目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 10
2.6.6.5 がん原性試験 10
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 11
2.6.6.7 局所刺激性試験 16
2.6.6.8 その他の毒性試験 17
2.6.6.9 考察及び結論 19
2.6.6.10 図表 21
2.6.6.11 参考文献 22
2.6.7 毒性試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
A/G	アルブミン／グロブリン比（albumin globulin ratio）
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
$AUC_{0\text{-last}}$	0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration）
$AUC_{0\text{-t}}$	0 時間から t 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve from time 0 to time t）
biw	1 週間に 2 回（twice weekly）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum concentration）
ePPND	拡張型出生前及び出生後の発生（enhanced pre- and postnatal development）
Fc	結晶化可能領域（fragment crystallizable region）
FcRn	新生児型 Fc 受容体（neonatal Fc receptor）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
gMG	全身型重症筋無力症（generalized myasthenia gravis）
HDFN	胎児新生児溶血性疾患（hemolytic disease of the fetus and newborn）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council on Harmonization）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IgM	免疫グロブリン M（immunoglobulin M）
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン（keyhole limpet hemocyanin）
LCV	リンホクリプトウイルス（lymphocryptovirus）
mAb	モノクローナル抗体（monoclonal antibody）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
NK	ナチュラルキラー（natural killer）
NOAEL	無毒性量（No-Observed-Adverse-Effect Level）
NZW	ニュージーランドホワイト（New Zealand White）
PBS	リン酸緩衝生理食塩液（phosphate buffered saline）
PD	薬動力学［pharmacodynamic(s)］
PK	薬物動態［pharmacokinetic(s)］
PPND	出生前及び出生後の発生（pre- and postnatal development）
q2w	2 週間に 1 回（every 2 weeks）
q4w	4 週間に 1 回（every 4 weeks）
RO	受容体占有率（receptor occupancy）
SmPC	欧州添付文書（summary of product characteristics）
TK	トキシコキネティクス［toxicokinetic(s)］
TDAR	T 細胞依存性抗体産生（T-cell dependent antibody response）
T_{max}	最高血清中濃度到達時間（time correspondent to the maximum observed serum concentration）
TT	破傷風トキソイド（tetanus toxoid）
USPI	米国添付文書（United States prescribing information）
WOE	証拠の重み付け（weight of evidence）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ニポカリマブ（M281 又は JNJ-80202135）は，FcRn の IgG Fc 結合部位に結合して血中 IgG を減少させる完全ヒト型 IgG1λ mAb であり，gMG 患者の治療薬として開発されている。さらに，ニポカリマブは複数の自己免疫疾患及び同種免疫疾患［胎児新生児溶血性疾患（HDFN）のリスクが高い妊婦を含む］を適応症として開発中である。詳細な作用機序は【2.4.1.1】に示す。

ニポカリマブの毒性評価は，薬理学的に適切な動物種であるカニクイザルを用いて実施した。カニクイザルとヒトの FcRn はアミノ酸配列相同性が高く，ニポカリマブはカニクイザル及びヒトの FcRn には pH にかかわらず高い親和性で結合する【2.6.2.2.1.4，2.6.2.2.1.6】。ニポカリマブはカニクイザル及びヒト FcRn に結合し，IgG の FcRn への結合を阻害した。さらに，カニクイザルではニポカリマブによる FcRn 占有及び PD 作用（血清中 IgG 減少）が認められた。一方，マウスとラットの FcRn はヒトの FcRn と配列相同性が低く，ニポカリマブはげっ歯類の FcRn に結合しないことから【2.4.1.3】，げっ歯類を用いた毒性試験は実施しなかった。

ニポカリマブの非臨床毒性試験は，ICH ガイドラインに従って実施した。重要な試験は GLP を遵守して実施した。

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

ニポカリマブの毒性試験の一覧は【2.6.7.1】に示す。

非臨床安全性プロファイル

ニポカリマブの毒性プロファイルは，カニクイザルに週 1 回（26 週間試験では週 2 回を含む）反復静脈内投与して検討した。

反復投与毒性は，2 週間投与忍容性試験，4 週間投与及び 9 週間回復性試験，26 週間投与及び 8 週間回復性試験で評価した。4 及び 26 週間試験では，安全性薬理の評価項目（心電図，呼吸数及び神経学的検査）及び血漿中サイトカインを評価した。ニポカリマブを最高 306 mg/kg/週の用量で，最長 26 週間まで静脈内投与しても毒性標的器官は認められず，忍容性は良好であった。300 mg/kg/週を 26 週間投与後の曝露量（AUC）は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg q4w）における推定曝露量の 42 倍又は 33 倍であり，十分に高い曝露量であった。4 及び 26 週間試験でみられた用量依存的なアルブミン減少及びコレステロール増加は可逆的であり，有害ではないと考えられた。ニポカリマブによる FcRn 占有及び PD 作用（IgG 減少）は用量依存的に認められた。ニポカリマブ投与後にほとんどの動物は ADA 陽性及び NAb 陽性を示したが，300 mg/kg/週では高い血清中ニポカリマブ濃度及び PD 作用が維持されたことから，ニポカリマブの全身毒性は適切に評価できたと考えられる。

26 週間試験の 300 mg/kg/週群の雄 1 例は，ニポカリマブを 2 回投与後の試験 20 日に持続的な一般状態の変化のため安楽死させた。レトロスペクティブな血清検査では，投与開始前の対照群及び高用量群の全てのサルが LCV 陽性であった。免疫毒性試験ではニポカリマブを 8 週間反復静脈内投与して評価したが，PD 作用（可逆的な IgG 減少）を除き，全身性の免疫抑制及び免疫機能（IgG 以外の免疫グロブリン，イムノフェノタイピング，自然免疫及び獲得免疫細胞の機能，TDAR）への影響は認められなかった。総合的な毒性評価に基づくと，この投与初期にみられた単発の所見は LCV の再活性化及び二次的な炎症反応によるものであり，ニポカリマブ投与に関連する可能性は低いと考えられた。26 週間試験の NOAEL は 300 mg/kg/週と判断された。

ニポカリマブは分子量の大きなバイオテクノロジー応用医薬品であり，DNA と相互作用しないと考えられるため，遺伝毒性試験は実施しなかった。

ニポカリマブはげっ歯類の FcRn と交差反応性を示さないため，げっ歯類を用いたがん原性試験は実施しなかった。ニポカリマブのがん原性リスクは，薬理，毒性及び臨床データ，並びに関連文献に基づく WOE アプローチにより評価したが，ニポカリマブはがん原性リスクを増加させないと考えられた。

受胎能はカニクイザル 26 週間試験の生殖器及び組織の器官重量，剖検及び病理組織学的検査で評価した。試験終了時に雌の全例及び雄の数例で性成熟が認められており，最高用量の 300 mg/kg/週群でも雌雄生殖器への影響は認められなかった。

ePPND 試験では，妊娠カニクイザルにニポカリマブを最高 300 mg/kg の用量で妊娠 45 日（器官形成期後期）から分娩まで週 1 回静脈内投与した。第 1 相では妊娠 100 又は 140 日に帝王切開又は自然分娩させて分娩日まで観察し，第 2 相では全例を自然分娩させて生後 6 カ月まで観察して，母動物，胎児及び出生児を評価した。母動物，胎児及び出生児では PD 作用（IgG 減少）がみられたが，胎児及び出生児の生存又は発生への影響は認められなかった。ニポカリマブ投与群の児死亡率は対照群と同程度であり，当該試験施設の対照群の背景データの範囲内であった。100 及び 300 mg/kg/週群の数例では剖検で胎盤異常が認められた。これは病理組織学的に胎盤梗塞を特徴とし，胎盤中央部の広範囲で認められた。異常な胎盤梗塞の明確な発現機序は明らかになっていないが，サルにおけるニポカリマブの免疫原性又は妊娠時の凝固亢進に関連していると考えられた。本試験の母動物，胎児及び出生児に対する NOAEL は 300 mg/kg/週と判断された。

小児集団に対するリスク評価及び免疫系の発達への影響については，ICH S11 を考慮した WOE により評価した。カニクイザルを用いた毒性試験の結果から，ニポカリマブ投与及び免疫系発達に関連した安全性上の懸念は認められず，小児患者におけるニポカリマブの使用が支持された。

静脈内投与による局所刺激性は，ウサギ又はカニクイザルにニポカリマブを単回又は反復静脈内投与（最高 300 mg/kg/週，30 mg/mL，26 週間）して評価したが，投与部位に局所刺激性は認められなかった。また，投与過誤を想定してウサギに単回静脈周囲投与したが，投与部位の皮膚に有害な所見は認められなかった。皮下投与による局所刺激性は，サル及びミニブタにニポカリマブを単回皮下投与して評価したが，局所刺激性は認められなかった。ミニブタにオートインジェクター（低速投与及び急速投与）又はインフュージョンにより皮下投与したが，いずれも毒性学的に意味のある差は認められなかった（最高 280 mg/mL）。

ニポカリマブは血液脳関門を通過する可能性がほとんどないと考えられ，また，毒性試験で依存性を示唆する中枢神経系及び行動への影響が認められなかったため，依存性試験は実施しなかった。

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

ニポカリマブ製剤はサル及びヒトの血液で溶血性を示さなかった。

結論として，一連の包括的な毒性試験からニポカリマブの良好な毒性プロファイルが示された。この結果は，成人及び小児（12 歳以上 18 歳未満）の gMG 患者にニポカリマブを初回は 30 mg/kg を静脈内投与し，その後は 15 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与する用法用量を支持するものであった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

ニポカリマブの単回投与毒性試験は実施しなかった。ニポカリマブの急性毒性は反復投与毒性試験の初回投与時に評価した。カニクイザルを用いた反復毒性試験ではニポカリマブを最高 306 mg/kg の用量まで静脈内投与したが，初回投与時に急性毒性を示す徴候は認められなかった（2.6.6.3）。

カニクイザルにニポカリマブを最高 340 mg/kg の用量まで単回静脈内投与した PK/PD 試験【2.6.4.3.1.1】では，臨床検査（投与後 1～864 時間）及びサイトカイン測定（投与後 4～12 時間）を実施した。反復投与毒性試験と同様に臨床検査パラメータの軽微な減少が認められたが，サイトカイン濃度に意義のある変化は認められなかった（4.2.2.2.1，4.2.2.2.2）。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験ではカニクイザルにニポカリマブを週 1 回，2，4 及び 26 週間静脈内投与した（26 週間試験は週 2 回投与を含む）。TK，ADA 及び NAb の詳細は【2.6.4.3.2】に示す。

2.6.6.3.1 雄カニクイザル 14 日間反復静脈内投与試験

資料番号 4.2.3.2.1

カニクイザル（1 群雄 3 例）にニポカリマブを 10 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回，14 日間静脈内投与して毒性を評価した（試験 1 及び 8 日に 15 分間持続静注，投与容量 10 mL/kg，PBS で調製）。評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，臨床検査（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査），TK，IgG，FcRn 占有率（RO），サイトカイン，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

投与期間中に死亡はみられず，一般状態，体重，血液学的検査，血液凝固検査，尿検査，器官重量及び剖検でニポカリマブに関連した影響は認められなかった。サイトカイン分析及び病理組織学的検査では，毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

ニポカリマブ投与群では，試験 8 及び 15 日に投与前値と比較して総タンパク，アルブミン及びグロブリンの減少がみられたが，軽微であり，有害な変化ではないと考えられた。

ニポカリマブによる IgG 減少，顆粒球及び単球の FcRn 占有がみられたが，これらはニポカリマブの標的結合及び作用機序から予測されたものであった。10 mg/kg/週群では，IgG の投与前値付近までの回復傾向が試験 13 及び 15 日にみられ，RO の回復が試験 1 日（初回）投与は投与後 96 時間までに，試験 8 日（2 回目）投与は試験 13 日までに認められた。300 mg/kg/週群の RO 及び IgG は投与期間内に投与前値まで回復しなかった。

ニポカリマブの血清中曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$）は 10～300 mg/kg/週で用量比を上回って増加し（表 2.6.6-1），T_{max} は投与終了後 1 時間であった【2.6.4.3.2.1】。

結論として，カニクイザルにニポカリマブを最高 300 mg/kg の用量で週 1 回，2 週間静脈内投与したときの忍容性は良好であり，PD 作用（IgG 減少）がみられ，軽微かつ有害ではない血清総タンパク（アルブミン及びグロブリンを含む）の減少が認められた。

表 2.6.6-1　雄カニクイザル 14 日間静脈内投与試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Dose (mg/kg/week)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)
10	205	4,710
300	6,850	373,000

TK parameters calculated after single administration on Day 1 only (from time 0 before the first dose to 168 hours).

2.6.6.3.2　カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 9 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2.2

カニクイザル（1 群雌雄各 3 又は 5 例）にニポカリマブを 0（プラセボ），20，100 及び 306 mg/kg の用量で週 1 回，4 週間静脈内投与して毒性を評価した（試験 1，8，15 及び 22 日に 15 分間持続静注，投与容量 10 mL/kg）。対照群及び 306 mg/kg/週群（1 群雌雄各 2 例）は，投与期間終了後に 9 週間休薬して回復性を評価した。評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，臨床検査（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査），眼科学的検査，安全性薬理評価項目（心電図，呼吸数，神経学的検査），TK，IgG，RO，サイトカイン，ADA 及び NAb，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

試験期間中に死亡は認められず，一般状態，体重，眼科学的検査，心電図，呼吸数，神経学的検査，サイトカイン，血液学的検査，血液凝固検査，尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査にニポカリマブに関連した影響は認められなかった。

20 mg/kg/週以上の群では，投与期間終了時に可逆的で有害ではない血液生化学的所見が認められた。20 mg/kg/週以上の群では，AST，総タンパク及びアルブミン（軽度，用量依存的）の減少，100 mg/kg/週以上の群では，ALT 及び A/G 比の軽度減少，トリグリセリド及びコレステロール（用量依存的）の軽度増加がみられた。これらの変化は，毒性学的な意義に乏しい（AST 及び ALT の減少），軽度な変化である（アルブミン等），あるいは関連する一般状態及び病理組織学的所見が認められなかったことから，有害な変化ではないと考えられた。

単球及び顆粒球の FcRn へのニポカリマブの結合が試験 1 日の投与後 2 時間までに全動物で認められた。ニポカリマブによる FcRn 結合の回復（RO 消失）は用量依存的であり，20 mg/kg/週

群では最終投与後約 7 日までに，306 mg/kg/週群では最終投与後約 3 週間（試験 45 日）までに回復した。IgG（ニポカリマブを含む）は試験 1 日に増加した後に減少し，最終投与後 1 週間（試験 29 日）まで減少が継続した。IgG の投与前値までの回復は，306 mg/kg/週の休薬群の 1 例は試験 45 日までに，残りの動物は試験 90 日までに認められた。

血清中ニポカリマブの曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$）は，100～306 mg/kg で概して用量比を上回って増加し，C_{max} は 20～306 mg/kg で用量に比例して増加した（表 2.6.6-2）。性差は認められなかった。

ニポカリマブ投与群の 22 例中 16 例の動物で血清中 ADA 陽性が確認された。また，投与期間中及び休薬期間中に ADA 陽性を示した動物のほとんどは NAb も陽性であった。20 mg/kg/週群では ADA により曝露量が減少したが，100 及び 300 mg/kg/週群では高い曝露量が維持されたことから ADA による曝露量への影響を受けなかったと考えられた【2.6.4.3.2.2】。ADA に関連した安全性評価項目への影響は認められなかった。

結論として，ニポカリマブをカニクイザルに最高 306 mg/kg/週の用量で 4 週間静脈内投与したときの忍容性は良好であった。ニポカリマブの作用機序から予測されたように IgG 減少がみられたが，休薬後は投与前値に回復した。血液生化学的パラメータでみられた変化は有害な作用ではないと考えられた。したがって，本試験の NOAEL は 306 mg/kg/週と判断された。NOAEL における $AUC_{0\text{-last}}$ は雄で 746,000 μg·h/mL，雌で 827,000 μg·h/mL であった。なお，本試験の $AUC_{0\text{-last}}$ は初回投与前（0 時間）から最終投与（4 回目）後の測定可能な最終時点までの全投与期間の AUC を表し，306 mg/kg 群は回復期間の AUC を含むが，サンプル数が少ないこと，測定間隔が広く正確な C_{max} は得られていないことから，$AUC_{0\text{-last}}$ で算出されたニポカリマブの曝露量は過小評価されている可能性が高い。

表 2.6.6-2　カニクイザル 4 週間静脈内投与試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Dose (mg/kg/week)	C_{max} (μg/mL)[a]		$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	
	Male	Female	Male	Female
20	583	555	ND	ND
100	3,170	3,070	208,000	195,000
306	8,730	8,590	746,000[b]	827,000[b]

[a] A sparse sample approach was taken for toxicokinetic assessments. Therefore, the actual peak concentration after dosing is not captured, and the total nipocalimab exposure based on calculation of $AUC_{0\text{-last}}$ is likely an underestimation. Concentrations in the low dose group were quantifiable only on Days 1 and 2, and an AUC value could not be calculated for this group.

