目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.1.4 付録 20

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AChR	アセチルコリン受容体
ADA	抗薬物抗体
$AUC_{0\text{-}168h}$	0 時間から 168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}288h}$	0 時間から 288 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	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
CHO	チャイニーズハムスターの卵巣(Chinese hamster ovary)
CI	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988
C_{max}	最高血中濃度
DP	製剤（drug product）
DS	原薬（drug substance）
ECL	電気化学発光（Electrochemiluminescence）
ECLIA	電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
EMA	欧州医薬品庁
EOS	治験終了（end of study）
Fc	結晶性フラグメント（fragment crystallizable）
FcRn	新生児 Fc 受容体
FDA	米国食品医薬品局
FPR	偽陽性率（False-Positive Rate）
gMG	全身型重症筋無力症
ICH	医薬品規制調和国際会議
IgG	免疫グロブリン G
IgG1	免疫グロブリン G1
IgG1λ	免疫グロブリン G1λ
ISI	integrated summary of immunogenicity
IV	静脈内
LLOQ	定量下限
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4
mAb	モノクローナル抗体
MSD	Meso Scale Discovery
MuSK	muscle-specific kinase
NAb	中和抗体
NV	ネバダ州（Nevada）
OD	光学密度（optical density）
PC	陽性対照（positive control）
PD	薬力学
PK	薬物動態
QC	品質管理
RIA	ラジオイムノアッセイ（radioimmunoassay）
RIPA	放射性免疫沈降法（radioimmunoprecipitation assay）
RO	受容体占有率（receptor occupancy）
RRA	ラジオレセプターアッセイ（radioreceptor assay）
ULOQ	定量上限
USA	米国

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ニポカリマブは新生児型 Fc 受容体に対する完全ヒト型非グリコシル化 IgG1/λ モノクローナル抗体である。ニポカリマブは非グリコシル化された Fc 領域を有することからエフェクター機能を持たず，細胞死，免疫経路の活性化及び組織障害を誘発しない。また特異的かつ高い親和性で FcRn に結合し，病原性 IgG 抗体を含む循環血中の IgG を低下させる。

ニポカリマブは成人（18 歳以上）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）の gMG 患者に対する治療薬として開発を行っている。ニポカリマブの用法・用量は，初回用量 30 mg/kg を IV 投与し，その後は 15 mg/kg を Q2W で IV 投与することである。

本項では，ニポカリマブの製造工程及び製剤開発過程の概略を 2.7.1.1.1 項に，血清中ニポカリマブ濃度，総 IgG（以下，IgG），IgG サブタイプ，RO，抗ニポカリマブ抗体及び病原性自己抗体（抗 AChR，抗 MuSK 及び抗 LRP4 抗体を含む）の分析法の概要を 2.7.1.1.3 項に示す。gMG を適応症とした開発にあたり実施した gMG 患者の[redacted]試験（[redacted]，以下 [redacted]）では製造工程 [redacted] の原薬及び製剤を使用し，市販予定製剤は，製造工程 [redacted] の原薬及び製剤とする予定である。このため製造工程 [redacted] と [redacted] で製造したニポカリマブ製剤間の生物学的同等性を 80202135EDI1006 試験（以下，EDI1006）にて評価した。当該試験の成績の要約を 2.7.1.2 項に記載する。

なお，製造工程及び製剤開発過程の詳細は M3.2.S.2.6 項及び M3.2.P.2.3 項に，開発中に使用した製剤ロットを M3.2.P.2.3 に示す。

2.7.1.1.1 原薬，製剤及び製造工程開発の要約

ニポカリマブはヒト FcRn に特異的に結合する IgG1 モノクローナル抗体である。インタクトな分子は 2 本の同一の重鎖と 2 本の同一の軽鎖を有し，分子量は約 142 kDa である。280 nm における吸光係数は [redacted] $(mg/mL)^{-1} cm^{-1}$ であった。4 本鎖は共有結合性のジスルフィド結合及び非共有結合性のタンパク質間相互作用により結合している。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非グリコシル化 Fc 領域を有する。

2.7.1.1.1.1 製造工程

ニポカリマブの市販予定製剤は，無菌の注射用液剤であり，アルギニン塩酸塩，スクロース，メチオニン及びポリソルベート 80 を含有するヒスチジン緩衝液中でのニポカリマブ濃度は 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。

[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）には滅菌溶液 6.5 mL が充填されニポカリマブ 1200 mg を含む。[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，滅菌溶液 1.62 mL が充填されニポカリマブ 300 mg を含む。

ニポカリマブ製剤の定性的及び定量的組成の詳細を M3.2.P.1 項に示す。

ニポカリマブ原薬及び製剤について，3 種類（[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）の製造工程を開発した。[redacted] は，[redacted]，並びに[redacted]に用いた。[redacted] の製剤濃度は当初 [redacted] mg/mL としたが，その後[redacted]することで [redacted] mg/mL とした。[redacted] は，[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概要を表 2.7.1-付録-1 に示す。

[redacted] から [redacted] への変更では，[redacted]ため，[redacted]を [redacted] に変更した。[redacted]に変更はなかった。[redacted] での原薬及び製剤におけるニポカリマブ濃度は [redacted] mg/mL（pH [redacted]），添加剤である[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted] 濃度は [redacted] と同一であった。その後，[redacted]ため，[redacted] から [redacted] への変更を行った。[redacted] の原薬及び製剤は [redacted] と[redacted]。[redacted] の原薬におけるニポカリマブ濃度（DS formulation）は [redacted] mg/mL （pH [redacted]）に変更し，添加剤として[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted] を含有する。製剤ではニポカリマブ濃度を 185 mg/mL に[redacted]する。製造工程変更時の変更点は M3.2.S.2.6 項及び M3.2.P.2.3 項に示す。

2.7.1.1.1.2 製造工程間の同等性／同質性の評価

[redacted] と [redacted] で製造した原薬及び製剤間で同等性/同質性の評価を実施した結果，原薬及び製剤ともに，安定性，分解経路，PK，安全性及び有効性に影響を及ぼすような品質プロファイルに大きな違いはなく，[redacted] と [redacted] 間の原薬及び製剤は同等/同質であることが示された。同等性/同質性評価の詳細は M3.2.S.2.6 項に示す。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

品質試験にて [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）を実施した。本試験の成績を 2.7.1.2 項に要約し，試験全体の概要を表 2.7.1-付録-3 に示す。

2.7.1.1.3 生体試料分析法

2.7.1.1.3.1 概要

本項では，血清中ニポカリマブ濃度測定，抗ニポカリマブ抗体測定，中和抗体（NAb）測定，並びに FcRn RO 測定の分析法及びバリデーションの要約を示す。また，M281-011 試験で用いた

IgG 及び IgG サブクラスの濃度測定，並びに AChR，MuSK 及び LRP4 に対する病原性自己抗体の検出に用いた生物学的分析法の概要を示す。

ニポカリマブは Momenta Pharmaceuticals, Inc.（以下，Momenta 社）が開発を開始した。そのため，ニポカリマブの開発当初の生物学的分析法は，Momenta 社の責任下で確立され，血清中のニポカリマブ及び抗ニポカリマブ抗体の定量法は[redacted]で，NAb 及び RO 測定法は[redacted]でそれぞれバリデートされた。その後 2020 年 10 月 Johnson & Johnson 社による Momenta 社の買収に伴い，Janssen Research & Development 社（以下，Janssen 社）が，血清中ニポカリマブ濃度測定法については分析感度の改善，及び抗ニポカリマブ抗体分析法については薬剤耐性の改善のための新たな分析法を開発した。NAb 分析法についても大規模試験に適さないことが判明したため，薬剤耐性を改善した新しい ECLIA 法を開発した。これらの分析法は[redacted]でバリデートされた。RO 分析法は[redacted]により改良された。これら新たに開発された全ての生体試料分析法は，ガイドライン（ICH M10，EMA Guideline 2012，EMA Guideline 2017，FDA Guidance 2018，FDA Guidance 2019，国内ガイドライン，Gupta 2011，Shankar 2008）に従ってバリデートされ，ガイドラインに規定された全ての判定基準に適合した。

分析法の概要及びバリデーションパラメータを 2.7.1.1.3.2 項～2.7.1.1.3.6 項並びに表 2.7.1-付録-4～表 2.7.1-付録-9 に要約する。各臨床試験で使用した生体試料分析法の一覧を表 2.7.1-付録-2 に示す。臨床試験検体分析における分析性能の詳細は測定報告書（M5.3.1.4）に記載する。

2.7.1.1.3.2　ニポカリマブ濃度

(1) 血清中ニポカリマブ濃度の生体試料分析法及び分析法バリデーション

1) ELISA 法

ヒト血清中ニポカリマブ濃度を測定する ELISA 法は，Momenta 社（M5.3.1.4/20312900，表 2.7.1-付録-4）との契約下にて[redacted]にて開発され，バリデーションを実施した。MOM-M281-001 試験（以下，M281-001），MOM-M281-007 試験（以下，M281-007），MOM-M281-008 試験（以下，M281-008），MOM-M281-010 試験（以下，M281-010）及び MOM-M281-004 試験（以下，M281-004）では本法を用いた。定量範囲は 0.150 µg/mL（LLOQ）～1.250 µg/mL（ULOQ）であった。被験試料，QC 試料及び標準キャリブレータを抗イディオタイプ抗体（マウス抗ヒトモノクローナル抗体，クローン 6H4［6H4 mAb］）を固相化した microtiter プレートに添加してインキュベートした。洗浄後，ビオチン標識抗イディオタイプ抗体（マウス抗ヒトモノクローナル抗体，クローン 4C12）反応液を添加し，インキュベートした。プレートを洗浄した後，ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼを添加してインキュベートした。プレートを再度洗浄し，3, 3', 5, 5'テトラメチルベンジジン基質を加えてインキュベートした。硫酸を添加して発色を停止させ，波長 450 nm で測定した。各試料の OD 値は，標準曲線（standard curve）からの逆算で求めたニポカリマブ濃度に比例した。

2) ECLIA 法

分析感度を向上させるため，新たなヒト血清中ニポカリマブ濃度測定法が，Janssen 社監督下で [redacted]（M5.3.1.4/191887，表 2.7.1-付録-4）にて開発され，バリデーションを実施した。80202135EDI1001 試験（以下，EDI1001），80202135EDI1003 試験（以下，EDI1003），EDI1006 試験，80202135EDI1009 試験（以下，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 試験において，本法を用いた。また，開発過程で本測定法を [redacted] に移管し，EDI1002 試験の全検体及び M281-011 試験の一部の検体測定に使用した（M5.3.1.4/8483-434，表 2.7.1-付録-4）。定量範囲は 0.010 μg/mL（LLOQ）～1.280 μg/mL（ULOQ）であった。血清中ニポカリマブ濃度測定法として，MSD プラットフォーム上でのサンドイッチ ECLIA 法を，ビオチン標識した捕捉試薬及びルテニウム標識した組換えヒト FcRn を検出試薬としてバリデートした。まず MSD Gold 96 ウェルストレプトアビジンプレートに捕捉試薬を添加後，室温で振とう培養し，洗浄及びブロッキングを行った。プレート洗浄後，低交差緩衝液で希釈した標準物質，QC 試料，ブランク及び被験試料を添加後インキュベーションした。プレートを洗浄後，ルテニウム標識検出液を添加し，インキュベーションした。最終のプレート洗浄工程の後，発光誘導試薬で処理し，MSD プレートリーダーで測定した。試料の ECL 値は標準曲線から逆算したニポカリマブ濃度に比例した。

3) ELISA 法と ECLIA 法の比較

3 つの分析施設間でクロスバリデーションを実施した。[redacted] で調製された，定量範囲をカバーするクロスバリデーション試料を [redacted] 及び [redacted] で測定した結果，26 試料中 18 試料（69.2%）が判定基準に適合した（M5.3.1.4/193355，表 2.7.1-付録-4）。[redacted] でのバリデーションにおいて，同じ試料セットを用いたクロスバリデーションを実施した。[redacted] と [redacted] で比較したのは同一の分析法（ECLIA 法）である。当該クロスバリデーションでは，30 試料中 30 試料（100%）の判定基準を満たした（M5.3.1.4/193474，表 2.7.1-付録-4）。

(2) 乳汁/初乳中のニポカリマブ濃度の生体試料分析法及び分析法バリデーション

ヒト乳汁中のニポカリマブ濃度を測定する方法は，Janssen 社の監督下で I[redacted]（M5.3.1.4/194003，表 2.7.1-付録-4）にて開発され，バリデーションを実施した。MOM-M281-003 試験（以下，M281-003）では，本法を用いて乳汁中ニポカリマブ濃度を測定した。定量範囲は 0.010 μg/mL（LLOQ）～1.280 μg/mL（ULOQ）であった。乳汁中ニポカリマブ濃度測定法として，MSD プラットフォーム上でのサンドイッチ ECLIA 法をバリデートした。まず，ビオチン化 IgG1 モノクローナル捕捉試薬をプレートにコーティングし，インキュベーション及び洗浄後，プレートを低交差緩衝液でブロッキングした。プレート洗浄後，調製した標準物質，QC 試料，ブランク試料及び被験試料を添加してインキュベーションし，ルテニウム標識検出溶液を加えてインキュベーションした。最終の洗浄工程の後，発光誘導試薬で処理し，MSD プレートリーダーで測定した。試料の ECL 値は標準曲線から逆算したニポカリマブ濃度に比例した。

(3) 血清中エタネルセプト濃度の生体試料分析法及び分析法バリデーション

EDI1003 の薬物間相互作用試験では血清中エタネルセプト濃度を測定した。本試験で使用した血清中エタネルセプト濃度測定法は，[redacted]で利用可能であり，Janssen 社監督下で部分的バリデーションを実施した（M5.3.1.4/192802，表 2.7.1-付録-5）。定量範囲は 0.125 µg/mL（LLOQ）～5.000 µg/mL（ULOQ）であった。血清中エタネルセプト濃度測定法として，サンドイッチ ELISA 法をバリデートした。

2.7.1.1.3.3　免疫原性

(1) 抗ニポカリマブ抗体の検出及び特性解析のための生体試料分析法及び分析法バリデーション

1) ECLIA（[redacted]）法

抗ニポカリマブ抗体分析法は，Momenta 社監督下で，[redacted]にて開発され，バリデーションを実施した。バリデートした MSD プラットフォームを用いた ECLIA 法にて，ヒト血清検体中の抗ニポカリマブ抗体のスクリーニング，抗体価測定，特異性解析を実施した。本法は M281-001 試験，M281-007 試験，M281-008 試験，M281-010 試験，M281-004 試験及び MOM-M281-005 試験（以下，M281-005 試験）で使用した（M5.3.1.4/20083427；表 2.7.1-付録-6）。まず，未希釈の分析対象試料を 300 mM 酢酸とインキュベートした。その後，酸処理試料を捕捉試薬（ビオチン標識ニポカリマブ）及び検出試薬（ルテニウム標識ニポカリマブ）の中和混合物中でインキュベートし，免疫複合体を形成させた。この複合体をストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに添加し結合させた。洗浄後，複合体を発光誘導試薬で処理し， MSD Sector 6000 プレートリーダーで測定した。ECL の値は，個々の血清検体に存在するニポカリマブに対するヒト抗体の濃度と相関した。バリデーションは陽性対照（PC）としてポリクローナル抗体 PC 及びモノクローナル抗体 PC を用いて実施した。感度はポリクローナル抗体 PC で 37.3 ng/mL，モノクローナル抗体 PC で 0.794 ng/mL であった。薬剤耐性は，ポリクローナル抗体 PC の下限濃度値で 50 µg/mL，低濃度で 100 µg/mL，高濃度で 500 µg/mL であり，モノクローナル抗体 PC の低濃度で 0.150 µg/mL（スクリーニングアッセイ）及び 1 µg/mL（確認アッセイ），高濃度で 50 µg/mL 以上であった。

2) ECLIA（[redacted]及び[redacted]）法

Janssen 社の監督下で，[redacted]にて，薬剤耐性を改善した新たな ECLIA 法が開発され，バリデーションを実施した。本法は，M281-004 試験，M281-005 試験，EDI1001 試験，EDI1003 試験，EDI1006 試験，M281-011 試験，MYG2001 試験及び EDI1009 試験で使用した（M5.3.1.4/192619；表 2.7.1-付録-6）。まず，分析対象試料（PC 及びプールした陰性対照を含む）を 200 mM 酢酸で希釈し，インキュベートした。これらの試料を捕捉試薬（中和緩衝液中のビオチン標識ニポカリマブ）にてインキュベーション後，ストレプトアビジン標識ビーズを添加した。インキュベーション後，磁気ビーズを洗浄して非結合試料を除去した後，酸性処理し，抗体（ビオチン標識ニポカリマブ/ストレプトアビジンビーズ複合体に結合した抗体，及びビオチン標識ニポカリマブに結合した抗体）を乖離させた。磁気ビーズを除去し，酸性化した試料をポリプロピレン製のトランスファープレートに移した。検出試薬（中和緩

衝液中のルテニウム標識ニポカリマブ）にて希釈した分析対象試料をインキュベートし，抗ニポカリマブ抗体とビオチン標識ニポカリマブ及びルテニウム標識ニポカリマブとの間で形成される免疫複合体を生成させた。中和後の試料をポリプロピレン製トランスファープレートから，ブロッキング及び洗浄した MSD アッセイプレートのウェルに分注してインキュベートした。アッセイプレートを洗浄し，発光誘導液で処理した後，MSD プレートリーダーで測定した。ECL 値は，試料中に存在する抗ニポカリマブ抗体の量に比例した。この測定法の感度は 10 ng/mL 未満であり，薬剤耐性は 1280 µg/mL である。[redacted]でのバリデーション後，開発過程において本法を[redacted]に技術移管し，バリデーションを実施した。[redacted]では，EDI1002 試験の全検体及び M281-011 試験の一部の検体測定に使用した（M5.3.1.4/8483-800，表 2.7.1-付録-6）。

3) ECLIA 法の分析施設間の比較

3 つの分析施設間でクロスバリデーションを実施した。[redacted]で調製された，様々な PC 及び薬物濃度の 15 試料を[redacted]及び[redacted]で試験した結果，80%（15 試料中 12 試料）で判定基準を満たした。[redacted]と[redacted]とのクロスバリデーションでは，同じ試料セットを用いて評価した結果， 85%（14 試料中 12 試料，1 試料は判定不能）が判定基準を満たした（M5.3.1.4/193476；表 2.7.1-付録-6）。

4) 抗ニポカリマブ抗体測定法の調査

20[redacted]年[redacted]月，分析検体の大部分（90%超）が異常に高い抗ニポカリマブ抗体発現割合を示し，またバリデートした値域を超える FPR の低下，及びプラセボ投与例での高い 抗ニポカリマブ抗体陽性割合（30%超など）が認められるなど一連の変化が認められ，抗ニポカリマブ抗体の分析を中止した。根本原因及びその影響を明らかにするための調査を実施した結果，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から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が判明した。[redacted]で抗ニポカリマブ抗体分析性能を調査し，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（M5.3.1.4/198013；表 2.7.1-付録-6）を実施した。上記測定法（M5.3.1.4/192619）から薬剤耐性濃度（2560 µg/mL）の変更があった。当該試薬の影響を受けた M281-011 OLE 期，MYG2001 及び EDI1006 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 M2.7.2 に報告した（M2.7.2.1.7 及び M2.7.2.4）。なお，本件に関する調査の詳細を別途 Nipocalimab Clinical Anti-Drug Antibody (ADA) Assay Investigation（M5.3.1.4/CP2024V-029）及び ADA Investigation Report（M5.3.5.3/ADA Investigation Report）に記載した。

(2) ニポカリマブに対する中和抗体の検出及び特性解析のための生体試料分析法及び分析法バリデーション

1) 細胞ベースフローサイトメトリー法

[redacted]にて，ニポカリマブに対する中和抗体の検出及び特性解析のための定性的な細胞ベースのフローサイトメトリー 法を開発し，バリデーションを実施した（M5.3.1.4/MMT322EL-173223-T，表 2.7.1-付録-6）。本法では，細胞表面に FcRn を発現する 293-FcRn 細胞株（ヒト FcRna ECD+ラット Thy1 gpi 細胞）を使用した。DyLight 標識ニポカリマブの FcRn に対する結合をフローサイトメトリーで検出した。中和抗体が存在しない場合，DyLight 標識ニポカリマブは細胞表面 FcRn に結合し，シグナルがフローサイトメトリーにより検出されるが，中和抗体が存在した場合，DyLight 標識ニポカリマブの細胞表面 FcRn への結合が中和抗体により妨げられ，蛍光強度が低下する。バリデーションでは，モノクローナル抗体 PC（MOMN005-4C12）とポリクローナル抗体 PC（anti-M281 antibody CLS1797）を使用した。本法の感度は，モノクローナル抗体 PC で 31.3 ng/mL，ポリクローナル抗体 PC で 125 ng/mL であった。薬剤耐性は，モノクローナル抗体 PC 濃度 50.0 ng/mL で 11 ng/mL，ポリクローナル抗体 PC 濃度 200 ng/mL で 22.3 ng/mL であった。

M281-001，M281-007，M281-008，M281-010 及び M281-004 試験において本法を用いたが，M281-004 試験の分析後に，本法の頑健性が不十分であることが判明した。より頑健な分析法（ECLIA 法）の開発を開始していたため，不具合のさらなる修正は行わないことにした。

2) 非細胞ベース ECLIA 法

[redacted]にて， MSD プラットフォームを用いた競合的リガンド結合に基づく ECLIA 法を開発し，バリデーションを行った（M5.3.1.4/192285，表 2.7.1-付録-6）。EDI1003 試験，EDI1006 試験，M281-004 試験，M281-005 試験，M281-011 試験及び MYG2001 試験において本法を用いた。本法では，薬剤耐性を改善するためにストレプトアビジン磁気ビーズにて試料処理を行った。まず，ストレプトアビジン被包ビーズは，ビオチン化薬物と等量のビーズをインキュベートすることで調整した。ビーズを洗浄後，緩衝液で希釈した分析対象試料を酸処理し，ビーズ/中和緩衝液複合液とのインキュベーションで中和した。その後，ブロッキングした MSD プレートに試料を添加後，インキュベートし，洗浄した。グリシンバッファーを用いて磁気ビーズから抗ニポカリマブ抗体を解離させた。試料をブロッキングしたプレートに移し，ルテニウム標識組換えヒト FcRn を添加後，MSD プレートリーダーで測定した。ECL 値は検体に存在する中和抗体の濃度に反比例した。本法において陽性対照は，モノクローナル抗体を用いた。

2.7.1.1.3.4 受容体占有率

(1) 生体試料分析法及び分析法バリデーション

ヒト単球の膜上及び細胞内のヒト FcRn に結合したニポカリマブの RO を，バリデートされたフローサイトメトリー法を用いて測定した（M5.3.1.4/MMT864EC-158613-B，M5.3.1.4/MMT322EL-173223-L 及び M5.3.1.4/JJP21639-21639X-A，表 2.7.1-付録-7）。透過処理し

た細胞を蛍光色素標識化ニポカリマブ（M281DyLight650）にて染色し，単球上の遊離受容体を測定した。試料の蛍光強度を投与前後で比較することにより，RO%を算出した。Momenta 社は，[redacted]にて RO 測定法（RO 測定法 1）を開発し，バリデーションを実施した。本法は M281-001，M281-003 及び EDI1001 試験（パート 1）で使用した。その後，Janssen 社が，FcRn 総濃及び経時変化の評価を目的に，不要な表面マーカーの除去や非競合抗 FcRn 抗体の導入などにより，RO 測定法を改良した（RO 測定法 2）（M5.3.1.4/JJP2049B-2049BX-B 及び M5.3.1.4/EN-P9903 MVHuWB，表 2.7.1-付録-7）。RO 測定法 1 と RO 測定法 2 の間で RO%の計算方法に変更は加えなかった。EDI1001 試験（パート 2）及び EDI1003 試験（[redacted]）並びに EDI1002 試験（[redacted]）では RO 測定法 2 を用いた。RO 測定法 1 と RO 測定法 2 の比較結果は M5.3.1.4/JJP21399-21399X-B（付録 7）に示す。

2.7.1.1.3.5 IgG 及び IgG サブクラス

(1) IgG の生体試料分析法及び分析法バリデーション

血清中 IgG 濃度は，CLIA 認定検査機関で *in vitro* 診断検査を用いて測定した。試験方法はネフェロメトリー法での [redacted] BN II IgG アッセイ（M5.4/N Antiserum to Human IgG, IgA, IgM，表 2.7.1-付録-8），免疫比濁法での [redacted] Optilite IgG アッセイ（Mod5.4/Optilite IgG Kit，表 2.7.1-付録-8）及び [redacted] Tina-quant IgG Gen 2 アッセイ（M5.4/IgG2 - Standard application for serum and plasma，表 2.7.1-付録-8）であった。

(2) IgG サブクラスの生体試料分析法及び分析法バリデーション

IgG サブクラス（IgG 1，IgG 2，IgG 3 及び IgG 4）の血清中濃度は，CLIA 認定検査機関で *in vitro* 診断検査を用いて測定した。ネフェロメトリー法での [redacted] BN II IgG アッセイ（M5.4/N As IgG1; Mod5.4/N As IgG2; Mod5.4/N Latex IgG3; M5.4/N Latex IgG4，表 2.7.1-付録-8）を使用した。

2.7.1.1.3.6 gMG に関連する病原性自己抗体

抗 AChR 抗体（結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体），抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体を血清自己抗体として測定した。血清検体は，スクリーニング期及びニポカリマブ投与期間中の複数の時点（投与前）に採取した。測定法の詳細は表 2.7.1-付録-9 参照のこと。M281-011 試験では，スクリーニング時に抗 AChR 抗体の結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体のいずれかが陽性，抗 MuSK 抗体又は抗 LRP4 抗体が陽性の場合に，血清自己抗体陽性と判定した。MYG2001 試験では，抗 AChR 抗体（結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体のいずれか）又は抗 MuSK 抗体測定の陽性判定に基づき，組入れ可否を判定した。抗 AChR 結合型抗体，抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体について，ニポカリマブの血清自己抗体抗体価の低下効果を評価した。

(1) 抗 AChR 結合型抗体の生体試料分析法及び分析法バリデーション

血清中抗 AChR 抗体は，^{125}I-alpha-bungarotoxin で標識した AChR を自己抗体に結合する抗原として用いた定量的 RRA 法により分析した。免疫複合体を抗ヒト IgG で沈殿後，ガンマカウンターで測定した。本法では，測定された放射能量は，試料中の抗 AChR 抗体の濃度に正比例した。M281-004 試験では，抗 AChR 抗体は探索的評価項目として評価し，（[redacted]による契約の下）[redacted]が RRA 法により測定した。M281-011 試験では，重要な副次評価項目として

評価し，[redacted]が[redacted]の RRA キットを使用して測定した。測定結果は，被験者の層別化及び PD 評価に使用した。母集団 PK/PD 解析において，両試験での測定結果を統合したが，統合妥当性は，これらの測定法での抗 AChR 抗体価間で許容可能な相関性が確認されたことから裏付けられた（M5.3.5.1/ Anti-AChR Results - Technical Report）。M281-011 試験の一部の検体測定では，gamma 又は epsilon subunit を含む組換え AChR を有する[redacted]の抗 AChR 抗体 ELISA 検査キットを使用して，抗 AChR 結合型抗体を測定した（M5.4/ Anti-Acetylcholine Receptor ELISA [IgG] Test Instruction，表 2.7.1-付録-9）。RRA 法と ELISA 法との相関解析は，[redacted]から報告され（M5.3.1.4/20140429162941），ELISA 法のパフォーマンスは[redacted]で確認した（M5.3.1.4/2021-FL-036，M5.3.1.4/2021-FL-036 Supplementary，表 2.7.1-付録-9）。

(2) 抗 AChR 阻害型抗体測定法の生体試料分析法及び分析法バリデーション

^{125}I- alpha-bungarotoxin と可溶化 AChR との結合を阻害する抗 AChR 阻害型抗体を，[redacted]にて RIA 法により測定した（M5.4/ ARAb Blocking RIA，表 2.7.1-付録-9）。^{125}I- alpha-bungarotoxin 及び可溶化 AChR とともに分析対象試料をインキュベートし，^{125}I- alpha-bungarotoxin の AChR への結合を競合する阻害型抗体を沈殿させ，ガンマカウンターで測定した。ガンマカウンターで測定した沈殿物の放射能量は試料の抗 AChR 抗体価に反比例した。

(3) 抗 AChR 調節型抗体測定法の生体試料分析法及び分析法バリデーション

抗 AChR 調節型抗体は，細胞表面の 2 つの受容体分子に結合して内在化を促進し，エンドサイトーシス及び分解を引き起こす。血清中の受容体細胞表面発現を，[redacted]の抗体を使用し，蛍光活性化細胞選別法により測定した（M5.3.1.4/ Acetylcholine Receptor Modulating Antibody Validation Summary，表 2.7.1-付録-9）。

(4) 抗 MuSK 抗体の生物学的分析法及び分析法バリデーション

[redacted]にて，抗 MuSK 抗体測定のため，^{125}I-標識ヒト MuSK タンパク質をトレーサーとした RIPA 法を開発した。抗体-トレーサーの複合体を沈殿させ，放射能量をガンマカウンターで測定した（M5.3.1.4/MuSK Antibodies by RIPA，表 2.7.1-付録-9）。[redacted]では本法が使用できなかったため，組換え MuSK タンパク質を用いた[redacted]の抗 MuSK ELISA 検査キット（M5.4/MuSK-Ab ELISA，表 2.7.1-付録-9）を使用し，[redacted]でバリデートして許容可能な性能を有することを確認した（M5.3.1.4/2021-FL-036，表 2.7.1-付録-9）。

(5) 抗 LRP4 抗体測定法の生体試料分析法及び分析法バリデーション

[redacted]で確立された定性的な細胞ベースの免疫蛍光分析法［M5.4/ATHTS308(1.0)，表 2.7.1-付録-9］を用いて，血清中の抗 LRP4 抗体の検出に使用し，測定結果をスクリーニング時の層別化に用いた。抗 LRP4 抗体価の低下を検出するために，当該分析法を調整した（[redacted]からの報告書は未提出である）。調整した本法では LRP4-緑色蛍光タンパク質融合タンパク質ベクターを導入した HEK293T 細胞を用いた。[redacted]では本法が使用できなかったため，[redacted]国内で入手可能な細胞ベースの分析法を使用した［M5.4/LRP4 Antibody Detection Kit (IIF)，表 2.7.1-付録-9］

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

製造工程 [redacted] と [redacted] で製造したニポカリマブ製剤間の生物学的同等性試験（EDI1006 試験）を実施した。本試験の概要を 2.7.1.2.1.1 項及び表 2.7.1-付録-3 に示す。

2.7.1.2.1 生物学的同等性

2.7.1.2.1.1 80202135EDI1006 試験（M5.3.1.2/EDI1006/CSR）

表題

健康被験者を対象として，2 つの異なる製造工程で製造されたニポカリマブ IV 投与後の生物学的同等性を評価する第 1 相，単回投与，非盲検，ランダム化，並行群間試験

目的

主目的

- 健康被験者に 15 mg/kg 及び 45 mg/kg のニポカリマブを単回 IV 投与し，[redacted]（試験製剤，市販予定の[redacted]及び[redacted]）で製造されたニポカリマブと [redacted]（標準製剤，[redacted]試験で使用した[redacted]及び[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。

副次目的

- 2 つの異なる製造工程で製造されたニポカリマブを 15 mg/kg 及び 45 mg/kg の用量で健康被験者に単回 IV 投与したときのニポカリマブの PD（血清中 IgG のベースラインからの変化率）を評価する。
- 2 つの異なる製造工程で製造されたニポカリマブを 15 mg/kg 及び 45 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 2 つの異なる製造工程で製造されたニポカリマブを 15 mg/kg 及び 45 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの免疫原性を評価する。

試験デザイン

本試験は，健康被験者を対象として，2 つの異なる製造工程で製造されたニポカリマブを 15 mg/kg（パート 1）又は 45 mg/kg（パート 2）の用量で単回 IV 投与したときの PK の生物学的同等性を評価する第 1 相，ランダム化，非盲検，並行群間，2 パート試験であった。ニポカリマブの PK は標的介在性の薬物動態により非線形かつ用量依存的であることから（M2.7.2），本治験では 15 及び 45 mg/kg の両用量を選択した。15 及び 45 mg/kg はいずれも，現在実施中及び計画中のニポカリマブの臨床試験における臨床的に意義のある反応が期待できる用量に相当する。本試験では，18 歳以上 60 歳以下，体重 50.0 kg 以上 110.0 kg 以下，及び体格指数 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男女を対象とした。

本試験の各パートで約 80 例（計 160 例，各群 40 例）を登録した。両パートともに，スクリーニング期（ニポカリマブ投与前 4 週間以内），Day 1～ 43 までの非盲検介入期（2 つの IV 投与群），Day 57 の EOS 評価又は早期中止時評価で構成された。各被験者の試験参加期間は約 12 週間であった（スクリーニングから EOS 来院まで）。各被験者は Day -1 に治験実施医療機関に入

院し，Day 1 の朝，割り付けられた治験薬の単回 IV 投与（30 分間かけて点滴 IV 投与）を受け，Day 4 の規定の評価後，退院することとした。

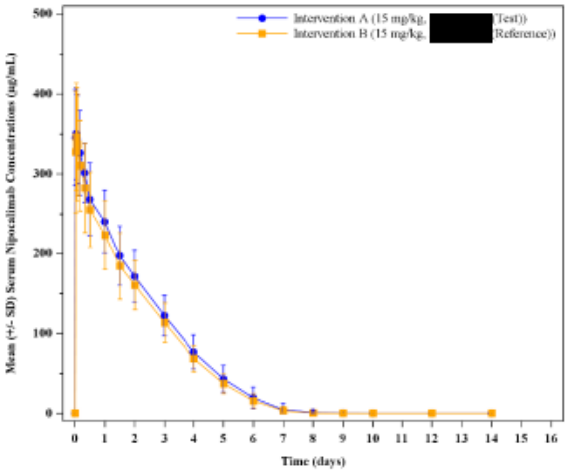
各パートにおいて被験者を 2 つの投与群（パート 1 では投与 A 又は B，パート 2 では投与 C 又は D）のいずれかに無作為に割り付けた。

A（試験製剤群）： [redacted] 製造のニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与
B（標準製剤群）： [redacted] 製造のニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与
C（試験製剤群）： [redacted] 製造のニポカリマブ 45 mg/kg IV 投与
D（標準製剤群）： [redacted] 製造のニポカリマブ 45 mg/kg IV 投与

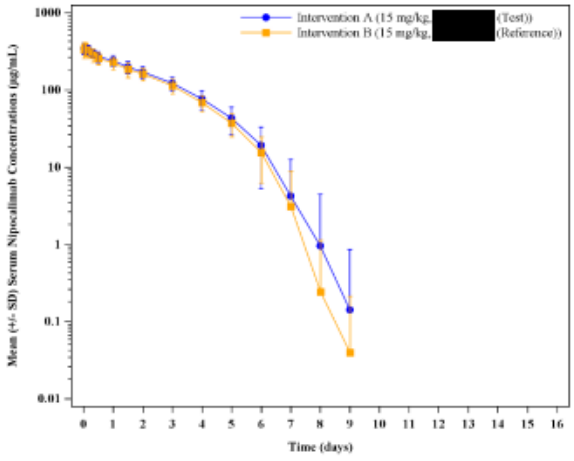
結果

薬物動態

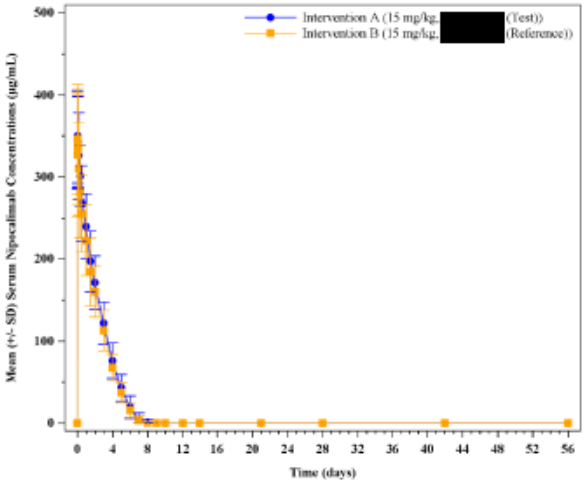
各投与群における血清中ニポカリマブ濃度推移を図 2.7.1-1 及び図 2.7.1-2 に示す。[redacted] 製造ニポカリマブ 15 mg/kg（試験製剤群）と [redacted] 製造ニポカリマブ 15 mg/kg（標準製剤群），又は [redacted] 製造ニポカリマブ 45 mg/kg（試験製剤群）と [redacted] 製造ニポカリマブ 45 mg/kg（標準製剤群）のそれぞれの比較において，PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}168h}$，$AUC_{0\text{-}288h}$，AUC_{last} 及び AUC_{inf}）の幾何平均値の比の 90% CI は，生物学的同等性の範囲（80.00% - 125.00%）内であり，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1-1 及び表 2.7.1-2）。



Linear-linear scale up to 16 days



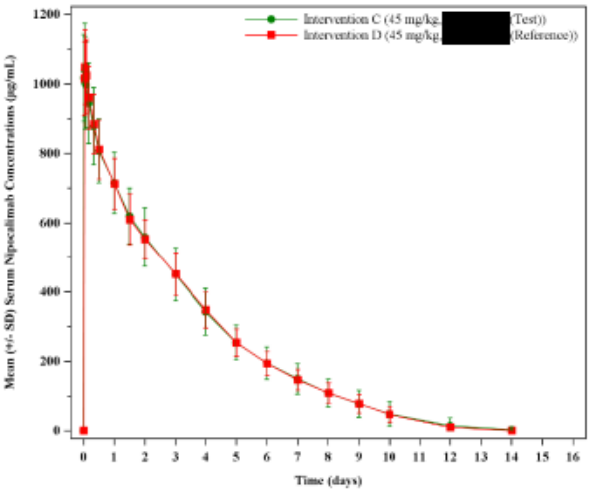
Semi-log scale up to 16 days
Note that lower errors bars were not plotted in case they were lower than the LLOQ of 0.01 µg/mL.



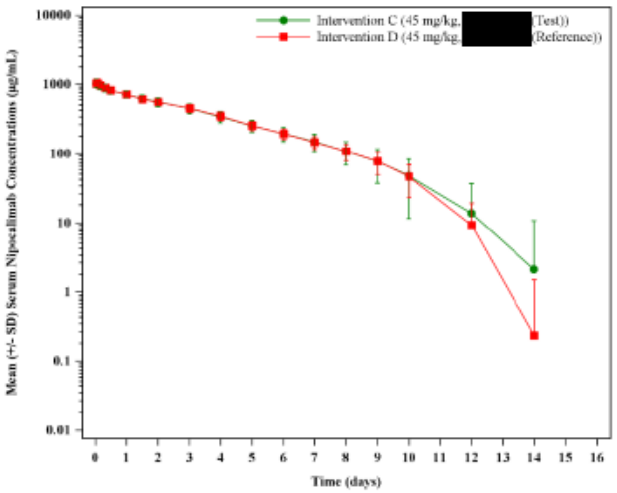
Linear-linear scale up to 56 days

IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
Source: 80202135EDI1006/Fig2

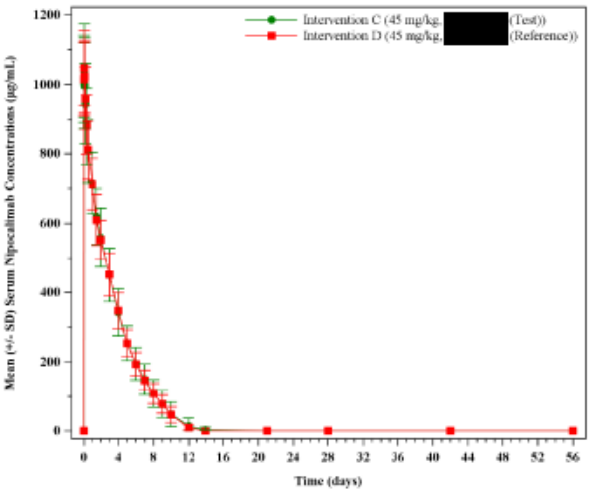
図 2.7.1-1 試験製剤（A：[redacted]）及び標準製剤（B：[redacted]）のニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度推移（平均値±SD，PK 評価可能集団，EDI1006）



Linear-linear scale up to 16 days



Semi-log scale up to 16 days
Note that lower errors bars were not plotted in case they were lower than the LLOQ of 0.01 µg/mL.



Linear-linear scale up to 56 days

IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
Source: 80202135EDI1006/Fig3

図 2.7.1-2 試験製剤（C：[redacted]）及び標準製剤（D：[redacted]）のニポカリマブ 45 mg/kg IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度推移（平均値±SD，PK 評価可能集団，EDI1006）

表 2.7.1-1 試験製剤（A：[redacted]）及び標準製剤（B：[redacted]）のニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与したときの PK パラメータの統計解析結果（PK 評価可能集団，EDI1006）

	Geometric Mean			Test vs Reference		Source of Variability
PK Parameter	n	Intervention A 15 mg/kg [redacted] (Test)	Intervention B 15 mg/kg [redacted] (Reference)	Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	Inter-participant CV (%)
C_{max} (µg/mL)	(37, 40)	364	346	105.29	98.10 - 113.00	18.8
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	(37, 40)	19,321	17,819	108.43	99.21 - 118.50	23.7
AUC_{last} (µg.h/mL)	(37, 40)	19,380	17,858	108.52	99.22 - 118.69	23.9
AUC_{inf} (µg.h/mL)	(37, 38)	19,380	18,167	106.68	97.96 - 116.17	22.4

$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the serum concentration versus time curve from time 0 to 168 hours; AUC_{inf}=area under the serum concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the serum concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; n=number of observations; PK=pharmacokinetic(s); vs=versus.
Source: 80202135EDI1006/Tab7

表 2.7.1-2 試験製剤（C：[redacted]）及び標準製剤（D：[redacted]）のニポカリマブ 45 mg/kg IV 投与したときの PK パラメータの統計解析結果（PK 評価可能集団，EDI1006）

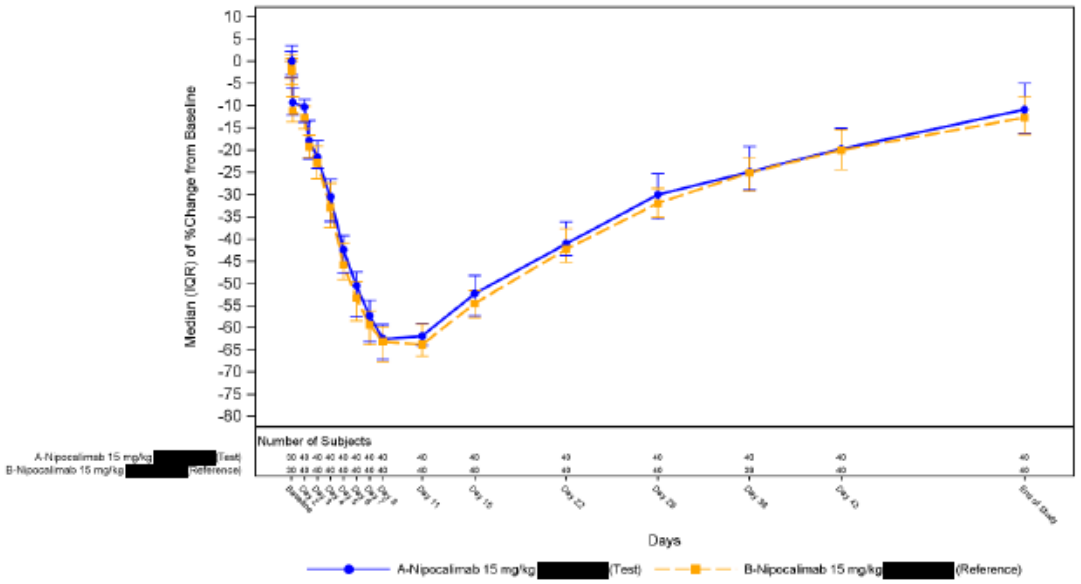
	Geometric Mean			Test vs Reference		Source of Variability
PK Parameter	n	Intervention C 45 mg/kg [redacted] (Test)	Intervention D 45 mg/kg [redacted] (Reference)	Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	Inter-participant CV (%)
C_{max} (µg/mL)	(40, 39)	1,045	1,058	98.79	94.71 - 103.04	11.3
$AUC_{0\text{-}288h}$ (µg.h/mL)	(40, 39)	79,941	80,320	99.53	93.88 - 105.52	15.7
AUC_{last} (µg.h/mL)	(40, 39)	80,239	80,532	99.64	93.86 - 105.77	16.0
AUC_{inf} (µg.h/mL)	(33, 29)	78,550	79,017	99.41	92.48 - 106.86	17.1

AUC0-288h=area under the concentration-time curve from time 0 to 288 hours; AUCinf=area under the serum concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUClast=area under the serum concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; Cmax=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; n=number of observations; PK=pharmacokinetic(s).
Source: 80202135EDI1006/Tab9

薬力学

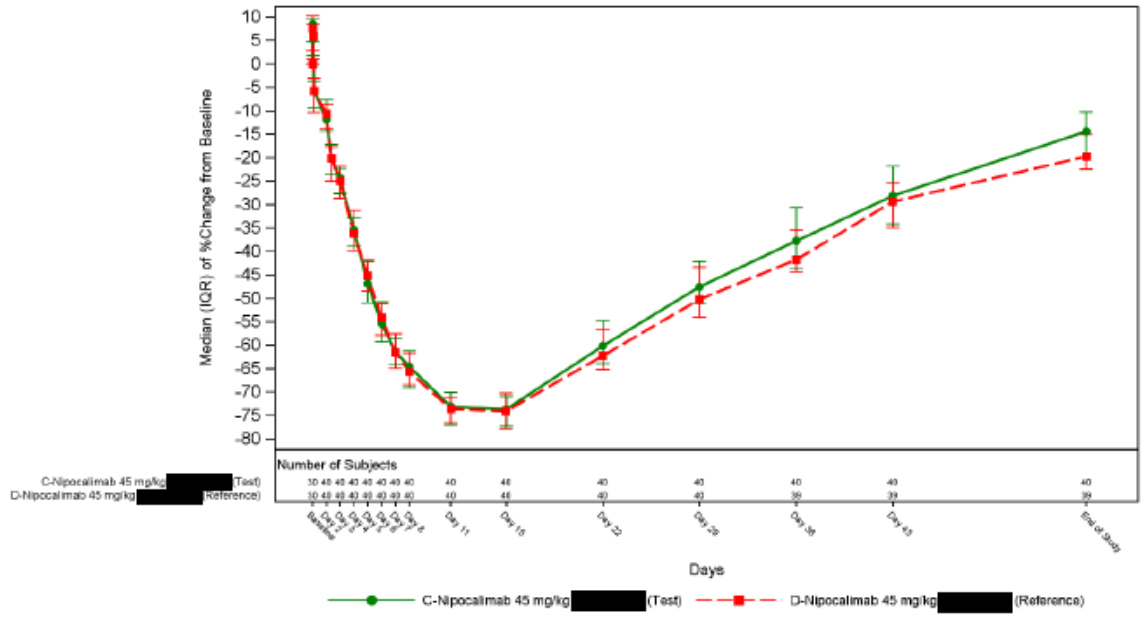
各投与群における血清中 IgG のベースラインからの変化率推移を図 2.7.1-3 及び図 2.7.1-4 に示す。ニポカリマブ 15 mg/kg を IV 投与したとき Day 8［- 63.1%（標準製剤群 B）及び- 62.5%（試験製剤群 A）］及び Day 11［- 63.8%（標準製剤群 B）及び- 61.9%（試験製剤群 A）］に最大の IgG 変化率を示した（図 2.7.1-3）。ニポカリマブ 45 mg/kg IV 投与したとき Day 11［- 73.6%（標準製剤群 D）及び- 73.1%（試験製剤群 C）］及び Day 15［- 74.1%（標準製剤群 D）及び- 73.7%（試験製剤群 C）］に最大の IgG 変化率を示した（図 2.7.1-4）。

以上から，[redacted]（標準製剤）及び[redacted]（試験製剤）製造のニポカリマブは，15 mg/kg 及び 45 mg/kg のいずれの用量においても，同程度の IgG 低下を示した。



IgG=immunoglobulin G; IQR=interquartile range; IV=intravenous, PD=pharmacodynamic.
Source: 80202135EDI1006/Fig4

図 2.7.1-3 試験製剤（A：[redacted]）及び標準製剤（B：[redacted]）のニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与したときの IgG 変化率推移
（中央値±四分位範囲，PD 解析対象集 EDI1006）



IgG=immunoglobulin G; IQR=interquartile range; IV=intravenous, PD=pharmacodynamic.
Source: 80202135EDI1006/Fig5

図 2.7.1-4 試験製剤（C：[redacted]）及び標準製剤（D：[redacted]）のニポカリマブ 45 mg/kg IV 投与したときの IgG 変化率推移
（中央値±四分位範囲，PD 解析対象集 EDI1006）

結論

- 健康成人被験者にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与したとき，[redacted]（標準製剤）及び[redacted]（試験製剤）で製造されたニポカリマブの生物学的同等性が示された（パート 1）。

- 健康成人被験者にニポカリマブ 45 mg/kg を単回 IV 投与したとき，[redacted]（標準製剤）及び[redacted]（試験製剤）で製造されたニポカリマブの生物学的同等性が示された（パート 2）。
- 15 mg/kg 及び 45 mg/kg のいずれの用量においても，ニポカリマブの PD（ベースラインからの血清中 IgG の低下）は，[redacted]（標準製剤）及び[redacted]（試験製剤）で製造されたニポカリマブ間で同程度であった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 原薬及び製剤処方変更の影響

2.7.1.3.1.1 製造方法の変更・組成変動の影響

原薬及び製剤の製造工程開発中における変更が，ニポカリマブの物理化学的特性，生物学的特性及び安定性特性に及ぼす影響について評価した。原薬及び製剤の製造工程開発中の変更の詳細は M3.2.S.2.6 及び M3.2.P.2.3 に，同等性/同質性評価結果は M3.2.S.2.6 項に示す。

2.7.1.3.2 市販予定用原薬/製剤と[redacted]試験で使用した原薬/製剤の比較

[redacted]試験で使用したニポカリマブ製剤は，[redacted]製造の原薬及び製剤であり，市販予定製剤は，[redacted]製造の原薬及び製剤である。EDI1006 試験の PK の結果から，15 mg/kg 及び 45 mg/kg のいずれの用量においても，[redacted]及び[redacted]で製造されたニポカリマブは，生物学的に同等であることが示された。また PD の結果から[redacted]及び[redacted]で製造されたニポカリマブは同程度の IgG 低下作用を示した。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 Manufacturing Processes, [redacted], and Manufacturing Sites Used Across Nipocalimab Clinical Studies

Phase	Study ID	[redacted]	Process	Manufacturing
1	M281-001			
	M281-007			
	M281-008			
	M281-010			
	EDI1001			
	EDI1002			
	EDI1003			
	EDI1006			
	EDI1009			
2	M281-003			
	M281-004			
	M281-005			
2/3	MYG2001			
3	M281-011			

Phase	Study ID	[redacted]	Process	Manufacturing

DP=drug product; DS=drug substance; ID=identifier.

