例（各群 13～14 例）：ニポカリマブ 54 例，プラセボ 14 例
MOM-M281-005 参考 第 2 相 OLE 試験	2	終了 COVID-19 パンデミックによる治験の中止	ニポカリマブを成人 gMG 患者に投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価する MOM-M281-004 の非盲検継続投与試験	30 mg/kg Q2W 30 mg/kg Q4W 60 mg/kg Q2W 60 mg/kg Q4W	37 例

a. 明記していない場合，全て実薬投与である。
b. MOM-M281-004 又は MOM-M281-005 試験から移行した被験者
c. 80202135MYG2001 試験は，2 つのコホートから成り，コホート 1 は 12 歳以上 18 歳未満，コホート 2 は 2 歳以上 12 歳未満の gMG 患者を対象としている。本申請には，コホート 1 から得られたデータを含めた。

成人 gMG 患者を対象とした，ニポカリマブの有効性及び安全性は，MOM-M281-011 試験（以下，M281-011 試験）の結果が主要なデータであり，有効性が検証され，安全性及び忍容性はともに良好であった。この結果は，MOM-M281-004 試験の結果からも支持された。長期投与時の安全性についても，M281-011 試験の OLE 期及び MOM-M281-005 試験のデータから確認された。

青年期 gMG 患者での有効性及び安全性は，80202135MYG2001 試験（以下，MYG2001 試験）のコホート 1 の結果に基づいており，本試験で有効性が確認され，安全性及び忍容性はともに良好であった。本結果を，モデリング&シミュレーションに基づくアプローチと組み合わせて評価した。

成人と小児 gMG 患者の病態生理及び臨床経過，治療反応性，ニポカリマブの作用機序に基づく薬力学応答が類似していることから，ICH E11A ガイドライン（小児医薬品開発における外挿，ICH 2024）に基づき，外挿性を説明可能と判断した。したがって，モデリング&シミュレーションに基づくアプローチ及び小児試験である MYG2001 試験の青年期コホート（コホート 1）の結果に基づき，青年期 gMG に対する効能・効果も承認申請することは適切と考えた。

本申請資料に含まれる全ての試験は，ヘルシンキ宣言の倫理的原則，ICH GCP ガイドライン及び適用される規制要件に従い，各試験の治験実施計画書を遵守して実施した。

本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験での COVID-19 パンデミックの影響の詳細は，2.7.4.1 項に記載した。COVID-19 パンデミックは，成人 gMG 患者を対象とした第 2 相試験に影響を及ぼしたが，全体としてデータ解析又は結果の解釈への試験中断による重大な影響はなかった。

以上より，「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏功しない場合に限る）」を申請効能・効果として製造販売承認申請を行うこととした。外国における申請・承認状況は M1.6 を参照のこと。

2.5.1.3.2 規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（[redacted]）を実施し，成人 gMG 患者を対象とした第 3 相国際共同試験である M281-011 試験への参加の適切性及び臨床データパッケージの適切性について相談した。医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ，日本からも M281-011 試験に参加した。

20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン）（[redacted]）を実施した。当該相談では，主にニポカリマブの皮下注投与方法の開発方針について議論したほか，皮下注製剤の開発及び原薬製造プロセスの変更に伴い，ニポカリマブ IV 投与方法にかかわる臨床データパッケージに P6283 の相談時点から変更が生じたため，改めて IV 投与方法にかかわる承認申請時の臨床データパッケージの適切性について相談し，機構と合意した。

小児 gMG 患者を対象とした開発方針については，20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（[redacted]）を実施し，小児 gMG 患者を対象とした第 2/3 相国際共同試験である MYG2001 試験への参加の適切性及び臨床データパッケージの適切性について相談した。医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ，日本からも MYG2001 試験に参加した。

また，ニポカリマブは「全身型重症筋無力症」を予定される効能又は効果として，2021 年 10 月に希少疾病用医薬品に指定された。

参考文献

Barnett C, et al. Current pharmacotherapeutic options for myasthenia gravis. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(18):2295-2303.

Bianca M, et al. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006 Nov;116(11):2843-54.

Bird SJ. Chronic immunosuppressive therapy for myasthenia gravis. 2020 UpToDate. Last updated 27 Aug 2020.

Bril V, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, DB, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. Lancet Neurol 2023; 22: 383–94. Erratum in: Lancet Neurol 2023; 22: e11.

Carr AS, et al.. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.10.1186/1471-2377-10-46.

Chiang LM, et al. Juvenile myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2009;39(4):423-431.

Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. Continuum (Minneap Minn). 2019 Dec;25(6):1767-1784.

Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. Nat Rev Neurol. 2019;15(2):113-124.

Dresser L, et al. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2235.

Fan Z, et al. Favorable Effects of Tacrolimus Monotherapy on Myasthenia Gravis Patients. Front Neurol. 2020 27:11:594152.

Farmakidis C et al. Treatment of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018;36(2):311-337.

Finnis MF, et al. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. Autoimmune Dis. 2011;2011:404101.

Gilhus NE, et al. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015;14(10):1023-1036.

Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581.

Gilhus NE, et al. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.

Grob D, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-149.

Hoffmann S, et al. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. Brain Behav. 2016;6(10):e00538.

Hong Y, et al. Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients. Eur J Neurol. 2017;24(6):844-850.

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.

Huijbers MG, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(51):20783-8.

Kerty E, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. European Journal of Neurology 2014, 21: 687–693

Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of Generalized Disease at 2 Years in Patients With Ocular Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 2003;60(2):243–248.

Mantegazza R, et al. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756285617749134.

Meriggioli MN, et al. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(5):427-438.

Morren J, et al. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis, an update. J Neurol Sci. 2020:410:116648

Munot, P, et al. Work shop report 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019, Neuromuscul Disord, 2020;30(3):254-264.

Murai H, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5:84-91.

Murai H, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. Ann N Y Acad Sci. 2018;1413(1):35-40.

O'Connell K, et al. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020;11:743.

Perez EE , Shehata N. Intravenous immune globulin: Adverse effects. Topic 3944 Version 46.0. 2024 UpToDate. Last updated 14 November 2022.

Rivner MH, et al. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. Muscle Nerve. 2020 Sep;62(3):333-343.

Rousseff RT. Diagnosis of Myasthenia Gravis. J Clin Med. 2021 Apr 16;10(8):1736

Sanders DB, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology . 2016;87(4):419-425.

Scherer K, et al. Does this patient have myasthenia gravis? JAMA. 2005;293(15):1906-1914.

Singer M, et al. Single institution experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis: Patient selection, dosing schedules, treatment response, and adverse events. Muscle Nerve 2024; 69(1): 87–92.

Tannemaat MR, et al. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. Neuromuscul Disord. 2020;30(2):111-119.

Tran C, et al. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2018;58(2):197-203.

VanderPluym J, et al. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. 2013 Oct;132(4):e939-44.

Wei L, et al. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Ann Intern Med. 2004;141(10):764-770.

Zhang B, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. Arch Neurol. 2012;69(4):445-451.

ジルビスク皮下注 16.6mg シリンジ／ジルビスク皮下注 23.0mg シリンジ／ジルビスク皮下注 32.4mg シリンジ　添付文書. ユーシービージャパン株式会社. 2024 年 2 月改訂. 第 2 版.

ソリリス点滴静注 300mg　添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2024 年 9 月改訂. 第 7 版.

ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL，ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL　添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2024 年 9 月改訂. 第 9 版.

リスティーゴ皮下注 280mg　添付文書. ユーシービージャパン株式会社. 2024 年 6 月改訂. 第 3 版

難病情報センター. 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数.令和 4 年度末現在. 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数，年齢階級・対象疾患別

難病情報センター. 重症筋無力症（指定難病 11）. 情報更新 2024 年 6 月. Available from https://www.nanbyou.or.jp/entry/120. Accessed on Nov 2024

日本神経学会. 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 南江堂. 東京.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 生物薬剤学的性質及び製剤組成

薬理学的特性

新生児型 Fc 受容体に対し，中性及び酸性 pH のいずれにおいても高い親和性で結合するように設計された完全ヒト型 IgG1/λモノクローナル抗体である。

物理的特性

- [redacted] ガラスバイアル（[redacted]ゴム栓及びアルミニウム製オーバーシール）には，表示量としてニポカリマブ 1200 mg を含有する滅菌ニポカリマブ溶液 6.5 mL が含まれる
- [redacted] ガラスバイアル（[redacted]ゴム栓及びアルミニウム製オーバーシール）には，表示量としてニポカリマブ 300 mg を含有する滅菌ニポカリマブ溶液 1.62 mL が含まれる

剤形（市販予定）

無菌の注射用液剤であり，点滴 IV 注射用バイアル製剤として供給される。添加剤としてヒスチジン，ヒスチジン塩酸塩水和物，アルギニン塩酸塩，メチオニン，精製白糖及びポリソルベート 80 を含有し，ニポカリマブ製剤濃度は 185 mg/mL（pH 6.0）である。0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈して IV 投与に使用する。定性的及び定量的組成の詳細は 3.2.P.1 項に示す。

製造工程

ニポカリマブ原薬及び製剤の製造では，3 種類（[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）の製造工程を開発した。[redacted] は，開発初期に実施した[redacted]及び[redacted]に用いた。[redacted] の製剤濃度は最初 [redacted] mg/mL とした後，[redacted] mg/mL とした（2.7.1.1.1.1 項）。[redacted] は，開発後期に実施した[redacted]，[redacted]及び[redacted]で使用した。[redacted] の製剤濃度は [redacted] mg/mL であった。[redacted] はニポカリマブの市販予定の製造工程であり，生物学的同等性試験（EDI1006）において試験製剤として使用した。[redacted] の原薬におけるニポカリマブ濃度は [redacted] mg/mL であり，製剤におけるニポカリマブ濃度は 185 mg/mL であった。ニポカリマブの臨床試験で使用した製剤の製造工程の概要を表 2.7.1-付録-1 に示す。各製造工程で製造した原薬及び製剤間（[redacted] と [redacted]，及び [redacted] と [redacted]）で同等性/同質性の評価を実施した結果（M3.2.S.2.6 項），原薬及び製剤ともに，同等/同質であることが示された。品質試験での [redacted] と [redacted] 間の同等性/同質性を確認した後，[redacted] で製造した IV 製剤を試験製剤，[redacted] で製造した IV 製剤を標準製剤とした健康被験者対象の生物学的同等性試験（EDI1006）を実施し，生物学的同等性及び PD 反応（IgG の低下）の類似性が確認された（2.7.1.2 項）。

2.5.2.2 生体試料分析法

各臨床試験で用いた薬物濃度の生体試料分析法の概要を 2.7.1 項及び表 2.7.1-付録-2 に示す。

血清中ニポカリマブ濃度測定

初期の第 1 相試験（M281-001，M281-007，M281-008 及び M281-010）及び第 2 相試験（M281-004）では，バリデートされた ELISA 法を用いてヒト血清中ニポカリマブ濃度を測定した。定量範囲は 0.150 µg/mL（LLOQ）～1.250 µg/mL（ULOQ）であった（2.7.1.1.3.2(1) 1）項）。分析感度を向上させるため，ECLIA 法を用いたヒト血清中ニポカリマブ濃度分析法を開発し，開発後期に実施した第 1 相試験（EDI1001，EDI1002，EDI1003，EDI1006 及び EDI1009），M281-004 試験（全ての保存血清試料の再分析），MYG2001 試験及び M281-011 試験に用いた。定量範囲は 0.010 µg/mL（LLOQ）～1.280 µg/mL（ULOQ）であった（2.7.1.1.3.2(1) 2）項）。

乳汁又は初乳中ニポカリマブ濃度測定

M281-003 試験の実施にあたり，ヒト乳汁中のニポカリマブ濃度を測定する分析法を開発し，バリデーションを実施した。定量範囲は 0.010 µg/mL（LLOQ）～1.280 µg/mL（ULOQ）であった（2.7.1.1.3.2(2)項）。

抗ニポカリマブ抗体測定

MSD プラットフォームを用いた ECLIA 法をバリデートし，初期の第 1 相試験（M281-001，M281-007，M281-008 及び M281-010 試験），M281-004 試験及び M281-005 試験における抗ニポカリマブ抗体のスクリーニング，抗体価測定，特異性解析に用いた。分析感度は 37.3 ng/mL であった。ヒト血清中の抗ニポカリマブ抗体 100 ng/mL のとき，薬剤耐性は最大で 50 µg/mL であった（2.7.1.1.3.3(1) 1）項）。より特異度及び感度が高く，薬剤耐性を改善した ECLIA 法を開発し，バリデーションを実施した。当該測定法を後期に実施した第 1 相試験（EDI1001，EDI1002，EDI1003，EDI1006 及び EDI1009 試験），M281-004 試験（全ての保存血清試料の再分析），M281-005 試験（全ての保存血清試料の再分析），MYG2001 試験及び M281-011 試験に使用した。分析感度は 10 ng/mL 未満であった。ヒト血清中の抗ニポカリマブ抗体濃度 100 ng/mL のとき，薬剤耐性は最大で 1280 µg/mL であった（2.7.1.1.3.3(1) 2）項）。

開発の過程で抗ニポカリマブ抗体発現割合が異常に高値となるなどの変化が認められた。根本原因の調査の結果，抗ニポカリマブ抗体分析に使用したルテニウム標識試薬が原因であること，並びに M281-011 試験 OLE 期，MYG2001 試験及び EDI1006 試験の分析で当該試薬の影響を受けたことが判明した（5.3.5.3/ADA Investigation Report）。新たな標識試薬の導入及び軽微な分析法の変更を行い，部分バリデーションを実施した。M281-011 試験 OLE 期，MYG2001 試験及び EDI1006 試験の検体を再分析し，再分析結果を各試験の総括報告書補遺及び 2.7.2.4 項に報告した。

ニポカリマブに対する中和抗体測定

初期の第 1 相試験（M281-001，M281-007，M281-008 及び M281-010 試験）及び M281-004 試験では，バリデートされた細胞ベースのフローサイトメトリー法を用いて，ニポカリマブに対する中和抗体の検出及び特性解析を行った（2.7.1.1.3.3(2) 1）項）。非細胞ベースの競合的リガンド結合に基づく ECLIA 法を開発し，バリデーションを実施した。当該測定法を後期に実施した第 1 相試験（EDI1003 試験及び EDI1006 試験），M281-004 試験（全ての保存血清試料の再分析），M281-005 試験，MYG2001 試験及び M281-011 試験に使用した（2.7.1.1.3.3(2) 2）項）。

総 IgG 及び IgG サブクラス測定

血清中の総 IgG（以下，IgG）濃度は *in vitro* 診断検査を用いて測定した。測定方法としてネフェロメトリー法及び免疫比濁法を用いた（2.7.1.1.3.5(1)項）。M281-004 及び M281-011 試験での血清中 IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）濃度は，ネフェロメトリー法（[redacted]）を用いて測定した（2.7.1.1.3.5(2)項）。

2.5.2.3 生物学的同等性

EDI1006 試験は，健康被験者を対象とした第 1 相，単回投与，非盲検，ランダム化，並行群間，2 パート試験であった（2.7.1.2.1.1 項）。本試験の主目的は，健康被験者にニポカリマブ 15 mg/kg（パート 1）及び 45 mg/kg（パート 2）を単回 IV 投与し，[redacted] で製造されたニポカリマブと [redacted] で製造されたニポカリマブの PK の生物学的同等性を評価することであった。

[redacted] で製造したニポカリマブと [redacted] で製造したニポカリマブの PK は，15 mg/kg と 45 mg/kg のいずれの用量でも生物学的に同等であった。全ての主要な PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}）について，幾何平均比（試験/対照）の 90% CI は，生物学的同等性基準 80.00～125.00%の範囲内であった。

[redacted] で製造されたニポカリマブと [redacted] で製造されたニポカリマブの PD 反応（IgG のベースラインからの変化率）は，15 mg/kg 及び 45 mg/kg のいずれの用量でも類似していた。

以上より，[redacted] と [redacted] で製造されたニポカリマブ間で PK の生物学的同等性及び PD（IgG 低下）の類似性が確認され，さらに IgG 低下と有効性との間で確認されている直線的な相関を考慮すると （2.7.2.3.11.1 項），[redacted] と [redacted] の製造方法変更は，ニポカリマブの有効性に影響を及ぼさないことが示唆された。

参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ニポカリマブの臨床薬理特性（薬物動態，薬力学，PK/PD 及び免疫原性）の要約を本項に示す。

2.5.3.1 薬物動態特性

健康被験者にニポカリマブ 0.3～60 mg/kg を単回 IV 投与したとき，ニポカリマブの最高血清中濃度（C_{max}）は用量に比例して増加したが，血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量比を上回って増加した（2.7.2.3.1.1 項）。

健康被験者にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与したとき，最終相における分布容積（V_z）の平均値は 1.11～2.67 L の範囲であった（2.7.2.3.1.2 項）。

健康被験者にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与したとき，全身クリアランス（CL）の平均値は 0.0549～0.0646 L/h であり，消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 14.3～29.3 時間であった（2.7.2.3.1.3 項）。ニポカリマブ IV 投与後の血清中ニポカリマブは短時間で消失するが，薬力学作用は持続することが示された。

ニポカリマブは完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であることから，内因性 IgG の代謝と同様，異化作用を介して小ペプチド及びアミノ酸に分解され体内から消失すると考えられる。したがって，腎排泄及び肝酵素による代謝は主要な消失経路である可能性は低く，腎機能及び肝機能の変動がニポカリマブの消失に大きな影響を及ぼすことは想定されない（2.7.2.3.1.3 項）。

2.5.3.2 gMG 患者における薬物動態特性（母集団薬物動態解析）

ニポカリマブを IV 投与したときの血清中ニポカリマブは，濃度依存的なクリアランスを示した。このニポカリマブの血清中動態は，線形及び FcRn を介した非線形の 2 つの消失経路を有する 2 コンパートメント TMDD モデルの構造を有し，また CL 及び Vc への体重の影響をアロメトリックスケーリングにて組み込みこんだ母集団薬物動態モデルにて定量的に説明可能であった（2.7.2.3.8 項）。母集団薬物動態解析から，成人 gMG 患者における推奨用法・用量投与（初回用量 30 mg/kg IV 投与後，Week 2 から 15 mg/kg Q2W IV 投与）時の典型的な被験者における分布容積（V_d）は 3.17 L と推定され，ニポカリマブの分布は主に血管内となることが示唆された（2.7.2.3.9 項）。

ニポカリマブの血清中からの消失において，線形消失相でのクリアランスは 0.692 L/day と推定された。ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W IV 投与後の定常状態では，血清中ニポカリマブ濃度は投与後約 2 日（中央値）で C_{max} から 50%低下し，さらに約 6 日（中央値）で 97%低下すると予測された。

成人 gMG 患者に 15 mg/kg Q2W IV 投与したとき，血清中ニポカリマブ濃度の経時的な蓄積はほぼなく，定常状態における投与前の血清中ニポカリマブのトラフ濃度（中央値）は LLOQ 未満であった（2.7.2.3.9 項）。

人種／民族［日本人 対外国人を含む（2.7.2.3.6 項）］及び血清自己抗体陽性/陰性（2.7.2.3.7 項）を含む，内因性要因及び外因性要因の薬物動態に対する影響を検討した（検討した因子については，2.7.2.3.13 項参照）。検討したいずれの因子も，gMG 患者におけるニポカリマブの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.13 項）。

2.5.3.3 薬力学

ニポカリマブの IV 投与後，FcRn 阻害の作用機序に基づき，血清中総 IgG（以降，IgG）濃度の用量依存的かつ可逆的な低下が認められた（2.7.2.2.4.1 項）。

健康被験者にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与したとき，投与後 8～11 日に最大の IgG の低下に達し，ベースラインからの変化率（中央値）は- 62.5～- 63.8%であった。ニポカリマブの IgG 低下作用は血清中からのニポカリマブの消失に比べて持続した（2.7.1.2 項）。

M281-011 試験において gMG 患者に初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与したとき，IgG の急速かつ持続的な低下が認められ，投与前（トラフ時点）の IgG のベースラインからの変化率［中央値（四分位範囲）］は，二重盲検期 Week 2 で- 74.6 (- 79.4; - 68.7) %，Week 24 で- 68.7 (- 75.3; - 62.2) %であった（2.7.2.2.5.1 項）。

IgG と同様に，全ての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）についても，ニポカリマブ IV 投与後の急速かつ持続的な低下が認められた。二重盲検期 Week 24 の投与前における IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 のベースラインからの変化率（中央値）は，それぞれ- 67.5，- 69.1，- 57.1 及び- 54.5%であった（2.7.2.2.5.1 項）。

抗 AChR 抗体陽性被験者では，IgG と同様に，ニポカリマブ IV 投与後，抗 AChR 抗体の抗体価に急速かつ持続的な低下が認められた。また抗 MuSK 抗体陽性被験者では，抗 MuSK 抗体価の低下が認められた。抗 LRP4 抗体陽性被験者はニポカリマブ群では 2 例と限られていたが，二重盲検期 Week 24 まで血清中 IgG 並びに抗 LRP4 抗体に関連する IgG1 及び IgG2 サブクラスの急速かつ持続的な低下が認められた（2.7.2.4.2.2 項）。

ニポカリマブ投与後に IgA，IgE 又は IgM 濃度の変化は認められなかった（2.7.2.4.2.3 項）。

M281-011 試験では，初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W を IV 投与する二重盲検期の後，OLE 期において， 15 mg/kg Q2W 投与で症状が安定していると治験担当医師が判断した gMG 患者は 30 mg/kg Q4W の IV 投与に変更可能であった。15 mg/kg Q2W 投与から 30 mg/kg Q4W 投与への変更による投与間隔の延長に伴い，投与前時点の IgG 変化率は約- 53～- 71%から約- 44～- 50%に小さくなり，各 IgG サブクラス及び抗 AChR 抗体でも同様に変化率が小さくなる傾向が認められた（2.7.2.2.5.1 項）。

2.5.3.4 母集団薬物動態/薬力学解析

母集団 PK/PD モデル解析から，成人 gMG 患者にニポカリマブ初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与したとき，血清中 IgG は持続的に低下し，定常状態における投与前の IgG 変化率（中央値）は- 66.5%となることが予測された。また，血清中 IgG 濃度は，ニポカリマブ投与終了後約 9 週間でベースラインの 90%超の濃度に回復すると予測された（2.7.2.3.10.1 項）。ニポカリマブの IgG 及び抗 AChR 抗体の低下に対する内因性要因及び外因性要因の影響を検討した結果，いずれの因子も臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.13 項）。

抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率は，血清中 IgG 濃度の変化率の経時変化と同様の推移を示し，両者には線形関係［勾配：1.03 (95%CI: 0.94; 1.12)］が認められたことから， IgG の変化は，抗 AChR 抗体の変化の指標となることが裏付けられた（2.7.2.3.10.2 項）。

2.5.3.5 曝露-反応解析

有効性に関する解析

広範な用量範囲での用量反応を検討した M281-004 試験において，MG-ADL 総スコアのベースラインからの低下と IgG のベースラインからの変化率に直線的な相関が認められた。IgG の低下が大きいほど MG-ADL 総スコアの低下が大きくなることが示されたことから，血清中 IgG の低下は gMG 患者における有効性の良好な予測因子であることが示唆された（2.7.2.3.11.1(1)項）。

M281-011 試験データに基づく有効性に関する landmark 曝露-反応解析から，ニポカリマブ投与群において，15 mg/kg Q2W 投与での定常状態における IgG 変化率（Week 6～24 の平均）と MG-ADL 総スコアの改善（Week 22～24 の平均）の関係を評価した結果， IgG 変化率の三分位値集団間で MG-ADL 総スコアの低下量が大きく異ならなかった。このことから，ニポカリマブを推奨用法・用量で投与したときの定常状態における IgG 変化率と MG-ADL 総スコア改善の関係は平坦であることが示された（2.7.2.3.11.1(2)項）。

Longitudinal モデル解析から，ニポカリマブ投与時のベースラインからの IgG 変化率と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化（絶対値）に直線関係が認められ，直線関係の傾きはベースライン時の MG-ADL 総スコアに依存することが示された。定常状態の投与前時点における IgG の変化率が- 70%のとき，ベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6，9 及び 14 の場合に MG-ADL 総スコアの低下量（プラセボ補正値）はそれぞれ，1.19 (0.74; 1.78，95%CI)，1.69 (1.14; 2.25) 及び 2.48 (1.59; 3.60) と予測され，ベースライン時の MG-ADL 総スコアが高い被験者の方が低い被験者よりも MG-ADL 総スコアの低下量は大きくなると予測された（2.7.2.3.11.1(3)項）。また，M281-011 試験のニポカリマブ投与例における IgG 変化率の三分位値集団間で MG-ADL 総スコア変化の差は小さかった（MG-ADL の被験者内変動の約 1/3 未満）。

ベースライン時の MG-ADL 総スコアを除き，その他の内因性要因及び外因性要因を検討した結果，いずれの因子もニポカリマブの MG-ADL 総スコア改善（プラセボ補正値）に対し，臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.13 項）。

安全性に関する解析

M281-011 試験において，筋痙縮及び末梢性浮腫の発現割合はプラセボ群よりもニポカリマブ群で高かったが，曝露-反応解析から，定常状態における IgG 変化率の三分位値集団又は血清中ニポカリマブの C_{max}（IV 投与終了後時濃度）の三分位値集団の集団間で，筋痙縮及び末梢性浮腫の発現割合が集団ごとに上昇/低下する傾向は認められなかった。また最も大きい IgG 変化率を示す集団又は C_{max} が最も高値の集団で筋痙縮及び末梢性浮腫の発現割合が最も高くなる傾向は認められなかった。プラセボ群と比較して，ニポカリマブ群でアルブミン低下及び総コレステロール/LDL コレステロール上昇が認められたが，曝露-反応解析から， IgG 変化率の三分位値集団又は C_{max} の三分位値集団の集団ごとにアルブミンが低下又は総コレステロール/LDL コレステロールが上昇する傾向は認められなかった。また，最も大きい IgG 変化率を示す集団又は C_{max} が最も高値の集団で，総コレステロール/LDL コレステロールの上昇が最も大きくなる傾向は認められなかった（2.7.2.3.11.2 項）。