[b] $AUC_{0\text{-last}}$ represents the AUC over the entire dosing period from time 0 before the first dose to the last measurable time point after the last dose and includes the recovery period for the recovery animals at 306 mg/kg dose group.

ND: not determined.

2.6.6.3.3　カニクイザル 26 週間反復静脈内投与試験及び 8 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2.3

カニクイザル（1 群雌雄各 3 又は 5 例）にニポカリマブを 0（0.9% NaCl），20，100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回，又は 50 mg/kg の用量で週 2 回，26 週間静脈内投与して，毒性を評価した（15 分間持続静注，投与容量 10 mL/kg）。また，対照群及び 300 mg/kg/週群（1 群雌雄各 2 例）は，投与期間終了後に 8 週間休薬して回復性を評価した。

高用量（300 mg/kg）は投与可能な最大量（投与濃度 30 mg/mL，投与容量 10 mL/kg）とし，低用量は推定臨床有効用量に基づいて設定した。週 2 回投与は，試験当時の臨床用法のサポートと週 1 回投与（100 mg/kg/週）との比較のために設定した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，臨床検査（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査），眼科学的検査，心電図検査，TK，IgG，RO 及び組織のイムノフェノタイピング，サイトカイン，ADA 及び NAb，TDAR（KLH：投与期間の試験 148 及び 168 日に投与，TT：休薬期間の試験 191 及び 198 日に投与），剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

300 mg/kg/週群の雄 1 例（動物番号 5003）は，持続的な一般状態の変化［リンパ節の高度腫脹（鼠径，腋窩及び顎下リンパ節），皮膚の赤色化（腹部及び四肢）及び赤色の汚れ（大腿部，腹部及び下顎）］のため試験 20 日に安楽死させた。この動物は試験 1 及び 8 日に投与したが，試験 15 日は一般状態悪化のため投与しなかった。安楽死前に実施した検査では，白血球パラメータは投与前と比較して顕著に増加し，剖検では脾臓及びリンパ節の腫大（下顎，腸管膜，鼠径及び腰部），病理組織学的検査ではリンパ系組織（リンパ節，脾臓，胸腺及び GALT）の高度な細胞密度増加，並びに非リンパ系器官では肝臓を含む様々な組織で軽微から中等度の単核細胞（リンパ球）浸潤が認められた。イムノフェノタイピングでは，末梢血の T 細胞及び樹状細胞数の増加，B 細胞及び NK 細胞数の減少がみられた。この動物の一般状態悪化は全身性のリンパ球増加によるものであった。サルにおけるリンパ球増加は LCV 感染に関連している可能性があるため，対照群及び高用量群の血清をレトロスペクティブに検査した結果，投与開始前に全例の血清で LCV 反応陽性が確認された。したがって，この安楽死例の状態悪化は，LCV の再活性化及び二次的な炎症反応に関連していると考えられた。なお，本試験の他の動物及び同用量の他の試験では同様な剖検及び病理組織学的検査所見は認められなかった。

試験期間中，体重及び体重増加量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液凝固検査，尿検査，サイトカイン，器官重量，剖検及び病理組織学的検査でニポカリマブに関連した影響は認められなかった。

ニポカリマブ投与群では，一部の動物で中等度の腫脹（眼，口唇，顔），皮膚の発赤，体幹の振戦，流涎，嘔吐，嘔気，過剰に掻くなどの一般状態の変化がみられた。しかし，発現頻度は低く用量依存性がみられないこと，また一過性の変化で速やかに消失したことから，有害ではないと考えられた。

血液生化学的検査では，20 mg/kg/週以上（雌）又は 100 mg/kg/週以上（雄）の群で試験 57，92 及び 183 日に総タンパク，アルブミン，グロブリン，A/G 比，カルシウム又は AST の減少が認められた。300 mg/kg/週群の雌では，試験 92 日に一過性の軽微なコレステロール増加が認められた。これらは軽度で可逆的な所見であり，一般状態及び病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから，有害ではないと考えられた。

IgG 減少はニポカリマブを投与した全例で認められた。20 及び 100 mg/kg/週群（週 1 回投与）及び 50 mg/kg/週群（週 2 回投与）では，試験 1 日に IgG が増加したが，その後 IgG は減少し，試験 183 日まで継続して減少した。300 mg/kg/週群では，試験 1 及び 2 日に IgG が増加し，試験 8

日以降は減少して試験 183 日（雄）又は投与終了時の試験 197 日（雌）まで継続して減少し，休薬期間中の試験 197 日（雄）又は試験 211 日（雌）までに投与前値へ回復した。

投与期間中，全てのニポカリマブ投与群では，対照群と比較して抗 KLH IgG が減少したが，これはニポカリマブの PD 作用によると考えられた。抗 KLH IgM への影響は認められなかった。休薬期間中の 1 回目及び 2 回目の抗 TT IgG 及び抗 TT IgM への影響は認められなかった。イムノフェノタイピングでは，免疫細胞集団（脾臓，胸腺及びリンパ節の単球，顆粒球，T 細胞，B 細胞，樹状細胞及び NK 細胞）への明らかな影響は認められなかった。

ニポカリマブによる単球及び顆粒球の FcRn 占有は，全てのニポカリマブ投与群でみられ，投与後 2 時間までに最大値を示した。20 mg/kg/週群では RO が最終投与後 96 時間（休薬 4 日）に投与前値まで減少した。100 及び 300 mg/kg/週群では，RO が休薬 8 日（100 mg/kg/週群）又は休薬 15 日（300 mg/kg/週群）から徐々に減少したが，休薬期間終了時までに回復しなかった。

反復投与後の血清中ニポカリマブ曝露量は用量比を上回って増加した（表 2.6.6-3）。20 mg/kg/週群の曝露量は単回投与後より反復投与後の方が低く，100 及び 300 mg/kg/週群では単回投与と反復投与で同程度であった。性差は認められなかった。

ニポカリマブ投与群の 28 例中 25 例で ADA 陽性が確認された。また，投与期間中及び休薬期間中に ADA 陽性を示した動物のほとんどは NAb も陽性であった。20 mg/kg/週群では ADA により曝露量が減少したが，100 及び 300 mg/kg/週群では高い曝露量が維持されたことから ADA による曝露量への影響を受けなかったと考えられた【2.6.4.3.2.3】。ADA に関連した安全性への影響は認められなかった。

週 1 回投与と週 2 回投与では同様な所見が認められた。

結論として，カニクイザルにニポカリマブを最高 300 mg/kg/週の用量で 26 週間静脈内投与したときの忍容性は良好であった。300 mg/kg/週群の安楽死例は，LCV の再活性化又は二次的な炎症反応に関連している可能性があるが，ニポカリマブ投与との関連性は明らかではない。血液生化学的検査では総タンパク，アルブミン，グロブリン及びコレステロール等の変化がみられたが，可逆的であり，一般状態又は病理組織学的検査に関連する所見がないため有害ではないと考えられた。ニポカリマブ反復投与後にみられた IgG 減少は可逆的であり，ニポカリマブに関連した毒性所見は認められなかったことから，本試験の NOAEL は 300 mg/kg/週と判断された。この用量における $AUC_{0\text{-}last}$ は雄で 503,000 μg·h/mL，雌で 563,000 μg·h/mL であった。

なお，300 mg/kg/週群の試験 26 日の $AUC_{0\text{-}last}$ には主試験群と休薬群の動物が含まれるが，最終採血時点が異なり，主試験群は最終投与後 96 時間，休薬群は最終投与後 8 週間（1,344 時間）であった。$AUC_{0\text{-}96h}$（主試験群及び休薬群の雌雄平均値）は 464,000 μg·h/mL であり，ヒト安全域の算出にはこの $AUC_{0\text{-}96h}$ を用いた。

表 2.6.6-3 カニクイザル 26 週間静脈内投与試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Time (Week)	Dose (mg/kg)	T_{max}[a] (h)		C_{max} (µg/mL)		$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[b] Once weekly dosing		$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[c] Twice weekly dosing	
		M	F	M	F	M	F	M	F
1	20	4.25	4.25	549	677	22,200	31,000	-	-
	50 biw	2.25	2.25	1,240	1,280	-	-	22,800	21,400
	100	2.25	2.25	2,380	2,680	125,000	126,000	-	-
	300	2.25	2.25	7,190	7,720	339,000	370,000	-	-
26	20	2.25	2.25	225	399	2,700	5,340	-	-
	50 biw	2.25	2.25	1,450	842	-	-	26,500	23,000
	100	2.25	2.25	2,750	3,020	105,000	133,000	-	-
	300	2.25	4.25	9,810	10,700	503,000[d]	563,000[d]	-	-

[a] Median
[b] All animals were sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion, except for recovery animals at 300 mg/kg/week which were sampled up to 8 weeks post last dose in the recovery period.
[c] Animals were dosed twice weekly with exposure only considered up to 24 hours within the 1st dose period.
[d] The mean $AUC_{0\text{-}last}$ values for the 300 mg/kg/week dose group on Week 26 include animals in the main and recovery groups, although the last TK sampling timepoint differed between these two groups (96 hours vs 8 weeks [1344 hours] post dose, respectively). $AUC_{0\text{-}96h}$ values in the main and recovery groups with a combined sex means 464,000 µg·h/mL.
$AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 before the last dose to the last measurable time point for the given dosing cycle; biw: twice weekly; C_{max}: maximum serum concentration for the given dosing cycle; F: female; IV: intravenous; M: male; T_{max}: time to maximum serum concentration for the given dosing cycle; T_{last}: time of last measurable serum concentration

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ニポカリマブはバイオ医薬品であり，ICH S6(R1) によると，従来の医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験は適用されない。ニポカリマブ（約 142 kDa）は mAb で高分子であり，正常細胞の細胞膜及び核膜を通過せず，DNA や他の染色体成分と相互作用しないと考えられる。したがって，ニポカリマブの遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

ニポカリマブはげっ歯類の FcRn と交差反応しないため【2.6.2.2】，ラット及びマウスを用いる従来のがん原性試験は適切ではなく，実施しなかった。ニポカリマブのがん原性のリスクは，ICH S6(R1) に従い，WOE に基づくアプローチにより評価した。詳細は【2.4.4.2】に示した。

ニポカリマブのカニクイザル 26 週間試験の病理組織学的検査及び他の検査では，増殖性変化（過形成，前腫瘍性又は腫瘍性変化），内分泌又はホルモン撹乱を示す変化は認められなかった。さらに，ニポカリマブは高い標的特異性を示し，ヒト組織交差反応性試験でオフターゲット結合は認められなかった。現在までに得られている臨床試験結果ではニポカリマブ投与に関連した悪性腫瘍は認められていない【2.7.4】。抗原提示（免疫監視機構）における FcRn の役割，FcRn ノックアウト動物を用いた異種移植腫瘍モデル，及びヒトがん検体の FcRn 発現について文献調査したが，FcRn 阻害とがん原性リスクの増加に直接的な関連性を示すデータは認められなかった。なお，文献内で示された内容には矛盾する結果や相反する結論を示すものがあり，解釈には注意が必要であった。IgG の遺伝的欠損による発がんリスクの増加を示す文献は認められなかった。さらに，公表された情報に基づくと，市販されている抗 FcRn 薬に発がんの証拠は認められなかった（SmPC Vyvgart; FDA Integrated Review Efgartigimod 2021; EPAR Vyvgart 2022; FDA Integrated Review Rozanolixizumab 2023）。

以上の WOE アプローチに基づくと，FcRn 阻害又はニポカリマブががん原性に直接関与することを示す証拠はみられず，ニポカリマブは発がんリスクを増加させないと考えられた。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

げっ歯類は薬理学的に適切な動物種ではないため，げっ歯類を用いた受胎能試験は実施しなかった。ICH S6(R1) 及び ICH S11 に従い，カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験の生殖器及び組織の器官重量，剖検及び病理組織学的検査により受胎能を評価した。この試験に用いたサルは投与開始時に 2～3 歳齢で未成熟と考えられたが，26 週間の投与終了時及びその後の 8 週間の休薬終了時には，雄では精巣，精巣上体及び前立腺の病理組織学的検査から 11 例（26 週間投与試験の 0，20，50 biw，100 及び 300 mg/kg 群で各 2，1，2，2 及び 4 例）が性成熟し，雌では卵巣，子宮及び腟の病理組織学的検査から全例が性成熟していると判断された。ニポカリマブを最高 300 mg/kg/週まで投与しても雄及び雌の生殖器に影響は認められなかった。

標的とする FcRn の生物学的特性からも生殖発生に対するリスクは低いと考えられる。ラットに交差反応性を示す市販の抗 FcRn 抗体フラグメント製剤エフガルチギモドでは，雌雄ラットの受胎能に有害な作用は認められなかった（Vyvgart SmPC 2022; Vyvgart USPI 2021）。また，市販の抗 FcRn モノクローナル抗体製剤ロザノリキシズマブは，性成熟したサルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において，雌雄生殖器，精子パラメータ（数，運動性及び形態）及び月経周期に影響を及ぼさなかった（Rystiggo SmPC 2024; Rystiggo USPI 2023）。FcRn ノックアウトマウスに関する情報では，これらのマウスが生殖能を有すると報告されている（Roopenian 2003）。