[a] [redacted]

[b] [redacted]

表 2.7.1-付録-2 Bioanalytical Methods Used for Clinical Studies

Analyte	**Method/Location of Validation Report**	**Studies Used**
Nipocalimab in Serum	ELISA Mod5.3.1.4/20312900	M281-001 M281-007 M281-008 M281-010 M281-004
Nipocalimab in Serum	ECLIA Mod5.3.1.4/191887	EDI1001 EDI1003 EDI1006 EDI1009 M281-004 (all available samples reanalyzed) M281-005 (all available samples reanalyzed) M281-011 MYG2001 Cohort 1
Nipocalimab in Serum	ECLIA Mod5.3.1.4/193355	EDI1002 ([redacted] only) M281-011 ([redacted] only)
Nipocalimab in Breast Milk/Colostrum	ECLIA Mod5.3.1.4/194003	M281-003
Etanercept	ELISA Mod5.3.1.4/192802	EDI1003
Antibodies to Nipocalimab	ECLIA Mod5.3.1.4/20083427	M281-001 M281-007 M281-008 M281-010 M281-004 M281-005
Antibodies to Nipocalimab	ECLIA Mod5.3.1.4/192619	EDI1001 EDI1003 EDI1006 EDI1009 M281-004 (all samples reanalyzed) M281-005 M281-011 MYG2001
Antibodies to Nipocalimab	ECLIA Mod5.3.1.4/193476	EDI1002 ([redacted] only) EDI1009 M281-011 ([redacted] only)

Analyte	Method/Location of Validation Report	Studies Used
Antibodies to Nipocalimab	ECLIA Mod5.3.1.4/198013	EDI1006 M281-011(OLE) MYG2001
NAb to Nipocalimab	Cell-based Flow Cytometry Mod5.3.1.4/MMT322EL-173223-T	M281-001 M281-007 M281-008 M281-010 M281-004
NAb to Nipocalimab	Non-cell-based ECLIA Mod5.3.1.4/192285	EDI1003 EDI1006 M281-004 (all available samples reanalyzed) M281-005 M281-011 MYG2001
Receptor Occupancy	Flow Cytometry Mod5.3.1.4/MMT864EC-158613-B	M281-001
Receptor Occupancy	Flow Cytometry Mod5.3.1.4/MMT322EL-173223-L Mod5.3.1.4/JJP21639-21639X-A Mod5.3.1.4/JJP21399-21399X-B	M281-003 EDI1001
Receptor Occupancy	Flow Cytometry Mod5.3.1.4/JJP2049B-2049BX-B Mod5.3.1.4/JJP21399-21399X-B	EDI1001 EDI1003
Receptor Occupancy	Flow Cytometry Mod5.3.1.4/EN-P9903MVHuWB	EDI1002
Total IgG	Immunonephelometry Mod5.4/N Antiserum to Human IgG, IgA, IgM	M281-001 EDI1009 M281-004
Total IgG	Immunotubidometry Mod5.4/Optilite IgG Kit	M281-007 M281-008 M281-010
Total IgG	Immunoturbidometry Mod5.4/IgG2 - Standard application for serum and plasma	EDI1001 EDI1003 EDI1006 M281-003 M281-011 MYG2001

Analyte	Method/Location of Validation Report	Studies Used
IgG Subclasses	Nephelometry Mod5.4/N As IgG1; Mod5.4/N As IgG2; Mod5.4/N Latex IgG3; Mod5.4/N Latex IgG4	EDI1003 EDI1009 M281-011 MYG2001
AChR Autoantibodies	Radioreceptor assay See 表 2.7.1-付録-9 for assays used	M281-011
MuSK Autoantibodies	Radioreceptor assay See 表 2.7.1-付録-9 for assays used	M281-011
LRP4 Autoantibody	Indirect immunofluorescence See 表 2.7.1-付録-9 for assays used	M281-011

AChR=acetylcholine receptor; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IgA=immunoglobulin A; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; LRP4=low-density lipoprotein receptor-related protein 4; MuSK=muscle-specific kinase; NAb=neutralizing antibody(ies).

表 2.7.1-付録-3 Clinical Biopharmaceutic Studies

Study ID	Objectives	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in Pop PK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2
EDI1006 Mod5.3.1.2/ 80202135EDI1006	Primary To evaluate the PK bioequivalence of nipocalimab produced by [redacted] compared to nipocalimab produced by [redacted] in healthy participants receiving a single IV infusion of 15 mg/kg and 45 mg/kg nipocalimab. Secondary To evaluate the PD effect of nipocalimab following a single IV infusion of 15 mg/kg and 45 mg/kg nipocalimab produced by 2 different manufacturing processes in healthy participants. To evaluate the safety and tolerability of a single IV infusion of 15 mg/kg and 45 mg/kg nipocalimab produced by 2 different manufacturing processes in healthy participants. To evaluate the immunogenicity of a single IV infusion of 15 mg/kg and 45 mg/kg nipocalimab produced by 2 different manufacturing processes in healthy participants.	Part 1: N=80 (healthy adults, ≥18 to ≤60 years) Part 2: N=80 (healthy adults, ≥18 to ≤60 years)	Part 1: 15 mg/kg Part 2: 45 mg/kg	IV	[redacted] and [redacted]	Yes	No	2.2.1

ID=identification; IV=intravenous; N=number of participants; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic.
[a] PK and/or PK/PD results described in proposed label.
Source: Mod5.3.1.2/80202135EDI1006

表 2.7.1-付録-4 Bioanalytical Methods: Validation Reports (Nipocalimab Concentrations)

Summary Method Performance of an ELISA for the Determination of Nipocalimab Concentrations in Human Serum		
Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	Mod5.3.1.4/20312900	Source Location All locations are in the 20312900 validation report unless otherwise noted
Testing Facility	[redacted]	
Assay Type	ELISA	
Standard Curve Fit	4-parameter logistic curve fit (4-PL Marquardt)	
Minimum Required Dilution	1:10	
Lowest Quantifiable Concentration in a Sample	0.150 µg/mL	
Selectivity	Normal: 19 out 22 lots (86%) of normal individual human serum tested were within ±20% RE when spiked with the QC3 (0.950 µg/mL) and 10 out of 10 lots (100%) of normal individual human were within ±20% RE when spiked with LLOQ (0.150 µg/mL) following investigation and stock preparation using liquid handling (Hamilton). Assay signals in 21 of 22 blank individual normal human serum tested were BLQ. Hemolyzed human serum individual lot tested had absorbance values of BLQ and the test article spiked individual human serum sample recovered within 80% to 120% of the nominal concentration (ie, ±25%% RE at the LLOQ).	
Maximum Acceptable Dilution	Dilutions up to 10,000-fold were acceptable. Prozone sample produced signals above the ULOQ.	
Specificity	Fremanezumab: No effect on concentrations at HQC or LQC. Anti-nipocalimab: Affects concentrations at HQC with 0.500 µg/mL anti-nipocalimab and LQC with 0.200 µg/mL anti-nipocalimab.	

Accuracy and Precision	**Control**	**%Bias**	**Inter-assay %CV**	**%Total Error**
	ULOQ (1.250 µg/mL)	-3%	17%	20%
	HQC (0.950 µg/mL)	3%	16%	19%
	MQC (0.400 µg/mL)	-3%	8%	11%
	LQC (0.250 µg/mL)	3%	8%	11%

	LLOQ (0.150 µg/mL)	5%	12%	17%
Assay Quality Control Sample Stability	5 freeze-thaw cycles at -20°C 8 freeze-thaw cycles at -80°C Stable for 26 hours at room temperature (17°C to 27°C) Stable for 12 months at -20°C Stable for 43 months at -80°C			

BLQ=below the limit of quantification; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HQC=high quality control; LLOQ=lower limit of quantification; LQC=low quality control; MQC=mid quality control; QC=quality control; RE=relative error; ULOQ=upper limit of quantification.

Summary Method Performance of an ECLIA for the Determination of Nipocalimab Concentrations in Human Serum		
Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	Mod5.3.1.4/191887	Source Location All locations are in the 191887 validation report unless otherwise noted
Testing Facility	[redacted]	
Assay Type	ECLIA	
Standard Curve Fit	4-parameter logistic curve fit ($1/y^2$)	
Minimum Required Dilution	1:50	
Lowest Quantifiable Concentration in a Sample	0.0100 µg/mL	
Selectivity	Normal: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 10/10 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Rheumatoid Arthritis Human Serum: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 8/10 sources (80%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Systemic Lupus Erythematosus Human Serum: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 10/10 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Lupus Nephritis Human Serum: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 10/10 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Myasthenia Gravis Human Serum: 9/10 sources (90%) of the unspiked matrix were BLQ, 8/10 sources (80%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Sjogren's Syndrome Human Serum: 18/20 sources (90%) of the unspiked matrix were BLQ, 16/20 sources (80%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 20/20 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Normal Pregnant Human Serum: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 9/10 sources (90%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Human Serum: 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 5/5 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 5/5 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: 6/6 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 6/6 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 6/6 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 10/10 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within	

	±20%. High Hemolysis Level Tested (≥2.0%): 1/1 source (100%) of the unspiked matrix was BLQ, 1/1 source (100%) spiked at the LLOQ was within ±25%, and 1/1 source (100%) spiked at the HQC was within ±20%. High Lipemic Level Tested (≥300 mg/dL): 1/1 source (100%) of the unspiked matrix was BLQ, 1/1 source (100%) spiked at the LLOQ was within ±25%, and 1/1 source (100%) spiked at the HQC was within ±20%.				
Maximum Acceptable Dilution	Dilution integrity was established up to a 1/100 dilution factor (1/5000 overall dilution, which includes MRD) Prozone was not observed up to 300 µg/mL.				
Specificity	No interference was observed in the QC samples with up to 100 ng/mL FcRn. No interference was observed in the QC samples with up to 10 µg/mL etanercept.				
Accuracy and Precision	**Control**	**%Bias**	**Inter-assay %CV**	**% Total Error**	
	ULOQ (1.280 µg/mL)	3.05	7.46	10.5	
	HQC (0.960 µg/mL)	2.29	8.21	10.5	
	MQC (0.300 µg/mL)	5	5.1	10.1	
	LQC (0.0300 µg/mL)	2.33	9.43	11.8	
	LLOQ (0.0100 µg/mL)	10	8.46	18.5	
Assay Quality Control Sample Stability	24 hours at ambient temperature 48 hours at 2-8°C 9 freeze/thaw cycles at -70°C 624 days (403 days, DIQC) at -70°C 179 days (84 days, DIQC) at -20°C 73 hours processed sample stability				
Parallelism	Successfully evaluated in samples from healthy volunteers and rheumatoid arthritis patients for up 2000-fold dilution Successfully evaluated in samples from myasthenia gravis patients for up to 1000-fold dilution				
Cross Validation	[redacted] vs [redacted]				Mod5.3.1.4/193355
	[redacted] vs [redacted]				Mod5.3.1.4/193474

BLQ=below the limit of quantification; CV=coefficient of variation; DIQC=dilution integrity quality control; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; FcRn=neonatal fragment crystallizable receptors; HQC=high quality control; LLOQ=lower limit of quantification; LQC=low quality control; MRD=minimum required dilution; MQC=mid quality control; QC=quality control; ULOQ=upper limit of quantification.

Summary Method Performance of an ECLIA for the Determination of Nipocalimab Concentrations in Human Serum					
Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	Mod5.3.1.4/8483-434				Source Location All locations are in the 8483-434 validation report unless otherwise noted
Testing Facility	[redacted]				
Assay Type	ECLIA				
Standard Curve Fit	4-parameter logistic curve fit ($1/y^2$)				
Minimum Required Dilution	1:50				
Lowest Quantifiable Concentration in a Sample	0.0100 µg/mL				
Quantitation Range	5.00, 10.0, 20.0, 40.0, 80.0, 160, 320, 640, 1000 and 1280 ng/mL (anchor point: 5.00 ng/mL)				
Selectivity	Normal: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 10/10 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Lipemic: 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 5/5 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 5/5 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%. Hemolyzed: 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 5/5 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25%, and 5/5 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%.				
Maximum Acceptable Dilution	Dilution integrity was established up to a 1/6000 dilution factor. Prozone was not observed up to 300 µg/mL.				
Specificity	No interference was observed at LLOQ and ULOQ level in the presence of up to 500.0 ng/mL of JNJ-63733657 (an unrelated biologic). No interference was observed at ULOQ level in the presence of up to 500 ng/mL of MOMN005-6H4 (an anti-JNJ-80202135 antibody) and no interference was observed at LLOQ level in the presence of up to 200 ng/mL of MOMN005-6H4 (an anti-JNJ-0202135 antibody). No interference was observed at LLOQ and ULOQ level in the presence of up to 100 ng/mL of FcRn.				
Accuracy and Precision	**Control**	**%Bias**	**Inter-assay %CV**	**% Total Error**	
	ULOQ (1.280 µg/mL)	-4.1	13	17.1	
	HQC (0.960 µg/mL)	-4.5	11.1	15.6	
	MQC (0.300 µg/mL)	-0.1	7.8	7.9	
	LQC (0.0300 µg/mL)	-11	8.3	19.3	
	LLOQ (0.0100 µg/mL)	-9.5	10.5	20	

Assay Quality Control Sample Stability	49 hours 20 mins at ambient temperature 72 hours 45 mins at 2-8°C 6 F/T cycles at -60 to -80°C and -10 to -30°C 179 days at -60 to -80°C and -10 to -30°C

BLQ=below the limit of quantification; CV=coefficient of variation; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; F/T=freeze-thaw; FcRn=neonatal fragment crystallizable receptors; HQC=high quality control; LLOQ=lower limit of quantification; LQC=low quality control; MQC=mid quality control; ULOQ=upper limit of quantification.

Summary Method Performance of an ECLIA for the Determination of Nipocalimab Concentrations in Human Breast Milk/Colostrum					
Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	Mod5.3.1.4/194003				Source Location All locations are in the 194003 validation report unless otherwise noted
Testing Facility	[redacted]				
Assay Type	ECLIA				
Standard Curve Fit	4-parameter logistic curve fit ($1/y^2$)				
Minimum Required Dilution	1:50				
Lowest Quantifiable Concentration in a Sample	0.0100 µg/mL				
Selectivity	Human breast milk: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ, 10/10 sources (100%) spiked at the LLOQ were within ±25% RE, and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20% RE. Human colostrum: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix were BLQ and 10/10 sources (100%) spiked at the HQC were within ±20%.				
Maximum Acceptable Dilution	Dilution integrity was established up to a 15,000-fold beyond MRD. Prozone was not observed up to 300 µg/mL.				
Specificity	No interference was observed in samples up to 100 ng/mL FcRn.				
Accuracy and Precision	**Control**	**%Bias**	**Inter-assay %CV**	**%Total Error**	
	ULOQ (1.280 µg/mL)	8.30%	4.50%	12.90%	
	HQC (0.960 µg/mL)	7.40%	4.60%	12.00%	
	MQC (0.300 µg/mL)	1.60%	6.90%	8.50%	
	LQC (0.0300 µg/mL)	2.90%	5.10%	8.00%	
	LLOQ (0.0100 µg/mL)	3.90%	5.30%	9.20%	
Assay Quality Control Sample Stability	24 hours at ambient temperature 7 days at 2-8°C 5 freeze/thaw cycles at -70°C 595 days at -70°C and 238 days at -20°C				

BLQ=below the limit of quantification; CV=coefficient of variation; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; FcRn=neonatal Fc receptor; HQC=high quality control; LLOQ=lower limit of

quantification; LQC=low quality control; MRD=minimum required dilution; MQC=mid quality control; RE=relative error; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-5 Bioanalytical Methods: Validation Reports (Etanercept Concentration)

Summary Method Performance of an ELISA for the Determination of Etanercept Concentrations in Human Serum				
Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	Mod5.3.1.4/192802			Source Location All locations are in the 192802 validation report unless otherwise noted
Testing Facility	[redacted]			
Assay Type	ELISA			
Standard Curve Fit	4-parameter logistic curve fit ($1/y^2$)			
Minimum Required Dilution	1:100			
Lowest Quantifiable Concentration in a Sample	0.125 µg/mL			
Specificity	No interference was observed in the QC samples with up to 1000 µg/mL nipocalimab.			
Accuracy and Precision	**Control**	**%Bias**	**Inter-assay %CV**	
	HQC (3750 ng/mL)	0.96%	5.42%	
	MQC (1000 ng/mL)	2.60%	11.10%	
	LQC (375 ng/mL)	1.07%	11.20%	

CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HQC=high quality control; LQC=low quality control; MQC=mid quality control; QC=quality control.

表 2.7.1-付録-6 Bioanalytical Methods: Validation Reports (Immunogenicity)

ECLIA ADA Validation Parameters	
Validation Report	Mod5.3.1.4/20083427
Validation Period	18 Oct 2016 to 30 Dec 2020
Testing Facility	[redacted]
Assay Type	ECLIA on MSD Platform
Liquid Handling Procedure	Manual
Assay Result Type	Normalized ECL value (by the naïve serum consistency control)
Minimum Dilution	1:30
Replicates	N=2
%CV Criteria	≤20% for controls and samples (ECL)
Sensitivity	Polyclonal Screening Sensitivity: 37.3 ng/mL Monoclonal Screening Sensitivity: 0.794 ng/mL
PC Concentrations	Polyclonal PCs: LLPC (100 ng/mL), LPC (250 ng/mL), MPC (2000 ng/mL), and HPC (5000 ng/mL) Monoclonal PCs: LPC (2 ng/mL sLPC 6 ng/mL cLPC), MPC (1000 ng/mL), and HPC (5000 ng/mL)
Selectivity (Recovery)	Healthy Human Serum: 32 out of 40 lots unspiked <screening cut point; 10 out of 10 lots drug spiked <confirmatory cut point; 36 of 40 lots at the LLPC, 39 of 40 lots at the LPC, and 38 of 40 lots at the HPC levels were within ± 25% of the reference with the polyclonal PC; monoclonal PC: 10 out of 10 lots were > confirmatory cut point in both the HPC and LPC. gMG Human Serum: 9 out of 10 lots unspiked <screening cut point; 10 out of 10 lots drug spiked <confirmatory cut point; monoclonal PC: 10 out of 10 lots >screening cut point at the cLPC (6 ng/mL) and the HPC; 9 out of 10 lots at the cLPC (6 ng/mL) and 10 out of 10 at the HPC were ≥confirmatory cut point.
Drug Tolerance	Polyclonal PC: 50 µg/mL at LLPC, 100 µg/mL at LPC, and 500 µg/mL at HPC Monoclonal PC: 0.150 µg/mL at sLPC, 1 µg/mL at cLPC and ≥50 µg/mL at HPC
Cut Points	Screening cut point factor: 1.06 Titer cut point factor: 1.18 Confirmatory cut point: 23.2%
Specificity	Nonspecific interference was not observed at concentrations up to 100 µg/mL human IgG1 antibody or concentrations up to 80 µg/mL fremanezumab. In blank pooled human serum, non-specific interference was not observed in the screening assay at human IgG1 antibody concentrations of up to 10 µg/mL or at fremanezumab concentrations of up to 1 µg/mL. Non-specific interference in blank pooled human serum was observed in the screening assay at human IgG1 antibody concentrations of 20 to 100 µg/mL, with the exception of 80 µg/mL, and fremanezumab concentrations of 10 to 80 µg/mL; however non-specific interference was not observed in the confirmatory assay at up to 100 µg/mL human IgG1 antibody or up to 80 µg/mL fremanezumab.
Prozone Testing	No prozone effect detected in this assay with the polyclonal PC at a concentration of 10× the HPC (50 µg/mL).

Precision	**Polyclonal PC Level**	**Screening Inter-assay (%CV)**	**Screening Intra-assay (%CV)**	
	HPC	12%	6%	
	MPC	11%	5%	
	sLPC	9%	4%	
	LLPC	8%	5%	
	Monoclonal PC Level	**Screening Inter-assay (%CV)**	**Screening Intra-assay (%CV)**	**Confirmatory Inter-assay (%CV)**
	HPC	12%	3%	0%
	MPC	12%	3%	0%
	LPC3	8%	2%	6%
	LPC2	8%	2%	9%
	LPC	6%	5%	33%
	Titers of each PC level were within ±one 2-fold serial dilution for all PC levels.			
Sample Stability	Freeze-thaw (-20°C): 7 cycles (with 30 hours of cumulative bench) Freeze-thaw (-80°C): 7 cycles (with 30 hours of cumulative bench) Long-term stability (-20°C or -80°C): 24 months			

ADA=antidrug antibody(ies); cLPC=confirmatory low positive control; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; gMG=generalized myasthenia gravis; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin G; LLPC=lower limit positive control; LPC=low positive control; MPC=mid positive control; MSD=Meso Scale Discovery; N=number of replicates; PC=positive control; sLPC=screening low positive control.

Enhanced Drug Tolerance ECLIA ADA Validation Parameters	
Validation Report	Mod5.3.1.4/192619
Validation Period	30 Aug 2021 to 22 Jul 2022
Testing Facility	[redacted]
Assay Type	ECLIA on MSD Platform
Liquid Handling Procedure	Manual
Assay Result Type	Normalized ECL value (by the naïve serum consistency control)
Minimum Dilution	1:10
Replicates	N=2
CV Criteria	≤20% for controls and samples (ECL)
Sensitivity (Original Validation)	Screening Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in healthy human serum): 1.68 ng/mL Confirmatory Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in healthy human serum): 1.56 ng/mL
Sensitivity (PNC Qualification)	Screening Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in healthy human serum): 4.020 ng/mL Confirmatory Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in healthy human serum): 2.588 ng/mL
PC Concentrations	Original validation: 25,000 (HPC) and 3.30 (sLPC/cLPC) ng/mL PNC qualification: 25,000 (HPC) and 7.00 (sLPC/cLPC) ng/mL
Specificity	sLPC/cLPC (3.30 ng/mL), PC (100 ng/mL), MPC (500 ng/mL), and HPC (25,000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 10,000 µg/mL Enbrel drug product in both the screening and confirmatory assays. The PNC remained negative when spiked with up to 10,000 µg/mL Enbrel drug product in both the screening and confirmatory assays. sLPC/cLPC (3.30 ng/mL), PC (100 ng/mL), MPC (500 ng/mL), and HPC (25,000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100,000 µg/mL mouse IgG1 kappa TMEB990.001 in both the screening and confirmatory assays. The PNC remained negative when spiked with up to 100,000 µg/mL mouse IgG1 kappa TMEB990.001 in both the screening and confirmatory assays. sLPC/cLPC (3.30 ng/mL), PC (100 ng/mL), MPC (500 ng/mL), and HPC (25,000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100,000 µg/mL human IgG1λ CALRB2.001 in both the screening and confirmatory assays. A positive result was observed in the PNC when spiked with 100 µg/mL human IgG1λ CALRB2.001 in both the screening and confirmatory assays.
Selectivity (Recovery)	Healthy Human Serum: In the screening assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Rheumatoid Arthritis Serum: In the screening assay, 9/10 sources (90.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 9/10 sources (90.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Systemic Lupus Erythematosus: In the screening assay, 8/10 sources (80.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 9/10 sources (90.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/10 sources (90.0%) spiked at the cLPC tested positive. Sjogren's Syndrome Serum: In the screening assay, 8/10 sources (80.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 7/10 sources (70.0%) of the unspiked matrix tested as negative. However, as 1 source that confirmed positive was a false positive (screened negative), selectivity in unspiked matrix is considered

	acceptable with 8/10 (80.0%) of sources screening and confirming negative. In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Lupus Nephritis Serum: In the screening assay, 5/6 sources (83.3%) of the unspiked matrix tested as negative and 6/6 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 5/6 sources (83.3%) of the unspiked matrix tested as negative and 6/6 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Serum: In the screening assay, 2/3 sources (66.7%) of the unspiked matrix tested as negative and 3/3 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 1/3 sources (33.3%) of the unspiked matrix tested as negative. However, as the 1 source that confirmed positive was a false positive (screened negative), selectivity in unspiked matrix is considered acceptable with 2/3 sources (66.7%) screening and confirming negative. In the confirmatory assay, 3/3 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. High Hemolysis Level Tested (6%): In the screening assay, 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. High Lipemic Level Tested (2%): In the screening assay, 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive.
Drug Tolerance	sLPC/cLPC (3.30 ng/mL) can be detected in the presence of up to 80.0 µg/mL JNJ-80202135 in the screening assay and up to 40.0 µg/mL JNJ-80202135 in the confirmatory assay. PC (100 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1280 µg/mL JNJ-80202135 in both the screening and confirmatory assays. MPC (500 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1280 µg/mL JNJ-80202135 in both the screening and confirmatory assays. HPC (25,000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1280 µg/mL JNJ-80202135 in both the screening and confirmatory assays. After PNC Qualification: Drug tolerance confirmed for PC (100 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1280 µg/mL JNJ-80202135 in both the screening and confirmatory assays. HPC (25,000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1280 µg/mL JNJ-80202135 in both the screening and confirmatory assays.
Cut Points	Screening cut point factor: 1.11 Titer cut point factor: 1.17 Confirmatory cut point: 13.4% False positive rate range: 1.86%-30.34% Cut point factors and cut points will be used for both healthy normal human serum as well as for human serum from individuals with the following diseases: Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's Syndrome, lupus nephritis, and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
Prozone Testing	No effects observed up to a 101,400 ng/mL concentration of PC.

Precision (Original Validation)	**PC Level**	**Screening Inter-assay (%CV)**	**Screening Intra-assay (%CV)**	**Confirmatory Intra-assay (%CV)**
	HPC	14.80%	3.08%	0.00%
	MPC	9.31%	7.27%	0.247%
	sLPC/cLPC	6.44%	3.91%	5.69%
	PNC	10.40%	2.64%	53.30%
	Titration assay precision: 17.5%			

Precision (PNC Qualification)	**PC Level**	**Screening Inter-assay (%CV)**	**Confirmatory Intra-assay (%CV)**
	HPC	11.4%	0.05%
	sLPC/cLPC (7.00 ng/mL)	4.8%	35.1%
	PNC	6.3%	N/A
Sample Stability	Freeze/thaw: Up to 9 freeze/thaw cycles at -70°C Short-term: Up to 122 hours 29 minutes hours at ambient temperature		
Cross Validation	[redacted] vs [redacted] Mod5.3.1.4/193476 [redacted] vs [redacted] Mod5.3.1.4/193357		

ADA=antidrug antibody(ies); cLPC=confirmatory low positive control; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin G; IgG1λ=immunoglobulin G1 lambda; MPC=mid positive control; MSD=Meso Scale Discovery; N=number of replicates; N/A=not applicable; PC=positive control; PNC=processing negative control; sLPC=screening low positive control.

Enhanced Drug Tolerance ECLIA ADA Validation Parameters				
Validation Report	Mod5.3.1.4/8483-800			
Testing Facility	[redacted]			
Validation Period	28 Feb 2023 to 09 Jun 2023			
Assay Type	ECLIA on MSD Platform			
Liquid Handling Procedure	Manual			
Assay Result Type	Normalized ECL value (by the naïve serum consistency control)			
Minimum Dilution	1:10			
Replicates	N=2			
CV Criteria	≤20% for controls and samples (ECL)			
Sensitivity	Screening Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in normal human serum): 2.49 ng/mL			
	Confirmatory Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in normal human serum: 4.37 ng/mL			
PC Concentrations	25,000 (HPC) and 10.0 (LPC) ng/mL			
Specificity	LPC (10.00 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100,000.00 ng/mL of an unrelated antibody (anti-JNJ-61186372) in both the screening and confirmatory assays. The NC remained negative when spiked with up to 10,000.00 ng/mL of an unrelated antibody (anti-JNJ-61186372) in both the screening and confirmatory assays. No cross reactivity was observed. The LPC (10.00 ng/mL) can be detected in the presence of an unrelated biologic (JNJ-61186372) at up to 100,000.00 ng/mL. The NC remained negative in the presence of up to 100,000.00 ng/mL of an unrelated biologic (JNJ-61186372).			
Selectivity (Recovery)	Normal human serum: 9/10 (90%) of blank samples tested negative. 10/10 (100%) individual sample screened and confirmed positive at LPC (10.00 ng/mL) 10/10 (100%) individual sample screened and confirmed positive at HPC (25,000.00 ng/mL). Hemolyzed human serum: 5/5 (100%) of blank samples tested negative. 5/5 (100%) individual sample screened and confirmed positive at LPC (10.00 ng/mL) 5/5 (100%) individual sample screened and confirmed positive at HPC (25,000.00 ng/mL). Lipemic human serum: 4/5 (80%) of blank samples tested negative. 5/5 (100%) individual sample screened and confirmed positive at LPC (10.00 ng/mL) 5/5 (100%) individual sample screened and confirmed positive at HPC (25,000.00 ng/mL).			
Drug Tolerance	10.00 ng/mL of PC is positive in the presence of 80.00 µg/mL of drug 100.00 ng/mL of PC is positive in the presence of 640.00 µg/mL of drug 25,000.00 ng/mL of PC is positive in the presence of 1280.00 µg/mL of drug			
Cut Points	Screening cut point factor: 1.189 Titer cut point factor: 1.346 Confirmatory cut point: 32.7% False positive rate range: 2.35% to 25.37%			
Prozone Testing	No effects observed up to a 40,000 ng/mL concentration of PC.			
Precision	**PC Level**	**Screening Inter-assay (%CV)**	**Screening Intra-assay (%CV)**	**Confirmatory Intra-assay (%CV)**
	HPC	11.30%	2.0%~ 6.5%	0.0%~ 0.0%
	MPC	9.90%	4.0%~ 5.8%	0.1%~ 0.3%
	LPC	5.20%	2.3%~ 6.1%	1.7%~ 3.6 %
	NC	6.60%	3.2%~ 7.3%	
	DC	10.30%	4.8%~ 8.6%	
Sample Stability	Freeze/thaw: Up to 8 freeze/thaw cycles at -60 ~ -80°C/-10 ~ -30°C Short-term: Up to 48 hours 10 minutes at ambient temperature and up to 72 hours at 2-8°C			

ADA=antidrug antibody(ies); CV=coefficient of variation; DC=drug control; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; HPC=high positive

control; LPC=low positive control; MPC=mid positive control; MSD=Meso Scale Discovery; N=number of replicates; NC=negative control; PC=positive control.

Enhanced Drug Tolerance ECLIA ADA Partial Validation Parameters	
Validation Report	Mod5.3.1.4/198013
Validation Period	19 Jul 2024 to 27 Sep 2024
Testing Facility	[redacted]
Assay Type	ECLIA on MSD Platform
Liquid Handling Procedure	Manual
Assay Result Type	Normalized ECL value (by the naïve serum consistency control)
Minimum Dilution	1:10
Replicates	N=2
CV Criteria	≤20% for controls and samples (ECL)
Sensitivity	Screening Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in healthy human serum): 4.424 ng/mL Confirmatory Assay Sensitivity (MOMN005-6H4 in healthy human serum): 3.544 ng/mL
PC Concentrations	25,000 (HPC) and 15.0 (sLPC/cLPC) ng/mL
Specificity	LPC (15.0 ng/mL) can be detected in the presence of 29.0 µg/mL certolizumab in both the screening and confirmatory assays. HPC (25,000 ng/mL) can be detected in the presence of 29.0 µg/mL certolizumab in both the screening and confirmatory assays. The NC showed interference when spiked with 29.0 µg/mL Certolizumab; the NC remained negative when spiked with 15.0 µg/mL Certolizumab in both the screening and confirmatory assays. This indicates that a false positive response may be determined for anti-JNJ-80202135 ADA negative samples in the presence of certolizumab concentrations greater than 15 µg/mL. LPC (15.0 ng/mL) can be detected in the presence of 6.00 µg/mL golimumab in both the screening and confirmatory assays. HPC (25,000 ng/mL) can be detected in the presence of 6.00 µg/mL golimumab in both the screening and confirmatory assays. The NC remained negative when spiked with 6.00 µg/mL golimumab in both the screening and confirmatory assays.
Selectivity (Recovery)	Healthy Human Serum: In the screening assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Rheumatoid Arthritis Serum: In the screening assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Sjogren's Syndrome Serum: In the screening assay, 9/10 sources (90.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Generalized Myasthenia Gravis Serum: In the screening assay, 9/10 sources (90%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. Systemic Lupus Erythematosus: In the screening assay, 9/10 sources (90.0%) of the unspiked matrix tested as negative and

	10/10 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 9/10 sources (90.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. High Hemolysis Level Tested (6%): In the screening assay, 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 4/5 sources (90.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive. High Lipemic Level Tested (2%): In the screening assay, 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive. In the confirmatory assay, 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the cLPC tested positive.
Drug Tolerance	sLPC/cLPC (15.0 ng/mL) can be detected in the presence of up to 320 µg/mL JNJ-80202135 in the screening and confirmatory assays. Drug tolerance at the PC (100 ng/mL) can be detected in the presence of up to 2560 µg/mL JNJ-80202135 DP in the screening and confirmatory assays. PC (500 ng/mL) can be detected in the presence of up to 2560 µg/mL JNJ-80202135 in both the screening and confirmatory assays. The NC remained negative when spiked with up to 1280 µg/mL JNJ-80202135 DP in both the screening and confirmatory assays.
Cut Points	Screening cut point factor: 1.06 Titer cut point factor: 1.10 Confirmatory cut point: 12.6% False positive rate range: 3.97%-28.0% Cut point factors and cut points will be used for both healthy normal human serum as well as for human serum from individuals with the following diseases: Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, Sjogren's Syndrome and generalized Myasthenia Gravis

Precision	**PC Level**	**Screening Inter-assay (%CV)**	**Screening Intra-assay (%CV)**
	HPC	13.00%	4.60%
	LPC	11.30%	8.90%
	PNC	10.50%	4.30%

Sample Stability	Freeze/thaw: Up to 20 freeze/thaw cycles at -70°C Short-term: Up to 5 days 16 hours at ambient temperature Refrigerated: Up to 14 days at 2-8°C

ADA=antidrug antibody(ies); cLPC=confirmatory low positive control; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; HPC=high positive control; MPC=mid positive control; MSD=Meso Scale Discovery; N=number of replicates; PC=positive control; LPC=screening low positive control.

Flow Cytometry-based NAb Assay Validation Parameters			
Validation Report	Mod5.3.1.4/MMT322EL-173223-T		
Validation Period	16 Jan 2019 to 21 Apr 2020		
Testing Facility	[redacted]		
Assay Type	Flow-cytometry		
Liquid Handling Procedure	Manual		
Assay Result Type	Normalized Mean Signal (NMS:relative MESF)		
Minimum Dilution	1:4		
Replicates	N=2		
CV Criteria	≤20% for controls and samples		
Sensitivity	Polyclonal Screening Sensitivity: 125 ng/mL limit of detection Monoclonal Screening Sensitivity: 31.3 ng/mL limit of detection		
PC Concentrations	Monoclonal PC: LPC (50.0 ng/mL), MPC (100 ng/mL), HPC (500 ng/mL) Polyclonal PC: LPC (200 ng/mL), MPC (400 ng/mL), HPC (1000 ng/mL)		
Selectivity (Recovery)	Normal human serum: 10/10 within acceptance for matrix variability. Pregnant women: 10/10 within acceptance criteria for matrix variability. Hemolyzed: 3/3 within acceptance criteria for matrix variability. Lipemic: 3/3 within acceptance criteria for matrix variability.		
Drug Tolerance	Polyclonal PC: 22.3 ng/mL at LPC Monoclonal PC: 11.1 ng/mL at LPC		
Cut Points	Floating cut point; Mean Normalization Factor: 1.41 (related to blank matrix with [redacted] IDs 19-0110 and 19-0594) 1.42 (related to blank matrix with [redacted] IDs 19-1157 and 20-1391)		
Prozone Testing	No prozone effect detected for monoclonal or polyclonal PCs.		
Precision	**Polyclonal PC Level**	**Inter-assay (%CV)**	**Intra-assay (%CV)**
	HPC	13.7%	6.3%
	MPC	0.0%	6.2%
	LPC	9.9%	6.9%
	Monoclonal PC Level	**Inter-assay (%CV)**	**Intra-assay (%CV)**
	HPC	20.0%	6.2%
	MPC	4.8%	6.5%
	LPC	11.4%	3.8%
	Titer precision: each individual titer (n=3) did not deviate more than 1 titer step between all runs		
Sample Stability	Short-term: 24 hours at room temperature Long-term: 372 days at -70°C for Polyclonal PC, 540 days at -70°C for Monoclonal PC Freeze/Thaw Stability: 6 cycles at -70°C Stained Cell Stability: 24 hours at +4°C		

CV=coefficient of variation; HPC=high positive control; ID=identifier; LPC=low positive control; MESF=molecules of equivalent soluble fluorochrome; MPC=mid positive control; N=number of replicates; n=number of individual titers; NAb=neutralizing antibodies; NMS=normalized mean signal; PC=positive control; [redacted].

ECLIA-based NAb Assay Validation Parameters		
Validation Report	Mod5.3.1.4/192285	
Validation Period	06 Jan 2022 to 16 Jun 2022	
Testing Facility	[redacted]	
Assay Type	ECLIA on MSD Platform	
Liquid Handling Procedure	Manual	
Assay Result Type	Normalized ECL value (by the naïve serum consistency control)	
Minimum Dilution	1:20	
Replicates	N=2	
CV Criteria	≤20% for controls and samples (ECL)	
Sensitivity	395 ng/mL	
PC Concentrations	1000 ng/mL (HPC), 550 ng/mL (LPC)	
Specificity	LPC (550 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100 µg/mL JNJ-80202135 Hu IgG1λ and IgG1 Kappa MPC (750 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100 µg/mL JNJ-80202135 Hu IgG1λ and IgG1 Kappa HPC (1000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100 µg/mL JNJ-80202135 Hu IgG1λ and IgG1 Kappa	
Selectivity (Recovery)	Healthy Human Serum: 10/10 (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 (100%) spiked at the LPC tested positive. Rheumatoid Arthritis Serum: In the screening assay, 9/10 sources (90%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/10 sources (90%) spiked at the sLPC tested positive. Systemic Lupus Erythematosus: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the LPC tested positive. Sjogren's Syndrome Serum: 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the LPC tested positive. Lupus Nephritis Serum: 7/7 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 6/7 sources (85.7%) spiked at the LPC tested positive. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Serum: In the screening assay, 3/3 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 3/3 sources (100%) spiked at the LPC tested positive. Myasthenia Gravis Serum: 8/10 sources (80%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the LPC tested positive. Hemolysis: 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the LPC tested positive. Lipemic: 5/5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5/5 sources (100%) spiked at the sLPC tested positive.	
Drug Tolerance	LPC (550 ng/mL) can be detected in the presence of up to 700 µg/mL JNJ-80202135 MPC (750 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1200 µg/mL JNJ-80202135 HPC (1000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1200 µg/mL JNJ-80202315	
Cut Point	18.48%	
Prozone Testing	No effects observed up to a 182 µg/mL concentration of PC.	
Precision	**PC Level**	**Screening Intra-assay (%CV)**
	HPC	3.37%
	MPC	4.79%
	LPC	3.58%
	PNC	2.99%
Sample Stability	Freeze/thaw: Up to 9 freeze/thaw cycles at -70°C Short-term: Up to 48 hours at ambient temperature	

CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin G; IgG1λ=immunoglobulin G1 lambda; LPC=low positive control; MPC=mid positive control; MSD=Meso Scale Discovery; N=number of replicates; NAb=neutralizing antibodies; PC=positive control; PNC=processing negative control; sLPC=screening low positive control.

表 2.7.1-付録-7 Bioanalytical Methods and Assay Validation for Receptor Occupancy

Validation Report	**Mod5.3.1.4/MMT864EC-158613-B**
Analytical Site	[redacted]
Method Number	[redacted]-LML-1763 (RO assay version 1)
Study Period	29 Apr 2016 to 02 Jun 2016
Matrix	Human whole blood in K_3EDTA
Validation Parameters	**Method Validation Summary**
Titration Curve of JNJ-80202135	RO50 is 0.626 µg/ml
Intra-assay Reproducibility	Accepted
Inter-assay Reproducibility	Accepted
Inter-operator Reproducibility	Within criteria
Inter-analyst-data-analysis Reproducibility	Within criteria
Stability of Whole Blood	24 hours at 4°C
Stability of Spiked Whole Blood	24 hours at 4°C

K_3EDTA=tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid; RO=receptor occupancy; RO50=50% receptor occupancy concentration.

Validation Report	**Mod5.3.1.4/MMT322EL-173223-L**
Analytical Site	[redacted]
Method Number	[redacted]-LML-1763 (RO assay version 1)
Study Period	30 May 2018 to 14 Jun 2018
Matrix	Human whole blood in Cytochex blood collection tube
Validation Parameters	**Method Validation Summary**
Stability of Receptor Occupancy in Whole Blood at Room Temperature	Up to 238 hours on monocytes; Not stable on neutrophils.
Stability of Receptor Occupancy in Whole Blood at -70°C	Not stable on monocytes; Not stable on neutrophils.

RO=receptor occupancy.

Validation Report	**Mod5.3.1.4/JJP21639-21639X-A**
Analytical Site	[redacted]
Method Number	[redacted]-LML-1763 (RO assay version 1)
Study Period	07 Jul 2022 to 25 Aug 2023
Matrix	Human whole blood in Cytochex blood collection tube
Validation Parameters	**Method Validation Summary**
Titration curve of M281 in maternal and cord blood	There were no obvious differences in the receptor occupancy comparing spiked cord blood with spiked matched mother blood. Not stable on neutrophils.
Reference range	The signals from the cord blood and matched mother blood were comparable.

RO=receptor occupancy.

Validation Report	**Mod5.3.1.4/JJP2049B-2049BX-B**
Analytical Site	[redacted]
Method Number	[redacted]-LML-0621 (RO assay version 2)
Study Period	01 Sep 2021 to 20 Jan 2022
Matrix	Human whole blood in Cytochex blood collection tube
Validation Parameters	**Method Validation Summary**
Titration Curve/Determination of RO50 and RO100	0.40 µg/mL JNJ-8020213550% RO) ≥9.00 µg/mL JNJ-80202135 (saturation concentration)
Inter-assay Reproducibility	The assay is considered reproducible between runs.
Intra-assay Reproducibility	The assay is considered reproducible within runs.
Inter-operator/Inter-instrument Reproducibility	The assay is considered reproducible between operators.
Inter-analyst-data-analysis Reproducibility	The assay is considered reproducible for data analysis between lab analysts.
Sensitivity	LLOQ was set at set at 102 positive events of CD45+ monocytes.
Stability of Whole Blood	The assay is considered stable up to 240 hours (10 days) at room temperature after sample collection.
Stability of Stained Cells	4 hours at 4°C

CD=cluster of differentiation; LLOQ=lower limit of quantification; RO=receptor occupancy; RO50=50% receptor occupancy concentration; RO100=100% receptor occupancy (saturation) concentration.

Validation Report	**Mod5.3.1.4/JJP21399-21399X-B**
Analytical Site	[redacted]
Method Number	[redacted]-LML-2543 (RO assay version 2)
Study Period	09 Nov 2021
Matrix	Human whole blood in Cytochex blood collection tube
Validation Parameters	**Method Validation Summary**
RO50	0.40 µg/mL JNJ-80202135
RO100	≥9.00 µg/mL JNJ-80202135
Inter-assay Reproducibility Whole Blood	The assay is considered reproducible between runs.
Intra-assay Reproducibility Whole Blood	The assay is considered reproducible within runs.
Inter-operator Reproducibility	The assay is considered reproducible between operators.
Inter-analyst-data-analysis Reproducibility	The assay is considered reproducible for data analysis between lab analysts.
Stability of Whole Blood	The assay is considered stable up to 240 hours (10 days) at room temperature after sample collection.
Stability of Stained Cells	4 hours at 4°C
Cross-validation Lab whole blood	The assay is performing well and comparably in both [redacted] labs (Assen and Lenexa).
Titration curve of M281 in maternal and cord blood	There were no obvious differences in the receptor occupancy comparing spiked cord blood with spiked matched mother blood.
Reference range cord blood	The signals from the cord blood and matched mother blood were comparable.
Comparing RO assay version 1.0 to 2.0 whole blood	Both assays provide similar receptor occupancy results, which allows for comparison of M281 RO data in studies using either RO assay version 1.0 or assay version 2.0.

RO=receptor occupancy; RO50=50% receptor occupancy concentration; RO100=100% receptor occupancy (saturation) concentration.

Validation Report	**Mod5.3.1.4/EN-P9903MVHuWB**
Analytical Site	[redacted]
Method Number	[redacted]-LML-0621 (RO assay version 2)
Study Period	16 May 2022 to 26 May 2022
Matrix	Human whole blood in Cytochex blood collection tube
Validation Parameters	**Method Validation Summary**
Inter-assay Reproducibility	The assay is considered reproducible between runs.
Intra-assay Reproducibility	The assay is considered reproducible within runs.
Prestaining Stability	Whole blood samples are stable for 10 days at room temperature and 1 day at 2 ~ 8°C.
Poststaining Stability	After staining, the sample is stable for 4 days at 2 ~ 8°C.
Linearity	Unoccupied RO% decreased in a dependent manner with increasing JNJ-80202135 concentration.
Sensitivity	LLOQ defined as 226 positive events of CD45+CD14+ monocytes

CD=cluster of differentiation; LLOQ=lower limit of quantification; RO=receptor occupancy.

表 2.7.1-付録-8 Bioanalytical Methods for Total IgG and IgG Subclasses

	In-Vitro Diagnostic Test Used (Manufacturer)	Package Insert	Location
Total IgG	Tina-quant IgG Gen 2 Assay ([redacted])	(Insert.IGG-2.0105220718190c701.V12.en)	Mod5.4/IgG2 - Standard application for serum and plasma
	Optilite IgG Assay ([redacted])	(IgG Product Insert (INSERTS - INS004.OPT.A - 1 - 150801) – 1)	Mod5.4/Optilite IgG Kit
	BN II IgG Assay ([redacted])	(N_Antisera_to_Human_Immunoglobulins_IgG,_IgA_and_IgM_-_Rev_06_DXDCM_09017fe9804ec781-1605669781427)	Mod5.4/N Antiserum to Human IgG, IgA, IgM
IgG Subclasses	BN II IgG Subclass 1, 2, 3, 4 Assays ([redacted])	N_AS_IgG_1_-_Rev_08_DXDCM_09017fe9807b4842-1690473931092; N_Latex_IgG3_-_Rev_07_DXDCM_09017fe9806034de-1653926781296; N_AS_IgG_2_-_Rev_08_DXDCM_09017fe9807b484a-1690473944227; N_Latex_IgG4_-_Rev_07_DXDCM_09017fe9806034e0-1653926784760	Mod5.4/N As IgG1; Mod5.4/N As IgG2; Mod5.4/N Latex IgG3; Mod5.4/N Latex IgG4

IgA=immunoglobulin A; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M.

表 2.7.1-付録-9 Bioanalytical Methods and Assay Validations for Pathogenic Autoantibodies, Including Anti-AChR, Anti-MuSK, and Anti-LRP4

Assay	Testing Location	Assay Qualification	Assay Validation Report	Kit	Detection Range
AChR Binding	[redacted]	IVD	AChR Binding [redacted] Method Performance Summary Mod5.3.1.4/RE21021	[redacted] ARAb RRA Mod5.4/Acetylcholine Receptor Autoantibodies (ARAb) RRA	0-80 nmol/L, cut-off 0.25 nmol/L
	[redacted]	LDT	AChR validation report [redacted] Mod5.3.1.4/2021-FL-036 AChR supplementary validation report [redacted] Mod5.3.1.4/2021-FL-036 Supplementary	[redacted] Anti-Acetylcholine Receptor ELISA (IgG) Mod5.4/Anti-Acetylcholine Receptor ELISA [IgG] Test Instruction	LLOQ 0.11 nmol/L
AChR Blocking	[redacted]	LDT	AChR Blocking [redacted] Method Performance Summary Mod5.3.1.4/RE21031	[redacted] ARAb Blocking RIA Mod5.4/ARAb Blocking RIA	0-100%
AChR Modulating	[redacted]	LDT	AChR Modulating_Validation Summary 20220909 Mod5.3.1.4/Acetylcholine Receptor Modulating Antibody Validation Summary	Not applicable	0-100%
MuSK	[redacted]	LDT	Not applicable	[redacted] MuSK Antibodies by RIPA Mod5.3.1.4/MuSK Antibodies by RIPA	<1.0 U/mL Negative >1.0 U/mL Positive
	[redacted]	LDT	MuSK validation report [redacted] Mod5.3.1.4/2021-FL-035	MuSK-Ab ELISA Mod5.4/MuSK-Ab ELISA	LLOQ 0.23 U/mL
LRP4	[redacted]	LDT	[redacted] LRP4 Autoantibody Test Mod5.4/ATHTS308[1.0] LRP4 Autoantibody Test-Extended Titer Technical Summary Mod5.4/ATHTS325[1.0]	Not applicable	Positive Negative
	[redacted]	LDT	LRP4 validation report [redacted] Mod5.3.1.4/2022-FL-085	LRP4 Antibody Detection Kit (IIF) Mod5.4/LRP4 Antibody Detection Kit (IIF)	Positive Negative

AChR=acetylcholine receptor; ARAb=acetylcholine receptor autoantibody; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IgG=immunoglobulin G; IIF=indirect immunofluorescence; IVD=in vitro diagnostic; LDT=laboratory developed test; LLOQ=lower limit of quantification; LRP4=low-density lipoprotein receptor-related protein 4; MuSK=muscle specific kinase; RIA=radioimmunoassay; RIPA=radioimmunoprecipitation assay; RRA=radio receptor assay.

参考文献

EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation 2012

EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins 2017

FDA Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation 2018

FDA Guidance for Industry Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-drug Antibody Detection 2019

Gupta S, Devanarayan V, Finco D, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. J Pharm Biomed Anal. 2011;55(5):878-888.

ICH Harmonised Guideline, Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis M10 2022

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-1281.