2.5.3.6 特定の集団における薬物動態及び薬力学

人種／民族

ニポカリマブ投与時の PK 及び PD（IgG 及び各 IgG サブクラスのベースラインからの変化率）は，日本人と外国人健康成人被験者，並びに日本人と外国人 gMG 患者間でおおむね同様であった。中国人と外国人健康被験者の比較でもニポカリマブ投与時の PK 及び PD に集団間で大きな差異は認められなかった。母集団 PK/PD 解析において，日本人と中国人が，PK パラメータの共変量に同定され，ROW と比較して曝露量が低値傾向を示すと予測された。しかしながら，これに起因する IgG 変化率の差（投与間隔内平均）は 1～3%程度，さらに MG-ADL 総スコア改善の差は 0.02～0.07 ポイントと予測され，PK パラメータに対する日本人及び中国人の影響は，臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.6 項，2.7.2.3.13 項）。その他の母集団モデル解析においても，人種／民族は臨床的に意義のある共変量にはならなかった。

血清自己抗体陰性患者

血清自己抗体陽性と陰性の gMG 患者におけるニポカリマブ投与時の PK 及び PD（IgG 及び各 IgG サブクラスのベースラインからの変化率）に明らかな違いは認められなかった。また母集団 PK/PD モデル解析においても，血清自己抗体陽性／陰性は共変量には同定されなかった（2.7.2.3.7 項，2.7.2.3.13 項）。

青年期 gMG 患者

成人データから構築した母集団 PK/PD モデルに，青年期と成人の年齢及び体重差を考慮した調整を加え，調整後のモデルにて，青年期 gMG 患者データに基づく母集団 PK/PD 解析を行った。モデルから予測された青年期 gMG 患者にニポカリマブを初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与したときの PK 及び PD（IgG のベースラインからの変化率）は成人 gMG 患者での予測値とおおむね同程度であったことから，成人 gMG 患者に対する推奨用法・用量（初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与）は青年期 gMG 患者に適切であることが示された（2.7.2.3.12 項）。

高齢者

M281-011 試験の成績から，gMG 患者にニポカリマブを投与したときの PK 及び PD は，高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）でおおむね同程度であった。母集団 PK/PD 解析において年齢は臨床的に意義のある共変量にはなかったことからも支持された（2.7.2.2.5.1 項，2.7.2.3.13 項）。

腎機能障害患者

腎機能障害はニポカリマブの PK に影響を及ぼさないと考えられ（2.5.3.1 項），腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。母集団 PK 解析において，軽度～中等度の腎機能障害を有する被験者におけるニポカリマブの PK に対する影響を評価した結果，腎機能推算糸球体濾過量（eGFR）（30～89 mL/min/1.73 m^2）はニポカリマブの CL に対する臨床的に意義の

ある共変量にはならなかった。これらのことから，腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（2.7.2.3.13 項）。

肝機能障害患者

肝機能障害はニポカリマブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられ（2.5.3.1 項），肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。母集団 PK 解析において，軽度～中等度の肝機能障害を有する被験者におけるニポカリマブの PK に対する影響を評価した結果，肝機能障害はニポカリマブの CL に対する臨床的に意義のある共変量にはならなかった。これらのことから，肝機能障害患者に対する用量調節は不要である（2.7.2.3.13 項）。

2.5.3.7 薬物相互作用

ニポカリマブとヒト FcRn への結合性を有する薬剤（例：IgG モノクローナル抗体医薬品及び抗体誘導体，Fc 融合タンパク質医薬品など）を併用した場合，ニポカリマブが当該薬剤の全身曝露量を低下させる可能性がある。健康被験者を対象とした臨床薬物間相互作用試験において，ニポカリマブとフレマネズマブ（IgG モノクローナル抗体）又はエタネルセプト（Fc 融合タンパク質医薬品）を併用したとき，ニポカリマブはこれら薬剤の CL を増大させ，全身曝露量を低下させた（2.7.2.3.2 項）。

HCQ（ヒドロキシクロロキン）は，IgG が分解されるリソソームの pH を上昇させる可能性がある。pH 上昇が IgG の分解に対して抑制的な影響をもたらす場合，ニポカリマブによる IgG 低下作用を減弱させる可能性がある。健康被験者を対象とした臨床薬物間相互作用試験（EDI1003，パート 2）において，ニポカリマブの PD に対する HCQ の影響を検討した結果，ニポカリマブ投与後の IgG のベースラインからの変化率は HCQ の併用の有無に影響を受けず，同程度であった（2.7.2.2.3.2 項）。

M281-011 試験では，gMG 患者へのニポカリマブ投与により，血清中アルブミン濃度の軽度の低下が認められた（二重盲検期 Week 24 におけるベースラインからの平均変化率は最大で - 7.2%）。PBPK モデル解析に基づき，ニポカリマブ投与により想定されるアルブミンのわずかな低下（本解析においてはワーストケースシナリオとしてアルブミンが 20 g/L に低下した場合を想定）は，血漿タンパク結合率が高い低分子薬（ワルファリンなど）の遊離型血漿中濃度に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予測された（2.7.2.3.2 項）。

2.5.3.8 免疫原性

gMG 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では，特異的かつ高感度で薬剤耐性を有する ECLIA 法（2.5.2 項）を用いて抗ニポカリマブ抗体を測定した。

M281-004 試験では，54 例から抗ニポカリマブ抗体評価検体が得られた。ニポカリマブ投与例での投与後 Day 113（Week 16）までの評価において，抗ニポカリマブ抗体発現割合は 46.3%（25 /54 例）であった（5.3.5.1/MOM-M281-004/CSR Addendum 2/Sec3.2）。抗ニポカリマブ抗体の抗体価はおおむね低かった（全て 1:80 以下）。抗ニポカリマブ抗体評価可能な被験者 54 例中 5 例（9.3 %）が，Day 113（Week 16）までに中和抗体陽性であった（2.7.2.4.1.1 項，2.7.2.4.1.2 項）。

M281-011 試験では，97 例から抗ニポカリマブ抗体評価検体が得られた。ニポカリマブ投与例での二重盲検期 Week 24 までの評価において，抗ニポカリマブ抗体発現割合は 49.5%（48/97 例）であった。抗ニポカリマブ抗体の抗体価は全般的に低かった（46/48 例は 1:80 以下）。抗ニポカリマブ抗体評価可能な被験者における中和抗体の発現割合は 17.5%（17/97 例）であった（2.7.2.4.1.1 項，2.7.2.4.1.2 項）。

gMG 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験でニポカリマブの投与を受けた計 186 例（M281-004，M281-005 及び M281-011 試験）から，抗ニポカリマブ抗体評価可能検体が得られた。これら試験全体で，ニポカリマブを 36 週間まで投与したときの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 41.9%（78/186 例）であった。ニポカリマブに対する抗体価（最高値）は概して低く，大部分（75/78 例，96.2%）が 1:80 以下であった（2.7.2.4.1.1(2)項）。なお，M281-011 試験 OLE 期（CCO：2023 年 11 月 17 日まで）にニポカリマブの投与を受けた 194 例における抗ニポカリマブ抗体の発現割合は，42.8%（83/194 例）であり，二重盲検期 Week 24 までの発現割合と大きく異ならず，ニポカリマブの長期投与が発現割合に与える影響は認められなかった。

MYG2001 試験のコホート 1 において，抗ニポカリマブ抗体陽性被検者は 5 例中 1 例（20.0%，1/5 例）であった。抗ニポカリマブ抗体の抗体価は低かった（1:10）（2.7.2.4.1.1(2)項）。

EDI1006 試験では市販予定の [redacted] 製造のニポカリマブ投与時の抗ニポカリマブ抗体発現割合を検討した。[redacted] 製造のニポカリマブ 15 mg/kg 投与では 82.5%（33/40 例）及び 45 mg/kg では 75.0%（30/40 例）であり，[redacted] 製造のニポカリマブ投与時の 60.0%（24/40 例）及び 50.0%（20/40 例）とそれぞれ比較して数値的に高値であったが，抗体価はいずれにおいても低く，おおむね 1:80 以下であった（2.7.2.4.1.1(1) 2）項）。

<u>免疫原性と薬物動態及び薬力学の関係</u>

gMG 患者における抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の発現は，ニポカリマブ投与時の PK 及び PD（IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率）プロファイルに影響を及ぼさなかった（2.7.2.4.1.3 項，2.7.2.4.1.4 項）。

<u>免疫原性と有効性の関係</u>

gMG 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験において，抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の発現は，ニポカリマブ投与時の有効性プロファイル（MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）に影響を及ぼさなかった（2.7.2.4.1.5 項）。

<u>免疫原性と安全性の関係</u>

gMG 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験において，抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の発現は，ニポカリマブ投与時の注入に伴う反応又は注入部位反応の発現に影響を及ぼさなかった（2.7.2.4.1.6 項）。M281-011 試験では，二重盲検期 Week 24 までに，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者においてはニポカリマブ投与 538 回中 9 回（1.7%），抗ニポカリマブ抗体陰性被験者においてはニポカリマブ投与 526 回中 5 回（1.0%）で注入に伴う反応が認められた。同様に，二重盲検期 Week 24 までに，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者においてはニポカリマブ投与 538 回中 2 回（0.4%），抗ニポカリマブ抗体陰性被験者においてはニポカリマブ投与 526 回中 0 回（0.0%）で

注入部位反応が認められた。以上より，M281-011 試験において，注入に伴う反応及び注射部位反応の発現割合は，抗ニポカリマブ抗体陽性及び陰性被験者いずれにおいても低かった。注入に伴う反応又は注入部位反応は全て軽度（注入部位の疼痛又は内出血）であり，高度又は重篤な注入に伴う反応及び注入部位反応，並びに投与中止に至った注入に伴う反応及び注入部位反応は認められなかった（2.7.2.4.1.6 項，5.3.5.1/MOM-M281-011 CSR/Sec5.5.7）。なお，M281-011 試験の OLE 期のデータに基づく評価においても，注入に伴う反応及び注入部位反応の発現割合は，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者の方が抗ニポカリマブ抗体陰性被験者よりも数値的に高かったが，二重盲検期 Week 24 までの評価と同様に，全ての反応は軽度であり，高度若しくは重篤な反応を発現した被験者又は投与中止に至った被験者はいなかった。注入に伴う反応及び注入部位反応が発現した被験者数が少数であったため，抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体が注入に伴う反応又は注入部位反応の発現に及ぼす影響について明確な結論を導くことはできなかった（2.7.2.4.1.6 項，5.3.5.1/ MOM-M281-011 CSR Addendum 2/Sec3.7）。

2.5.3.9 ワクチンに対する免疫応答

T 細胞依存性（Tdap）又は T 細胞非依存性（PPSV23） 非生ワクチンへの反応に対するニポカリマブ投与の影響を健康被験者にて評価した。ニポカリマブをこれらのワクチンと併用投与したとき，ワクチンに特異的な十分な IgG 応答が誘導された。ニポカリマブとワクチン併用投与時の忍容性は良好であった（2.7.2.2.1.6 項）。

参考文献

該当なし

2.5.4 有効性の概括評価

ニポカリマブの成人 gMG 患者に対する有効性は，成人 gMG 患者を対象とした第 3 相国際共同試験（MOM-M281-011 試験，以下 M281-011 試験）の結果を主要なデータとして評価した。ニポカリマブの青年期 gMG 患者での有効性は，小児・青年期 gMG 患者を対象とした第 2/3 相国際共同試験（80202135MYG2001 試験，以下 MYG2001 試験，コホート 1）の結果を，モデリング&シミュレーションに基づくアプローチと組み合わせて評価した。本項では，M281-011 試験及び MYG2001 試験の概要を示す。

成人 gMG 患者に対するニポカリマブの有効性を支持する第 2 相用量設定試験（MOM-M281-004 試験，以下 M281-004 試験）の有効性の要約は 2.7.3.2.1 項に記載した。

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 第 3 相検証的試験：M281-011 試験

（2.7.3.2.2.1 項参照）

M281-011 試験は，成人 gMG 患者（18 歳以上）を対象にニポカリマブ（負荷用量 30 mg/kg 投与後，15 mg/kg を Q2W で投与）の有効性及び安全性を評価する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

<u>対象被験者</u>

M281-011 試験の主な適格基準は，MGFA 臨床分類クラス II a/b，III a/b 又は IV a/b に該当し，安定した MG 治療でコントロール不十分（スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 以上）とした。安定した MG 治療を受けている患者は，副腎皮質ステロイド，抗コリンエステラーゼ薬，免疫抑制剤等を使用している患者，又は忍容性又は有効性の欠如のためにスクリーニングの 4 週間以上前に副腎皮質ステロイド，免疫抑制剤又は免疫調整薬を中止した患者とした。被験者は二重盲検投与期を通じて，継続中の gMG の標準治療を継続することとした。

ニポカリマブの gMG 患者での有効性及び安全性を，血清反応及び特異的な血清自己抗体の有無の両方に基づいて評価するため，本試験には血清自己抗体陽性（抗 AChR，抗 MuSK 又は抗 LRP4 抗体陽性の患者）及び血清自己抗体陰性の患者を登録した。

M281-011 試験は，スクリーニング時の IgG 値に基づく組入れの制限や，眼以外の gMG 症状の割合に関する基準を設定せず，広範囲な gMG 患者集団を対象として有効性，安全性を評価した。

<u>用法・用量</u>

M281-011 試験の用法・用量は，PK/PD/有効性モデリング，並びに第 2 相用量設定試験及び健康被験者を対象とした第 1 相試験で得られた安全性及び忍容性データに基づき，負荷用量として 30 mg/kg を IV 投与した後，15 mg/kg を Q2W で IV 投与とした。第 2 相用量設定試験（M281-004 試験）の結果から，用量依存的な血清中 IgG 濃度のベースラインからの低下は，MG-ADL 総スコアのベースラインからの低下と線形相関すると考えられた。また，ニポカリマブは 60 mg/kg

Q2W までの用量で忍容性が良好であることが示された。より低い用量では十分な有効性が得られず，より高い用量でも更なる有効性の増加は期待できないと予想されたため，最適な臨床効果が期待でき，定常状態（トラフ時点）での血清中 IgG 濃度のベースラインからの低下が約 70%と推定されたレジメンとして，ニポカリマブ 15 mg/kg の Q2W IV 投与を選択した。また，負荷用量として 30 mg/kg の IV 投与によって，IgG 濃度がより速やかに低下し，それに伴って MG-ADL 総スコアも低下すると予測された。

M281-011 試験では，ニポカリマブの 2 週間ごとの継続的な維持投与によって，24 週間の持続的な有効性及び病勢コントロールを評価した。

M281-011 試験二重盲検期を完了した被験者は，希望する場合，より長期の安全性及び有効性を評価する OLE 期に進み，ニポカリマブ（15 mg/kg Q2W）の投与を受けることができた。試験の開始当初は，OLE 期において，治験担当医師の判断により，症状が安定していた場合は 30 mg/kg Q4W 投与への変更が可能であったため，一部の被験者では，30 mg/kg Q4W 投与へ変更した。治験実施計画書の変更に伴い，30 mg/kg Q4W 投与へ変更した全ての被験者は 15 mg/kg Q2W 投与へ再度変更した。

ランダム割付け

適格な被験者を，24 週間の二重盲検期にプラセボ又はニポカリマブのいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。ランダム割付けには置換ブロック法を用い，血清自己抗体の有無（抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性，抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体陰性），Day 1 の MG-ADL 総スコア（9 以下，9 超）及び地域（東アジア，米国，その他の地域）で層別化した。治験依頼者，治験担当医師，臨床評価者及び被験者は盲検化された。

2.5.4.1.2 小児プログラム：MYG2001 試験及びモデリング＆シミュレーションに基づくアプローチ

小児試験デザイン：MYG2001 試験

（2.7.3.2.3.1 項参照）

MYG2001 試験は，血清自己抗体陽性の gMG を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験であり，治験実施計画書で許容される安定用量の標準治療に追加してニポカリマブを IV 投与したときの PK，PD，安全性及び有効性を評価した。

MYG2001 試験は，スクリーニング期，24 週間の実薬投与期及び長期継続投与期で構成した。実薬投与期は，2 つのコホート（コホート 1 及びコホート 2）で実施する。コホート 1 は 12 歳以上 18 歳未満の青年期 gMG 被験者を対象とし，コホート 1 の中間解析が完了した後，コホート 2（2 歳以上 12 歳未満の小児 gMG 被験者）の組入れを行い，ニポカリマブを 24 週間投与することとした。実薬投与期の完了後，コホート 1 及び 2 の全被験者は，長期継続投与期への参加を選択可能とした。

MYG2001 試験の対象は，血清自己抗体陽性の gMG 患者とした。申請者は，MYG2001 試験開始前に，血清自己抗体陰性の小児 gMG 患者も対象とすることの実現可能性及び適切性を検討した。小児期 gMG と成人 gMG では，疾患経過及び治療方針に大きな違いはなく，血清自己抗体陰

性患者でも同様に小児と成人で大きな相違はないと考えた。一方，自己抗体陰性 gMG を正確に診断するためには，他の疾患との鑑別のため，誘発筋電図の実施が必要であるが，小児患者を対象に誘発筋電図を実施できる施設は限られていること，小児の自己抗体陰性 gMG の診断は成人より困難であること等の成人と小児患者での違いが報告されていた。この報告を踏まえると，血清自己抗体陰性の小児 gMG 患者には，診断が十分に確立していない患者も含まれる可能性があった。また，MYG2001 試験開始時点では，血清自己抗体陽性の成人 gMG 患者を対象とした第 2 相試験（M281-004 試験）が完了していたが，血清自己抗体陰性患者でのニポカリマブの有効性及び安全性に関するエビデンスが得られていなかった。これらの検討結果及び小児の gMG 患者数が非常に少なく MYG2001 試験も少数被験者での実施となることから，小児 gMG 患者に対するニポカリマブのリスクとベネフィットを適切に評価するためには，より診断の精度が高く，かつ成人における有効性及び安全性に関するエビデンスが得られている血清自己抗体陽性患者に限定して，試験を実施することが適切であると考え，試験の対象を血清自己抗体陽性の gMG 患者とした。

<u>モデリング&シミュレーションに基づくアプローチについて</u>

ICH E11［小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（ICH 2000）及び補遺（ICH 2017）］に示されているように，小児集団は成人集団に比べて脆弱な集団であるため，小児の臨床試験への組入れは，小児領域における重要な公衆衛生上の目的を達成するために必要でない限り控えるべきであり，臨床試験が必要な場合でも，臨床試験に関連して生じる負担が最小限となるような努力がなされるべきである。したがって，成人集団を対象とした適切かつ十分に管理された試験からデータを活用することができれば，小児集団を対象とした臨床試験の実施は必要ないと考える。ICH E11A（小児医薬品開発における外挿，ICH 2024）及び EMA の小児用医薬品の開発における外挿の使用に関するリフレクションペーパー（EMA 2018）に記載されているように，治療効果及び疾患経過が十分に類似している場合には，成人から小児への外挿は合理的なアプローチと考えられる。2.5.1 項に示したとおり，成人及び小児の gMG は，病態生理，臨床経過及び治療効果の点で十分に類似している。さらに，成人及び小児の gMG 患者でニポカリマブの作用機序に基づく薬力学的効果は同様であり，得られている安全性及び有効性に関する臨床応答も成人と小児で類似することから，ニポカリマブの小児プログラムは外挿性を説明可能と判断した。

ニポカリマブの作用機序が FcRn の阻害をベースとしており，IgG を選択的に標的とすることによるオンターゲット毒性又はオフターゲット結合・調節が生じる可能性が低いことを考慮すると，青年期 gMG 患者での免疫系を含む特異的な安全性上の懸念は予想されない。青年期 gMG 患者を対象とした MYG2001 試験のコホート 1（12 歳以上 18 歳未満）の安全性の結果は，成人の試験の結果と一貫しており，感染，骨成長，性成熟又は神経精神医学的事象に関する特異的な安全性上の懸念は認められなかった。

青年期 gMG 患者におけるニポカリマブの PK，PD 及び有効性は，2.7.3.2.3 項及び 2.7.3.4 項に詳述したとおり，MYG2001 試験のコホート 1 のデータと以下のモデリング&シミュレーションを組み合わせたアプローチで評価した。

- 母集団 PK/PD モデルに基づく用量設定：小児の用量選択には母集団 PK/受容体占有率/IgG モデルを適用した。モデルに基づくシミュレーションの結果から，gMG 患者にニポカリマブを推奨用法・用量で投与したときの PK 及び IgG プロファイルは，青年期と成人で同様であることが示された。したがって，小児を対象とした MYG2001 試験のコホート 1 においても，成人の第 3 相試験（M281-011 試験）の用法・用量を用いることとし，用量調節は行わなかった。
- 青年期 gMG 患者での PK 及び PD の評価：MYG2001 試験のコホート 1 のデータに基づき母集団 PK/PD モデルを更新し，青年期 gMG 患者の PK 及び PD プロファイルを評価した。

ICH E11A（小児医薬品開発における外挿，ICH 2024）に一致し，レベル II のブリッジングバイオマーカー（Fleming 2023）の定義を満たすモデリング&シミュレーションに基づくアプローチにより，最小限の被験者で主要評価項目である PD（IgG の低下）を評価することで，有効性の外挿として成人試験で認められたニポカリマブによる IgG の低下と有効性との関係を小児集団に適用することができた。

2.5.4.2 有効性の評価及び統計手法

2.5.4.2.1 有効性の評価指標

M281-011 試験及び MYG2001 試験では，有効性の評価に，gMG 患者を対象とした臨床試験で一般的に用いられる以下の指標を用いた。

- MG-ADL：トレーニングを受けた医療従事者が記入する 8 項目の質問票であり，患者の視点から MG 症状の重症度を迅速に評価する（Wolfe 1999）。8 つの機能（会話，咀嚼，嚥下，呼吸，歯磨き・櫛使用の障害，椅子からの立ち上がり障害，複視，眼瞼下垂）をそれぞれ 0～3 点の 4 段階で評価する。総スコアは 0～24 の範囲である。スコアが高いほど症状の重症度が高いことを示す。なお，M281-011 試験及び MYG2001 試験では，過去 7 日間の症状に基づき評価した。
- QMG：トレーニングを受けた医療従事者が実施する 13 の検査項目からなる標準化された検査であり，診察時点の MG に関連する眼筋，顔面筋，呼吸筋，体幹筋及び四肢筋の機能を評価する（Barohn 1998）。各コンポーネントの定量結果を 4 ポイントスケール（0=正常，1=軽度，2=中等度，3=重度）にマッピングする。総スコアの範囲は 0～39 である。スコアが高いほど重症度が高いことを示す。

M281-011 試験では，MG-ADL 及び QMG に加えて，以下の有効性評価項目も評価した。

- MG-QoL 15r：MG に特異的な健康関連の QoL を測定する患者報告アウトカム尺度である（Burns 2016）。MG-QoL15r は 15 の項目からなり，過去数週間の MG 関連の経験を 3 ポイントのリッカート尺度（0=全くそうは思わない，1=少しそう思う，2=強くそう思う）で評価する。MG-QoL 15r の総スコアの範囲は 0～30 である。スコアが高いほど，健康関連の生活の質が不良であることを示す。

・ Neuro-QoL Fatigue は，一般的な神経疾患での使用のために開発され，バリデートされた 19 項目の質問票であり，患者報告による過去 7 日間の疲労並びにそれに伴う身体的，精神的及び社会的活動への影響を評価する。質問票に含まれる各項目を 5 段階のリッカート尺度（1=全くない，2=まれにある，3=時々ある，4=たびたびある，5=常にある）で評価し，スコアが高いほど疲労が強いことを示す。

・ EQ-5D-5L は，健康アウトカムの指標として使用するための標準化された質問票であり，主に回答者による自己記入用にデザインされている（EUROQOL 2024，EuroQol Research Foundation 2019）。EQ-5D-5L 記述システムは，移動の程度，身の回りの管理，普段の活動，痛み／不快感，及び不安／ふさぎ込みの 5 項目からなる。各項目は，それぞれで認識された問題のレベルが 5 段階に分けられる（レベル 1：問題はない，レベル 2：少し問題がある，レベル 3：中程度の問題がある，レベル 4：かなり問題がある，レベル 5：非常に問題がある）。

MYG2001 試験では，MG-ADL 及び QMG に加えて，以下の有効性評価項目も評価した。

・ EQ-5D-Y（EQ-5D-5L の若年層版）

・ Neuro-QoL Pediatric Fatigue Score

2.5.4.2.2 有効性の評価項目及び統計手法

（2.7.3.2.2.1 項，2.7.3.2.3.1 項参照）

2.5.4.2.2.1 第 3 相検証的試験：M281-011

本試験の主要目的及び主たる副次目的を以下に示す。

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ MG-ADL 総スコアを指標として，ニポカリマブの有効性をプラセボと評価する。	・ 二重盲検投与期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量
主たる副次目的	主たる副次評価項目
・ QMG 総スコアを指標として，ニポカリマブの有効性をプラセボと評価する。	・ 二重盲検投与期の Week 22 及び 24 における QMG 総スコアの平均変化量
・ MG-ADL 総スコアを指標として，臨床における最小重要差以上の達成をニポカリマブとプラセボで評価する。	・ 二重盲検投与期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量が 2 点以上改善した被験者の割合
・ MG-ADL 総スコアを指標として，ニポカリマブの負荷用量の有効性をプラセボと評価する。	・ 二重盲検投与期の Week 1 又は 2 における MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者の割合
・ MG-ADL 総スコアを指標として，治療効果の持続性について，ニポカリマブとプラセボで評価する。	・ 二重盲検投与期の Week 6～23 に 3 回以上の連続しない逸脱（逸脱とは MG-ADL 総スコアにベースラインから 2 点以上の改善がないことと定義する）がなく，Week 4～24 に MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者の割合