結論として，これらのデータからニポカリマブは雌雄受胎能に影響を及ぼさないと考えられる。

2.6.6.6.2 カニクイザル胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。しかし，包括的な ePPND 試験の第 1 相では，妊娠サルにニポカリマブを最高 300 mg/kg/週の用量で妊娠 45 日～妊娠 100/140 日の帝王切開時まで，又は分娩まで週 1 回静脈内投与し，胎児及び生後 1 日の新生児の詳細な評価を実施した。胎児及び新生児の生存又は発生に対する影響は認められなかった（2.6.6.6.3）。

ePPND 試験では器官形成期後期（Martin 2010）に投与を開始したため胚形成期にニポカリマブを投与していないが，出生前の発生に及ぼす影響を適切に評価できると考えられる【2.4.4.3】。ヒト及びカニクイザルにおける母体から胎児への IgG 移行は，妊娠初期ではほとんどないが，妊娠第 2 三半期に増加し，妊娠第 3 三半期には更に増加することが知られている（Pentsuk 2009; Martin 2010）。ePPND 試験では，IgG 移行が増加する期間にニポカリマブを投与して，その影響を評価した。

2.6.6.6.3 カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験

資料番号 4.2.3.5.3.1

妊娠カニクイザル及び乳児に対するニポカリマブの影響を 2 相の ePPND 試験で評価した。

第 1 相では帝王切開又は自然分娩させた。妊娠雌カニクイザル（1 群雌 8 例又は 11 例）にニポカリマブを 0（生理食塩液），100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与した（投与容量 10 mL/kg）。投与期間は妊娠 45 日（器官形成期後期）から妊娠 100 日（±2 日），妊娠 140 日（±2 日）（それぞれ 1 群雌 4 例，帝王切開群），又は分娩（対照群及び高用量群の各雌 3 例，自然分娩群）までとした。

母動物の評価項目は，生死，一般状態，体重，定性的摂餌量，妊娠転帰（超音波モニタリングを含む），IgG，RO 及びイムノフェノタイピング，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK 及び免疫原性（ADA 及び NAb）とした。胎児又は新生児の評価項目は，外表，内臓及び骨格（X 線）検査（詳細な心臓の評価及び形態測定を含む），一般状態，体重，器官重量，剖検，病理組織学的検査（腎臓，肝臓，肺，胎盤，臍帯，肉眼的病変部），IgG，RO 及びイムノフェノタイピング，TK 及び免疫原性（ADA 及び NAb）とした。

第 2 相では全例を自然分娩させた。妊娠雌カニクイザル（1 群雌 18 例）にニポカリマブを 0（生理食塩液），100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回，妊娠 45 日から分娩（妊娠約 160 日）まで静脈内投与した（投与容量 10 mL/kg）。

母動物の評価項目は，生死，一般状態，体重，定性的摂餌量，妊娠転帰（超音波モニタリングを含む），乳汁分泌（出産 1 又は 2 日），IgG，RO 及びイムノフェノタイピング，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査（胎盤，臍帯），TK 及び免疫原性（ADA 及び NAb）とした。出生児の評価項目は，一般状態，哺乳行動，体重，身体検査，心拍数及び呼吸数（生後 2 日），外表検査及び形態測定（生後 28 及び 91 日，剖検時），神経行動学的評価（生後 7 及び 14 日），獣医師検査（生後 28，91，及び 182±2 日），骨格（X 線）検査（生後 28 日），IgG，RO 及びイムノフェノタイピング，TDAR（抗 KLH 免疫応答，生後約 140 及び 160 日に投与），臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK 及び免疫原性（ADA 及び NAb）とした。

第 1 相及び第 2 相とも，流産／死産，子宮内胎児死亡が認められた場合は帝王切開して子宮内の胎盤及び臍帯を肉眼的に観察した。なお，妊娠 139 日までに流産した胎児を「流産胎児」，妊娠 140 日以降に流産した胎児を「死産胎児」とした。妊娠 100 日前の流産胎児は外表検査を行った。妊娠 100 日以降の流産胎児及び死産胎児は外表検査（形態計測を含む），内臓検査及び病理組織学的検査を実施した。また，可能な限り体重を測定した。

第 1 相

母動物の生死，一般状態，体重及び摂餌量にニポカリマブに関連した影響は認められなかった。

帝王切開群では，対照群の 1 例が妊娠 87 日に流産した。胎盤は正常であった。胎児の評価は妊娠日齢が早いため実施しなかった。他の全ての母動物及び胎児は，妊娠 100 又は 140 日の帝王切開時まで生存した。自然分娩群では，300 mg/kg/週群の雌 1 例が妊娠 135 日に流産した。300 mg/kg/週群の雌 1 例は生存児を出産予定であったが，分娩合併症を呈したため妊娠 165 日に帝王切開した結果，臍帯が胎児に巻きつき，胎盤は子宮上部に癒着していた。したがって，子宮

内の物理的制約により胎児を娩出できなかったと考えられ，ニポカリマブに関連したものではないと判断された。

ニポカリマブに関連した臨床検査値の変化として，100 及び 300 mg/kg/週群で白血球数の軽度増加，並びにアルブミン，グロブリン，A/G 比，総タンパク及びカルシウムの軽度減少が認められた。これらの所見は病理組織学的変化を伴わず，母動物の一般状態及び胎児／乳児の生存，発生への影響が認められなかったことから，有害ではないと考えられた。

母動物では，剖検及び病理組織学的検査でニポカリマブに関連した所見は認められなかった。

胎盤は，0，100 及び 300 mg/kg/週群（帝王切開群及び自然分娩群）のそれぞれ 8，8 及び 10 個が評価された。妊娠 140 日帝王切開群では，対照群の 1 例で絨毛膜外性胎盤（周郭胎盤）が認められ，生存胎児は妊娠日齢に対して低体重であったため，異常と考えられた。

妊娠 100／140 日帝王切開群では，胎盤，臍帯及び胎児の評価項目（体重，外表，内臓及び骨格検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査）にニポカリマブに関連した影響は認められなかった。自然分娩群の生後 1 日に剖検した新生児では，ニポカリマブに関連した所見は認められなかった。

ニポカリマブによる FcRn 占有は，血中の単球及び顆粒球で用量依存的に認められ，胎盤組織，胎盤組織の白血球，単球，樹状細胞及び CD45+／CDX2+細胞，並びに胎盤の栄養膜様細胞（CD45-／CDX2+）の FcRn でも認められた。ニポカリマブによる IgG 減少は，100 及び 300 mg/kg/週群の母動物で初回投与後 3 日から投与期間を通して同程度に認められた。

母動物の曝露量（AUC）は，単回投与後（妊娠 45 日）は用量に比例して増加したが，反復投与後（妊娠 94 及び 136 日）は用量比を上回って増加した。100 mg/kg/週群では単回投与後より反復投与後の曝露量が低かったが，300 mg/kg/週群では同程度であった（表 2.6.6-4）【2.6.4.3.2.4】。100 及び 300 mg/kg/週群の母動物 19 例中 18 例で ADA 陽性が確認され，ADA 陽性母動物のほとんどは NAb 陽性であった。

胎児（妊娠 100 日及び 140 日）及び新生児（生後 1 日）では，100 及び 300 mg/kg/週群ともニポカリマブによる全血の FcRn 占有はみられなかったが，用量依存的な IgG 減少が認められた。300 mg/kg/週群の胎児 4 例（妊娠 140／141 日の 3 例及び妊娠 165 日の 1 例）で血清中ニポカリマブが低濃度検出されたことを除き，胎児の血清中にはニポカリマブは検出されなかった【2.6.4.4.2】。300 mg/kg/週群の新生児（生後 1 日）の血清中にニポカリマブは検出されなかった。また，新生児の 3 例中 1 例は ADA 陽性及び NAb 陽性であった。ニポカリマブは自身の胎盤通過を阻害するため，胎児及び新生児では曝露がほとんど認められなかったと考えられる。しかし，出生児に PD 作用（IgG 減少）が確認されたため，ニポカリマブによる胎児及び出生児への影響は評価できたと考えられた。

結論として，妊娠カニクイザルにニポカリマブを最高 300 mg/kg の用量で妊娠 45 日から妊娠 100／140 日の帝王切開時まで，又は分娩まで週 1 回静脈内投与しても，母動物及び児の忍容性は良好であった。胎児及び新生児の生存及び発生に対する影響は認められなかった。

第 2 相

母動物では，生死，一般状態，体重，摂餌量及び血液学的検査にニポカリマブに関連した影響は認められなかった。ニポカリマブに関連した軽度のアルブミン，グロブリン，総タンパク及び

カルシウムの減少が用量依存的に認められたが，関連する病理組織学的変化はなく，母動物の一般状態，胎児の生存及び発生への影響は認められず，分娩後の観察期間中に回復したため，有害ではないと考えられた。

母動物の出産は，0，100 及び 300 mg/kg/週群の 18 例中 14 例，18 例中 12 例及び 18 例中 13 例で認められた。許容妊娠期間内に出産しなかったため帝王切開した 100 mg/kg/週群の 1 例を除き，全例が自然分娩により出産した。100 及び 300 mg/kg/週群の児損失率（胎児及び乳児合算値：33.3%及び 38.9%）は対照群（38.9%）と同程度であり，当該試験施設におけるカニクイザル PPND 試験の背景データの範囲内（20.0%～42.9%）であり，文献で公表されている ePPND 試験の児損失率の範囲内（Grossmann 2020; Jarvis 2010）であった。ニポカリマブによる妊娠期間，妊娠又は分娩への影響は認められなかった。生後 6 カ月まで観察した乳児，流産胎児又は死産胎児，及び死亡又は早期に安楽死させた乳児の体重，形態測定，神経学的検査，臨床検査，身体検査，外表，内臓，心臓及び骨格検査，器官重量，剖検並びに病理組織学的検査では，ニポカリマブに関連した影響は認められなかった。

300 mg/kg/週群の乳児では，KLH を 2 回目投与後の抗 KLH IgG が対照群に比べて増加した。KLH を 1 回目投与後の抗 KLH IgG，1 回目及び 2 回目投与後の抗 KLH IgM には影響は認められなかった。したがって，ニポカリマブは乳児の TDAR に影響しないと考えられた。

胎盤は，0，100 及び 300 mg/kg/週群のそれぞれ 12，14 及び 11 個が評価された。肉眼的な胎盤異常が 100 mg/kg/週群の 14 個中 2 個及び 300 mg/kg/週群の 11 個中 2 個で認められた。これらの胎盤では，多巣性の退色，白色，ときに硬い領域が胎盤面積の最大約 85%で認められ，病理組織学的検査では梗塞と関連していた。母動物のらせん動脈に血栓も認められた（100 及び 300 mg/kg/週群の各 2 例）。胎盤の変化が胎盤中央部に認められ，梗塞の広がりが胎盤面積の 30%を超える場合に異常と判断した。胎盤異常を示した 100 mg/kg/週群の 2 例中 1 例（妊娠 150 日に死産）及び 300 mg/kg/週群の 2 例中 2 例（妊娠 97 日及び妊娠 136 日に流産）では，胎児死亡が認められた。これらの胎児には胎盤機能障害で生じる低酸素症又は発育障害は認められなかった。また，病理組織学的変化がみられた胎盤の免疫組織化学染色では，免疫複合体の沈着は認められなかった。胎盤梗塞の発生機序，及び梗塞と児損失との関連性は完全には明らかではないが，サルにおけるニポカリマブの免疫原性及び妊娠中の凝固亢進に関連している可能性がある（Kraus 2004; Mitchell 2010; Thornton 2010）。ニポカリマブ投与により胎盤異常が認められた全ての母動物は ADA 及び NAb 陽性であった。また，当該試験施設では，他の mAb でも ADA が産生された母サルで同様な胎盤の肉眼所見（胎盤中央部の広範囲の梗塞）が認められたと報告されている（York 2020; Keesler 2024）。

母動物では，ニポカリマブによる FcRn 占有が 100 及び 300 mg/kg/週群の単球，顆粒球，B 細胞及び T 細胞で投与後 2 時間までに同程度で認められた。乳児では，生後 14～182 日にニポカリマブによる FcRn 占有は認められなかった。母動物では，ニポカリマブによる IgG 減少が妊娠 73 日から両投与群で同程度に認められ，分娩後 14 日までに投与前値へ回復する傾向を示した。乳児では，初回採血時の生後 14 日に IgG 減少がみられ，概して生後 91 日までに対照群値へ回復する傾向を示したことから，乳児の PD 作用（IgG 減少）は母動物の IgG 減少及び胎盤通過阻害に関連していると考えられた。

単回投与後（妊娠 45 日）の曝露量（AUC）は用量に比例して増加したが，反復投与後（妊娠 136 日）は用量比を上回って増加した。100 mg/kg/週群の全身曝露量は単回投与後より反復投与後で低値であったが，300 mg/kg/週群では単回及び反復投与後で同程度であった（表 2.6.6-4）【2.6.4.3.2.4】。全ての乳児の血清中ニポカリマブ濃度は定量下限未満（150 ng/mL 未満）であった（生後 14，28，91 及び 182 日）。

ニポカリマブ投与群の母動物では 36 例中 33 例で ADA 陽性が確認され，ADA 陽性母動物のほとんどは NAb も陽性であった。乳児では 25 例中 18 例で ADA 及び NAb が確認され，各採血時点の母動物の ADA 及び NAb と相関していたことから，乳児で認められた ADA は母動物の免疫応答に由来する可能性が高いことが示された【2.6.4.3.2.4】。

結論として，妊娠カニクイザルにニポカリマブを 100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回，妊娠 45 日～分娩時（妊娠約 160 日）まで静脈内投与したときの忍容性は良好であった。ニポカリマブ投与群の児損失率は対照群と同程度であり，背景データの範囲内であった。出生前及び出生後の発生にニポカリマブに関連した影響は認められなかった。100 mg/kg/週以上の群では胎盤中央部に広範囲の梗塞が認められた。胎盤梗塞の機序は明らかではないが，サルにおけるニポカリマブの免疫原性及び妊娠中の凝固亢進に関連していると考えられた。本試験の母動物，胎児及び出生児に対する NOAEL は 300 mg/kg/週と判断された。

表 2.6.6-4　カニクイザル ePPND 試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Phase/Day	Dose (mg/kg/week)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$[a] (µg·h/mL)
Phase 1				
GD45	100	2,620	47,900	110,000
	300	7,680	130,000	300,000
GD94	100	1,080	14,100	-
	300	6,600	113,000	-
GD136	100	1,070	17,100	-
	300	7,870	144,000	-
Phase 2				
GD45	100	2,620	-	105,000
	300	6,940	-	298,000
GD136	100	1,770	-	52,000
	300	6,260	-	264,000

[a] All animals were sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion.
-Not calculated
$AUC_{0\text{-}24h}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point; C_{max}: maximum serum concentration; GD: gestation day

2.6.6.6.4　新生児を用いた試験

ニポカリマブの小児集団に対するリスク評価及び免疫系の発達への影響については，ICH S11 の WOE を考慮し，カニクイザルを用いた毒性試験の結果に基づいて評価した。性成熟前のサルを用いた反復投与毒性試験ではニポカリマブの忍容性は良好であり，発生免疫毒性又は免疫能の低下は認められなかった（2.6.6.3.3）。ePPND 試験では乳児を生後 6 カ月間観察したが，出生後の発達にニポカリマブの影響は認められなかった（2.6.6.6.3）。ニポカリマブは FcRn 標的に対して高い特異性を示したが（2.6.6.8.3.1），FcRn は器官発生には関与しないと考えられた（Roopenian 2003）。これらの結果から，ニポカリマブの投与及び免疫系の発達に関連した安全

性上の懸念は認められず，小児集団におけるニポカリマブの使用が支持された【2.4.4.5】。さらに WOE 評価に基づくと，幼若サルを用いた試験を実施しても小児被験者を対象とした臨床試験を支持するための有用な情報は得られないと判断された。