薬食審査発 0401 第 1 号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法(リガンド結合法)のバリデーションに関するガイドライン」について. 平成 26 年 4 月 1 日

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.2.4 特別な試験 102
2.7.2.5 付録 119

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
%CFB	ベースラインからの変化率（percent change from baseline）
AChR	アセチルコリン受容体
ADA	抗薬物抗体
AE	有害事象
AUC	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
AUC_{tau}	投与間隔における曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	定常状態における投与間隔の曲線下面積
BLQ	定量下限未満
BLW	ベースラインの体重に基づいて算出した総投与量（MOM-M281-003 参照）
BMI	体格指数
C3	補体 3
C4	補体 4
CCO	臨床カットオフ（clinical cutoff）
C_{eoi}	投与終了時の血清中濃度（serum concentrations after the end of infusion）
CFB	ベースラインからの変化（change from baseline）
CH50	古典的経路補体活性
CI	信頼区間
CL	クリアランス
C_{max}	最高血清中濃度
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CSR	治験総括報告書
C_{trough}	トラフ時点（次回投与直前）の血清中濃度
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DDI	薬物間相互作用
ECLIA	電気化学発光免疫測定法
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
EOS	試験終了（end of study）
EOT	治療期終了（end of treatment）
E-R	曝露-反応
FcRn	新生児型 Fc 受容体
GA	在胎週数（gestational age）
gMG	全身型重症筋無力症（generalized myasthenia gravis）
GOF	goodness of fit
HCQ	ヒドロキシクロロキン
HDFN	胎児・新生児溶血性疾患（hemolytic disease of the fetus and newborn）
IgA	免疫グロブリン A
IgE	免疫グロブリン E
IgG	免疫グロブリン G
IgG1/λ	免疫グロブリン G 1λ
IgM	免疫グロブリン M
ITT	Intent-to-treat
IIV	個体間変動
IM	筋肉内
IQR	四分位範囲
IRR	注入に伴う反応
IUT	子宮内輸血（intrauterine transfusion）
IV	静脈内

IVIg	静注用免疫グロブリン
K_{deg}_IgG	FcRn 介在性リサイクリングを伴わない IgG 分解速度
LDL	低比重リポ蛋白
LLOQ	定量下限
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4
LTE	長期継続投与
mAb	モノクローナル抗体
MAD	反復漸増投与
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL-15r	revised Myasthenia Gravis Quality of Life – 15 scale
MuSK	muscle-specific kinase
NAb	中和抗体
NCA	ノンコンパートメント解析
OLE	非盲検継続投与
PBPK	生理学的薬物速度論
PCP	肺炎球菌莢膜多糖体（pneumococcal capsular polysaccharide）
PD	薬力学
PK	薬物動態
PP	治験実施計画書に準拠（per protocol）
PPSV23	肺炎球菌多糖体ワクチン（Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, Pneumovax®23）
PPK	母集団薬物動態
Q2W	2 週に 1 回
Q4W	4 週に 1 回
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
QoL	quality of life
QSS	準定常状態（quasi-steady state）
QW	週 1 回
RO	受容体占有率（receptor occupancy）
ROW	その他の国（rest of world）
SAD	単回漸増投与
SAE	重篤な有害事象
SC	皮下
SD	標準偏差
SOC	標準治療（standard of care）
$t_{1/2}$	半減期
Tdap	成人破傷風・ジフテリア・百日咳ワクチン
T_{max}	最高血清中濃度到達時間（単回投与時）又は C_{max} 到達時間（反復投与時）
TMDD	標的介在性薬物動態（target-mediated drug disposition）
TT	破傷風トキソイド（tetanus toxoid）
V_c	中心コンパートメントの分布容積
V_d	典型的な被験者における分布容積
V_p	末消コンパートメントの分布容積
VPC	視覚的事後予測性能評価（visual predictive check）
V_z	最終相における分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ニポカリマブは新生児型 Fc 受容体に対する完全ヒト型非グリコシル化 IgG1/λモノクローナル抗体であり，ヒト由来の重鎖及び軽鎖可変領域並びに末端リジンを含まないヒト IgG1 定常領域を有する。ニポカリマブは，中性及び酸性いずれの pH においても FcRn の IgG 結合部位に結合して IgG のリサイクルを阻害する。その結果，IgG のクリアランスを増大させ，病原性 IgG 自己抗体を含む循環血中 IgG 濃度を低下させる。また妊婦に投与した場合，母体から胎児への IgG の胎盤移行を阻害する。

ニポカリマブは成人（18 歳以上）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）の gMG 患者に対する治療薬として開発を行っている。ニポカリマブの用法・用量は，負荷用量として初回 30 mg/kg の IV 投与後，Week 2 から 15 mg/kg の Q2W での IV 投与である。

本項では成人及び青年の gMG 患者を対象とした開発にあたり実施した以下の臨床薬理評価について記載する。

ニポカリマブの臨床薬理特性は，健康被験者を対象とした第 1 相試験 9 試験，成人の gMG 患者を対象とした第 2 相試験 2 試験及び第 3 相臨床試験 1 試験，及び青年期の gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験 1 試験から得られた PK，PD［総 IgG（以下，IgG），各 IgG サブクラス及び病原性自己抗体（抗 AChR，抗 MuSK 及び抗 LRP4）］及び免疫原性，バイオマーカー，並びに母集団 PK 解析，PK/PD 解析及び PBPK 解析に基づき評価した。また妊婦におけるニポカリマブの臨床薬理特性は，重度の HDFN リスクを有する妊婦を対象とした第 2 相試験 1 試験にて評価した。原薬及び製剤の製造方法の変更を支持するために実施した生物学的同等性試験［80202135EDI1006（以下，EDI1006）］の成績は M2.7.1.2 項に示す。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

該当する試験は実施していない。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，内因性 IgG 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。このため代謝に関連する試験は実施していない。

ニポカリマブと CYP 基質との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いため，ヒト生体試料を用いた薬物相互作用の評価は実施していない。

2.7.2.1.2 臨床薬理特性を評価した臨床試験

2.7.2.1.2.1 概要

PK 及び PD に関しては，以下に示す試験で得られた結果を記載する。

- 健康被験者を対象とした第 1 相試験 9 試験［MOM-M281-001（以下，M281-001），MOM-M281-007（以下，M281-007），MOM-M281-008（以下，M281-008），MOM-M281-010（以下，M281-010），80202135EDI1001（以下，EDI1001），80202135EDI1002（以下，EDI1002），80202135EDI1003（以下，EDI1003）， EDI1006，80202135EDI1009（以下，EDI1009））］
- 成人 gMG 患者を対象とした第 2 相試験 2 試験［二重盲検試験：MOM-M281-004 試験（以下，M281-004）及び非盲検試験：MOM-M281-005 試験（以下，M281-005）］
- 成人 gMG 患者を対象とした第 3 相二重盲検プラセボ対照試験 1 試験［MOM-M281-011 試験（以下，M281-011）］
- 青年期 gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験（非盲検試験，コホート 1：青年期 gMG 患者コホート）［80202135MYG2001（以下，MYG2001）］

免疫原性は， 第 1 相試験（M281-001，M281-007，M281-008，M281-010，EDI1001，EDI1002，EDI1003，EDI1006，EDI1009），第 2 相試験（M281-004 及び M281-005）及び第 3 相試験（M281-011），青年期 gMG 患者の第 2/3 相試験（MYG2001）の結果を記載する。

その他，重度の HDFN のリスクが高い妊婦を対象に実施中の第 2 相試験 1 試験［MOM-M281-003 試験（以下，M281-003）］から得られた妊婦における臨床薬理成績を記載する。

各臨床試験の試験デザイン，目的並びに主な PK，PD 及び免疫原性の成績を 2.7.2.2 項及び 2.7.2.4 項に示す。臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 及び表 2.7.2-付録-1 に示す。

表 2.7.2-1 本項で要約する臨床試験一覧

Study ID	Population	Dose	Enrolled Participants	Location of CSR in eCTD
Phase 1 studies				
MOM-M281-001	Healthy adults	SAD: 0.3, 3, 10, 30, or 60 mg/kg MAD: 15 or 30 mg/kg	SAD: 34 MAD: 16	M5.3.4.1/ MOM-M281-001/CSR
MOM-M281-007	Healthy adults	30 mg/kg at infusion rates of 0.5 to 4 mg/kg/minute, or 60 mg/kg at infusion rate of 4 mg/kg/minute	40	M5.3.3.1/ MOM-M281-007/CSR
MOM-M281-010	Healthy Japanese adults	10, 30, or 60 mg/kg	24	M5.3.3.1/ MOM-M281-010/CSR
80202135EDI1001 (IV cohorts)	Healthy adults	300 or 1200 mg	16	M5.3.4.1/ 80202135EDI1001/CSR
80202135EDI1002	Healthy Chinese adults	15, 30, or 45 mg/kg	30	M5.3.3.1/ 80202135EDI1002/CSR
80202135EDI1009	Healthy adults aged 18-65, inclusive, who had not received a tetanus (eg, Tdap, Td) vaccine in the past ≤5 years and had not received a pneumococcal vaccine (eg, Prevnar 7, 13, 20 or PPSV23) in the past ≤10 years.	30 mg/kg loading dose at Week 0 then 15 mg/kg at Week 2 and Week 4 nipocalimab 0.5 mL single dose Tdap (GSK Boostrix®) 0.5 mL single dose PPSV23 (MSD Pneumovax®23)	32	M5.3.4.1/ 80202135EDI1009/CSR
80202135EDI1006	Healthy adults	15 or 45 mg/kg	160	M5.3.1.2/ 80202135EDI1006/CSR
MOM-M281-008	Healthy adults	225 mg fremanezumab 30 mg/kg nipocalimab	24	M5.3.2.2/ MOM-M281-008/CSR
80202135EDI1003	Healthy adults	50 mg etanercept 400 mg (2x200 mg) HCQ 15 mg/kg nipocalimab	48	M5.3.2.2/ 80202135EDI1003/CSR
Phase 2 studies				
MOM-M281-004	Adults with gMG and insufficient response to SOC therapy	5, 30, or 60 mg/kg	68	M5.3.5.1/ MOM-M281-004/CSR

Study ID	Population	Dose	Enrolled Participants	Location of CSR in eCTD
MOM-M281-005	Adults with gMG	30 or 60 mg/kg	37	M5.3.5.2/ MOM-M281-005/CSR
Phase 2/3 study				
80202135MYG2001[a] (Cohort 1)	Pediatric participants aged 12 to <18 years (Cohort 1) with gMG and insufficient response to SOC gMG therapy	15 or 30 mg/kg	7	M5.3.5.2/ 80202135MYG2001/CSR
Phase 3 study				
MOM-M281-011[a]	Adults who were gMG-seropositive	15 or 30 mg/kg	199 randomized; 196 treated	M5.3.5.1/ MOM-M281-011/CSR
Other supportive clinical study				
MOM-M281-003[a]	Participants with an obstetric history of severe fetal anemia, hydrops, or stillbirth related to HDFN at GA Week ≤24, with titers for anti-D ≥32 or antikell ≥4, who were pregnant with an antigen-positive fetus	30 mg/kg	13	M5.3.5.2/ MOM-M281-003 CSR

CSR=clinical study report; eCTD=electronic Common Technical Document; GA=gestational age; gMG=generalized myasthenia gravis; HCQ=hydroxychloroquine; HDFN=hemolytic disease of the fetus and newborn; ID=identification; IV=intravenous; MAD=multiple ascending dose; SAD=single ascending dose; SCP=Summary of Clinical Pharmacology; SOC=standard of care; Td=adult tetanus, diphtheria vaccine; Tdap=adult tetanus, diphtheria, pertussis vaccine.
a: Ongoing at the time of submission.

2.7.2.1.2.2 薬物相互作用試験

ニポカリマブの作用機序は FcRn の IgG 結合部位に結合して IgG のリサイクルを阻害することであり，IgG ベースのタンパク質医薬品又は Fc 融合タンパク質医薬品の PK に影響を及ぼす可能性があることから，健康被験者を対象に，フレマネズマブとの第 1 相 DDI 試験（M281-008）及びエタネルセプトとの第 1 相 DDI 試験（EDI1003，パート 1）を実施した。

HCQ 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。このため，健康被験者を対象にニポカリマブの PD に対する HCQ の影響を第 1 相試験（EDI1003，パート 2）にて評価した。

これまでに実施した臨床試験において，ニポカリマブ投与による血清アルブミン濃度の低下が認められている。ニポカリマブによるアルブミン濃度の低下が，血漿蛋白結合率が高く分布容積

が小さい低分子薬，特に治療域が狭い薬剤（ワルファリンなど）の総濃度及び遊離型濃度に及ぼす影響を評価するため，PBPK 解析を実施した。

2.7.2.1.3 各臨床試験で使用したニポカリマブの用法・用量

2.7.2.1.3.1 健康成人を対象とした第 1 相試験

ヒト初回投与試験である M281-001 試験（SAD パート）で選択した単回 IV 投与の用量は，0.3～60 mg/kg であった。当該用量範囲は以下を考慮し選択した。

- 単回漸増投与によるニポカリマブの安全性及び忍容性の確立，PK 及び PD（IgG 低下）の評価
- 以降の臨床試験で使用するニポカリマブ至適用量の検討

gMG 患者を含む複数の適応症に対するニポカリマブの臨床開発を考慮し，他の第 1 相試験では 10～60 mg/kg 又は 300～1200 mg の用量での単回又は反復 IV 投与を行った。

2.7.2.1.3.2 gMG 患者を対象とした第 2 相試験（用量設定試験）

成人 gMG 患者を対象とした用量設定試験である第 2 相試験（M281-004）では，ニポカリマブの安全性，忍容性，PK，PD 及び有効性（MG-ADL 総スコア，QMG 総スコア及び改訂版 MG-QoL-15r スケールでの評価）の探索的評価を目的として，プラセボ Q2W，5 mg/kg Q4W，30 mg/kg Q4W，60 mg/kg の単回投与及び Q2W の IV 投与を設定した。gMG 患者におけるニポカリマブ投与時の曝露量，安全性及び有効性の特性を明らかにする本試験の目的を考慮し，用量及び投与間隔を選択した。本試験の PK，PD，有効性及び安全性の成績に基づき，gMG 患者における第 3 相試験（M281-011）の用法・用量を検討した。

2.7.2.1.3.3 gMG 患者を対象とした第 3 相試験

成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験の用法・用量は，第 1 相及び第 2 相試験のデータに基づく PK/PD モデリング&シミュレーションから，初回用量 30 mg/kg IV 投与後，Week 2 から 15 mg/kg Q2W の IV 投与とした。Week 2 時点で速やかな IgG 低下が達成されるよう，初回 30 mg/kg の負荷投与を設定した。15 mg/kg Q2W の IV 投与で予測される定常状態における血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率（投与間隔における平均）は約- 70%であった。

2.7.2.1.3.4 青年期 gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験

青年期 gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験（MYG2001）コホート 1 で設定した用法・用量は初回用量 30 mg/kg IV 投与後，Week 2 から 15 mg/kg Q2W の IV 投与とした。青年期 gMG 患者において，成人 gMG 患者と同程度の IgG 低下が得られる用法・用量を検討し，M281-011 試験で設定した成人 gMG 患者に対する用法・用量と同一の用法・用量を設定した。

2.7.2.1.4 母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学モデル解析

母集団 PK 及び PK/PD モデル解析は以下の目的で行った：（1）ニポカリマブの PK プロファイルを評価すること，（2）血清中ニポカリマブ濃度，FcRn 受容体占有率，血清中 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体価の関連性を評価すること，及び（3）成人 gMG 患者にニポカリマブを IV 投与したときの PK 及び PD（IgG 及び抗 AChR 抗体の変化）に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を定量的に評価すること。

2.7.2.1.4.1 母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学モデルの構築

健康被験者を対象とした第 1 相試験のデータ及び gMG 患者を対象とした第 2 相試験（M281-004）のデータを統合し，母集団 PK 解析及び PK/PD 解析を行った。逐次モデル解析法にて構築した longitudinal 非線形混合効果モデルで，ニポカリマブ IV 投与時の薬物動態プロファイル，FcRn RO が血清中 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体価に及ぼす影響，及び血清中 IgG 低下が MG-ADL 総スコアに及ぼす影響を記述した。当該モデルにて，gMG 患者を対象とした第 3 相試験（M281-011）の用法・用量設定を裏付けた。

M281-011 試験データ取得後，M281-011 試験データを用いた外部モデルバリデーションにて，構築した母集団 PK モデル（PK/RO モデルと同義，2.7.2.3.9 項），PK-IgG モデル（2.7.2.3.10 項）及び IgG-MG-ADL モデル（2.7.2.3.11.1 項）の予測性能を評価し，バリデーション結果に基づき，モデルの調整を行った。また PK-IgG モデルを拡張して抗 AChR 抗体のプロファイルを記述するモデル（IgG-抗 AChR 抗体モデル）も構築した。なお，抗 AChR 抗体モデル及び MG-ADL モデル解析は血清自己抗体陽性被験者のデータを対象とした。

構築したモデルに基づき共変量解析を実施し，gMG 患者にニポカリマブ投与したときの PK 及び PD に対する内因性及び外因性要因の影響を評価した。最終モデルを用いて，各被験者の PK 及び PD に関する事後推定を行い，gMG 患者に対する推奨用法・用量を裏付けた。

2.7.2.1.4.2 共変量解析（内因性要因及び外因性要因）

第 1 相，第 2 相及び第 3 相試験の併合解析データにて以下の内因性及び外因性要因がニポカリマブの PK，PD（IgG 及び抗 AChR 抗体の変化）及び有効性（MG-ADL 総スコア変化）に及ぼす影響を母集団 PK/PD 解析にて評価した：体重（連続変数），年齢（連続変数），性別，人種/民族（日本人/中国人/白人等），試験対象集団（健康被験者/gMG 患者），腎機能障害（正常/軽度/中等度），肝機能障害（正常/軽度/中等度），自己抗体の有無（血清自己抗体陽性/血清自己抗体陰性），gMG に対する背景治療薬（抗コリンエステラーゼ薬/コルチコステロイド/免疫抑制剤の併用）。MG-ADL モデルでは，MG-ADL 総スコアのベースライン値及び gMG 罹病期間（5 年以下/5 年超）の影響についても評価した。

内因性及び外因性要因の影響を，PK パラメータ（$AUC_{\tau,ss}$，C_{max} 及び time above 1μg/mL），PD パラメータ［ベースラインからの IgG 変化率：投与前（トラフ時点，絶対変化としての最小値），投与間隔における平均（average），最大値（絶対変化として最大値，nadir）］及び有効性の予測値に関する以下の因子でのフォレストプロットから，さらに評価した：全データセットについて年齢区分（18 歳以上 44 歳以下/45 歳以上 64 歳以下/65 歳以上 74 歳以下/75 歳以上），性別，体重（60 kg 未満/60 kg 以上 80 kg 以下/80 kg 超），人種/民族（日本人/中国人/白人/その他），試験対象集団（健康被験者/gMG 患者），並びに gMG 患者のデータセットについて自己抗体の有無（血清自己抗体陽性/血清自己抗体陰性）及び gMG 患者に対する背景治療薬（抗コリンエステラーゼ薬/コルチコステロイド/免疫抑制剤の併用）（2.7.2.3.13 項）。なお，当該評価においては，PK に対する影響が小さいことが予見され母集団解析でモデルへの影響評価には含めなかった探索的な要因についても含めた。

2.7.2.1.5 曝露-反応解析

M281-011 試験データに基づき，以下に示す目的で曝露-反応解析（E-R 解析）を行った：（1）gMG 成人患者におけるニポカリマブの MG-ADL 総スコアに対する改善効果を，IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの変化から説明すること，（2）ニポカリマブの PK，PD（IgG 及び抗 AChR 抗体の変化）及び MG-ADL 総スコア変化に対する内因性及び外因性要因の影響を定量的に評価すること及び（3）ニポカリマブの PK 及び PD（IgG 及び抗 AChR 抗体の変化）と選択した有害事象発現の関係を評価すること（2.7.2.3.11 項）。

2.7.2.1.5.1 曝露-薬力学（IgG 及び抗 AChR 抗体）解析

ニポカリマブ投与時の PK と PD（IgG 又は抗 AChR 抗体の変化）の関係について，第 1 相試験並びに gMG 患者対象の第 2 相及び第 3 相試験の併合データを用いて母集団 PK/PD 解析にて評価した（2.7.2.3.11 項）。

2.7.2.1.5.2 曝露-有効性（MG-ADL 総スコア）解析

ニポカリマブ投与時の IgG の変化と MG-ADL 総スコア変化との関係について，gMG 患者対象の第 2 相及び第 3 相試験の併合データを用いて母集団 PK/PD モデル解析にて評価した。

母集団解析での検討に加えて，探索的に，定常状態における PK 又は PD の曝露量指標（PK 曝露指標として C_{max} 及び AUC_{τ}，PD 曝露指標として IgG 及び抗 AChR 結合抗体のベースラインからの変化）と有効性（MG-ADL 総スコア変化，Week 22～24 の平均）との関係を評価した（2.7.2.3.11.1 項）。

2.7.2.1.5.3 曝露-安全性解析

定常状態における PK 又は PD の曝露量指標（PK 曝露指標として C_{max} 及び AUC_{τ}，PD 曝露指標として IgG 及び抗 AChR 結合抗体のベースラインからの変化）と選択した安全性評価項目との関係を評価した（2.7.2.3.11.2 項）。

当該解析で評価した安全性評価項目は，二重盲検期 Week 24 における低アルブミン血症，脂質増加（高コレステロール血症に分類される事象，血中コレステロール増加，高脂血症及び低比重リポ蛋白増加），重篤な感染症（重篤な感染症又は抗感染症薬の IV 投与又は手術/侵襲的介入を必要とする感染症の有無），重篤な有害事象［SAE（グレード 3 以上）の有無］及び頭痛の発現割合とし，二重盲検期 Week 24 までの安全性成績に基づき，筋痙縮及び末梢性浮腫を追加した。

2.7.2.1.6 青年期 gMG 患者を対象とした母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学モデル解析

青年期 gMG 患者（12 歳以上 18 歳未満）データに基づく母集団 PK/PD モデル解析によりニポカリマブ投与時の PK 及び IgG プロファイルを特徴づけ，成人 gMG 患者の PK/PD プロファイルと比較した（2.7.2.3.12 項）。

2.7.2.1.7 免疫原性

ニポカリマブ投与時の免疫原性を，健康被験者対象の第 1 相試験並びに gMG 患者対象の第 2 相及び第 3 相試験にて評価した。各臨床試験の免疫原性の要約を 2.7.2.4.1 項に示す。

gMG 患者における第 2 相試験（M281-004 及び M281-005）及び第 3 相試験（M281-011）において，gMG 患者にニポカリマブを長期投与[1]したときの免疫原性データが得られており，これらデータからニポカリマブの PK，PD，有効性及び安全性に及ぼす免疫原性の臨床的影響の評価が可能なことから，2.7.2.4.1 項では主に gMG 患者における免疫原性の成績に基づく評価を記載した。抗ニポカリマブ抗体陽性被験者を対象に中和抗体について評価した。

以下の定義に従い抗ニポカリマブ抗体陽性被験者又は陰性被験者を判定した。

- **陽性:**

  検体単位での判定では，ニポカリマブに対する抗薬物抗体が検出された検体は抗ニポカリマブ抗体陽性と分類した。

  被験者単位の判定については，ベースライン時［初回投与前，011 試験では Day 1 (Week 0)となる］に抗ニポカリマブ抗体が陰性であり，かつニポカリマブ投与後のいずれかの時点で少なくとも 1 つの検体で抗ニポカリマブ抗体が陽性となった被験者は，“treatment-induced” ADA 陽性と判定した。またベースライン時の検体で抗ニポカリマブ抗体が検出された場合，投与後の検体の抗体価ピーク値がベースラインの検体の抗体価の 2 倍以上（M281-004 及び M281-005 試験）又は 4 倍以上（M281-011 試験）であった場合，被験者を”treatment-boosted” ADA 陽性と判定した。ニポカリマブ投与に関連した抗ニポカリマブ抗体陽性は，“treatment-induced” ADA 陽性及び”treatment-boosted” ADA 陽性を合わせた例数である”treatment-emergent” ADA 陽性例数に基づき評価した。なお，ベースライン時に抗ニポカリマブ抗体陽性であったが，ニポカリマブ投与後に抗体価が 2 倍（M281-004 及び M281-005 試験）又は 4 倍（M281-011 試験）に上昇しなかった被験者は，”treatment-boosted” ADA 陽性とは判定されず，”treatment-emergent” ADA 陽性とはみなされない（陰性と判定される）こととした。本項では，”treatment-emergent” ADA 陽性割合を抗ニポカリマブ抗体陽性割合として示す（2.7.2.4.1 項）。

- **陰性:**

  検体単位での判定では，ニポカリマブ対する抗ニポカリマブ抗体が検出されなかった検体は抗ニポカリマブ抗体陰性と分類した。

  被験者単位の判定については，ニポカリマブ投与後のいずれの評価時点においても上記で定義した抗ニポカリマブ抗体陽性検体が得られなかった被験者は抗ニポカリマブ抗体陰性とした。

抗ニポカリマブ抗体の分析に関し， 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に実施した抗ニポカリマブ抗体の測定において，使用した試薬に問題があることが発覚した。M281-011 試験の OLE 期に採取した一部の検体， 並びに MYG2001 試験及び EDI1006 試験で採取した全ての検体の抗ニポカリマブ抗体分析が当該試薬の影響を受けた（調査の詳細については M5.3.5.3/ADA Investigation Report 参照）。分析性能の調査後，新たな試薬を用いて分析方法の微調整及び部分バリデーションを行い

[1] 完了した第 2 相試験：004 試験 Week 16 まで，005 試験 Week 36 まで；実施中の第 3 相試験：011 試験 二重盲検期 Week 24 まで。

（M2.7.1 参照），影響を受けた以下の試料について保存用血清検体を用い抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体の再分析を実施した。得られた再分析結果並びに再分析結果に基づく免疫原性の PK，PD，有効性及び安全性（注入に伴う反応又は注入部位反応）への影響を各試験の総括報告書補遺（M5.3.5.1.2-3/M281-011 CSR Addendum 2，M5.3.5.2.2-3/MYG2001 CSR Addendum2 及び M5.3.1.2.1.2/EDI1006 CSR Addendum）に報告した。M2.7.2.4 項には当該再分析結果を含めた。

- M281-011 試験［OLE 期（CCO: 2023 年 11 月 17 日）］
- MYG2001 試験（CCO: 2023 年 12 月 15 日）
- 80202135EDI1006 試験（試験終了時:まで）

2.7.2.1.8 バイオマーカー

健康被験者対象の第 1 相試験ではバイオマーカーとして血清中 IgG 濃度を測定した。gMG 患者対象の第 2 相試験及び第 3 相試験では血清中 IgG 濃度及び病原性自己抗体（抗 AChR，抗 MuSK 及び抗 LRP4 抗体）を評価した。さらに IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，及び IgG4）及び免疫グロブリンの他のサブタイプ（IgA, IgM, IgE）もバイオマーカーとして，ニポカリマブ投与の影響を評価した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

gMG を適応症としたニポカリマブの開発に際し実施した臨床試験の一覧を表 2.7.2-付録-1 に，臨床薬理試験成績の要約を本項に示す。これら臨床試験に関する詳細については，表 2.7.2-付録-1 及び，M2.7.6 及び各臨床試験の総括報告書（M5.3）参照のこと。なお，ニポカリマブの PD のうち FcRn 受容体占有率（RO）の成績は 2.7.2.4.2.1 項及び病原性自己抗体の成績は 2.7.2.4.2.2 項，並びに免疫原性の成績は 2.7.2.4.1 項に要約する。

2.7.2.2.1 健康被験者対象の第 1 相試験

2.7.2.2.1.1 MOM-M281-001（First-In-Human）

表題

健康被験者にニポカリマブを投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価する第 1 相，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回（パート 1）及び反復（パート 2）用量漸増試験

主目的

試験目的は，ニポカリマブの単回及び反復漸増投与時の安全性及び忍容性をプラセボと比較して確立すること，薬物動態及び薬力学の評価，及び今後の試験のためにニポカリマブの至適用量を決定することであった。

試験対象及び試験デザイン

本試験は 20～55 歳，BMI 19.2～29.7 kg/m^2 の健康成人被験者（男性 28 例及び女性 22 例）を対象とした［パート 1（SAD パート）：34 例がランダム化され，24 例がニポカリマブの投与を受けた。パート 2（MAD パート）：16 例がランダム化され，12 例がニポカリマブの投与を受けた］。ニポカリマブ（10 mg/mL 製剤）は点滴 IV 投与した。

SAD パートでは，各コホートでプラセボ又はニポカリマブに割り付け，プラセボは計 10 例（n=2/コホート）に，ニポカリマブは 0.3 mg/kg（n=3），3 mg/kg（n=3），10 mg/kg（n=6），30 mg/kg（n=6）又は 60 mg/kg（n=6）を用量漸増単回 IV 投与した。SAD パートの被験者については，投与後 8 週間以上にわたって安全性，PK 及び PD を追跡調査し，60 mg/kg 群の被験者については，IgG 濃度がベースライン値の 80%以上又は 400 mg/dL 以上に 4 週間以上維持されるまで，IgG の週 1 回の評価のため来院することが求められた。

MAD パートでは，各コホートでプラセボ又はニポカリマブに割り付け，プラセボは計 4 例（n=2/コホート）に，ニポカリマブは 30 mg/kg（n=6）又は 15 mg/kg（n=6）を QW で 4 回 IV 投与した。最終投与後 10 週間以上，安全性，PK 及び PD を追跡調査し，IgG 濃度がベースライン値の 80%以上又は 400 mg/dL 以上が 4 週間以上維持されるまで，IgG の週 1 回の評価のため来院することが求められた。

最初のコホートはニポカリマブ 30 mg/kg（又はプラセボ）IV 投与とし，その結果に基づき，より低い用量での FcRn に対する完全 RO（90%以上占有，定義の詳細は 2.7.2.4.2.1 項参照）の到達及び最大の IgG 低下を検討するため，2 番目のコホートは 15 mg/kg（又はプラセボ）IV 投与とした。

結果

薬物動態

ニポカリマブ投与後の血清中ニポカリマブ濃度の時間推移を図 2.7.2-1に，PK パラメータを表 2.7.2-2に示す。以下の薬物動態評価結果が得られた。

- ニポカリマブの PK プロファイルは用量依存性を示し，明らかな標的介在性の消失を示した （表 2.7.2-2） 。
- C_{max} は投与量に比例して増加し，AUC は投与量比を上回って増加した （図 2.7.2-1） 。
- ニポカリマブの用量増加及び血清中ニポカリマブ濃度上昇に伴い，CL の低下及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。
- ニポカリマブの $t_{1/2}$ は，典型的な IgG ベースの薬剤と比較して短かった。
- 血清中ニポカリマブ濃度が 10 µg/mL 未満に低下すると，消失速度が著しく上昇した。
- AUC，CL 及び $t_{1/2}$ に性別及び体重の影響は認められなかった。
- QW での反復 IV 投与したときのニポカリマブの PK プロファイルは，単回 IV 投与時と一致していた。
- 30 mg/kg QW IV 投与時の C_{trough} は一定であり，2 回目の投与後に見かけ上の定常状態に達した。
- 15 mg/kg QW IV 投与したときの C_{trough} にはばらつきが認められ，定常状態に到達するまでの時間は各被験者の CL に依存した。

薬力学

ニポカリマブ投与後の血清中 IgG 濃度の変化（ベースライン値に対する比率，% of baseline）の時間推移を図 2.7.2-2に示す。以下の薬力学評価結果が得られた（RO については 2.7.2.4.2.1項参照のこと）。

- SAD 及び MAD パートのいずれにおいても，無症候性かつ回復可能な血清中 IgG 濃度の低下が認められた。
- SAD パートにおいてニポカリマブ 3，10，30 及び 60 mg/kg を単回 IV 投与したとき，IgG のベースラインからの最大変化（nadir，% of baseline，平均値）は，それぞれ約 25%（Day 6），55%（Day 8），74%（Day 10）及び 80%（Day 15）であった （図 2.7.2-2） 。
- MAD パートにおいて，ニポカリマブ 15 及び 30 mg/kg QW IV 投与したとき，IgG のベースラインからの最大変化（nadir，% of baseline，平均値）は，約 80～85%（Day 14～21）であった （図 2.7.2-3） 。
- ベースラインへの IgG の回復速度は，用量レベルや投与回数には影響を受けなかったが，ベースライン時の IgG 濃度と相関した。
- すべての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）並びに抗原特異的 IgG（破傷風／*H. influenza* 抗体価）についても，IgG と同様の低下及び回復を示した。

- PK と PD に明確な関連性が認められ，PK（血清中ニポカリマブ濃度），RO（2.7.2.4.2.1 項参照）及び IgG の動態は密接に相関していた。
- 薬力学反応（RO，IgG 及びアルブミンの低下）の発現は，すべての用量で速やかであった。
- ニポカリマブ投与後，速やかに完全 RO に到達し，その後，RO が低下すると，IgG 及びアルブミンのベースライン方向への回復が開始し，回復に要する時間は用量の増加に伴って延長した。
- IgM，IgA，IgE，CH50， C3， C4，サイトカイン，炎症バイオマーカーには，ニポカリマブ投与に関連した変化は認められなかった。

表 2.7.2-2 ニポカリマブ 0.3～60 mg/kg を単回 IV 投与したときの PK パラメータ（M281-001 試験 SAD パート）

Treatment (N) Nipocalimab IV (sd)	**C_{max} (µg/mL)[a]**	**T_{max} (h)[b]**	**AUC_{last} (µg·h/mL)[a]**	**AUC_{inf} (µg·h/mL)[a]**	**$t_{1/2}$ (h)[a]**	**C_{max} (µg/mL]/[mg/kg])[a]**	**AUC_{last} ([µg·h/mL]/ [mg/kg]) [a]**	**AUC_{inf} ([µg·h/mL]/[mg/kg])[a]**
0.3 mg/kg (N=3)	0.446 (0.428-0.461)	2.00 (2.00-2.02)	0.569 (0.500-0.672)	NC	NC	1.45 (1.39-1.54)	1.85 (1.66-2.25)	NC
3 mg/kg (N=3)	53.8 (53.1-54.5)	2.03 (2.02-2.08)	844 (793-876)	940 (869-1085)	7.36 (5.61-11.9)	18.1 (18.0-18.3)	284 (268-298)	317 (289-367)
10 mg/kg (N=6)	205 (189-248)	2.07 (2.00-12.03)	9181 (7880-10854)	9684 (8150-11666)	23.8 (16.9-32.7)	20.4 (18.9-24.5)	914 (786-1050)	970 (812-1170)
30 mg/kg (N=6)	598 (539-658)	2.00 (2.00-12.03)	37961 (29733-48161)	38640 (30971-48174)	30.5 (23.7-33.9)	19.9 (17.8-22.1)	1262 (1021-1589)	1285 (1060-1590)
60 mg/kg (N=6)	1313 (1155-1535)	2.06 (2.00-2.13)	112245 (93492-140536)	113458 (93692-142133)	32.2 (17.9-43.4)	21.8 (17.9-25.3)	1863 (1447-2317)	1883 (1450-2344)

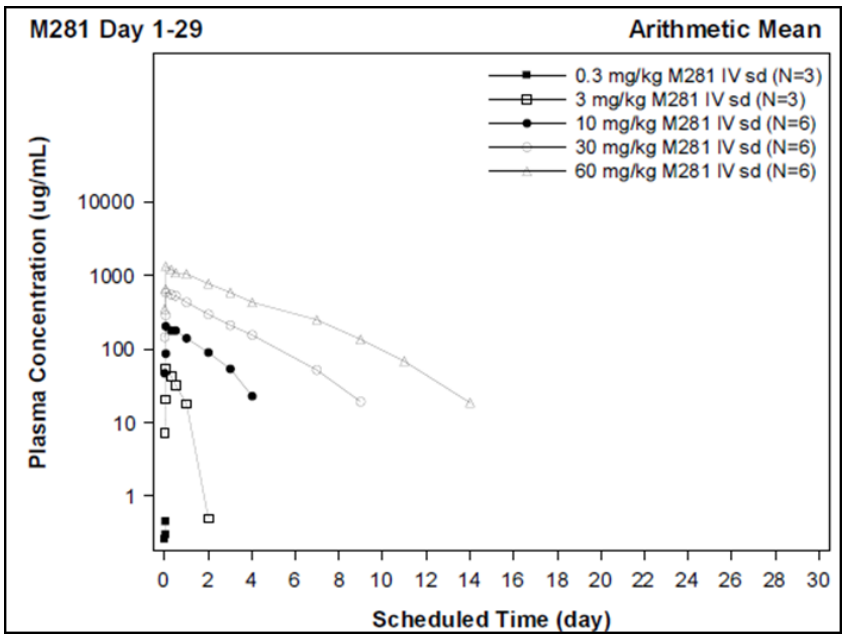
AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; Cmax=maximum observed serum concentration; IV=intravenous; N=number of participants exposed to treatment per population; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic(s); SAD=single ascending dose; sd=single dose; t1/2=half-life; Tmax=time correspondent to the maximum observed serum concentration (single dose), or the first time to reach the Cmax (multiple doses).

a Geometric mean and range.

b Median and range.

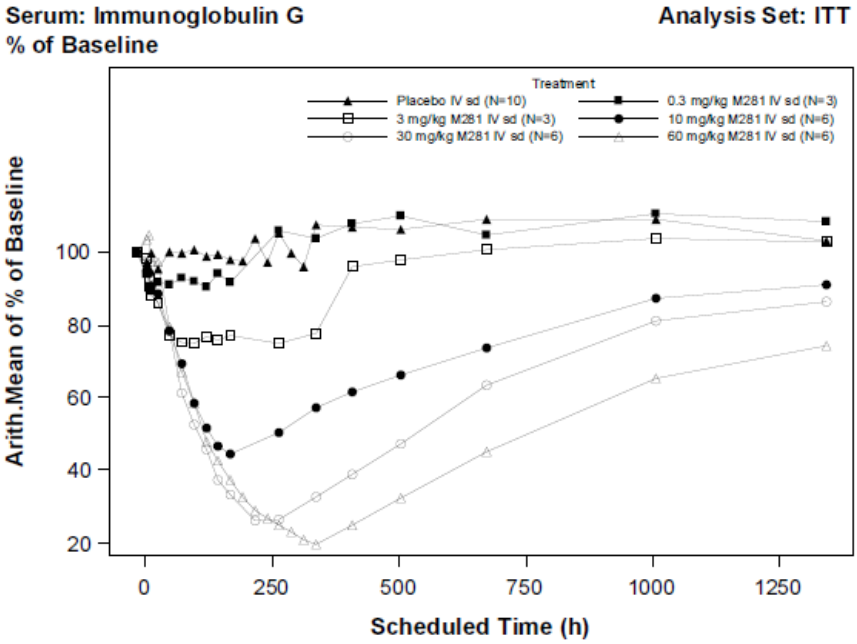
NC for insufficient concentration data available for reliable PK parameter calculation.

Source: MOM-M281-001/CSR/Tab7



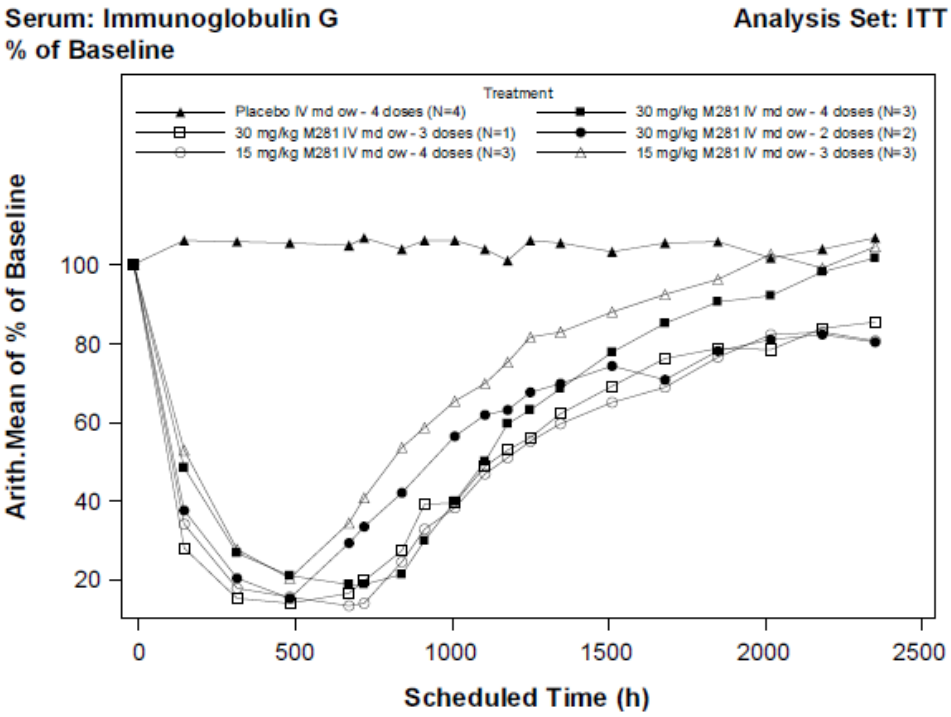
IV=intravenous; M281=nipocalimab; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SAD=single ascending dose; sd=single dose.
Source: MOM-M281-001/CSR/Fig4

図 2.7.2-1 ニポカリマブ 0.3～60 mg/kg を単回 IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の時間推移（平均値，PK 解析対象集団，M281-001 試験 SAD パート）



Arith.=arithmetic; h=hours; IgG=immunoglobin G; h=hours; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; M281=nipocalimab; N=number of participants; SAD=single ascending dose; sd=single dose.
Source: MOM-M281-001/CSR/Fig9

図 2.7.2-2 ニポカリマブ 0.3～60 mg/kg 又はプラセボを単回 IV 投与したときの血清中 IgG 濃度変化(% of baseline)の時間推移（平均値，ITT 集団， M281-001 試験 SAD パート）



AE=adverse event; Arith.=arithmetic; h=hours; IgG=immunoglobin G; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; M281=nipocalimab; MAD=multiple ascending dose; md=multiple dose; N=number of participants; ow=once weekly.
In the 30 mg/kg md group: 1 participant received only 3 doses because they were withdrawn from the study on Day 24 due to low IgG serum levels and 2 participants received only 2 doses because they were withdrawn from the study on Day 21 due to low IgG serum levels or withdrawn on Day 14 due to low H. influenzae serum antibody titers.
In the 15 mg/kg md group: 3 participants received only 3 doses because all were withdrawn from the study on Day 21 due to AEs.
Source: MOM-M281-001/CSR/Fig14

図 2.7.2-3 ニポカリマブ 15 及び 30 mg/kg 又はプラセボを反復 IV 投与したときの血清中 IgG 濃度(% of baseline)の時間推移（平均値，ITT 集団， M281-001 試験 MAD パート）

2.7.2.2.1.2 MOM-M281-007

表題

健康成人を対象にニポカリマブの投与速度を漸増して IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価する試験

主目的

ニポカリマブを異なる用量及び投与速度で単回 IV 投与したときのニポカリマブの安全性，忍容性及び PK を評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

本試験は 9～12 コホートからなる単回投与，逐次投与，ランダム化，二重盲検（治験依頼者非盲検），プラセボ対照，用量漸増及び投与速度漸増試験であった。計 40 例が本試験に組み入れられ，ニポカリマブ群（30 例）又はプラセボ群（10 例）に無作為に割り付けられた。PK 解析にはニポカリマブの投与を受けた 30 例が含まれた。ニポカリマブ（30 mg/mL 製剤）は点滴 IV 投与とし，30 mg/kg 群では 0.5～4 mg/kg/min の投与速度で，60 mg/kg 群では 4 mg/kg/min の投与速度で IV 投与した。各コホートは単回投与とした。各コホートのニポカリマブ投与群での投与方法は表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3 ニポカリマブ各 IV 投与群の用量及び投与速度別の被験者の割合

Dose level	30 mg/kg	30 mg/kg	30 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg		
Infusion Rate	60-min (0.5 mg/kg/min)	30-min (1 mg/kg/min)	15-min (2 mg/kg/min)	7.5-min (4 mg/kg/min)	15-min	Nipocalimab Overall[a]	Placebo[b]
Dosed	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	30 (100%)	10 (100%)
Completed	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	30 (100%)	9 (90%)
Discontinued	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Lost to Follow-up	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)

IV=intravenous; min=minutes.
a Nipocalimab Overall=nipocalimab dosed participants pooled over all cohorts.
b Placebo=matching placebo to nipocalimab pooled over all cohorts.
Denominator for percent calculations is number of participants randomized.
Source: Adapted from MOM-M281-007/CSR/Tabs9-1, 10-1

結果

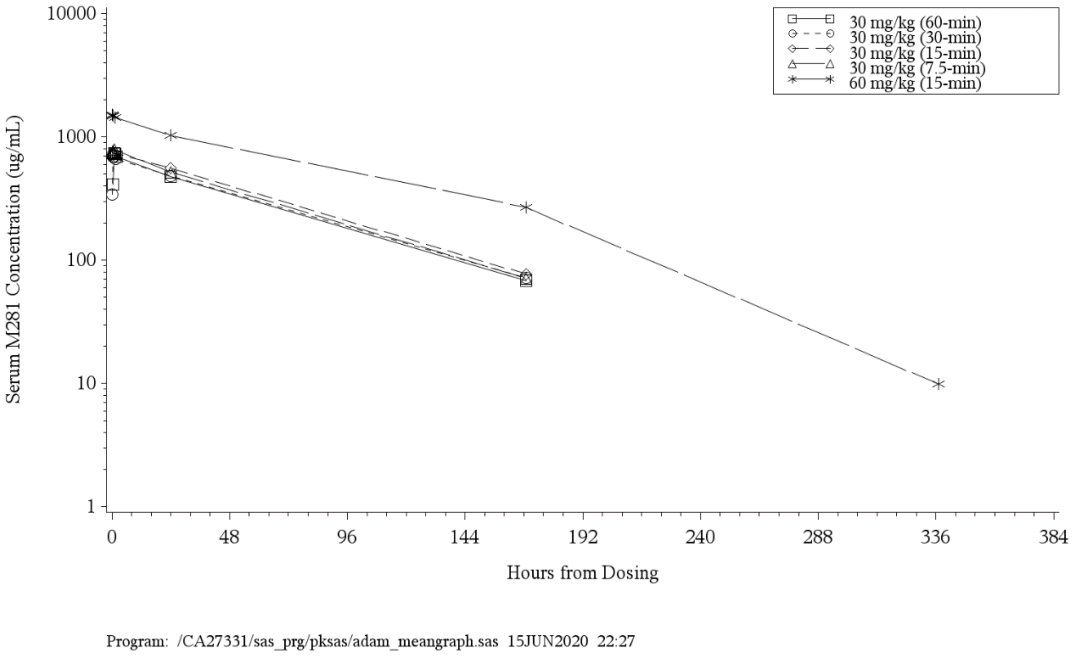
薬物動態

- ニポカリマブを 30 mg/kg は 0.5～4 mg/kg/min で，60 mg/kg は 4 mg/kg/min で投与したときの PK パラメータを表 2.7.2-4 に，血清中ニポカリマブ濃度の時間推移を図 2.7.2-4 に示す。異なる投与速度間で C_{max} 及び AUC は大きく異ならず，投与速度の違いによる影響は認められなかった。
- 60 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC は，30 mg/kg 投与時の 2～2.8 倍の値を示した。

表 2.7.2-4 ニポカリマブ 30 mg/kg 又は 60 mg/kg を投与速度を変えて IV 投与したときのニポカリマブの PK パラメータ（M281-007 試験）

PK Parameter	30 mg/kg (60-min)	30 mg/kg (30-min)	30 mg/kg (15-min)	30 mg/kg (7.5-min)	60 mg/kg (15-min)
N	6	6	6	6	6
AUC_{last} (hr.µg/mL)	43,050 (22.4)	43,530 (28.2)	49,950 (19.3)	47,670 (10.9)	119,600 (10.1)
N	5	6	5	1	6
AUC_{inf} (hr.µg/mL)	47,000 (28.7)	48,650 (32.9)	52,270 (17.3)	51,820	128,700 (7.7)
N	6	6	6	6	6
C_{max} (µg/mL)	756.0101 (17.5)	703.8596 (18.7)	760.8247 (16.6)	790.4993 (10.8)	1,546.6977 (15.6)
N	6	6	6	6	6
T_{max} (hr)	1.083 (1.01, 2.03)	0.551 (0.52, 0.76)	0.436 (0.34, 1.26)	1.127 (0.14, 1.13)	0.334 (0.27, 0.50)
N	6	6	6	6	6
T_{last} (hr)	169.000 (169.00, 169.01)	169.385 (168.87, 170.94)	169.010 (169.00, 170.33)	168.546 (168.03, 168.87)	335.550 (167.84, 338.12)
N	5	6	5	1	6
$t_{1/2}$ (hr)	49.282±9.5096	51.176±10.2804	48.768±1.4906	57.990	54.997±17.1292

AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; Cmax=maximum observed serum concentration; CV=coefficient of variation; min=minutes; N=number of participants exposed to treatment per population; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; t1/2=half-life; Tlast=time correspondent to last quantifiable serum concentration; Tmax=time correspondent to the maximum observed serum concentration (single dose), or the first time to reach the Cmax (multiple doses).
AUC and Cmax are presented as geometric mean and CV%.
Tlast and Tmax are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean±SD.
When N=1, geometric CV% or SD are not available.
Source: Adapted from MOM-M281-007/CSR/Tab11-2



M281=nipocalimab; min=minutes.
Source: MOM-M281-007/CSR/Fig14.2.3.6

図 2.7.2-4 ニポカリマブ 30 mg/kg 又は 60 mg/kg を投与速度を変えて投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の時間推移（片対数軸，M281-007 試験）

2.7.2.2.1.3 MOM-M281-010

表題

日本人健康被験者にニポカリマブを IV 投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価する第 1 相，ランダム化，逐次群，二重盲検（治験依頼者非盲検），プラセボ対照，単回投与試験

主目的

ニポカリマブを単回 IV 投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD（血中 IgG 濃度，その他の探索的タンパク質及び抗体バイオマーカー）を，プラセボを対照として評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

日本人健康成人 24 例を 3 コホート［8 例（ニポカリマブ 6 例:プラセボ 2 例）/1 コホート］に無作為に割り付けた。18 例がニポカリマブの IV 投与を受けた（プラセボ：6 例，ニポカリマブ 10，30 及び 60 mg/kg：ぞれぞれ 6 例）。年齢（平均値）は 43.4 歳（ニポカリマブ投与被験者）及び 49.0 歳（プラセボ投与被験者），男性 2 例/女性 22 例であった。体重，身長及び BMI の平均値は，ニポカリマブ投与被験者とプラセボ投与被験者で同程度であった。各コホートにおいて，Day 1 に治験薬（ニポカリマブ又はプラセボ）を単回投与した。血液検体は，ニポカリマブ投与前及び Day 22（PK 評価用）又は Day 43（PD 評価用）まで採取した。

結果

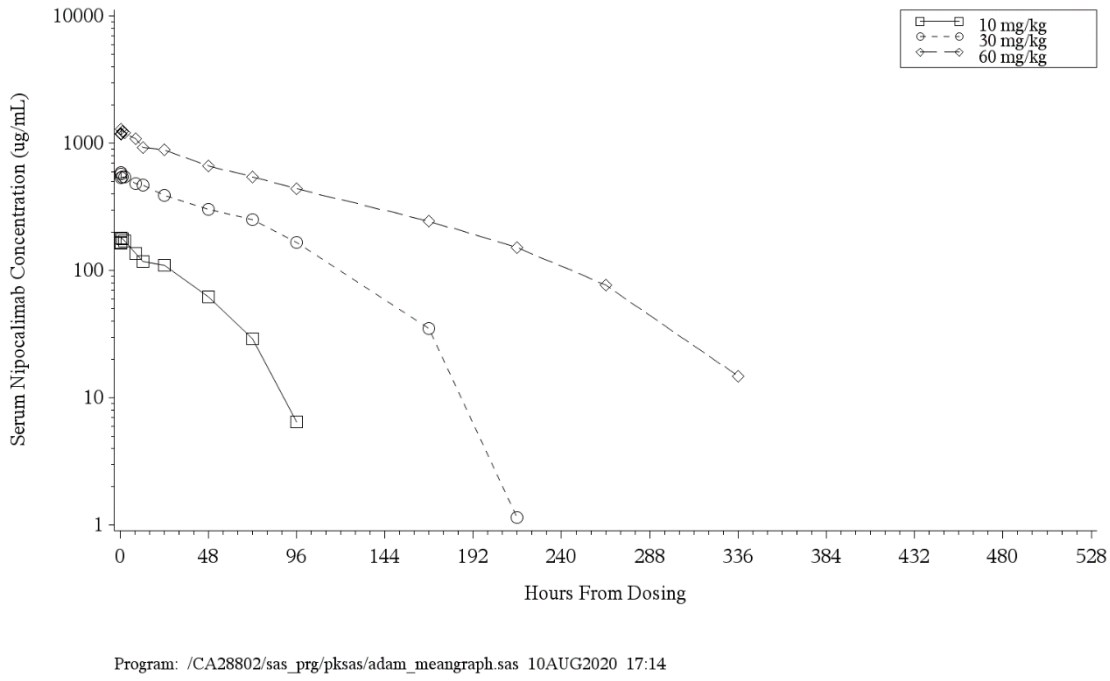
薬物動態

ニポカリマブ（10，30，60 mg/kg）単回漸増投与時の血清中ニポカリマブ濃度の時間推移を図 2.7.2-5，PK パラメータを表 2.7.2-5 に示す。60 mg/kg 投与後の血清中ニポカリマブ濃度の中央値は，30 mg/kg 投与後の約 2 倍であった。すべての投与群で，血清中ニポカリマブ濃度の中央値は，ほぼ単相性に低下した。10，30 及び 60 mg/kg 投与後それぞれ約 96 時間，約 216 時間及び約 336 時間まで，血清中ニポカリマブ濃度が 6 例中 4 例以上で検出可能（＞0.15 µg/mL）であった。

表 2.7.2-5 日本人健康被験者にニポカリマブ 10，30 及び 60 mg/kg を単回 IV 投与したときの PK パラメータ（PK 解析対象集団，M281-010 試験）

PK Parameters	10 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg
AUC_{last} (µg*hr/mL)	6,383 (10.6)	38,040 (11.4)	110,000 (12.8)
AUC_{inf} (µg*hr/mL)	6,644 (9.8)	38,420 (11.3)	111,700 (12.2)
C_{max} (µg/mL)	185.1 (9.2)	590.1 (10.6)	1,329 (16.3)
T_{max} (hr)	0.750 (0.50, 1.50)	2.000 (0.80, 2.53)	1.134 (0.50, 2.50)
T_{last} (hr)	96.000 (72.00, 96.02)	216.792 (169.75, 218.73)	333.867 (260.72, 334.85)
$t_{1/2}$ (hr)	16.093±5.8547	24.164±7.4723	39.656±10.7973

AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; Cmax=maximum observed serum concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; t1/2=half-life; Tlast=time correspondent to last quantifiable serum concentration; Tmax=time correspondent to the maximum observed serum concentration (single dose), or the first time to reach the Cmax (multiple doses).
AUCs and Cmax are presented as geometric mean and geometric CV%.
Tmax and Tlast are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean±SD.
Source: MOM-M281-010/CSR/Tab11-2