· MG-ADL 総スコアを指標として，ベースラインから 50%以上の症状改善を達成した被験者の割合をニポカリマブとプラセボで評価する。	· 二重盲検投与期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 50%以上改善した被験者の割合

米国，EU 及び日本の規制当局から受けた助言に基づき，これらの地域では異なる Estimand を定義した。

主たる副次評価項目のうち，QMG 評価項目の Estimand は，主要評価項目の Estimand と同様とした。主たる副次評価項目のうち，MG-ADL レスポンダー評価項目の Estimand は全世界で共通とし，対象集団を主要有効性解析対象集団とした。

米国，EU 及び ROW では，主要評価項目及び 5 つの主たる副次評価項目の多重性を調整し，第一種の過誤を制御するため，固定順序法を適用した。5 つの主たる副次評価項目を順番に解析し，主要評価項目を含めて両側有意水準 0.05 で個々の評価項目が有意であり，前の順番の評価項目が両側有意水準 0.05 で有意であった場合にのみ，両側有意水準 0.05 で統計的に有意であると判断した。有効性の主要評価項目が統計学的に有意であった場合，主たる副次評価項目を上記の順序で評価した。

日本では，主要評価項目は，以下の 3 種類の統計学的仮説からなる 2 つの主要評価項目ファミリーをシリアルゲートキーピング法で検定した。主たる副次評価項目の検定については，多重性の調整は行わなかった。

<u>ファミリー1</u>

1. 日本 Estimand 1 に対応する帰無仮説：治験実施計画書の指示に従って治療中の血清自己抗体陽性の gMG 被験者（主要有効性解析対象集団）に治験薬を投与した場合，主要有効性評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はない。
2. 日本 Estimand 2 に対応する帰無仮説：治験実施計画書の指示に従って治療中の抗 AChR 抗体陽性の gMG 被験者（抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団）に治験薬を投与した場合，主要有効性評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はない。

<u>ファミリー2</u>

3. 日本 Estimand 3 に対応する帰無仮説：治験実施計画書の指示に従って治療中の血清自己抗体陽性及び陰性の gMG 被験者（最大の解析対象集団）に治験薬を投与した場合，主要有効性評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はない。

本項では，日本用 Estimand での主要評価項目及び主たる副次評価項目である QMG 総スコアの結果，並びに全地域共通の Estimand でのその他の副次評価項目の結果を要約する。

2.5.4.2.2.2 小児試験（MYG2001 試験）

小児試験（MYG2001 試験）の主な評価項目を以下に示す。

小児試験：MYG2001 試験
主要評価項目
• 血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率
副次評価項目
• MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 • QMG総スコアのベースラインからの変化量

2.5.4.3 有効性の主要な結果

2.5.4.3.1 第 3 相検証的試験：M281-011 試験

2.5.4.3.1.1 被験者集団

（2.7.3.2.2.2 (1)～(5)項参照）

最大の解析対象集団には，治験薬の投与を受けた 196 例が含まれた（ニポカリマブ群 98 例，プラセボ群 98 例）。主要有効性解析対象集団には，最大の解析対象集団のうち血清自己抗体陽性の 153 例が含まれた（ニポカリマブ群 77 例，プラセボ群 76 例）。

主要有効性解析対象集団のベースライン特性は，投与群間で同様であり，gMG 患者集団の特性を反映していた。スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 52 歳（20～81 歳），診断からの期間の中央値は 6 年であった。女性が全体の 60.1%，白人が 62.7%を占めた。MG-ADL 総スコアの中央値は 8.5，QMG 総スコアの中央値は 15.0 であった。MGFA 臨床分類は，IIIa が最も多く（41.2%），次いで IIIb（20.9%），IIb（13.7%）であり，標準治療を継続しているにもかかわらず，ベースライン時の疾病負荷が大きいことが示された。安定した gMG 治療として，抗コリンエステラーゼ薬（ニポカリマブ群 83.1%，プラセボ群 86.8%，以下同順）又は免疫抑制剤（53.2%，53.9%）を併用していた被験者の割合は，両群で同程度であった。ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用はプラセボ群の方が多かった（61.0%，71.1%）。最大の解析対象集団のベースライン特性も同様であった。

主要有効性解析対象集団は，血清自己抗体陽性の患者で構成され，内訳は，抗 AChR 抗体陽性が 87.6%，抗 MuSK 抗体陽性が 10.5%，抗 LRP4 抗体陽性が 2.0%であった。最大の解析対象集団では，血清自己抗体陽性が 153 例（78.1%）及び血清自己抗体陰性が 43 例（21.9%）であった。M281-011 試験に組み入れられた血清自己抗体陽性患者の割合は，実臨床での gMG 自己抗体陽性患者集団での割合を反映していた（2.5.1.3 項）。

主要有効性解析対象集団での二重盲検期のニポカリマブ曝露期間の中央値（範囲）は 22.1 週（2～23 週）であり，これは 30.4 人年に相当した。

2.5.4.3.1.2 主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

（2.7.3.2.2.2 (6)項参照）

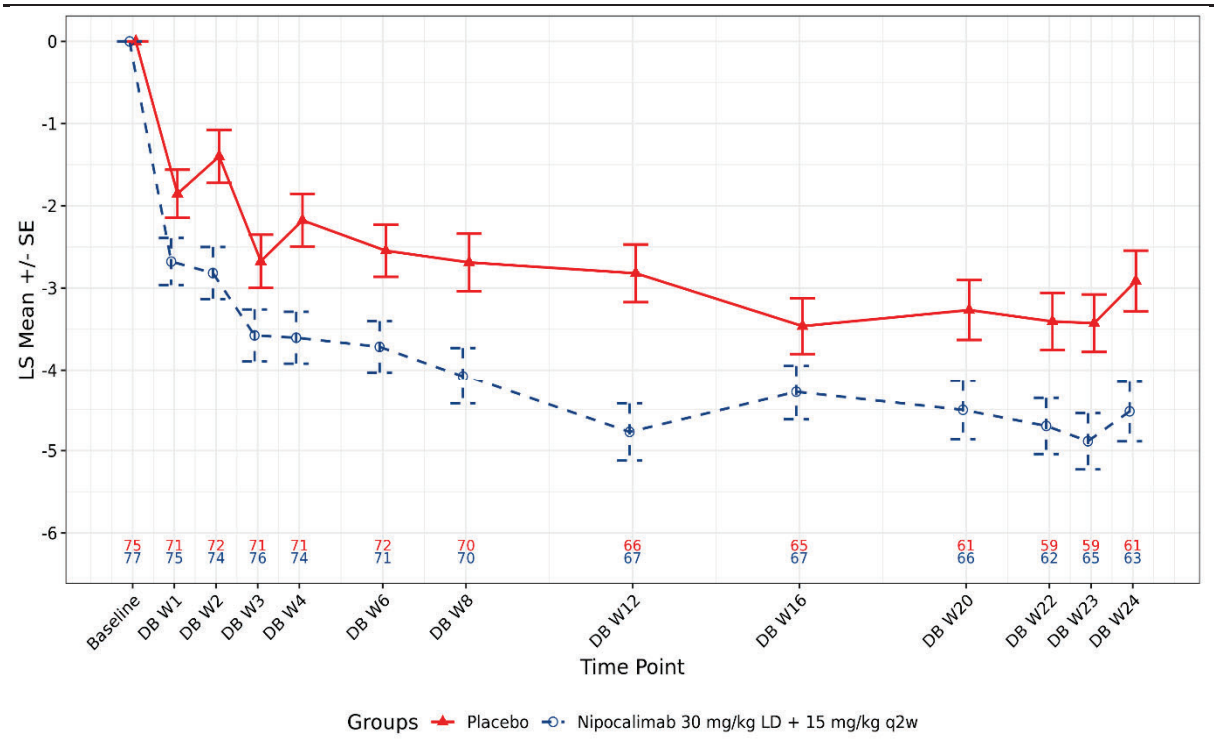
主要有効性解析対象集団（日本 Estimand 1）において，MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 22，23，24 までの変化量の最小二乗平均値（SE）は，ニポカリマブ群で-4.70（0.329），プラセボ群で-3.25（0.335）であり，プラセボ群と比較してニポカリマブ群で統計学的に有意か

つ臨床的に意味のある改善を示した［両側，p=0.002，群間差：-1.45（95% CI：-2.38，-0.52）］。また，ニポカリマブ投与による MG-ADL 総スコアの改善は，投与開始後 1 週目から認められ，24 週目まで継続した（図 2.5.4-1）。

抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団（日本 Estimand 2）及び最大の解析対象集団（日本 Estimand 3）でも同様に，MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 22，23，24 までの平均変化量は，プラセボ群と比較してニポカリマブ群で有意に改善した。抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団での MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 22，23，24 までの変化量の最小二乗平均値（SE）は，ニポカリマブ群で-4.95（0.351），プラセボ群で-3.44（0.338）であった［両側，p=0.003，群間差：-1.51（95% CI：-2.48，-0.54）］。最大の解析対象集団での MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 22，23，24 までの変化量の最小二乗平均値（SE）は，ニポカリマブ群で-4.45（0.301），プラセボ群で-3.28（0.302）であった［両側，p=0.007，群間差：-1.17（95% CI：-2.01，-0.33）］。ニポカリマブ投与による MG-ADL 総スコアの改善は投与開始後 1 週目から認められ，24 週目まで継続した（図 2.5.4-2，図 2.5.4-3）。

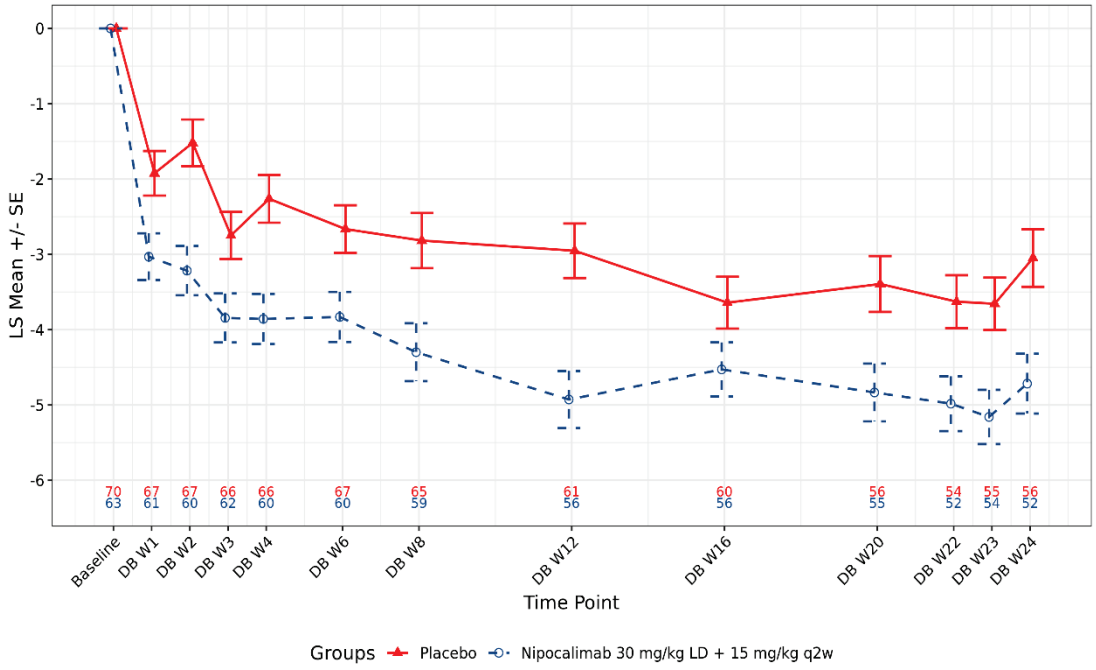
主要有効性解析対象集団，抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団，及び血清自己抗体陰性患者を含む最大の解析対象集団のいずれでもニポカリマブによる MG-ADL 総スコアの改善が示された。

感度分析の結果は，2.7.3.2.2.2(6)項に記載した。



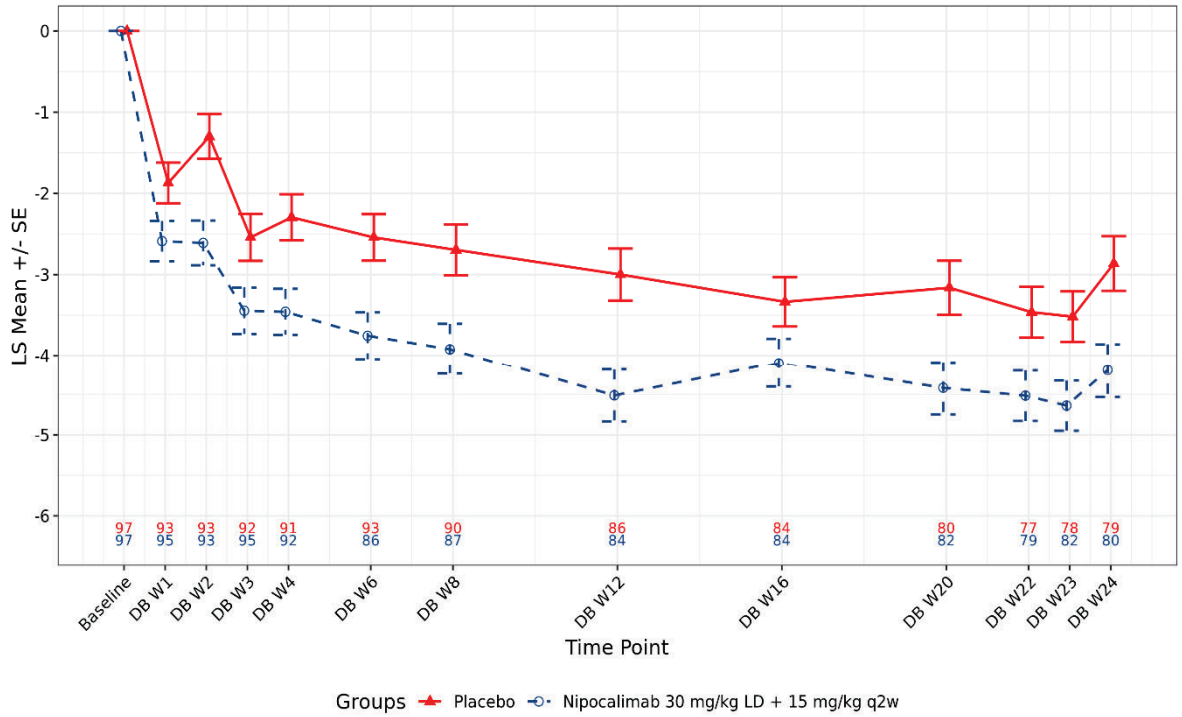
[gefmgadl01a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl01a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.5.4-1 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（日本 Estimand 1）：二重盲検期（Observed Case，主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）



[gefmgadl01c.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl01c.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.5.4-2 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（日本 Estimand 2）：二重盲検期（Observed Case，抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団，M281-011 試験）



[gefmgadl01d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl01d.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.5.4-3 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（日本 Estimand 3）：二重盲検期（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

2.5.4.3.1.3 主たる副次評価項目

（2.7.3.2.2.2 (7)項参照）

有効性の主たる副次評価項目の結果の要約を，表 2.5.4-1 に示す。

日本における解析計画では，主たる副次評価項目についてはいずれも多重性を調整した正式な検定は行っていない。

US，EU，ROW の解析では，最初の 2 つの主要副次評価項目（主要有効性解析対象集団における QMG 総スコアのベースラインからの変化量及び MG-ADL レスポンダーの割合）について，ニポカリマブ群でプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。3 番目の早期レスポンダーについて，統計学的に有意な群間差が認められなかったため，その後の 2 つの主たる副次評価項目は，事前に規定した検定手順に従って，正式な検定は行わなかった。

表 2.5.4-1 主たる副次評価項目（M281-011 試験）

Estimand	プラセボ	ニポカリマブ	群間差 （95% CI） P 値 [a]
QMG 総スコア：ベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］ -Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量			
主要有効性解析対象集団（US，ROW Estimand，日本 Estimand 1）	N=76 -2.05 (0.499)	N=77 -4.86 (0.504)	-2.81 (-4.22, -1.41) P<0.001
抗 AChR 抗体陽性の被験者集団（日本 Estimand 2）	N=71 -2.14 (0.522)	N=63 -4.93 (0.555)	-2.79 (-4.30, -1.28) P<0.001
最大の解析対象集団（日本 Estimand 3）	N=98 -2.06 (0.423)	N=98 -4.19 (0.432)	-2.12 (-3.32, -0.93) P=0.001
MG-ADL レスポンダー評価項目（被験者割合，%）			
MG-ADL レスポンダー -Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 2 点以上改善			
主要有効性解析対象集団	N=76 52.6%	N=77 68.8%	16.2 (0.9, 31.5) P=0.021
早期レスポンダー -Week 1 又は 2 における MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善			
主要有効性解析対象集団	N=76 53.9%	N=77 62.3%	8.4 (-7.2, 24.0) P=0.234
持続的効果が認められた被験者 -Week 6～23 に 3 回以上の連続しない逸脱がなく，Week 4～24 に MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善			
主要有効性解析対象集団	N=76 26.3%	N=77 55.8%	29.5 (14.7, 44.4) P<0.001
MG-ADL 総スコアが 50%以上改善した被験者 -Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 50%以上改善			
主要有効性解析対象集団	N=76 25.0%	N=77 46.8%	21.8 (7.0, 36.6) P=0.002

a: 日本の解析計画では，主たる副次評価項目について，多重性を調整した正式な検定は実施しておらず，いずれも名目上の p 値を表示した。

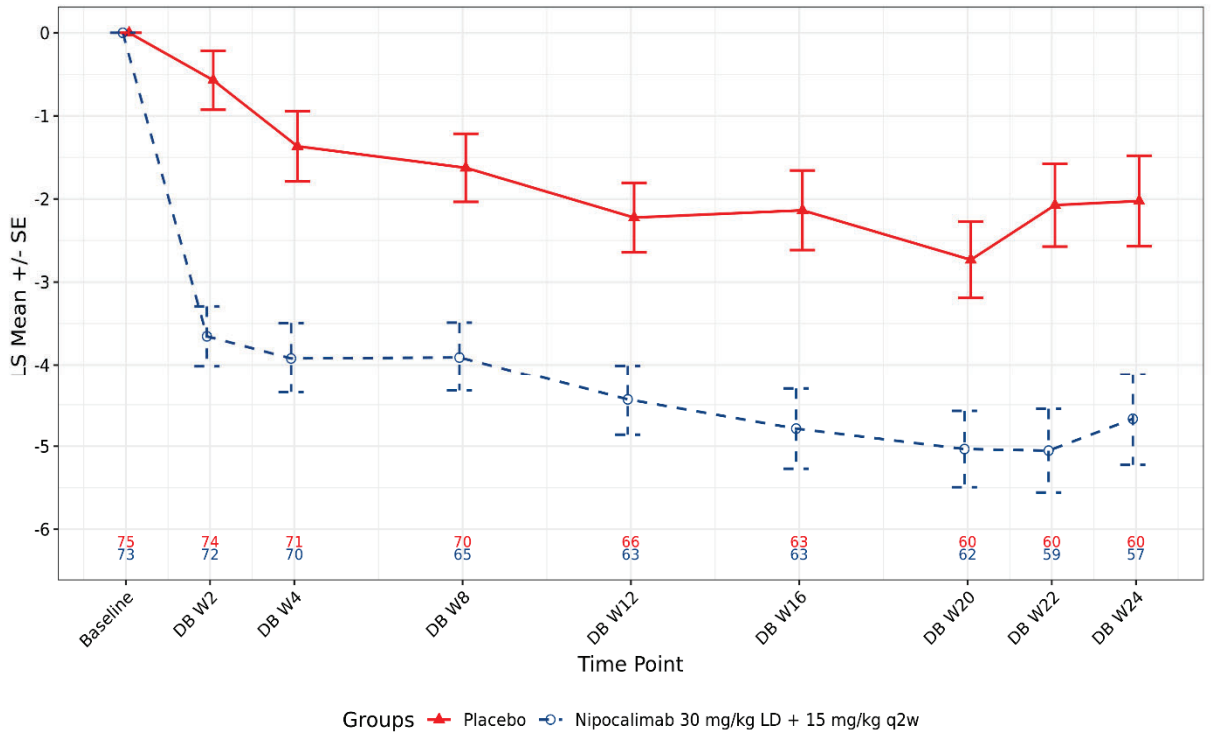
(1) QMG 総スコアのベースラインからの変化量

主要有効性解析対象集団（日本 Estimand 1）において，Week 22 及び 24 における QMG 総スコアの最小二乗平均値（SE）は，ニポカリマブ群で-4.86（0.504），プラセボ群で-2.05（0.499）であり，ニポカリマブ群でプラセボ群と比較して，臨床的に意味のある改善を示した［群間差：-2.81（95% CI：-4.22, -1.41）］。また，ニポカリマブ投与による QMG 総スコアの改善は，投与 2 週目の早期に認められ，投与 24 週後まで持続した（図 2.5.4-4）。

抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団（日本 Estimand 2）及び最大の解析対象集団（日本 Estimand 3）でも同様に，Week 22 及び 24 での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は，ニポカリマブ群で臨床的に意味のある改善を示した（日本 Estimand 2 及び 3）。また，ニポカリマブ投与による QMG の改善は投与開始後 2 週目から認められ，24 週目まで継続した（図 2.5.4-5，図 2.5.4-6）。

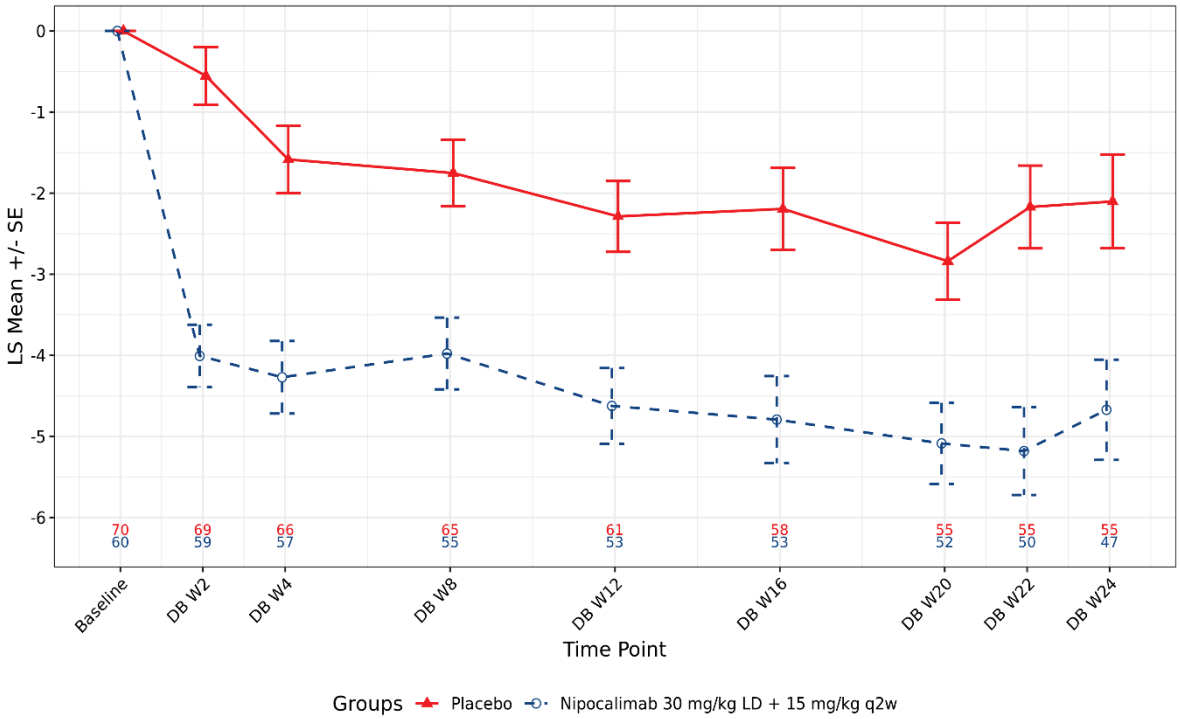
主要有効性解析対象集団，抗 AChR 抗体陽性被験者集団，及び血清自己抗体陰性患者を含む最大の解析対象集団のいずれでも，ニポカリマブによる QMG 総スコアの改善が示された。