2.6.6.7 局所刺激性試験

ニポカリマブの局所刺激性は，ウサギを用いた静脈内及び静脈周囲投与局所刺激性試験，カニクイザルを用いた静脈内及び皮下投与 PK/PD 試験，並びにミニブタを用いた皮下投与局所刺激性試験で評価した。さらに，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で投与部位の局所刺激性を評価した。

2.6.6.7.1 ウサギ単回及び反復静脈内又は静脈周囲投与局所刺激性試験

資料番号 4.2.3.6.1

雄 NZW ウサギ（1 群 3 例）にニポカリマブの 0（右耳）又は 100 mg/kg（左耳）を単回（第 1 群）又は 2 回（試験 1 及び 8 日，第 2 群）静脈内投与して局所刺激性を評価した（投与容量 3.3 mL/kg）。また，血管外への誤投与を想定し，同じ動物の別部位にニポカリマブの 0（右耳）又は 3.06 mg/kg（左耳）を静脈周囲に単回又は 2 回投与した（投与容量 0.1 mL）。

評価項目は，生死，一般状態，体重，投与部位の皮膚スコア（投与前，投与後 1，24，48，72 時間，試験 6，8，10，12，17 日），剖検及び病理組織学的検査（第 1 群：試験 11 日，第 2 群：試験 19 日）とした。

雄 NZW ウサギにニポカリマブを単回及び反復静脈内又は静脈周囲投与したときの忍容性は良好であり，死亡，有害な一般状態及び体重の変化は認められなかった。また，皮膚の肉眼検査及び病理組織学的検査では，投与部位に局所刺激性は認められなかった。

2.6.6.7.2 雌カニクイザル静脈内又は皮下投与局所刺激性

資料番号 4.2.2.2.3

雌カニクイザルを用いた単回投与 PK/PD 試験において，ニポカリマブを 42 mg/kg の用量で静脈内又は皮下投与（それぞれ 1.40 mL/kg 及び 0.27 mL/kg）したときの局所刺激性を，投与部位の観察及び皮膚スコアで評価した。

ニポカリマブを 42 mg/kg の用量で単回静脈内又は皮下投与したときの忍容性は良好であり，局所刺激性は認められなかった。

2.6.6.7.3 カニクイザル反復静脈内局所刺激性

資料番号 4.2.3.2.3

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（2.6.6.3.3）において，ニポカリマブを最高 300 mg/kg の用量で週 1 回，又は 50 mg/kg の用量で週 2 回（いずれも投与容量 10 mL/kg），26 週間静脈内投与したときの忍容性は良好であり，剖検及び病理組織学的検査で投与部位の局所刺激性は認められなかった。

2.6.6.7.4 ミニブタ単回皮下投与局所刺激性試験

資料番号 4.2.3.6.3

雄 Göttingen ミニブタにニポカリマブを 0（対照製剤），490 及び 560 mg の用量でオートインジェクターを用いて単回低速又は急速皮下投与（1 群 2 例），若しくはニポカリマブ製剤/対照製剤を 490/0，980/0 及び 1,470/0 mg の用量で同じ動物の別部位にそれぞれ皮下インフュージョンし（1 群 1 例），7 日間観察して局所刺激性を評価した。投与容量は，オートインジェクターを用いた場合は 2 mL（245 又は 280 mg/mL），インフュージョンの場合は 2，4 及び 6 mL（245 mg/mL，10 mL/min）とした。対照製剤は，10 mM ヒスチジン，8.0%（w/v）精製白糖，150 mM L-アルギニン塩酸塩，0.06%（w/v）ポリソルベート 80，pH6.0 であった。

評価項目は，生死，一般状態，皮膚観察，体重及び体重増加量，投与部位，皮膚生検及び未処置の背部皮膚の剖検及び病理組織学的検査とした。

ニポカリマブに関連した死亡，一般状態及び体重の変化は認められなかった。観察期間中にニポカリマブに関連した皮膚刺激性は認められず，投与部位の肉眼的及び病理組織学的所見も認められなかった。オートインジェクターによる低速及び急速投与，及びオートインジェクターとインフュージョン投与で毒性学的に意味のある差は認められなかった。

結論として，ミニブタにニポカリマブをオートインジェクター又はインフュージョンを用いて単回皮下投与したとき，全ての用量（490～1,470 mg），濃度（245 及び 280 mg/mL）及び投与容量（2～6 mL/回）で良好な忍容性が認められた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 カニクイザル 8 週間反復静脈内投与免疫毒性試験

資料番号 4.2.3.7.2.1

カニクイザル（1 群雌雄各 4 例）にニポカリマブを 0（生理食塩液），10，100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回，8 週間反復静脈内投与して免疫毒性を評価した（投与容量 10 mL/kg）。また，投与期間終了後に 1 群雌雄各 2 例を 8 週間休薬して回復性を評価した。

評価項目は，生死，一般状態，定性的摂餌量，体重，RO，IgG，TK，剖検，器官重量及び病理組織学的検査に加えて，免疫毒性パラメータとしてイムノフェノタイピング，顆粒球及び単球の食作用及び活性酸素生成，細胞傷害性 T 細胞活性，NK 細胞活性，サイトカイン，抗 KLH TDAR（試験 8 及び 29 日に投与）及び抗 TT TDAR（休薬期間の試験 69 及び 90 日に投与）とした。

試験期間中に死亡はみられず，体重，摂餌量，器官重量，剖検及び病理組織学的検査でニポカリマブの影響は認められなかった。10，100 及び 300 mg/kg 群の各 1 例は 1 回投与後のみに軽度又は中等度の嘔吐が認められ，ニポカリマブに関連すると考えられた。

総 T 細胞，ヘルパーT 細胞，細胞傷害性 T 細胞，NK 細胞，B 細胞，並びに CD25+又は CD69+活性化ヘルパーT 細胞及び活性化細胞傷害性 T 細胞の末梢血における細胞数，百分率及び平均蛍光強度に変化は認められなかった。さらに，血清中サイトカイン，細胞傷害性 T 細胞活性，NK 細胞の細胞傷害，顆粒球及び単球の食作用及び活性酸素生成にニポカリマブによる影響は認められなかった。

100 及び 300 mg/kg/週群では試験 4 週に単球及び顆粒球のみでニポカリマブによる FcRn 占有が認められた。その後の変化は用量依存的であり，100 mg/kg/週群では試験 8 週にほぼ投与前値となったが，300 mg/kg/週群では試験 8 週まで持続し，休薬期間終了時（試験 16 週）に投与前値と同様になった。PD 作用による IgG 減少（投与前値の約 50%に減少）は試験 4 週から投与期間中持続し，試験 16 週には概して試験前値に回復した。

ニポカリマブ投与期間中の試験 8 及び 29 日に KLH を投与後，抗 KLH IgG 及び抗 KLH IgM を測定して TDAR を評価した。試験 26 日から用量依存的な抗 KLH IgG 減少（300 mg/kg/週群で対照群の 0.41 倍）が認められ，2 回目の KLH 投与前及び投与後の測定期間（試験 50 日）にも同様な減少が認められた。抗 KLH IgM への影響は認められなかった。抗 KLH IgG 減少は，ニポカリマブの PD 作用（IgG 減少）によるものであり，抗 KLH IgG の産生障害を示すものではないと考えられた。

休薬期間中の試験 69 及び 90 日に TT を投与後の抗 TT IgM 及び抗 TT IgG にはニポカリマブ投与による影響は認められず，IgG TDAR への影響が可逆的であることが示された。

TK は【2.6.4.3.2.5】に示す。

結論として，カニクイザルにニポカリマブを最高 300 mg/kg/週の用量で静脈内投与したときの忍容性は良好であり，PD 作用（IgG 減少）を除き，細胞性免疫及び液性免疫への影響は認められなかった。本試験の NOAEL は 300 mg/kg/週であり，この用量における試験 8 週の $AUC_{0\text{-}96h}$ は雄で 407,000 μg·h/mL，雌で 307,000 μg·h/mL であった（表 2.6.6-5）。

表 2.6.6-5　カニクイザル 8 週間静脈内投与免疫毒性試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Study Day	Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}96h}$ (μg·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
50	10	87.6	57.1	NC	NC
	100	1,180	1,260	NC	NC
	300	7,660	6,360	407,000	307,000

NC: not calculable

2.6.6.8.2　依存性試験

ニポカリマブは血液脳関門を通過する可能性がほとんどないと考えられ，また毒性試験で中枢神経系及び行動への影響は認められず，反復投与後の休薬時に異常行動及び離脱症状は認められなかったことから，依存性試験は実施しなかった【2.4.4.7】。

2.6.6.8.3　その他の毒性試験

2.6.6.8.3.1　ヒト及びカニクイザルの成人／成熟動物又は胎児の組織交差反応性

資料番号 4.2.3.7.7.1

成人ヒト 38 組織，成熟カニクイザル 38 組織，ヒト胎児／新生児 14 組織，カニクイザル胎児 33 組織（1 組織各 1～4 例）の凍結組織切片を用いて，ニポカリマブを 5 及び 20 μg/mL の濃度で

反応させ，ビオチン化抗ヒト IgG 抗体を用いる免疫組織化学的方法によりニポカリマブの交差反応性を評価した。

ニポカリマブによる特異的染色が，5 又は 20 µg/mL の濃度で，成人ヒト 38 組織中 23 組織，ヒト胎児／新生児 14 組織中 10 組織，成熟カニクイザル 38 組織中 17 組織及びカニクイザル胎児 33 組織中 6 組織でみられ，ほとんどは外膜，被膜又は結合組織間質の間質細胞で認められた。いずれの特異的染色も細胞質に認められた。一方，脾臓（白脾髄），リンパ節，胸腺，扁桃のリンパ球，平滑筋及び横紋筋（心臓を含む）の筋線維には特異的染色は認められなかった。FcRn は IgG 及びアルブミンのリサイクル経路の一部として細胞内小胞に存在するため，細胞質の染色は FcRn の分布と一致した。

2.6.6.8.3.2 溶血性

資料番号 4.2.3.7.7.2

In vitro でヒト又はカニクイザルの全血（雌雄各 3 例）とニポカリマブ（最終濃度 0.153，1.53 及び 15.3 mg/mL）と混合し（37℃，1 時間），溶血作用の有無を評価した。その結果，いずれの濃度でも溶血作用は認められなかった。また，凝集（濁度，目視）及び赤血球形態の異常は認められなかった。

結論として，ヒト及びサルの血液とニポカリマブ（最大 15.3 mg/mL）を混合しても溶血性は認められなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

カニクイザルを用いた最長 6 カ月間までの反復静脈内投与試験では，最高約 300 mg/kg/週まで忍容性は良好であり，認められた所見は各試験間で同様であった。主な変化はニポカリマブに関連したアルブミンの減少及びコレステロールの増加であり，ALT，AST，総タンパク又は A/G 比の減少も認められた。これらの変化は，関連する病理組織学的所見がなく，休薬により回復したため有害な作用ではないと考えられた。アルブミン減少及びコレステロール増加は，ヒトでも認められた【2.7.4.2.5.1(2)，2.7.4.2.5.2(1)，2.7.4.3.1，2.7.4.3.2】。ニポカリマブ Fab の結合エピトープは FcRn 上のアルブミン結合部位から離れているため，ニポカリマブはアルブミン結合部位に対して立体障害又は明らかなアロステリック調節を示さない可能性が高いと考えられた。【2.6.2.2.1.1】。アルブミン減少及びコレステロール増加の正確な作用機序は不明である。

26 週間試験では IgG が最大約 60%減少したが，これはニポカリマブの作用機序から予測されるものであった。反復投与毒性試験及び免疫毒性試験では，T 細胞に対するニポカリマブの直接的な影響は認められなかった。ニポカリマブは KLH 又は TT 投与後の TDAR を阻害しなかった。ニポカリマブの投与期間中に認められた 1 回目及び 2 回目の抗 KLH IgG の減少は，免疫応答の阻害ではなく，ニポカリマブの作用機序に基づく循環血中 IgG の半減期の短縮によると考えられた。イムノフェノタイピングで T 細胞サブグループ及びその他の免疫細胞を評価したが，ニポカリマブによる変化は認められなかった。26 週間試験では 300 mg/kg/週群の 1 例で LCV の再活性化と考えられる所見が認められた以外，増殖性変化は認められなかった。これらのデータは，ニポカリマブに PD 作用（IgG 減少）以外の免疫抑制作用はないことを示している。

長期投与試験においてニポカリマブの曝露が確認された。低用量では ADA によりニポカリマブの曝露量は減少したが，高用量（300 mg/kg/週）では高い曝露量の持続が確認された【2.6.4.3.2】。いずれの用量でも試験期間を通して持続的な PD 活性（IgG 減少）が認められた。

カニクイザル 26 週間試験の NOAEL は 300 mg/kg/週であり，この用量における全身曝露量（$AUC_{0\text{-}96h}$）は 464,000 μg·h/mL（雌雄合算値）であった。この曝露量は，gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MOM-M281-011 試験）の用法及び用量（15 mg/kg q2w 又は 30 mg/kg q4w）における曝露量［$AUC_{0\text{-}tau}$，$AUC_{0\text{-}14days}$ = 918 μg·day/mL 又は $AUC_{0\text{-}28days}$ = 2,317 μg·day/mL：MOM-M281-011 データを反映した母集団 PK/PD モデル（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）を用いたシミュレーションによる推定値］のそれぞれ 42 倍又は 33 倍であった。

反復投与毒性試験では，1 例を除き途中死亡例は認められなかった。26 週間試験の雄 1 例は，ニポカリマブを 2 回（試験 1 及び 8 日）投与後，持続的な一般状態の変化のため試験 20 日に早期安楽死させた（2.6.6.3.3）。この試験のレトロスペクティブな血清検査では，投与開始前に対照群及び高用量群の全てのサルが LCV 陽性であった。したがって，この早期安楽死例の一般状態は，LCV の再活性化又は二次的な炎症反応に関連している可能性が高い。ニポカリマブとの関連性は明らかではないが，この投与初期の単発性の所見は 26 週間試験のみであり，4 週間試験及び 8 週間免疫毒性試験では認められなかった。また，様々な自己免疫疾患の治療に一般的に使用される他の免疫抑制剤又は免疫調節剤とは異なり，反復投与毒性試験及び免疫毒性試験でニポカリマブは T 細胞に直接作用しないことが示されているため，ニポカリマブによる全身性の免疫抑制は想定されない。

26 週間試験の投与開始時にはサルは性成熟していなかったが，試験期間中に全ての雌サル及び数例の雄サルが性成熟し，生殖器への有害な作用は認められなかったことから，他の抗 FcRn 薬剤（Vyvgart SmPC 2022; Vyvgart USPI 2021; Rystiggo SmPC 2024; Rystiggo USPI 2023）と同じく，ニポカリマブは受胎能に影響しないと考えられた。

ePPND 試験では，妊娠カニクイザルにニポカリマブを 100 及び 300 mg/kg/週の用量で器官形成期後期の妊娠 45 日から分娩まで静脈内投与したが，母動物の忍容性は良好であった。母動物，胎児及び乳児では PD 活性を示す IgG 減少がみられたが，胎児及び乳児の生存及び発生への影響は認められなかった。ニポカリマブ投与群の児損失率は対照群と同程度であり，当該試験施設の ePPND 試験の背景データの範囲内であった。乳児では抗 KLH TDAR への影響は認められなかった。ニポカリマブを投与したほとんどの母動物は ADA 及び NAb 陽性を示したが，300 mg/kg/週群の母動物では高い曝露量と持続的な RO 及び PD 作用（IgG 減少）が認められた。