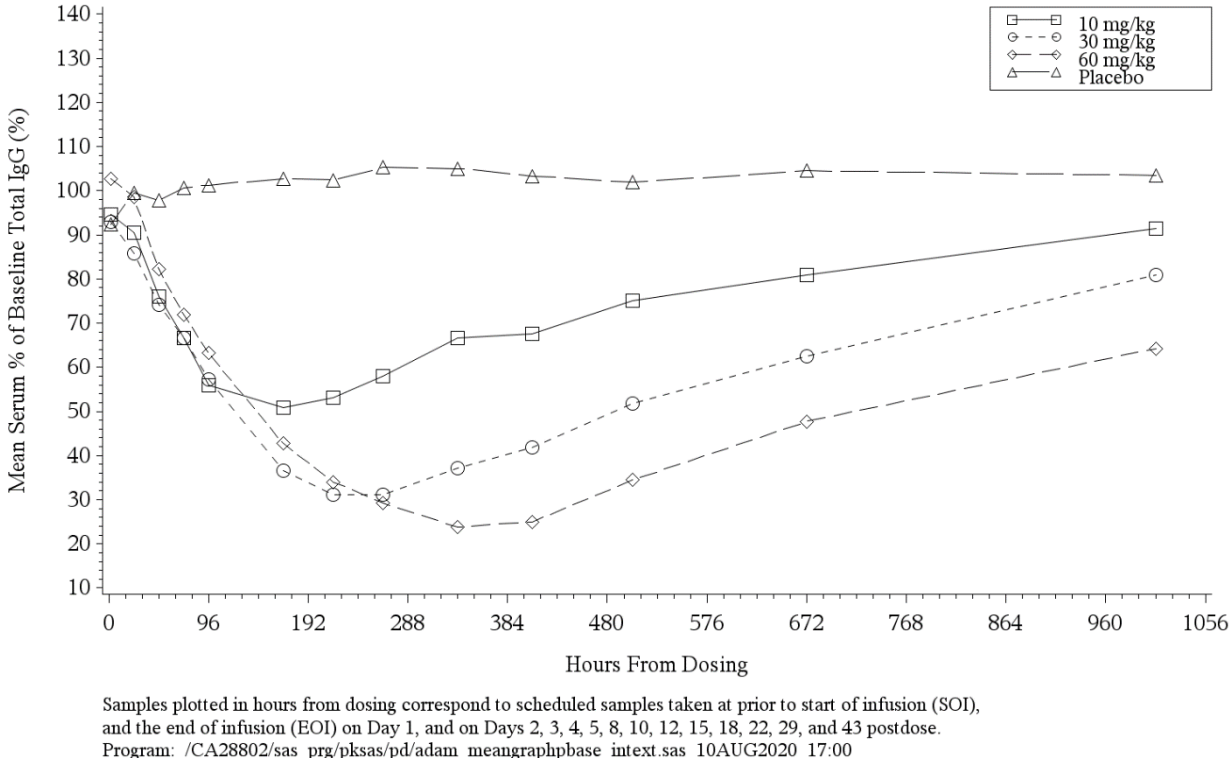
PK=pharmacokinetic(s).
Source: MOM-M281-010/CSR/Fig14.2.3.4

図 2.7.2-5 日本人健康被験者にニポカリマブ 10，30，60 mg/kg を単回 IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の時間推移

［片対数軸（中央値），PK データ解析対象集団，M281-010 試験］

薬力学

ニポカリマブ投与後の血清中 IgG 濃度の変化（ベースライン値に対する比率，% of baseline）の時間推移を図 2.7.2-6 に示す。ニポカリマブ単回 IV 投与後の IgG のベースラインからの低下（平均値，% of baseline）は，高用量ほど大きくかつ持続した。10，30 及び 60 mg/kg 投与後のベースラインからの IgG の最大変化率（平均値）はそれぞれ，- 49.2%（Day 8），- 68.9%（Day 10）及び - 76.2%（Day 15）であった。最終評価時点の Day 43 では，IgG 濃度がそれぞれベースラインの 91.49，80.84 及び 64.26%に回復した。



IgG=immunoglobin G; PD=pharmacodynamic(s).
Source: MOM-M281-010/CSR/Fig11-2

図 2.7.2-6 日本人健康被験者にニポカリマブ 10，30 及び 60 mg/kg を単回 IV 投与したときの血清中 IgG 濃度変化(% of baseline)の時間推移
（平均値，PD 解析対象集団，M281-010 試験）

2.7.2.2.1.4 80202135EDI1001（IV cohort）

表題

健康被験者男女にニポカリマブ SC 投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価する第 1 相，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与試験

主目的

ニポカリマブを単回及び反復 SC 投与したときの安全性，忍容性，PK，PD 及び免疫原性を IV 投与と比較評価することであった。本項においては，IV 投与コホートのデータのみを示す。

試験対象及び試験デザイン（IV 投与コホート）

パート 1（単回投与コホート）ではニポカリマブを単回 SC 又は IV 投与した。被験者を 8 コホート［8 例（ニポカリマブ 6 例:プラセボ 2 例）/1 コホート］に無作為に割り付け，そのうちコホ

ート 5 及び 6 では，ニポカリマブ 300 又は 1200 mg を IV 投与した（その他のコホートには SC 投与した）。

・ コホート 5：300 mg IV 投与（ニポカリマブ 6 例:プラセボ 2 例）

・ コホート 6：1200 mg IV 投与（ニポカリマブ 6 例:プラセボ 2 例）

パート 1 の年齢の中央値 (範囲) は 24.0 (18 ~ 57) 歳，BMI の中央値 (範囲) は 23.5 (18.1 ~ 29.2) kg/m^2，BLW 中央値 (範囲) は 68.8 (51.6 ~ 99.4) kg であった。

結果（IV 投与コホート）

薬物動態

ニポカリマブを固定用量で IV 投与したときの薬物動態特性を評価した。IV 投与コホートにおいてニポカリマブ 300 又は 1200 mg 投与したときの $t_{1/2}$ は約 7～8 時間であった（表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6 ニポカリマブ 300 及び 1200 mg を単回 IV 投与したときの PK パラメータ（PK 解析対象集団，EDI1001 試験パート 1）

PK of Nipocalimab	Cohort 5 300 mg IV	Cohort 6 1200 mg IV
N	6	6
C_{max} (µg/mL)	105 (18.3)	398 (56.1)
C_{last} (µg/mL)	4.03 (4.35)	0.021 (0.010)
T_{max} (h)	0.78 (0.78-0.83)	1.95 (0.77-2.02)
AUC_{last} (h*µg/mL)	2546 (511)	19777 (2787)
AUC_{inf} (h*µg/mL)	2619 (453)	19777 (2787)
λ_z (1/h)	0.129 (0.084)	0.105 (0.041)
$t_{1/2}$ (h)	8.07 (5.19)	7.74 (3.53)
CL (L/h)	0.117 (0.018)	0.062 (0.009)
V_z (L)	1.44 (1.02)	0.672 (0.289)

AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL=total systemic clearance after IV administration; Clast=last observed concentration; Cmax=maximum observed serum concentration; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; t1/2=half-life; Tmax=time correspondent to the maximum observed serum concentration (single dose), or the first time to reach the Cmax (multiple doses); Vz=volume of distribution based on terminal phase; λz=apparent terminal elimination rate constant.
Parameters are shown as mean (SD), except for Tmax: median (min-max).
Source: Adapted from 80202135EDI1001/CSR/Tab11

薬力学

コホート 5（300 mg IV 投与）：ニポカリマブ 300 mg IV 投与後の IgG 濃度のベースラインからの変化率%（平均値）は約- 36.3 ~ 6.29%の範囲であった。IgG 濃度はニポカリマブ投与後に低下し始め，Day 6（120 h）に最大の変化率- 36.3%を示した。その後，IgG 濃度は Day 43（1008 h）に- 1.82%まで回復した。

コホート 6（1200 mg IV 投与）：ニポカリマブ 1200 mgIV 投与後の IgG 濃度のベースラインからの変化率（平均値）は約- 72% ~ 13.5%の範囲であった。IgG 濃度はニポカリマブ投与後に低下し始め，Day 8（168 h）に最大の変化率- 72%を示した。その後，IgG 濃度は Day 43（1008 h）に- 27.1%に回復した。

（RO については 2.7.2.4.2.1 項参照のこと）

2.7.2.2.1.5 80202135EDI1002

表題

中国人健康成人被験者を対象にニポカリマブを単回 IV 投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価する逐次，非盲検，単回投与試験

主目的

ニポカリマブを単回 IV 投与したときの PK，安全性，忍容性，免疫原性，PD 及び FcRn RO プロファイルを評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

中国人健康被験者計 30 例がニポカリマブの IV 投与を受けた［ニポカリマブ 15 mg/kg（コホート 1），30 mg/kg（コホート 2）又は 45 mg/kg（コホート 3）：それぞれ 10 例］。ニポカリマブ IV 投与後 Day 57 まで安全性，忍容性，PK，PD 及び免疫原性を追跡評価した。

年齢の平均値 (SD) は 31.0 (6.15) 歳，中央値 (範囲) は 32.0 (18 ~ 44) 歳であった。男性 28 例/女性 2 例であった。被験者の体重の中央値(範囲)は 67.7 (50.0 ~ 83.1) kg，BMI の中央値(範囲)は 23.2 (18.1 ~ 27.8) kg/m^2 であった。体重，身長及び BMI の平均値は，コホート間で同程度であった。

結果

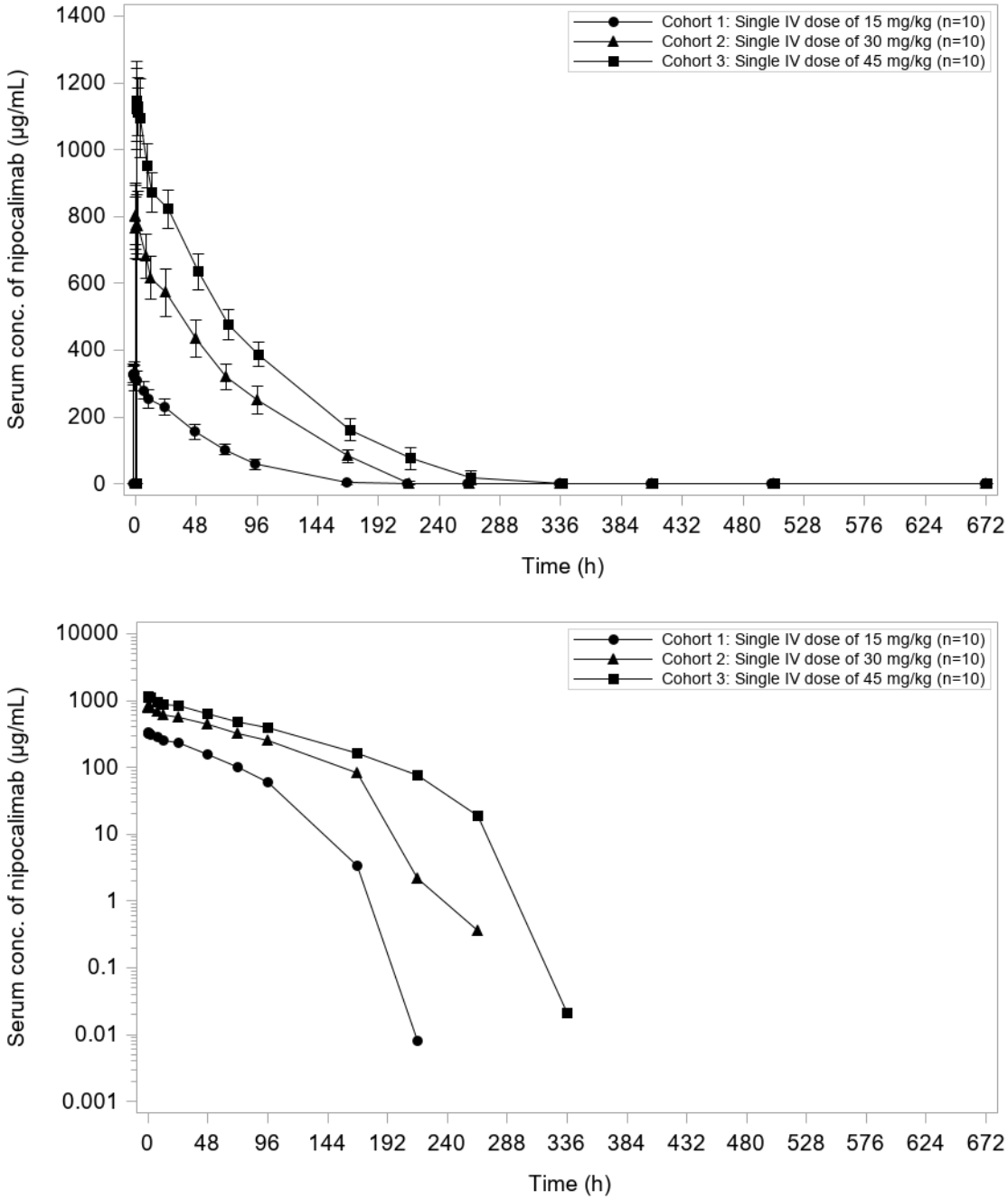
薬物動態

ニポカリマブ投与後の血清中ニポカリマブ濃度の時間推移を図 2.7.2-7 に示す。ニポカリマブを 15，30 及び 45 mg/kg の用量で単回 IV 投与したとき，血清中ニポカリマブ濃度は投与終了後 15 分以内に最高値に達し，その後徐々に低下した。すべての投与コホートで TMDD によると考えられる複数の消失相が観察された。ニポカリマブ 15，30 及び 45 mg/kg の単回 IV 投与後，それぞれ約 216，264 及び 336 時間まで，10 例中少なくとも 5 例で血清中ニポカリマブ濃度が検出可能であった。全身曝露量（C_{max} 及び AUC）の平均値は用量増加に伴って上昇した。C_{max} は用量に比例した上昇，AUC は用量比を上回る上昇を示した。$t_{1/2}$ の平均値は，全コホートで 9.3～14.3 時間であった。

薬力学

ニポカリマブの単回 IV 投与後，血清中 IgG 濃度（平均値）はベースラインから低下し，高用量ほど低下を示す期間が長かった。ニポカリマブ 15，30 及び 45 mg/kg 単回 IV 投与したときの IgG のベースラインからの最大変化率（平均値）は，それぞれ- 60.0（Day 8），- 73.4（Day 10）及び- 72.1%（Day 12）であった。IgG 濃度は Day 57 に 15，30 及び 45 mg/kg コホートでそれぞれ，ベースライン値の 87.1，83.6 及び 89.7%の濃度に回復した。

（RO については 2.7.2.4.2.1 項参照のこと）



Conc.=concentration; h=hours; IV=intravenous; n=sample size; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
Source: 80202135EDI1002/CSR/Fig2

図 2.7.2-7 中国人健康被験者にニポカリマブ 15，30 及び 45 mg/kg を単回 IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の時間推移（PK データ解析対象集団，EDI1002 試験）
［上：普通軸（平均値±SD），下：片対数軸（平均値）］

2.7.2.2.1.6 80202135EDI1009

表題

健康被験者を対象に，ワクチン反応に対するニポカリマブの影響を検討するランダム化非盲検試験

主目的

Tdap ワクチン接種後 4 週目の抗体反応に対するニポカリマブ投与の影響を評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

本試験は欧州の単一施設，ランダム化，非盲検，並行群間比較，介入試験であった。Tdap（T 細胞依存性）及び PPSV23（T 細胞非依存性）ワクチンに対する液性免疫応答の程度及び反応動態に対するニポカリマブ投与の影響を評価した。健康被験者 32 例が 2 群に無作為に割り付けられ（対照群 15 例，ニポカリマブ群 17 例），ニポカリマブ群の最終的な評価可能例数は計 16 例となった。（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7 完了・中止例（登録解析対象集団，EDI1009 試験）

	Tdap+PPSV23	Nipocalimab+Tdap+ PPSV23	Total
Randomized analysis set	15	17	32
Evaluable analysis set	15	16	31
Completers analysis set	14	15	29
Safety analysis set	15	16	31
PD analysis set	15	16	31
PK analysis set[a]	-	16	16
Immunogenicity analysis set[a]	-	16	16
Completed study participation	15 (100.0%)	16 (94.1%)	31 (96.9%)
Terminated study participation prematurely	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)
Reason for termination			
Withdrawal By Participant	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)

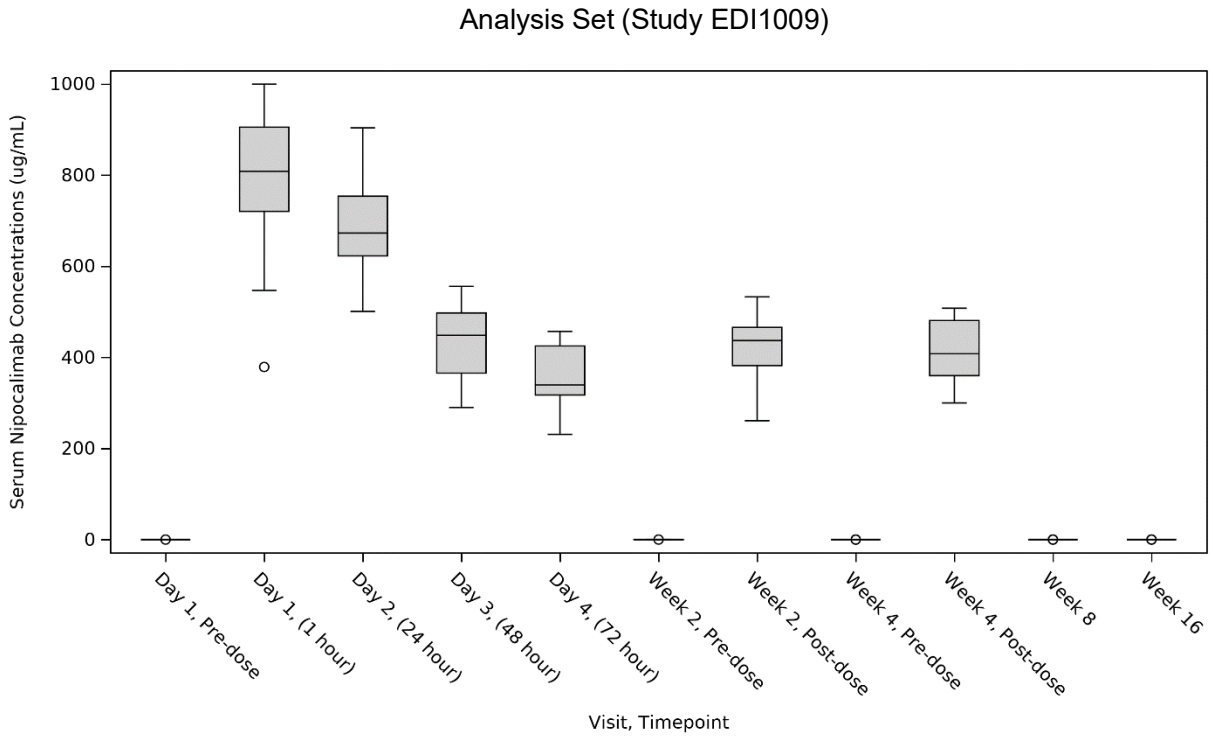
PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); Tdap=adult tetanus, diphtheria, pertussis vaccine.
a PK and immunogenicity analyses were not performed for participants in the Control Arm.
Percentages are calculated using the randomized participants in each group as the denominator.
Source: 80202135EDI1009/CSR/Tab4

すべての被験者に，Day 3 に Tdap ワクチン（0.5 mL）及び PPSV23 ワクチン（0.5 mL）の単回 IM 接種を行った。ニポカリマブ群では Day 1 にニポカリマブ 30 mg/kg，Day 17（Week 2）及び Day 31（Week 4）に 15 mg/kg を IV 投与することとし，ニポカリマブの投与を受けた 16 例のうち，15 例が全ての予定の投与を受けた。PK 評価用検体はスパース採取とした［初回 30 mg/kg IV 投与前及び投与後 1 h（Day 1），24 h（Day 2），48 h（Day 3）及び 72 h（Day 4），Week 2（15 mg/kg IV 投与前後），Week 4（15 mg/kg 投与前後），Week 8 及び Week 16］。

結果

薬物動態

PK 解析対象集団には，ニポカリマブ群に割り付けられた被験者の内，Tdap 及び PPSV23 との併用でニポカリマブの投与を 1 回以上受け，解析に十分な PK 検体が得られた 16 例を含めた。ニポカリマブ投与後の血清中ニポカリマブ濃度の時間推移を図 2.7.2-8 に示す。



IQR=interquartile range; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s).
Nipocalimab dose regimen: 30 mg/kg IV on Day 1 followed by 15 mg/kg IV on Week 2 and Week 4.
Day 3 samples were taken 2 hours prior to Tdap and PPSV23 administration.
Source: 80202135EDI1009/CSR/Fig6

図 2.7.2-8 ニポカリマブ初回 30 mg/kg 投与後，Week 2 及び 4 に 15 mg/kg IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の時間推移（箱ひげ図，PK 解析対象集団，EDI1009 試験）

<u>薬力学</u>

すべての被験者から PD 評価用血液検体を採取した。完了例解析集団において， Week 4（ニポカリマブ投与前）における IgG のベースラインからの変化率（中央値）は，ニポカリマブ群で - 65.9%に対し，対照群では+8.2%であった。PD 解析対象集団においては，ニポカリマブ群で - 65.4%，対照群では+8.5%であった。IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）は IgG と同様の反応を示した。

被験者において，以下のとおりワクチン特異的な IgG 反応が観察された。

- 抗 TT IgG 陽性反応を示した被験者の割合は，Week 4 ではニポカリマブ群において対照群よりも低く，Week 16 ではニポカリマブ群と対照群は同程度であった。
- Week 16 まで，全ての被験者で防御閾値（0.16 IU/mL）を超える抗 TT IgG 値を維持した。
- 抗 PCP IgG 抗体濃度は，投与期間中ニポカリマブ群において数値的に低かったが，Week 16 におけるベースラインからの上昇率（中央値）は 2 群間で同程度であった。
- 抗 PCP IgG 抗体濃度が 50 mg/L 以上を示した被験者の割合は，Week 16 まで対照群とニポカリマブ群で同程度であった。また Week 16 においてベースラインからの上昇率 2 倍を達成した被験者の割合も 2 群間で同程度であった。

ニポカリマブ投与により，健康被験者の血清中 IgG 濃度は低下したが，ワクチン［Tdap（T 細胞依存性）及び PPSV23（T 細胞非依存性）］に対する免疫反応を妨げず，ワクチンに特異的な十分な IgG 応答が誘導された。

2.7.2.2.2 生物学的同等性試験

M2.7.1.2 参照のこと。

2.7.2.2.3 健康被験者における薬物相互作用試験

2.7.2.2.3.1 MOM-M281-008

表題

健康成人被験者を対象としてフレマネズマブ単回投与時の PK に対するニポカリマブ単回 IV 投与の影響を検討する非盲検，並行群間，3 群，薬物動態学的薬物相互作用試験

主目的

ニポカリマブ併用投与又はオフセット投与でのフレマネズマブ（カルシトニン遺伝子関連ペプチドに結合する IgG ベースの mAb）の PK への影響を明らかにすること，及びニポカリマブ併用投与時のフレマネズマブ単回投与時の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

健康成人男女 24 例を対象とし， Day 1 に被験者を 3 群に無作為に割り付けた。すべての被験者が Day 1 にフレマネズマブ 225 mg の SC 投与を受けた。Treatment A では Day 1 にフレマネズマブ 225 mg SC 投与，Treatment B では Day 1 にニポカリマブ 30 mg/kg IV 投与及びフレマネズマブ 225 mg SC 投与，Treatment C では Day 1 にフレマネズマブ 225 mg SC 投与後，Day 15 にニポカリマブ 30 mg/kg IV 投与（オフセット投与）した。血漿中フレマネズマブ濃度及び血清中 IgG 濃度は Day 120 まで評価した。Treatment B 及び C では，血清中ニポカリマブ濃度をニポカリマブ投与後 14 日目まで評価した。

結果

薬物動態

血漿フレマネズマブ及び血清中ニポカリマブの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に，フレマネズマブの PK パラメータについての統計解析結果を表 2.7.2-10 に示す。血漿中フレマネズマブ濃度推移及び血清中ニポカリマブ濃度推移を，それぞれ図 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10 に示す。

- 血清中ニポカリマブ濃度が定量下限（0.15 µg/mL）を上回るとき，ニポカリマブはフレマネズマブの CL を増加させ，血清中ニポカリマブ濃度が定量下限未満（<0.15 µg/mL）のとき，フレマネズマブの PK は影響を受けないことが示唆された。
- Day 1 にニポカリマブとフレマネズマブを併用投与したとき，フレマネズマブ単剤投与時と比較して，フレマネズマブの AUC は約 65～66%低下し，C_{max} は 42%低下した。
- フレマネズマブ投与後，ニポカリマブをオフセット投与したとき，フレマネズマブ単剤投与時と比較して，フレマネズマブの AUC_{last} は 52%，AUC_{inf} は 54%低下したが，C_{max} は変化しなかった。
- フレマネズマブの AUC は，Day 1 にニポカリマブとフレマネズマブを併用投与したときの方が，ニポカリマブをオフセット投与したときよりも大きく低下した。
- ニポカリマブを Day 1 で併用投与したとき（Treatment B）又はオフセット投与したとき（Treatment C）のいずれにおいても，ニポカリマブの PK には影響が認められなかった。

表 2.7.2-8 フレマネズマブ単剤投与時及びニポカリマブとの併用投与時のフレマネズマブの PK パラメータ（PK 解析対象集団，M281-008 試験）

PK Parameters	Treatment A (N=8)	Treatment B (N=8)	Treatment C (N=8)
AUC_{last} (ng*hr/mL)	24300000 (31.2)	8443000 (12.5)	11590000 (20.1) [n=7]
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	27000000 (31.4)	9275000 (16.2)	12410000 (20.0) [n=7]
$AUC_{\%extrap}$	9.787±6.2821	8.875±4.4558	6.569±2.5491 [n=7]
C_{max} (ng/mL)	22650 (39.1)	13080 (34.8)	24520 (19.8)
T_{max} (hr)	144.000 (72.00, 336.00)	119.997 (24.00, 168.00)	168.022 (120.00, 240.03)
T_{last} (hr)	2855.701 (2854.81, 2855.89)	2855.681 (2855.58, 2855.75)	2855.692 (2016.11, 2855.96)
K_{el} (1/hr)	0.0008779±0.00026140	0.0008898±0.00019822	0.0007699±0.00015039 [n=7]
$t_{½}$ (hr)	869.182±314.8211	811.077±167.2731	933.287±198.0413 [n=7]
CL/F (L/hr)	0.008695±0.0027831	0.02452±0.0036834	0.01842±0.0034621 [n=7]
V_z/F (L)	10.64±3.9322	28.05±3.8196	24.66±6.5704 [n=7]

AUC%extrap=%AUCinf extrapolated; AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL/F=total plasma clearance after SC administration; Cmax=maximum observed serum concentration; CV%=coefficient of variation; IV=intravenous; Kel=apparent first order terminal elimination rate constant; n=sample size; N=number of participants exposed to treatment per populations; PK=pharmacokinetic(s); t1/2=half-life; Tmax=time correspondent to the maximum observed serum concentration (single dose), or the first time to reach the Cmax (multiple doses); Tlast=time correspondent to last quantifiable serum concentration; SC=subcutaneous;. SD=standard deviation; Vz/F=volume of distribution during terminal elimination phase after SC administration.

Treatment A: 225 mg fremanezumab SC injection at Hour 0 on Day 1.

Treatment B: 225 mg fremanezumab SC injection coadministered with 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 1.

Treatment C: 225 mg fremanezumab SC injection at Hour 0 on Day 1 and 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 15.

One participant (Treatment C) received a single fremanezumab dose and scheduled blood draws were taken until 240 hours postdose (Day 11). They withdrew from the study on Day 14 and did not receive nipocalimab on Day 15. Thus, for this participant, only Cmax and Tmax were included in the summary statistics.

AUCs and Cmax are presented as geometric mean and geometric CV%.

Tmax and Tlast are presented as median (minimum, maximum).

Other parameters are presented as arithmetic mean (SD).

Source: Adapted from MOM-M281-008/CSR/Tab11-2

表 2.7.2-9 フレマネズマブとニポカリマブを併用投与したときのニポカリマブの PK パラメータ（PK 解析対象集団，M281-008 試験）

PK Parameters	Treatment B (N=8)	Treatment C (N=7)
AUC_{last} (µg*hr/mL)[a]	47840 (16.8)	44910 (4.5)
AUC_{inf} (µg*hr/mL)[a]	49300 (16.5)	46840 (6.1)
$AUC_{\%extrap}$	2.909±2.9518	4.025±4.3517
C_{max} (µg/mL)[a]	664 (13.8)	651.1 (5.0)
T_{max} (hr)	0.508 (0.50, 0.54)	0.506 (0.50, 0.51)
C_{eoi} (µg/mL)[a]	669.2±85.268	651.8±32.572
T_{last} (hr)	240.002 (168.02, 240.00)	239.760 (168.00, 335.99)
K_{el} (1/hr)	0.02283±0.0091548	0.02337±0.010210
$t_{½}$ (hr)	34.439±11.8077	34.538±13.4093
CL (L/hr)	0.05430±0.0091480	0.05836±0.0077524
V_z (L)	2.616±0.77270	2.869±1.0728
V_{ss} (L)	3.653±0.49984	3.833±0.54073

AUC%extrap=%AUCinf extrapolated; AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; Ceoi=serum concentrations after the end of infusion; Cmax=maximum observed serum concentration; CL=total systemic clearance of drug after intravenous administration; n; CV%=coefficient of variation; IV=intravenous; Kel=apparent first order terminal elimination rate constant; N=number of participants exposed to treatment per populations; PK=pharmacokinetic(s); t1/2=half-life; Tlast=time correspondent to last quantifiable serum concentration; Tmax=time correspondent to the maximum observed serum concentration (single dose), or the first time to reach the Cmax (multiple doses); SC=subcutaneous; SD=standard deviation; Vss=volume of distribution at steady-state; Vz=volume of distribution based on terminal phase.

a Units reported in ng*hr/mL or ng/mL in source.

Treatment B: 225 mg fremanezumab SC injection coadministered with 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 1.

Treatment C: 225 mg fremanezumab SC injection at Hour 0 on Day 1 and 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 15.

AUCs and Cmax are presented as geometric mean and geometric CV%.

Tmax and Tlast are presented as median (minimum, maximum).

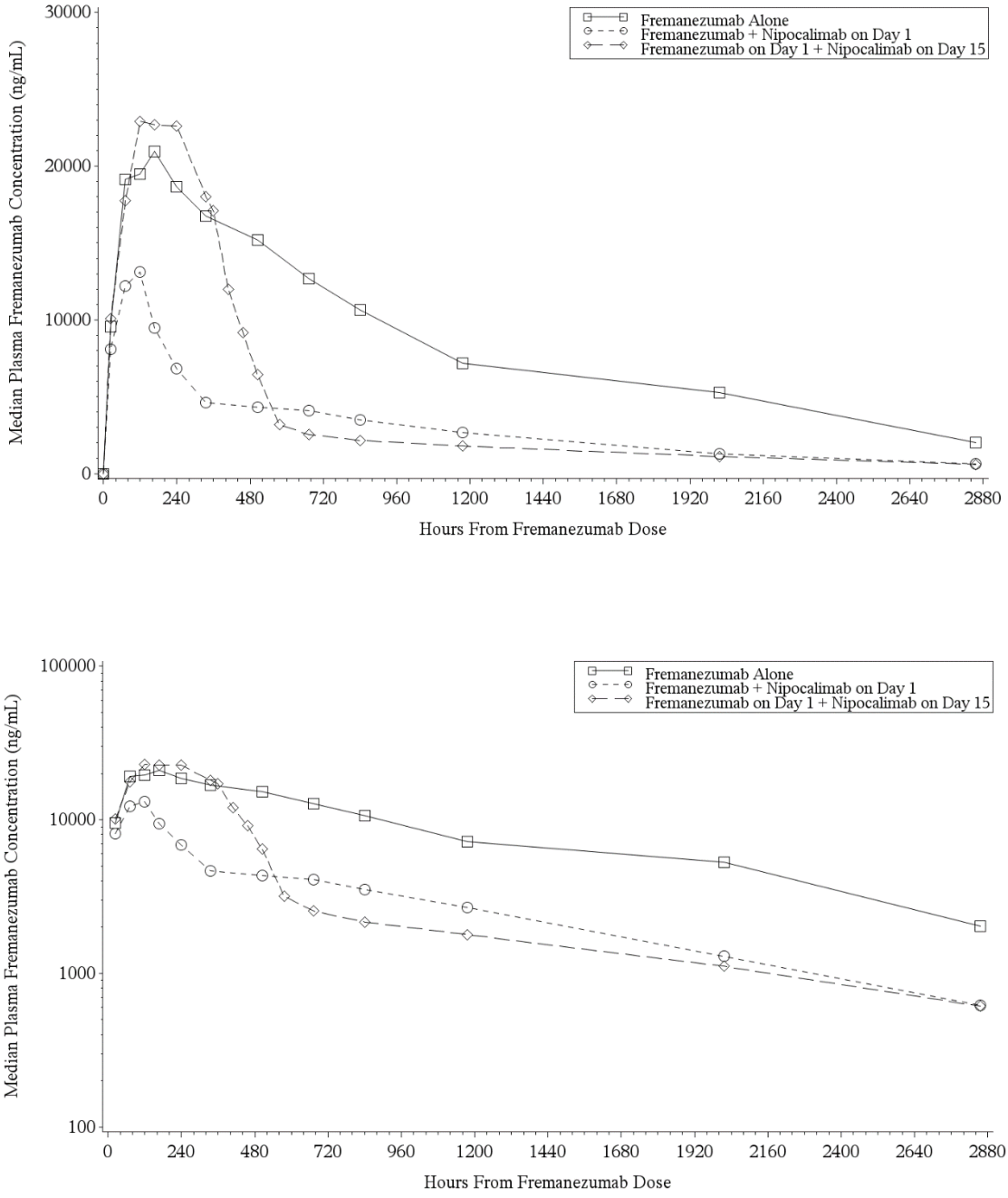
Other parameters are presented as arithmetic mean±SD.

Source: Adapted from MOM-M281-008/CSR/Tab11-4

表 2.7.2-10 フレマネズマブの PK パラメータの統計解析結果（M281-008 試験）
［ニポカリマブ併用時（同時投与 B 又はオフセット投与 C）と非併用時 A の比較，及び併用投与間（同時投与 B とオフセット投与 C）の比較］

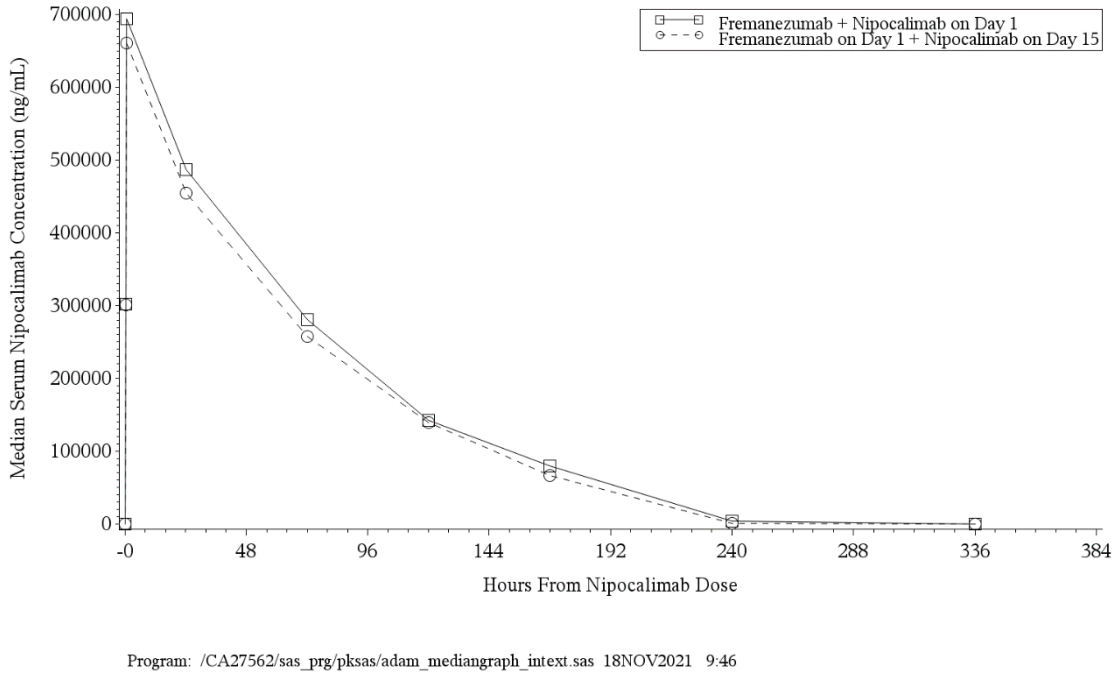
Treatment Comparison	Parameter	Treatment (Test) Geometric LSMs	n	Treatment (Reference) Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% CI	Within Group CV%
B vs A	AUC_{last} (ng*hr/mL)	8443000	8	24300000	8	34.74	28.66-42.12	22.60
	AUC_{inf} (ng*hr/mL)	9275000	8	27000000	8	34.35	28.12-41.97	23.52
	C_{max} (ng/mL)	13080	8	22650	8	57.73	44.08-75.62	32.15
C vs A	AUC_{last} (ng*hr/mL)	11590000	7	24300000	8	47.70	39.09-58.22	22.60
	AUC_{inf} (ng*hr/mL)	12410000	7	27000000	8	45.97	37.37-56.55	23.52
	C_{max} (ng/mL)	24520	8	22650	8	108.24	82.64-141.77	32.15
B vs C	AUC_{last} (ng*hr/mL)	8443000	8	11590000	7	72.83	59.68-88.89	22.60
	AUC_{inf} (ng*hr/mL)	9275000	8	12410000	7	74.73	60.75-91.93	23.52
	C_{max} (ng/mL)	13080	8	24520	8	53.34	40.72-69.86	32.15

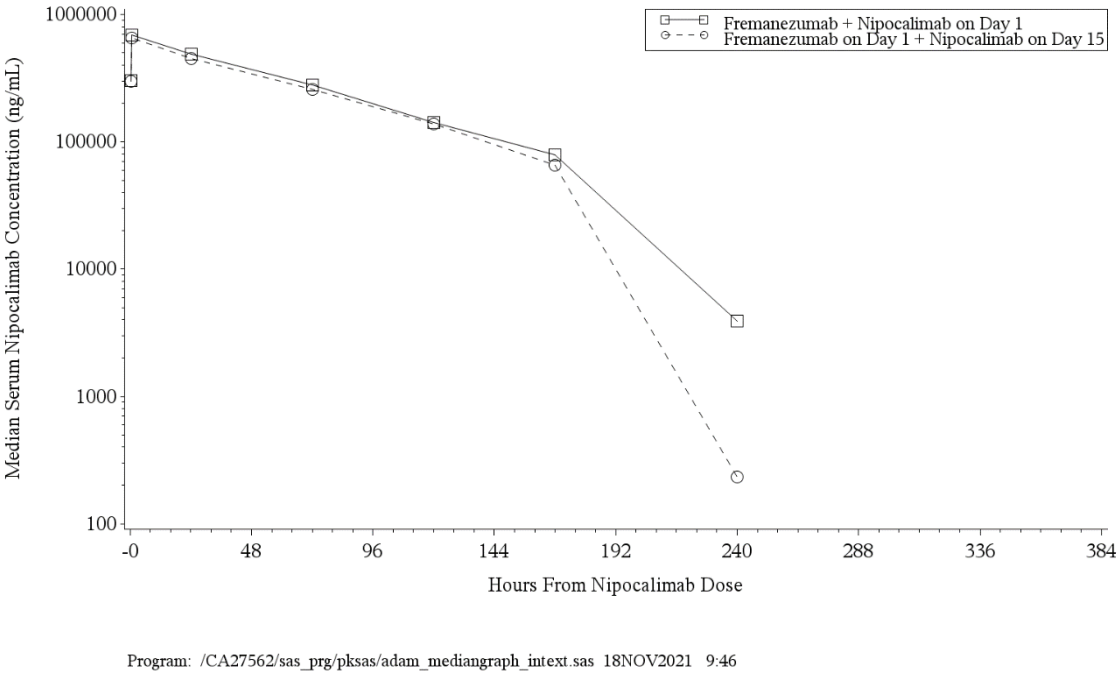
ANOVA=analysis of variance; AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; Cmax=maximum observed serum concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ration; LSM=least square means; n=number of observations used in the analysis; PK=pharmacokinetic(s); SC=subcutaneous.
Treatment A: 225 mg fremanezumab SC injection at Hour 0 on Day 1.
Treatment B: 225 mg fremanezumab SC injection coadministered with 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 1.
Treatment C: 225 mg fremanezumab SC injection at Hour 0 on Day 1 and 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 15.
Participant 1004 (Treatment C) received a single fremanezumab dose and scheduled blood draws were taken until 240 hours postdose (Day 11). They withdrew from the study on Day 14 and did not receive nipocalimab on Day 15. Thus, for this participant, only Cmax is included in the statistical analyses.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Within-group %CV was calculated as 100 x square root(exp(MSE)-1), where MSE=Residual variance from ANOVA.
GMR=100*(Test/Reference) for comparisons B/A, C/A, and B/C.
Source: MOM-M281-008/CSR/Tab11-3



Source: MOM-M281-008/CSR/Fig11-1 and Fig11-2

図 2.7.2-9 Treatment A，B 及び C における血漿中フレマネズマブ濃度の時間推移
（中央値，上：普通軸，下：片対数軸，M281-008 試験）





Source: MOM-M281-008/CSR/Fig11-3 and Fig11-4

図 2.7.2-10 Treatment B 及び C における血清中ニポカリマブ濃度の時間推移
（中央値，上：普通軸，下：片対数軸，M281-008 試験）

<u>薬力学</u>

- フレマネズマブ単剤投与後の血清中 IgG 濃度の変化はわずかであった。
- ニポカリマブの投与後，平均 IgG 濃度はベースラインから低下し，フレマネズマブとの併用投与時又はオフセット投与時でプロファイルは類似した。Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与したときの IgG 濃度（ベースラインに対する比率，% of baseline）

は，最低値 24.8～42.1%（Day 8 及び 22）に達し，Day 120 までにベースラインの 93.8%に回復した。ニポカリマブをオフセット投与時は最低値 25.3～48.8%（Day 20 及び 36）に達し，Day 120 までにベースラインの 93.3%に回復した。

- Day 15/ベースラインと Day 29/Day 15 での血清中 IgG 濃度の比は，フレマネズマブ単剤投与時は同程度であったが，Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与したときは Day 15/ベースラインの比，オフセット投与のときは Day 29/Day 15 の比が低値を示した。

2.7.2.2.3.2 80202135EDI1003

表題

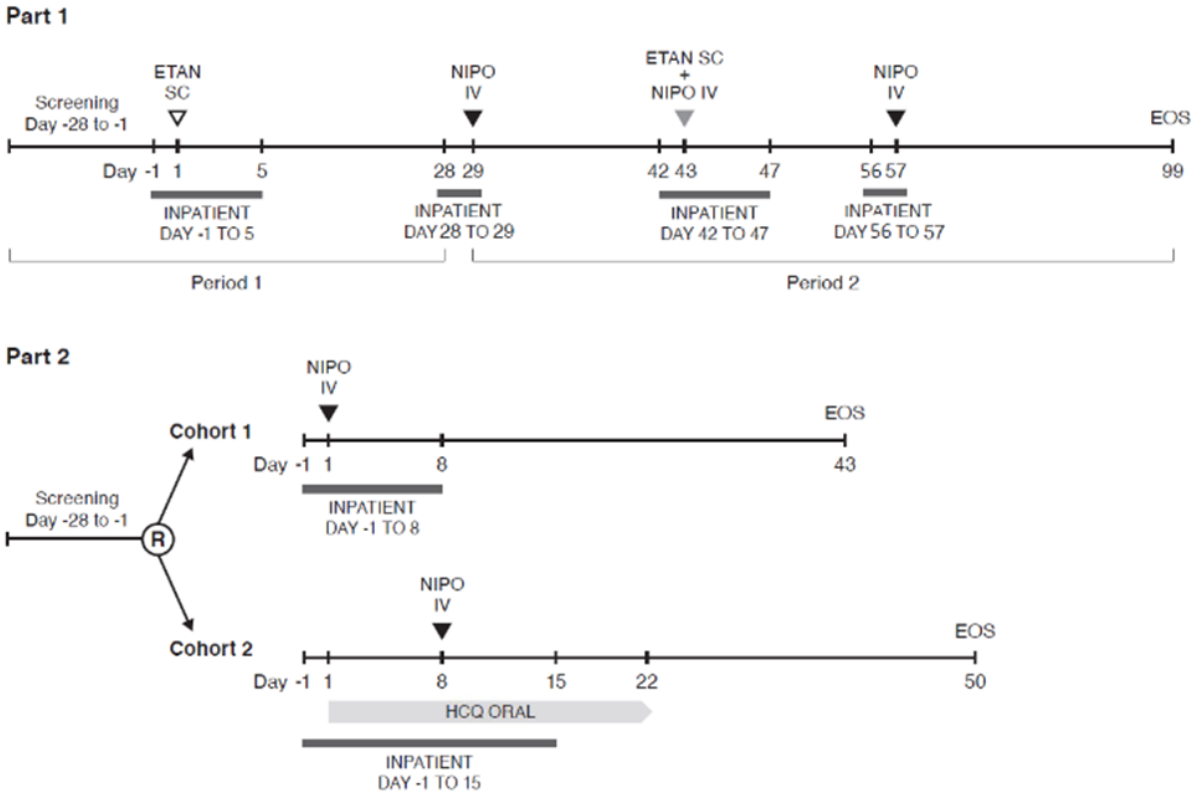
健康被験者を対象に，ニポカリマブとエタネルセプト又は HCQ の併用投与による薬物相互作用を検討する第 1 相，非盲検試験

主目的

エタネルセプト（Fc 融合タンパク質）の薬物動態に対するニポカリマブの影響を評価すること（パート 1），及びニポカリマブによる血清中 IgG 低下に対する HCQ の影響を評価すること（パート 2）であった。

被験対象及び試験デザイン

パート 1 はエタネルセプトの薬物動態に対するニポカリマブの影響を評価する単群 2 期試験，パート 2 はニポカリマブによる血清中 IgG 低下に対する HCQ の影響を評価するランダム化，2 コホート（コホート 1 及びコホート 2），並行群間試験であった。試験デザインの概要を図 2.7.2-11 に示す。計 48 例の男女被験者（パート 1：16 例，パート 2：32 例）を登録した。ニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与，エタネルセプト 50 mg SC 投与，HCQ 400 mg（200 mg フィルムコート錠 2 錠）を経口投与した。



D=day; DDI=drug-drug interaction; EOS=end of study; ETAN=etanercept; HCQ=hydroxychloroquine; IV=intravenous; NIPO=nipocalimab; R=randomization; SC=subcutaneous; SD=single dose.
Source: 80202135EDI1003/CSR/Fig1

図 2.7.2-11 試験デザインの概要

結果

パート 1：薬物動態

［エタネルセプト］

ニポカリマブの併用及び非併用時の血清中エタネルセプト濃度の時間推移を図 2.7.2-12 に，ニポカリマブ併用及び非併用時のエタネルセプトの PK パラメータを表 2.7.2-11 に，エタネルセプトの曝露量関連 PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2-12 に示す。

- ニポカリマブ併用下での平均血清中エタネルセプト濃度（Day 43）は，t_{max} 到達以降において，ニポカリマブ非併用下の平均血清中濃度（Day 1）と比較して低かった。
- ニポカリマブ非併用時（Day 1）及び併用時（Day 43）の血清中エタネルセプトの t_{max}（中央値）は，それぞれ 60 時間及び 48 時間であり， $t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 88.9 時間及び 69.0 時間であった。
- ニポカリマブ併用時のエタネルセプトの PK 曝露量（AUC）（Day 43）はニポカリマブ非併用時（Day 1）と比べて約 28%低かった。

［ニポカリマブ］

- ニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与時の PK プロファイルから TMDD に基づく消失が示され，過去に実施したニポカリマブ 第 1 相試験試験での所見と一致した。

・ エタネルセプト併用時（Day 43）の血清中ニポカリマブの t_{max}（中央値）は 2.05 時間，$t_{1/2}$（平均値）は 13.8 時間であった。

パート 2：薬物動態

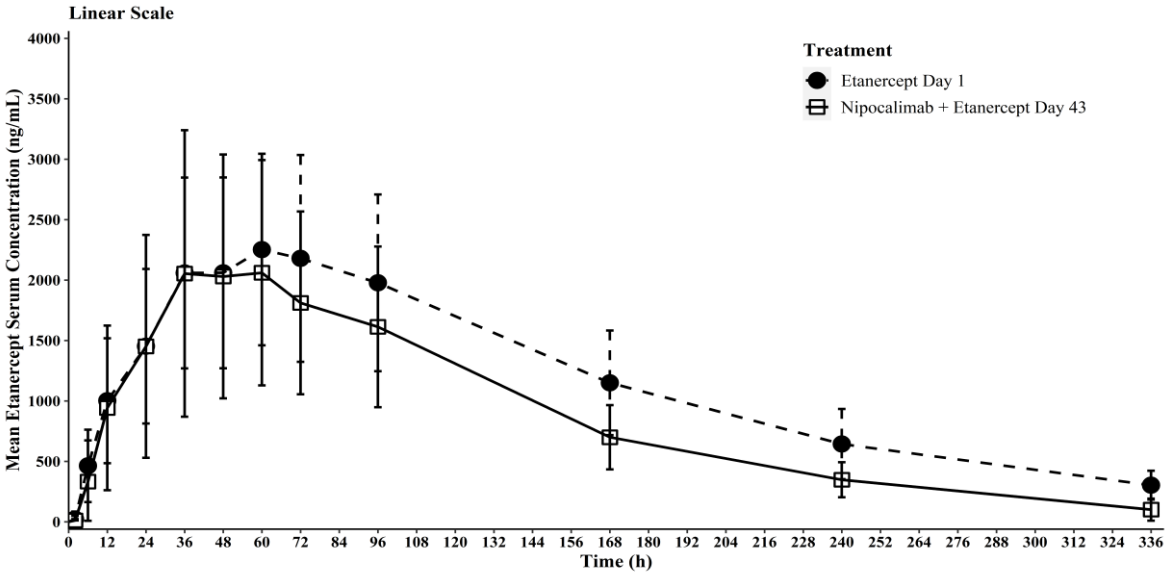
［ニポカリマブ］

・ HCQ 併用時のニポカリマブの全身曝露量（AUC）（コホート 2，Day 8）は，HCQ 非併用時（コホート 1，Day 1）と同程度であった。

・ HCQ 非併用下にてニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与したとき（コホート 1），ニポカリマブの $t_{1/2}$（平均値）及び t_{max}（中央値）はそれぞれ 10.5 時間及び 1 時間，CL（平均値）は 0.06 L/h，V_z（平均値）は 0.81 L であった。

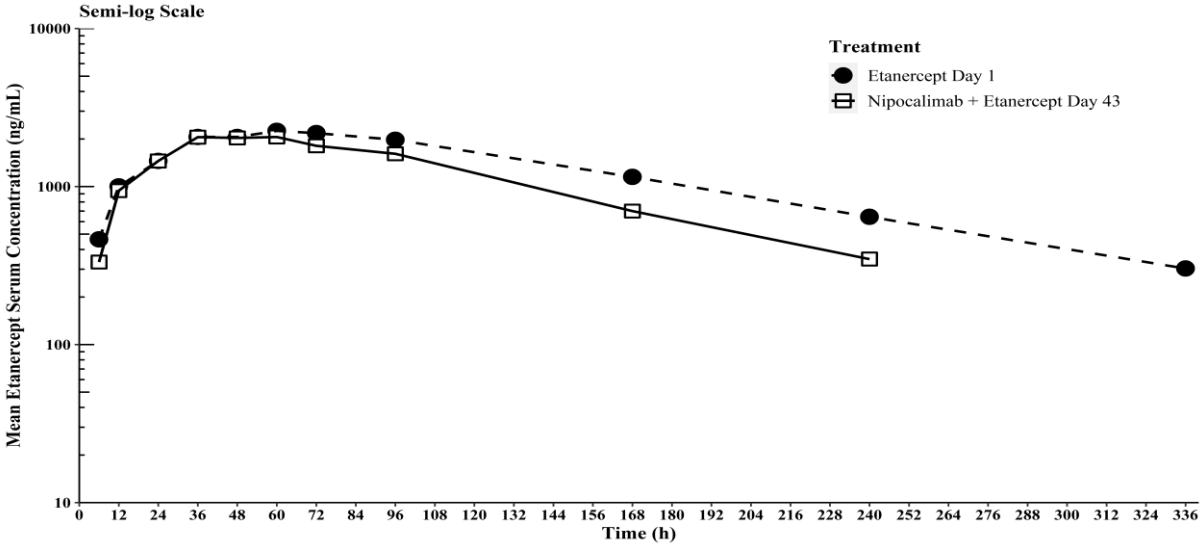
・ HCQ 併用下にて Day 8 にニポカリマブ 15 mg/kg IV 投与したとき（コホート 2），$t_{1/2}$（平均値）及び t_{max}（中央値）はそれぞれ 14.9 時間及び 1 時間，CL（平均値）は 0.06 L/h，V_z（平均値）は 1.19 L であった。

A) Linear



Etanercept Day 1: On Day 1, participants administered a single SC dose of 50 mg etanercept.
Nipocalimab + Etanercept Day 43: On Day 43, participants administered first a single SC dose of 50 mg etanercept, then followed immediately by a single dose of 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.