感度分析の結果は，2.7.3.2.2.2(7) 1)項に記載した。



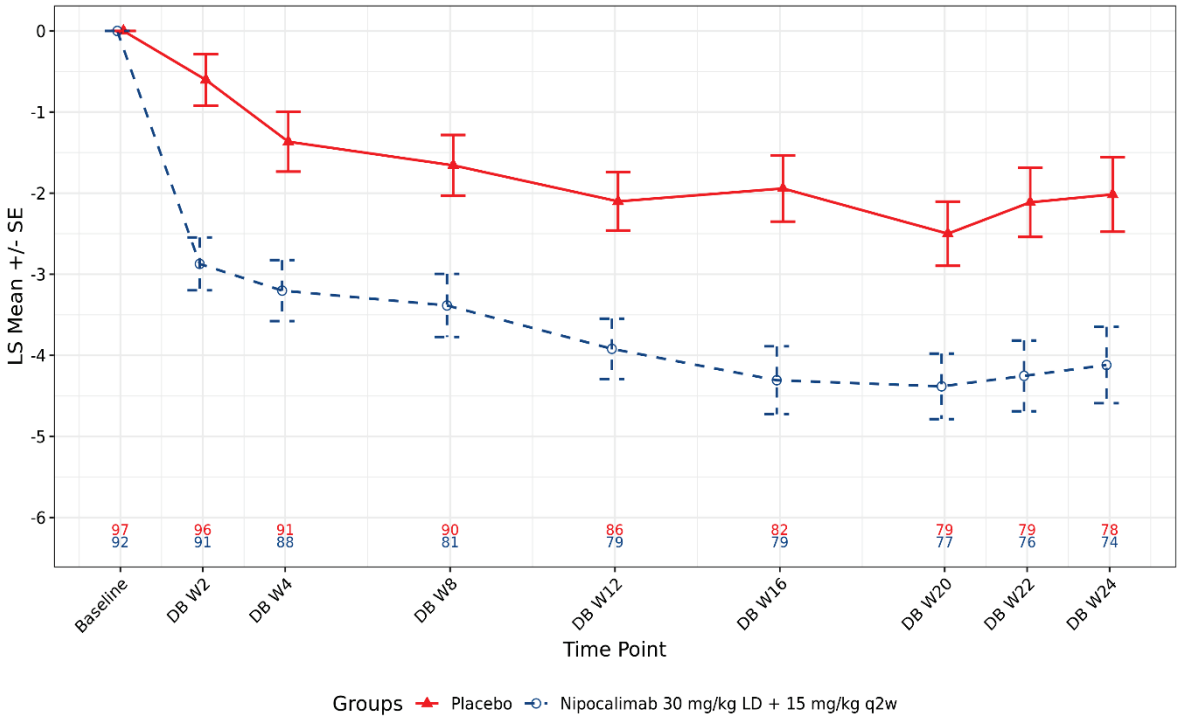
[gefqmg01a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg01a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.5.4-4 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（日本 Estimand 1）：二重盲検期（Observed Case，主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）



[gefqmg01c.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg01c.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.5.4-5 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（日本 Estimand 2）：二重盲検期（Observed Case，抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団，M281-011 試験）

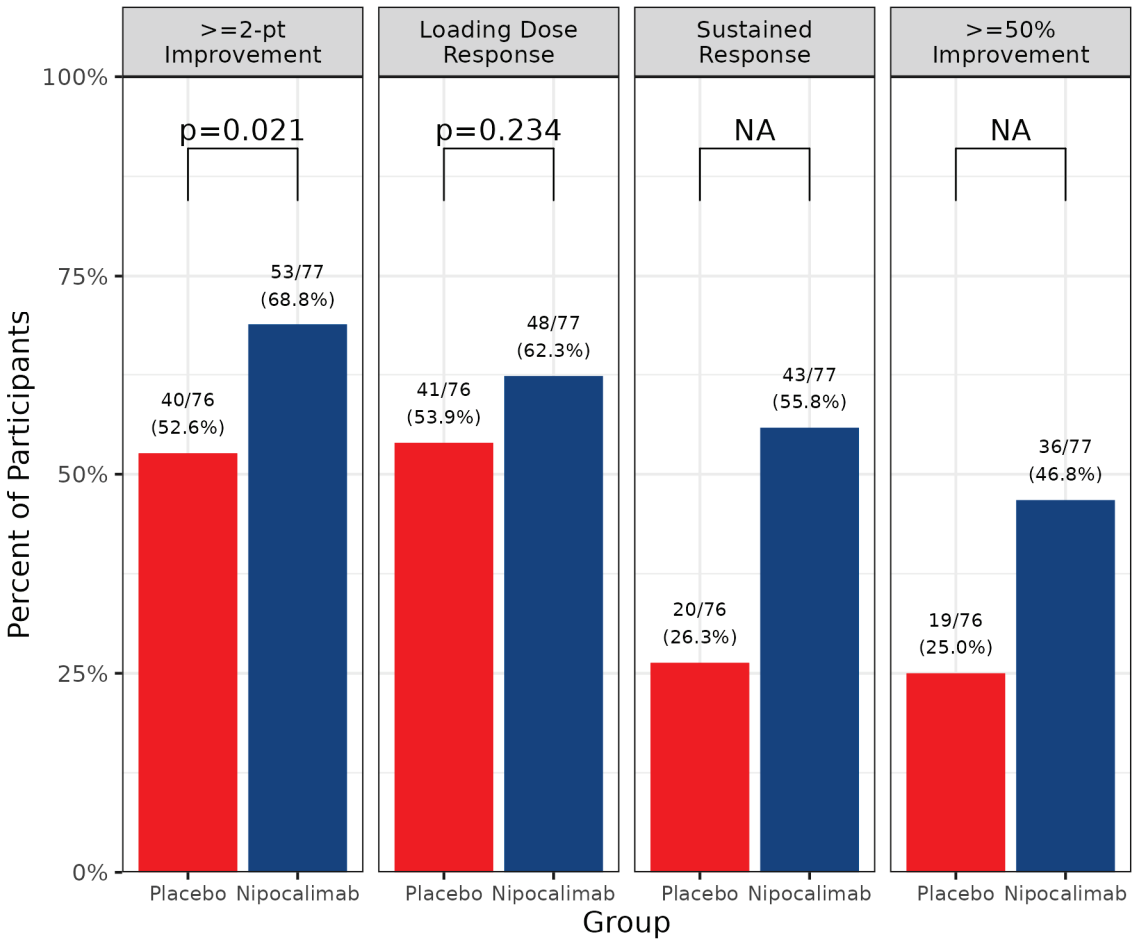


[gefqmg01d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg01d.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.5.4-6 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（日本 Estimand 3）
：二重盲検期（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

(2) レスポンダーの評価項目

MG-ADL に基づくレスポンダー割合を評価した 4 つの主たる副次評価項目の結果を図 2.5.4-7 に示す。なお，図中に示した検定結果は，US，ROW 及び EU における解析の検定結果である。



>=2-pt and >=50% improvement: Based on average improvment over Weeks 22, 23, and 24.
Loading dose response: At least 2-point improvement at Week 1 or Week 2.
Sustained response: At least 2-point improvement from Week 4 to Week 24 with no more than 2 non-consecutive excursions from Week 6 to Week 23.
P-values from CMH test controlling for baseline MG-ADL total score (<9, >=9), autoantibody status, and region.
NA: Test not performed because a preceding comparison was not statistically significant at 2-sided alpha = 0.05

[gefmgadl29.rtf][/adr/PDEV/kkarche/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/qc/gefmgadl29.r] 13MAR2024, 21:22

図 2.5.4-7 MG-ADL レスポンダー関連の主たる副次評価項目（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

- MG-ADL レスポンダー（Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 2 点以上改善した被験者）の割合は，ニポカリマブ群で 68.8%，プラセボ群で 52.6%であり，ニポカリマブ群で高かった［群間差（95%CI）：16.2%（0.9，31.5）］。
- 早期レスポンダー（Week 1 又は 2 における MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者）の割合は，ニポカリマブ群で 62.3%，プラセボ群で 53.9%であり，ニポカリマブ群で高かった［群間差（95%CI）：8.4%（-7.2，24.0）］。
- 持続的効果が認められた被験者（Week 6～23 に 3 回以上の連続しない逸脱がなく，Week 4～24 に MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者）の割合は，ニポカリマブ群で

55.8%，プラセボ群で 26.3%であり，ニポカリマブ群で高かった［群間差（95%CI）：29.5%（14.7，44.4）］。

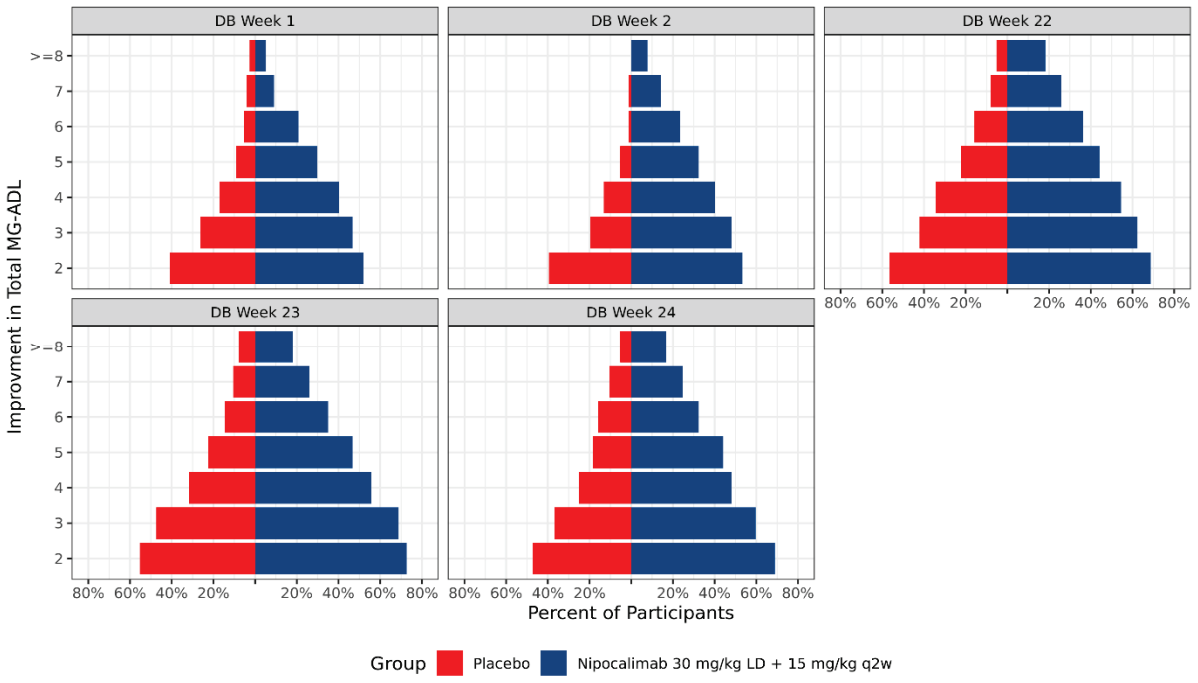
・ MG-ADL 総スコアが 50%以上改善した被験者（Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 50%以上改善した被験者）の割合は，ニポカリマブ群で 46.8%，プラセボ群で 25.0%であり，ニポカリマブ群で高かった［群間差（95%CI）：21.8%（7.0，36.6）］。

2.5.4.3.1.4 その他の有効性所見

(1) その他の副次評価項目

（2.7.3.2.2.2(8)項参照）

・ MG-ADL 総スコアが各評価時点で 2～8 ポイント以上改善した被験者の割合は，いずれの時点でもニポカリマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（図 2.5.4-8）。



Note: Observations after an ICE are treated as having <2-point improvement.

[gefmgadl20a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl20a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.5.4-8 MG-ADL 総スコアが 2～8 ポイント以上改善した被験者の各評価時点での累積分布：二重盲検期（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

・ プラセボ群と比較してニポカリマブ群では，Week 2～24 まで効果の持続が認められた被験者の割合が高かった。

・ MG-ADL 総スコアの 2 ポイント以上の改善が持続した被験者の割合は，ニポカリマブ群で 45.5%，プラセボ群で 21.1%であった［群間差（95%CI）：24.4%（10.0，38.8）］。

・ QMG の 3 ポイント以上の改善が持続した被験者の割合は，ニポカリマブ群で 33.8%，プラセボ群で 7.9%であった［群間差（95%CI）：25.9%（13.7，38.1）］。

・ Minimal symptom expression は MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 と定義され，望ましい治療目標と考えられる臨床的に意味のある評価項目である（Muppidi 2022）。M281-011 試験では，minimal symptom expression を，症状寛解を示す評価項目とみなした。Week 24 に，minimal symptom expression であった被験者の割合は，ニポカリマブ群（20.8%）でプラセボ群（3.9%）より高かった。また，minimal symptom expression であった被験者の割合は，試験期間を通じて，ニポカリマブ群でプラセボ群よりも高かった。

・ QMG 総スコアがベースラインから 3～9 ポイント以上低下した被験者の割合は，いずれの時点でもニポカリマブ群でプラセボ群よりも高かった。

・ MG-QoL 15r 総スコアのベースラインから Week 24 までの低下は，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で大きかった。

・ Week 22 及び 24 における Neuro-QoL Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量より，プラセボ群と比べてニポカリマブ群の方が，疲労の程度が低いことが示された。

・ EQ-5D-5L Health Status Index 及び Visual Analog Scale では，5 項目（移動の程度，身の回りの管理，普段の活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）のいずれも，Week 24 までの期間に，ニポカリマブ群でプラセボ群よりも大きな改善を示した。

(2) 部分集団解析

（2.7.3.2.2.2(11)項参照）

年齢，性別，人種，地域，国，BMI，血清自己抗体（陽性又は陰性），特異的血清自己抗体（抗 AChR 抗体陽性，抗 MuSK 抗体陽性，抗 LRP4 抗体陽性，血清自己抗体陰性），ベースライン時の MG-ADL 総スコア，ベースライン時の免疫抑制剤の使用別，gMG の罹病期間及び gMG の発症年齢で，以下の部分集団解析を実施し，年齢及び血清自己抗体別以外の部分集団解析では，一貫した有効性の結果が認められた。

・ 全ての部分集団での，MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（主要評価項目）の解析（事前規定）

・ 血清自己抗体及び特異的血清自己抗体別の部分集団での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（1 番目の主たる副次評価項目）及び MG-ADL レスポンダーの割合（2 番目の主たる副次評価項目）の解析（事前規定）

・ 血清自己抗体及び特異的血清自己抗体別以外の部分集団での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（1 番目の主たる副次評価項目）の解析（事後解析）

・ 血清自己抗体別の部分集団でのその他の主たる副次評価項目での解析（事後解析）

1) 年齢別の部分集団解析

65 歳以上の年齢を除く部分集団で MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量について，一貫した有効性が認められた。

2) 血清自己抗体別の部分集団解析

血清自己抗体陽性患者：

- 自己抗体陽性の被験者（主要有効性解析対象集団）では，MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について，プラセボと比較してニポカリマブで統計学的に有意な改善が認められ，QMG 総スコアのベースラインからの変化量についてもニポカリマブ群ではプラセボ群と比較して大きな改善が認められた（2.5.4.3.1.2 項及び 2.5.4.3.1.3(1)項）。
- 抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性の部分集団でも，MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量について，一貫した有効性が認められた。抗 LRP4 抗体陽性の被験者は，ニポカリマブ群で 2 例及びプラセボ群で 1 例と少数であったため，MG-ADL 及び QMG 総スコアの結果から，これらの集団についての有効性を結論づけることはできなかった。

血清自己抗体陰性患者：

- 血清自己抗体陰性の部分集団では，MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量について，ニポカリマブ群とプラセボ群で同程度であった。また，MG-ADL レスポンダーの割合は，ニポカリマブ群（57.1%，12/21 例）と比べてプラセボ群（63.6%，14/22 例）で高かった。
- 事後解析として，その他の主たる副次評価項目について，血清自己抗体陰性患者での有効性をニポカリマブ群とプラセボ群で比較した。早期レスポンダーの割合は，ニポカリマブ群（61.9%，13/21 例）とプラセボ群（59.1%，13/22 例）でほぼ同じであったが，持続的効果が認められた被験者及び MG-ADL 総スコアが 50%以上改善した被験者の割合は，ニポカリマブ群でプラセボ群より高かった［持続的効果が認められた被験者の割合：52.4%（11/21 例）vs. 31.8%（7/22 例），MG-ADL 総スコアの 50%以上の改善を示した被験者の割合：38.1%（8/21 例）vs. 31.8%（7/22 例）］。

(3) 長期投与時の有効性

（2.7.3.2.2.2(9)項，2.7.3.2.2.2(11)項参照）

- 最大の解析対象集団では，二重盲検期及び OLE 期全体で，ニポカリマブの曝露期間の中央値（範囲）は，44.1 週（0～116 週）であった。カットオフ時点でニポカリマブの投与を 6 カ月以上継続していた被験者をその投与期間で区分すると，6 カ月以上 12 カ月未満が 71/205 例（34.6%）で最も多く，次いで，12 カ月以上 18 カ月未満が 49/205 例（23.9%），18 カ月以上 24 カ月未満が 40/205 例（19.5%）であった。24 カ月以上継続していた被験者は，5/205 例（2.4%）であった。

- 二重盲検期の主要有効性解析対象集団 153 例のうち，ニポカリマブ群 71 例及びプラセボ群 66 例の計 137 例が OLE 期に移行した。第 2 相試験（M281-004 及び M281-005 試験）から，M281-011 試験の OLE 期に移行した被験者は 19 例であった。
- 血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団では，MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの改善は，二重盲検期にニポカリマブの投与を受け，OLE 期の最初の 48 週間（各投与群で 14 例以上のデータがある最終時点）にニポカリマブの投与を継続した被験者（ニポカリマブ／ニポカリマブ群）では，OLE 期でも維持された。また，二重盲検投与期にプラセボを投与され，OLE 期にニポカリマブの投与に移行した被験者（プラセボ／ニポカリマブ群）及び OLE 期から試験に参加した被験者［ニポカリマブ（非盲検投与，OL）群］でも，MG-ADL 及び QMG 総スコアの平均値は，ニポカリマブ／ニポカリマブ群と同程度まで改善した。
- 血清自己抗体陰性患者集団の部分集団解析でも，OLE 期の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は，血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団と同様に，ニポカリマブ／ニポカリマブ群及びプラセボ／ニポカリマブ群のいずれでも改善傾向が維持されていた。
- M281-011 試験の OLE 期には，医師の判断に基づき，治験開始時から併用している安定した gMG 治療を漸減することが許容されていた。2024 年 8 月 23 日のカットオフ時点では，OLE 期に安定した gMG 治療として副腎皮質ステロイドを投与していた被験者は 118 例であり，このうち副腎皮質ステロイドの投与中止が出来た被験者は 10 例（8.5%），減量が出来た被験者は 67 例（56.8%）であった（5.3.5.1.2/Safety update report/TSICM03e）。

(4) Q4W 投与での有効性

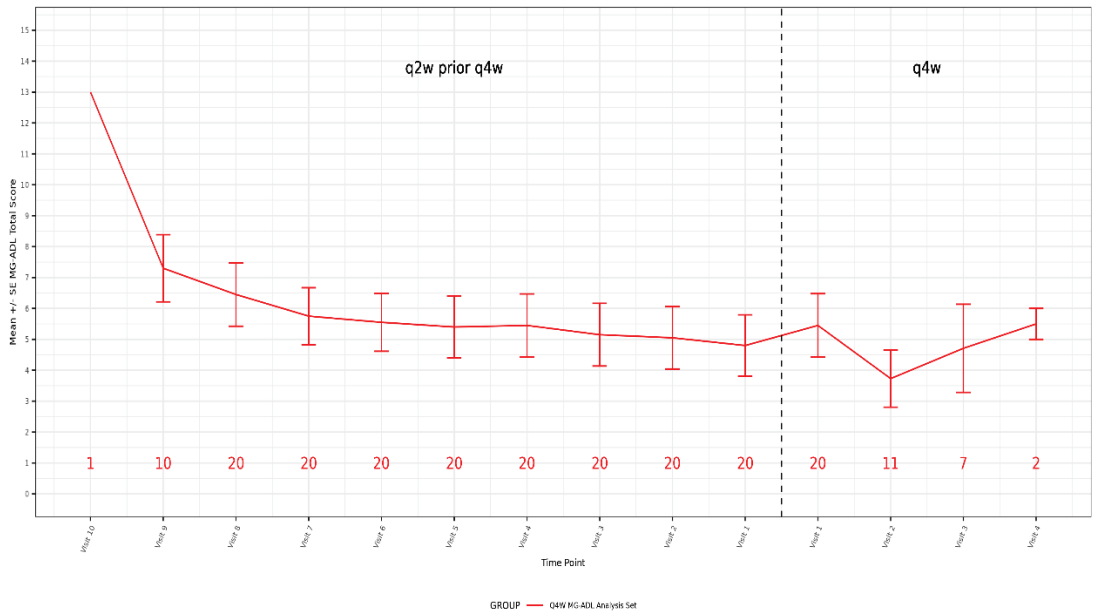
（2.7.3.2.2.2(10)項参照）

M281-011 試験の開始当初は，治験担当医師の判断により，症状が安定していた場合は，OLE 期の Week 24 来院後にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与への移行が可能であったため，一部の被験者は一時的にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与を受けた。その後，治験実施計画書の改訂により，この選択肢はなくなり，30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者では，15 mg/kg Q2W 投与に再度変更した。しかしながら，患者の利便性を考慮すると，15 mg/kg Q2W 投与で症状が安定している患者にとって，30 mg/kg Q4W 投与は治療選択肢として重要なものとなることが推察されるため，M281-011 試験で得られている 30 mg/kg Q4W を投与した被験者のデータを解析した。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W へ一時的に変更した被験者は 25 例であり，ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W の投与期間の中央値（範囲）は 12.1（0～48）週間であった。

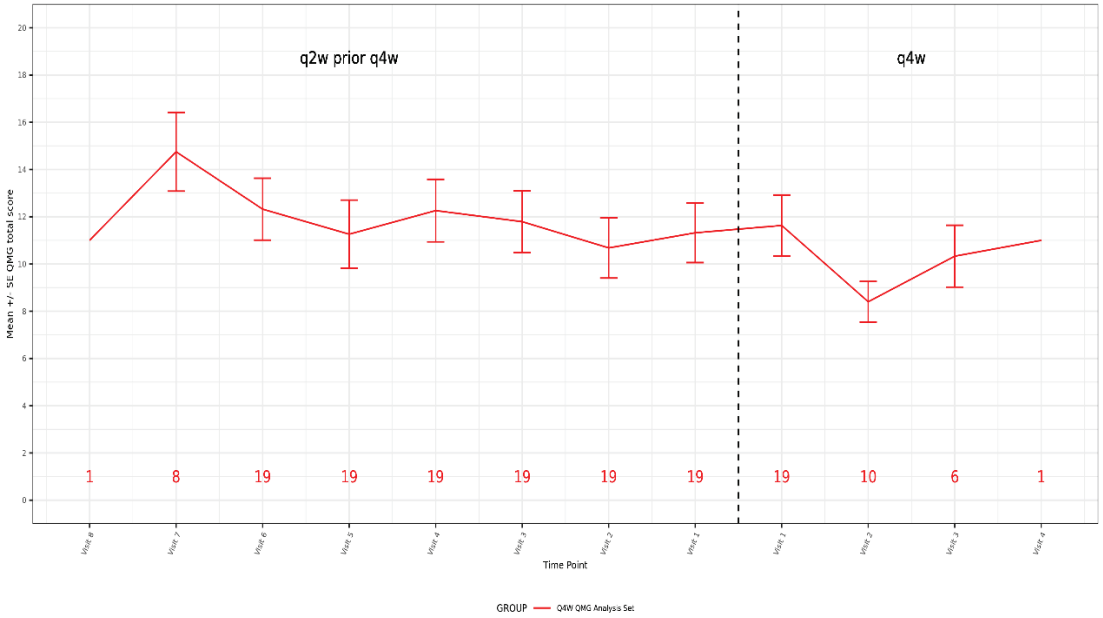
30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者 25 例のうち，30 mg/kg Q4W 投与期間中の MG-ADL 総スコアを有する被験者 20 例及び QMG 総スコアを有する被験者 19 例それぞれを Q4W MG-ADL 解析対象集団及び Q4W QMG 解析対象集団とした。30 mg/kg Q4W 投与への変更前後の MG-ADL 総スコアの平均値の推移を図 2.5.4-9 に，QMG 総スコアの平均値の推移を図 2.5.4-10 に示す。MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，30 mg/kg Q4W 変更前値が-3.25

（3.572），変更後値が-2.88（3.419）であった。QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，30 mg/kg Q4W 変更前値が-2.76（4.212），変更後値が-2.47（3.815）であった。MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの平均値は，いずれも 30 mg/kg Q4W 投与への変更前後で大きな変化は認められず，症状が安定している患者においては，30 mg/kg Q4W 投与への変更後もニポカリマブの有効性が維持されることが示唆された。また，これらの結果は，gMG 患者を対象とした第 2 相試験（M281-004 試験）から得られた 30 mg/kg Q4W 投与時の有効性の結果とも矛盾しなかった。



Note: Visit X for q2w prior q4w is Xth visit before starting Q4W administration. Visit X for q4w is Xth visit after starting Q4W administration.
Note: Red numbers at the bottom of the figure show the number of subjects included at each timepoint.
[gefmgadl10a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gefmgadl10a.r] 24OCT2024, 02:46

図 2.5.4-9 30 mg/kg Q4W 変更前後の MG-ADL 総スコアの推移：OLE 期（Q4W MG-ADL 解析対象集団，M281-011 試験）



Note: Visit X for q2w prior q4w is Xth visit before starting Q4W administration. Visit X for q4w is Xth visit after starting Q4W administration.
Note: Red numbers at the bottom of the figure show the number of subjects included at each timepoint.