胎児及び乳児ではニポカリマブがほとんど検出されなかったが【2.6.4.4.2】，これは FcRn を介した IgG リサイクル及びトランスサイトーシスが効果的に阻害されたことを示唆している。この結果は，*ex vivo* ヒト胎盤葉二重灌流モデルの結果とも一致していた【2.6.2.2.3.1】。乳児の IgG 減少はニポカリマブの PD 活性を示しているが，乳児におけるニポカリマブの直接的な曝露によるのではなく，母動物から児への IgG 移行の減少によると考えられる。なお，ほとんどの乳児は ADA 及び NAb 陽性を示し，同じ測定時点で母動物も ADA 及び NAb 陽性を示したため，抗ニポカリマブ抗体は母動物の免疫応答に由来している可能性がある【2.6.4.3.2.4】。

ePPND 試験では，正常な範囲内の軽微な胎盤梗塞（胎盤面積 30%未満）が対照群及びニポカリマブ投与群で認められた（Bunton 1986; Cline 2014）。この所見は合併症のないカニクイザルの

妊娠胎盤で良くみられ，梗塞部位以外の胎盤に正常な血液供給があり，乳頭周辺部付近で認められた場合は，通常臨床的な意義はほとんどない（Joshi 2006; de Rijk 2008; Bunton 1986）。第 2 相の母動物では，ニポカリマブ投与群の 25 例中 4 例の胎盤で肉眼的に多巣性，退色，白色，ときに胎盤の約 85%を占める硬い領域がみられ，病理組織学的には胎盤梗塞を特徴としていた。これら 4 例の胎盤は，梗塞の位置（中央部）及び広がり（胎盤面積の>30%）から異常と判断された。剖検及び病理組織学的検査では，1 週間以上前に発現したと考えられる陳旧性の梗塞と一致する所見であった（Kraus 2004）。異常な胎盤梗塞を示した 4 例中 3 例の胎児は流産又は死産であったが，重要なこととして，胎児には胎盤機能が梗塞により重度の影響を受けた場合に発現すると考えられる低酸素状態や成長障害は認められなかった。対照群とニポカリマブ投与群で児死亡数（胎児＋乳児）及び健康な出生児数は同程度であったことから，ニポカリマブは児の生存及び発生に影響しないと考えられた。胎盤梗塞の発生機序及び投与との関連性は明らかではないが，サルにおけるニポカリマブの免疫原性及び妊娠中の凝固亢進に関連している可能性がある（Kraus 2004; Mitchell 2010; Thornton 2010）。ニポカリマブ投与により胎盤異常が認められた全ての母動物は ADA 及び NAb が陽性であった。なお，当該施設ではカニクイザルに他の mAb を投与した複数の試験において，ADA が産生された母動物で同様な胎盤の肉眼所見（胎盤中央部に位置する広範囲の梗塞）が認められたと報告されている（Keesler 2024; York 2020）。

以上のことから ePPND 試験の NOAEL は 300 mg/kg/週と判断された。

ニポカリマブの非臨床及び臨床経験，市販の FcRn 阻害剤のデータ，並びに免疫監視機構，異種移植腫瘍モデル，及びがんと FcRn 発現との関連性に関する文献レビューに基づく包括的な WOE から，ニポカリマブはヒトでがん原性リスクを増加させないと考えられた。

ニポカリマブに乱用の可能性はなく，反復投与毒性試験で中枢神経系又は行動への影響は認められなかった。

ニポカリマブをウサギ及びサルに単回又は反復静脈内投与（最高 300 mg/kg/週，30 mg/mL，26 週間）しても投与部位に局所刺激性は認められなかった。また，ウサギに単回静脈周囲投与しても皮膚に有害な所見は認められなかったことから，投与過誤による局所所見が生じる可能性は低いと考えられる。なお，サル及びミニブタにニポカリマブを皮下投与しても局所刺激性は認められず，ミニブタにオートインジェクター（低速及び急速投与）及びインフュージョンにより皮下投与したが，いずれも毒性学的に意味のある差は認められなかった。

ヒト及びサルの成人／成熟動物及び胎児／新生児の組織を用いた組織交差反応性試験では，予測されない結合は認められなかった。細胞質の染色が認められたが，FcRn は IgG 及びアルブミンのリサイクル経路の一部として細胞内小胞に存在するため予測されるものであった。

ニポカリマブ製剤はサル及びヒトの血液で溶血性を示さなかった。

結論として，非臨床毒性試験プログラムから，gMG 患者へのニポカリマブ投与を支持する良好な非臨床安全性プロファイルが示された。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

Bowman CJ, et al. Placental transfer of Fc-containing biopharmaceuticals across species, an industry survey analysis. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2013;98:459-85.

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

Bunton TE. Incidental Lesions in Nonhuman Primate Placentae. Vet Pathol. 1986;23:431-8.

Cline JM, et al. The Placenta in Toxicology. Part III: Pathologic Assessment of the Placenta. Toxicol Pathol. 2014;42:339-44.

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

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

Joshi VV. Gross abnormalities of the placenta: lesions due to disturbances of maternal and of fetal blood flow. In: Faye-Petersen OM, Heller DS, Joshi VV, editors. Handbook of Placental Pathology. 2nd ed. London and New York:Taylor & Francis Group;2006.P.27-51.

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

Kraus FT, et al. Chapter 6: Circulatory problems: Thrombi and other vascular lesions. Placental Pathology. In: Atlas of Nontumor Pathology (DW King, ed.). American Registry of Pathology, Washington, DC. 2004,117-62.

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

Mitchell RN. Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th ed. (Kumar V, Abbas AK, and Fausto N, ed.). Elsevier Saunders Philadelphia, PA. 2010;119-44.

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

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

de Rijk EPCT, et al. The Macaque placenta—A mini-review. Toxicol Pathol. 2008;36(7_suppl):108S-18S.

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

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

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: Nipocalimab

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/week)[a]	Batch No.	TK	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Single Dose Toxicity	*No single dose toxicity studies have been conducted.*								
Repeat-Dose Toxicity									
2-week study	Cynomolgus monkey (M)	IV (PBS)	14 days	10, 300	[redacted]	Y	N	[redacted], UK	529055/ 4.2.3.2.1
4-week study with 9-week recovery	Cynomolgus monkey (M/F)	IV (M281-placebo[b])	4 weeks with 9-week recovery	0, 20, 100, 306	[redacted]	Y	Y	[redacted], UK	529060/ 4.2.3.2.2
26-week study with 8-week recovery	Cynomolgus monkey (M/F)	IV (0.9% NaCl)	26 weeks with 8-week recovery	0, 20, 50 biw, 100, 300	[redacted]	Y	Y	[redacted], UK	501555/ 4.2.3.2.3
Genotoxicity	*No genotoxicity studies have been conducted*								
Carcinogenicity	*No carcinogenicity studies have been conducted*								
Reproductive and Developmental Toxicity									
ePPND	Cynomolgus monkey (F)	IV (0.9% NaCl)	Phase 1: GD45 to GD100 or GD140 or until delivery Phase 2: GD45 to parturition (~GD160)	0, 100, 300	[redacted]	Y	Y	[redacted], US	20091416/ 4.2.3.5.3.1
Local Tolerance[c]									
Local tolerance	New Zealand White rabbit (M)	IV (M281-placebo[b]) PV (M281-placebo[b])	Single dose (Day 1) Two doses (Day 1 and 8)	IV: 0, 100 PV: 0, 3.06	[redacted]	N	Y	[redacted], UK	500436/ 4.2.3.6.1
Local tolerance as part of single dose PK/PD	Cynomolgus monkey	IV bolus or SC injection (solution)[c]	Single dose	42	IV: [redacted] SC: [redacted]	N	N	[redacted], US	20227166/ 4.2.2.2.3
Local Tolerance SC	Göttingen minipig (M)	SC (autoinjector) SC (infusion) (Formulation buffer[d])	Single dose Single dose	0, 490, 560 mg[e] 490/0, 980/0, 1470/0 mg[f]	[redacted]	N	Y	[redacted], US	TOX15265/ 4.2.3.6.3

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Nipocalimab

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/week)[a]	Batch No.	TK	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Other Toxicity Studies									
Immunotoxicity	Cynomolgus monkey (M/F)	IV (0.9% NaCl)	8 weeks with 8-week recovery	0, 10, 100, 300	[redacted]	Y	Y	[redacted], US	20104942/ 4.2.3.7.2.1
Tissue cross-reactivity in adult and fetal tissue	Normal adult and fetal human and cynomolgus monkey tissues	In vitro (antibody dilution buffer)	30 minutes	5, 20 µg/mL	[redacted]	N	Y	[redacted], US	20108517/ 4.2.3.7.7.1
Whole blood hemolysis assay	Human and monkey whole blood (M/F)	In vitro (DPBS)	1 hour at 37ºC	0.153, 1.53, 15.3 mg/mL	[redacted]	N	Y	[redacted], Canada	6000286/ 4.2.3.7.7.2

Note: M281, JNJ-80202135 (used in study reports) = nipocalimab
biw: twice weekly; [redacted]; DPBS: dulbecco's phosphate buffered saline; ePPND: enhanced pre- and postnatal development; F: female; GD: gestational day; GLP: good laboratory practice; IV: intravenous; M: male; NA: not applicable; NaCl: sodium chloride; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PBS: phosphate buffered saline; PV: paravenous; SC: subcutaneous; TK: toxicokinetics; UK: United Kingdom; US: United States

[a] Unless otherwise specified. For repeat-dose toxicity, the highest NOAEL (no observed adverse-effect level) is underlined.
[b] M281-placebo = 24.2 mM sodium phosphate, 24.1 mM sodium chloride, 7.6% (w/v)/7.3% (w/w) trehalose (222 mM), 0.01% (w/v) PS80, pH 6.5. Composition not specified for study 500436.
[c] Formulation SC: 10 mM acetate, 5% sorbitol, 0.1 % polysorbate 80, pH 5.5
[d] Formulation buffer: 10 mM histidine, 8.0% (w/v) sucrose, 150 mM L-arginine, monohydrochloride, 0.06% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0
[e] Autoinjector. Dose volume: 2 mL for each dose level. Dose concentration: 0, 245, 280 mg/mL, respectively. Slow and fast injection speed evaluated for each dose level.
[f] Infusion pump. Dose expressed as nipocalimab/control article (administered to the same animal at different sites). Dose volume: 2, 4, and 6 mL, respectively. Dose concentration 245/0 mg/mL for all doses.

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Nipocalimab

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg/week)	GLP	Study No/ Location in CTD
2-week repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	IV (PBS)	10, 300	N	529055/ 4.2.3.2.1
4-week repeat-dose toxicity + 9-week recovery	Cynomolgus monkey	IV (M281-placebo[a])	0, 20, 100, 306	Y	529060/ 4.2.3.2.2
26-week repeat-dose toxicity + 8-week recovery	Cynomolgus monkey	IV (0.9% NaCl)	0, 20, 50 (biw), 100, 300	Y	501555/ 4.2.3.2.3
Enhanced pre- and postnatal developmental toxicity	Cynomolgus monkey	IV (0.9% NaCl)	0, 100, 300	Y	20091416/ 4.2.3.5.3.1
8-week immunotoxicity + 8-week recovery	Cynomolgus monkey	IV (0.9% NaCl)	0, 10, 100, 300	Y	20104942/ 4.2.3.7.2.1

Note: M281 (used in study reports) = nipocalimab
biw: twice weekly; GLP: good laboratory practice; NaCl: sodium chloride; PBS: phosphate buffered saline
[a] M281-placebo: 24.2 mM sodium phosphate, 24.1 mM sodium chloride, 7.6% (w/v)/7.3% (w/w) trehalose (222 mM), 0.01% (w/v) polysorbate 80, pH 6.5

Confidential

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

Test Article: Nipocalimab

Steady-State AUC (μg·h/mL)

Study Type	**14-day repeat-dose**	**4-week repeat dose with 9-week recovery**		**26-week repeat-dose with 8-week recovery**		**8-week immunotoxicity with 8-week recovery**		**ePPND[b]**	
Module and Study Number	4.2.3.2.1/ 529055	4.2.3.2.2/ 529060		4.2.3.2.3/ 501555		4.2.3.7.2.1/ 20104942		4.2.3.5.3.1/ 20091416	
Method of Administration	15-min IV infusion	15-min IV infusion		15-min IV infusion		IV injection (slow bolus)		IV injection (slow bolus)	
Species	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Pregnant cynomolgus monkey	
Sex	M	M	F	M	F	M	F	Phase 1 F	Phase 2 F
Dose (mg/kg)[a]									
10	4,710[c]	-	-	-	-	NC	NC	-	-
20	-	ND[d]	ND[d]	2,700[e]	5,340[e]	-	-	-	-
50 biw	-	-	-	26,500[f]	23,000[f]	-	-	-	-
100	373,000[c]	208,000[d]	195,000[d]	105,000[e]	133,000[e]	NC	NC	17,100[h]	52,000[i]
300	-			503,000[e]	563,000[e]	407,000[g]	307,000[g]	144,000[h]	264,000[i]
306	-	746,000[d]	827,000[d]	-	-	-	-	-	-

Note: M281(used in study reports) = nipocalimab.
Presented AUC values are values at end of the dosing period.

[a] Once weekly dosing unless stated otherwise.

[b] Phase 1: dosing from GD45 until C-section on GD100 or GD140, or natural birth; Phase 2: dosing from GD45 until parturition (～GD160).

[c] $AUC_{0\text{-}168h}$ (sampled after the first dose).

[d] $AUC_{0\text{-}last}$ with AUC over the entire dosing period from time 0 after the first dose to the least measurable time point after the last dose. A sparse sampling approach was taken in this study. Therefore, the total nipocalimab exposure based on calculation of $AUC_{0\text{-}last}$ is likely an underestimation. Concentrations in the low dose group were quantifiable only on Days 1 and 2, and an AUC value could not be calculated for this group. For the high dose, $AUC_{0\text{-}last}$ includes data from main (ie, data until end of dosing) and recovery group animals (ie, including data from the recovery period).

[e] $AUC_{0\text{-}96h}$ with all animals sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion, except for recovery animals at 300 mg/kg/week which were sampled up to 8 weeks post last dose in the recovery period.

[f] $AUC_{0\text{-}24h}$ within the 1st dose period (of twice weekly dosing).

[g] $AUC_{0\text{-}96h.}$

[h] $AUC_{0\text{-}24h}$ (on GD136).

[I] $AUC_{0\text{-}last}$ with animals sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion (on GD136).