B) Semilog scale



Etanercept Day 1: On Day 1, participants administered a single SC dose of 50 mg etanercept.
Nipocalimab + Etanercept Day 43: On Day 43, participants administered first a single SC dose of 50 mg etanercept, then followed immediately by a single dose of 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.

IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s); SC=subcutaneous; SD=standard deviation.
Source: 80202135EDI1003/CSR/Fig2

図 2.7.2-12 エタネルセプトとニポカリマブ併用時（Day 43）又はニポカリマブ非併用時（Day 1）の血清中エタネルセプト濃度の時間推移
（平均±SD，PK 解析対象集団，EDI1003 試験_パート 1）
（A：普通軸，B：片対数軸）

表 2.7.2-11 エタネルセプトとニポカリマブ併用時（Day 43）及びニポカリマブ非併用時（Day 1）の PK パラメータ（PK 解析対象集団，EDI1003 試験_パート 1）

PK Parameters (Mean [SD], T_{max}: Median [Range])	Etanercept Without Co-administration of Nipocalimab (Etanercept Day 1)	Etanercept With Co-administration of Nipocalimab (Etanercept+Nipocalimab Day 43)	Nipocalimab (Nipocalimab+Etanercept Day 43)
N	16	13	13
C_{max} (μg/mL)	2.32 (0.838)	2.24 (1.15)	376 (72.3)
T_{max} (h)	60.0 (36.0-96.0)	48.0 (36.0-60.0)	2.05 (1.98-12.0)
T_{last} (h)	341 (340-342)	335 (243-336)	244 (172-248)
AUC_{last} (h*μg/mL)	399 (145)	294 (128)	22918 (4720)
AUC_{inf} (h*μg/mL)	438 (157)	329 (125)[a]	22920 (4721)
λ_z (1/h)	0.01 (0.001)	0.01 (0.001)[a]	0.05 (0.012)
$t_{1/2}$ (h)	88.9 (8.85)	69.0 (8.50)[a]	13.8 (2.67)
CL/F (L/h)	0.13 (0.043)	0.18 (0.084)[a]	-
V_z/F (L)	16.5 (6.19)	18.0 (9.54)[a]	-
C_{max} R (RATIO)	-	0.98 (0.355)	-
AUC_{last} R (RATIO)	-	0.75 (0.219)	-
AUC_{inf} R (RATIO)	-	0.74 (0.185)[a]	-

AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; Cmax=maximum observed serum concentration; IV=intravenous; N=number of participants exposed to treatment per populations; PK=pharmacokinetic(s); SC=subcutaneous; SD=standard deviation; t1/2=half-life; Tmax=time correspondent to the maximum observed serum concentration (single dose), or the first time to reach the Cmax (multiple doses); Tlast=time correspondent to last quantifiable serum concentration; Vz/F=apparent volume of distribution; λz=apparent terminal elimination rate constant.
a N=11.
Etanercept Day 1 (Reference): On Day 1, participants were administered a single SC dose of 50 mg etanercept.
Nipocalimab+Etanercept Day 43 (Test): On Day 43, participants were first administered a single SC dose of 50 mg etanercept, followed immediately by a single dose of 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.
Source: 80202135EDI1003/CSR/Tab10

表 2.7.2-12 エタネルセプトの曝露量関連 PK パラメータの統計解析結果
［ニポカリマブ併用時（Day 43）とニポカリマブ非併用時（Day 1）の比較］
（PK 解析対象集，EDI1003 試験_パート 1）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Etanercept (Reference)	Etanercept With Nipocalimab (Test)	Etanercept (Reference)	Etanercept With Nipocalimab (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	13	13	2,152	1,966	91.35	74.39-112.19	30.0
AUC_{last} (h*ng/mL)	13	13	371,413	264,461	71.20	60.66-83.57	23.2
AUC_{inf} (h*ng/mL)	11	11	424,339	306,037	72.12	62.50-83.23	18.7

AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUClast=area under the serum concentration vs time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; Cmax=maximum observed serum concentration; CV=coefficient of variation; N=number of participants PK=pharmacokinetic(s).
Log-transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment as fixed effects and participant as a random effect, and the results were back-transformed using antilogarithm.
Participants who completed all treatment periods and had evaluable PK parameters obtained in all treatment periods are included in the analysis.
N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.
Intraparticipant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).
Source: 80202135EDI1003/CSR/Tab11

薬力学：パート 1

- Day 29（ベースライン），Day 43 及び Day 57 にニポカリマブ 15 mg/kg を IV 投与したとき，血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率（平均値）は Day 64（ベースラインから 840 時間後）に最大値- 80.9%となった。その後，IgG はベースライン方向への回復を開始し，EOS（ベースラインから 1680 時間）での IgG 変化率は- 25.7%となった。
- IgG と同様に，すべての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）でもニポカリマブ投与による濃度低下が認められた。
- IgA，IgM 及び IgE 濃度の低下は認められなかった。

（RO については 2.7.2.4.2.1 項参照のこと）

薬力学：パート 2

- HCQ 併用時と非併用時の幾何平均値の比から， HCQ 非併用時に比べて HCQ 併用時で IgG 変化率の C_{max} 及び AUC_{last} は，それぞれ同程度又は約 21%高値であった（M5.3.2.2/80202135EDI1003/CSR/Fig8 及び Tab 15）。よって，ニポカリマブ投与後の IgG の低下は，HCQ の併用/非併用の影響を受けなかった。

（RO については 2.7.2.4.2.1 項参照のこと）

2.7.2.2.4 gMG 患者対象の第 2 相試験

2.7.2.2.4.1 MOM-M281-004 試験

表題

成人 gMG 患者を対象にニポカリマブを IV 投与したときの安全性，忍容性，有効性，PK 及び PD を評価する第 2 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

主目的

標準治療で効果不十分な成人 gMG 患者を対象として，ニポカリマブの安全性，忍容性，PK，PD 及び有効性（MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化，並びに改訂版 MG-QoL15r スケールにより評価）を評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

被験者は，gMG の既往歴，臨床徴候/症状，及び gMG 関連病原性自己抗体（すなわち，抗 AChR 又は抗 MuSK 自己抗体）の血清学的検査陽性と過去に確定診断された記録を有する成人男女であった。適格な被験者を以下の 5 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた（各群約 12 例）。最終投与は Day 57 の来院時であった。追跡調査期間は最終投与後 8 週間とした。Day 85 及び Day 113 にすべての被験者に来院を求め，ニポカリマブ長期投与の影響を評価することを目的に安全性，有効性，PK，PD 及び免疫原性の評価を行った。Day 113 の治験完了後，被験者はニポカリマブの非盲検継続投与試験（M281-005）への登録を選択できることとした。

- 投与群 1:プラセボ Q2W 投与 14 例
- 投与群 2:ニポカリマブ 5 mg/kg Q4W IV 投与 14 例

- 投与群 3:ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W IV 投与 13 例
- 投与群 4:ニポカリマブ 60 mg/kg を単回 IV 投与 13 例
- 投与群 5:ニポカリマブ 60 mg/kg Q2W IV 投与 14 例

結果

被験者の内訳及び背景

ITT 集団における年齢の平均値 (SD)は 55.0 (17.1) 歳，中央値(範囲)は 58.0 (24~83) 歳であった。各群における年齢の中央値は，30 mg/kg Q4W 群で最も低く 44 歳，60 mg/kg Q2W 群及びプラセボ群で最も高くそれぞれ 63 歳及び 61 歳であった。女性の割合は 54%，男性の割合は 46%であった。

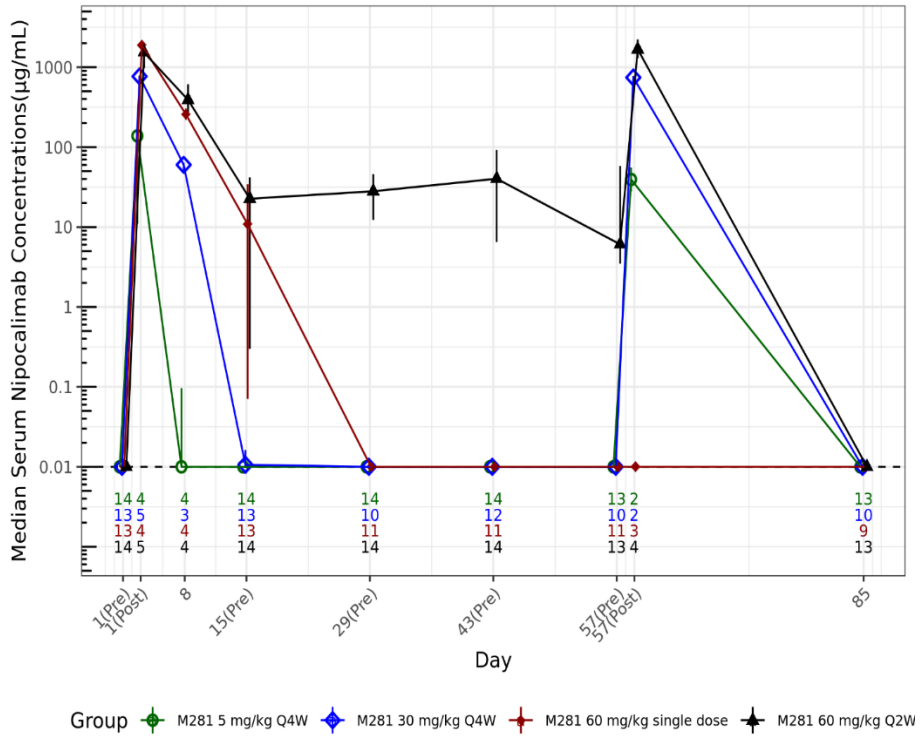
計 68 例がランダム化後投与を受け，それぞれ計 5 回の投与を受けた。

（2020 年春の COVID-19 パンデミックにより，一部の被験者が予定されたすべてのニポカリマブの投与を受けられず，規定された来院を完了できなかった）

薬物動態

初版の治験総括報告書では，バリデートされた ELISA 法を用いた血清中ニポカリマブ濃度の分析結果を報告し，LLOQ は 0.15 µg/mL であった。治験総括報告書 補遺 2 では，特異的かつ高感度 ECLIA 法を用いて血清中ニポカリマブ濃度の再分析結果を報告した。LLOQ は 0.01 µg/mL であった。ECLIA 法での測定結果に基づく Day 85（Week 12）までの血清中ニポカリマブ濃度の時間推移を図 2.7.2-13 に示す。ニポカリマブ 5 及び 30 mg/kg Q4W 投与群では，Day 15，29，43 及び 57 の C_{trough} 中央値はすべて LLOQ（0.01 µg/mL）以下であった。60 mg/kg IV Q2W 投与群における Day 15，29，43 及び 57 の C_{trough} の中央値は 6.08 ~ 43.60 µg/mL の範囲であった。

ニポカリマブ IV 投与終了時点の濃度（C_{eoi}）の平均値又は中央値はほぼ用量比例性を示した。一方で，投与 2 週後の投与前血清中ニポカリマブ濃度（すなわち，Q2W 投与の場合の C_{trough}）（平均値又は中央値）は用量比例性を示さず，ニポカリマブの PK は非線形性を示した。5 mg/kg Q4W IV 投与群，30 mg/kg Q4W IV 投与群及び 60 mg/kg Q2W IV 投与群において，反復投与による血清中ニポカリマブ濃度の蓄積は認められなかった。



ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; IQR=interquartile range; ITT=intent-to-treat; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks.
Source: MOM-M281-004/CSR AMD 2/Fig1

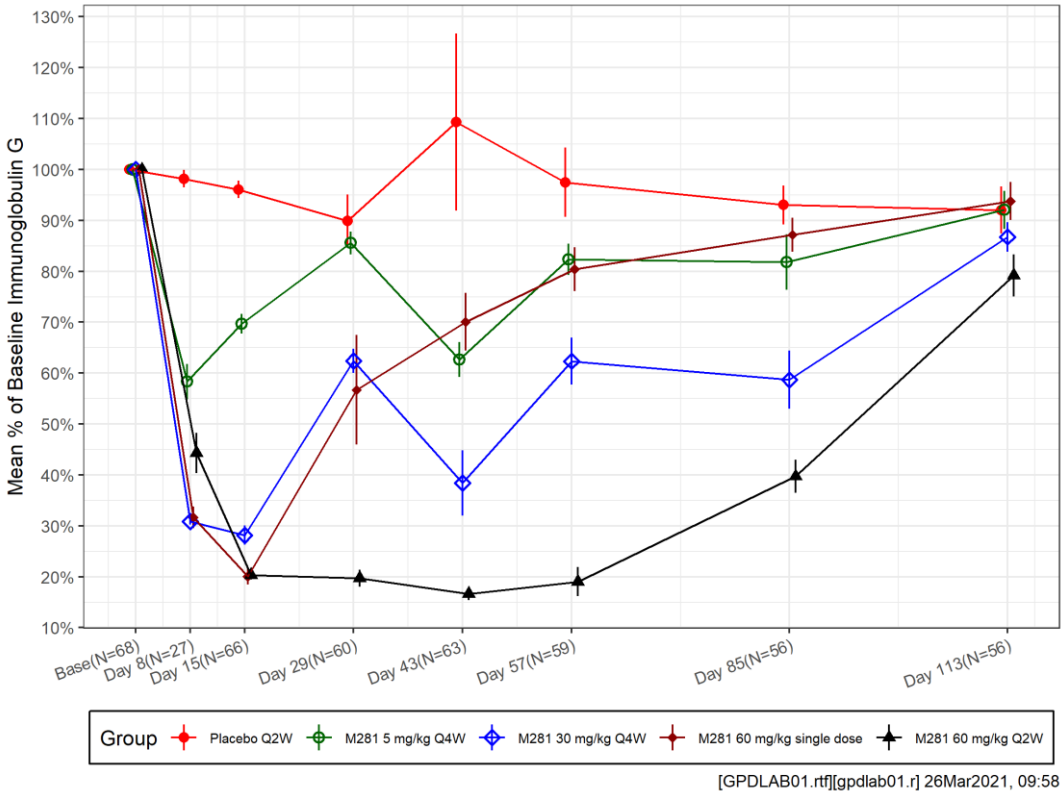
図 2.7.2-13 ニポカリマブ 5 ～60 mg/kg を IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の時間推移（中央値±四分位範囲，ITT 集団，M281-004 試験）

薬力学

ニポカリマブ投与後の血清中 IgG 濃度のベースライン値に対する比率（% of baseline）を図 2.7.2-14 に示す。検討したすべての投与群で IgG の速やかな低下が初回投与 1 週間後に認められ，Week 1 での IgG 濃度はベースラインの 30～70%であった。経時的な IgG（% of baseline，平均値）の推移は用量及び投与頻度に依存した。ニポカリマブの FcRn に対する RO が投与間隔を通して飽和し，結果として最低の血中 IgG 濃度となることが予想された最高用量 60 mg/kg Q2W 投与では，平均血清中 IgG 濃度の持続的かつ最大（約 80%）の低下が認められた。トラフ時点の IgG 低下が最小となることが予測された 5 mg/kg Q4W 投与でも，ほとんどの測定時点（トラフ時点）でプラセボとの差が認められた。Q2W 投与では投与間隔内において平均血清中 IgG 濃度の低下は持続的であったが，Q4W 投与では平均血清中 IgG 濃度が投与後約 2 週で最低値となった後，投与後約 4 週まで回復傾向を示し，投与間隔内での変動が認められた。平均 IgG 濃度は，最終投与（Day 57）後の 8 週間のウォッシュアウト期間（すなわち，最終投与から 8 週間後）に徐々に回復し，Day 113 までにベースライン値のレベルに近づいた。

IgG と同様に，すべての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）の用量依存的な低下がすべての投与群で認められた。

なお各病原性自己抗体に関する結果は，2.7.2.4.2.2 項参照のこと。



IgG=immunoglobin G; ITT=intent-to-treat; M281=nipocalimab; N=number of participants; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SE=standard error.
Source: MOM-M281-004/CSR/Fig3

図 2.7.2-14 ニポカリマブ 5 ～60 mg/kg を IV 投与したときの血清中 IgG 濃度変化（% of baseline）の時間推移（平均値±標準誤差，ITT 集団，M281-004 試験）

2.7.2.2.4.2 MOM-M281-005

表題

gMG 患者を対象にニポカリマブを投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価する M281-004 試験の OLE 試験

目的

成人 gMG 患者を対象としてニポカリマブの長期安全性，忍容性，PD，免疫原性及び有効性を評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

本試験は，M281-004 試験の治験実施計画書に規定されたレスキュー治療以外の理由での治験薬投与中止がなく，かつ M281-004 試験の治験薬最終投与後の 8 週間の追跡調査を完了した患者を対象とした。

結果

被験者の内訳及び背景

本 OLE 試験には計 37 例が登録され，うち 7 例はプラセボ/ニポカリマブ群，30 例はニポカリマブ/ニポカリマブ群であった。全体で年齢の平均値 (SD)は 53.2 (17.3) 歳，中央値(範囲)は 58

(24~83) 歳であった。女性は 22 例（59.5%），男性は 15 例（40.5%）であった。被験者の大部分は白人（91.9%）であり，ヒスパニック系又はラテン系以外（89.2%）であった。体重の平均値 (SD) は 89.1 (28.48) kg，中央値 (範囲)は 88.1 (45.8 ~ 188.4) kg であった。

すべての被験者がニポカリマブ 30 mg/kg の投与を 1 回以上受けた。最初の 8 週間に，すべての被験者に対し 30 mg/kg Q4W IV 投与した。うち 5 例では Week 8 以降のいずれかの時点でニポカリマブの用量又は投与間隔を変更しており，このうち 2 例は 30 mg/kg Q2W 投与に変更後，60 mg/kg Q4W 投与に再度変更，1 例は 30 mg/kg Q2W 投与に変更後，60 mg/kg Q2W 投与に再度変更，2 例は試験終了前の最終投与である Week 12 のみ 60 mg/kg を投与された。被験者は最終投与から約 8 週間後に追跡調査評価のために来院した。

本試験は COVID-19 パンデミックにより 2020 年 4 月に，すべてのニポカリマブ投与及び来院の中断を決定した。その後，COVID-19 による実施可能性の課題が世界的に継続したことから，2020 年 12 月に治験依頼者は本試験を再開しないことを決定した。

薬物動態

PK は評価しなかった。

薬力学

血清中 IgG のベースラインに対する比率（平均値，% of baseline）は，Week 2 に最も低くなり 31.5%であった。その後 Week 4 では上昇して 65.12%となり，Week 12 の 59.60%までの範囲の値を示し， EOT まで比較的安定かつ持続した低下を示した。（MOM-M281-005 CSR/Sec 5.3.1）。

2.7.2.2.5 gMG 患者対象の第 3 相試験

2.7.2.2.5.1 MOM-M281-011

表題

gMG 成人患者を対象にニポカリマブを投与したときの有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

主目的

血清陽性自己抗体陽性の gMG 成人患者を対象に，MG-ADL 総スコアに基づき，ニポカリマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

本試験では，gMG 患者を欧州，東アジア，ラテンアメリカ及び北米の複数の施設で組み入れた。被験者をプラセボ群（Q2W IV 投与）又はニポカリマブ群（初回 30 mg/kg IV 投与後，15 mg/kg Q2W IV 投与）に 1:1 の比で無作為に割り付け，Day 1 から二重盲検期 Week 24 まで，標準治療に加えてプラセボ又はニポカリマブを投与した。二重盲検プラセボ対照期を完了した被験者は OLE 期に移行した。COVID-19 に関連した第 2 相試験（M281-004 又は M281-005）の投与中止の影響を受けた被験者は，本治験の OLE 期に直接移行することができた。OLE 期に登録したすべての被験者に，OLE 期 Day 1 からニポカリマブ 15 mg/kg を Q2W で IV 投与した。また，試験開始当初，OLE 期 Week 24 来院後に，15 mg/kg Q2W IV 投与で安定している被験者には，治験責

任（分担）医師の判断で 30 mg/kg Q4W IV 投与に変更可能であった。その後，治験実施計画書の改訂により，この Q4W 投与の選択が削除され，Q4W で投与していた被験者も Q2W 投与に再度変更した。

第 3 相試験では，血清自己抗体陽性被験者数（抗 AChR 抗体陽性[1]，抗 MuSK 抗体陽性又は抗 LRP4 抗体陽性）を各群 75 例，全体で 150 例を目標症例数とし，主要有効性解析対象集団は血清自己抗体陽性被験者とした。血清自己抗体陰性被験者約 40 例を組み入れ，この部分集団におけるニポカリマブの安全性及び有効性を評価することとした。

結果

被験者の内訳及び背景

計 199 例が無作為に割り付けられ，196 例（プラセボ群 98 例，ニポカリマブ群 98 例）が治験薬の投与を受け，169 例が二重盲検期を完了した（プラセボ群 82 例，ニポカリマブ群 87 例）。計 195 例が OLE 期に移行し，そのうち 176 例が二重盲検期から，19 例が第 2 相試験から移行した被験者であった。最も多かった中止理由は，二重盲検期においては有害事象（プラセボ群 7.1%，ニポカリマブ群 4.1%），OLE 期では有効性の欠如（5.1%）であった。

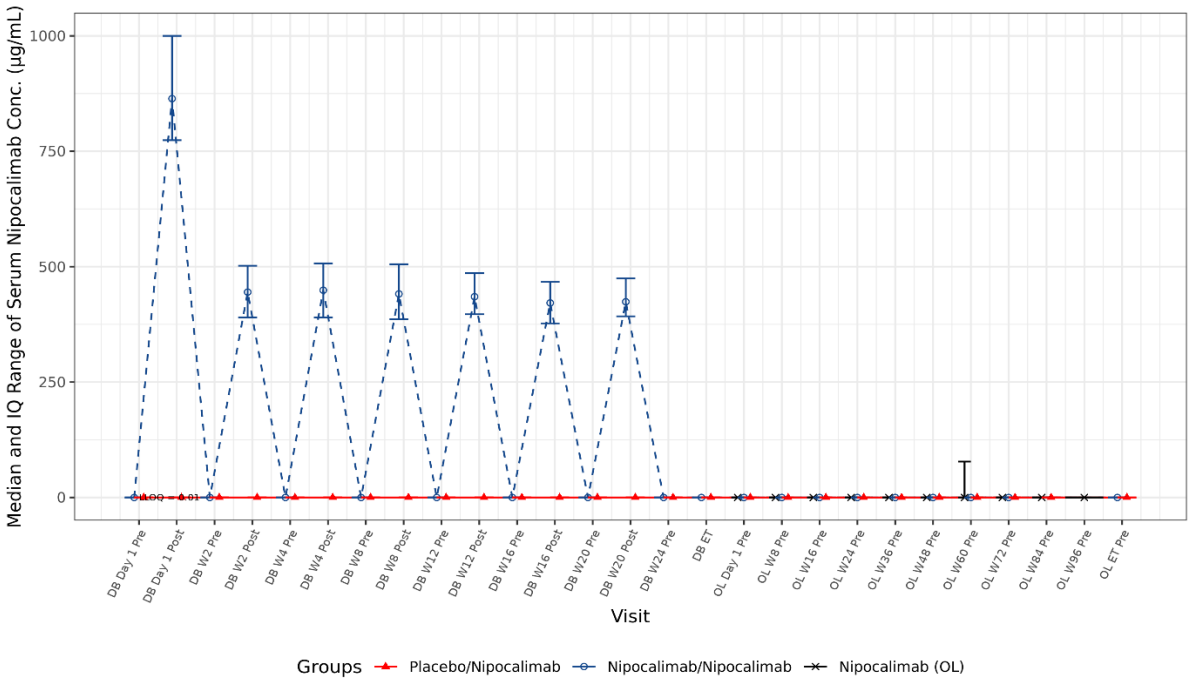
人口統計学的特性は投与群間で同様であった。被験者の性別は過半数が女性（60.1%），人種では大半が白人（62.7%）であった。年齢［中央値 (範囲) ］は，52.0 (20~81) 歳であった。

主要有効性解析対象集団のベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね同様であった。MG-ADL 総スコアのベースライン時の平均値 (SD) は 9.2 (2.38)，QMG 総スコアの平均値 (SD) は 15.4 (4.85) であった。主要有効性解析対象集団の全被験者が血清自己抗体陽性であった（抗 AChR 抗体陽性 87.6%，抗 MuSK 抗体陽性 10.5%，抗 LRP4 抗体陽性 2.0%）。MGFA 臨床分類の各クラス I，IIa，IIb，IIIa，IIIb，Iva 及び IVb の分布はそれぞれ 0.7，11.1，13.7，41.2，20.9，8.5 及び 3.9%であった。MG の罹患期間の中央値は 6.0 年であった。ほとんどの被験者は安定した gMG 療法を受けており，その多くは抗コリンエステラーゼ薬単独（プラセボ群 14.5%，ニポカリマブ群 23.4%），抗コリンエステラーゼ薬とコルチコステロイドの併用（プラセボ群 26.3%，ニポカリマブ群 20.8%），又は抗コリンエステラーゼ薬，コルチコステロイド及び 1 種類の免疫抑制剤の併用（プラセボ群 34.2%，ニポカリマブ群 29.9%）であった。

薬物動態

OLE 期 Week 96 まで，プラセボ又はニポカリマブを投与したときの，投与群別［プラセボ/ニポカリマブ群，ニポカリマブ/ニポカリマブ群及びニポカリマブ(OL)群］[2]の血清中ニポカリマブ濃度（二重盲検期は投与前及び投与後，OLE 期は投与前）を図 2.7.2-15 に示す。

1：011 試験では，抗 AChR 抗体の結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体を測定した。有効性の層別因子としての自己抗体陽性は，3 種の抗体の測定結果のうちのいずれかが陽性の場合と定義した。ニポカリマブの抗 AChR 抗体に対する抗体価低下効果は，抗 AChR 結合型抗体に基づき評価した。
2 プラセボ/ニポカリマブ群：二重盲検期でプラセボ群に割り付けられ，OLE 期からニポカリマブの投与を受けた被験者
ニポカリマブ/ニポカリマブ群：二重盲検期でニポカリマブ群に割り付けられ，OLE 期からニポカリマブの投与を受けた被験者
ニポカリマブ(OL)群：第 2 相試験から M281-011 試験 OLE 期に移行した被験者



DB=double-blind; IQ=interquartile; IQR=IQ range; LLOQ=lower limit of quantification; OL=open-label; PK=pharmacokinetic(s); W=week.
At each time point, the error bars represent the first and third quartile.
Concentration values below LLOQ are considered as 0.
Source: MOM-M281-011/CSR/Fig30

図 2.7.2-15 ニポカリマブを初回 30 mg/kg IV 投与後，15 mg/kg Q2W IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度（投与後又は投与前濃度）
（中央値±四分位範囲，PK 解析対象集団， M281-011 試験）

ニポカリマブ/ニポカリマブ群では，二重盲検期 Week 2 に 15 mg/kg Q2W IV 投与開始して以降，二重盲検期 Week 4 以降の血清中ニポカリマブのトラフ濃度（ニポカリマブ投与前濃度，C_{trough}）の中央値はすべて LLOQ 未満（<0.01 µg/mL）であり，ニポカリマブの IV 投与終了時点の濃度（C_{eoi}）の中央値は二重盲検期 Week 4～20 を通じて 421～449 µg/mL の範囲であった。C_{trough} 及び C_{eoi} から血清中ニポカリマブ濃度の経時的な蓄積がないことが示された。

プラセボ/ニポカリマブ群については，OLE 期に得られた血清ニポカリマブのトラフ濃度を評価した。ニポカリマブ/ニポカリマブ群と同様に，ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W での IV 投与開始後，C_{trough} の中央値はすべて LLOQ 未満（<0.01 µg/mL）であった。

C_{eoi} 中央値は，低体重カテゴリーの被験者の方が高体重カテゴリーの被験者よりもわずかに低い傾向があった。また，東アジアの被験者の方が米国及び EU/ROW の被験者よりもわずかに低い傾向があった。なお，東アジアの被験者は米国及び EU/ROW の被験者に比べて体重が低かった。

65 歳以上の被験者は 65 歳未満の被験者と比較して C_{eoi} の中央値がやや高い傾向が認められたが，65 歳以上の被験者数が限られていたため，結果の解釈には注意が必要である。

ベースライン時の gMG 重症度別の比較，免疫抑制剤の併用あり/なしの比較，血清自己抗体陽性/陰性の比較，各血清自己抗体（抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体）の陽性被験者

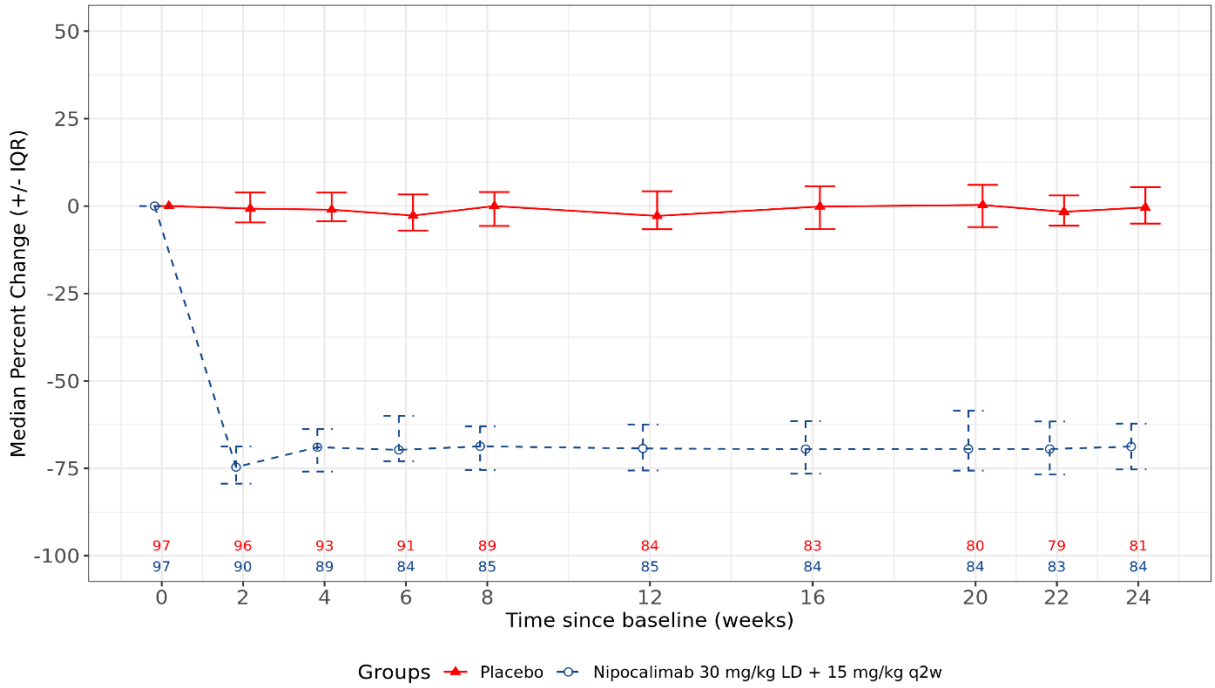
と血清自己抗体陰性の被験者の比較において，C_{eoi}の中央値は同程度であった。なお，PK 解析対象集団において抗 LRP4 抗体陽性被験者は 2 例のみであった。

また MG-ADL レスポンダーとノンレスポンダー[1]間の C_{eoi}（中央値）の比較でも，C_{eoi}はおおむね同程度であった。

薬力学

二重盲検期 Week 24 までプラセボ又はニポカリマブを投与したときのベースラインからの IgG 変化率推移を図 2.7.2-16 に示す。二重盲検期 Week 2～24 を通じて， ニポカリマブ投与による IgG の急速かつ持続的な低下が認められた 。ニポカリマブ投与時の IgG のベースラインからの変化率（中央値）は，二重盲検期 Week 2～24 まで継続してプラセボ投与に比べて大きかった。Week 2 における投与前（最小値）の IgG 変化率［中央値 (四分位範囲) ］は，ニポカリマブ投与で- 74.6 (- 79.4; - 68.7) %であったのに対し，プラセボ群では- 0.7 (- 4.7; 3.9) %であった。Week 24 における投与前の IgG 変化率［中央値 (四分位範囲) ］はニポカリマブ群で- 68.7 (- 75.3; - 62.2) %であったのに対し，プラセボ群で- 0.4 (- 5.0;5.4) %であった。OLE 期においてニポカリマブの投与を継続したニポカリマブ/ニポカリマブ群では， 15 mg/kg Q2W 投与期間である OLE 期 Week 24 まで，二重盲検期の IgG 変化率レベルと同程度の IgG 変化率を維持した。（M5.3.5.1/M281-011 CSR/TPDIG01c, GPDIG01c）

1 MG-ADL レスポンダーとは， Week22～24 の MG-ADL スコアのベースラインからの平均変化が 2 ポイント以上の改善を示した被験者と定義（M5.3.5.1/M281-011 CSR /Sec3.7.1.6.2）



%CFB=percent change from baseline; IgG=immunoglobin G; IQR=interquartile range; LD=loading dose; PD=pharmacodynamic(s); q2w=every 2 weeks.
Source: MOM-M281-011/CSR/Fig31

図 2.7.2-16 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 IgG 変化率の時間推移（中央値±四分位範囲，PD 解析対象集団，M281-011 試験）

IgG のベースライン値（中央値）は，高体重カテゴリーの被験者と比較して，低体重カテゴリーの被験者で高い傾向であった。ニポカリマブ/ニポカリマブ群の二重盲検 Week 24 における IgG 変化率（中央値）は，低体重の被験者の方が高体重の被験者よりも低値を示した（体重<60，≥60 ～≤100 及び >100 kg の被験者で，それぞれ，- 65.9%，- 69.6%，- 71.1%）。しかしながら，この傾向の一貫性はなく，プラセボ/ニポカリマブ群では認められなかった（プラセボ/ニポカリマブ群の OLE Week 24 における IgG の変化率中央値は，体重<60，≥60 ～≤100 及び >100 kg の被験者でそれぞれ，- 71.3%，- 65.2%及び- 68.6%であった）。IgG 変化率の四分位範囲については，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においても，体重区分全体で大きく重なっていた（M5.3.5.1/M281-011 CSR/TPDIG02c）。

IgG のベースライン値（中央値）は，米国及び EU/ROW と比較して，東アジア被験者で高い傾向であった（なお，米国及び EU/ROW の被験者は体重が重く，東アジアの被験者は体重が軽かった）。IgG の変化率（中央値）は，東アジアの被験者の方が米国及び EU/ROW の被験者よりも低値を示した。ニポカリマブ/ニポカリマブ群の二重盲検期 Week 24 における IgG の変化率（中央値）は，東アジア，米国及び EU/ROW の被験者でそれぞれ，- 62.2%，- 71.6%及び- 71.4%であった。プラセボ/ニポカリマブ群の OLE Week 24 における IgG 変化率（中央値）は，東アジア，米国及び EU/ROW の被験者でそれぞれ，- 63.7%，- 67.9%及び- 68.9%であった。IgG 変化率の四分位範囲については，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においても，地域間で大きく重なっていた（M5.3.5.1/M281-011 CSR/TPDIG06c）。

IgG のベースライン値（中央値）は，65 歳未満の被験者と比較して，65 歳以上の被験者で低い傾向であった。IgG の変化率（中央値）は，65 歳以上の被験者の方が 65 歳未満の被験者よりも高値を示した。ニポカリマブ/ニポカリマブ群の二重盲検期 Week 24 における IgG の変化率（中央値）は，65 歳以上の被験者で- 71.6%，65 歳未満の被験者で- 68.0%であった。プラセボ/ニポカリマブ群の OLE Week 24 における IgG 変化率（中央値）は，65 歳以上の被験者で- 68.6%，65 歳未満の被験者で- 66.6%であった。IgG 変化率の四分位範囲については，2 つの年齢群間で大きく重なっていた。

IgG のベースライン値（中央値）及び IgG 変化率（中央値）経時変化は，ベースライン時の MG-ADL 総スコアが 9 以下の被験者と 9 を超える被験者でおおむね同程度であった。また，IgG 変化率の四分位範囲については，9 以下/9 超の群間で大きく重なっていた。

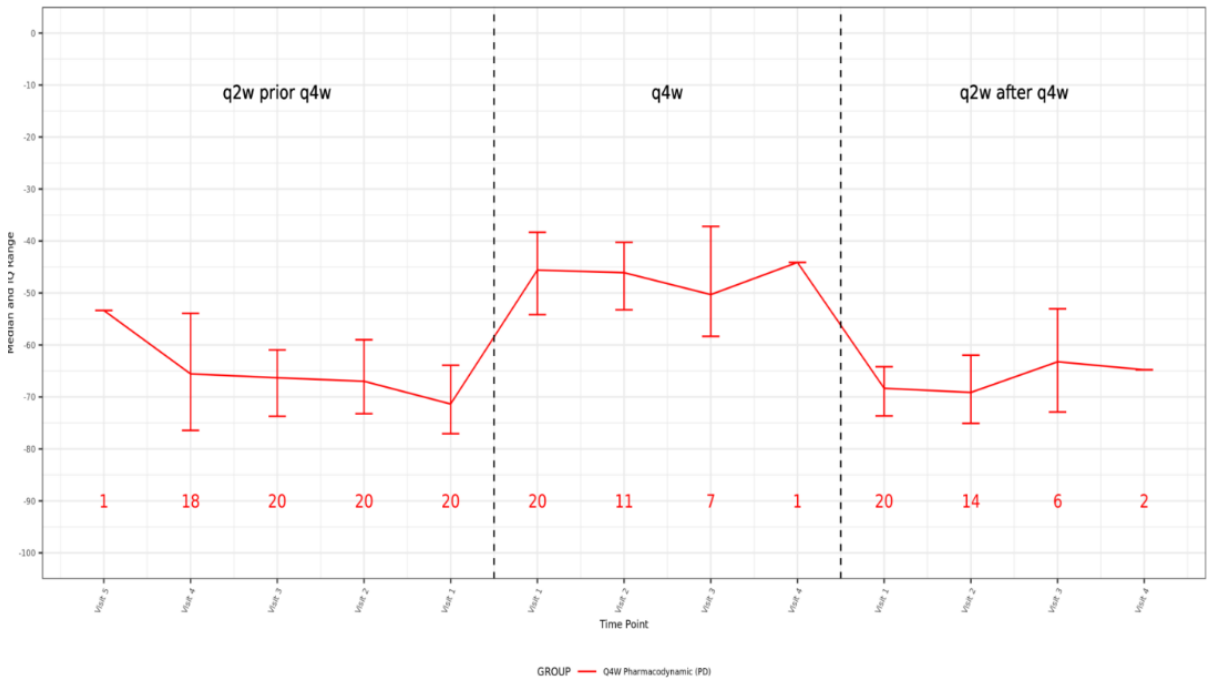
IgG のベースライン値（中央値）は，免疫抑制剤の併用の有無にかかわらず同程度であった。IgG 変化率に対する免疫抑制剤の併用の明らかな影響は認められなかった。また，IgG 変化率の四分位範囲については，免疫抑制剤併用/非併用の群間で大きく重なっていた。

IgG と同様，ニポカリマブ投与によりすべての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）の急速かつ持続的な低下が認められた。ニポカリマブ投与時の二重盲検期 Week 24 における IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 のベースラインから投与前（最小値）変化率（中央値）はそれぞれ，- 67.5%，- 69.1%，- 57.1%及び- 54.5%であったのに対し，プラセボ投与ではそれぞれ 1.8%，0.5%，2.4%及び 1.8%であった。

OLE 期 Week 24 以降に 30 mg/kg Q4W 投与へ変更した被験者は 25 例であり，30 mg/kg Q4W 投与下での PK 及び PD データが得られたのは 20 例であった。Q4W での投与期間［中央値 (最小～最大)］は，12 (0 ~ 48)週であった。30 mg/kg Q4W 投与期間中の血清ニポカリマブのトラフ濃度はすべて LLOQ 未満（<0.01 µg/mL）であった（M5.3.5.4/TPKCONC01Q4W）。

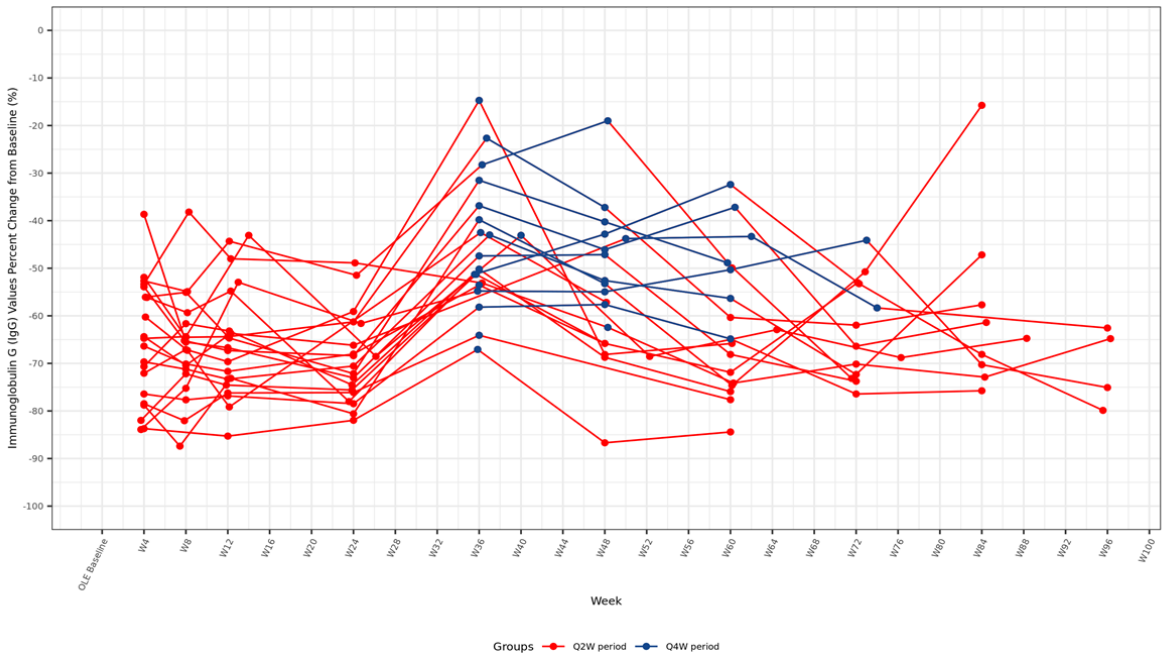
ニポカリマブの用法・用量を 15 mg/kg Q2W 投与から 30 mg/kg Q4W 投与に変更したときの IgG 変化率（中央値±四分位範囲）と被験者内での変化を示した個別プロットを，それぞれ図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18 に示す。IgG 変化率の中央値は，Q4W 投与期間において，Q4W 投与前 Q2W 投与期間（Q4W 投与を開始する 6 visit 前から各 visit ごとに集計）よりも小さくなる傾向が認められた［Q2W：- 53 ~ 71%，Q4W：- 44~ - 50%］【M5.3.5.4/TPDIG02Q4W】。その後の Q2W 投与再開時（Q4W 投与終了 4 visit 後までの各 visit ごとに集計）には，Q4W 前 Q2W 投与期間と同程度の値（- 63~ - 68%）となった（図 2.7.2-17）。各被験者内における IgG 変化率推移についても，Q2W 投与から Q4W 投与への変更で，上記と同様の傾向が認められた（図 2.7.2-18）。なお，Q4W 投与を受けた被験者集団の Q4W 投与前の Q2W 投与期間の IgG 変化率（- 53～- 71%）は，二重盲検期の 15 mg/kg Q2W 投与期間に認められた IgG 変化率［- 68.7 ~ - 69.5%，Week 4 ~ 24 の中央値］と大きく異ならなかった。各 IgG サブクラスの変化率中央値についても，IgG と同様に，Q4W 投与期間に変化率が小さくなる傾向が認められた【M5.3.5.4/TPDIG02SUBQ4W】。

なお各病原性自己抗体に関する結果は，2.7.2.4.2.2 項参照のこと。



Source: M5.3.5.4_ GPDIG01BQ4W

図 2.7.2-17 ニポカリマブを 15 mg/kg Q2W 投与から 30 mg/kg Q4W 投与に変更したときの IgG 変化率の経時推移（中央値±四分位範囲，M281-011 試験）



Source: M5.3.5.4_ GPDIG02BQ4W

図 2.7.2-18 ニポカリマブを 15 mg/kg Q2W 投与から 30 mg/kg Q4W 投与に変更したときの IgG 変化率の経時推移（個別値，M281-011 試験）

2.7.2.2.6 小児 gMG 患者における第 2/3 相試験

2.7.2.2.6.1 80202135MYG2001（Cohor1：青年期コホート）

表題

2 歳以上 18 歳未満の小児 gMG 患者を対象にニポカリマブの PK，PD，安全性及び有効性を評価する非盲検，非対照，多施設共同試験

主目的

標準治療に対して十分な臨床奏効が認められない 2 歳以上 18 歳未満の小児 gMG 患者を対象として，血清中 IgG に対するニポカリマブの影響を評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

青年期（コホート 1：12 歳以上 18 歳未満）及び小児期（コホート 2：2 歳以上 12 歳未満）の gMG 患者を対象に，治験実施計画書で許容される標準治療と併用でニポカリマブを IV 投与したときの 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，介入試験であった。コホート 1 の中間解析が完了した後，コホート 2 の小児期 gMG 患者の組入れを行い，ニポカリマブを投与することとした。コホート 1 では，実薬投与期において初回 30 mg/kg IV 投与後，15 mg/kg Q2W IV 投与することとし，LTE 期では 15 mg/kg Q2W の継続，又は症状が安定している被験者は 30 mg/kg Q4W が選択可能であった。

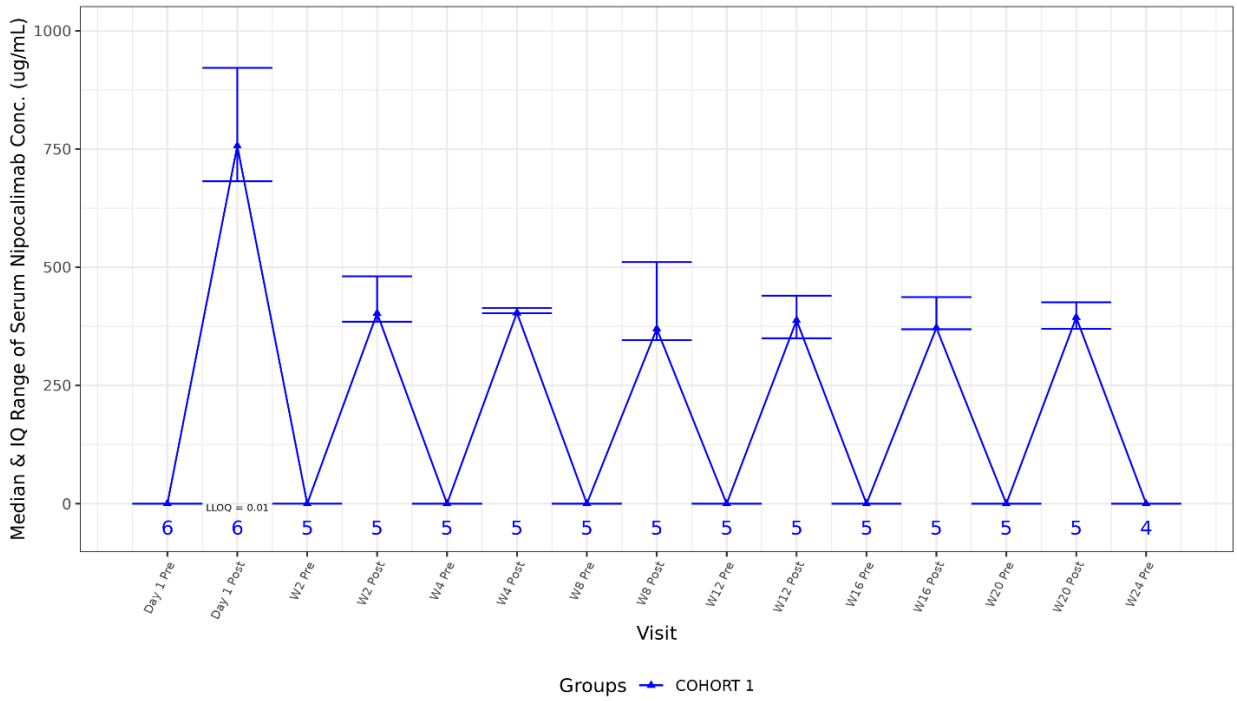
中間の治験総括報告書に向けたデータカットオフ時点（2023 年 12 月 15 日）までに得られたコホート 1 の臨床薬理成績を示す。

ニポカリマブの投与を受けた青年期 gMG 患者 7 例のうち，4 例（57%）がアジア人（いずれも日本人），6 例（86%）が女性であった。年齢［平均値 (SD)］は 14.1 (1.86) 歳であった。ベースライン時の MG-ADL 総スコア［中央値 (範囲)］は 3.50 (2.5 ~ 9.5)，QMG 総スコア［中央値 (範囲)］は 14.0 (6.5 ~ 17.0) であった。MG の罹患期間の中央値は 3.4 年，MG 発症時の年齢の中央値は 11.1 歳であった。データカットオフ時点ですべての参加者が抗 AChR 抗体陽性であり，抗 MuSK 抗体陽性被験者は登録されなかった。

結果

薬物動態

定常状態におけるニポカリマブの C_{eoi} の中央値は 370～404 µg/mL の範囲であり，血清中ニポカリマブのトラフ濃度 （C_{trough}） の中央値はすべて LLOQ 未満（<0.01 µg/mL 未満）であった（図 2.7.2-19） 。血清中ニポカリマブ濃度の経時推移から蓄積は認められなかった。



IQ=interquartile; IQR=IQ range; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic(s); W=week.
At each time point, the error bars are first quartile and third quartile.
Concentration values below LLOQ are considered as 0.
Source: 80202135MYG2001/CSR/Fig4

図 2.7.2-19 ニポカリマブを初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度（投与後又は投与前の濃度）
（中央値±四分位範囲，PK 解析対象集団，MYG2001 試験）

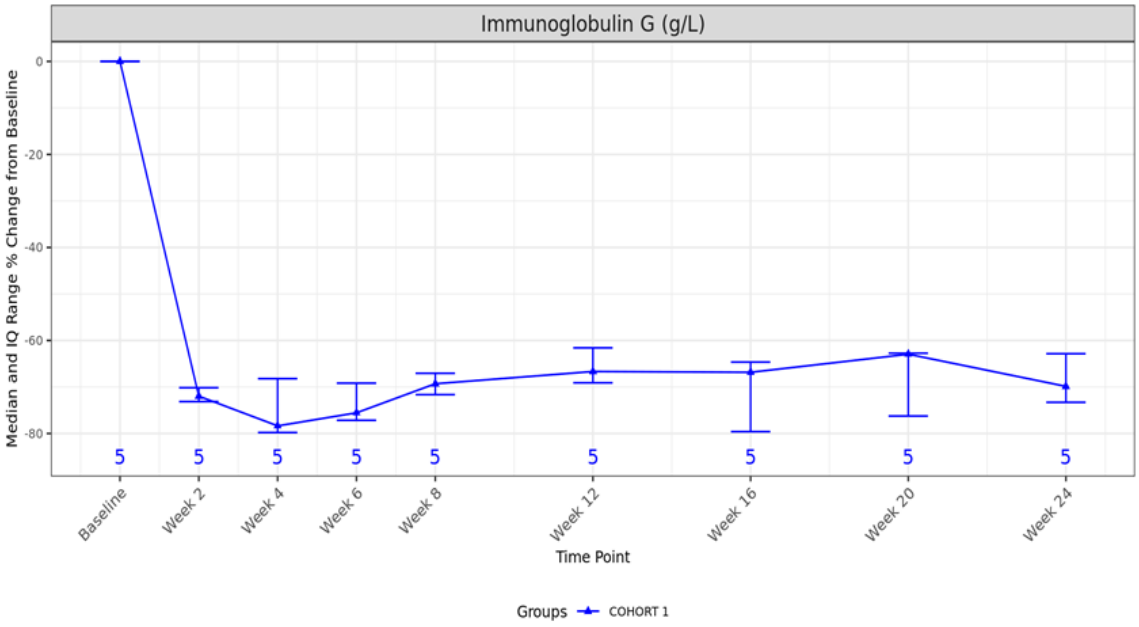
体重の低い被験者（40 kg 未満）では，体重の重い被験者（40 kg 以上）と比較して C_{eoi} の中央値がわずかに低値傾向であった。各体重区分での例数は限られており（2～3 例），血清中ニポカリマブ濃度に対する体重の影響は慎重に解釈する必要がある。

非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析により，青年期 gMG 患者におけるニポカリマブの体内動態特性を評価し，PK パラメータを算出した（2.7.2.3.12 項）。

薬力学

青年期 gMG 患者にニポカリマブを投与したときのベースラインからの IgG 変化率推移を（図 2.7.2-20）に示す。Week 24 までの評価期間にわたり，ニポカリマブ投与による IgG の急速かつ持続的な低下が認められた 。初回の 30 mg/kg IV 投与後に血清中 IgG 濃度は速やかに低下し，Week 2 の 2 回目投与前のベースラインからの IgG 変化率［中央値 (四分位範囲)］は- 72.0 (- 73.1; - 70.2) %であった。Week 2 の 15 mg/kg Q2W IV 投与開始以降 Week 24 まで，持続的な血清中 IgG 濃度のベースラインからの低下が認められた。Week 24 までの IgG 変化率の平均値 (SD) は- 69.0 (7.6)%，95% CI の下限- 73.3 及び上限 - 62.8%であった。95% CI の上限は 0%未満であったことから，青年期 gMG 患者へのニポカリマブ IV 投与により，血清中 IgG 濃度が統計学的に有意に低下したと結論できる。Week 24 の投与前（最小値）の IgG 変化率［中央値 (四分位範囲)］は- 69.9 (- 73.3; - 62.8) %であり，成人 gMG 患者の第 3 相試験試験（M281-011）において認められた二重

盲検期 Week 24 の IgG 変化率［- 68.8 (- 75.3; - 62.2)］%（2.7.2.2.5.1 項）と同程度であった。ニポカリマブ投与下での IgG 評価用検体が 1 つ以上得られた 5 例中，実薬投与期において，いずれかの時点で 1 回でも 1 g/L 以下になった症例数は 1 例だった。なお，青年期 gMG 患者を対象とした母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーションの結果を 2.7.2.3.12 項に示す。



%CFB=percent change from baseline; AT=active treatment; IgG=immunoglobin G; IQ=interquartile; IQR=IQ range; PD=pharmacodynamic(s).
At each time point, the error bars represent the first and third quartile.
All PD samples were predose.
Source: 80202135MYG2001/CSR/Fig3

図 2.7.2-20 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 IgG 変化率の時間推移（中央値±四分位範囲，PD 解析対象集団，MYG2001 試験）

また，LTE 期において，30 mg/kg Q4W IV 投与に変更した青年期 gMG 患者は 5 例中 3 例であった。得られた Q4W 投与時の IgG 変化率のデータは限られるが，各被験者個別値の経時変化から，当該 3 例においても，成人 gMG 患者と同様に，15 mg/kg Q2W から 30 mg/kg Q4W 投与に変更した後，IgG 変化率が小さくなる傾向がおおむね認められた（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-13 ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W IV から 30 mg/kg Q4W IV 投与に変更したときの IgG 変化率（個別値，MYG2001 試験）

Endpoints		IgG % change from baseline (%)		
		Subject 1	Subject 2	Subject 3
15mg/kg_q2w[a] (before change)	Pre 3	-64.6	-78.6	-49.9
	Pre 2	-76.2	-78.7	-62.9
	Pre 1	-73.3	-78.2	-60.2
30 mg/kg_q4w	Visit 1	-40.5	-71.0	-43.6
	Visit 2	NA	-72.0	-38.1

a Pre 1, Pre 2 and Pre 3: Respectively, the first, second and third prior visit before the first visit where nipocalimab dose regimen was changed to 30 mg/kg Q4W.