[gefqmg10q4wa.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gefqmg10q4wa.r]
24OCT2024, 02:46

図 2.5.4-10 30 mg/kg Q4W 変更前後の QMG 総スコアの推移：OLE 期（Q4W QMG 解析対象集団，M281-011 試験）

(5) プラセボ効果

M281-011 試験で観察されたプラセボ群での有効性に関する反応性は，MG を対象とした他の試験で報告されているものよりも大きかった。期待バイアスによるプラセボ効果の増強は，慢性疼痛（Perfitt 2020）やうつ病（Khan 2021）など，他の治療領域でも有効性に影響を及ぼすことが報告されている。同様に，MG 患者を対象とした試験でも期待バイアスが認められており，既に承認されている C5 阻害薬の臨床試験で，プラセボ群での MG-ADL レスポンダー割合の経時的な上昇が報告されている［3 ポイント以上のプラセボレスポンダー割合は，2016 年に実施された REGAIN 試験（エクリズマブ）では 40%（Howard 2017），2021 年に実施された RAISE 試験（ジルコプラン）では 53%であった（Howard 2023）］。また，M281-011 試験実施中には，諸外国では gMG に対して，2 種類の FcRn 阻害薬（エフガルチギモド及びロザノリキシズマブ）が承認されていた。これらを踏まえると，M281-011 試験で認められたプラセボ群での反応性は，期待バイアスによるプラセボ効果も含まれる可能性があると考えた。

M281-011 試験の結果から，6 カ月間の二重盲検期を通じて，ニポカリマブは，主要評価項目でプラセボと比較して統計学的に有意な有効性を示し，その他の複数の評価項目で臨床的に意味のある改善が認められた。MG-ADL の評価項目では，主要評価項目であるベースラインからの平均変化量がニポカリマブ群ではプラセボ群に対し有意に改善し，二重盲検期 22 週から 24 週時のレスポンダーの割合もプラセボ群と比較してニポカリマブ群で高かった。ニポカリマブ群の MG-ADL レスポンダーの割合（68.8%）は，他の FcRn 阻害薬で認められた割合と同様であった。また，QMG についても，プラセボと比較してニポカリマブ投与で，臨床的に意味のある治療効果

が認められた。ベースライン時にプラセボ群とニポカリマブ群との間に有意な差は認められず，地域レベルでもプラセボ反応に傾向は認められなかったことから，M281-011 試験の結果の一貫性及び一般化可能性が確認された。

2.5.4.3.1.5 日本人集団での有効性

（2.7.3.2.2.3 項参照）

(1) 患者背景

最大の解析対象集団（196 例）のうち，日本人は 17 例（ニポカリマブ群 6 例，プラセボ群 11 例）であり，うち 13 例（76.5%）が 24 週間の二重盲検期を完了した。主要有効性解析対象集団には，血清自己抗体陽性の日本人 12 例が含まれた（ニポカリマブ群 3 例，プラセボ群 9 例）。

日本人集団の年齢の中央値（範囲）は 57.5（40～80）歳であった。日本人集団の大部分は女性（83.3%）であり，ニポカリマブ群に男性はいなかった。ベースライン時の MG-ADL 総スコアの中央値は 9.5，QMG 総スコアの中央値は 14.8 であった。MG 罹患期間の平均値は，日本人集団のニポカリマブ群では 16.3 年，プラセボ群で 7.0 年であった。全体集団の MG 罹病期間の平均値は，ニポカリマブ群で 6.9 年であり，日本人集団のニポカリマブ群では全体集団と比較して長かった。また，MGFA 臨床分類については，日本人集団ではクラス IIIa が最も多く（41.7%，5 例），全体集団と同様であった。次いで IIa（25.0%，3 例）が多く，IVa/b の被験者は認められなかった。

以上，主要有効性解析対象集団では，日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団とおおむね同様であった。

主要有効性解析対象集団の日本人では，安定した gMG 治療のうち，副腎皮質ステロイド（ニポカリマブ群 100%，プラセボ群 100%，以下同順）又は免疫抑制剤（100%，77.8%）を使用していた被験者の割合は全体集団と比べて高かった。一方で，抗コリンエステラーゼ薬を使用していた被験者の割合（33.3%，77.8%）は全体集団と比べて低かった。

主要有効性解析対象集団の日本人では，血清自己抗体陽性の患者は，抗 AChR 抗体陽性が 83.3%（10/12 例），抗 MuSK 抗体陽性が 8.3%（1/12 例），抗 LRP4 抗体陽性が 8.3%（1/12 例）であった。血清自己抗体の発現割合は，全体集団と同様であった。

日本人集団での二重盲検期のニポカリマブの曝露期間の中央値（範囲）は，22.1（2～22）週であり，全体集団と同様であった。

(2) 主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

主要有効性解析対象集団の日本人集団では，MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 22，23 及び 24 までの変化量の最小二乗平均値（SE）は，ニポカリマブ群で-2.86（1.607），プラセボ群で-3.17（0.954）であった。MG-ADL 総スコアは，日本人集団のニポカリマブ群でベースラインから数値的に改善したが，全体集団と異なり，ベースラインからの変化量については，プラセボ群との差が認められなかった。日本人集団のニポカリマブ群 3 例のうち，1 例は Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアがベースラインから増加傾向であったが，2 例は低下（改

善）傾向を示した。また，日本人集団での Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，両群で全体集団の変化量の分布の範囲内と考えられた。

(3) 主たる副次評価項目：QMG 総スコアのベースラインからの変化量

主要有効性解析対象集団の日本人集団では，Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は，ニポカリマブ群で-1.99（1.817），プラセボ群で-1.93（1.047）であった。QMG 総スコアは，日本人集団のニポカリマブ群でベースラインから数値的に改善したが，全体集団と異なり，ベースラインからの変化量についてはプラセボ群との差が認められなかった。日本人集団のニポカリマブ群 3 例のうち，1 例は Week 22 及び 24 における QMG 総スコアがベースラインから増加傾向であったが，2 例は低下（改善）傾向を示した。また，日本人集団での Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量は，両群で全体集団の変化量の分布の範囲内と考えられた。

(4) 長期投与時の有効性

日本人集団では，血清自己抗体陽性被験者 12 例のうち，ニポカリマブ群 3 例及びプラセボ群 8 例の計 11 例が OLE 期に移行した。

OLE 期での MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は，ニポカリマブ／ニポカリマブ群では，全体集団と同様に，二重盲検期で認められたベースラインからの改善傾向が維持された。また，プラセボ／ニポカリマブ群でも，OLE 期移行後に改善が認められた。

(5) 日本人集団での有効性についての考察

主要有効性解析対象集団では，12 例の日本人が組み入れられ，その人口統計学的及びベースライン特性は，全体集団と類似していた。有効性の主要評価項目である MG-ADL 総スコアの変化量に関するニポカリマブ群とプラセボ群との群間差については，全体集団と一貫した傾向はみられなかった。日本人 12 例のうち，ニポカリマブ群に組み入れられた被験者は 3 例と少数であったことがその要因の一つと考えられる。ニポカリマブ群の日本人 3 例中 2 例では，Week 22，23 及び 24 における MG-ADL スコアのベースラインからの平均変化量に関して，臨床的に意味があるとされる 2 点以上の改善が認められ，1 例では MG-ADL 総スコアが増加した。MG-ADL 総スコアの変化量については，ニポカリマブ群及びプラセボ群ともに，日本人集団は全体集団変化量の分布の範囲内であった。ニポカリマブ群の 1 例については改善が認められなかったが，全体集団での MG-ADL レスポンダーの割合は約 70%であり，約 30%は奏効がみられなかったことから，日本人被験者 3 例中 1 例で改善が認められなかったことは，全体集団の結果と同様であると考える。また，M281-011 試験全体の部分集団解析では，ほぼすべての集団で有効性がみられ，効果修飾因子はみられていない。

OLE 期にプラセボ／ニポカリマブ群の日本人集団においてニポカリマブに切り替え後に MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が認められたことからも，日本人集団におけるニポカリマブの有効性は期待できると考える。

ニポカリマブの作用機序に基づく IgG の低下に関して，M281-011 試験での IgG 及び各 IgG サブクラスの変化率は，日本人集団と外国人集団でおおむね同様であった。IgG の低下は，広範な用量範囲で実施した gMG の第 2 相試験（M281-004）から，有効性の良好な予測因子であることが示されている。また，M281-011 試験でも二重盲検期 Week 24 には IgG 変化率（投与前）は約-70%に到達し，IgG 変化率の三分位値間で一貫した MG-ADL スコア低下が認められた。

健康成人を対象とした試験から，日本人と外国人集団とのニポカリマブの PK，PD（IgG）プロファイルは同様であることが示されていること，M281-011 試験から得られたデータを含めた母集団 PK/PD 解析の結果から民族がニポカリマブの PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼす因子とはならなかったことを考慮すると，ニポカリマブの PK 及び PD は民族的要因による影響を受けにくいと考えられた。

上記の考察を踏まえると，全体集団で，ニポカリマブの日本人集団での有効性を適切に評価可能であると考えた。

2.5.4.3.2 小児試験：MYG2001 試験

（2.7.3.2.3.2 項参照）

2023 年 12 月 15 日データカットオフ時点の結果に基づき，本項には，実薬投与期の Week 24 を完了したコホート 1 の 5 例（PD 解析対象集団）及び 7 例（安全性解析対象集団）の青年期 gMG 患者データを含めた。

ニポカリマブの投与を受けた 7 例のうち，4 例（57.1%）がアジア人（いずれも日本人），6 例（85.7%）が女性であった。PD 解析対象集団の被験者は全員，抗 AChR 抗体陽性であった。平均（SD）年齢は 14.1（1.86）歳であり，12～16 歳の範囲であった。ベースライン時の MG-ADL スコアの中央値（範囲）は 3.50（2.5～9.5），QMG 総スコアの中央値（範囲）は 14.00（6.5～17.0）であった。

2.5.4.3.2.1 主要評価項目：血清 IgG 濃度のベースラインからの変化率

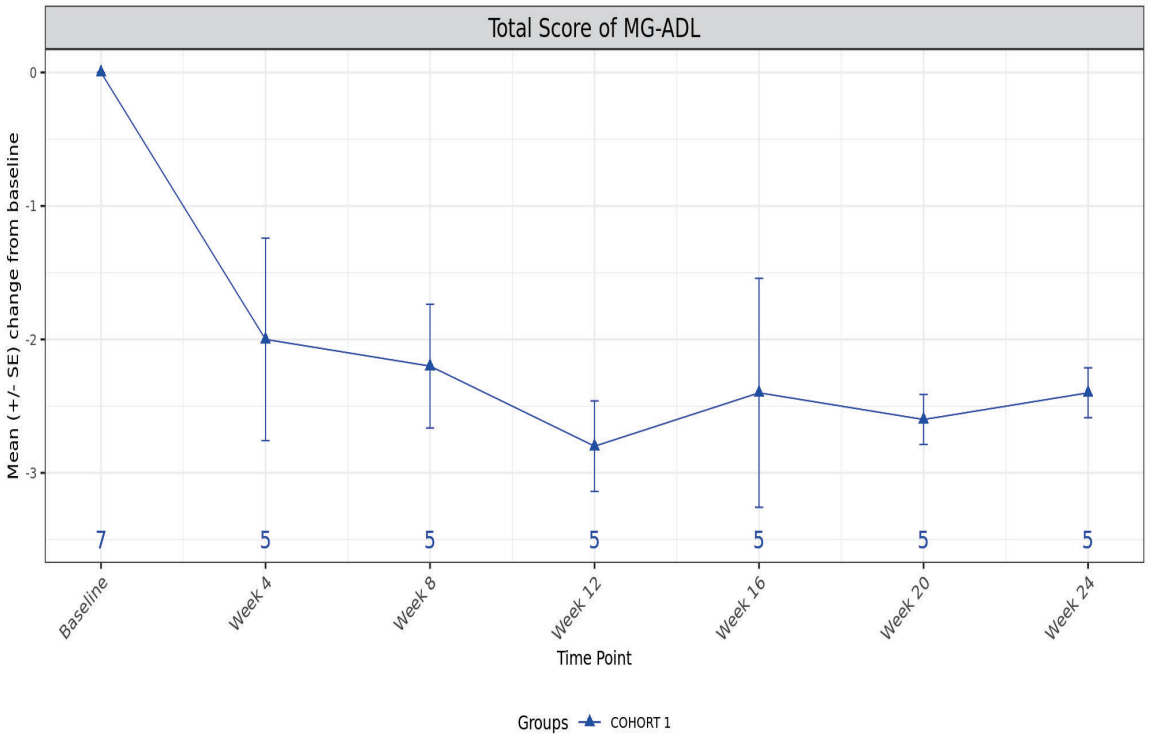
（2.7.3.2.3.2(6)項参照）

実薬投与期を完了したコホート 1 の 5 例の青年期 gMG 患者で IgG の急速かつ持続的な減少が認められた。総血清 IgG のベースラインから治療期の Week 24 終了時までの変化率の平均値（SD）は-68.98%（7.561）（95%CI：-78.4，-59.6）であった。95%CI の上限値が 0 未満であり，血清中 IgG 濃度は統計学的に有意に低下した。投与前血清中 IgG 濃度（最小値）のベースラインから Week 24 までの変化率の中央値は-69.87%であり，成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験のニポカリマブ群で認められた変化率（-68.77%）と同程度であった。

2.5.4.3.2.2 副次評価項目

（2.7.3.2.3.2(7)項参照）

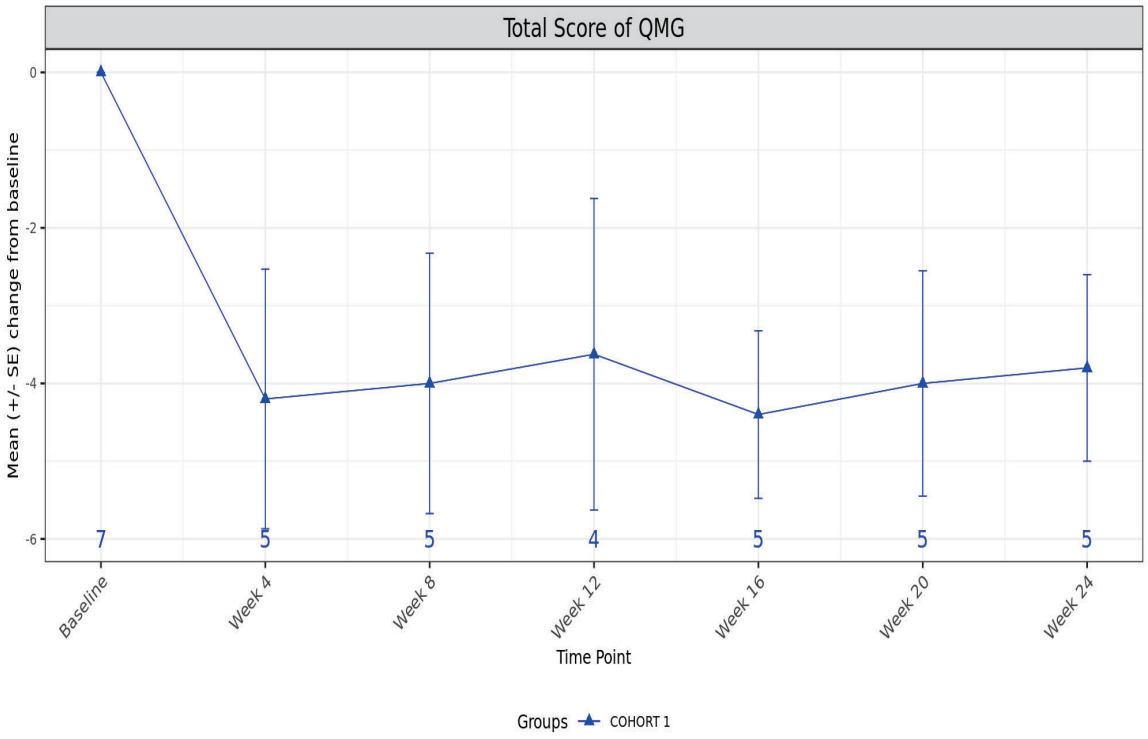
実薬投与期を完了したコホート 1 の 5 例の青年期 gMG 患者で，MG-ADL 総スコアの改善傾向は，成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験の結果と同様であった。Week 24 時点でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は-2.40（0.418）であった（図 2.5.4-11）。



[gefmgadl01bd.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final/re_csr1_cohort1/programs/gefmgadl01bd.r] 23JAN2024, 03:01

図 2.5.4-11 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移，平均値（±SE）：実薬投与期（評価可能集団，MYG2001 試験）

実薬投与期を完了したコホート 1 の 5 例の青年期 gMG 患者で，QMG 総スコアの改善傾向は，成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験の結果と同様であった。Week 24 時点でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は-3.80（2.683）であった（図 2.5.4-12）。



[gefqmg01bd.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final/re_csr1_cohort1/programs/gefqmg01bd.r] 23JAN2024, 03:05

図 2.5.4-12 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移，平均値（±SE）：実薬投与期（評価可能集団，MYG2001 試験）

2.5.4.3.2.3 長期投与時の有効性

（2.7.3.2.3.2(8)項参照）

実薬投与期を完了した 5 例中 4 例は長期投与期に移行した。このうち 3 例が 30 mg/kg Q4W 投与に変更した。データカットオフ時点で，2 例は 30 mg/kg Q4W 投与を継続中，1 例は有害事象により 15 mg/kg Q2W 投与に再度変更して投与を継続中であった。

MG-ADL スコアについて，30 mg/kg Q4W 投与に変更した 3 例のうち，Week 24 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例では，データカットオフ時点の Week 36 では Week 24 と同程度であった。一方，Week 28 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例では，変更後に MG-ADL 総スコアの増加傾向が認められたが，Week 56 にニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与に戻した後，カットオフ時点の Week 60 では， Week 24 のスコアまで減少した。Week 44 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例では，変更後に増加傾向が認められたが，カットオフ時点の Week 60 では Q4W 投与を継続中である。

QMG 総スコアは，30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者 3 例のうち，データを有する 2 例（Week 28 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例，Week 44 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例）では，前述した MG-ADL 総スコアと同様の推移であった。

2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係

ニポカリマブの推奨用法・用量は，gMG 患者を対象とした臨床試験，有効性及び安全性に関する PK/PD 関係及び曝露-反応関係の広範なモデリング&シミュレーションに基づき設定した。詳細を 2.7.3.4 項に記載した。

参考文献

Barohn RJ, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998; 841:769-772.

Burns TM, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve. 2016;54:1015-1022.

EMA. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018

EuroQoL. About EQ-5D-5L. Available from: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/. Accessed on November 2024.

EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Available from: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf. Accessed on November 2024.

Fleming TR, et al. Innovations in Pediatric Therapeutics Development: Principles for the Use of Bridging Biomarkers in Pediatric Extrapolation. Ther Innov Regul Sci. 2023;57:109-120.

Howard JF, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017; 16: 976–986.

Howard JF Jr, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Neurol 2023; 22(5):395-406.

Khan A, et al. Consistently modest antidepressant effects in clinical trials: the role of regulatory requirements. Psychopharmacol Bull. 2021;51(3):79-108.

Muppidi S, et al. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. Muscle Nerve. 2022;65(6):630-639.

Perfitt JS, et al. Placebo effect in the management of chronic pain. BJA Educ. 2020;20(11):382-387.

Wolfe GI, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-1489.

2.5.5 安全性の概括評価

申請効能又は効果「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」患者に対するニポカリマブの安全性を主に MOM-M281-011 試験（以下，M281-011 試験）の結果に基づき評価した。M281-011 試験では成人 gMG 患者を対象に申請用法及び用量での安全性を評価した。また，成人 gMG 患者を対象とした第 2 相試験の MOM-M281-004 試験（以下，M281-004 試験）及び MOM-M281-005 試験（以下，M281-005 試験），並びに小児 gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験 80202135MYG2001 試験（以下，MYG2001 試験）のコホート 1 の結果に基づき補足的に安全性を評価した。本概要では主にこれら 4 試験の結果を述べる。

さらに，重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした第 2 相試験の MOM-M281-003 試験（以下，M281-003 試験）の結果及び健康被験者を対象とした第 1 相試験 9 試験の併合解析結果により，ニポカリマブの安全性の結論を裏付けた。

2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

（2.7.4.1.2 項参照）

各試験及び併合解析での安全性解析対象集団の概要を表 2.5.5-1 に示す。

M281-011 試験では，2024 年 8 月 23 日のカットオフまでに二重盲検期・OLE 期を通して 187 例が 6 カ月以上のニポカリマブ投与を受け，投与期間の中央値（範囲）は 76.5（0～156）週であった。これは 314.3 人年に相当した。

MYG2001 試験コホート 1 では，2024 年 3 月 31 日のカットオフまでに実薬投与期・長期継続投与期を通して 7 例がニポカリマブ投与を受け，投与期間の中央値（範囲）は 38.1（14～84）週であった。これは 5.9 人年に相当した。

表 2.5.5-1 安全性解析対象集団の概要

試験	対象	カットオフ日	被験者数
M281-011 試験	成人 gMG 患者	2023/11/17, 2024/3/31, 2024/8/23	二重盲検期 ニポカリマブ群 98 例 プラセボ群 98 例 OLE 期 195 例
M281-004 試験	成人 gMG 患者	試験完了	ニポカリマブ群 54 例 プラセボ群 14 例
M281-005 試験	成人 gMG 患者	試験完了	37 例
MYG2001 試験コホート 1	青年期 gMG 患者	2024/3/31	7 例
M281-003 試験	重度の HDFN のリスクを有する妊婦	2022/11/1	13 例
第 1 相試験併合	健康成人	試験完了	ニポカリマブ群 420 例 プラセボ群 50 例 対照群 63 例

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 全ての有害事象

（2.7.4.2 及び 2.7.4.2.1 項参照）

2.5.5.2.1.1 成人 gMG 患者

M281-011 試験二重盲検期

本項以降では，特記しない限り 2023 年 11 月 17 日にデータカットオフした M281-011 試験の結果を述べる。

M281-011 試験の二重盲検期では，有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び COVID-19 関連有害事象が発現した被験者の割合は，ニポカリマブ群とプラセボ群とで同程度であった（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2 二重盲検期での有害事象の概要

（MOM-M281-011 試験，安全性解析対象集団，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	98	98
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.99
Subjects with 1 or more:		
AEs	81 (82.7%)	80 (81.6%)
Related AEs [a]	26 (26.5%)	27 (27.6%)
AEs leading to death [b]	2 (2.0%)	1 (1.0%)
Serious AEs	14 (14.3%)	9 (9.2%)
Related serious AEs	1 (1.0%)	1 (1.0%)
AEs leading to temporary discontinuation of study treatment [e]	10 (10.2%)	12 (12.2%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment [d]	7 (7.1%)	5 (5.1%)
AEs leading to termination of study participation	5 (5.1%)	4 (4.1%)
COVID-19 associated AEs [c]	12 (12.2%)	15 (15.3%)
COVID-19 associated serious AEs [c]	2 (2.0%)	0

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term
[d] AEs leading to permanent discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG WITHDRAWN. Treatment discontinuation for an AE with onset in DB occurred in DB.
[e] AEs leading to temporary discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG INTERRUPTED. Treatment Interruption for an AE with onset in DB occurred in DB.

[tsfae01d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae01d.r] 25MAR2024, 18:03

二重盲検期によく見られた有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群とプラセボ群とで同程度であった。各群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ニポカリマブ群（98 例）で，頭痛（14 例，14.3%），重症筋無力症及び筋痙縮（各 12 例，12.2%），COVID-19（11 例，11.2%），末梢性浮腫（10 例，10.2%），上咽頭炎（9 例，9.2%），背部痛（8 例，8.2%），下痢，発熱，及び咳嗽（各 7 例，7.1%），上気道感染（6 例，6.1%），尿路感染，浮動性めまい，悪心，四肢痛，及び不眠症（各 5 例，5.1%）であり，プラセボ群（98 例）で，頭痛（17 例，17.3%），重症筋無力症（12 例，12.2%），COVID-19 及び上咽頭炎（各 10 例，10.2%），上気道感染（8 例，8.2%），背部痛及び関節痛（各 5 例，5.1%）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群（4.1%）でプラセボ群（12.2%）よりも低かった。2 例以上に認められた高度の有害事象は，プラセボ群での重症筋無力症（4 例，

4.1%）及び重症筋無力症クリーゼ（2 例，2.0%）であり，ニポカリマブ群では認められなかった。

二重盲検期では，2023 年 11 月 17 日のデータカットオフ時点で収集されていなかった 9 件の有害事象が 2024 年 3 月 31 日のデータカットオフまでに報告され，また他の 2 件の有害事象はその PT 名が更新された。これら 11 件の有害事象のうち，1 件はニポカリマブ群で認められた末梢性浮腫であり，2 件はプラセボ群で認められた尿路感染であった。11 件の有害事象を集計に反映した結果，上述した事象のうちニポカリマブ群での末梢性浮腫の発現例数及び割合が更新され（11 例，11.2%），また両群での「感染症および寄生虫症」の発現例数及び割合が更新された（各群 42 例，42.9%）。これら 11 件の有害事象に，重篤，高度，特に注目すべき有害事象（AESI），又は治験薬の投与中止に至った事象はなく，これらがデータベースに追加されても全体的な安全性の結論に影響を及ぼすものではなかった。

M281-011 試験 OLE 期

M281-011 試験の OLE 期での曝露期間は，2023 年 11 月 17 日のカットオフまでに平均 41.85 週間であった。有害事象の発現割合は 81.0%（158/195 例）であり（表 2.5.5-3），二重盲検期のニポカリマブ群での有害事象発現割合と同程度であった。

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，上気道感染，及び重症筋無力症（各 11.8%，23 例），並びに COVID-19 及び尿路感染（各 10.3%，20 例）であった。高度の有害事象が 23 例（11.8%）に認められた。発現割合が 2%以上の高度の有害事象は，重症筋無力症（2.1%，4 例）であった。

M281-011 試験 OLE 期の 2024 年 3 月 31 日カットオフ（平均曝露期間 57.90 週間）及び 2024 年 8 月 23 日カットオフ（平均曝露期間 74.57 週間）での結果は先のカットオフ（2023 年 11 月 17 日）での結果と同様であった。

表 2.5.5-3 OLE 期での有害事象の概要

（MOM-M281-011 試験，安全性解析対象集団，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Placebo/ Nipocalimab	Nipocalimab/ Nipocalimab	Nipocalimab (OL)	All Nipocalimab
Analysis set: Safety (OL)	88	88	19	195
Avg duration of follow-up (weeks)	37.13	37.58	83.52	41.85
Subjects with 1 or more:				
AEs	71 (80.7%)	69 (78.4%)	18 (94.7%)	158 (81.0%)
Related AEs [a]	23 (26.1%)	30 (34.1%)	8 (42.1%)	61 (31.3%)
AEs leading to death [b]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (5.3%)	3 (1.5%)
Serious AEs	10 (11.4%)	16 (18.2%)	7 (36.8%)	33 (16.9%)
Related serious AEs	3 (3.4%)	1 (1.1%)	0	4 (2.1%)
AEs leading to temporary discontinuation of study treatment [e]	11 (12.5%)	10 (11.4%)	8 (42.1%)	29 (14.9%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment [d]	5 (5.7%)	0	3 (15.8%)	8 (4.1%)
AEs leading to termination of study participation	4 (4.5%)	1 (1.1%)	3 (15.8%)	8 (4.1%)
COVID-19 associated AEs [c]	9 (10.2%)	8 (9.1%)	8 (42.1%)	25 (12.8%)
COVID-19 associated serious AEs [c]	1 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term
[d] AEs leading to permanent discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG WITHDRAWN.
[e] AEs leading to temporary discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG INTERRUPTED.