-: dose level not included in the study; AUC: area under the serum concentration versus time curve; biw: twice weekly dosing; ePPND: enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study; F: female; GD: gestation day; IV: intravenous; M: male; NC: not calculable; ND: not detected

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Test Article: Nipocalimab

Steady-State C_{max} (µg/mL)

Study Type	**14-day repeat-dose**	**4-week repeat dose with 9-week recovery**		**26-week repeat-dose with 8-week recovery**		**8-week immunotoxicity with 8-week recovery**		**ePPND[b]**	
Module and Study Number	4.2.3.2.1/ 529055	4.2.3.2.2/ 529060		4.2.3.2.3/ 501555		4.2.3.7.2.1/ 20104942		4.2.3.5.3.1/ 20091416	
Method of Administration	15-min IV infusion	15-min IV infusion		15-min IV infusion		IV injection (slow bolus)		IV injection (slow bolus)	
Species	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Pregnant cynomolgus monkey	
Sex	M	M	F	M	F	M	F	Phase 1 F	Phase 2 F
Dose (mg/kg)[a]									
10	205					87.6	57.1		
20		583[c]	555[c]	225	399				
50 biw				1,450	842				
100	6,850	3,170[c]	3,070[c]	2,750	3,020	1,180	1,260	1,070	1,770
300				9,810	10,700	7,660	6,360	7,870	6,260
306		8,730[c]	8,590[c]						

Note: M281(used in study reports) = nipocalimab

Presented C_{max} values are values at end of the dosing period.

[a] Once weekly dosing unless stated otherwise.

[b] Phase 1: dosing from GD45 until C-section on GD100 or GD140, or natural birth; Phase 2: dosing from GD45 until parturition (～GD160).

[c] A sparse samping approach was taken in this study. Therefore, the actual peak concentration after dosing is not captured.

biw: twice weekly dosing; C_{max}: maximum serum concentration; ePPND: enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study; F: female; IV: intravenous; M: male

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Test Article: Nipocalimab

Steady-State T_{max} (hours)[a]

Study Type	**14-day repeat-dose**	**4-week repeat dose with 9-week recovery**		**26-week repeat-dose with 8-week recovery**		**8-week immunotoxicity with 8-week recovery**		**ePPND[c]**	
Module and Study Number	4.2.3.2.1/ 529055	4.2.3.2.2/ 529060		4.2.3.2.3/ 501555		4.2.3.7.2.1/ 20104942		4.2.3.5.3.1/ 20091416	
Method of Administration	15-min IV infusion	15-min IV infusion		15-min IV infusion		IV injection (slow bolus)		IV injection (slow bolus)	
Species	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Pregnant cynomolgus monkey	
Sex	M	M	F	M	F	M	F	Phase 1 F	Phase 2 F
Dose (mg/kg)[b]									
10	1.25					2	2		
20		2.25[d]	2.25[d]	2.25	2.25				
50 biw				2.25	2.25				
100	1.25	2.25[d]	2.25[d]	2.25	2.25	2	2	3	2
300				2.25	4.25	2	2	2	2
306		2.25[d]	2.25[d]						

Note: M281(used in study reports) = nipocalimab

Presented T_{max} values are values at end of the dosing period.

[a] Median is reported.

[b] Once weekly dosing unless stated otherwise.

[c] Phase 1: dosing from GD45 until C-section on GD100 or GD140, or natural birth; Phase 2: dosing from GD45 until parturition (～GD160).

[d] A sparse sampling approach was taken in this study. Therefore, the actual peak concentration after dosing is not captured.

biw: twice weekly dosing; ePPND: enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study; F: female; IV: intravenous; M: male; T_{max}: time at maximum serum concentration

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表

Test Article: Nipocalimab

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities						Type of Study	Study No./ Location in CTD
		Endotoxin (EU/mg)	Bioburden (CFU/10 mL)	Host Cell Protein (ppm)	Protein (mg/mL)	Residual DNA (pg/mg)	Residual protein A (ppm)		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	14-day repeat-dose toxicity by weekly IV infusion in cynomolgus monkeys (non-GLP)	529055/ 4.2.3.2.1
[redacted][a]	[redacted] (SEC) [redacted] (CE-SDS reduced)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4-week repeat-dose toxicity by weekly IV infusion in cynomolgus monkeys with 9-week recovery (GLP) Local tolerance of one or two once-weekly intravenous doseas and one paravenous dose in NZW rabbit (GLP) Monkey and human whole blood hemolysis assay (hemolysis, plasma flocculation, red blood cell morphology) (GLP)	529060/ 4.2.3.2.2 500436/ 4.2.3.6.1 6000286/ 4.2.3.7.7.2
[redacted][a]	[redacted] (SEC-HPLC) [redacted] (CE-SDS non-reduced) [redacted] (CE-SDS reduced)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	26-week repeat-dose toxicity by weekly IV infusion in cynomolgus monkeys with 8-week recovery (GLP) Enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study in pregnant cynomolgus monkeys (GLP)	501555/ 4.2.3.2.3 20091416/ 4.2.3.5.3.1
[redacted][a]	[redacted] (SEC-HPLC) [redacted] (CE-SDS non-reduced) [redacted] (CE-SDS reduced)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study in pregnant cynomolgus monkeys (GLP) 8-week immunotoxicity study by weekly IV infusion in cynomolgus monkeys with 8-week recovery (GLP) Tissue cross-reactivity study in adult and fetal tissues (GLP)	20091416/ 4.2.3.5.3.1 20104942/ 4.2.3.7.2.1 20108517/ 4.2.3.7.7.1

(Continued)

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表（続き）

Test Article: Nipocalimab

Batch No.	Purity (%)	Endotoxin (EU/mg)	Bioburden	Host Cell Protein (ppm)	Specified Impurities: Protein (mg/mL)	Specified Impurities: Residual DNA (pg/mg)	Residual protein A (ppm)	Type of Study	Study No./ Location in CTD
[redacted][a]	[redacted] (SEC-HPLC) [redacted] (CE-SDS non-reduced)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Local tolerance study as part of single dose PK/PD study in cynomolgus monkeys (non-GLP)- IV batch	20227166/ 4.2.2.2.3
[redacted] (SC batch)	[redacted] (SEC-HPLC) [redacted] (CE-SDS non-reduced [redacted] (CE-SDS reduced)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Local tolerance study as part of single dose PK/PD study in cynomolgus monkeys (non-GLP)- SC batch	20227166/ 4.2.2.2.3
[redacted] [redacted] (SC batch)[b]	DP1: [redacted] (SE-HPLC) DP2: [redacted] (SE-HPLC)	DP1: [redacted] EU/mL DP2: [redacted] EU/mL	[redacted]	[redacted]	DP1: [redacted] DP2: [redacted]	[redacted]	[redacted]	Local tolerance study after single SC dosing with autoinjector or via infusion (GLP)- SC batch	TOX15265/ 4.2.3.6.3

[a] Process [redacted] material. For comparability, see 3.2.S.2.6/Comparability

[b] Process [redacted] material.

CE-SDS: capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate; CFU: colony forming unit; DP: drug product; GLP: good laboratory practice; HPLC: high performance liquid chromatograph; IV: intravenous; PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetics; SC: subcutaneous; SEC: size exclusion chromatography

[redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験

No single-dose toxicity studies have been performed. Acute toxicity was assessed as part of the repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Nipocalimab

Species/Strain sex/No. Per group	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/week)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
Cynomolgus monkey (3M/group) Non-GLP	IV 15-min infusion (PBS)	14 days (Days 1 and 8)	10, 300	Well tolerated without adverse findings. Minimal, non-adverse reductions in serum total protein levels, including albumin and globulin (Day 8 and 15: x0.8-0.9). IgG level reductions observed on Day 5 and persisting through Day 11 (40-89% of baseline; 10 mg/kg/week group) or Day 15 (31-97% of baseline; 300 mg/kg/week group), linked to mode of action. Binding of FcRn on granulocytes and monocytes (receptor occupancy). <u>10 mg/kg/day</u> [a]: C_{max} = 205 µg/mL $AUC_{0\text{-last}}$ = 4,710 µg·h/mL <u>300 mg/kg/day</u> [a]: C_{max} = 6,850 µg/mL $AUC_{0\text{-last}}$ = 373,000 µg·h/mL	529055/ 4.2.3.2.1

Note: M281 (used in study report) = nipocalimab

[a] TK parameters calculated after single administration on Day 1 only

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to the last measurable time point after the first dose only; C_{max}: maximum serum concentration; FcRn = neonatal fragment crystallizable region receptor; GLP: good laboratory practice; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; M: male; NaCl: sodium chloride; PBS: phosphate buffered saline

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験

Report Title: A 4 week repeat-dose toxicity study of M281 by intravenous infusion (15 minutes) once weekly in cynomolgus monkeys with a 9-week recovery period

Test Article: Nipocalimab

Species/Strain: Cynomolgus monkey
Age at First Dose: 2-3.5 years
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/Formulation: nipocalimab-placebo
Duration of Dosing: 4 weeks (weekly)
Duration of Postdose Recovery: 9 weeks
Route: Intravenous infusion
Study No.: 529060
Location in CTD: 4.2.3.2.2
GLP Compliance: Yes
Other/Special Features: receptor occupancy: nipocalimab bound FcRn on monocytes and granulocytes, IgG level determination: dose-related reductions, as expected based on the mode of action
No Observed Adverse Effect Level: 306 mg/kg

DOSING PERIOD								
Dose During Dosing Period (mg/kg/week)	**0 (Control)**		**20**		**100**		**306**	
No. of Animals	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Toxicokinetics:								
No. of Animals	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)[ab]	-	-	ND	ND	208,000	195,000	746,000	827,000
C_{max} (µg/mL)	-	-	583	555	3,170	3,070	8,730	8,590
ADA positive animals	-	-	3/3	3/3	2/3	3/3	2/5	3/5
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurological examination	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry[c]								
Aspartame aminotransferase (U/L)	43	31	0.60*	-	0.70	0.84	0.47**	0.68
Alanine aminotransferase (U/L)	57	43	-	-	-	0.81	0.72	0.81
Total protein (g/L)	74	78	-	0.88***	-	0.83***	0.92†	0.86***
Albumin (g/L)	46	47	-	0.91**	0.89**	0.87***	0.87***	0.79***
Albumin/globulin ratio	1.7	1.5	-	-	0.82*	-	0.82*	0.80**
Cholesterol (mmol/L)	2.9	3.0	-	-	1.34*	1.43	1.52***	1.47*
Triglycerides (mmol/L)	0.48	0.56	-	-	1.54	-	1.52	1.32
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytokine analysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
ADA positive animals[d]	-	-	3/3	3/3	2/3	3/3	2/5	3/5

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 4 week repeat-dose toxicity study of M281 by intravenous infusion (15 minutes) once weekly in cynomolgus monkeys with a 9-week recovery period

Test Article: Nipocalimab

RECOVERY PERIOD								
Dose During Dosing Period (mg/kg/week)	**0 (Control)**		**20**		**100**		**306**	
No. of Animals in Recovery Period	M: 2	F: 2	M: NA	F: NA	M: NA	F: NA	M: 2	F: 2
Noteworthy Findings During Recovery								
Died or Sacrificed Moribund	-	-					-	-
Body Weight	-	-					-	-
Body Weight Gain	-	-					-	-
Clinical Observations	-	-					-	-
Electrocardiography	-	-					-	-
Hematology	-	-					-	-
Serum Chemistry	-	-					-	-
Coagulation	-	-					-	-
Urinalysis	-	-					-	-
Organ Weights	-	-					-	-
Gross pathology	-	-					-	-
Histopathology	-	-					-	-
ADA positive animals[d]	-	-					2/2	2/2

Note: M281 (used in study report) = nipocalimab; nipocalimab-placebo = 24.2 mM sodium phosphate, 24.1 mM sodium chloride, 7.6% (w/v)/7.3% (w/w) trehalose (222 mM), 0.01% (w/v) PS80, pH 6.5

[a] $AUC_{0\text{-last}}$ represents the AUC over the entire dosing period from time 0 before first dose to the last measurable time point after the last dose and includes the recovery period for the recovery animals at 306 mg/kg dose group

[b] A limited number of samples was taken for toxicokinetic assessments. Therefore, the actual peak concentration after dosing is not captured, and the total nipocalimab exposure based on calculation of $AUC_{0\text{-last}}$ is likely an underestimation. Concentrations in the low dose group were quantifiable only on Days 1 and 2, and an AUC value could not be calculated for this group

[c] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, multiples of control/baseline are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the multiples of control/baseline).

[d] Most animals with confirmed positive anti-nipocalimab antibodies also tested positive for NAbs when serum concentrations of nipocalimab were below 0.1 µg/mL. Most animals in the 100 mg/kg and all animals in the 306 mg/kg groups that did not confirm positive for ADAs at one or more timepoints, had serum concentrations greater than 50 µg/mL and therefore circulating nipocalimab potentially interfered with the detection of ADAs.

- No noteworthy findings; ADA: anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to the last measurable time point after the last dose (ie, over the whole dosing period) and including the recovery period for the recovery animals at the 306 mg/kg dose group; C_{max}; maximum serum concentration; NA: not applicable; NAb: neutralizing antibody; ND: not detected

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** ≤ 0.001 (Dunnett), † $p < 0.05$ (Dunn)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

Report Title: A 26 week repeat-dose toxicity study of M281 by intravenous iufusion (15 minutes) once or twice weekly in cynomolgus monkeys with a 8-week recovery period

Test Article: Nipocalimab

Species/Strain: Cynomolgus monkey
Age at First Dose: 2 years 2 months to 3 years 4 months
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/Formulation: Physiological saline
Duration of Dosing: 26 weeks
Duration of Postdose Recovery: 8 weeks
Route: Intravenous infusion
Study No.: 501555
Location in CTD: 4.2.3.2.3
GLP Compliance: Yes

Other/Special Features:
Receptor occupancy: nipocalimab bound FcRn on monocytes and granulocytes
IgG level determination: dose-related reductions, as expected based on the mode of action
TDAR evaluation: reduction of KLH specific IgG humoral response, consistent with mechanism of action. No effects on KLH specific IgM response (KLH immunization during dosing period); no effects on TT specific IgG and IgM response (TT immunization during treatment free postdose period)
Tissue immunophenotyping: no clear impact on immune cell population dynamics.
Retrospective serologic testing: all animals tested positive for LCV prior to onset of treatment.
No Observed Adverse Effect Level: 300 mg/kg

DOSING PERIOD

Dose During Dosing Period (mg/kg/week)	**0 (Control)**		**20**		**50 biw**		**100**		**300**	
No. of Animals	M:5	F:5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Toxicokinetics:										
No. of Animals	M:5	F:5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)[a]										
Week 1	-	-	22,200	31,000	22,800	21,400	125,000	126,000	339,000	370,000
Week 4	-	-	3,970	4,380	17,200	19,000	87,700	81,700	384,000	446,000
Week 8	-	-	4,190	4,600	13,100	9,090	83,600	85,300	386,000	396,000
Week 13	-	-	2,940	5,430	13,500	13,300	97,700	107,000	384,000	391,000
Week 18	-	-	2,730	4,200	18,200	13,900	99,600	119,000	420,000	438,000
Week 22	-	-	2,840	5,630	18,700	20,300	95,700	125,000	442,000	456,000
Week 26	-	-	2,700	5,340	26,500	23,000	105,000	133,000	503,000[b]	563,000[b]
C_{max} (µg/mL)										
Week 1	-	-	549	677	1,240	1,280	2,380	2,680	7,190	7,720
Week 4	-	-	306	334	1,140	1,220	2,580	2,660	9,980	10,600
Week 8	-	-	316	339	871	593	2,060	2,780	9,350	8,930
Week 13	-	-	270	252	870	477	1,720	2,510	8,360	7,920
Week 18	-	-	244	334	1,130	552	2,330	2,980	9,120	9,840
Week 22	-	-	230	390	1,250	835	2,390	2,890	9,830	9,920
Week 26	-	-	225	399	1,450	842	2,750	3,020	9,810	10,700
ADA positive animals[e]			6/6		6/6		6/6		7/10	