2.7.2.2.7 その他の疾患における試験

2.7.2.2.7.1 MOM-M281-003

表題

胎児及び新生児の重度の HDFN リスクを有する妊婦に投与したときのニポカリマブの安全性，有効性，PK 及び PD を評価する第 2 相，単群，多施設共同，非盲検試験

主目的

重度の HDFN リスクを有する妊婦にニポカリマブを投与したときの母親及び新生児/乳児における安全性を評価すること，及び在胎期間 32 週以降に生児を出産し，妊娠期間全体を通じて IUT を投与しなかった被験者の割合を指標としてニポカリマブの有効性を評価することであった。

試験対象及び試験デザイン

本試験には 13 例の被験者を組み入れ，GA Week 8 からベースライン［GA Week 14（±6 日）］の 1 日前までに被験者のスクリーニングを実施した。なお，ベースライン日は，母体から胎盤移行した IgG が胎児性貧血のリスクとなるレベルに達すると一般的に考えられている時点より前の時点を設定した。登録した被験者に，ベースライン日から GA Week 35 まで，ニポカリマブ 30 mg/kg BLW（ベースラインの体重に基づく投与量を投与），45 mg/kg BLW 及び 45 mg/kg TAW（各来院時に測定した体重に基づく投与量を投与）を QW で IV 投与した。GA Week 14（±6 日）から GA Week 36 まで，ドップラー超音波検査を用いて中大脳動脈の最大収縮期速度を週 1 回評価し，胎児の貧血をモニタリングした。母親被験者に対して，出産後の安全性並びに IgG，抗ニポカリマブ抗体及び FcRn RO のレベルを 24 週間モニタリングした。早期投与中止に至った被験者は，ニポカリマブの最終投与後 2 週間以内に EOT 評価を実施し，安全性追跡調査を継続した。新生児/乳児の追跡調査期間は 96 週間とした。

結果

被験者の内訳及び背景

被験者の大部分は白人であった（92.3%）。被験者の年齢［中央値（範囲）］は 37.0 (28 ~ 43) 歳であり，BMI［平均値（SD）］は 26.4 (6.2) kg/m^2 であった。被験者はオーストラリア，ベルギー，ドイツ，オランダ，スウェーデン，英国，米国で登録された。

薬物動態

- GA Week 14～35 まで，母親被験者の血清中ニポカリマブ濃度は，ニポカリマブ 45 mg/kg BLW 群及び 45 mg/kg TAW 群の方が，30 mg/kg BLW 群よりも高かった。血清中ニポカリマブ濃度（中央値）は， 45 mg/kg 投与群で妊娠後期に向けて高くなり，かつばらつきが小さくなる傾向が認められた。
- 出生時の母親被験者の血清中ニポカリマブ濃度（中央値）は，午前中にニポカリマブ投与を受け同日内に出産した 1 例を除き，概して検出下限未満又は検出下限に近かった。出産後最初の PK 評価時点である出産後 Week 4 においては，すべての母親被験者で血清中にニポカリマブは検出されなかった。

- 出生時（Day 0）の新生児においては，母親被験者へのニポカリマブ最終投与（30～45 mg/kg BLW 群： 30 mg/kg で投与開始後 45 mg/kg に変更）から 8 日後に出生した新生児 1 例で血清中にニポカリマブが検出されたが（0.7 µg/mL），それ以外の新生児では検出されなかった。血清中ニポカリマブ濃度が検出された 1 例において，出生時点に完全な RO は認められず，また IgG 濃度測定値は，他の新生児と同程度であったことを考慮すると，検出された血清中のニポカリマブに基づく臨床的意義はないと考えられた。他の用量群では血清中においてニポカリマブは検出されなかった。出生後最初の PK 評価時点である出生後 Week 4 までに，すべての新生児において血清中にニポカリマブは検出されなかった。
- 初乳検体 7 検体中 3 検体，及び母乳検体 9 検体中 7 検体で，ニポカリマブは検出されなかった。初乳又は乳汁検体の計 6 検体でニポカリマブが検出され，うち 5 検体のニポカリマブ濃度は薬力学的作用の閾値（10 µg/mL）を下回っていた。ニポカリマブ投与後 1 日内に出産した母親被験者 1 例の初乳検体中のニポカリマブ濃度は 68.4 µg/mL であったが，授乳中の新生児において出生後 Week 1 の血清中ニポカリマブ濃度が LLOQ 未満であったこと，及び各測定時点の IgG 濃度が新生児の週齢における正常値の範囲であったことから，臨床的に意義はないと判断された。全体として，被験者数が少ないため，初乳及び乳汁中に検出されたニポカリマブの臨床的影響を明確に結論づけることはできなかった。

薬力学（母親被験者）

- ニポカリマブ投与開始後，母親被験者において速やかに RO が上昇し，同種抗体価を含む血清中 IgG の低下が認められ，作用機序に基づく PD が観察された。
- 全投与群において， GA Week 16 及び 18 における IgG のベースラインからの変化率（中央値）は，それぞれ約- 80%及び- 85%であった。ニポカリマブ最終投与後 7～10 週間以内に，母親被験者の血清中 IgG 濃度は基準範囲に達し，約 11~32 週間までにベースライン（GA Week 14）のレベルに回復した。
- 母親被験者における GA Week 16 及び Week 18 の同種抗体価は，IgG と同様に，GA Week 14（ベースライン）と比較して， 4～32 倍の低下を示し，休薬後に上昇した。

（RO については 2.7.2.4.2.1 項参照のこと）

薬力学（新生児/乳児）

- 出生時の臍帯血中 IgG 濃度は，出生時に採取された新生児 10 例中 9 例で正常値未満であった。出生後 2～3 週間以内に新生児 7 例中 6 例の IgG 濃度が，IVIg での免疫グロブリン補充を判断する基準値［治験実施計画書での規定：200 mg/dL（2 g/L）］を下回った。この 6 例の新生児のうち 5 例には IVIg PP（500 mg/kg）が全量投与された。Week 4～24 の間に生理的最下点となる従来の傾向がすべての新生児において観察され，Week 48 又は 96 に測定値が得られた 2 例の新生児では，最下点からの増加が認められた（1 例は年齢の正常範囲の上限を超え，1 例は年齢の正常範囲の下限をわずかに下回った）。

（RO については 2.7.2.4.2.1 項参照のこと）

薬力学（新生児臍帯血又は IUT 臍帯穿刺と母親被験者での PD の比較）

- 新生児臍帯血（出産時）及び胎児検体（IUT での臍帯穿刺）中の同種抗体価は，ニポカリマブの最終投与を，それぞれ出産前 2～3 週又は IUT 前 7 日に受けた 8 例全ての被験者で，同時に採取した母親被験者の同種抗体価と比較して低かった。ニポカリマブ最終投与が検体採取よりも 4 週間以上前であった場合，母親被験者と新生児臍帯血（3 例中 3 例）又は胎児検体（4 例中 3 例）の同種抗体価は同程度であった。
- 新生児臍帯血（出産時）及び胎児検体（IUT での臍帯穿刺）での IgG 濃度が，母親被験者と比較して低かったのは，母親被験者が GA Week 35 まで投与を受けた後，出産の 2～3 日前に IVIg を補充した 7 例すべて，及び IUT の 7 日以内にニポカリマブ最終投与を受けた 3 例であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 一般的な薬物動態

2.7.2.3.1.1 全身曝露

健康被験者又は gMG 患者にニポカリマブ 0.3～60 mg/kg を単回 IV 投与したとき，C_{max} は用量に比例して増加し，AUC は用量比を上回って増加した。各試験で得られた曝露量に関する PK パラメータを表 2.7.2-14 に示す。

表 2.7.2-14 ニポカリマブを単回 IV 投与したときの全身曝露に関する PK パラメータの要約

Study ID	Dose Regimen	Summary Statistics	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg·h/mL)
Healthy Participants				
M281-001	0.3 mg/kg IV	N Geo Mean (range) Median	3 0.446 (0.428-0.461) NR	3 NR NR
	3 mg/kg IV	N Geo Mean (range) Median	3 53.8 (53.1-54.5) NR	3 940 (869-1085) NR
	10 mg/kg IV	N Geo Mean (range) Median	6 205 (189-248) NR	6 9,684 (8,150–11,666) NR
	30 mg/kg IV	N Geo Mean (range) Median	6 598 (539-658) NR	6 38,640 (30,971–48,174) NR
	60 mg/kg IV	N Geo Mean (range) Median	6 1,313 (1,155–1,535) NR	6 113,458 (93,692-142,133) NR
M281-010	10 mg/kg IV	N Geo Mean (Geo CV%) Median	6 185.1 (9.2) NR	6 6,644 (9.8) NR
	30 mg/kg IV	N Geo Mean (Geo CV%) Median	6 590.1 (10.6) NR	6 38,420 (11.3) NR
	60 mg/kg IV	N Geo Mean (Geo CV%) Median	6 1,329 (16.3) NR	6 111,700 (12.2) NR
EDI1001	300 mg IV	N Mean (SD) Median	6 105 (18.3) NR	6 2,619 (453) NR
	1200 mg IV	N Mean (SD) Median	6 398 (56.1) NR	6 19,777 (2787) NR
EDI1002	15 mg/kg IV	N Mean (SD) Median	10 337 (30.9) NR	9 17,574 (2,404) NR
	30 mg/kg IV	N Mean (SD) Median	10 814 (97.3) NR	9 60,220 (6901) NR

Study ID	Dose Regimen	Summary Statistics	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)
	45 mg/kg IV	N	10	9
		Mean (SD)	1,172 (115)	92,963 (9,023)
		Median	NR	NR
EDI1006	15 mg/kg IV [redacted]	N	37	37
		Mean (SD)	367 (44.6)	19,820 (3,956)
		Median	NR	NR
	15 mg/kg IV [redacted]	N	40	38
		Mean (SD)	354 (65.2)	18,540 (3,478)
		Median	NR	NR
	45 mg/kg IV [redacted]	N	40	33
		Mean (SD)	1,052 (128)	80,016 (16,739)
		Median	NR	NR
	45 mg/kg IV [redacted]	N	39	29
		Mean (SD)	1,063 (106)	79,796 (11,199)
		Median	NR	NR
Participants With gMG				
M281-004[a]	5 mg/kg IV	N	13	NR
		Mean (SD)	107.35 (39.826)	NR
		Median	113	NR
	30 mg/kg IV	N	12	NR
		Mean (SD)	708.07 (95.185)	NR
		Median	681	NR
	60 mg/kg IV (single)	N	13	NR
		Mean (SD)	1,739.93 (287.127)	NR
		Median	1,649	NR
	60 mg/kg IV	N	14	NR
		Mean (SD)	1,794.93 (1,308.695)	NR
		Median	1,614	NR
M281-011[a]	30 mg/kg IV	N	97	NR
		Mean (SD)	877.97 (178.343)	NR
		Median	864	NR
MYG2001 (Cohort 1)[a]	30 mg/kg IV	N	6	NR
		Mean (SD)	826.67 (204.213)	NR
		Median	757	NR

AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; Cmax=maximum observed concentration; CV=coefficient of variance; Geo.=geometric; gMG=generalized myasthenia gravis; ID=identification; IV=intravenous; N=sample size; NR=not reported; SD=standard deviation.

a C_{max} values for M281-004, M2821-011, and MYG2001 (Cohort 1) in participants with gMG were the C_{max} after the first dose.

Source: MOM-M281-001/CSR/Tab7; MOM-M281-010/CSR/Tab11-2; 80202135EDI1001/CSR/Tab11; 80202135EDI1002/CSR/Tab5; 80202135EDI1006/CSR/Tab6 and Tab8; MOM-M281-004/CSR/TPKCONC01; MOM-M281-011/CSR/TPKCONC01; 80202135MYG2001/CSR/TPKPD01

2.7.2.3.1.2 分布

ニポカリマブ IV 投与時の健康被験者における V_z（平均値）は約 0.477～3.09 L であったことから，ニポカリマブは主に循環器系に分布し，血管外の組織への分布は限られることが示唆された。

各第 1 相試験で得られた V_z を表 2.7.2-15 に示す（V_z の単位は M281-010 試験以外では L，M281-010 試験では L/kg で示す。M281-010 試験では，被験者の平均体重 58.67 kg に基づいて単位 L に換算すると，平均値は 1.53～2.02 L である）。

表 2.7.2-15 単回静脈内投与後のニポカリマブの分布パラメータの要約（第 1 相試験）

Study ID	Dose Regimen	Summary Statistics	V_z (L)
M281-001	0.3 mg/kg IV	N	3
		Mean (SD)	NR
		Median	NR
	3 mg/kg IV	N	3
		Mean (SD)	2.62 (0.846)
		Median	2.41
	10 mg/kg IV	N	5
		Mean (SD)	3.09 (0.715)
		Median	2.89
	30 mg/kg IV	N	6
		Mean (SD)	2.31 (0.614)
		Median	2.16
	60 mg/kg IV	N	6
		Mean (SD)	1.87 (0.671)
		Median	1.63
M281-010	10 mg/kg IV	N	6
		Mean (SD)	0.03450 (0.012284)[a]
		Median	0.03750[b]
	30 mg/kg IV	N	6
		Mean (SD)	0.02600 (0.0086397)[a]
		Median	0.02526[b]
	60 mg/kg IV	N	6
		Mean (SD)	0.03122 (0.0098164)[a]
		Median	0.03168[b]
EDI1001[b]	300 mg IV	N	6
		Mean (SD)	1.44 (1.02)
		Median	NR
	1200 mg IV	N	6
		Mean (SD)	0.672 (0.289)
		Median	NR
EDI1002	15 mg/kg IV	N	10
		Mean (SD)	1.11 (0.361)
		Median	NR
	30 mg/kg IV	N	9
		Mean (SD)	0.477 (0.159)
		Median	NR
	45 mg/kg IV	N	9
		Mean (SD)	0.671 (0.473)
		Median	NR
EDI1006	15 mg/kg IV [redacted]	N	37
		Mean (SD)	2.67 (2.25)
		Median	NR
	15 mg/kg IV [redacted]	N	38
		Mean (SD)	1.65 (1.66)
		Median	NR
	45 mg/kg IV [redacted]	N	33
		Mean (SD)	0.880 (0.805)
		Median	NR
	45 mg/kg IV [redacted]	N	29
		Mean (SD)	0.691 (0.477)
		Median	NR

Study ID	Dose Regimen	Summary Statistics	V_z (L)

CSR=clinical study report; ID=identification; IV=intravenous; N=sample size; SD=standard deviation; V_z=volume of distribution based on the terminal phase.

[a] Values for this study are presented in L/kg.

[b] V_{dz}=volume of distribution reported in this study as opposed to V_z.

Source: MOM-M281-001/CSR/Tab15.2.4-1; MOM-M281-010/CSR/Tab14.2.1.2; 80202135EDI1001/CSR/Tab11; 80202135EDI1002/CSR/Tab5; 80202135EDI1006/CSR/Tab6 and Tab8

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

代謝

ニポカリマブは完全ヒト型 IgG1λ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（Tabrizi 2006）。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。

消失

健康被験者にニポカリマブを IV 投与したときの CL（平均値，NCA 算出値）は約 0.032～0.241 L/h であり，最終消失相 $t_{1/2}$ の平均値は 7～40 時間であった。

各第 1 相試験で得られた $t_{1/2}$ 及び CL を表 2.7.2-16 に示す（CL の単位は M281-010 試験以外では L/h，M281-010 試験では L/h/kg で示す，M281-010 試験では，被験者の平均体重 58.67 kg に基づいて単位 L/h に換算すると，平均値は 0.032～0.089 L/h である）。

ニポカリマブの消失は，異化による線形消失経路と FcRn を介する非線形消失経路の 2 つ経路が寄与すると想定され，全体として非線形の濃度依存性のクリアランスを示す。母集団 PK 解析から，線形経路の CL は 0.692 L/day と推定されている。また 15 mg/kg Q2W 投与での定常状態到達後において，血清中ニポカリマブ濃度は投与終了後から約 2 日で C_{max} から 50%低下，約 6 日後には 97%低下すると予測される。血清中のニポカリマブが完全に消失するのは 15 及び 30 mg/kg で，それぞれ投与約 10.5 及び 13.4 日後と推定される（2.7.2.3.9 項）。

表 2.7.2-16 ニポカリマブ単回 IV 投与時の消失に関する PK パラメータの要約（第 1 相試験）

udy ID	Dose Regimen	Summary Statistics	$t_{1/2}$ (hour)	CL (L/hour)
M281-001[a]	0.3 mg/kg IV	N	3	3
		Mean (SD)	NR	NR
		Median	NR	NR
	3 mg/kg IV	N	3	3
		Geo Mean (range)	7.36 (5.61-11.9)	0.241 (0.0363)
		Median (range)	NR	0.235 (0.207-0.279)
	10 mg/kg IV	N	6	5
		Geo Mean (range)	23.8 (16.9-32.7)	0.0892 (0.0165)
		Median (range)	NR	0.0823 (0.0767-0.118)
	30 mg/kg IV	N	6	6
		Geo Mean (range)	30.5 (23.7-33.9)	0.0519 (0.00984)
		Median (range)	NR	0.0502 (0.0433-0.0707)
	60 mg/kg IV	N	6	6
		Geo Mean (range)	32.2 (17.9-43.4)	0.0393 (0.00946)
		Median (range)	NR	0.0384 (0.0278-0.0535)
M281-010[a]	10 mg/kg IV	N	6	6

udy ID	Dose Regimen	Summary Statistics	$t_{1/2}$ (hour)	CL (L/hour)
		Mean (SD)	16.093 (5.8547)	0.001511 (0.00015054)[b]
		Median (range)	18.191 (6.22-21.64)	0.001472 (0.00134-0.00174)[b]
	30 mg/kg IV	N	6	6
		Mean (SD)	24.164 (7.4723)	0.0007469 (0.000098046)[b]
		Median (range)	23.262 (17.08-32.39)	0.0007549 (0.000625-0.000853)[b]
	60 mg/kg IV	N	6	6
		Mean (SD)	39.656 (10.7973)	0.0005407 (0.000067106)[b]
		Median (range)	40.577 (22.04-55.44)	0.0005400 (0.000465-0.000649)[b]
EDI1001	300 mg IV	N	6	6
		Mean (SD)	8.07 (5.19)	0.117 (0.018)
		Median	NR	NR
	1200 mg IV	N	6	6
		Mean (SD)	7.74 (3.53)	0.062 (0.009)
		Median	NR	NR
EDI1002	15 mg/kg IV	N	10	10
		Mean (SD)	14.3 (5.0)	0.0549 (0.00621)
		Median	NR	NR
	30 mg/kg IV	N	9	9
		Mean (SD)	9.3 (3.4)	0.0360 (0.00515)
		Median	NR	NR
	45 mg/kg IV	N	9	9
		Mean (SD)	14.1 (8.6)	0.0317 (0.00404)
		Median	NR	NR
EDI1006	15 mg/kg IV [redacted]	N	37	37
		Mean (SD)	29.3 (24.2)	0.0627 (0.0158)
		Median	NR	NR
	15 mg/kg IV [redacted]	N	38	38
		Mean (SD)	18.3 (19.2)	0.0646 (0.0149)
		Median	NR	NR
	45 mg/kg IV [redacted]	N	33	33
		Mean (SD)	16.5 (19.1)	0.0417 (0.00778)
		Median	NR	NR
	45 mg/kg IV [redacted]	N	29	29
		Mean (SD)	11.5 (9.3)	0.0426 (0.00690)
		Median	NR	NR

CL=total systemic clearance; CSR=clinical study report; ID=identification; IV=intravenous; N=sample size; NR=not reported; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life.

[a] Studies conducted by MOMENTA may not report all values consistently with Johnson &Johnson reports.

[b] Values for this study are presented in L/hour/kg.

Source: MOM-M281-001/CSR/Tab7 and Tab15.2.4-1; MOM-M281-010/CSR/Tab14.2.1.2; 80202135EDI1001/CSR/Tab11; 80202135EDI1002/CSR/Tab5; 80202135EDI1006/CSR/Tab6 and Tab8

2.7.2.3.2 薬物相互作用

ニポカリマブは完全ヒト型 IgG1λモノクローナル抗体であることから，肝酵素による代謝が主要な消失経路であるとは考えにくく，ニポカリマブが CYP を介した薬物相互作用薬となる可能性及び被相互作用薬となる可能性は低い。

ニポカリマブの作用機序は FcRn の IgG 結合部位に結合して IgG のリサイクルを阻害することであり，IgG ベースのタンパク質医薬品又は Fc 融合タンパク質医薬品の PK に影響を及ぼす可能性があることから，健康被験者を対象に，フレマネズマブとの第 1 相 DDI 試験（M281-008,

2.7.2.2.3.1項）及びエタネルセプトとの第 1 相 DDI 試験（EDI1003 パート 1，2.7.2.2.3.2項）を実施した。これらの第 1 相試験では，ニポカリマブとの併用投与によりフレマネズマブの CL は一時的に増加し，全身曝露量が低下した。また，影響の程度は小さかったが，エタネルセプトについてもニポカリマブの併用投与により全身曝露量が低下した。臨床試験で観察されているニポカリマブの内因性 IgG 濃度の低下作用から予測されたとおり，ニポカリマブは IgG 抗体医薬品の曝露量を低下することが示された。

また，健康被験者を対象にニポカリマブの IgG 低下作用に対する HCQ の影響を第 1 相試験（EDI1003，パート 2）にて評価した。その結果，ニポカリマブの IgG 低下作用は HCQ の併用の有無によらず同程度であった（EDI1003 パート 2，2.7.2.2.3.2項）。

これまでに実施した健康被験者及び gMG 患者を対象とした第 1～3 相の臨床試験において，ニポカリマブ投与による血清アルブミン濃度の低下が認められた。第 3 相試験（M281-011）において，二重盲検期 Week 24 の血清中アルブミン濃度のベースラインからの低下率［平均（SD）］は，ニポカリマブ群で 7.2%（5.37%），プラセボ群で 2.1%（7.08%）であり，ニポカリマブ投与によるアルブミン濃度のわずかな低下が認められた。二重盲検期では基準値下限（33 g/L）を下回る低値及び顕著な低値（20 g/L 未満）は観察されず， OLE 期では顕著な低値（20 g/L 未満）は観察されなかった。（M5.3.5.1/M281-011/CSRAddendum1_AttTSFLABALB01z） 。なお，ニポカリマブによるアルブミン濃度の低下の機序は明らかになっていない。

血漿蛋白結合率が高く分布容積が小さい低分子薬，特に治療域が狭い薬剤（ワルファリンなど）の総濃度及び遊離型濃度に対する，ニポカリマブによるアルブミン濃度低下の影響を評価するため，PBPK モデル解析を実施した。PBPK モデル解析の結果，ワーストケースシナリオでアルブミンが 20 g/L に低下した場合においても，血漿蛋白結合率が高く分布容積が小さい低分子薬の遊離型濃度に臨床的に意義のある影響を及ぼすことはないと予測された（M5.3.3.5/PBPK 解析報告書）。

2.7.2.3.3 単回投与時の用量比例性

ニポカリマブ IV 投与後の C_{max} は用量に比例して増加したが，AUC は用量比を上回って増加する用量依存性を示し，標的介在性の薬物動態特性を示した［2.7.2.3.1.1項，並びに母集団 PK 解析における非線形 PK に関する考察（2.7.2.3.8項及び 2.7.2.3.9項）参照］。

2.7.2.3.4 単回及び反復投与時の薬物動態

ニポカリマブ反復 IV 投与後，定常状態における血清中ニポカリマブ濃度推移に，経時的な蓄積は認められず（2.7.2.2.4.1項及び 2.7.2.2.5.1項），15 mg/kg Q2W 反復 IV 投与時の薬物動態プロファイルは単回 IV 投与時と一致した（健康被験者：2.7.2.3.8項，gMG 患者：2.7.2.3.9項）。

2.7.2.3.5 健康被験者と gMG 患者の薬物動態及び薬力学比較

ニポカリマブの PK 及び PD の健康被験者と gMG 患者との比較は，第 1，2 及び 3 相試験データに基づく母集団 PK/PD 解析において評価した。

母集団 PK モデルにおいて集団の違い（健康被験者と gMG 患者）は，血清中ニポカリマブ濃度や RO に関連する PK モデルパラメータに対する共変量ではなかった。PK-IgG モデルでは，

IgG 濃度に関するパラメータ（IgG_0 及び K_{deg_IgG}）への統計学的に有意な影響が認められ，ベースライン時の血清中 IgG 濃度（IgG_0）は，gMG 患者の方が健康被験者よりも 21%低く，K_{deg_IgG} は gMG 患者と比較して健康被験者で 15.5%低値であったが，drug-effect パラメータには集団間の違いはなく，健康被験者と gMG 患者間でニポカリマブの IgG 低下効果（IgG 変化率）は同程度であった。さらに，フォレストプロットを用いて健康被験者と gMG 患者間で，IgG 変化率の各指標［投与前（最小値），最大値及び投与間隔平均］を探索的に比較した結果，いずれの指標についても， IgG 変化率の幾何平均比（健康被験者/gMG 患者）及びその 90% CI は 80～125%の範囲内であり，健康被験者と gMG 患者の間でニポカリマブの IgG 低下効果に意味のある差はないことが示された。

2.7.2.3.6 ニポカリマブの薬物動態及び薬力学の民族間比較

2.7.2.3.6.1 日本人と外国人の比較（健康被験者及び gMG 患者）

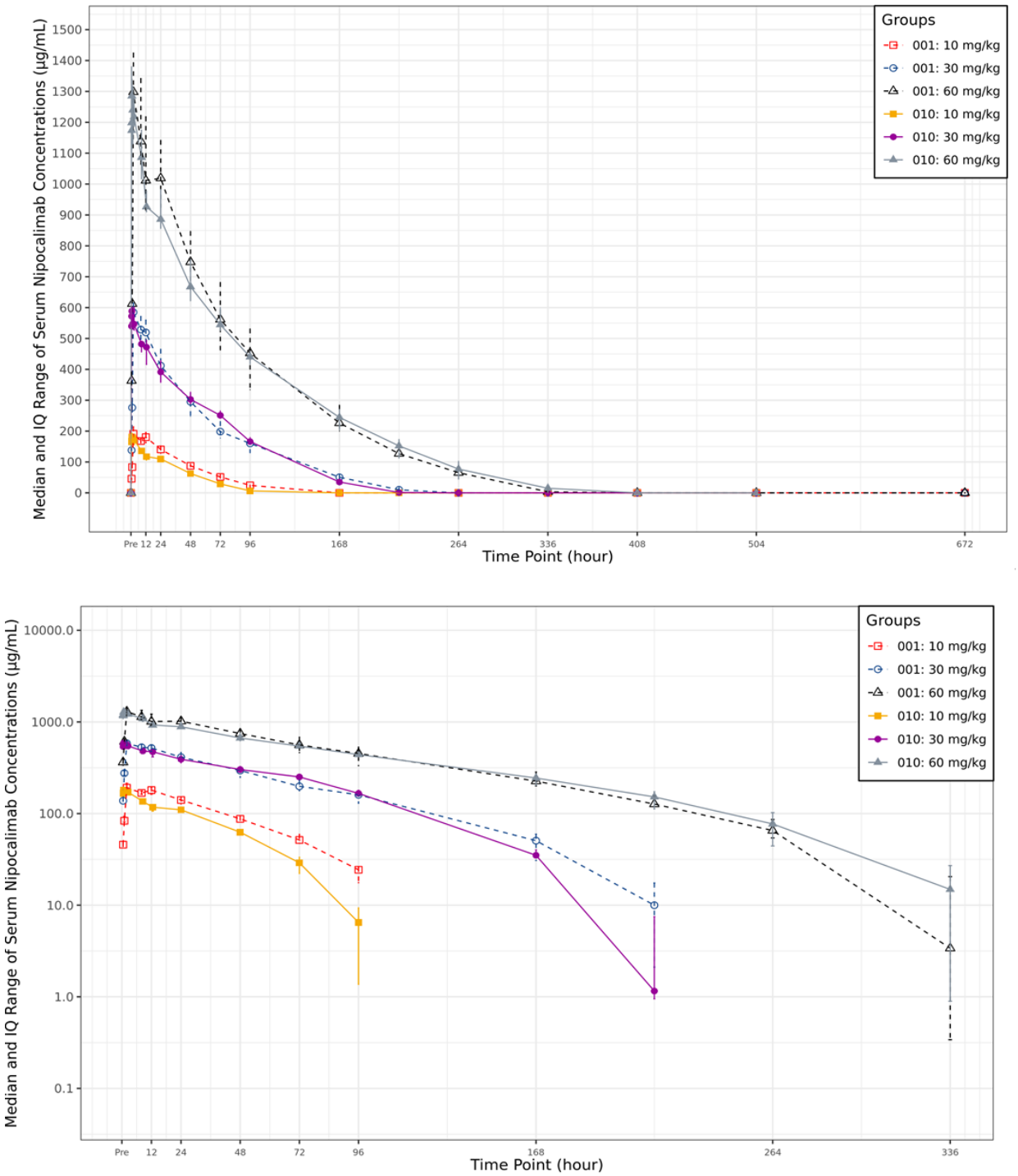
健康被験者（日本人 M281-010 試験，外国人 M281-001 試験），及び gMG 患者（M281-011 試験）から得られたデータを用いて，ニポカリマブ投与時の PK 及び PD を日本人と外国人で比較した（2.7.2.3.1.1(1)項及び 2.7.2.3.1.1(2)項）。その結果，健康被験者及び gMG 患者いずれにおいても，ニポカリマブ投与時の PK 及び PD に，日本人と外国人の間で臨床的に意義のある差異はないと考えられた。

(1) 健康被験者

ニポカリマブを 15，30 及び 60 mg/kg で投与したときの PK 及び PD を日本人健康成人被験者（M281-010 試験）及び外国人健康成人被験者（M281-001 試験）で比較した。なお，M281-001 試験と M281-010 試験では，同一製剤（[redacted]製造原薬及び製剤）を同一用量（10，30 及び 60 mg/kg）投与したときの同一の測定法での測定結果が得られていることから，当該試験間を比較した。

薬物動態

日本人及び外国人被験者におけるニポカリマブを 15，30 及び 60 mg/kg 投与後の血清中ニポカリマブ濃度推移を図 2.7.2-21 に示す。いずれの用量でも血清中ニポカリマブ濃度推移に日本人と外国人被験者の間で大きな違いはなかった。また各用量における PK パラメータ（C_{max}，AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$）も同程度の値であった（表 2.7.2-17）。



Source: M5.3.5.4_GPKCONC01JM010A), GPKCONC01JM010B

図 2.7.2-21 日本人（M281-010）と外国人（M281-001）の健康被験者にニポカリマブ 10，30 及び 60 mg/kg IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度推移の比較
（中央値±四分位範囲，上：普通軸，下：片対数軸）

表 2.7.2-17 日本人（M281-010）と外国人（M281-001）の健康被験者にニポカリマブ 10，30 及び 60 mg/kg IV 投与したときの PK パラメータの比較

PK parameters (mean[SD])	MOM-M281-010 (Japanese healthy participants)			MOM-M281-001 (non-Japanese healthy participants)		
	10 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg
N	6	6	6	6	6	6
C_{max} (µg/mL)	185.8 (17.201)	592.9 (63.584)	1344 (219.36)	206 (23.6)	600 (50.1)	1320 (152)
AUC_{inf} (h.µg/mL)	6670 (640.69)	38630 (4510.2)	112400 (13442)	9757 (1346)[a]	39213 (7351)	115288 (22528)
$t_{1/2}$ (h)	16.093 (5.8547)	24.164 (7.4723)	39.656 (10.7973)	24.4 (6.32)[a]	30.7 (3.90)	33.7 (10.3)

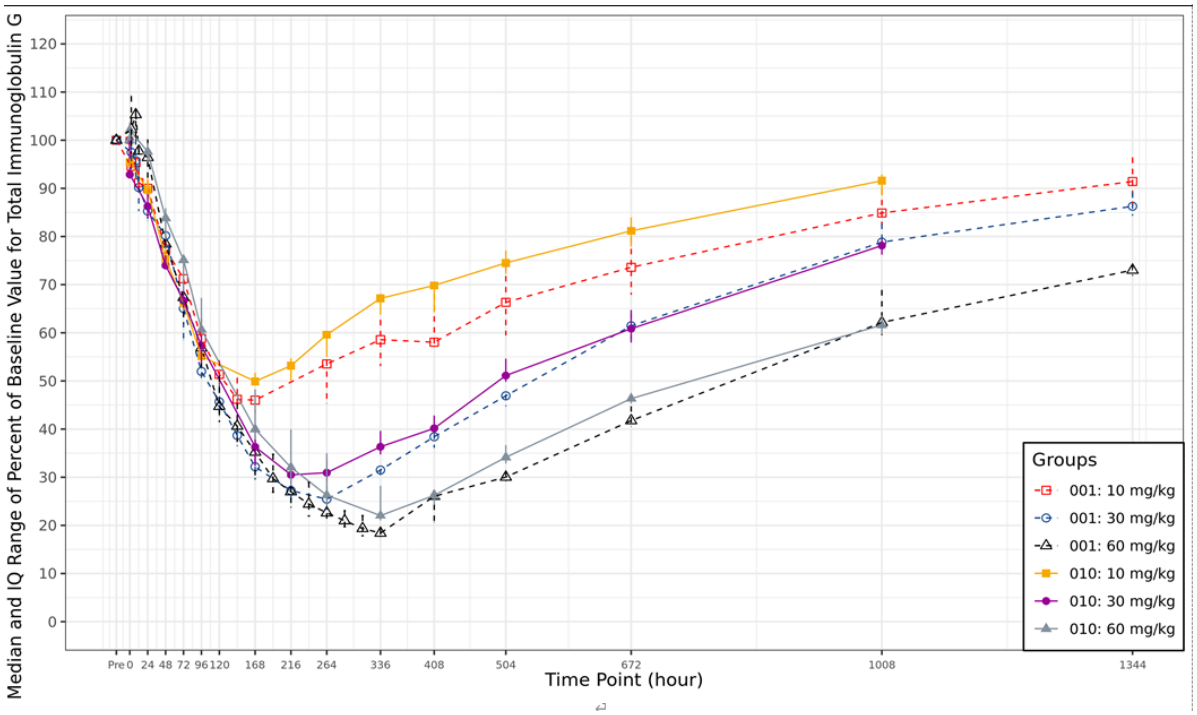
AUCinf=area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase; Cmax=maximum observed serum concentration; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; t1/2=half-life.
a N=5.
Source: MOM-M281-010/CSR/Tab14.2.1.2; MOM-M281-001/CSR Amendment 1/Tab15.2.4-1

薬力学 (IgG，IgG サブタイプ及びその他)

日本人と外国人健康被験者のベースラインにおける血清中総 IgG 濃度は，ぞれぞれ 10.2～12.6 g/L と 9.6～11.1 g/L であり同程度の値であった。ニポカリマブ投与後，日本人及び外国人健康被験者において血清中 IgG 濃度の用量依存的な低下が認められ，IgG 低下（ベースライン値に対する比率，% of baseline）推移に大きな違いは認められなかった（図 2.7.2-22）。各用量（10，30，60 mg/kg）での最大の IgG 低下（% of baseline）は，日本人及び外国人健康被験者でそれぞれ約 51，31，24%及び 45，26，20 %と各用量において同程度の値であった。また両集団のニポカリマブ投与後のベースラインへの回復プロファイルは同様であり，最も IgG 低下を維持した 60 mg/kg では Day 43 において，日本人及び外国人被験者ともにベースラインの約 64%に上昇した。

各 IgG サブクラスについても同様に，日本人及び外国人被験者においてほぼ用量依存的に低下し，いずれのサブクラスについても，低下の程度に大きな違いは認められなかった（外国人は% change from baseline で報告されたため，% change from baseline 値に 100 を足して，日本人の報告単位% of baseline に変換して比較）（表 2.7.2-18）。

ニポカリマブ投与後の IgA，IgE 及び IgM 濃度は，日本人及び外国人被験者ともに，おおむね安定しており，ニポカリマブによる低下は同様に認められなかった。



Source: Module M5.3.5.4_GPKCONC02JM010

図 2.7.2-22 日本人（M281-010）と外国人（M281-001）の健康被験者にニポカリマブ 10，30 及び 60 mg/kg IV 投与したときの IgG 変化率推移の比較

表 2.7.2-18 日本人（M281-010）と外国人（M281-001）の健康被験者にニポカリマブ 10，30 及び 60 mg/kg IV 投与したときの IgG 及び各 IgG サブクラスの変化（最大値）（% of baseline 又は% change from baseline）

%of BL or %change from BL[median (IQR)]	MOM-M281-010 (Japanese healthy participants)			MOM-M281-001 (non-Japanese healthy participants)		
	10 mg/kg IV	30 mg/kg IV	60 mg/kg IV	10 mg/kg IV	30 mg/kg IV	60 mg/kg IV
N	6	6	6	4-5	5	5
total IgG	50.8 [a]	31.2 [a]	23.8 [a]	46.0 [a]	25.4 [a]	18.5 [a]
IgG1	43.2 [a]	27.8 [a]	21.4 [a]	40.9 [b]	25.4 [b]	21.0 [b]
IgG2	59.6 [a]	40.2 [a]	33.3 [a]	56.0 [b]	50.3 [b]	35.5 [b]
IgG3	24.5 [a]	12.1 [a]	12.0 [a]	17.4 [b]	10.0 [b]	8.1 [b]
IgG4	47.0 [a]	32.4 [a]	31.1 [a]	45.5 [b]	35.7 [b]	32.5 [b]

a: % of baseline, b: data was reported as “% change from baseline” in CSR. These were converted to "% of baseline" by adding 100 for comparison.

<u>免疫原性</u>

2.7.2.4.1.7項参照。

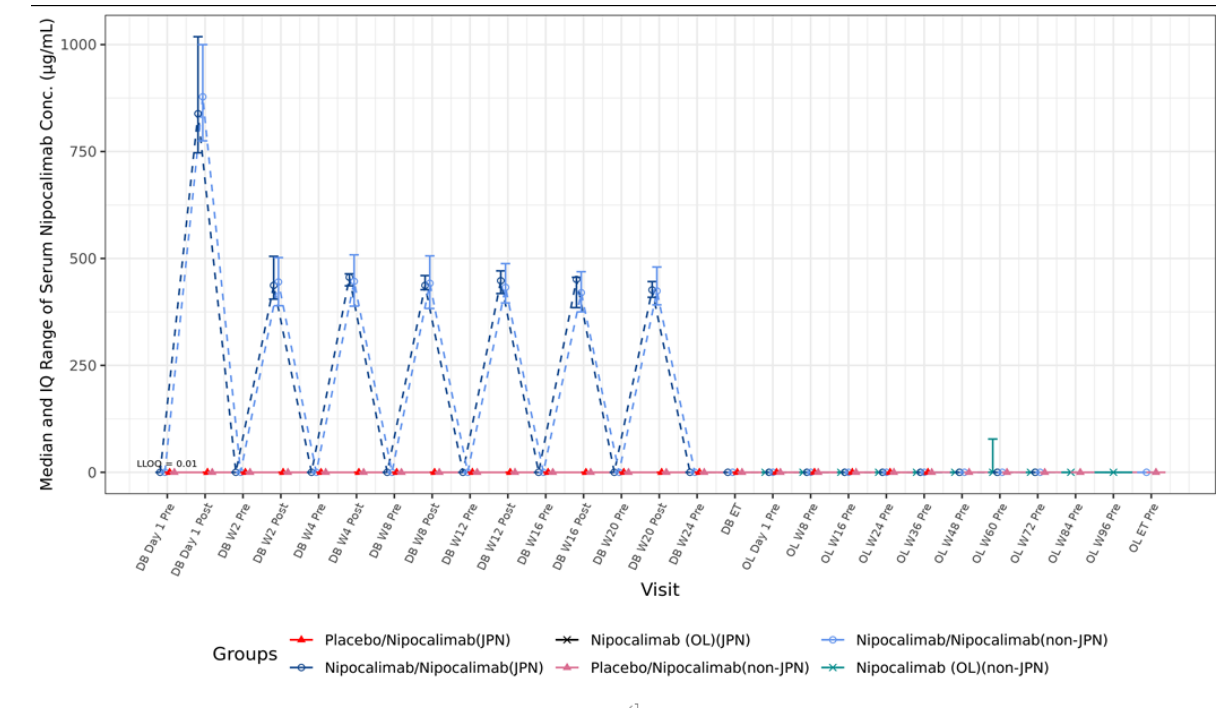
(2) gMG 患者

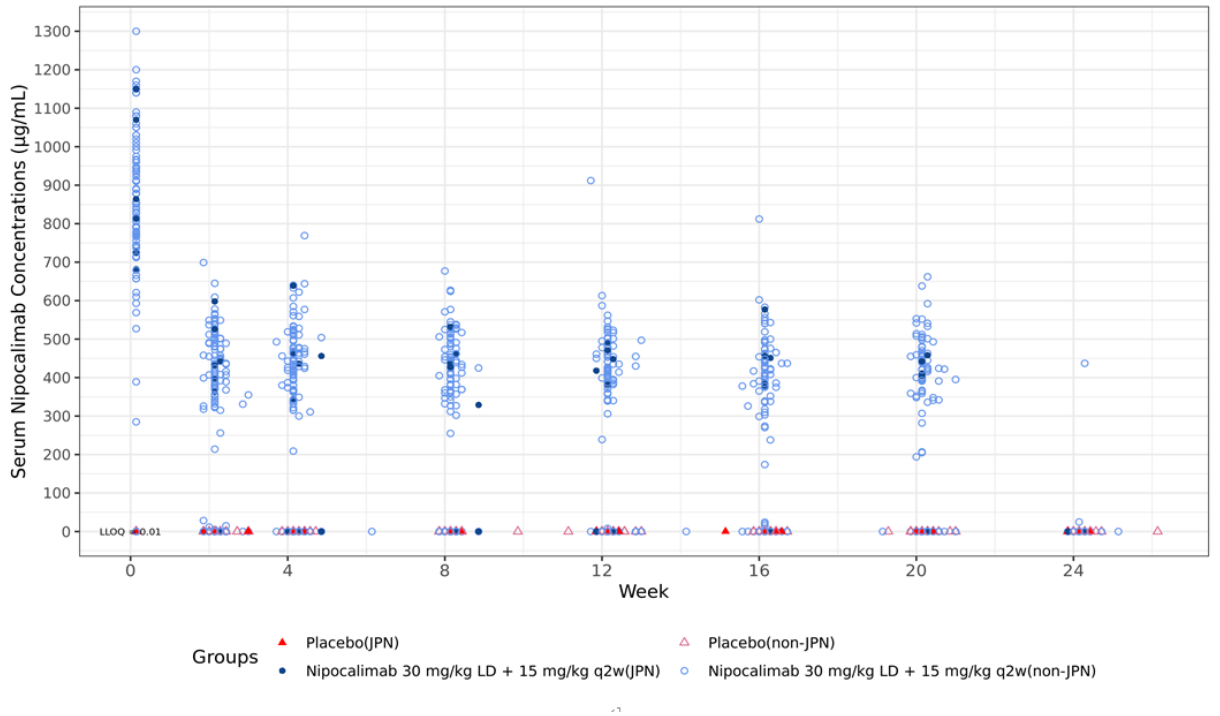
M281-011 試験には，血清自己抗体陽性及び陰性被験者合わせて日本人 17 例（ニポカリマブ群 6 例，プラセボ群 11 例）が組み入れられた。このうち血清自己抗体陽性患者は 12 例（ニポカリ

マブ群 3 例，プラセボ 9 例）であった。血清自己抗体陽性患者の内訳は，抗 AChR 抗体陽性 10 例（ニポカリマブ群：2 例，プラセボ群：8 例），抗 MuSK 抗体陽性 1 例（ニポカリマブ群），抗 LRP4 抗体陽性 1 例 （プラセボ群）であり，ほとんどが抗 AChR 抗体を有する gMG 患者であった。以下に示す日本人と外国人被験者の比較は，PK 及び PD（IgG 及び IgG サブクラス）については血清自己抗体陽性及び陰性の全集団で，抗 AChR 抗体価の比較は，抗 AChR 抗体陽性患者集団で行った。

薬物動態

ニポカリマブ 初回 30 mg/kg 投与後 15 mg/kg q2w 投与時の日本人と外国人被験者の血清中濃度推移（中央値±四分位範囲）及び個別値プロットを図 2.7.2-23 に示す。両集団において，トラフ濃度は LLOQ 未満（<0.01 μg/mL）であり， C_{eoi} については，投与期間を通じて，日本人と外国人被験者で同程度の値であった（表 2.7.2-19）。また，日本人被験者の個別値は外国人被験者の分布範囲内であり，両集団の血清中ニポカリマブ濃度に明らかな差異は認められなかった。





Source: M5.3.5.4_GPKCONC01BJ, GPKCONC08J

図 2.7.2-23 M281-011 試験における日本人と外国人 gMG 患者の
血清中ニポカリマブ濃度の比較（上：中央値±四分位範囲，下：個別値）

表 2.7.2-19 M281-011 試験における日本人と外国人 gMG 患者の血清中ニポカリマブ濃度の比較［C_{eoi}（IV 投与終了時濃度）及び C_{trough}（トラフ濃度）］

PK parameters (median[IQ range])	Japanese participants		non-Japanese participants	
	30 mg/kg IV (Day 1 45mins Post-Dose)	15 mg/kg IV (Week 20 45mins Post-Dose)	30 mg/kg IV (Day 1 45mins Post-Dose)	15 mg/kg IV (Week 20 45mins Post-Dose)
N	6	4	91	67
C_{eoi} (μg/mL)	838.5(725.0; 1070)	426.5 (407.5; 450.0)	878 (774; 1000)	424(391; 481)
	30 mg/kg IV (Week 2 predose)	15 mg/kg IV (Week 24 predose)	30 mg/kg IV (Week 2 predose)	15 mg/kg IV (Week 24 predose)
N	6	3	87	62
C_{trough} (μg/mL)	0.01675 (0.01480; 0.02270)	BQL	0.01770 (BQL; 0.02900)	BQL