[tsfae01o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae01o.r] 25MAR2024, 18:03

M281-004 試験

M281-004 試験のニポカリマブ併合群（54 例）で発現割合が 5%以上であった有害事象は，下痢，頭痛，上咽頭炎（各 6 例，11.1%），発疹（4 例，7.4%），背部痛，浮動性めまい，高血圧，筋骨格痛，末梢性浮腫（各 3 例，5.6%）であった。ニポカリマブが投与された被験者に発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。ニポカリマブの用量と全有害事象又は PT ごとの発現割合の間に関連性は認められなかった。

M281-004 試験でよく見られた有害事象の種類及び重症度は，投与レジメンの違い，曝露期間，及び M281-004 試験で被験者数が少ないことを考慮すると，M281-011 試験でよく見られた有害事象と一致していた。

M281-005 試験

M281-005 試験（37 例，平均投与期間 98.7 日）での発現割合が 10%以上であった有害事象は，血中免疫グロブリン G 減少（13.5%，5/37 例）及び末梢性浮腫（10.8%，4/37 例）であった。

M281-005 試験での結果は M281-011 試験での結果と矛盾するものではなかった。

2.5.5.2.1.2 小児 gMG 患者

MYG2001 試験コホート 1 の実薬投与期では，7 例全例に有害事象が発現し，いずれも軽度の事象であった。重篤な有害事象又は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。2 例以上に認められた有害事象は，上咽頭炎（3 例）及び COVID-19（2 例）であった。青年期の gMG 患者でのニポカリマブの安全性プロファイルに新たな懸念は認められず，忍容性は良好であり，M281-011 試験で認められたニポカリマブの安全性及び忍容性プロファイルと同様であった。

MYG2001 試験の長期継続投与期に移行したコホート 1 の 4 例のうち 3 例に有害事象が発現した。重篤な有害事象又は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。2 例以上に認められた有害事象は，インフルエンザ（2 例）であった。MYG2001 試験の長期安全性所見は，M281-011 試験の二重盲検期での所見と一致しており，追加の安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.2.2 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

成人及び小児の gMG 患者を対象とした 4 試験で認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象をそれぞれ表 2.5.5-4 及び表 2.5.5-5 に示す。

2.5.5.2.2.1 死亡

（2.7.4.2.2 項参照）

成人及び小児の gMG 患者を対象とした 4 試験で，成人 7 例の死亡が認められた。このうち 5 例はニポカリマブ投与を受けた被験者であり，2 例はプラセボ群の被験者であった。小児 gMG 患者の死亡は認められなかった（表 2.5.5-4）。

M281-011 試験の二重盲検期に，ニポカリマブ群の 1 例（重症筋無力症クリーゼ）及びプラセボ群の 2 例（心停止及び心筋梗塞が各 1 例）が死亡した。いずれの死亡も治験薬との関連はないと判断された。プラセボ群での死亡はいずれも MACE と判定された。

M281-011 試験の OLE 期に，3 例の死亡（血球貪食性リンパ組織球症，高血圧性心疾患，心肺停止が各 1 例）が認められた。血球貪食性リンパ組織球症は治験薬との関連があると判断され，他の 2 例は治験薬との関連はないと判断された。高血圧性心疾患及び心肺停止は MACE と判定された。なお，データカットオフ（2023 年 11 月 17 日）以降，次のデータカットオフ（2024 年 3 月 31 日）までに 1 例の死亡（心筋梗塞）が認められ，その次のデータカットオフ（2024 年 8 月 23 日）までにさらに 1 例の死亡（心不全）が認められた。

- 血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症）は，日本人被験者に発現したものであった。治験担当医師は，二重盲検期にプラセボが使用されていた場合にはニポカリマブは 4 回目の投与であったことから，治験薬との関連があると判断した（盲検解除後に当該被験者がプラセボ／ニポカリマブ群の被験者であったことが判明した）。MG に対する併用薬として，感染症を含む重篤な副作用に関する警告があるタクロリムスが当該被験者に投与されており，依頼者は，タクロリムス投与による EBV 再活性化が本事象の発現に関係していると考え，本事象と治験薬とは関連性がないと判断した。
- 高血圧性心疾患は，治験担当医師により治験薬との関連がないと判断された。本事象は MACE と判定された。当該被験者には，大動脈瘤，心房細動，及び高血圧などの関連する併存疾患があり，これらが死亡の一因となった可能性がある。
- 心肺停止は，治験担当医師により治験薬との関連がないと判断された。本事象は MACE と判定された。当該被験者には，高コレステロール血症，高血圧，及び 2 型糖尿病などの関連する併存疾患があり，これらが死亡の一因となった可能性がある。

M281-005 試験で 1 例の死亡（神経膠肉腫）が認められた。本事象は治験薬との関連性があると判断された。

- 神経膠肉腫は，治験担当医師により治験薬との関連性があると判断されたが，ニポカリマブが血液脳関門を通過するとは考えにくいこと及び本事象発現とニポカリマブの曝露の時間的関係から，治験依頼者は本事象と治験薬との関連性はないと判断した。

表 2.5.5-4 gMG 患者を対象とした試験で認められた死亡
（M281-011 試験，M281-004 試験，M281-005 試験，MYG2001 試験）

Study Phase/Period	Treatment	N	Deaths
MOM-M281-011			
DB Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	98	1 (1.0%)
	Placebo:	98	2 (2.0%)
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w:	195	3 (1.5%)
MOM-M281-004			
DB Period	Nipocalimab 5 mg/kg q4w:	14	0
	Nipocalimab 30 mg/kg q4w:	13	0
	Nipocalimab 60 mg/kg Single Dose:	13	0
	Nipocalimab 60 mg/kg q2w:	14	0
	Combined nipocalimab:	54	0
	Placebo:	14	0
MOM-M281-005			
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 30 mg/kg q4w for 8 weeks, 30 mg/kg q2w or q4w or 60 mg/kg q2w or q4w, thereafter:	37	1 (2.7%)
80202135MYG2001			
Active Treatment Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	7	0
Long-term Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w or 30 mg/kg q4w:	4	0

[tsfae01d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae01d.r] 25MAR2024, 18:03
[tsfae01o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae01o.r] 25MAR2024, 18:03
M281-004 CSR Attachment Table 14.3.1.1
[TSFAE01.RTF] [JNJ-80202135\M281_005\DBR_FINAL\RE_CSR\PROD\TSFAE01.SAS] 08SEP2021, 04:27
[tsfae01d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final2/re_csr/programs/tsfae01d.r] 19JUN2024, 08:53
[tsfae01o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final2/re_csr/programs/tsfae01o.r] 19JUN2024, 08:52

曝露期間で調整した 100 人年あたりの死亡率（2024 年 3 月 31 日カットオフデータに基づき算出）は，M281-011 試験の二重盲検期のニポカリマブ群では 2.31 例，OLE 期では 1.82 例，二重盲検期と OLE 期を合わせると 1.91 例であり，ニポカリマブの長期投与に伴って死亡リスクが高まることを示すエビデンスは認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix/TSFAE08EAIRMGDB, TSFAE08EAIRMGOL，TSFAE08EAIRZ）。2024 年 8 月 23 日カットオフデータに基づく死亡率も OLE 期で 100 人年あたり 1.78 例，二重盲検期と OLE 期を合わせて 1.85 例と，先のカットオフでの結果と同程度であった（5.3.5.1.2/Safety Update Report/TSFAE08EAIRMGOL_011, TSFAE08EAIRZ_011）。

MG 患者での年間の全死因死亡率は 1.5～5.7%と報告されている（Mevius 2023; Sobieszczuk 2022; Westerberg 2020）。申請者は，登録された臨床試験の情報を抽出するツールを用いて（Cepeda 2013），MG 患者を対象としたプラセボ対照試験のプラセボ群での死亡率を解析した。自己抗体陽性の MG 患者を対象とした完了した臨床試験 13 試験のプラセボ群での死亡率は，100 人年あたり 1.81（95% CI 0.42～7.41）例であった。また，6 カ月以上の臨床試験 5 試験での死亡率は 100 人年あたり 2.32（95% CI 0.40～12.36）例であった。以上より，M281-011 試験での曝露期間で調整した 100 人年あたりの死亡率は，公表論文で報告されている死亡率の範囲内であり，MG 患者を対象とした完了したプラセボ対照試験の結果から算出された死亡率と同程度であった。

2.5.5.2.2.2 その他の重篤な有害事象

（2.7.4.2.3 項参照）

M281-011 試験の二重盲検期での重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群（14.3%）よりもニポカリマブ群（9.2%）で低かった（表 2.5.5-5）。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，ニポカリマブ群では重症筋無力症（3 例）及び肺炎（2 例），プラセボ群では重症筋無力症（4 例）及び重症筋無力症クリーゼ（2 例）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象が，ニポカリマブ群の 1 例（耳帯状疱疹）及びプラセボ群の 1 例（虫垂炎）に認められた。

M281-011 試験の OLE 期での重篤な有害事象の発現割合は 16.9%であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，重症筋無力症（9 例），敗血症（3 例），並びに重症筋無力症クリーゼ，肺炎，気胸，及び肺塞栓症（各 2 例）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象が 4 例（肺炎が 2 例並びに蜂巣炎及び血球貪食性リンパ組織球症が各 1 例）に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現例数は二重盲検期と同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は，二重盲検期よりも OLE 期で高かったが，曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（2024 年 3 月 31 日カットオフデータに基づき算出）は二重盲検期のニポカリマブ群（21.89 例）と OLE 期（20.80 例）で同程度であった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix/TSFAE06EAIRMGDB，TSFAE06EAIRMGOL）。2024 年 8 月 23 日カットオフデータに基づく重篤な有害事象の発現率は OLE 期で 100 人年あたり 21.83 例であり先のカットオフでの結果と同程度であった（5.3.5.1.2/Safety Update Report/TSFAE06EAIRMGOL_011）。

M281-004 試験では，ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 群の 1 例（筋骨格痛）及びプラセボ群の 2 例（虚血性脳卒中及び重症筋無力症が各 1 例）に重篤な有害事象が認められた。

M281-005 試験では，重篤な有害事象が 5 例（13.5%）に認められた。その内訳は，重症筋無力症（2 例）並びに COVID-19 肺炎，神経膠肉腫，及びコロナウイルス感染（各 1 例）であった。

MYG2001 試験では，カットオフまでに重篤な有害事象は認められていない。

表 2.5.5-5 gMG 患者を対象とした試験で認められた重篤な有害事象
（M281-011 試験，M281-004 試験，M281-005 試験，MYG2001 試験）

Study Phase/Period	Treatment	N	Participants with at least 1 SAE
MOM-M281-011			
DB Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	98	9 (9.2%)
	Placebo:	98	14 (14.3%)
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w:	195	33 (16.9%)
MOM-M281-004			
DB Period	Nipocalimab 5 mg/kg q4w:	14	0
	Nipocalimab 30 mg/kg q4w:	13	1 (7.7%)
	Nipocalimab 60 mg/kg Single Dose:	13	0
	Nipocalimab 60 mg/kg q2w:	14	0
	Combined nipocalimab:	54	1 (1.9%)
	Placebo:	14	2 (14.3%)
MOM-M281-005			
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 30 mg/kg q4w for 8 weeks, 30 mg/kg q2w or q4w or 60 mg/kg q2w or q4w, thereafter:	37	5 (13.5%)
80202135MYG2001			
Active Treatment Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	7	0
Long-term Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w or 30 mg/kg q4w:	4	0

[tsfae01d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae01d.r] 25MAR2024, 18:03
[tsfae01o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae01o.r] 25MAR2024, 18:03
M281-004 CSR Attachment Table 14.3.1.1
[TSFAE01.RTF] [JNJ-80202135\M281_005\DBR_FINAL\RE_CSR\PROD\TSFAE01.SAS] 08SEP2021, 04:27
[tsfae01d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final2/re_csr/programs/tsfae01d.r] 19JUN2024, 08:53
[tsfae01o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final2/re_csr/programs/tsfae01o.r] 19JUN2024, 08:52

2.5.5.2.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

（2.7.4.2.4 項参照）

M281-011 試験の二重盲検期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群（5.1%）とプラセボ群（7.1%）とで同程度であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，重症筋無力症（ニポカリマブ群及びプラセボ群で各 2 例）であった。

M281-011 試験の OLE 期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.1%であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，重症筋無力症（2 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，OLE 期と二重盲検期とで同程度であった。

M281-004 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象が，プラセボ群の 2 例（いずれも重症筋無力症）で認められ，ニポカリマブ群では認められなかった。

M281-005 試験及び MYG2001 試験では，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。

2.5.5.3 器官別の評価

ニポカリマブの作用機序，薬理学的分類，及び薬理学的特性並びに対象集団を考慮し，標準的な安全性評価項目に加えて，いくつかの特定のパラメータを AESI 又は臨床的に重要な有害事象として評価した。

いずれのカテゴリーでも，ほとんどの有害事象は重篤又は高度ではなく，多くの事象は成人で認められたものであった。M281-011 試験の二重盲検期では，各 AESI・臨床的に重要な有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群とプラセボ群とで同程度であった。

2.5.5.3.1 感染症

［2.7.4.2.5.1（1）項参照］

ニポカリマブの作用機序に基づくと，血清 IgG 濃度の低下が予想され，理論上はこれに伴う新たな感染症又は感染症の重症化が予想される。そこで，重度又は抗感染症薬の静脈内投与若しくは侵襲的介入を必要とする感染症（以下，「感染症」）を AESI として評価した。

M281-011 試験の二重盲検期での「感染症」の発現割合は，ニポカリマブ群（3.1%，3 例）とプラセボ群（4.1%，4 例）とで同程度であった。2 例以上に認められた「感染症」は，ニポカリマブ群での肺炎（3 例）であった。「感染症」のうち，ニポカリマブ群で認められた肺炎 2 例及び細菌性肺炎 1 例，並びにプラセボ群で認められた虫垂炎，敗血症，及びサルモネラ菌性胃腸炎の各 1 例は，重篤と判断された。また，ニポカリマブ群で認められた肺炎及び細菌性肺炎の各 1 例，並びにプラセボ群で認められた敗血症，COVID-19，及びサルモネラ菌性胃腸炎の各 1 例は，高度の事象と判断された。プラセボ群で認められた虫垂炎及び敗血症の各 1 例は，治験薬の投与中止に至った。

M281-011 試験の OLE 期では，「感染症」が 8 例（4.1%）に認められ，いずれも重篤と判断された。2 例以上に認められた「感染症」は，敗血症（3 例）及び肺炎（2 例）であった。高度の「感染症」が 5 例に認められた。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症」の発現率（2024 年 3 月 31 日カットオフデータに基づき算出）は，二重盲検期のニポカリマブ群では 7.04 例，OLE 期では 4.22 例であり，ニポカリマブの長期投与に伴って「感染症」のリスクが高まることを示すエビデンスは，本試験では認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix/TSFAEINFEAIRMGDB，TSFAEINFEAIRMGOL）。2024 年 8 月 23 日カットオフデータに基づく「感染症」の発現率は OLE 期で 100 人年あたり 4.76 例であり先のカットオフでの結果と同程度であった（5.3.5.1.2/Safety Update Report/TSFAEINFEAIRMGOL_011）。

事後解析によると，M281-011 試験の二重盲検期にニポカリマブを投与された血清中 IgG 濃度が 3 g/L 以下の被験者と 3 g/L 超の被験者との間で，「感染症」の発現割合，発現事象の種類，及び重症度に差は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE99MGDB）。

M281-005 試験では，「感染症」が 2 例（5.4%，COVID-19 肺炎及びコロナウイルス感染が各 1 例）に認められた。

M281-004 試験及び MYG2001 試験では「感染症」は認められなかった。

2.5.5.3.2 潜伏ウイルスの活性化及び日和見感染

［2.7.4.2.5.2（5）及び（6）項参照］

ニポカリマブは血清中 IgG 濃度を低下させるため，理論的には感染症及び潜伏ウイルス活性化のリスクが生じると考えられた。そこで，潜伏ウイルスの活性化及び日和見感染を臨床的に重要な有害事象として評価した。

潜伏ウイルスの活性化

M281-011 試験の二重盲検期では，潜伏ウイルスの活性化に関連する可能性のある事象がニポカリマブ群の 6 例（6.1%）及びプラセボ群の 2 例（2.0%）に発現した。ニポカリマブ群の 1 例に認められた耳帯状疱疹は，重篤かつ高度な有害事象と判断された。これらの事象のうち，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

M281-011 試験の OLE 期では，潜伏ウイルスの活性化に関連する可能性のある事象が 10 例（5.1%）に認められた。2 例以上に認められた事象は，口腔ヘルペス（4 例，2.1%）及び帯状疱疹（3 例，1.5%）であった。重篤，高度，又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

M281-004 試験では，潜伏ウイルスの活性化に関連する可能性のある事象がニポカリマブ併合群の 2 例（いずれも帯状疱疹）に認められた。いずれも，重篤，高度，又は治験薬の投与中止に至った事象ではなかった。

M281-005 試験では，潜伏ウイルスの活性化に関連する可能性のある事象が 2 例（帯状疱疹及び口腔ヘルペスが各 1 例）に認められた。いずれの事象も，重篤，高度，又は治験薬の投与中止に至った事象ではなかった。

MYG2001 試験では，潜伏ウイルスの活性化に関連する可能性のある事象は認められなかった。

日和見感染

M281-011 試験の二重盲検期にニポカリマブ群の 1 例（1.0%）に日和見感染（耳帯状疱疹）が認められた。本事象は潜伏ウイルスの活性化に関連する可能性のある事象と判断された事象と同一である。

M281-011 試験の OLE 期に 1 例（0.5%）に日和見感染（ヘルペス眼感染）が認められた。本事象は，軽度かつ非重篤であった。

他の試験では日和見感染は認められなかった。gMG 患者を対象とした臨床試験では，内臓，播種性，及び多神経分節性帯状疱疹は認められなかった。

2.5.5.3.3 アナフィラキシー反応，血清病様反応，及びその他の過敏症反応

［2.7.4.2.5.2（2）項参照］

ニポカリマブなどのモノクローナル抗体による治療では，抗薬物抗体が発現する可能性がある。モノクローナル抗体はタンパク質であり，タンパク質に対する抗体を発現した患者では，アナフィラキシー反応，血清病様反応，及びその他の過敏症反応，又は注入に伴う反応（2.5.5.3.4 項）及び注入部位反応（2.5.5.3.5 項）が発現しやすい。そこで，これらを臨床的に重要な有害事象として評価した。

ニポカリマブを投与された被験者にアナフィラキシー反応又は血清病様反応は認められなかった。また，発疹及び蕁麻疹等の過敏症反応のほとんどは軽度又は中等度であった。

アナフィラキシー反応及び血清病様反応

M281-011 試験の二重盲検期にプラセボ群の 1 例にアナフィラキシー反応が認められた。gMG 患者を対象とした 4 試験では，ニポカリマブの投与を受けた被験者にアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。

過敏症反応

M281-011 試験の二重盲検期では，過敏症反応がニポカリマブ群の 8 例（8.2%）及びプラセボ群の 7 例（7.1%）に認められた。ニポカリマブ群の 2 例以上に認められた過敏症反応は，蕁麻疹（2 例）であった。

M281-011 試験の OLE 期では，過敏症反応が 22 例（11.3%）に認められた。2 例以上に認められた過敏症反応は，蕁麻疹（5 例），発疹（4 例），並びに過敏症及び眼瞼腫脹（各 2 例）であった。

M281-004 試験では，ニポカリマブ併合群で過敏症反応が 5 例（9.3%）に認められた。

M281-005 試験では，過敏症反応が 1 例（2.7%，斑状丘疹状皮疹）に認められた。

MYG2001 試験では，過敏症反応が実薬投与期に 1 例（14.3%，顔面浮腫）及び長期継続投与期に 1 例（25.0%，発疹）に認められた。

2.5.5.3.4 注入に伴う反応

［2.7.4.2.5.2（1）項参照］

治験担当医師が注入に伴う反応であり治験薬と関連性があると判断した事象を集計した。ただし，M281-004 試験及び M281-005 試験では，臨床レビューにより注入に伴う反応か否かを判断した。いずれの注入に伴う反応も，非重篤で，軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止には至らなかった。

M281-011 試験の二重盲検期には，ニポカリマブ群の 10 例（10.2%），プラセボ群の 11 例（11.2%）に注入に伴う反応が認められた。2 例以上に認められた注入に伴う反応は，頭痛（ニポカリマブ群 3 例，プラセボ群 7 例）であった。

M281-011 試験の OLE 期には，9 例（4.6%）に注入に伴う反応が認められた。2 例以上に認められた注入に伴う反応は，紅斑及び疲労（各 2 例，1.0%）であった。

M281-004 試験では，ニポカリマブ併合群の 4 例（7.4%）に注入に伴う反応（頭痛 2 例，浮動性めまい，悪心，嘔吐各 1 例）が認められ，プラセボ群では認められなかった。ニポカリマブの用量と注入に伴う反応の発現割合に明らかな関連は認められなかった。

M281-005 試験及び MYG2001 試験では，注入に伴う反応は認められなかった。

2.5.5.3.5 注入部位反応

［2.7.4.2.5.2（1）項参照］

M281-011 試験の二重盲検期での注入部位反応の発現割合は，投与群間で同程度であった［ニポカリマブ群 2 例（2.0%），プラセボ群 1 例（1.0%）］。

M281-011 試験の OLE 期には，7 例（3.6%）に注入部位反応が認められた。

M281-004 試験では，ニポカリマブ 60 mg/kg 単回投与群の 1 例に注入部位反応（注入部位疼痛）が認められた。

M281-005 試験では注入部位反応は認められなかった。

MYG2001 試験では，長期継続投与期で 1 例に注入部位反応（注射部位腫脹）が認められた。

2.5.5.3.6 低アルブミン血症

［2.7.4.2.5.1（2）及び 2.7.4.3.1 項参照］

ニポカリマブの作用機序及びアルブミン代謝での FcRn の役割を考慮し，低アルブミン血症を AESI として評価した。M281-011 試験では，アルブミンの血清中濃度が事前に設定した閾値（20 g/L）を下回った場合に，治験実施医療機関及び治験依頼者に通知することとした。

gMG 患者を対象とした 4 試験では，低アルブミン血症は認められなかった。

M281-011 試験の二重盲検期には，ニポカリマブ群でアルブミンの減少が認められた［ベースライン値からの平均変化率（SD）は Week 2 で-8.4（-5.27）%，Week 24 で-7.2（-5.37）%］。アルブミン値が正常範囲を下回った被験者は認められなかった。

M281-011 試験の OLE 期で認められた平均アルブミン値の変化（減少）率は，二重盲検期でニポカリマブを投与された被験者で認められた変化率と同程度であった。M281-011 試験を通して，末梢性浮腫が認められた被験者を含む全ての被験者で血中アルブミン値の異常は認められなかった。

M281-004 試験では，高用量のニポカリマブ群で用量依存的なアルブミンの減少が認められた。

M281-005 試験では，ベースライン後の値が 1 つ以上ある被験者 36 例中 2 例（5.6%）で，ベースライン時の正常範囲内からベースライン後の評価時に正常下限（35 g/L）未満となる変動が認められたが，全被験者でアルブミン値は 20 g/L 以上のままであった。

MYG2001 試験では，カットオフ日までにアルブミン値が 20 g/L を下回った被験者は認められず，アルブミン値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。また，アルブミン値が正常範囲の下限を下回った被験者は認められなかった。

2.5.5.3.7 脂質増加

［2.7.4.2.5.2（3）及び 2.7.4.3.2 項参照］

ニポカリマブの第 2 相試験及びニポカリマブと同じ薬理学的分類の他の FcRn 阻害薬で総コレステロール及び LDL コレステロール値の上昇が報告されている（Antozzi 2024; Ward 2022）。脂質の変化並びにそれに伴う総コレステロール及び LDL コレステロール値の上昇は心血管疾患のリスク上昇と関連することから，臨床検査での脂質の変化及びそれに伴う脂質増加に関連する有害事象並びに MACE（2.5.5.3.8 項）を臨床的に重要な有害事象として評価した。