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 26 week repeat-dose toxicity study of M281 by intravenous iufusion (15 minutes) once or twice weekly in cynomolgus monkeys with a 8-week recovery period

Test Article: Nipocalimab

DOSING PERIOD										
Dose During Dosing Period (mg/kg/week)	**0 (Control)**		**20**		**50 biw**		**100**		**300**	
No. of Animals	M:5	F:5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-	1[c]	-
Body Weight (kg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations (# animals)										
Swelling, moderate (eyes, lips, face)	0	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Reddened skin	0	0	1	-	-	1	1	-	2	-
Skin lesions, slight-moderate	0	0	-	-	1	3	1	2	3	-
Body tremors	0	0	2	2	2	-	2	1	2	3
Salivation, slight-moderate	0	-	1	-	-	-	1	-	1	-
Deep breathing	0	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Vomiting	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Retching	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Excessive scratching	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry[d]										
Day 57 (Week 8)										
Aspartame aminotransferase (U/L)	32.6	31.6	-	-	0.80	-	0.85	0.89	-	0.76
Total protein (g/L)	81.6	81.4	-	-	0.87	0.84	0.86*	0.79†	0.83**	0.78††
Albumin (g/L)	48.4	47.2	-	-	-	-	0.85	0.86	0.79††	0.76†††
Globulin (g/L)	33.2	34.2	-	0.69***	0.81	0.76**	0.87	0.68***	0.87	0.80**
Albumin/globulin	1.48	-	-	-	-	-	-	-	0.88	-
Calcium (mmol/L)	2.558	2.500	-	-	-	-	0.95*	0.94*	0.95*	0.94**
Day 92 (Week 13)										
Aspartame aminotransferase (U/L)	34.6	28.0	-	0.82	0.71	0.90	0.71	0.92	0.80	0.86
Total protein (g/L)	78.4	77.4	-	0.91	0.90	0.84**	0.84*	0.79***	0.89	0.79***
Albumin (g/L)	48.0	46.0	-	-	0.92	0.85	0.83**	0.85	0.78***	0.77††
Globulin (g/L)	-	31.4	-	0.74*	-	0.84	-	0.72*	-	0.82
Albumin/globulin	1.58	-	-	-	-	-	-	-	0.75	-
Calcium (mmol/L)	-	2.528	-	-	-	0.95*	-	0.96	-	0.93***
Cholesterol (mmol/L)	-	2.84	-	-	-	-	-	-	-	1.40**

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 26 week repeat-dose toxicity study of M281 by intravenous iufusion (15 minutes) once or twice weekly in cynomolgus monkeys with a 8-week recovery period

Test Article: Nipocalimab

DOSING PERIOD										
Dose During Dosing Period (mg/kg/week)	**0 (Control)**		**20**		**50 biw**		**100**		**300**	
No. of Animals	M:5	F:5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Noteworthy Findings										
Serum Chemistry (continued)[d]										
Day 183 (Week 26)										
Aspartame aminotransferase (U/L)	30.0	28.8	-	0.74†	0.69	0.81	0.76	0.81	0.71	0.72††
Total protein (g/L)	79.2	77.0	-	0.89**	0.86*	0.82***	0.84**	0.82***	0.83**	0.80***
Albumin (g/L)	49.0	46.8	-	-	0.87*	0.83	0.86**	0.84	0.77***	0.76††
Globulin (g/L)	-	30.4	-	0.72**	-	0.78*	-	0.78*	-	0.85
Albumin/globulin	1.64	1.54	-	-	-	-	-	-	0.82	0.91
Calcium (mmol/L)	2.624	2.522	-	-	-	-	-	0.95	0.93	0.95
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytokine analysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 26 week repeat-dose toxicity study of M281 by intravenous iufusion (15 minutes) once or twice weekly in cynomolgus monkeys with a 8-week recovery period

Test Article: Nipocalimab

RECOVERY PERIOD

Dose During Dosing Period (mg/kg/week)	**0 (Control)**		**20**		**50 biw**		**100**		**300**	
No. of Animals	M:2	F:2	M: NA	F: NA	M: NA	F: NA	M: NA	F: NA	M: 2	F: 2
Noteworthy Findings During Recovery										
Died or Sacrificed Moribund	-	-							-	-
Body Weight	-	-							-	-
Body Weight Gain	-	-							-	-
Clinical Observations	-	-							-	-
Electrocardiography	-	-							-	-
Hematology	-	-							-	-
Serum Chemistry	-	-							-	-
Coagulation	-	-							-	-
Urinalysis	-	-							-	-
Cytokine analysis	-	-							-	-
Organ Weights	-	-							-	-
Gross pathology	-	-							-	-
Histopathology	-	-							-	-

Note: M281 (used in study report) = nipocalimab

[a] All animals in the once weekly dosing groups were sampled for a 96-hour period on each sampling occasion, except for recovery animals at 300 mg/kg/week which were sampled up to 8 weeks post last dose in the recovery period. For animals that were dosed twice weekly, exposure was only considered up to 24 hours within the 1st dose period.

[b] The mean $AUC_{0\text{-last}}$ values for the 300 mg/kg/week dose group on Week 26 include animals in the main and recovery groups, although the last TK sampling timepoint differed between these two groups (96 hours vs 8 weeks [1344 hours] post dose, respectively). For the main and recovery groups, individual $AUC_{0\text{-last}}$ ($AUC_{0\text{-96h}}$) values were 453,000 and 429,000 µg·h/mL (main) and 495,000 and 361,000 µg·h/mL (recovery) for males, and 577,000, 472,000, and 499,000 µg·h/mL (main) and 444,000 and 449,000 µg·h/mL (recovery) for females, with a combined sex mean of 464,000 µg·h/mL.

[c] Animal dosed on Day 1 and 8 but not on Day 15. Euthanized on Day 20 because of persistent clinical signs (markedly swollen inguinal, axial and submandibular lymph nodes, reddened skin (abdomen and limbs) and reddened staining of the femoral areas, abdomen, and lower jaw). Elevated white blood cell parameters; increases in cellularity in the lymphoid system and monocellular infiltrates in non-lymphoid organs. Elevated peripheral blood T cells and dendritic cell numbers, and reduced numbers of B cells and natural killer cells were observed. Retrospective serologic testing: LCV positive (all animals). Conclusion: condition of euthanized animal may have been related to LCV recrudescence or a secondary inflammatory response of uncertain relationship to nipocalimab.

[d] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, multiples of control/baseline are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the multiples of control/baseline).

[e] Most animals with confirmed positive anti-nipocalimab antibodies also tested positive for NAbs when serum concentrations of nipocalimab were below 0.1 µg/mL.Most animals in the 100 mg/kg dose group, and all animals in the 300 mg/kg dose group that did not have confirmed positive results for ADAs at one or more timepoints had nipocalimab serum concentrations greater than 50 µg/mL and, therefore, circulating nipocalimab potentially interfered with the detection of ADAs.

\- No noteworthy findings

* p≤0.05, ** p≤0.01, *** ≤0.001 (Dunnett), † p≤0.05, † † p≤0.01, † † † p≤0.001 (Dunn)

ADA: anti-drug antiboties; AUC: area under the serum concentration versus time curve; biw: twice weekly; C_{max}; maximum serum concentration; LCV: lymphocryptovirus; NA: not applicable; NAb: neutralizing antibody

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

No genotoxicity studies have been conducted with nipocalimab. Such studies are not needed for biotechnology-derived pharmaceuticals such as monoclonal antibodies.

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

No genotoxicity studies have been conducted with nipocalimab. Such studies are not needed for biotechnology-derived pharmaceuticals such as monoclonal antibodies.

2.6.7.10 がん原性試験

No carcinogenicity studies have been conducted with nipocalimab. A weight of evidence assessment was performed and can be found under 4.3/Carcinogenicity Risk Assessment.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

No non-pivotal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with nopicalimab.

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

No fertility and early embryonic development to implantation studies have been performed with nipocalimab.

Confidential

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

No dedicated embryofetal development study has been conducted with nipocalimab. In Phase 1 of the enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study (see Table2.6.7.14), nipocalimab was administered IV, once weekly to pregnant monkeys from GD45 until cesarean-section on GD100 or GD140 with detailed fetal evaluations, or until parturition with detailed evaluations of the neonates on BD1.

Abbreviations: BD: birth day; GD: gestation day; UV: intravenous.

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

Report Title: Embryo-fetal and enhanced pre-postnatal development study of M281 by intravenous injection in cynomolgus monkeys, with toxicokinetic and pharmacodynamic assessments

Test Article: Nipocalimab

Design Similar to ICH S5 (R3) 4.3.1 Yes
Species/Strain: Monkey/cynomolgus
Age at First Dose: Phase 1: 4.5-8.7 years old; Phase 2: 4.5-10.8 years old
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Duration of Dosing:
Phase 1: GD45 until C-section on GD100 or GD140, or natural delivery (BD1)
Phase 2: GD45 until parturition (~GD160)
Route: Intravenous, weekly injection
Vehicle/Formulation: 0.9% NaCl

Study No.: 20091416
Location in CTD: 4.2.3.5.3.1
GLP Compliance: Yes

Special Features: Adult female and infant: Toxicokinetics of nipocalimab (fetal or infant serum and mother's serum), anti-drug antibodies (ADA); Receptor occupancy: evaluation of nipocalimab binding to FcRn on monocytes and granulocytes in whole blood (adult females, fetuses/neonates/infants) and placental cells; IgG levels (maternal, fetal and infant serum); Infant T-cell-dependent antibody response (TDAR; anti-KLH IgG, and anti-KLH IgM antibodies).

No Observed Adverse Effect Level: Not established

PHASE 1			
Daily Dose (mg/kg/week)	**0**	**100**	**300**
F_0 Females:			
No. of Animals[a]	11	8	11
Toxicokinetics:			
No. of Animals Evaluated	3-11	4-8	4-11
$AUC_{0\text{-}24h}$ for Phase 1 (µg·h/mL)			
GD45	BQL	47,900	130,000
GD94	BQL	14,100	113,000
GD136	BQL	17,100	144,000
C_{max} (µg/mL)			
GD45	BQL	2,620	7,680
GD94	BQL	1,080	6,600
GD136	BQL	1,070	7,870
Anti-drug Antibody (ADA)[b]	1/11	8/8	10/11
Receptor Occupancy			
Blood		FcRn occupancy by nipocalimab on whole blood monocytes and granulocytes was demonstrated at 100 and 300 mg/kg.	
Placenta		FcRn occupancy by nipocalimab on placental leukocytes, monocytes, dendritic cells, and CDX2+ cell populations was demonstrated at 100 and 300 mg/kg.	
Serum IgG		Nipocalimab-induced reductions in IgG concentrations were observed at 100 and 300 mg/kg.	
Fetuses/Neonates:			
No. of Animals Evaluated[c]	7-8	7-8	5-10
Toxicokinetics[d]	-	-	≤1.5% fetal-to-maternal ratios[d]
Anti-drug Antibody (ADA)[e]	0	4	4
Receptor Occupancy	-	Nipocalimab receptor occupancy was not detected in the whole blood of fetuses on day GD100 and GD140, or in neonates on BD1.	
Serum IgG	-	Dose-related reductions in IgG concentrations were observed in fetuses on GD100 and GD140, and in neonates on BD1.	

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: Embryo-fetal and enhanced pre-postnatal development study of M281 by intravenous injection in cynomolgus monkeys, with toxicokinetic and pharmacodynamic assessments

Test Article: Nipocalimab

PHASE 1 (CONTINUED)			
Daily Dose (mg/kg/week)	**0**	**100**	**300**
F_0 Females:			
No. of Animals	11	8	11
No. Pregnant	11	8	11
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0
No. Aborted (<GD140)	1	0	1
Clinical Observations and Food Consumption	-	-	-
Body Weights	-	-	-
Hematology	-	Mild nipocalimab-related increases in leukocytes on GD66 (2.0X) at 100 and 300 mg/kg	
Clinical Chemistry	-	Mild, dose-related decreases in albumin, globulin, albumin/globulin ratio, total protein, and calcium levels (GD66, GD100, GD115, GD140) at 100 and 300 mg/kg	
Ultrasound Monitoring for Fetal Viability	-	-	-
Observations at Delivery	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-
Histopathology	-	-	-
Placenta/Umbilical Cord Evaluations			
No. of Placentas Evaluated	8	8	10
Placenta/Umbilical Cord Data	-	-	-
Females with Abnormal Placental Observations:			
Total circumvallate extrachorial placentation	1[f]	0	0
Fetuses/Neonates (C-sectioned on GD100, GD140 or live birth on BD1)			
No. Live Fetuses/Infants (M/F)	10 (5/5)	8 (2/6)	10 (5/5)
No. Dead Fetuses (aborted <GD140)	1[g]	0	1[h]
Fetal/Infant Examinations:			
No. Evaluated	10	8	11[i]
Measurements and Body Weight	-	-	-
External and Visceral Evaluations	-	-	-
Heart Evaluations	-	-	-
Skeletal Radiographs	-	-	-
Organ Weights	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-
Histopathology	-	-	-

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: Embryo-fetal and enhanced pre-postnatal development study of M281 by intravenous injection in cynomolgus monkeys, with toxicokinetic and pharmacodynamic assessments

Test Article: Nipocalimab

PHASE 2			
Daily Dose (mg/kg/week)	**0**	**100**	**300**
F_0 Females:			
No. of Animals	18	18	18
Toxicokinetics:			
No. of Animals Evaluated	15-18	15-18	14-18
$AUC_{0\text{-last}}$ for Phase 2 (µg·h/mL)			
GD45	BQL	105,000	298,000
GD136	BQL	52,000	264,000
C_{max} (µg/mL)			
GD45	BQL	2,620	6,940
GD136	BQL	1,770	6,260
Anti-drug Antibody (ADA)[b]	2/18	17/18	16/18
Receptor Occupancy			
Blood		FcRn occupancy by nipocalimab on whole blood monocytes and granulocytes was demonstrated at 100 and 300 mg/kg	
Serum IgG		Nipocalimab-induced reductions in IgG concentrations were observed at 100 and 300 mg/kg.	
Infants:			
No. of Infants Born (M/F)	14 (6/8)	12 (12/0)	13 (6/7)
No. of Animals Evaluated	12	12	12-13
Toxicokinetics:	Nipocalimab concentrations were below the lower limit of quantitation (LLOQ <150 ng/mL) in infants on BD14, 28, 91 and 182 with the exception of a single control infant on BD91[j].		
Anti-drug Antibody (ADA)[b]	0/12	12/12	6/13
Receptor Occupancy (Blood)	-	Nipocalimab receptor occupancy was not detected in the whole blood of infants evaluated on BD14 through BD182.	
Serum IgG	-	Reductions in IgG concentration were observed in infants on BD14 and trended toward control animal ranges by BD91.	
F_0 Females:			
No. Pregnant	18	18	18
No. Died or Sacrificed Moribund	1[k]	0	0
Clinical Observations and Food Consumption	-	-	-
Body Weights	-	-	-
Hematology	-	Mild nipocalimab-related increases in leukocytes on GD136 at 100 (2.0X) and 300 mg/kg (1.8X) -	
Clinical Chemistry	-	Mild, dose-related mild decreases in albumin, globulin, total protein and calcium levels on GD136 at 100 and 300 mg/kg	