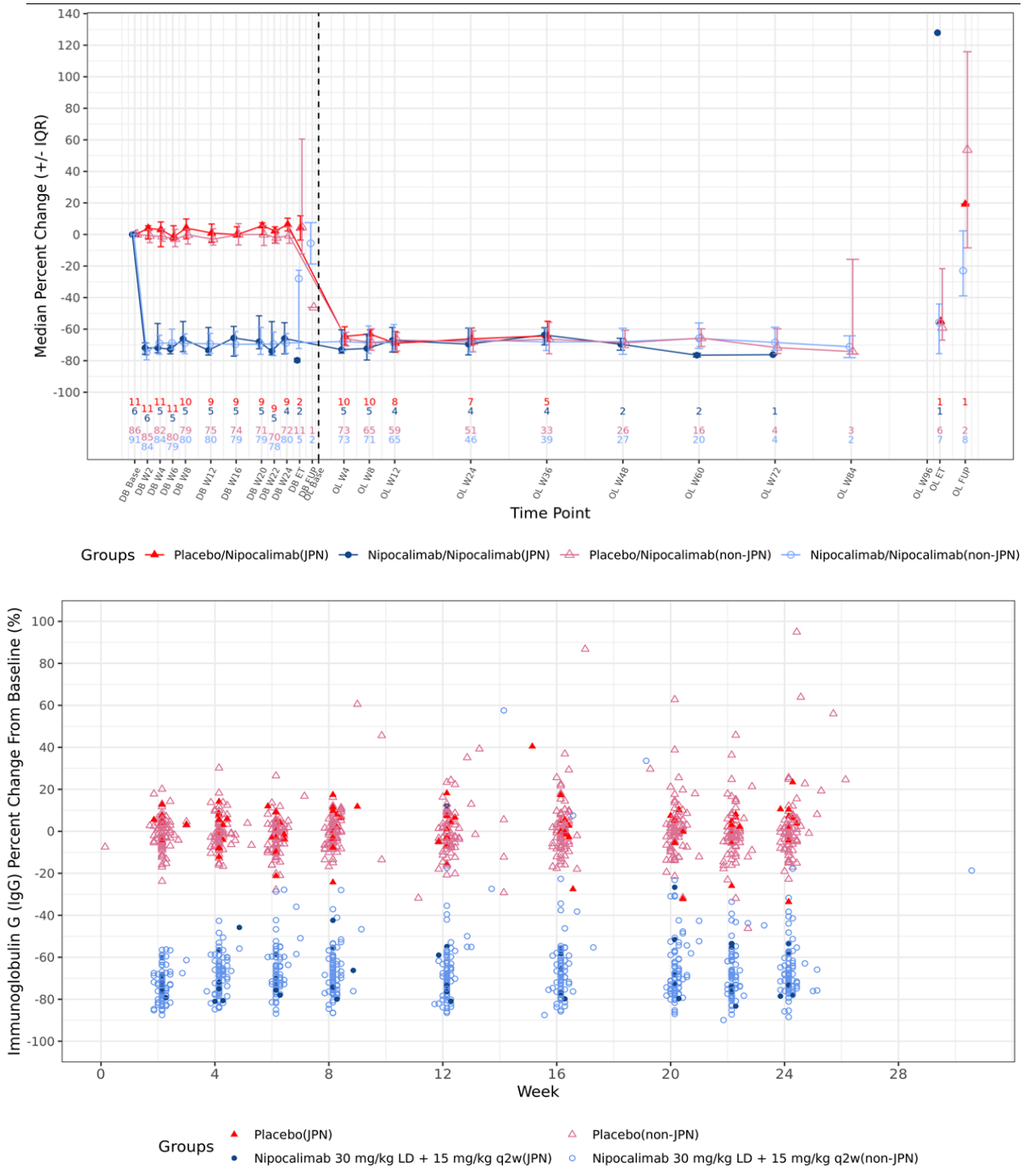
Source: M5.3.5.4_TPKCONC01J, TPKCONC01NJ

薬力学（IgG，IgG サブクラス，抗 AChR 抗体）

M281-011 試験の日本人及び外国人被験者における IgG 濃度のベースライン値［中央値（四分位範囲）］はニポカリマブ群では 11.4 (10.64; 11.83)g/L 及び 9.51 (7.32; 11.05)g/L，プラセボ群では 8.77 (6.88; 9.93)g/L 及び 9.24(7.35; 11.66) g/L であり，日本人と外国人被験者でベースラインの IgG 濃度に違いは認められなかった。ニポカリマブ 初回 30 mg/kg 投与後 15 mg/kg Q2W 投与時の日本人及び外国人被験者における IgG 変化率推移（中央値±四分位範囲）及び個別値プロットを図 2.7.2-24 に，集計を表 2.7.2-20 に示す。両集団において，ニポカリマブ投与後二重盲検期 Week 2 で IgG 変化率は最大値を示した。その後二重盲検期 Week 24 まで一貫した低下を示し，OLE 期 Week 24 まで IgG 変化率は維持された。日本人と外国人被験者の IgG 変化率の四分位範囲は，いずれの時点でもおおむね重なっていた。また，日本人被験者の個別値は外国人被験者の個別値の分布範囲内であった。IgG サブクラスについて，IgG3 及び IgG4 に比べて IgG1 及び IgG2 の変化率が大きくなる傾向は，両集団で共通して認められた。IgG と同様に，各 IgG サブクラスについても変化率の四分位範囲には大幅な重なりが認められた（表 2.7.2-20）。以上より，ニポカリマブによる IgG 及び各 IgG サブクラスの低下効果に，日本人と外国人被験者の間で明らかな差異はないものと考えられた。なお，プラセボ投与時の IgG 変化率は，日本人及び外国人被験者で- 1.50～6.25%及び- 3.00～0%といずれも大きな変動は認められなかった（M5.3.5.4/TPDIG01CJ, TPDIG01CJN）。

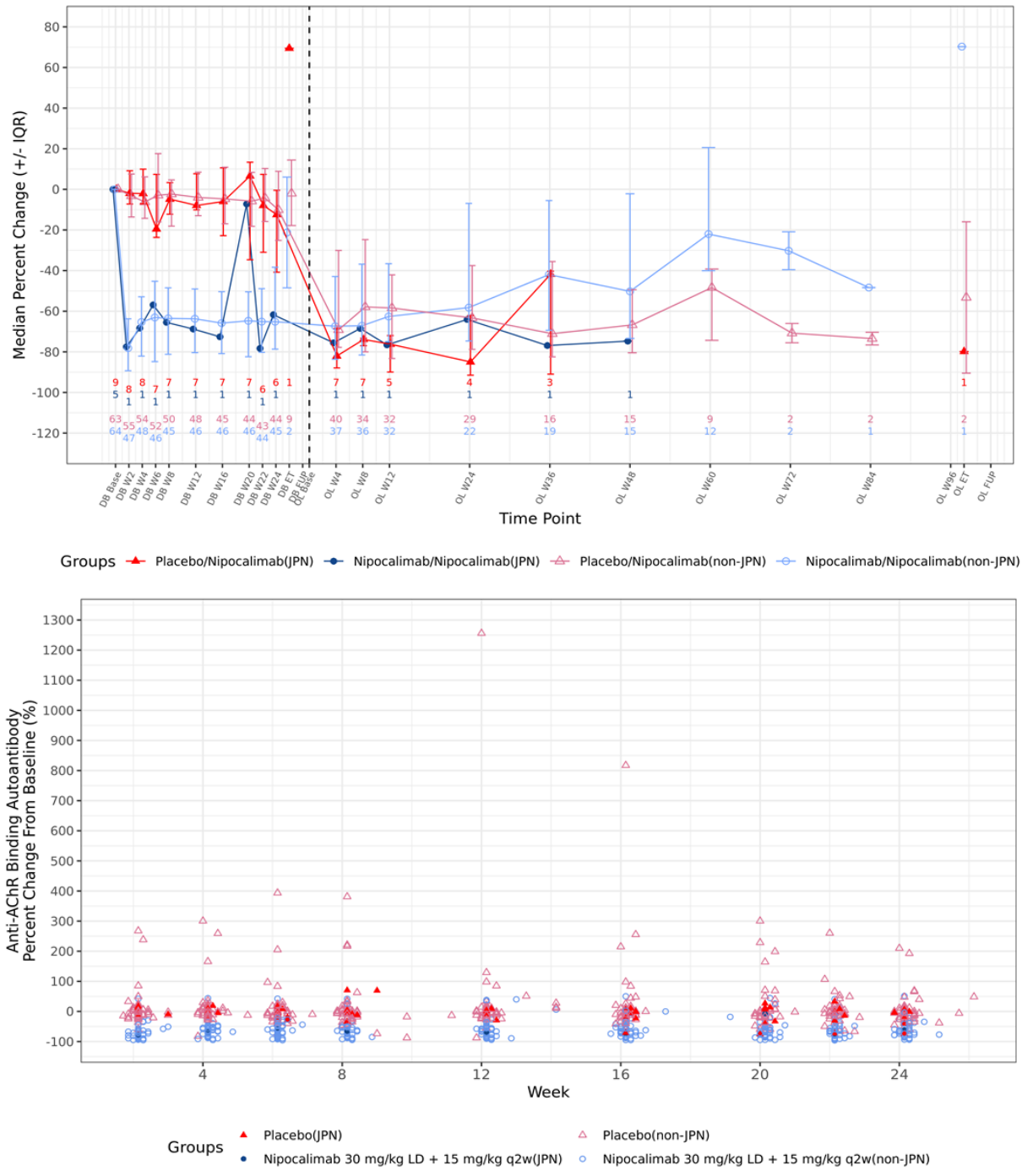
また，ニポカリマブ 初回 30 mg/kg 投与後 15 mg/kg Q2W 投与時の日本人及び外国人被験者の抗 AChR 抗体変化率推移（中央値±四分位範囲）及び個別値プロットを図 2.7.2-25 に，集計を表 2.7.2-20 に示す。ニポカリマブ投与後の抗 AChR 抗体価が得られた日本人被験者は 1 例であり，外国人被験者との比較には限界があった。日本人被験者 1 例から得られたニポカリマブ投与後の抗 AChR 抗体変化率推移は，外国人被験者の推移と大きく異ならなかった。なお，プラセボ投与時の抗 AChR 抗体変化率（中央値）は，日本人及び外国人被験者で- 19.49～6.56%及び- 10.06～

- 2.91%であり，両集団ともにプラセボ投与時の変化率のばらつきは IgG よりも抗 AChR 抗体で大きかった（M5.3.5.4/TPDIG10CJ, TPDIG10CJN）。



Source: M5.3.5.4_GPDIG01CJ, GPDIG11J

図 2.7.2-24 M281-011 試験における日本人と外国人被験者の IgG 変化率の比較
（上：中央値±四分位範囲，下：個別値）



Source: M5.3.5.4_GPDIG06CJ, GPDIG13J

図 2.7.2-25 M281-011 試験における日本人と外国人被験者の抗 AChR 抗体変化率の比較
（上：中央値±四分位範囲，下：個別値）

表 2.7.2-20 M281-011 試験における日本人と外国人被験者の IgG，各 IgG サブクラス及び抗 AChR 抗体変化率の比較

%change from BL [median (IQR)]	Japanese participants		non-Japanese participants	
Visit	**Week 2**	**Week 24**	**Week 2**	**Week 24**
N	6	4	69-84	65-80
total IgG	-71.90 (-75.99; -68.65)	-65.95 (-75.69; -55.95)	-74.81 (-79.46; -68.93)	-68.77 (-75.31; -62.85)
IgG1	-76.36 (-79.85; -71.49)	-64.73 (-72.45; -54.70)	-76.86 (-81.22; -72.12)	-67.48 (-71.79; -61.38)
IgG2	-74.37 (-75.13; -69.14)	-71.89 (-81.23; -61.40)	-71.27 (-76.09; -65.90)	-69.08 (-73.86; -62.41)
IgG3	-79.17 (-84.62; -66.67)	-59.34 (-61.54; -49.40)	-76.47 (-82.76; -70.59)	-56.25 (-63.16; -45.00)
IgG4	-67.03 (-70.97; -63.41)	-47.36 (-49.19; -42.74)	-66.67 (-71.43; -64.58)	-55.29 (-62.59; -45.45)
AntiAChR	-77.56 [a]	-61.72 [a]	-78.17 [b] (-89.31; -63.75)	-65.16[c] (-78.67; -38.35)

a: n=1，b: n=47，c:n=45
Source: M5.3.5.4_TPDIG01CJ, TPDIG01CJN, TPDIG10CJ, TPDIG10CJN

<u>免疫原性</u>

2.7.2.4.1.7項参照のこと。

(3) 母集団 PK/PD 解析

2.7.2.3.13項参照のこと。

2.7.2.3.6.2 その他の民族間比較

(1) 中国人と外国人の比較（健康被験者）

ニポカリマブを 15 及び 45 mg/kg で単回 IV 投与したときの PK 及び PD を中国人健康被験者（EDI1002 試験）と外国人（主に白人）健康被験者（EDI1006 試験）で比較した[1]。

ニポカリマブ 15 mg/kg 又は 45 mg/kg を単回 IV 投与したときの，平均血清中ニポカリマブ濃度推移は，中国人と外国人健康被験者で同様であり PK パラメータ（C_{max}，AUC_{inf}及び $t_{1/2}$）もおおむね同程度であった（図 2.7.2-26）。

また，血清中 IgG のベースラインからの変化率推移も両集団に大きな違いは認められず，特に最大値に達するまでの減少時期は各時点で四分位範囲には重なりが認められた。最大の IgG 変化率も同程度であった。中国人におけるベースラインへの回復が外国人よりも早い傾向が認められたが，EDI1002 試験の 1 コホートあたりの例数は少数であり（10 例/コホート），回復時期の IgG 変化率の個体間変動が大きかったため，認められた違いについては慎重に解釈する必要がある（図 2.7.2-26）。

[1] EDI1002 試験と EDI1006 試験では，同一製剤（[redacted]製造原薬及び製剤）を同一用量（15 及び 45 mg/kg）投与したときの同一測定法での測定結果が得られているため，当該試験を比較した。

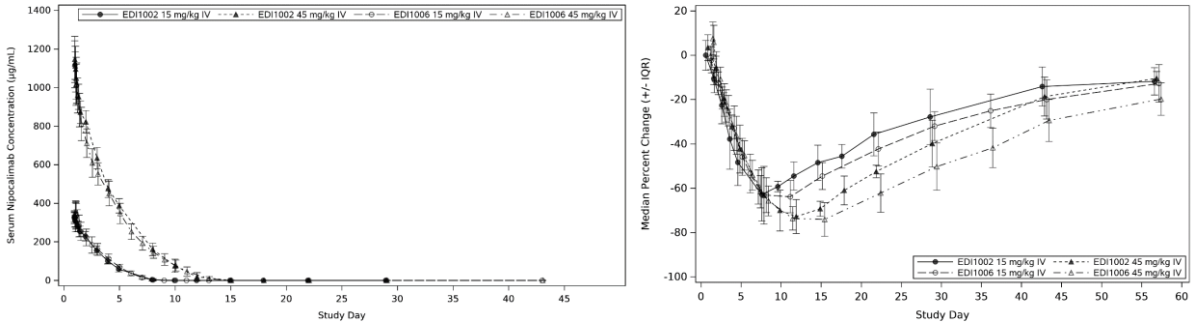


図 2.7.2-26 中国人（EDI1002）及び外国人（EDI1006）の健康被験者にニポカリマブを単回 IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度推移（µg/mL，平均値±SD，左）及び IgG 変化率推移（中央値±四分位範囲，右）の比較

(2) 地域（東アジア，US と EU 及び ROW）間の比較

M281-011 試験では，血清中ニポカリマブ濃度及び IgG の低下について，東アジア，US 及び EU 並びに ROW 間で比較した（詳細は 2.7.2.2.5.1 項参照）。その結果，東アジア集団の投与後の血清中ニポカリマブ濃度の中央値は US 及び EU 並びに ROW と比較して，低値を示す傾向が認められたが，四分位範囲には大きな重なりが認められた。IgG のベースラインからの変化率の中央値についても，東アジア集団で低値を示す傾向が認められたが，四分位範囲には大きな重なりが認められた（M5.3.5.1/M281-011 CSR/TPKPD05, TPDIG06a,b,c）。以上より，ニポカリマブの PK 及び PD に地域間での明確な違いは示唆されなかった。

2.7.2.3.7 血清自己抗体陽性被験者と陰性被験者の薬物動態及び薬力学比較

M281-011 試験で得られた gMG 患者にニポカリマブを投与したときの PK 及び PD を，血清自己抗体陽性患者と陰性患者で比較した。なお，母集団 PK/PD 解析での共変量解析結果は 2.7.2.3.13 項参照のこと。

ニポカリマブ初回 30 mg/kg 投与後 15 mg/kg q2w 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度推移は，投与期間にわたり血清自己抗体陽性と陰性患者集団の間で大きな違いは認められなかった（M5.3.5.1/M281-011 CSR/GPKCONC05B）。

血清自己抗体陽性及び陰性患者の IgG 濃度のベースライン値［中央値（四分位範囲）］はそれぞれ，ニポカリマブ群で 9.55 (7.72; 11.20)及び 9.12 (6.50; 10.90) g/L，プラセボ群で 9.46 (7.54; 12.36)及び 7.75 (5.97; 9.18) g/L であり，血清自己抗体陽性患者と陰性患者で違いは認められなかった。ニポカリマブ投与後のベースラインからの IgG 変化率（中央値及び四分位範囲）は，両集団とも二重盲検期 Week 2 で最大値を示した後，二重盲検期 Week 24 まで一貫した低下を示した。投与期間にわたり，血清自己抗体陽性患者に比べて，血清自己抗体陰性患者で約 5%程度大きな変化率を示した（陽性患者：Week 2 に - 74% を示し，以降約- 68～- 69%，陰性患者：Week 2 に- 77%を示し，以降約- 73%～- 75%， M5.3.5.1/M281-011 CSR/TPDIG04C 及び表 2.7.2-21）が，四分位範囲には両者で大きな重なりが認められた。各 IgG サブクラスについて，IgG3 及び IgG4 に比べて IgG1 及び IgG2 の変化率が大きくなる傾向は，両集団で共通して認められた。各 IgG サブクラスの変化率は，IgG 変化率同様に，血清自己抗体陰性患者で，血清自己抗体陽性患者より

もやや大きな変化率を示したが，四分位範囲には大幅な重なりが認められた（M5.3.5.4/TPDIG04CSUB 及び表 2.7.2-21）。

これらのことからニポカリマブの IgG 及び各 IgG サブクラスの低下効果に，血清自己抗体陽性と陰性患者で明らかな差異はないことが示された。

表 2.7.2-21 M281-011 試験における血清自己抗体陽性患者と陰性患者の IgG，各 IgG サブクラス変化率の比較

% change from BL (%) [median (IQR)]	Seropositive		Seronegative	
Visit	**Week 2**	**Week 24**	**Week 2**	**Week 24**
N	56 - 71	54 - 68	18 - 19	15 - 16
total IgG	-74.05 (-78.13; -68.03)	-67.91 (-73.92; -59.50)	-77.03 (-81.08; -72.31)	-73.96 (-76.83; -68.09)
IgG1	-75.20 (-80.92; -71.49)	-64.85 (-71.45; -58.71)	-78.87 (-81.28; -74.94)	-70.70 (-73.01; -67.70)
IgG2	-69.57 (-75.00; -65.75)	-67.05 (-72.57; -60.99)	-74.81 (-76.69; -71.39)	-72.30 (-76.92; -68.14)
IgG3	-75.24 (-82.76; -68.00)	-55.00 (-61.90; -44.44)	-80.38 (-83.33; -76.47)	-61.54 (-64.71; -52.94)
IgG4	-65.50 (-68.72; -61.24)	-53.95 (-60.00; -44.36)	-74.49 (-76.92; -69.01)	-59.26 (-67.35; -45.83)

Source: M5.3.5.1.2_CSR_TPDIG04C, M5.3.5.4_TPDIG04CSUB

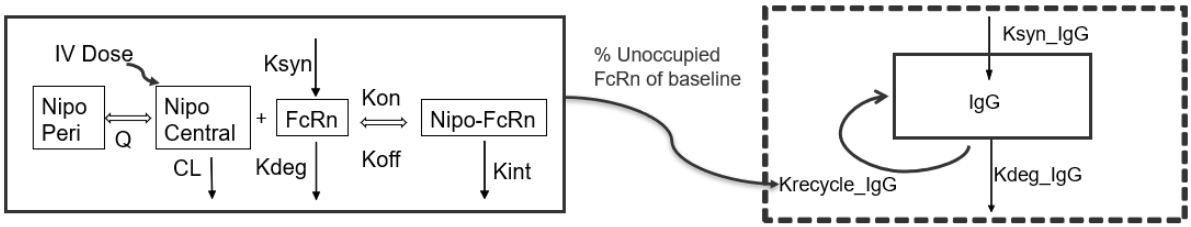
2.7.2.3.8 健康被験者を対象とした母集団薬物動態，薬物動態/薬力学解析

母集団 PK 解析及び PK/PD 解析を以下の目的で行った（M5.3.3.5/Phase 1 PPK Report）。

- 健康被験者にニポカリマブ IV 投与したときの PK 及び FcRn RO の特性を明らかにする
- 健康被験者にニポカリマブ IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度と血清中 IgG 濃度の経時変化の関係を探索的に検討する
- 構築したモデルにて，ニポカリマブを QW 又は Q2W にて IV 投与したときの定常状態における血清中ニポカリマブ濃度，RO 及び IgG の経時変化をシミュレーションする

健康被験者対象の第 1 相試験 4 試験（M281-001，M281-007，M281-010 及び EDI1001）から得られた統合データに基づき母集団 PK 解析及び PK/PD 解析を実施した。血清中ニポカリマブ濃度及び血清中 IgG 濃度に加えて，非占有 FcRn の割合のデータが得られたため，RO プロファイルについても評価した。完全な FcRn 結合飽和（完全 RO）は 90%以上占有と定義した（2.7.2.4.2.1 項）。

母集団 PK モデルは，血清中ニポカリマブ濃度と RO の経時変化を同時に特徴付け，また線形の消失経路と非線形の FcRn 標的介在性の消失経路を有する 2 コンパートメントの QSS TMDD モデルとした（図 2.7.2-27）。



CL=central compartment clearance; FcRn=neonatal Fc receptors; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; Kdeg=degradation rate of FcRn receptor; Kdeg_IgG=degradation rate of IgG without FcRn-mediated recycling; Kint=internalization (elimination of complex) rate constant; Koff=dissociation rate constant; Kon=binding rate constant; Krecycle_IgG=FcRn-mediated recycling rate when free FcRn is fully available at time 0; Ksyn=synthesis rate of FcRn; Ksyn_IgG=synthesis rate of IgG; Nipo=nipocalimab; PD=pharmacodynamic(s); peri=peripheral; PK=pharmacokinetic(s); Q=intercompartmental flow; RO=receptor occupancy.
Source: Phase 1 PPK Report/Fig7

図 2.7.2-27 母集団 PK/PD モデルの構造（第 1 相モデル）

最終モデルの診断プロットから，構築した PK モデルは，健康被験者における投与量範囲（0.3～60 mg/kg 単回及び 15～30 mg/kg QW での IV 投与）での血清中ニポカリマブ濃度並びに非占有受容体（%）の経時変化及び変動を適切に記述することが示された。本モデルでは，CL 及び V_c 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。CL のアロメトリック指数は 0.75 に，V_c のアロメトリック指数は 1 に固定した母集団 PK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-22 に示す。なお，本モデルのパラメータ推定値は，V_c のアロメトリック指数を固定しない最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値（M5.3.3.5/Phase 1 PPK Report/TabES2）と同様であった。

血清中ニポカリマブ濃度の終末相 $t_{1/2}$ は，血清中ニポカリマブ濃度に依存して変化し，標的介在性の消失に基づき低濃度ではより速やかな消失を示すと予測された。

表 2.7.2-22 母集団 PK モデルのパラメータ推定値（run 876）

Parameter	Unit	Description	Population Estimate	RSE Population Estimate[a] (%)	IIV (CV%)	RSE IIV[a] (%)	SHR (%)
CL	L/day	linear clearance	0.690	3.0	21.5	9.7	20.1
V_c	L	volume of distribution of the central compartment	3.34	1.7	15.4	7.9	12.2
Q	L/day	intercompartmental flow	0.264	8.5			
V_p	L	volume of distribution of the peripheral compartment	0.724	6.4			
$R_{total,0}$	nmol/L	total receptor concentration at baseline	134	3.0	16.9	10.8	30.6
k_{ss}[b]	nmol/L	QSS constant for drug-receptor complex	41.3	13.2			
k_{int}	/day	internalization rate constant of drug-receptor complex	72.3	13.4			
k_{deg}	/day	degradation rate constant of the free receptors	1.3	FIX			
FR_R	fraction	maximal RO	0.947	0.2			
WT effect on CL	-	allometric exponent for body weight effect on CL	0.75	FIX			
WT effect on V_c	-	allometric exponent for body weight effect on V_c	1	FIX			
ADD1 RUV PK[c]	nmol/L	SD of additive RUV for PK, old assay	0.477	7.4			
ADD2 RUV PK[c]	nmol/L	SD of additive RUV for PK, new assay	0.0216	28.2			
PROP RUV PK	%	SD of proportional RUV for PK	9.44	3.1			
ADD RUV RO	%	SD of additive RUV for RO	3.14	4.7			
PROP RUV RO	%	SD of proportional RUV for RO	23.9	2.8			

ADD=additive; CV=coefficient of variation; IIV=interindividual variability; NONMEM=nonlinear mixed effects modeling; PK=pharmacokinetic(s); PROP=proportional; QSS=quasi-steady state; RO=receptor occupancy; RSE=relative standard error; RUV=residual unexplained variability; SD=standard deviation; SHR=shrinkage.

a SEs were computed using the R covariance matrix in NONMEM. RSE for IIV and residual errors are presented on SD scale.

b kss converted (ニポカリマブ molar weight 142,000 g/mol): 5.86 µg/mL.

c ADD1 RUV: old PK assay, not Study EDI1001; ADD2 RUV: new PK assay, Study EDI1001.
Additive residual errors for PK converted: 0.0677 µg/mL (not Study EDI1001) and 0.00307 µg/mL (Study EDI1001).

Source: Phase 1 PPK Report/TabES3

次に，ニポカリマブ IV 投与後の IgG の経時変化を記述する PK-IgG モデルを，逐次解析法にて構築した。血清中 IgG のターンオーバーの特徴を考慮した間接反応モデルとした。本モデルでは，ニポカリマブによる受容体占有が FcRn を介した IgG リサイクルを比例的に減少させると仮定しており，その結果として IgG の分解速度が上昇すると想定した。

最終モデルの診断プロットから，構築した PK-IgG モデルは，健康被験者における投与量範囲（0.3～60 mg/kg 単回及び 15～30 mg/kg QW での IV 投与）での血清中 IgG 濃度の経時変化及び変動を適切に記述することが示された。最終の PK-IgG モデルの IgG 関連モデルパラメータ推定値を M5.3.3.5/Phase 1 PPK Report/TableES4 に示す。

IgG の $t_{1/2}$ はニポカリマブ投与前（RO 0%）では 17.3 日であるが，ニポカリマブ投与により完全 RO を示しているときに 3.11 日まで短縮し，完全 RO 到達時の定常状態における最大の IgG 変化率は- 82.0%と推定された。

また，実測値を用いた探索的解析から，血清中ニポカリマブ濃度が 1 µg/mL 超のときに，完全 RO を示し，FcRn による IgG リサイクルがほぼ完全に阻害されることが示唆された。

血清中ニポカリマブ濃度推移のシミュレーションから，ニポカリマブを 15 mg/kg Q2W IV 投与したとき，投与後 1 週間は 1 µg/mL を超え，2 週目には BLQ になることが予測された。血清中ニポカリマブ濃度は投与間隔中 1 µg/mL 未満となる期間があり，この間部分的な RO となり，IgG リサイクルは部分的な阻害となるが，IgG のベースラインへの回復は緩徐であるため，2 週の投与間隔中，急激に IgG 低下効果が減弱することはなく，IgG 変化率の振幅が抑えられることが示された。ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W IV 投与時の定常状態におけるベースラインからの IgG 変化率（中央値）は，投与間隔平均 約- 71%，最大の変化率 約- 77%，最小（投与前）の変化率 約 - 62%と予測された。

2.7.2.3.9 成人 gMG 患者における母集団薬物動態解析

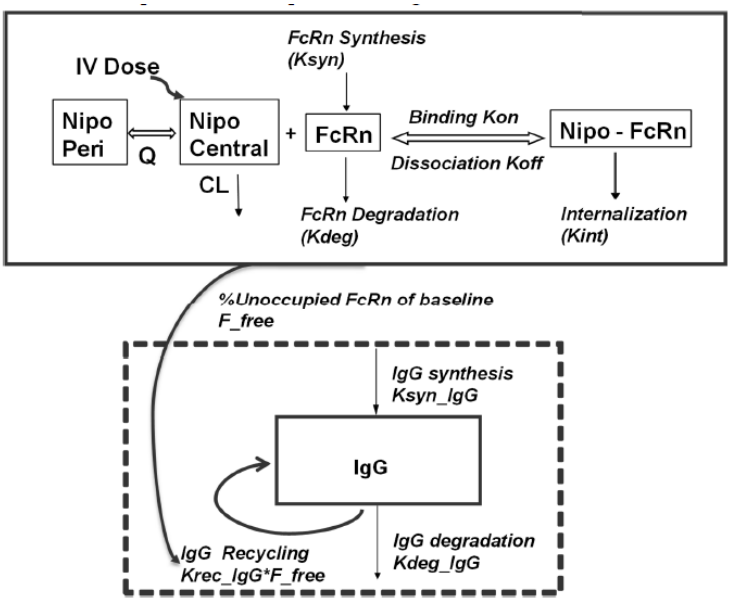
健康被験者の第 1 相試験 5 試験（M281-001，M281-007，M281-010，EDI1001，EDI1002），gMG 患者の第 2 相試験 1 試験（M281-004）及び第 3 相試験 1 試験（M281-011）のデータに基づき母集団 PK 解析を行った（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）。データが得られたニポカリマブ IV 投与量範囲は，0.3 mg/kg 単回投与から 60 mg/kg Q2W 投与であった。本解析には，277 例から得られた 3429 の血清中ニポカリマブ濃度データ及び 78 例から得られた 1247 の RO データが含まれた。

全体集団（健康被験者及び gMG 患者）のベースライン時の年齢 [中央値 (範囲)]は，44 (18～81) 歳，体重 [中央値 (範囲)]は 73.3(41～188) kg であり，全体集団の 57.0%が女性，52.7%が白人（ヒスパニック系又はラテン系以外），28.5%がアジア人であった。54.5% が gMG 患者であった。

健康被験者及び gMG 患者における血清中ニポカリマブ濃度及び RO の経時変化を記述する PK モデルは， M281-004 試験データに基づく非線形混合効果モデル （M5.3.3.5/Phase 2 Population PK-PD Report）[1] を M281-011 試験データを含むデータセットにて更新し構築した。最終の母集団 PK モデルは線形の消失経路及び FcRn 介在性の非線形の消失経路を有する 2 コンパートメント QSS 近似 TMDD モデルであり，末梢コンパートメントへは非特異的線形分布を仮定した。また本 PK モデルパラメータに対する，種々の内因性/外因性要因の影響を評価した。クリアランス（CL 及び Q）及び分布容積 （V_c及び V_p）にはアロメトリックスケーリングを用いた。

最終モデルの診断プロットから，構築した PK モデルにて，健康被験者及び gMG 患者にニポカリマブ IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度，RO の経時変化及び変動を定量的に説明可能であった。最終の母集団 PK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-23 に，モデル構造を図 2.7.2-28 に示す。

[1] 当該母集団解析（PK モデル，PK-IgG モデル）には，健康被験者の第 1 相試験 5 試験 (M281-001，M281-007，M281-010，EDI1001 及び EDI1002)及び第 2 相試験 1 試験 (M281-004)のデータが含まれた



Central=central compartment; CL=linear clearance; F_free=% unoccupied FcRn of baseline; FcRn=neonatal Fc receptors; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; Kdeg=degradation rate constant; kdeg_IgG=degradation rate constant of the IgG; Kint=internalization rate constant; koff=off-rate of ligand from receptor; kon=on-rate of receptor-ligand complex formation binding; Krec_IgG*F_free=recycling rate constant of free IgG; Ksyn=synthesis rate of FcRn; Ksyn_IgG=synthesis rate of IgG; Nipo=nipocalimab; Peri=peripheral compartment; PK=pharmacokinetic(s); Q=intercompartmental clearance.
Source: Phase 3 PPK Report/Fig1

図 2.7.2-28 母集団 PK/PD モデルの構造（第 3 相モデル）

表 2.7.2-23 gMG 患者における母集団 PK モデル，PK-IgG/抗 AChR モデル及び IgG-MG-ADL モデルのパラメータ推定値

		Final Model Parameters	
Parameter (Unit)	**Description**	**Estimate**	**IIV, CV%**
PK Model			
CL (L/d)[a]	Linear serum clearance	0.692	19.0
CL difference in Chinese (%)	Linear serum clearance difference in Chinese	-28	
V_c (L)[a]	Volume of the central compartment in Phase 3 study	2.41	14.7
V_c in Phase 1&2 (L)[a]	Volume of the central compartment in Phase 1&2 studies	3.17	-
V_c difference in Japanese (%)	Volume of the central compartment difference in Japanese	+14.0	
Q (L/d)[a]	Intercompartmental clearance	0.303	-
V_p (L)[a]	Volume of the peripheral compartment	0.759	-
FcRn0 (nmol/L)	Total (free) FcRn at baseline	134	15.4
FcRn0 in Chinese (nmol/L)	Total (free) FcRn at baseline in Chinese	214	
FR_{max} (-)[b]	Maximal fraction of FcRn bound to nipocalimab	0.974	-
K_{ss} (μg/mL)	Quasi-steady state constant for nipocalimab -FcRn complex	5.81	-
k_{int} (d^{-1})	Internalization rate constant for FcRn- nipocalimab complex	67.4	-
k_{deg} (d^{-1})	Degradation rate constant for FcRn	1.3 FIX	-
PK-IgG-Anti-AChR Model			
$IgG0_{gMG}$ (g/L)	IgG at baseline for participants with gMG	8.97	26.0
$IgG0_{hv}$ (g/L)	IgG at baseline for HV	11.4	26.0
$k_{deg_IgG_gMG}$ (d^{-1})	IgG degradation rate constant (without FcRn recycling)-gMG	0.252	19.2
$k_{deg_IgG_hv}$ (d^{-1})	IgG degradation rate constant (without FcRn recycling)-HV	0.213	19.2
K_{total} (d^{-1})	IgG degradation rate constant (with full FcRn recycling)	0.0394	-
IgG_{maxRed} (%)	Maximum IgG reduction (at full inhibition of FcRn recycling)	84.4	30.7
Slp_{aACHR_IGG}	Slope between anti-AChR CFB and IgG CFB	1.03	39.5
Int_{aACHR_IGG}	Intercept between anti-AChR CFB and IgG CFB	-0.0250	-
IgG-MG-ADL Model			
k_{e0} (d^{-1})	IgG effect compartment rate constant	0.118	-
S_{IgG} (points/10% IgG)	Slope between MG-ADL CFB and IgG reduction	-0.242	0.309[c]
E_{IgG}	Exponent of MG-ADL baseline effect on S_{IgG}	0.866	-
$IDec_{placebo}$ (points)	Initial placebo decrease in MG-ADL after start of treatment	-1.75	1.87[c]
E_{plc}	Exponent of MG-ADL baseline effect on IDecplacebo	1.01	-
$Slp_{placebo}$ (points/week)	Slope between MG-ADL and time (placebo effect)	-0.0508	0.0981[c]

AChR=acetylcholine receptor; CFB=change from baseline; CV=coefficient of variation; FcRn=neonatal Fc receptors; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=Immunoglobulin G; IIV=interindividual variability; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); QSS=quasi-steady state; RO=receptor occupancy; SD=standard deviation. Based on run019 (PK model), run021_igg (PK-IgG model), run001 (IgG-anti-AChR model) and run003b (IgG-MG-ADL model). CV% for IIV are computed as sqrt(exp(ω2)-1), unless otherwise indicated, footnote c.

a Allometrically scaled parameters: clearance and volume of distribution parameters were allometrically scaled with the reference body weight of 75 kg using exponents of 0.75 and 1.00, respectively.

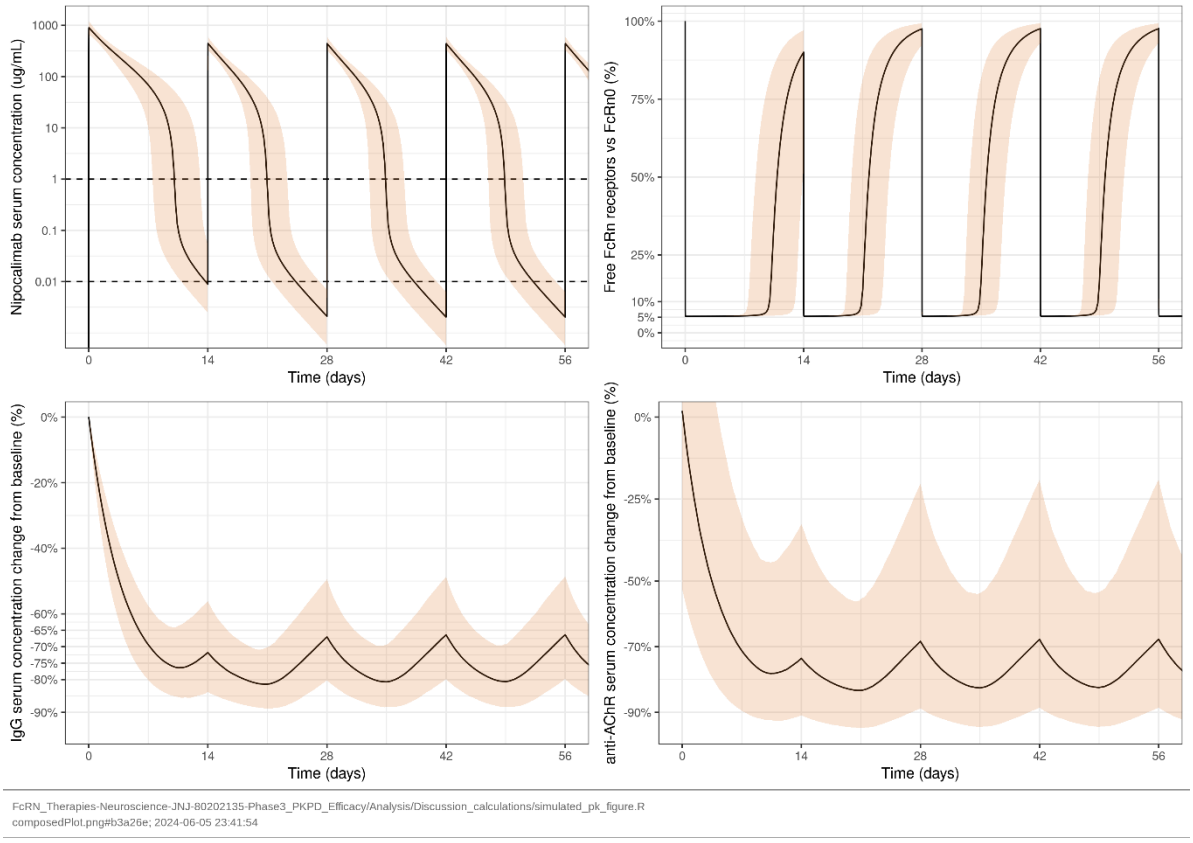
b Maximal fraction of FcRn bound to nipocalimab (%RO) in EDI1002 study was estimated to be 0.892.

c Additive IIV effect reported as absolute SD values.

Source: Phase 3 PPK Report/TabE1

M281-011 試験の gMG 患者（体重 75 kg）における V_c は 2.41 L，V_d（V_c＋V_p）は 3.17 L と推定され，血清量と同程度であった。ニポカリマブは，異化による線形の消失経路と FcRn を介する非線形の消失経路の 2 つ経路で消失し，全体として非線形かつ濃度依存性の CL を示した。FcRn が飽和しておらず両方の消失経路による消失が想定される場合，ニポカリマブの $t_{1/2}$ は短く，FcRn が飽和し線形消失経路での消失が想定されるときの $t_{1/2}$ は長くなった。ニポカリマブ 15 mg/kg 及び 30 mg/kg の IV 投与では，線形の消失をそれぞれ投与後約 4.6 日間及び 7.6 日間示し，

この間の総クリアランス推定値の範囲（0.82～1.77 L/day）を考慮すると，線形消失経路の CL（推定値 0.692 L/day）が主に寄与すると考えられた。血清中ニポカリマブ濃度は投与後平均約 2 日で C_{max} から 50%低下した。線形の消失を示した後，ニポカリマブは非線形の濃度依存的な CL（最大 532 L/day）を示し，平均 2.4 日後に 1 µg/mL まで低下し，さらに平均 3.5 日後に検出下限未満（<0.01 µg/mL）となることが予測された（図 2.7.2-29）。つまり血清中からニポカリマブが完全に消失するのは，15 又は 30 mg/kg でそれぞれ投与後 10.5 及び 13.4 日と予測され，また 15 mg/kg 投与では投与後約 6 日で C_{max} から 97%低下することが示された。なお，反復 IV 投与後のニポカリマブの全身曝露量は単回 IV 投与時と一致し，15 mg/kg Q2W IV 投与後の蓄積はないことが予測され，時間依存的な PK は示唆されなかった。ニポカリマブの PK パラメータの個体間変動は低度から中等度（20%未満）であった。



AChR=acetylcholine receptor; FcRn=neonatal Fc receptors; FcRn0=free FcRn at baseline; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobin G; RO=receptor occupancy.
Black lines represent model-predicted medians and shaded areas represent 95% prediction intervals.
Source: Phase 3 PPK Report/FigE1

図 2.7.2-29 ニポカリマブ初回 30 mg/kg 投与後 15 mg/kg Q2W 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度，RO，IgG 変化率及び抗 AChR 抗体変化率の予測推移

結論

- ニポカリマブ IV 投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の経時変化及び変動を，線形の消失経路及び FcRn 介在性の非線形の消失経路を有する 2 コンパートメント TMDD モデルにより定量的に説明可能であった。
- M281-011 試験における gMG 患者の V_c 及び V_d はそれぞれ 2.41 L 及び 3.17 L と推定された。
- ニポカリマブは線形及び非線形の 2 つ消失経路にて消失する特性から，非線形かつ濃度依存性のクリアランスを示した。ニポカリマブ 15 及び 30 mg/kg を IV 投与したとき，投与後ま

ず線形の消失を約 4.6 日間及び 7.6 日間を示し，この間の CL は主に線形消失の CL（0.692 L/day）に由来すると推定された。C_{max} の 50%値に達するまでの時間は平均約 2 日であった。線形消失を示した後，ニポカリマブの消失は非線形 CL が優勢となり，血清中ニポカリマブ濃度は，線形消失後平均 2.4 日で 1 μg/mL に低下し，さらに平均 3.5 日間に検出限界未満となった。ニポカリマブが血清中からの完全に消失するのは 15 又は 30 mg/kg 投与時でそれぞれ投与後 10.5 及び 13.4 日と予測され，15 mg/kg Q2W 投与では，投与後約 6 日には C_{max} から 97%の濃度にまで低下すると予測された。

- 反復 IV 内投与後のニポカリマブの全身曝露量は単回 IV 投与後の曝露量と一致しており，15 mg/kg Q2W IV 投与後の血清中ニポカリマブ濃度の経時的な蓄積はなく，時間依存的な PK は示さないと考えられた。
- PK パラメータの個体間変動は低度から中等度（20%未満）であった。

2.7.2.3.10 成人 gMG 患者における母集団薬物動態/薬力学（IgG 及び抗 AChR 抗体）解析

2.7.2.3.10.1 IgG に関する母集団薬物動態/薬力学解析

本母集団解析には， gMG 患者における母集団 PK 解析（2.7.2.3.9 項）に含まれた被験者からの PK 及び RO データに加えて， 421 例から得られた 4441 の血清中 IgG 濃度データを含めた（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）。解析に含まれた 7 試験の被験者全体のベースライン IgG 濃度［平均値(SD)］は 10.1 (2.50) g/L であり，このうち第 3 相試験（M281-011）の gMG 患者 194 例では 9.46 (2.83) g/L であった。

健康被験者及び gMG 患者における血清中 IgG 濃度を記述する母集団 PK-IgG モデルは，以前に構築した非線形混合効果モデル（M5.3.3.5/Phase 2 PPK Report）を M281-011 試験データを含むデータセットにて更新し構築した。本 PK-IgG モデルは，FcRn を介した IgG リサイクルを経験的に説明する間接反応モデルとした。また，本モデルの IgG 関連モデルパラメータに対する種々の内因性/外因性要因の影響を評価した。

最終モデルの診断プロットから，構築した PK-IgG モデルは，ニポカリマブを gMG 患者に初回 30 mg/kg 投与後 15 mg/kg Q2W IV したときの血清中 IgG 濃度の経時変化及び変動を定量的に説明可能であった。最終の母集団 PK-IgG モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-23 に示す（モデル構造は図 2.7.2-28 参照のこと）。

FcRn を介した IgG リサイクルは，FcRn 非占有率と比例し，gMG 患者に初回 30 mg/k 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与したとき，ベースラインからの IgG 変化率（中央値）は，投与間隔平均 - 75.3%，最大で - 80.9%，最小（投与前）で- 66.5%であった。

IgG の $t_{1/2}$ はニポカリマブ投与前（RO 0%）のときは 17.6 日であるが，ニポカリマブ投与により完全 RO を示しているときには 2.75 日まで短縮し，完全 RO 到達時の定常状態における最大の IgG 変化率は- 84.4%と推定された。血清中 IgG 濃度がベースラインからの低下率 10%未満のレベルに回復するまでの時間（中央値）は，投与終了後約 9 週間と予測された。

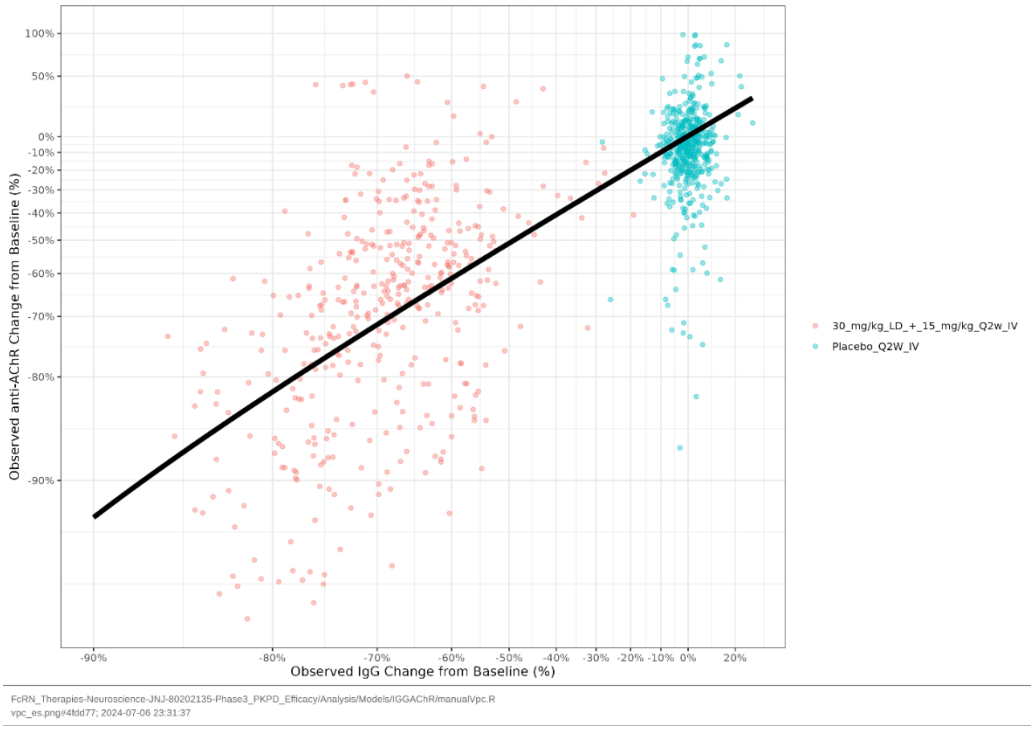
IgG 関連モデルパラメータの個体間変動は低度から中等度（<40%）であった。

2.7.2.3.10.2 抗 AChR 抗体に関する母集団薬物動態/薬力学解析

IgG-抗 AChR 抗体の関係を，M281-011 試験の抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者 116 例のから得られた 900 の抗 AChR 抗体価データを用いて評価した（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）。2.7.2.3.10.1 項に記載した PK-IgG モデルを拡張し，血清中 IgG 濃度と抗 AChR 抗体価との関連性を記述した。また本モデルパラメータに対する様々な内因性/外因性要因の影響を検討した（2.7.2.3.13 項参照）。

M281-011 試験において，ニポカリマブ初回 30 mg/kg IV 投与後，抗 AChR 抗体価は速やかかつ大幅に低下し［Week 2 におけるベースラインからの抗 AChR 抗体変化率（中央値）- 79.5%］，15 mg/kg Q2W 投与においては，抗 AChR 抗体価の低下が，Week 4 から Week 24 まで持続した（投与前時点の変化率中央値- 67.5%）。

IgG のベースラインからの変化率と抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の間に認められた線形関係（勾配 1.03［0.94; 1.12，95%CI］）から，gMG 患者の抗 AChR 抗体価の経時変化及び変動を記述可能であった（図 2.7.2-30）。このことから，血清中 IgG 濃度の低下は抗 AChR 抗体価の低下を説明する指標となることが示唆された。M281-011 試験で得られた抗 AChR 抗体変化率は IgG 変化率と比較して個別値のばらつきが大きかったが（図 2.7.2-30），抗 AChR 抗体変化率（中央値）の投与間隔期間平均は- 77.3%，投与前（最小）は- 68.2%であり，M281-011 試験での IgG の変化率と一致していた。抗 AChR 抗体に関連するモデルパラメータの個体間変動は低度から中等度（<40%）であった。



%CFB=percent change from baseline; AChR=acetylcholine receptor; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobin G; IV=intravenous; LD=loading dose; Q2W=every 2 weeks.
Dots are observed IgG and anti-AChR %CFB. The black line shows typical linear model prediction with an equation: %CFB in anti-AChR=1.03*%CFB in IgG – 0.0250.
Source: Phase 3 PPK Report/FigE2

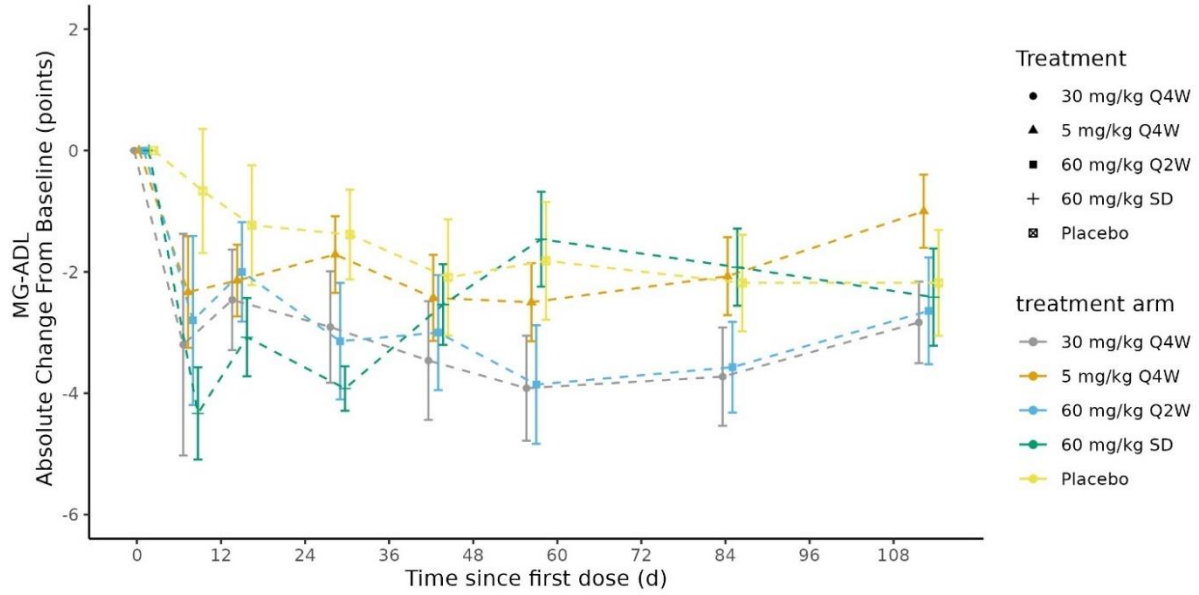
図 2.7.2-30 gMG 患者の二重盲検期に得られた血清中 IgG 濃度と抗 AChR 抗体価のベースラインからの変化率の関係（M281-011）