M281-011 試験二重盲検期

治験実施計画書に従い，脂質値が事前に設定した閾値［Friedwald 式により算出した LDL コレステロールが 190 mg/dL（4.9 mmol/L）以上又はトリグリセリドが 500 mg/dL（5.65 mmol/L）

超］に該当した場合を除き，盲検化への影響を最小限に抑えるために，治験実施医療機関及び治験依頼者に対して脂質値を盲検化した。このため，治験担当医師が報告した脂質値に関連する有害事象（脂質異常症又は高脂血症など）の発現割合は，臨床検査値の変化を完全には反映していない可能性がある。

M281-011 試験の二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者では，空腹時総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールの増加が認められた。HDL コレステロール及び LDL コレステロールの増加は Week 4 から認められ，Week 4 以降は減少し，Week 24 までにプラトーとなった。

- 脂質増加に関連する有害事象は，ニポカリマブ群の 3 例（3.1%）及びプラセボ群の 3 例（3.1%）で報告された。ニポカリマブ群で報告された脂質増加に関連する有害事象のうち，重篤，高度，又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- Week 4 での総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールのベースラインからの平均変化量（SD）は，ニポカリマブ群でそれぞれ 0.624（0.5489），0.178（0.2859），及び 0.391（0.4442）mmol/L であり，プラセボ群でそれぞれ-0.109（0.6714），-0.075（0.2601），及び 0.028（0.5359）mmol/L であった。
- Week 24 での総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールのベースラインからの平均変化量（SD）は，ニポカリマブ群でそれぞれ 0.372（0.9086），0.117（0.3419），及び 0.193（0.7422）mmol/L であり，プラセボ群でそれぞれ-0.266（0.6901），-0.055（0.2848），及び-0.127（0.4986）mmol/L であった。
- 総コレステロールだけでなく HDL コレステロールも増加したため，ニポカリマブ群の総コレステロール／HDL コレステロール比の平均値は，24 週間の二重盲検期を通して 4 未満と安定しており［5 未満は心血管イベントのリスクが低いことを示す（Millán 2009）］，Week 24 ではプラセボ群と同程度であった［総コレステロール／HDL コレステロール比の平均値（SD）：ニポカリマブ群 3.613（1.3614），プラセボ群 3.545（1.2072）］。
- 二重盲検期のいずれかの時点で，空腹時 LDL コレステロールの顕著な異常（4.1 mmol/L 以上）が認められた被験者の割合は，ニポカリマブ群で 22.7%，プラセボ群で 10.3%であった。

さらに，成人での血中コレステロール高値に関する Adult Treatment Panel III ガイドライン（Expert Panel 2001）での定義に基づき，LDL コレステロール値が 160 mg/dL 以上 190 mg/dL 未満（4.1 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 未満）の場合を冠動脈性心疾患の高リスク，190 mg/dL（4.9 mmol/L）以上の場合を超高リスクと分類した。ニポカリマブ群で一部の被験者が低リスクに移行したものの，Week 24 及び二重盲検期のいずれかの時点で，プラセボ群と比較してニポカリマブ群で多くの被験者が高リスク群に移行した（表 2.5.5-6）。

- Week 24 に LDL コレステロール値が 4.1 mmol/L 以上であった被験者の割合は，ニポカリマブ群で 22.7%（17/75 例），プラセボ群で 10.7%（8/75 例）であった。このうち，ニポカリマブ群の 10 例及びプラセボ群の 5 例はベースライン時にすでに LDL コレステロール値が

4.1 mmol/L 以上であった。ベースライン時の LDL コレステロール値が 4.9 mmol/L 以上であった被験者は集計に含めなかった。

表 2.5.5-6 LDL コレステロール値のシフトテーブル
（MOM-M281-011 試験，安全性解析対象集団，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

		Baseline			
	Total	<3.4 mmol/L (130 mg/dL)	3.4 mmol/L (130 mg/dL) to <4.1 mmol/L (160 mg/dL)	4.1 mmol/L (160 mg/dL) to <4.9 mmol/L (190 mg/dL)	>= 4.9 mmol/L (190 mg/dL)
Analysis set: Safety (DB)	196				
Placebo	98				
Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	98				
Placebo					
DB Week 24	77				
<3.4 mmol/L (130 mg/dL)		45	7	2	0
3.4 mmol/L (130 mg/dL) to <4.1 mmol/L (160 mg/dL)		3	7	3	0
4.1 mmol/L (160 mg/dL) to <4.9 mmol/L (190 mg/dL)		0	3	3	0
>= 4.9 mmol/L (190 mg/dL)		0	0	2	2
Any time	97				
<3.4 mmol/L (130 mg/dL)		50	4	0	0
3.4 mmol/L (130 mg/dL) to <4.1 mmol/L (160 mg/dL)		10	8	1	0
4.1 mmol/L (160 mg/dL) to <4.9 mmol/L (190 mg/dL)		1	8	7	0
>= 4.9 mmol/L (190 mg/dL)		0	1	4	3
Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w					
DB Week 24	78				
<3.4 mmol/L (130 mg/dL)		35	6	2	0
3.4 mmol/L (130 mg/dL) to <4.1 mmol/L (160 mg/dL)		9	5	1	0
4.1 mmol/L (160 mg/dL) to <4.9 mmol/L (190 mg/dL)		1	6	4	0
>= 4.9 mmol/L (190 mg/dL)		0	0	6	3
Any time	96				
<3.4 mmol/L (130 mg/dL)		42	0	0	0
3.4 mmol/L (130 mg/dL) to <4.1 mmol/L (160 mg/dL)		14	3	0	0
4.1 mmol/L (160 mg/dL) to <4.9 mmol/L (190 mg/dL)		4	15	5	0
>= 4.9 mmol/L (190 mg/dL)		0	2	8	3

Adapted from: [tsflablip04d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsflablip04d.r] 03APR2024, 20:26

ニポカリマブ群の被験者を対象とした脂質濃度の解析では，二重盲検期に脂質修飾薬を投与されていた被験者で，脂質修飾薬を投与されていなかった被験者よりも LDL コレステロールが速やかに減少したことが示された。

M281-011 試験 OLE 期

プラセボからニポカリマブに切り替えた被験者では，二重盲検期のニポカリマブ群と同様に LDL コレステロールの変動が認められた。二重盲検期から継続してニポカリマブの投与を受けた被験者では，OLE 期でも LDL コレステロールはプラトーのままであった。

空腹時 LDL コレステロールの顕著な異常（4.1 mmol/L 以上）が認められた被験者の割合は，20.7%であった。

OLE 期では，脂質増加に関連する有害事象が 17 例（8.7%）に認められた。PT ごとでは，高脂血症（7 例，3.6%）が最も多く，次いで低比重リポ蛋白増加（5 例，2.6%）が多く認められた。

また，OLE 期に発現した脂質増加に関連する有害事象で，重篤，高度，又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

OLE 期に MACE と判定された事象が発現した 3 例に空腹時 LDL コレステロールの顕著な異常は認められなかった。M281-011 試験からは，ニポカリマブを投与された被験者での心血管イベントのリスク増加を示すエビデンスは得られなかった。

MYG2001 試験

青年期の gMG 患者でも，総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールの同様の増加が認められた。ニポカリマブ投与後，実薬投与期の初期にこれらの空腹時脂質が増加し，その後減少して Week 24 に安定した。総コレステロールだけでなく HDL コレステロールも同様に増加したため，総コレステロール／HDL コレステロール比は実薬投与期を通して 3 未満と安定していた［Week 24 時点の総コレステロール／HDL コレステロール比の平均値（SD）：2.460（0.4283），ベースラインからの平均変化率（SD）：-0.323%（9.1246）］。

脂質増加に関連する有害事象が，実薬投与期には 2 例（血中コレステロール増加及び高コレステロール血症が各 1 例）に，長期継続投与期には 1 例（低比重リポ蛋白増加）に認められた。

2.5.5.3.8 MACE

［2.7.4.2.5.2（4）項参照］

MACE は事前に規定した PT に基づき，外部の事象判定委員会が評価した。

M281-011 試験の二重盲検期及び M281-004 試験のニポカリマブ群に MACE は認められなかった。M281-011 試験の二重盲検期のプラセボ群で 3 件（心停止，心筋梗塞，及び心筋虚血）の MACE が認められ，このうち 2 件（心停止及び心筋梗塞）は死亡に至った。M281-004 試験のプラセボ群で 1 件の MACE（虚血性脳卒中）が認められた。

M281-011 試験の OLE 期では，MACE が 3 例（男性 2 例，女性 1 例）に 4 件認められ，このうち 2 例は死亡に至った。いずれの被験者も高齢（平均 78 歳）であり，関連する併存疾患［高血圧（3 例），心房細動及び 2 型糖尿病（各 2 例），冠動脈疾患（1 例）］を有していた。顕著な LDL コレステロール異常値を示した被験者はいなかった。

MYG2001 試験では MACE は認められなかった。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの MACE 発現率［二重盲検期のニポカリマブ群で 0 例，プラセボ群で 6.98 例，OLE 期で 1.38 例（2024 年 3 月 31 日カットオフ）］を考慮すると，ニポカリマブの長期投与に伴って MACE のリスクが高まることを示すエビデンスは認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix/TSFAEMACEEAIRMGDB，TSFAEMACEEAIRMGOL）。2024 年 8 月 23 日カットオフデータに基づく MACE の発現率は OLE 期で 100 人年あたり 1.43 例であり先のカットオフでの結果と同程度であった（5.3.5.1.2/Safety Update Report/TSFAEMACEEAIRMGOL_011）。

gMG 患者での MACE 発現の状況をさらに説明するため，米国の 5 つの健康保険請求データベースを解析した。M281-011 試験の組入れ基準にならって試験対象集団をデザインし，発現率を M281-011 試験と同じ年齢・性別分布を有する集団に標準化した。gMG と診断された時点で MACE の発現リスクがある患者は，データベース全体で 2084～16721 例であった。gMG 又は

MACE の定義の誤分類の可能性や集団間のリスク因子の差などいくつかの限界はあるが，本解析では，gMG 患者の追跡調査 1000 人年あたり 32.3～67.5 件の MACE イベントが発現すると予測されることが示された（5.3.5.3.1/ISS/Real World Evidence Report）。これは M281-011 試験でニポカリマブの投与を受けた被験者で 2024 年 3 月 31 日までに二重盲検期及び OLE 期を通じて報告された 1000 人年あたりの MACE イベント 11.5 件よりも高い（5.3.5.3.1/ISS/Appendix/TSFAEMACEEAIRZ）。

2.5.5.3.9 MG の悪化

［2.7.4.2.5.2（7）項参照］

gMG の臨床経過に基づき MG の悪化が予測されるため，MG の悪化を臨床的に重要な有害事象として評価した。

M281-011 試験の二重盲検期では，ニポカリマブ群の 12 例（12.2%）及びプラセボ群の 13 例（13.3%）に MG の悪化が認められた。高度な重症筋無力症（PT）がプラセボ群の 4 例（4.1%）に認められ，ニポカリマブ群では認められなかった。高度な重症筋無力症クリーゼがニポカリマブ群の 1 例（1.0%，当該被験者は死亡に至った）及びプラセボ群の 2 例（2.0%）に認められた。

M281-011 試験の OLE 期では，24 例（12.3%）に MG の悪化［重症筋無力症（PT）23 例（11.8%）及び重症筋無力症クリーゼ 2 例（1.0%）］が認められた。

M281-004 試験では，ニポカリマブ 5 mg/kg Q4W 群の 1 例（1.9%）に MG の悪化が認められた。本事象は，非重篤かつ軽度であり，治験薬の投与中止には至らなかった。

M281-005 試験では，MG の悪化が 3 例（8.1%）に認められた。このうち 2 件は重篤であり，1 件は高度な事象であった。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。

MYG2001 試験では，実薬投与期には MG の悪化は認められなかった。長期継続投与期に MG の悪化が 1 例に認められた。本事象は非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。

2.5.5.3.10 他の安全性に関する所見

（2.7.4.3.3～2.7.4.3.5，2.7.4.4，及び 2.7.4.6.6 項参照）

自殺念慮又は自殺行為に関して，臨床的に注目すべき所見は認められなかった。また，乱用に関連する可能性のある事象の臨床評価では，ニポカリマブ群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

gMG 患者を対象とした試験で，臨床検査値・バイタルサイン・心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Hy’s law に該当する肝機能異常は認められなかった。

2.5.5.4 部分集団での安全性

2.5.5.4.1 日本人集団

（2.7.4.6.1.1 項参照）

M281-011 試験二重盲検期

安全性解析対象集団の日本人集団は 17 例（ニポカリマブ群 6 例，プラセボ群 11 例）であり，二重盲検期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，ニポカリマブ群で 22.1（2～22）週，プラセボ群で 22.1（6～22）週であった。

M281-011 試験の二重盲検期に全ての日本人被験者に有害事象が発現した。二重盲検期で各群 2 例以上に認められた有害事象は，ニポカリマブ群で，齲歯及び重症筋無力症（各 2 例，33.3%），プラセボ群で，重症筋無力症，頭痛，関節痛，及び動悸（各 2 例，18.2%）であった。プラセボ群で認められた重症筋無力症及びアナフィラキシーショック（各 1 例）を除き，二重盲検期に発現した有害事象は，いずれも軽度又は中等度であった。

死亡は認められず，重篤な有害事象がニポカリマブ群の 3 例（重症筋無力症及び眼瞼痛が発現した 1 例，重症筋無力症が発現した 1 例，痔出血が発現した 1 例）及びプラセボ群の 2 例（重症筋無力症，心筋虚血，アナフィラキシーショック，及びコロナウイルス感染が発現した 1 例，貧血及び腺癌が発現した 1 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象はいずれも認められなかった。臨床的に重要な有害事象が，ニポカリマブ群の 2 例（33.3%，MG の悪化 2 例，グルココルチコイド毒性関連事象 1 例）及びプラセボ群の 7 例（63.6%，グルココルチコイド毒性関連事象 4 例，MG の悪化及び注入に伴う反応各 2 例，MACE，アナフィラキシー反応，過敏症反応，及び乱用関連事象各 1 例）に認められた。

アルブミン値が著しい異常値（20 g/L 未満）を示した被験者はいなかった。ニポカリマブ投与後に，空腹時総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールが増加したが，全体集団と同様に，HDL コレステロールも増加したため，ニポカリマブ群の総コレステロール／HDL コレステロール比の平均値は 24 週間の二重盲検期を通して 4 未満を維持し，Week 24 でプラセボ群と同程度であった。血液生化学検査値，血液学的検査値，バイタルサイン，及び心電図に，臨床的に意味のある異常な傾向はみられなかった。

M281-011 試験 OLE 期

安全性解析対象集団の日本人集団は 15 例であった。全ニポカリマブ解析対象集団の日本人集団 16 例での二重盲検期及び OLE 期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 39.0（8～98）週であった。

M281-011 試験の OLE 期にも全ての日本人被験者に有害事象が発現した。2 例以上に認められた有害事象は，上咽頭炎（5 例，33.3%），背部痛（3 例，20.0%），並びにそう痒症，上腹部痛，下痢，末梢性浮腫，発熱，重症筋無力症，及び耳鳴（各 2 例，13.3%）であった。OLE 期に発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象が 1 例（血球貪食性リンパ組織球症）に認められた。

日本人被験者 1 例に死亡に至った有害事象（血球貪食性リンパ組織球症）が認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との関連があると判断された（2.5.5.2.2.1 項参照）。重篤な有害事象が 4 例（重症筋無力症が 2 例，血球貪食性リンパ組織球症，蜂巣炎，及び背部痛が各 1 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例（血球貪食性リンパ組織球症及び蜂巣炎が各 1 例）に認められた。特に注目すべき有害事象が 1 例（感染症：蜂巣炎）に認められた。臨床的に重要な有害事象が，9 例（グルココルチコイド毒性関連事象 5 例，過敏症反応 4 例，高脂血症 2 例，MG の悪化 2 例，注入に伴う反応 1 例）に認められた。

アルブミン値が著しい異常値（20 g/L 未満）を示した被験者はいなかった。OLE 期では，プラセボ／ニポカリマブ群の被験者での空腹時総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールは，ニポカリマブ／ニポカリマブ群の被験者と同様の変化を示した。血液生化学検査値，血液学的検査値，バイタルサイン，及び心電図に，臨床的に意味のある異常な傾向はみられなかった。

以上，日本人特有の安全性上の懸念は示唆されておらず，日本人被験者と外国人被験者との間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.5.5.4.2 血清自己抗体陰性の被験者

（2.7.4.6.1.2 項参照）

M281-011 試験の二重盲検期のニポカリマブ群で，血清自己抗体陽性又は陰性の被験者集団のいずれかで発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.5.5-7 に示す。

有害事象の発現割合は，血清自己抗体陰性の被験者集団（85.7%，18/21 例）と血清自己抗体陽性の被験者集団（80.5%，62/77 例）で同程度であった。

血清自己抗体陰性の被験者に特有の安全性上の懸念は示唆されなかった。

表 2.5.5-7 血清自己抗体陽性及び陰性被験者別の発現割合 10%以上の有害事象
（MOM-M281-011 試験，安全性解析対象集団，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Autoantibody positive/negative	
	Total	Seronegative	Seropositive
Analysis set: Safety (DB)	98	21	77
Avg duration of follow-up (weeks)	22.99	22.48	23.13
Avg exposure (number of administrations)	10.87	10.33	11.01
Subjects with 1 or more AEs	80 (81.6%)	18 (85.7%)	62 (80.5%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	42 (42.9%)	9 (42.9%)	33 (42.9%)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (11.2%)	2 (9.5%)	9 (11.7%)
上咽頭炎	9 (9.2%)	3 (14.3%)	6 (7.8%)
神経系障害	37 (37.8%)	6 (28.6%)	31 (40.3%)
頭痛	14 (14.3%)	0	14 (18.2%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	3 (14.3%)	9 (11.7%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (27.6%)	3 (14.3%)	24 (31.2%)
筋痙縮	12 (12.2%)	0	12 (15.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (24.5%)	2 (9.5%)	22 (28.6%)
末梢性浮腫	10 (10.2%)	1 (4.8%)	9 (11.7%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Adapted from: [tsfae16d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae16d.r] 25MAR2024, 18:03

2.5.5.5　投与量，投与期間と有害事象との関連性

2.5.5.5.1　30 mg/kg Q4W 投与

（2.7.4.1.2.1，2.7.4.1.3.1，2.7.4.2，2.7.4.3.1，2.7.4.3.2 項参照）

M281-011 試験の OLE 期に 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者は 25 例であった。これらの被験者での有害事象の発現割合は，15 mg/kg Q2W 投与を受けていた期間に 96.0%（24/25 例），30 mg/kg Q4W 投与を受けていた期間に 76.0%（19/25 例）であり，30 mg/kg Q4W 投与中に有害事象の発現割合が増加することはなく，30 mg/kg Q4W 投与への変更前と比較して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の発現割合も同様であった（表 2.5.5-8）。

表 2.5.5-8 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者での 30 mg/kg Q4W への変更前後の有害事象の概要（MOM-M281-011 試験，Q4W 安全性解析対象集団，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	15mg/kg Q2W	30mg/kg Q4W
Analysis set: Q4W Safety Analysis Set	25	25
Avg duration of follow-up (weeks)	18.07	21.01
Subjects with 1 or more:		
AEs	24 (96.0%)	19 (76.0%)
Related AEs [a]	12 (48.0%)	5 (20.0%)
AEs leading to death [b]	0	0
Serious AEs	3 (12.0%)	1 (4.0%)
Related serious AEs	0	0
AEs leading to temporary discontinuation of study treatment [e]	5 (20.0%)	1 (4.0%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment [d]	0	0
AEs leading to termination of study participation	0	0
COVID-19 associated AEs [c]	3 (12.0%)	3 (12.0%)
COVID-19 associated serious AEs [c]	0	0

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term
[d] AEs leading to permanent discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG WITHDRAWN.
[e] AEs leading to temporary discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG INTERRUPTED.
Note: For 15 mg/kg Q2W, AEs onset before first dose of Q4W were included. AEs onset during the first 3 months in open label period were excluded. For 30 mg/kg Q4W, AEs onset prior to the start of subsequent 15 mg/kg Q2W were included. Duration of follow up is calculated as date of first Q4W administration – date of first Q2W administration in OLE Phase + 1)/7 – 12 for 15 mg/kg Q2W and date of first Q2W re-administration – date of first Q4W administration + 1)/7 for 30 mg/kg Q4W.

[tsfae01q4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45

M281-011 試験の OLE 期に 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者 25 例のうち 20 例で 30 mg/kg Q4W 投与後のアルブミン及びコレステロールの測定結果が得られた。

15 mg/kg Q2W 投与及び 30 mg/kg Q4W 投与を受けていたいずれの期間にもアルブミン値が正常範囲の下限（33 g/L）未満となった被験者は認められなかった（表 2.5.5-9）。

15 mg/kg Q2W 投与を受けていた期間と 30 mg/kg Q4W 投与を受けていた期間とで，総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールの平均値は同程度であった（表 2.5.5-10）。

30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者に特有の安全性上の懸念は示唆されなかった。

表 2.5.5-9 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者での 30 mg/kg Q4W 変更前後のアルブミン値

（MOM-M281-011 試験，Q4W 安全性解析対象集団，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Measured Value							Percent Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Med	Min	Max	Base Mean	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Analysis set: Q4W Safety	25												
Avg duration of follow-up (weeks)	11.80												
Albumin (g/L)													
Pre 30mg/kg Q4W	25	41.56	2.068	41.33	37.3	45.3	44.48 (3.318)	25	-6.23	6.342	-7.25	-13.9	14.8
Post 30mg/kg Q4W	20	42.52	2.210	43.00	38.0	46.5	44.05 (3.236)	20	-3.12	7.166	-5.10	-10.9	19.4

Note: N for measured value is the number of subjects with a non-missing value for the lab test at the specified time point. N for percent change from baseline is the number of subjects with non-missing values at both baseline and the postbaseline time point. Pre Q4W is based on the average of 3 visits before initiation of Q4W administration. Post 30mg/kg Q4W is based on the average of all visits after initiation of Q4W administration prior to the start of subsequent 15 mg/kg Q2W.
Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[tsflabalb01zq4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45

表 2.5.5-10 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者での 30 mg/kg Q4W 変更前後のコレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール，及びトリグリセリド値（MOM-M281-011 試験，Q4W 安全性解析対象集団，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Measured Value							Percent Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Med	Min	Max	Base Mean	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Analysis set: Q4W Safety	25												
Avg duration of follow-up (weeks)	11.80												
CHOL/HDL ratio													
Pre 30mg/kg Q4W	25	3.49	1.300	3.07	1.9	7.1	3.49 (1.441)	25	1.39	9.951	-0.73	-10.8	24.1
Post 30mg/kg Q4W	20	3.64	1.328	3.55	2.1	5.9	3.71 (1.526)	20	0.21	15.661	-1.73	-28.9	36.4
Cholesterol (mmol/L)													
Pre 30mg/kg Q4W	25	5.63	1.376	5.68	3.1	8.7	5.32 (1.090)	25	5.43	11.454	2.43	-15.2	31.4
Post 30mg/kg Q4W	20	5.18	1.287	4.95	3.3	7.8	5.18 (1.155)	20	0.23	11.595	1.63	-31.3	20.2
HDL Cholesterol (mmol/L)													
Pre 30mg/kg Q4W	25	1.82	0.751	1.88	0.8	3.9	1.73 (0.673)	25	5.42	12.228	4.27	-12.7	43.2
Post 30mg/kg Q4W	20	1.60	0.671	1.56	0.8	3.5	1.58 (0.636)	20	1.40	12.322	1.00	-23.8	31.7
LDL Cholesterol (mmol/L)													
Pre 30mg/kg Q4W	25	3.07	0.996	3.12	1.3	5.6	2.89 (0.898)	25	6.39	18.878	5.06	-30.5	46.0
Post 30mg/kg Q4W	20	2.93	1.042	2.81	1.4	5.8	2.88 (1.005)	20	3.35	19.650	0.86	-35.9	49.9
Triglycerides (mmol/L)													
Pre 30mg/kg Q4W	25	1.62	0.733	1.48	0.4	2.8	1.53 (0.771)	25	12.50	31.395	11.16	-29.0	96.3
Post 30mg/kg Q4W	20	1.43	0.619	1.40	0.6	2.6	1.58 (0.837)	20	-0.30	29.837	-2.39	-40.2	51.0

Note: N for measured value is the number of subjects with a non-missing value for the lab test at the specified time point. N for change from baseline is the number of subjects with non-missing values at both baseline and the postbaseline time point.
Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[tsflabalb02zq4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45

2.5.5.6 その他の患者集団での安全性に関する所見

2.5.5.6.1 健康被験者

（2.7.4.5.2 項参照）

健康被験者を対象とした第 1 相試験 9 試験で得られた所見から，gMG 患者を対象とした 4 試験で認められた所見と一致して，ニポカリマブの全般的な安全性プロファイルは良好であることが裏付けられ，安全性に関する追加の懸念は特定されなかった。

2.5.5.6.2 重度の HDFN のリスクを有する妊婦及び新生児／乳児

（2.7.4.5.1 項参照）

ニポカリマブは中性（細胞外）の pH で高い親和性を示すため，薬理学的に作用を示す量が妊婦から胎児に移行するエビデンスはない。ニポカリマブは，病原性 IgG の母体濃度を低下させること及び病原性母体 IgG 同種抗体の FcRn を介した胎児への胎盤移行を阻害することが示されている。ニポカリマブは，妊娠中に病理学的同種抗体の胎盤移行を介して惹起される重度の HDFN のリスクを有する妊婦 13 例を対象とした非盲検第 2 相試験（M281-003 試験）で検討された。被験者は妊娠第 2 期及び第 3 期にニポカリマブの投与を受けた。母体，新生児，及び乳児の死亡は認められなかった。母体に発現した重篤な有害事象は全て HDFN 又は妊娠関連疾患によるものであった。母体感染事象は，妊娠中又は授乳中によくみられる事象であった。重大な先天性奇形の報告はなく，新生児・乳児で報告された重篤な有害事象に特定のパターンは認められなかった。新生児・乳児で報告された感染症は，新生児期から乳児期によくみられるものとおおむね一致していた。

2.5.5.7 世界における市販後使用経験

ニポカリマブは本申請時点でいずれの国でも製造販売承認を取得しておらず，市販後の使用経験のデータはない。

参考文献

Antozzi C, et al; Vivacity-MG Phase 2 Study Group. Safety and efficacy of nipocalimab in patients with generalized myasthenia gravis: results from the randomized phase 2 Vivacity-MG Study. Neurology. 2024; 102: e207937.