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: Embryo-fetal and enhanced pre-postnatal development study of M281 by intravenous injection in cynomolgus monkeys, with toxicokinetic and pharmacodynamic assessments

Test Article: Nipocalimab

PHASE 2 (Continued)			
Daily Dose (mg/kg/week)	**0**	**100**	**300**
F0 Females (Continued):			
Ultrasound Monitoring for Fetal Viability	-	-	-
Observations at Delivery	-	-	-
Mean Gestation Length (Days)[l]	158 ±5	163 ±6	154 ±7
Gross Pathology	-	-	-
Pregnancy Outcomes			
Total Fetal Loss (all trimesters)[m]	22.2% (4/18)	33.3% (6/18)	27.8% (5/18)
First Trimester (GD20-50)	0	0	0
Second Trimester (GD51-100)	5.6% (1/18)	5.6% (1/18)	5.6% (1/18)
Third Trimester (>GD100)[n]	16.7% (3/18)	27.8% (5/18)	22.2% (4/18)
Placenta/Umbilical Cord Evaluations			
No. of Placentas Evaluated	12	14	11
Females with Abnormal Placental Observations:			
Gross Pathology			
Pale, white, multifocal, sometimes firm areas; centrally located and occupying up to 85% of placental disk area	0	2[o]	2[p]
Histopathology			
Placental infarcts with spiral artery thrombosis	0	2	2
Immunohistochemistry[q]:			
No. of Placentas Evaluated	3	4	4
Immunohistochemical analysis	-	-	-
Fetal Evaluations - Aborted or Stillborn			
Number Evaluated (M/F)[r]	3 (0/3)	5 (2/3)	4 (2/2)
Fetal Measurements and Body Weight	-	-	-
External and Visceral Evaluations	-	-	-
Heart Evaluations	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-
Histopathology	-	-	-

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: Embryo-fetal and enhanced pre-postnatal development study of M281 by intravenous injection in cynomolgus monkeys, with toxicokinetic and pharmacodynamic assessments

Test Article: Nipocalimab

PHASE 2 (CONTINUED)			
Infants			
Infant Outcomes			
No. of Infants Born (M/F)	14 (6/8)	12 (12/0)	13 (6/7)
Total Infant Loss[s]	21.4% (3/14)	0	15.4% (2/13)[t]
Overall Offspring Losses (Fetal and Infant)[u]	38.9% (7/18)	33.3% (6/18)	38.9% (7/18)
Infant Evaluations - Early Deaths			
Number Evaluated (M/F)[r]	3 (2/1)	0	2 (2/0)
Infant Measurements and Body Weight	-	-	-
Skeletal Radiographs	-	-	-
External and Visceral Evaluations	-	-	-
Heart Evaluations	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-
Histopathology	-	-	-
Infant Evaluations BD1 through BD182 ± 2			
Clinical Observations	-	-	-
Body Weight	-	-	-
Hematology	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-
External Assessment and Morphometric Measurements (BD28, BD91, at necropsy)	-	-	-
Physical Exams and Vital Signs (BD2)	-	-	-
Neonatal Neurobehavioral Assessment (BD7 and BD14)	-	-	-
Skeletal Radiographs (BD28)	-	-	-
T-cell Dependent Antibody Response (TDAR)	-	-	-
Terminal Necropsy (BD182 ± 2)			
Number Evaluated (M/F)	11 (4/7)	12 (12/0)	11 (4/7)
Infant Measurements and Body Weight	-	-	-
External and Visceral Evaluations	-	-	-
Heart Evaluations	-	-	-
Organ Weights	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-
Histopathology	-	-	-

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: Embryo-fetal and enhanced pre-postnatal development study of M281 by intravenous injection in cynomolgus monkeys, with toxicokinetic and pharmacodynamic assessments　**Test Article:** Nipocalimab

Note: M281 (used in study report) = nipocalimab

Note: $AUC_{0\text{-last}}$: all animals were sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion.

Note: Most maternal animals with confirmed positive ADAs in the dosing phase also tested positive for NAbs to nipocalimab at one or more time points when nipocalimab serum concentrations were below 0.1 µg/mL. In 1 of 2 neonates on BD (Phase 1) and in most infants of Phase 2, ADAs and NAbs were present.

[a] Four pregnant animals/group were each assigned to the GD140 ± 2 C-section cohort and to the GD100 ± 2 C-section cohort, and 3 pregnant animals each were assigned to the 0 mg/kg and 300 mg/kg groups for the BD1 necropsy cohorts.

[b] Number of adult females positive for ADAs at one or more time points during gestation or postpartum per number of animals evaluated is shown. One control animal in Phase 1 and 2 control animals in Phase 2 tested positive for ADAs and this was considered likely due to a preexisting cross-reactive molecule. For nipocalimab-treated animals that did not confirm positive, circulating nipocalimab may have interfered with the detection of ADAs.

[c] Includes fetuses sampled during gestation and neonates sampled on BD1.

[d] Nipocalimab concentrations were undetectable in fetuses on GD 100, low levels of nipocalimab were measured in the serum of C-sectioned fetuses in the 300 mg/kg/week group on GD140 and GD165 (the latter originally was designated for live birth but was C-sectioned due to labor complications), with ≤1.5% fetal-to-maternal ratios. No nipocalimab was detected in the serum of naturally delivered neonates at 300 mg/kg/week.

[e] Number of fetuses and neonates positive for ADAs per number of F1 animals evaluated is shown.

[f] Female 1503 had a live fetus with a low body weight for gestational age at C-section on GD141.

[g] Control Female 1508 (scheduled for C-section) aborted on GD87. The placenta was normal but the fetus could not be evaluated due to its gestational age.

[h] Female 3509 in the 300 mg/kg group (scheduled for live birth) aborted on GD135. The placenta and fetus were normal; the abortion was considered incidental.

[i] Includes the fetus aborted on GD135 in the 300 mg/kg group.

[j] One male control group infant for which the sample was collected on BD91 had quantifiable nipocalimab concentrations, with a value of 0.152 µg/mL which is close to the LLOQ. In vivo contamination may be excluded based on the fact that samples collected on BDs 14, 28 and 182 for the same animal were below the LLOQ, and the BD91 sample is likely matrix interference.

[k] Female No. 1501 was euthanized on GD163 due to poor clinical condition associated with delivering a stillborn fetus, including a vaginal tear and retained placenta.

[l] Values calculated excluding abortions (GD50-139) and stillbirths (≥GD140). Historical control average for gestation length is 159 ±7 days.

[m] Historical control data (based on 19 ePPND studies between 2008 and 2016): total fetal loss = 22% (6.7-38.9%); first trimester: 7.7% (0-15%), second trimester: 1.4% (0-10%), 13.1% (0-28.6%)

[n] Pregnancy losses after GD100 include abortions (up to GD139) and stillbirths (≥GD150), based on GD140 being the earliest age at which monkey infants are expecte to survive.

[o] Female 2505 had an abnormal placental infarction (～60% disk area affected) associated with a stillborn fetus (2056). Female 2514 had an abnormal placental infarction (45% secondary disk, <5% primary disk) associated with a healthy live birth (infant 2141). Both adult females were confirmed positive for ADA and presence of NAb was detected.

[p] Female 3503 had an abnormal placental infarction (～40% disk area affected) associated with an aborted fetus (3036). Female 3518 had an abnormal placental infarction (70-85% disk area affected) associated with an aborted fetus (3186); this fetus also displayed evidence of umbilical entrapment (edema of the left hind foot). Both adult females were confirmed positive for ADA and presence of NAb was detected.

[q] Microscopic evaluation of potential deposition of immunohistochemically detectable immune complexes in selected placentas.

[r] Based on the number evaluable for gross and histopathology.

[s] Historical control data (n= 19 ePPND studies between 2008 and 2016): 10.2% (0-20%)

[t] Infant 3131 was euthanized due to maternal neglect and infant 3101 was euthanized due to a hindlimb fracture, neither was considered nipocalimab-related

[u] Historical control data (n= 19 ePPND studies between 2008 and 2016): 28.8% (20.0-42.9%)

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-24h}}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point; BD: birth day; BQL: Below Quantifiable Limit; C_{max}: maximum serum concentration; F: Female; GD: gestation day; NAb: neutralizing antibody; M: Male

- No noteworthy findings

Confidential

2.6.7.15　生殖発生毒性試験：新生児を用いた試験

No studies with nipocalimab in juvenile animals have been conducted.

2.6.7.16　局所刺激性試験

Test Article: Nipocalimab

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
New Zealand white rabbit 3M/group GLP	IV bolus or PV injection (M281-placebo)	Single dose (Group 1) or 2 doses (Day 1 and 8; Group 2): IV: 0, 100 (3.3 mL/kg) Single dose (Group 1): PV: 0, 3.06 (0.1 mL) Concurrent controls in the same animals	Both groups: No signs of local irritation at injection site based on dermal and histopathological assessments. Well tolerated- no unscheduled deaths, no adverse clinical signs, no changes in body weight.	500436/ 4.2.3.6.1
Cynomolgus monkey 3F/group Non-GLP	IV injection SC injection[a]	Single dose: 42 (IV: 1.4018 mL/kg; SC: 0.2703 mL/kg)	Local tolerance assessed as part of PK/PD study. No evidence of local toxicity, based on injection site observations and dermal scoring. Well tolerated.	20227166/ 4.2.2.2.3
Göttingen minipig Autoinjector: 2M/group Infusion: 1M/group GLP	SC (autoinjector) SC (infusion) (formulation buffer[b])	Autoinjector: 0, 490, 560 mg[c] Infusion: 490/0, 980/0, 1,470/0 mg[d]	No signs of local irritation at injection site based on dermal and histopathological assessments. Well tolerated at all dose levels (490 to 1,470 mg), dose concentrations (245 and 280 mg/mL), and dose volumes (2 to 6 mL/dose administration). No toxicologically relevant differences were noted between slow and fast autoinjections nor between autoinjection and infusion.	TOX15265/ 4.2.3.6.3

Note: M281 or JNJ-80202135 (used in study reports) = nipocalimab

[a] Formulation SC: 10 mM acetate, 5% sorbitol, 0.1 % polysorbate 80, pH 5.5
[b] Formulation buffer/control article: 10 mM histidine, 8.0% (w/v) sucrose, 150 mM L-arginine monohydrochloride, 0.06% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0
[c] Dose volume: 2 mL for each dose level. Dose concentration: 0, 245, 280 mg/mL, respectively. Slow and fast injection speed evaluated for each dose level.
[d] Dose expressed as nipocalimab/control article (administered to the same animal at different sites). Dose volume: 2, 4, and 6 mL, respectively. Dose concentration 245/0 mg/mL for all doses.

F: female; GLP: good laboratory practice; IV: intravenous; M: male; PK/PD: pharmacokinetics/pharmacodynamics; PV: paravenous; SC: subcutaneous

2.6.7.17　その他の毒性試験

Test Article: Nipocalimab

Species/Strain sex/No. Per group	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses	Noteworthy findings	Study no./ Location in CTD
Immunotoxicity Cynomolgus monkey (n=2/sex/group + 2/sex/group for recovery) GLP	Intravenous (slow bolus) (0.9% NaCl)	8 weeks (weekly) with 8-week recovery	0, 10, 100, 300 mg/kg/week	Well tolerated. No mortality. No nipocalimab-related findings in body weight, qualitative food consumption, gross pathology, organ weights, histopathology. Clinical observations: emesis: moderate on Day 43 (1M, 10 mg/kg/week); slight on Day 36 (1M, 100 mg/kg/week); slight on Day 29 (1F, 300 mg/kg/week) <u>Immunotoxicology parameters:</u> No alterations in peripheral blood lymphocyte counts, relative percentages, or mean fluorescence intensity values of total T-lymphocytes, T-helper lymphocytes, T-cytotoxic lymphocytes, NK cells, B-lymphocytes, and CD69+ or CD25+ activated T-helper and T-cytotoxic lymphocytes. No effect on serum cytokines, cytotoxic T-cell activity, NK cell cytotoxicity, or granulocyte/monocyte phagocytosis and oxidative burst. <u>KLH immunization during dosing period</u> (Days 8 and 29): Dose-dependent reductions in anti-KLH IgG center point titer values from Day 26 onwards (ie Day 18 after immunization). Also seen on Day 29 (prior to second KLH immunization) and afterwards. No impact on primary or secondary anti-KLH IgM antibodies <u>TT immunization during treatment-free postdose period</u> (Days 69 and 90): No impact on primary or secondary anti-TT IgG and IgM antibodies <u>Receptor occupancy</u>: dose-dependent RO on monocytes and granulocytes (Week 4, 100 and 300 mg/kg/week). Dose-dependent return to predose values (by Week 8 at 100 mg/kg/week; by Week 8 of treatment-free period for 300 mg/kg/week animals) <u>IgG levels</u>: reductions at Week 4, and maintained through dosing period, returning to predose levels at Week 16 (ie, end of the treatment-free period). 300 mg/kg/week: Day 50 C_{max} = 7,660/6,360 µg/mL; $AUC_{0\text{-}96h}$ = 407,000/307,000 µg·h/mL (M/F)	20104942/ 4.2.3.7.2.1

(Continued)

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Nipocalimab

Species/Strain sex/No. Per group	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses	Noteworthy findings	Study no./ Location in CTD
Tissue Cross-Reactivity Normal adult (n=3) and fetal/neonatal (n=3) human tissue Normal adult (n=3) and fetal (n =3) cynomolgus monkey tissue GLP	In vitro (antibody dilution buffer) Neg control: BSA protein spots Pos control: recombinant human FcRn protein spots	30 minutes	5.0 20.0 µg/mL	Positive specific staining by nipocalimab at one or both concentrations in: -23/38 adult human tissues -10/14 fetal/neonatal human tissues -17/38 adult cynomolgus monkey tissues - 6/33 fetal cynomolgus monkey tissues Most common in: -stromal cells in the adventitia, capsule, or connective tissue stroma. Not stained: lymphocytes in spleen (white pulp), lymph node, thymus and tonsil parenchymal epithelium and myofibers in smooth and striated (including heart) muscle. Intensity of staining: equivocal to mild (human adult and fetal, monkey adult) and equivocal to minimal (monkey fetal). Frequency of positive staining: very rare to frequent (human adult and fetal, and monkey adult), very rare to occasional (monkey fetal). Observed staining: -cytoplasmic	20108517/ 4.2.3.7.7.1
Hemolytic potential: Human whole blood (3M/3F) Cynomolgus monkey whole blood (3M/3F) GLP	In vitro (DPBS) Neg control: 0.9% NaCl Pos control: 20% intralipid (flocculation/turbidity control); 4% Saponin (hemolysis control)	1 hour at 37ºC	0.153 1.53 15.3 mg/mL	No hemolysis: mean % hemolysis of human was ≤0.2% and monkey was 0.2% No flocculation (based on turbidity index, visual flocculation assessment) Normal red blood cells morphology	6000286/ 4.2.3.7.7.2

Note: M281 (used in study report) = nipocalimab
AUC: area under the serum concentration versus time curve; C_{max}: maximum serum concentration; BSA: bovine serum albumin; DPBS: Dulbecco's phosphate buffered saline; F: female; FcRn = neonatal fragment crystallizable receptor; GLP: good laboratory practice; IgG: immunoglobulin G; KLH: Keyhole limpet hemocyanin; M: male; neg: negative; NK: natural killer; pos: positive; RO: receptor occupancy; TT: tetanus toxoid