Cepeda MS, et al. From ClinicalTrials.gov trial registry to an analysis-ready database of clinical trial results. Clin Trials. 2013;10(2):347-8.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.

Mevius A, et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. Neuromuscul Disord. 2023;33(4):324-33.

Millán J, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:757-65.

Sobieszczuk E, et al. Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort. Acta Neurol Scand. 2022;145(4):471-8.

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

Westerberg E, et al. Mortality rates and causes of death in Swedish Myasthenia Gravis patients. Neuromuscul Disord. 2020;30(10):815-24.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

（2.5.1.2.1，2.5.1.2.2 項参照）

MG は，病原性 IgG 自己抗体による神経筋接合部のコリン作動性神経伝達阻害を病態とし，変動する筋力低下や易疲労性を特徴とする不均一で希少な疾患である。成人の MG の世界的な有病率は 10 万人あたり 15～25 人，年間発症率は 10 万人あたり 0.8～1 人である。国内では，2018 年の全国疫学調査によると，MG 患者数は 29,210 人，有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と推定されている。MG の大部分は gMG であり，眼筋，四肢近位筋，頚部筋，球筋及び呼吸筋に影響を及ぼす。gMG には根本的な治療がなく，多くの患者が生涯にわたって治療が必要となる。

2.5.6.1.2 現行の治療

（2.5.1.2.2 項参照）

gMG 患者の大部分は，副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤を含む標準治療薬による治療が必要であるが，一般的に効果の発現が遅く，重大なリスクがある。近年，新しい gMG 治療薬として，C5 補体又は FcRn をターゲットとした薬剤が各国で承認されているが，C5 補体阻害薬は髄膜炎菌感染症のリスクがあること，既存の FcRn 阻害薬はサイクル投与のため次サイクル投与の必要性は臨床症状等に基づき判断されること，及び 1 週間に 1 回の投与が必要であることから，患者の治療ニーズは完全には満たされていない。このため，成人及び青年期の gMG 患者には，既存治療よりも安全かつ迅速に作用し，持続的な有効性をもたらす，利便性の高い新規薬剤に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

2.5.6.2 ベネフィット

（2.5.4 項参照）

ニポカリマブは完全ヒト IgG1 の非グリコシル化高親和性 FcRn 阻害剤であり，病原性 IgG 自己抗体を含む血清 IgG を迅速かつ持続的に低下させる。ニポカリマブは対象疾患を特異的に標的とし，副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの標準治療とは異なり，広範な免疫抑制作用を示さない。

主要な検証試験である M281-011 試験では，gMG 患者を対象に，6 カ月間（FcRn 阻害薬としては最長期間）にわたる疾患コントロールの持続性について，ニポカリマブの薬力学，有効性及び安全性を評価した。gMG のような慢性疾患では増悪を予測することは困難であり，患者の心理的負担が大きい（Chu 2019）。また，呼吸窮迫などの急激な増悪を招くことがある。さらに，gMG の基礎治療である経口ステロイドの高用量及び長期の治療は，その副作用により患者の社会的活動の制限や QOL 低下につながるが（日本神経学会 2022），gMG 症状を継続的に安定することが経口ステロイドの減量につながる可能性がある（Pane 2024）。これらのことを考慮し，長期的な症状の安定化を目指して連続投与を採用した。なお，投薬間隔は 2 週間とした。

M281-011 試験では，ニポカリマブを負荷用量 30 mg/kg で IV 投与後，以降 15 mg/kg を Q2W で IV 投与したところ，日本の主要解析として規定した 3 つの Estimand（Estimand 1：血清自己抗体陽性患者集団，Estimand 2：抗 AChR 抗体陽性患者集団，Estimand 3：血清自己抗体陰性患者を含む最大の解析対象集団）の全てについて，主要有効性評価項目（Week 22，23 及び 24 の MG-ADL の総スコアのベースラインからの変化量）で，臨床的に意味のある 2 点の改善（Muppidi 2022）を大きく上回る改善がニポカリマブ群で認められ，かつプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。また，主たる副次評価項目である Week 22 及び 24 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量についても，日本の Estimand 1～3 において，ニポカリマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。MG-ADL 総スコアは，日常生活動作に関連する機能障害について患者の申告に基づき評価する指標であるのに対し，QMG 総スコアは，眼筋，四肢筋等の機能を医師が評価する客観的指標である（Wolfe 1999; Barohn 1998; Thomsen 2020）。これらの異なる評価項目についても，一貫してニポカリマブ群での有効性が示された。

Estimand 1 では，MG-ADL 総スコアで 2 点以上の改善が 68.8%と大半の被験者で認められ，かつ Week 24 で症状寛解（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1）を達成した被験者の割合は，ニポカリマブ群では 20.8%であり，プラセボ群の 3.9%を大きく上回った。

抗 AChR 抗体価及び血清中 IgG 濃度はニポカリマブの投与開始後速やかに低下し，6 カ月間持続した。臨床的に意味のある gMG 症状の改善も 6 カ月間持続しており，抗 AChR 抗体価及び血清中 IgG 濃度と臨床症状改善の相関性が示された。主たる副次評価項目の一つである Week 4～24 で持続的効果が認められた被験者の割合は，ニポカリマブ群でプラセボ群の約 2 倍であった。また，MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善は，OLE 期でも維持され，長期的な治療効果の持続が期待される。さらに，OLE 期にニポカリマブを投与した被験者で，副腎皮質ステロイドを併用していた患者のうち，56.8%の被験者で副腎皮質ステロイドを減量，8.5%で副腎皮質ステロイドを中止することができた。

日本人 gMG 患者に対しても，M281-011 試験の結果より，全体集団においてニポカリマブの日本人集団での有効性を適切に評価可能であると考えられたことから，ニポカリマブ投与による有効性が期待できる。

血清自己抗体陽性集団のうち，抗 AChR 抗体陽性患者集団については，日本の Estimand 2 において，主要評価項目がプラセボと比較してニポカリマブ群で統計学的に有意に改善した。また，自己抗体の種類別に部分集団解析を実施した結果，抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体陽性の患者では，MG-ADL 及び QMG のいずれでも，全体集団と一貫した有効性が認められた。抗 LRP4 抗体陽性の被験者は 3 例であり，有効性を結論づけることは困難であった。M281-011 試験に組入れられた抗 LRP4 抗体陽性の被験者の割合は，実臨床での有病率と一致していた（Meriggioli 2012）。抗 LRP4 抗体は，主に IgG1 及び IgG2 サブクラスであり，神経筋接合部の主要な構成要素を標的として作用することで，IgG1/IgG3 である抗 AChR 抗体及び IgG4 である抗 MuSK 抗体と同様の病態を示すと考えられる（Cole 2008; Huijbers 2019; Meriggioli 2009; Zisimopoulou 2014）。M281-011 試験では，ニポカリマブは，IgG を顕著に低下させ，全ての IgG サブクラスで同程度の低下が認められており，抗 LRP4 抗体陽性患者でも，抗 LRP4 抗体を低下

させることで，MG-ADL 総スコアも低下すると予想された。これらの考察を踏まえると，抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体，及び抗 LRP4 抗体陽性患者を含む血清自己抗体陽性患者全体でニポカリマブの有効性が期待できる。

M281-011 試験では，血清自己抗体陰性患者を含む最大の解析対象集団で，MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について，ニポカリマブ群がプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（日本 Estimand 3）。一方，血清自己抗体陽性・陰性別の部分集団解析では，MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコア共に，血清自己抗体陰性患者集団でのニポカリマブ群とプラセボ群の変化量は同程度であった。しかし，主たる副次評価項目である，持続的効果が認められた被験者の割合及び MG-ADL 総スコアが 50%以上改善した被験者の割合では，プラセボ群と比較してニポカリマブ群で良好な結果が認められた。さらに，OLE 期の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアは，血清自己抗体陰性患者集団でも，OLE 期の血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団と同様に，ニポカリマブ／ニポカリマブ群及びプラセボ／ニポカリマブ群のいずれでも改善傾向が維持されており，血清自己抗体陰性患者集団に対してもニポカリマブ投与による有効性が示唆された。血清自己抗体陰性患者には，現行の抗 AChR 抗体検査（ラジオイムノアッセイ法）では検出が困難な抗 AChR 抗体，低親和性抗 AChR 抗体，未知の自己抗体等の関与を否定できない症例も含まれていると考えられ，血清自己抗体陽性患者と同様に，IgG 自己抗体の発現が病態の原因であることが示唆されている（日本神経学会 2022）。また，国内の MG 診療ガイドラインにおいては，血清自己抗体陰性患者に対しては，総 IgG 濃度を減少させる単純血漿交換療法が therapeutic diagnosis として推奨されている（日本神経学会 2022）。M281-011 試験の血清自己抗体陰性患者では，血清自己抗体陽性患者と同様の総 IgG 濃度及び全ての IgG サブクラス濃度の低下も認められていることから，血清自己抗体陰性患者に対する効果が期待される。さらに，M281-011 試験では，血清自己抗体陰性患者のうち，自己抗体の関与が示唆される患者（ベースライン時に AChR cell-based assay 陽性，抗体濃度が陽性と陰性の境界値又は過去に血漿交換療法の実施経験がある患者）での有効性を事後解析で探索的に確認した。その結果，これらの集団の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，血清自己抗体陽性患者の結果と同程度であり（表 2.5.6-付録-1），血清自己抗体陰性患者の治療アルゴリズムが血清自己抗体陽性患者と同様であるとの推奨を支持するものであった。以上より，血清自己抗体陰性患者を含め，病原性自己抗体の種類等にかかわらず，gMG 患者に対してニポカリマブは有効な治療選択肢になると考える。なお，国内では，ニポカリマブと同じ FcRn 阻害剤のエフガルチギモド及びロザノリキシズマブが承認されており，いずれの薬剤も病原性自己抗体の種類・有無によらず gMG 患者に対して使用が可能である。

小児患者を対象とした MYG2001 試験では，ニポカリマブは青年期 gMG 患者において迅速かつ持続的な IgG 低下と臨床的ベネフィットを示し，成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験の結果と同様の結果を示した。MYG2001 試験では血清自己抗体陽性患者のみを対象としたが，以下の観点から，成人と同様，青年期においても，ニポカリマブは血清自己抗体陰性患者を含めた gMG 患者を対象とすることが妥当であると考える。

- 成人 gMG 患者において，血清自己抗体陽性及び陰性患者に対しては同様の病原性自己抗体を減少させる治療戦略が推奨されている（2.5.1.2.2）。上述のとおり，成人 gMG 患者を対

象とした M281-011 試験にて，血清自己抗体陽性・陰性患者によらず総 IgG 濃度及び全ての IgG サブクラス濃度の低下が認められ，さらに，血清自己抗体陰性患者を含む最大の解析対象集団でニポカリマブの有効性が認められたことから，ニポカリマブは gMG 患者に対して有効な治療選択肢となると考える。

- 小児の血清自己抗体陰性患者では，検出限界以下の自己抗体を有しているなど自己抗体の関与が考えられる（Hong 2017）。そのため，小児 gMG 患者に対しては，成人 gMG 患者と同様に血清自己抗体陽性・陰性にかかわらず，副腎皮質ステロイド薬，免疫抑制剤，血漿浄化療法及び IVIg などが標準治療として推奨されている（日本神経学会 2022）。
- 成人と小児 gMG 患者での病態生理，臨床経過及び治療反応性は類似していること（2.5.1.2.1），さらに，MYG2001 試験と M281-001 試験より，小児 gMG 患者と成人 gMG 患者で同様の IgG 低下及び有効性の傾向が認められたことから，成人 gMG 患者での有効性の結果を青年期 gMG 患者に外挿することは可能と考える。

小児 gMG 患者に対して承認されている FcRn 製剤はないことから，ニポカリマブは青年期の gMG 患者の新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.3 リスク

（2.5.5，2.7.4 項参照）

成人及び小児 gMG 患者を対象とした 4 試験，重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験，並びに健康被験者を対象とした 9 試験から得られたデータによりニポカリマブの安全性を評価した。

M281-011 試験の二重盲検期では，ニポカリマブの忍容性は良好で，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び COVID-19 関連有害事象が発現した被験者の割合は，ニポカリマブ群とプラセボ群とで同程度であった。内因性及び外因性要因に基づいて定義した部分集団間で，有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。血清自己抗体陰性の被験者集団と陽性の被験者集団とで，有害事象の発現割合は同程度であり，血清自己抗体陰性の被験者に特有の安全性上の懸念は示唆されなかった。

実施中の成人及び青年期の gMG 患者を対象とした試験（M281-011 試験及び MYG2001 試験コホート 1）の OLE 期／長期継続投与期のカットオフまでの長期安全性所見は，M281-011 試験の二重盲検期での所見と一致しており，追加の安全性シグナルは認められなかった。M281-011 試験の二重盲検期及び OLE 期での曝露期間で調整した有害事象発現率の比較から，ニポカリマブの長期曝露による死亡，重篤な有害事象，感染症，及び MACE のリスクの増加を示すエビデンスは認められなかった。

M281-011 試験の二重盲検期に日本人被験者に発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象がニポカリマブ群の 3 例及びプラセボ群の 2 例に認められた。臨床的に重要な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較してニポカリマブ群で低かった。死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び特に注目すべき有害事象は，いずれも認められなかった。

M281-011 試験の OLE 期に日本人被験者に発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。OLE 期に死亡に至った有害事象が日本人被験者 1 例に発現したが，M281-011 試験を通して日本人特有の安全性上の懸念は示唆されておらず，日本人被験者と外国人被験者との間に臨床的に意味のある差はないと考えられる。

M281-011 試験の二重盲検期では，末梢性浮腫はいずれも軽度から中等度であり治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。また，末梢性浮腫の有害事象発現時前後のアルブミン値はいずれの被験者でも正常範囲内であった。末梢性浮腫又は筋痙縮の発現割合と，定常状態での血清中 IgG のベースラインからの変化率又は血清中ニポカリマブ濃度との間に傾向は認められなかった。

M281-011 試験のニポカリマブ群での曝露期間で調整した死亡の発現率は，公表論文（Mevius 2023; Sobieszczuk 2022; Westerberg 2020）で報告されている MG 患者での死亡率の範囲内であり，MG 患者を対象とした完了した 13 試験のプラセボ群で算出した死亡率と同程度であることが示された。

投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの試験でも低く，M281-011 試験の二重盲検期では，ニポカリマブ群（5.1%）とプラセボ群（7.1%）で同程度であった。

ニポカリマブによる血清 IgG の減少を介した免疫調節に関連する理論上のリスクがあるため，gMG 患者を対象とした試験で重度又は抗感染症薬の静脈内投与若しくは侵襲的介入を必要とする感染症を評価した。これらの事象の発現割合は低く，M281-011 試験ではこれらの感染症及び感染症全体の発現割合にニポカリマブ群とプラセボ群とで差は認められなかった。

gMG 患者を対象とした試験では，重篤又は高度の注入に伴う反応は認められなかった。

gMG 患者を対象とした試験でニポカリマブを投与した被験者にアナフィラキシー反応は認められなかった。M281-011 試験のプラセボ群の 1 例にアナフィラキシー反応が認められた。

M281-011 試験のニポカリマブ群でアルブミン値の減少が認められたものの（二重盲検期の Week 24 に平均 7%減少），いずれの測定値も正常範囲内であった。

FcRn 阻害薬で総コレステロール及び LDL コレステロールの増加が報告されている。M281-011 試験の二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者で，空腹時総コレステロール，HDL コレステロール，及び LDL コレステロールの増加が認められた。脂質濃度は，二重盲検期の Week 4 に最高値に達し，その後低下して Week 24 までにプラトーに達し，OLE 期には安定化した。脂質濃度は脂質修飾薬を投与すると低下した。HDL コレステロールも増加したため，総コレステロール／HDL コレステロール比の平均値は 24 週間の二重盲検期を通して 4 未満と安定していた（5 未満は心血管イベントのリスクが低いことを示す）。

M281-011 試験では，ニポカリマブの投与を受けた被験者での心血管イベントのリスク増加を示すエビデンスは認められなかった。二重盲検期にニポカリマブ群では MACE と判定された事象が発現した被験者は認められなかった。OLE 期では，3 例の高齢被験者に MACE と判定された事象が発現したが，いずれの被験者の LDL コレステロール値も正常範囲内であった。米国健康保険請求データベースの解析に基づくと，M281-011 試験でニポカリマブの投与を受けた被験者での MACE の全体的な発現率は，gMG 患者の全体集団よりも低い（5.3.5.3.1/ISS/Real World Evidence Report）。

総コレステロール，LDL コレステロール，及び HDL コレステロールの上昇の機序は不明であるが，血清アルブミンの低下と関連しているとの仮説がある。アルブミンはコレステロール輸送の調節因子であることが報告されており（Sankaranarayanan 2013），アルブミンの減少は，原発性低アルブミン血症で報告されているように，血中脂質の増加をもたらす可能性がある（Del Ben 2013）。しかし，M281-011 試験では，アルブミン値はおおむね正常範囲内であった。ニポカリマブが結合する FcRn の IgG 結合部位とアルブミンの結合部位は離れているため，ニポカリマブがアルブミン結合部位への立体障害や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る（2.6.2.2.1.1 項参照）。

青年期の gMG 患者でのニポカリマブの安全性プロファイルに新たな懸念は認められず，忍容性は良好であった。青年期の被験者 7 例でのニポカリマブの安全性及び忍容性プロファイルは，成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験で認められたプロファイルと同様であった。重篤な有害事象，中止に至った有害事象，又は特に注目すべき有害事象は，認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度であり，高度の有害事象は認められなかった。タナー性成熟度評価尺度を用いて身体的発達に対するニポカリマブの潜在的影響を評価したところ，ニポカリマブは性成熟に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

希少疾患である gMG を対象とした臨床試験に登録可能な小児患者は少ない。青年期の gMG 患者と成人 gMG 患者の間で，gMG の経過が類似していること，治療反応が類似していること，及びニポカリマブの薬理学的特性が類似していることを考慮すると，成人 gMG 患者集団から得られた安全性データを青年期の gMG 患者集団に外挿することは可能であり，青年期の gMG 患者でのニポカリマブの安全性は，成人 gMG 患者でのニポカリマブの安全性プロファイルからも裏付けられた。

gMG 患者を対象とした 4 試験のデータと，重度の HDFN リスクを有する妊婦を対象とした第 2 相試験及び健康被験者を対象とした第 1 相試験の安全性データを総合すると，推奨用法・用量でニポカリマブはおおむね安全で忍容性は良好であり，成人及び青年期の gMG 患者で同様の安全性及び忍容性を示している。M281-011 試験期間中に収集した包括的なプラセボ対照データに基づき，ニポカリマブの連続投与レジメンは良好な安全性プロファイルを示した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

M281-011 試験では，成人 gMG 患者にニポカリマブを負荷用量 30 mg/kg で初回 IV 投与後，以降 15 mg/kg を Q2W で IV 投与したところ，迅速かつ持続的な IgG 低下がみられ，さらに，患者の症状や機能を定量的に評価可能な MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアにて臨床的に意味のある改善が認められ，その改善は長期間にわたり持続した。さらに，ニポカリマブの投与継続により副腎皮質ステロイドの中止や減量が期待されることから，ニポカリマブは現行治療に対するアンメットニーズに応えることができると考える。

青年期の gMG 患者を対象とした MYG2001 試験のコホート 1 では，ニポカリマブは迅速かつ持続的な IgG 低下と臨床的ベネフィットを示し，成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験の結果と同様であったことから，成人 gMG 患者での有効性の結果を，青年期の gMG 患者に外挿することは可能と考えた。

M281-011 試験の二重盲検期及び MYG2001 試験の結果から，成人及び青年期の gMG 患者に対するニポカリマブの忍容性は良好であり，許容可能な安全プロファイルを示した。また，両試験の OLE 期／長期継続投与期では，ニポカリマブの長期投与に追加の安全性シグナルは認められなかった。

以上より，これまでに得られた有効性，安全性及び忍容性のデータに対する総合的な評価に基づき，本申請用法・用量でのニポカリマブによる治療は，成人及び青年期 gMG 患者に対してベネフィットがリスクを上回ると判断した。

参考文献

Barohn RJ, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998; 841:769-72.

Chu HT, et al. Risk of Depressive Disorders Following Myasthenia Gravis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. Front Psychiatry. 2019; 481(10):1-7.

Cole RN, et al. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. Ann Neurol. 2008;63(6):782-9.

Del Ben M, et al. Treatment of a patient with congenital analbuminemia with atorvastatin and albumin infusion. World J Clin Cases 2013; 1(1): 44-8.

Hong Y, et al. Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients. Eur J Neurol. 2017;24(6):844-50.

Huijbers MG, et al. Efgartigimod improves muscle weakness in a mouse model for muscle-specific kinase myasthenia gravis. Exp Neurol. 2019:317:133-43.

Meriggioli MN, et al. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009;8(5):475-90.

Meriggioli MN, et al. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(5):427-38.

Mevius A, et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. Neuromuscul Disord. 2023;33(4):324-33.

Muppidi S, et al. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. Muscle Nerve. 2022;65(6):630-9.

Pane C, et al. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. J Neurol. 2024;271(9):6209-19.

Sankaranarayanan S, et al. Serum albumin acts as a shuttle to enhance cholesterol efflux from cells. J Lipid Res 2013; 54(3): 671-6.

Sobieszczuk E, et al. Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort. Acta Neurol Scand. 2022;145(4):471-8.

Thomsen JLS, et al. Outcome measures in clinical trials of patients with myasthenia gravis. Front Neurol. 2020;PMID:33424747

Westerberg E, et al. Mortality rates and causes of death in Swedish Myasthenia Gravis patients. Neuromuscul Disord. 2020;30(10):815-24.

Wolfe GI, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-9.

Zisimopoulou P, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. J Autoimmun. 2014:52:139-45.

日本神経学会. 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 南江堂. 東京.

表 2.5.6-付録-1 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：スクリーニング時の自己抗体の状態別（AChR Cell-based assay，抗体濃度が陽性と陰性の境界値又は過去に血漿交換療法の実施経験がある）（MOM-M281-011 試験，二重盲検期，MMRM，血清自己抗体陰性解析対象集団）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Seronegative (Autoantibody Status positive at Screening Including Cell Based Assay, Borderline Antibody Levels or Prior Plasma Exchange)	7	7
Baseline		
N	7	7
Mean (SD)	9.71 (1.753)	9.07 (2.423)
Median	9.50	9.50
Range	(7.5; 13.0)	(4.5; 12.0)
DB Week 22		
N	6	6
Mean (SD)	4.50 (2.074)	5.17 (2.994)
Median	4.00	4.50
Range	(2.0; 7.0)	(3.0; 11.0)
Change from baseline		
N	6	6
Mean (SD)	-4.67 (1.125)	-4.67 (2.805)
Median	-5.25	-5.25
Range	(-5.5; -3.0)	(-8.0; 0.5)
DB Week 23		
N	6	6
Mean (SD)	4.67 (2.875)	4.33 (3.445)
Median	4.00	3.50
Range	(1.0; 8.0)	(1.0; 11.0)
Change from baseline		
N	6	6
Mean (SD)	-4.50 (1.871)	-5.50 (3.240)
Median	-5.00	-6.00
Range	(-6.5; -2.0)	(-8.5; 0.5)
DB Week 24		
N	6	6
Mean (SD)	5.67 (2.251)	4.83 (3.920)
Median	4.50	4.00
Range	(4.0; 9.0)	(1.0; 12.0)
Change from baseline		
N	6	6
Mean (SD)	-3.50 (1.449)	-5.00 (4.074)
Median	-4.00	-6.00
Range	(-5.0; -1.5)	(-8.5; 1.5)
Analysis of average change from baseline over week 22, 23 and 24 [a]		
LS Means (SE)	-3.89 (0.891)	-5.34 (0.921)
95% CI	(-5.89; -1.89)	(-7.45; -3.23)
Diff. of LS Means (SE)		-1.45 (1.406)
95% CI		(-4.61; 1.71)

[a] Based on MMRM model with treatment group (Placebo, Nipocalimab), week, region, treatment group-by-week interaction, as factors and baseline MG-ADL total score as a covariate. The between-group difference of the average change over Weeks 22, 23, and 24 was estimated from a linear contrast of model coefficients.
Note: ICEs are addressed with the hypothetical strategy. Observations after an ICE are deemed missing. No imputation was performed for missing observations.

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w

Note: Negative change in score indicates improvement.
Note: One participant considered as seropositive based on Modulating is not included in the subgroup of prior plasma exchange.

[tefmgdlsub9neg1.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/tefmgadlsub9neg1.r] 02OCT2024, 07:32

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項