2.7.2.3.11 gMG 患者における曝露-反応解析

2.7.2.3.11.1 有効性に関する曝露-反応解析

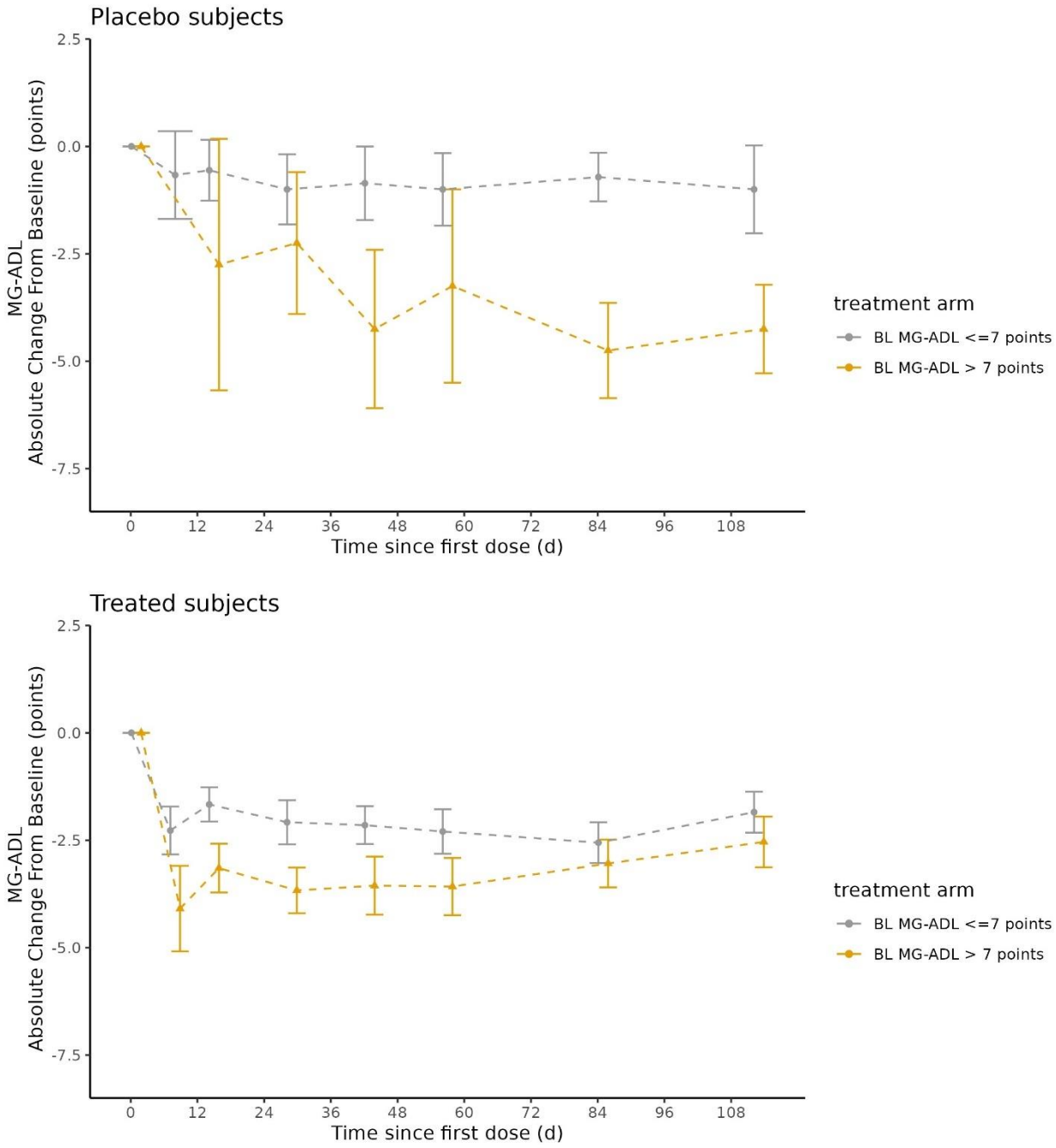
(1) 第 2 相試験 有効性に関する用量反応解析

M281-004 試験で得られた MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化（平均値±SE）をニポカリマブ各用量群とプラセボ群で比較した（図 2.7.2-31）。MG-ADL 総スコアはプラセボ群を含むすべての群でのベースラインからの低下が認められ，Day 1 投与後から最終来院まで，ベースラインよりも低値を示した。主要有効性評価時点（Day 57，最終の投与前）では，ニポカリマブ最高用量（30 mg/kg Q4W 及び 60 mg/kg Q2W）投与時に，最大かつ一貫した MG-ADL 総スコア低下が認められた。また，MG-ADL 総スコアのベースライン値が高い被験者（7 点超）の方が低い被験者（7 点以下）よりも，MG-ADL 総スコアのベースラインからの絶対変化量は大きく，この傾向はニポカリマブ群及びプラセボ群いずれにも認められた（図 2.7.2-32）。さらに，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（図 2.7.2-33），IgG の低下が大きいほど MG-ADL 総スコアの低下が大きくなったことから，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。



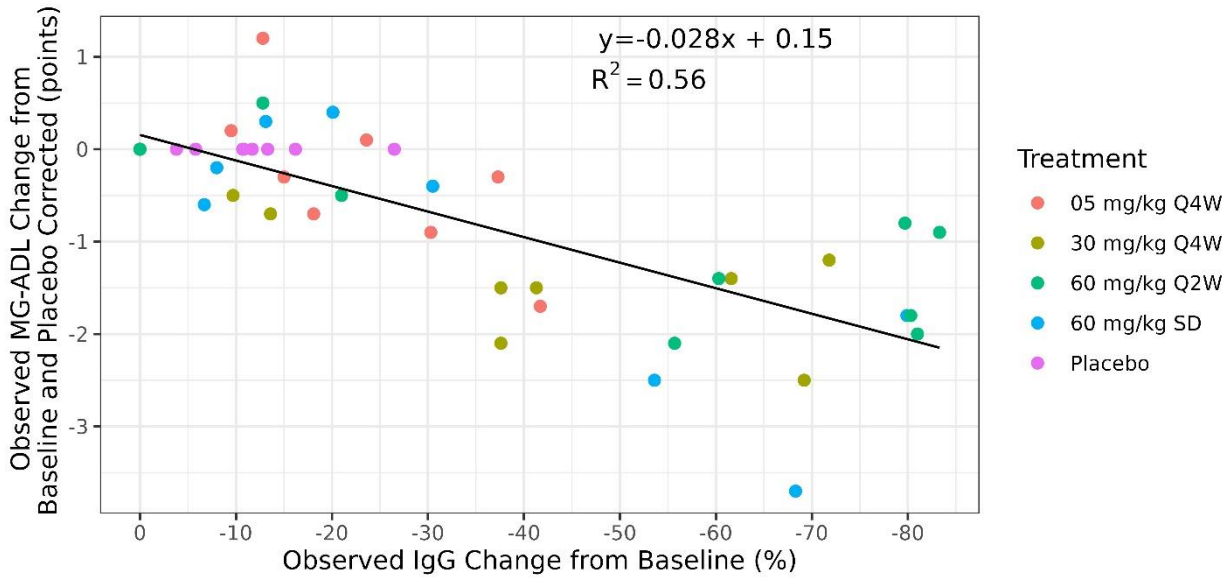
Dataset E.
CFB=change from baseline; d=days; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=single dose; SE=standard error.
Source: Mod5.3.3.5/Phase 2 PPK Report/Fig34

図 2.7.2-31 ニポカリマブ各投与群における MG-ADL 総スコア変化の推移（平均値±SE）（M281-004）



Dataset E.
BL=baseline; CFB=change from baseline; d=day; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; SE=standard error.
Source: Mod5.3.3.5/Phase 2 PPK Report/Fig35

図 2.7.2-32 ベースライン時の MG-ADL 総スコアで層別化したときのプラセボ又はニポカリマブ投与時の MG-ADL 総スコア変化の推移（平均値±SE，M281-004）



Dataset E.
CFB=change from baseline; IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=single dose.
Points represent mean by visit. Black line represents linear regression. The equation of the linear regression and correlation coefficient are reported in the figure.
Source: Phase 2 PPK Report/Fig36

図 2.7.2-33 MG-ADL 総スコア変化（プラセボ補正）と IgG 変化率の比較
（各評価時点の平均値，M281-004）

(2) 第 3 相試験 有効性の landmark 曝露-反応解析

M281-011 試験における血清自己抗体陽性の gMG 患者から得られたデータに基づき，有効性に関する landmark 曝露-反応解析を実施した（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）。二重盲検期 Week 22，23 及び 24 の MG-ADL 総スコアの平均変化の算出可能であった 124 例を対象とした。124 例全ての被験者から定常状態での IgG 変化率データが得られた。またこのうち，91 例から定常状態における抗 AChR 抗体価の測定結果が得られ，63 例から定常状態の血清中ニポカリマブの C_{max}（IV 投与終了時濃度）が得られた。曝露量の三分位値はニポカリマブ群のデータから算出した。

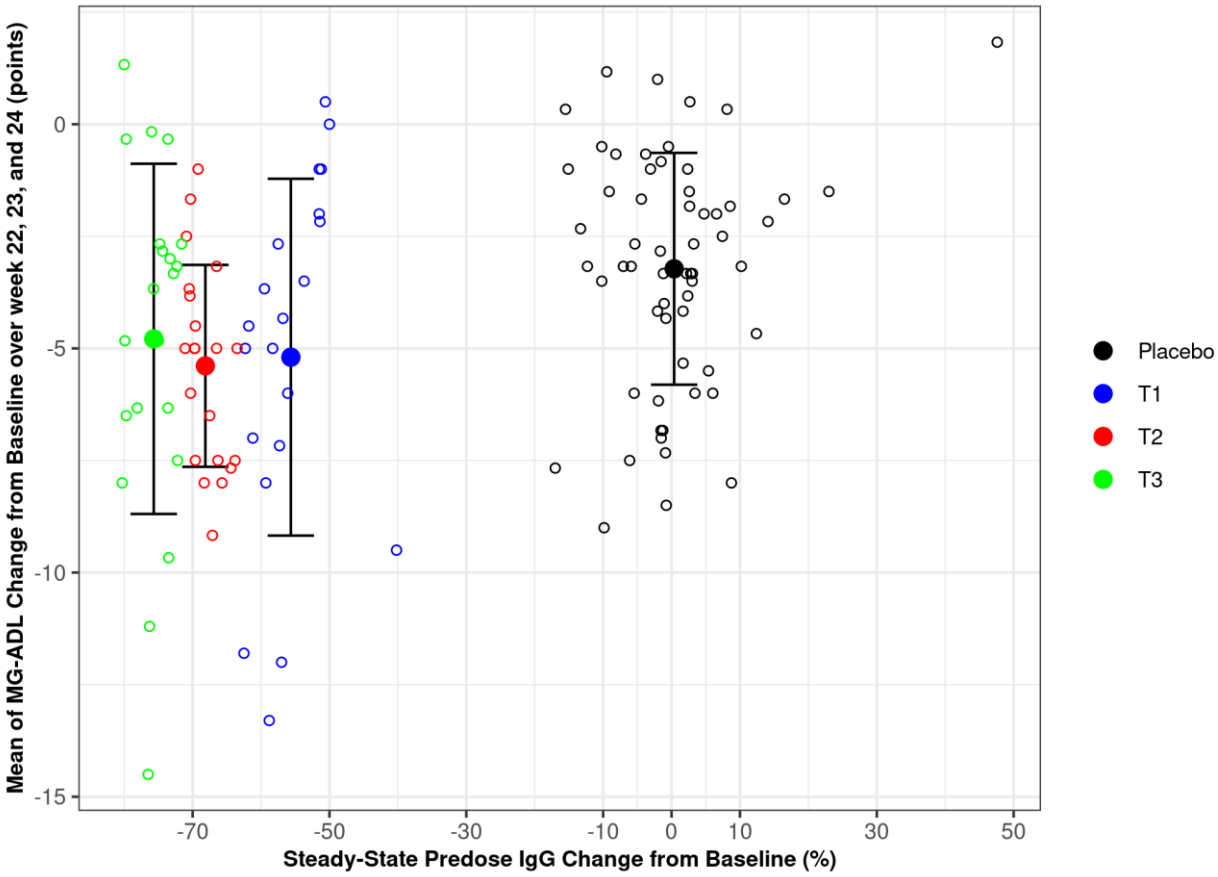
本解析では，血清自己抗体陽性患者データを対象とし要約統計量及び回帰分析にて，ニポカリマブの PK 曝露量又は PD 曝露量と有効性（MG-ADL 総スコア変化）との関係を定量的に評価した。各被験者についてニポカリマブ 15 mg/kg 投与による定常状態（Week 6～24）に得られたベースラインからの IgG 変化率（投与前）の平均を算出し，これを PD 曝露量の主要な指標とした。また，各被験者（Week 24，及び Week 22 又は Week 23 いずれか計 2 時点の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化が得られた血清自己抗体陽性患者）について Week 22～24 の MG-ADL 総スコアの平均変化を求め，これを有効性の主要な指標とした。なお，中間事象発現後の MG-ADL 総スコア変化は欠測として扱った（中間事象は M2.7.3.2.2.1（4）3）項参照）。

解析集団[1]において，Week 22～24 での MG-ADL 総スコアの平均変化［平均値 (SD) ］はニポカリマブ群で- 5.12（3.42）ポイント，プラセボ群で- 3.22（2.59）ポイントであった。またプラセボ

1 Week 24，及び Week 22 又は Week 23 いずれか計 2 時点で，中間事象該当しない MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化が得られた血清自己抗体陽性患者

で補正した MG-ADL 総スコア平均変化（プラセボ補正値）の平均値 (95%CI) は- 1.90 (- 0.834; - 2.97) ポイントであった。

Landmark 曝露-反応解析の結果，ニポカリマブ投与群における IgG 変化率の三分位値ごとの集団間で MG-ADL 総スコア低下量を比較した結果， MG-ADL 総スコア低下量は集団間で大きく異ならず，ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与での定常状態における MG-ADL 総スコア低下と IgG 変化率の関係は平坦であることが示された（図 2.7.2-34）。



CFB=change from baseline; IgG=immunoglobin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; SD=standard deviation; T=tertile.
Open circles represent the mean of observed MG-ADL total score absolute CFB over Weeks 22, 23, and 24 for each participant by its corresponding nipocalimab exposures (ie, the mean of observed predose total serum IgG reduction from baseline between Week 6 and Week 24). Solid, colored circles and error bars represent the mean (±SD) in the placebo group (black) as well as in the low (blue), mid (red) and high (green) tertile of total serum IgG reduction from baseline.
Source: Phase 3 PPK Report/FigE3

図 2.7.2-34 gMG 患者の MG-ADL 総スコアの平均変化と定常状態における IgG 変化率との関係（M281-011 試験）

(3) 第 3 相試験 有効性に関する longitudinal 曝露-反応モデル解析

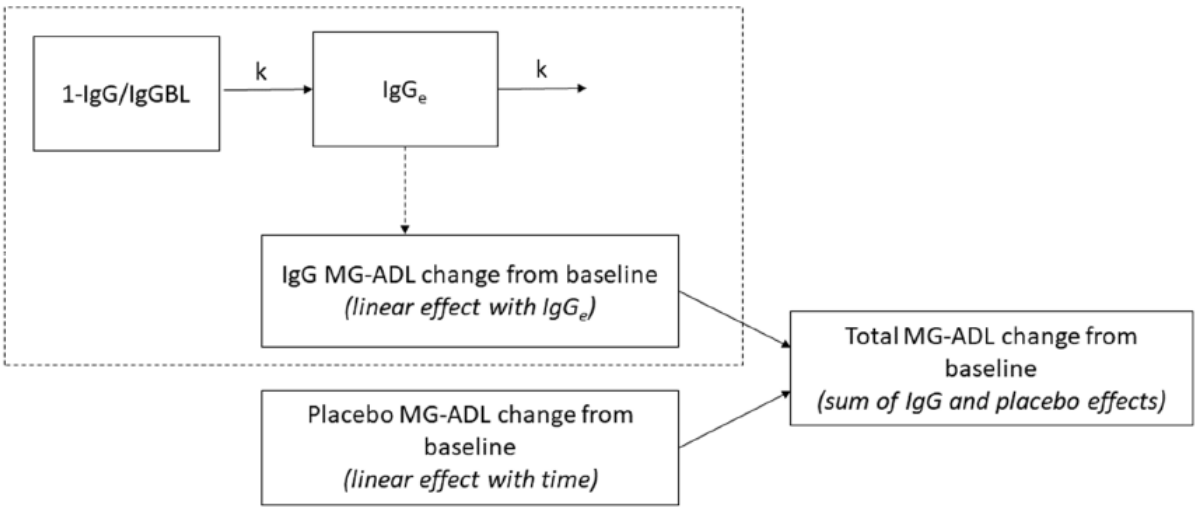
血清自己抗体陽性の gMG 患者における PK-IgG-MG-ADL の関係を説明する混合効果 longitudinal モデルの構築を目的に，M281-004 試験及び M281-011 試験のデータ用いて母集団解析を実施した（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）。

本解析には，M281-011 試験からは，gMG 患者 196 例（プラセボ群 98 例，ニポカリマブ群 98 例）のうち 153 例の血清自己抗体陽性（抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体）の gMG 患者データが含まれ，M281-004 試験及び M281-011 試験を合わせると血清自己抗体陽性の gMG 患者 220 例から得られた 2317 の MG-ADL 総スコア変化データを対象とした。

PK-IgG-MG-ADL モデルは，事前に構築した非線形混合効果 IgG-MG-ADL モデル（M5.3.3.5/Phase 2 PPK Report） と 2.7.2.3.10.1 項の PK-IgG モデルを連結し，これを M281-011 試験データで更新することで構築した。ニポカリマブの MG-ADL 総スコア低下効果に対するベースラインの MG-ADL 総スコア及び gMG の罹病期間（5 年以下 vs 5 年超）を含む様々な内因性/外因性要因の影響を検討した（2.7.2.3.13 項参照）。最終の母集団 IgG-MG-ADL モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-23 に示す。IgG-MG-ADL モデル構造は図 2.7.2-35 に示す。

Longitudinal モデル解析の結果，ニポカリマブ投与時の IgG 変化率と MG-ADL 総スコア変化（絶対値）は直線的な関係を示し，その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。MG-ADL のベースラインスコアが 6 （ベースラインスコアの 5 パーセンタイル値），9 （50 パーセンタイル値）及び 14 （95 パーセンタイル値）のとき，血清中 IgG が 70%低下（投与前値）すると， MG-ADL 総スコア（プラセボ補正値）がそれぞれ 1.19 (0.74; 1.78， 95%CI) ポイント，1.69 (1.14; 2.25) ポイント及び 2.48 (1.59; 3.60) ポイント，ベースラインから低下すると予測された。M281-011 試験のニポカリマブ投与例において，IgG 変化率の三分位値集団の集団間で MG-ADL 総スコア変化（プラセボ補正値）を比較した結果，MG-ADL 総スコア変化の集団間の差は小さかった（MG-ADL の被験者内変動の約 1/3 未満）。また，経時的解析では，ベースラインからの血清中 IgG の低下と MG-ADL 総スコア変化（プラセボ補正値）の間に約 8.5 日間の遅延が示唆された。なお，モデル解析においては，仮想の効果コンパートメントを組み込むことで，この時間のずれは説明可能であった。

構築した longitudinal MG-ADL モデルにより， MG-ADL 総スコアの Week 22～24 の平均変化をはじめ，Week 22～24 のレスポンダー割合，Week 4～ 24 までの持続レスポンダーの割合，MG-ADL 総スコアのベースラインから 50%以上改善した被験者の割合などの評価項目を良好に記述可能であった（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report/Sec 5.11.3, Tab28） 。



IgG=immunoglobulin G; IgGBL=IgG at baseline; IgGe=IgG in the effect compartment; k=first order effect compartment rate constant; MG-ADL=myasthenia gravis activities of daily living.
Source: Phase 3 PPK Report/Fig2

図 2.7.2-35 母集団 IgG-MG-ADL モデルの構造

2.7.2.3.11.2 安全性（有害事象）に関する曝露-反応解析

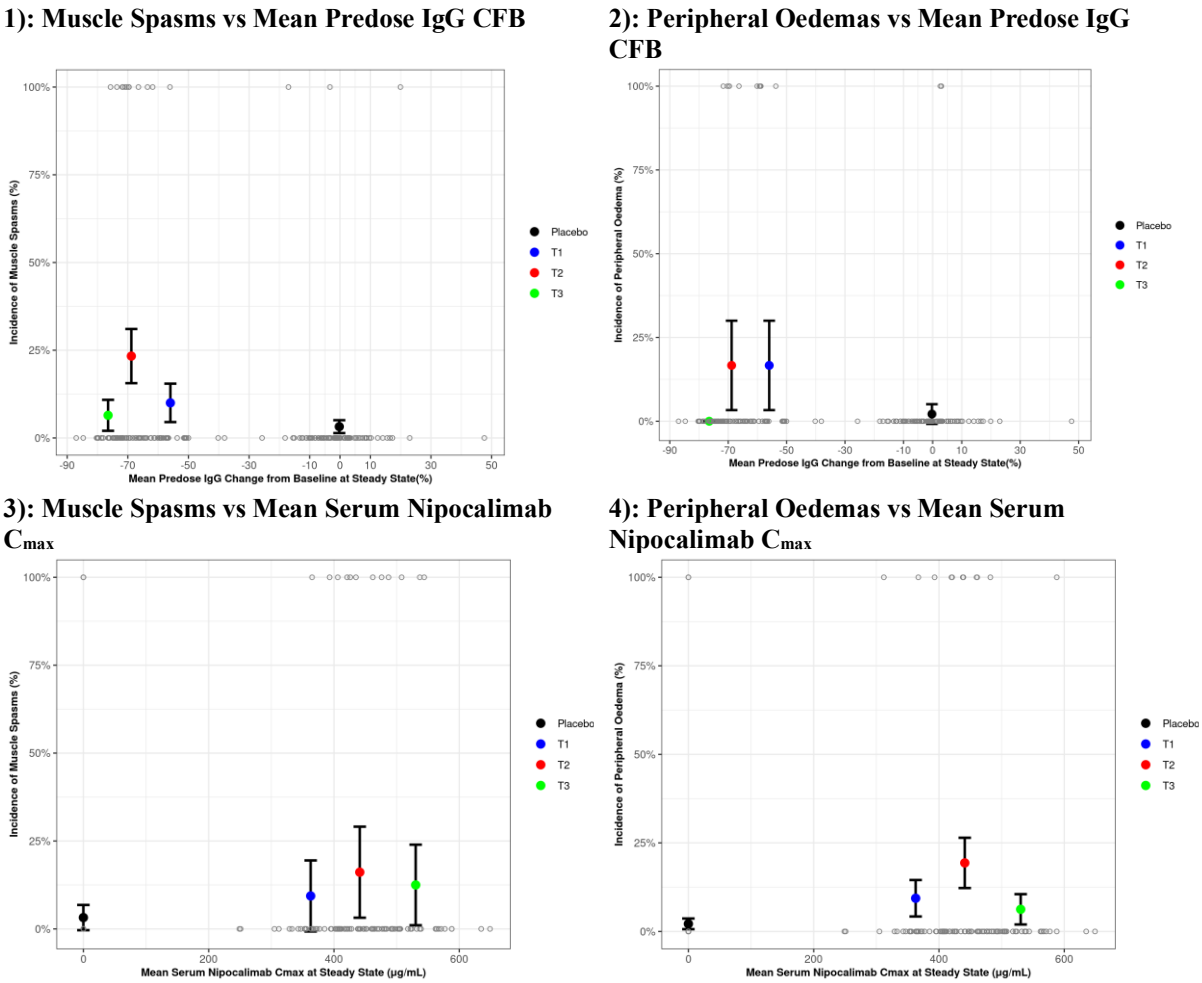
安全性に関する曝露-反応解析には，M281-011 試験において定常状態における IgG 測定値又は血清ニポカリマブ濃度 C_{max}（IV 投与終了時濃度）が得られた gMG 患者 188 例のデータを用いた（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report/Sec3.2）。本解析では，要約統計量及び回帰分析にて，ニポカリマブの PK 曝露量又は PD 曝露量と特定の安全性評価項目との関係を定量的に評価した。各被験者について Week 6～Week 24 に得られたベースラインからの IgG 変化率（投与前）の平均を算出し，これを PD 曝露量の主要な指標とした。本解析の評価対象として事前に選択した安全性評価項目は，二重盲検期 Week 24 までに観察された低アルブミン血症，脂質増加（高コレステロール血症，血中コレステロール増加，高脂血症及び LDL コレステロール増加の集約項目を用いた），高度又は重篤な感染症（重篤な感染症又は抗感染症薬の IV 投与や手術・侵襲的処置を必要とする感染症の有無），SAE［SAE（グレード 3 以上）の有無］及び頭痛の発現割合であった。さらに，二重盲検期 Week 24 までの安全性成績に基づき，筋痙縮及び末梢性浮腫（浮腫，末梢性浮腫及び末梢腫脹の 1 つ以上を含む集約項目）を追加した。

本解析データセットにおいて，低アルブミン血症（0.0%），脂質増加（3.2%），高度又は重篤な感染症（3.2%），SAE（8.4%）及び頭痛（13.7%）の発現割合は，集団全体（ニポカリマブ群及びプラセボ群）で低く，プラセボ群と比較してニポカリマブ群で有意に高くなる傾向も認められなかった。筋痙縮及び末梢性浮腫のニポカリマブ投与群における発現割合はそれぞれ 12.6%及び 11.6%であった（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report/Tab39）。ニポカリマブ群の筋痙縮及び末梢性浮腫の発現割合は，プラセボ群よりもそれぞれ 4.34 (1.32; 19.5, 95%CI) 倍及び 5.96 (1.54; 39.2) 倍高かった。しかしながら，ニポカリマブ群において，IgG 変化率の三分位値集団又は定常状態の C_{max} の三分位値集団の集団間で筋痙縮又は末梢性浮腫の発現割合を比較した結果，集団ごとに上昇/低下する傾向は認められなかった。また最も大きな 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又は末梢性浮腫の発現割合が最も高くなる傾向も認められなかった（図 2.7.2-36）。

本解析データセットにおいて，ニポカリマブ群とプラセボ群との定常状態における血清アルブミン濃度の差の平均値は- 2.40 g/L であった。アルブミン濃度の重篤な低下の目安である 20 g/L を下回った被験者はいなかった（図 2.7.2-37）。ニポカリマブ群において，IgG 変化率の三分位値集団又は定常状態の C_{max} の三分位値集団の集団間でアルブミン濃度を比較した結果，集団間で差は認められなかった。また IgG 変化率が最も大きくなる部分集団又は C_{max} が最も高くなる部分集団集団でアルブミン濃度が最も低値となる傾向も認められなかった［図 2.7.2-37（IgG 変化率），M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report/Attachment Figure 64（C_{max}）］。

本解析データセットにおいて，定常状態における総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変化率（平均値）についてのニポカリマブ群とプラセボ群との差は，それぞれ+12.6%及び+12.5%であった（図 2.7.2-37）。ニポカリマブ群において，IgG 変化率の三分位値ごと又は定常状態の C_{max} の三分位値ごとに総コレステロール/LDL コレステロールが上昇する傾向は認められず，IgG 変化率が最も大きくなる部分集団又は C_{max} が最も高くなる部分集団でも

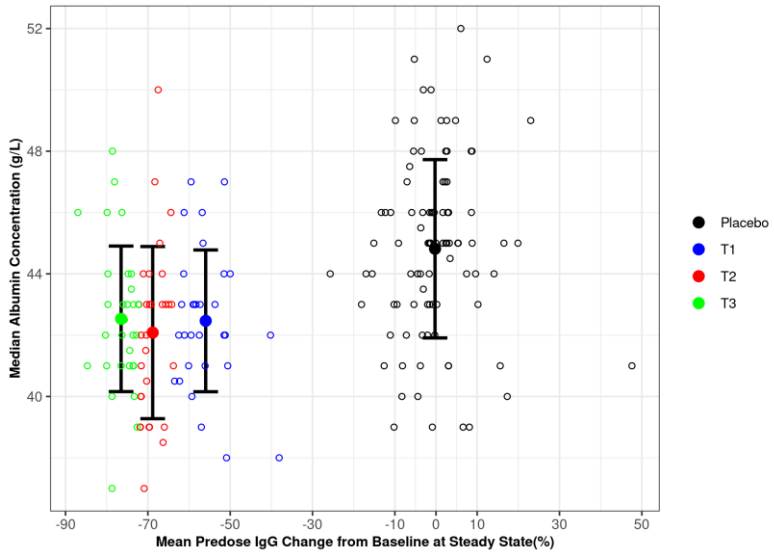
総コレステロール/LDL コレステロールの増加率が最も高くなることはなかった［図 2.7.2-37（IgG 変化率），M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report/Attachment Figure 64（C_{max}）］。



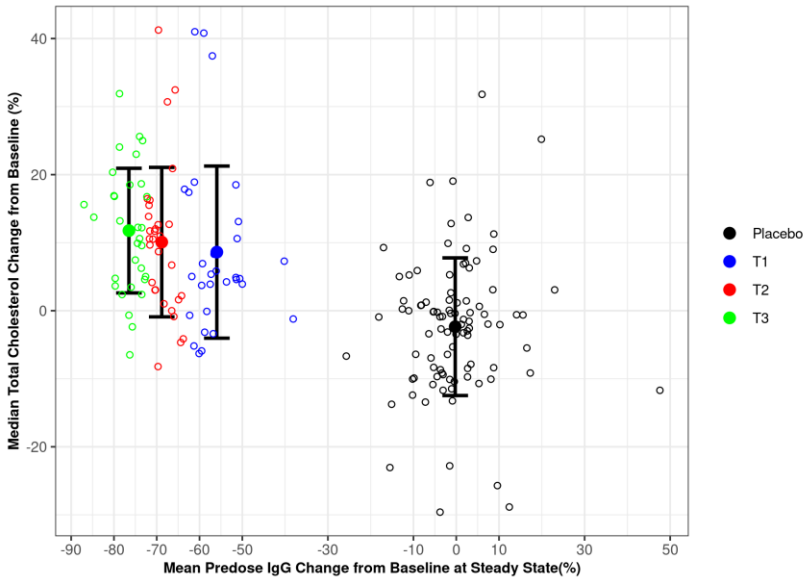
AE=adverse event; CFB=change from baseline; CI=confidence interval; Cmax=maximum observed serum concentration; IgG=immunoglobulin G; T=tertile.
The open circles represent the individual patients with event (plotted at incidence=100%) and without event (plotted at incidence=0%). The solid dots and error bars represent the observed incidence of muscle spasms and their 95% CI in the placebo group (black) and each tercile of mean of exposure metrics at steady-state in the nipocalimab treatment group (colored).
Source: Phase 3 PPK Report/AttachmentFig65

図 2.7.2-36 定常状態における PK 又は PD の曝露量指標と筋痙縮又は末梢性浮腫発現割合の関係

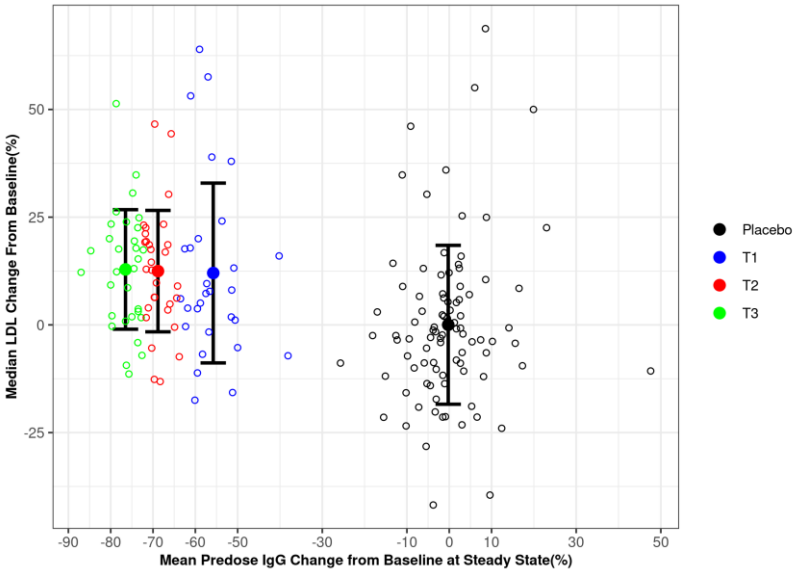
1) Median Albumin Concentration (g/L)



2) Median Total Cholesterol CFB (%)



3) Median LDL CFB (%)



CFB=change from baseline; IgG=immunoglobulin G; LDL=low-density lipoprotein; SD=standard deviation; T=tertile.
The open circles represent the median of observed albumin concentration, total cholesterol CFB, and LDL CFB over the double-blind 24-week period for each participant by individual exposures (ie, mean observed predose IgG %CFB from Week 6 to Week 24 for each participant). The solid dots and error bars represent the mean (±SD) of individual median albumin concentration, median cholesterol CFB, and median LDL CFB in the placebo group (black) and in each tercile of IgG CFB in the nipocalimab treatment group (colored), plotted at the mean predose IgG CFB at steady-state in each subgroup.
Source: Phase 3 PPK Report/Attachment Fig63

図 2.7.2-37 定常状態における血清アルブミン，総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変化量と IgG 平均変化率の関係

2.7.2.3.12 青年期 gMG 患者における母集団薬物動態/薬力学解析

青年期 gMG 患者を対象とした母集団 PK/PD 解析は以下の目的で行った（M5.3.3.5/Pediatric PPK Report）。

- 青年期 gMG 患者（コホート 1; 12 歳以上 18 歳未満）におけるニポカリマブの PK 及び PD（IgG 及び/抗 AChR 抗体）プロファイルを明らかにし，成人 gMG 患者と比較する
- 成人 gMG 患者に対する用法・用量（初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与）が青年期 gMG 患者（12 歳以上 18 歳未満）に対しても適切であることを確認する

青年期 gMG 患者（12 歳以上 18 歳未満）を対象とした MYG2001 試験コホート 1 のデータを用いて，母集団 PK/PD 解析を実施した。

コホート 1 において青年期 gMG 患者に初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W で 24 週間 IV 投与した。本解析には，青年期 gMG 患者 7 例から得られた 71 の血清中ニポカリマブ濃度データ（30 は BLQ データ），5 例から得られた 45 の血清中 IgG 濃度データ，及び 4 例から得られた 28 の血清中抗 AChR 抗体価データが含まれた。

全体集団（7 例）のベースライン時の年齢［中央値 (範囲) ］は 14 (12-16) 歳，体重［中央値 (範囲) ］は 45.9 (30.9-95.5) kg であった。被験者の大半（7 例中 6 例）が女性であり，約半数（7 例中 4 例）がアジア人であった。

成人のデータ（健康被験者及び gMG 患者）から構築した PK-IgG モデル （2.7.2.3.10.1 項）を，青年期 gMG 患者の PK-IgG 解析のため，青年期と成人の年齢及び体重差を考慮し以下の調整を行った。

成人 PK モデルで導入したクリアランス及び分布容積のアロメトリックスケーリングは維持した（2.7.2.3.9 項）。ニポカリマブの FcRn への結合親和性及びニポカリマブ-FcRn 複合体の内在化については青年期 gMG と成人 gMG で同じと仮定し，体重で正規化した FcRn 量は成人と比較して青年期の方が高いとの報告に基づき（Hardiansyah 2018），Hardiansyah らの式に従って調整した。このため，成人ではベースラインの FcRn は単一の値を仮定するが，青年期 gMG 患者では年齢と体重の関数で表される値となった。さらに，ニポカリマブの IgG に対する効果（drug effect）は青年と成人で同じであると考えた。

調整後の PK-IgG-抗 AChR 抗モデルの外部バリデーションを MYG2001 試験コホート 1 のデータを用いて実施し，調整後のモデルが青年期 gMG データを説明でき，さらに MYG2001 試験コホート 1 の各被験者について PK 及び IgG/抗 AChR パラメータ推定が可能か評価した。外部バリデーションとして，GOF プロット及び VPC を実施した。

MYG2001 試験コホート 1 の各青年期 gMG 患者について算出した経験的ベイズ推定値及び各被験者の投与歴を考慮したシミュレーションから，以下の PK 及び IgG の曝露指標を予測した。なお，残差は考慮しなかった。得られた予測値について要約統計量を算出し，M281-011 試験の成人 gMG 患者に対するシミュレーションと比較した。

血清中ニポカリマブ濃度

- 初回 30 mg/kg 投与後の C_{max}（IV 投与終了時濃度）及び AUC_{tau}
- 15 mg/kg Q2W IV 後の定常状態における C_{max}（IV 投与終了時濃度），AUC_{tau} 及び%of time above 1 µg/mL（血清中ニポカリマブ濃度 1 µg/mL 超時間の投与間隔に対する割合，%）。

血清中 IgG 濃度

- 初回 30 mg/kg 投与後の IgG のベースラインからの変化率：最小（投与前）及び投与間隔平均 （$AUEC_{tau}$/tau）
- 15 mg/kg IV Q2W 投与後の定常状態における IgG ベースラインからの変化率：最小（投与前），最大及び投与間隔平均

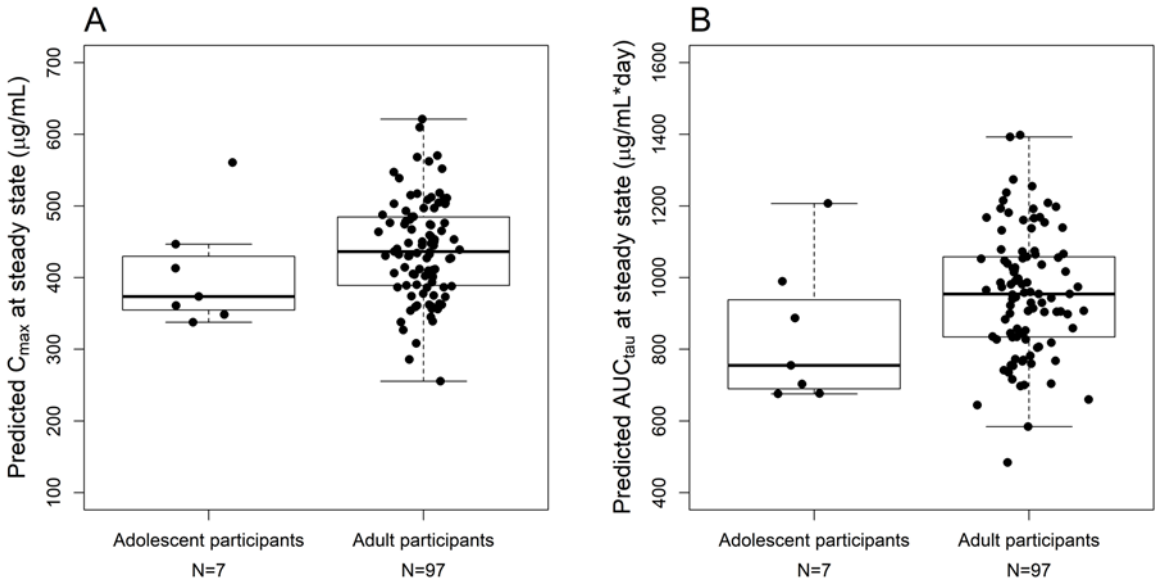
外部バリデーションの結果，調整後のモデルは，青年期 gMG 患者の血清中ニポカリマブ濃度を適切に記述可能であった。血清中ニポカリマブ濃度の GOF プロット （M5.3.3.5/Pediatric PPK Report/FigE2） から，母集団推定値及び個別予測値は実測値と一致し，条件付き重み付き残差は概して 0 線を中心に分布し，母集団推定値及び時間に対して均一な変動を示すことが示された。VPC の結果 （Mod5.3.3.5/Pediatric PPK Report/FigE3） から，初回 30 mg/kg 投与後及び 15 mg/kg Q2W IV 投与後に得られた C_{max} 及び C_{trough} 実測値の 50 パーセンタイル値はいずれも予測値の 95%信頼区間に含まれており，血清中ニポカリマブ濃度実測値の大部分（BLQ 以外の濃度データ 41 件中 35 件，85%）は，調整後のモデルの 90%予測区間内に含まれた。血清中 IgG データについては，外部バリデーション結果［GOF プロット(M5.3.3.5/Pediatric PPK Report/FigE4)及び VPC (M5.3.3.5/Pediatric PPK Report/FigE5)］から，調整後のモデルは MYG2001 試験コホート 1 の血清中 IgG 濃度及び変化率の中心傾向及び変動を適切に説明可能であることが示された。

調整後のモデルは抗 AChR 抗体変化率と IgG 変化率の関係を良好に記述できたことから，抗 AChR 抗体と IgG の関係が青年期 gMG 患者と成人 gMG 患者で類似することが示された。

さらに，青年期 gMG 患者と成人 gMG 患者間で，PK 及び IgG の曝露指標予測値を比較した。

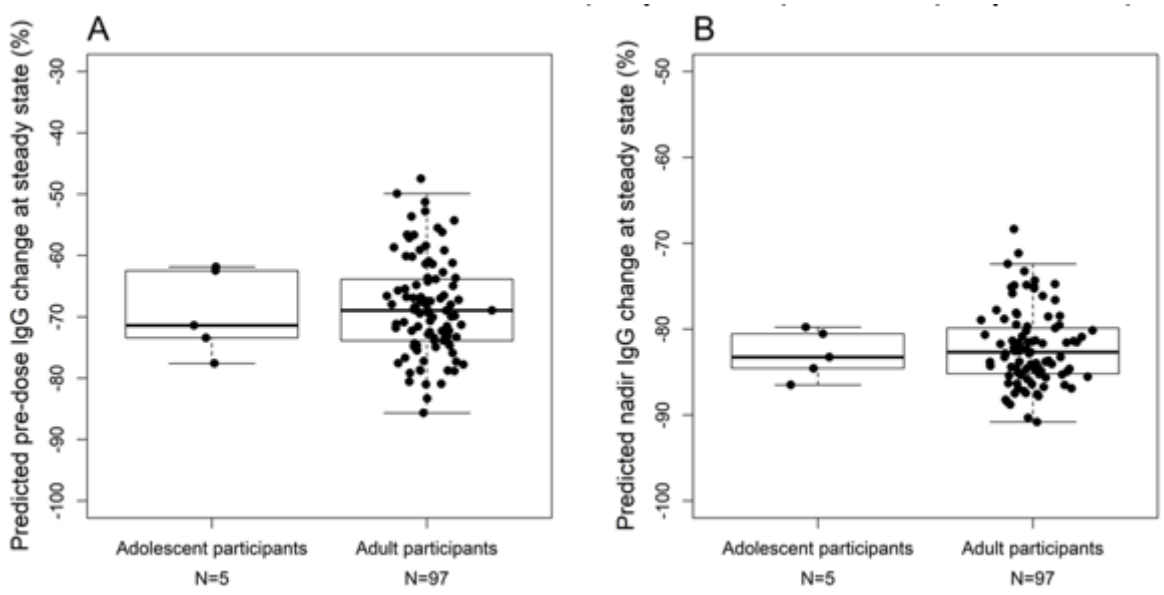
モデルから予測したニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与時の定常状態における C_{max} 及び AUC_{tau} 並びに最小（投与前値）及び最大の IgG 変化率を青年期 gMG 患者と成人 gMG 患者で比較した結果をそれぞれ図 2.7.2-38 及び図 2.7.2-39 に示す。MYG2001 試験コホート 1 の青年期 gMG 患者（7 例）の C_{max} 及び AUC_{tau} 予測値は，M281-011 試験の成人 gMG 患者（97 例）の予測値に比べて中央値がそれぞれ 14 及び 21%低値であったが，成人 gMG 患者の予測範囲と大幅に重なった。同様に，IgG 変化率については，青年期 gMG 患者の中央値が，最小の変化率で 2.4%（絶対差）及び最大の変化率では 0.6%成人よりも大きかったが，予測範囲は両者で大きな重なりを示した。これらのわずかな差の臨床的な意義はないと考えられた。

以上より，PK 及び IgG の曝露指標予測値の比較から，ニポカリマブ投与時の血清中ニポカリマブ濃度及び IgG 変化率は，青年期 gMG 患者と成人 gMG 患者間でおおむね同程度であることが示された。



AUCtau=area under the curve over the dose interval; Cmax=maximum observed serum concentration; IQR=interquartile range; N=number of participants.
Solid black circles represent the individually predicted Cmax (A) and AUCtau (B) at steady state in adolescents in Study MYG2001 and adults in Study M281-011. Solid black lines in box-and-whisker plots represent the median; box represents IQR; and whiskers represent upper and lower quartiles.
Source: Pediatric PPK Report/FigE6

図 2.7.2-38 青年期 gMG 患者（MYG2001 試験）と成人 gMG 患者（M281-011 試験）における定常状態での C_{max} 予測値（A）及び AUC_{tau} 予測値（B）の比較



%CFB=percent change from baseline; IgG=immunoglobin G; IQR=interquartile range; N=number of participants.
Solid black circles represent the individually predicted predose (A) and nadir (B) IgG %CFB at steady state in adolescents in Study MYG2001 and adults in Study M281-011. Solid black lines in box-and-whisker plots represent the median; box represents IQR; and whiskers represent upper and lower quartiles.
Source: Pediatric PPK Report/FigE7

図 2.7.2-39 青年期 gMG 患者（MYG2001 試験）と成人 gMG 患者（M281-011 試験）における定常定常状態の IgG 変化率予測値の比較
［最小（投与前）の変化率（A）及び最大の変化率（B）］

以上より，MYG2001 試験コホート 1 の青年期 gMG 患者における血清中ニポカリマブ濃度，IgG 濃度及び抗 AChR 抗体価のプロファイルは，年齢及び体重に基づくベースラインの FcRn 量の差を反映した調整後の PK-IgG-抗 AChR 抗体モデルにて適切に特徴付けられた。

また，調整後のモデルから予測された血清中ニポカリマブ濃度，IgG 及び抗 AChR 抗体価プロファイルは青年期 gMG 患者と成人 gMG 患者で類似していたことから，成人の用法・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。

2.7.2.3.13 薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性又は外因性影響の検討

内因性及び外因性要因（2.7.2.1.4.2 項）の影響は個々の臨床試験内及び母集団 PK 及び PK/PD 解析で評価した。また，人種/民族の影響，及び血清自己抗体陽性/陰性の影響については，検討結果の詳細をそれぞれ 2.7.2.3.6 項及び 2.7.2.3.7 項に示した。

母集団 PK/PD 解析においては，モデルパラメータ及び/又は曝露量パラメータに対する以下の内因性及び外因性要因の影響を検討した（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report）。

年齢，体重，性別，人種/民族（日本人，中国人，白人及びその他），高齢者/非高齢者，治験対象集団（健康被験者，gMG 患者），腎及び肝機能障害（正常，軽度，中等度），ベースライン時の血清自己抗体有無及び gMG に対する背景療法（抗コリンエステラーゼ薬，コルチコステロイド，免疫抑制剤の併用）

さらに，MG-ADL モデルのモデルパラメータに対しては，ベースライン時の MG-ADL 総スコア及び gMG 罹患期間（5 年以下，5 年超）の影響を検討した。

各母集団解析での評価結果を以下に概略する。また母集団モデルでの PK，PD 及び有効性の予測値［$AUC_{tau,ss}$，ベースラインからの IgG 変化率（定常状態における投与前値），ベースラインからの MG-ADL 総スコア変化（Week 22~24 の平均値）］に関するフォレストプロットを図 2.7.2-40，図 2.7.2-41 及び図 2.7.2-42 に示す。

PK モデルでの評価

CL，Vc 及びベースライン FcRn に対し，人種/民族（日本人，中国人）の影響が統計学的に有意となったが，予測される曝露量の白人との違いは 20%未満であり，IgG 変化率，MG-ADL 総スコア変化の予測された差は小さいため，PK パラメータに認められた人種/民族の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。以下に検討の詳細を示す。

評価した他の共変量［年齢（高齢者，非高齢者を含む），体重，性別，治療対象集団，腎機能障害，肝機能障害，ベースライン時の自己抗体の有無，gMG に対する背景療法の有無］はいずれもニポカリマブの PK に対し，臨床的に意義のある影響を及ぼす因子とはならなかった （図 2.7.2-40）。

gMG 患者における母集団薬物動態解析での日本人/中国人の影響

M281-011 試験データに基づく最終の母集団 PK/PD モデル解析において（詳細は 2.7.2.3.10 項参照），V_c に日本人が，CL 及び $FcRn_0$（ベースライン濃度）に中国人が共変量と同定され，日本人においては V_c が 14%高値，中国人においては CL が 28%低値，$FcRn_0$ が 60%高値であった（表 2.7.2-23）。しかしながら曝露の指標［C_{max}（IV 投与終了時），AUC 及び%of time above 1 µg/mL］については，日本人及び中国人の ROW に対する幾何平均比の 90%CI は 80 ~ 125%範囲内であり，曝露に関するパラメータの ROW との違いは 20%未満であった（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report report/Fig 24 ~ 26）。また推定された IgG 変化率の差［投与前及び投与間隔内平均，日本人 1.0%及び 0.9%，中国人 3.7%及び 2.8%］（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report report/Tab 27），及び MG-ADL 総スコアの平均変化量の差（日本人 0.02，中国人 0.07）もわずかであったことから，日本人及び中国人は，臨床的に意義のある影響をもたらす因子ではないことが示された（M5.3.3.5/Phase 3 PPK Report report/Fig 52）。

PK-IgG モデル，PK-IgG-抗 AChR 抗体モデルでの評価

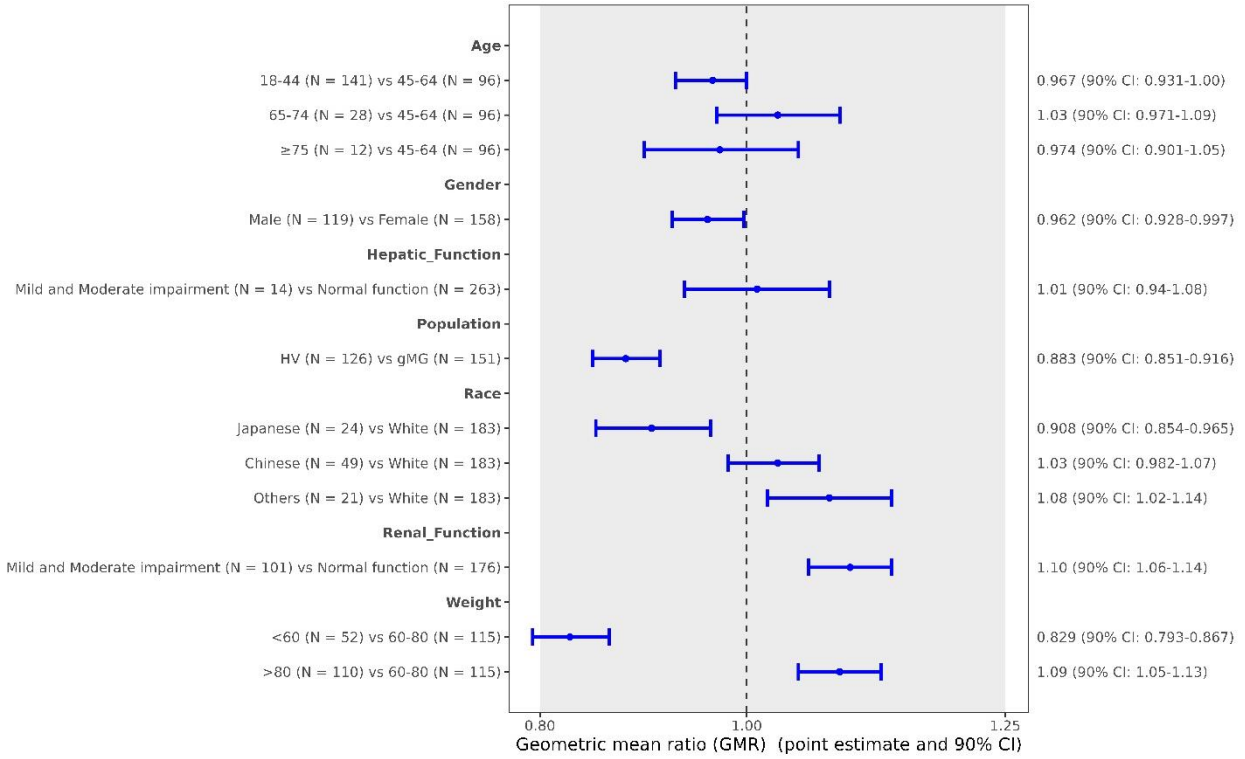
評価した共変量［年齢（高齢者，非高齢者を含む），体重，人種/民族，性別，疾患状態，ベースライン時の血清自己抗体の有無，gMG の背景療法］はいずれもニポカリマブの PD（IgG 及び抗 AChR 抗体の変化）に対し，臨床的に意義のある影響を及ぼす因子とはならなかった（図 2.7.2-41）。

MG-ADL モデルでの評価

ベースライン MG-ADL 総スコアは，IgG 変化率と MG-ADL 総スコア変化の関係（傾き）に影響する共変量であった。すなわちベースライン MG-ADL スコアが高い gMG 患者では，低い患者と比較して，MG-ADL 総スコアの絶対変化量が大きくなった（2.7.2.3.11.1.3 項）。評価した他の共変量（年齢，体重，人種/民族，性別， gMG に対する背景治療及び gMG の罹病期間）はいず

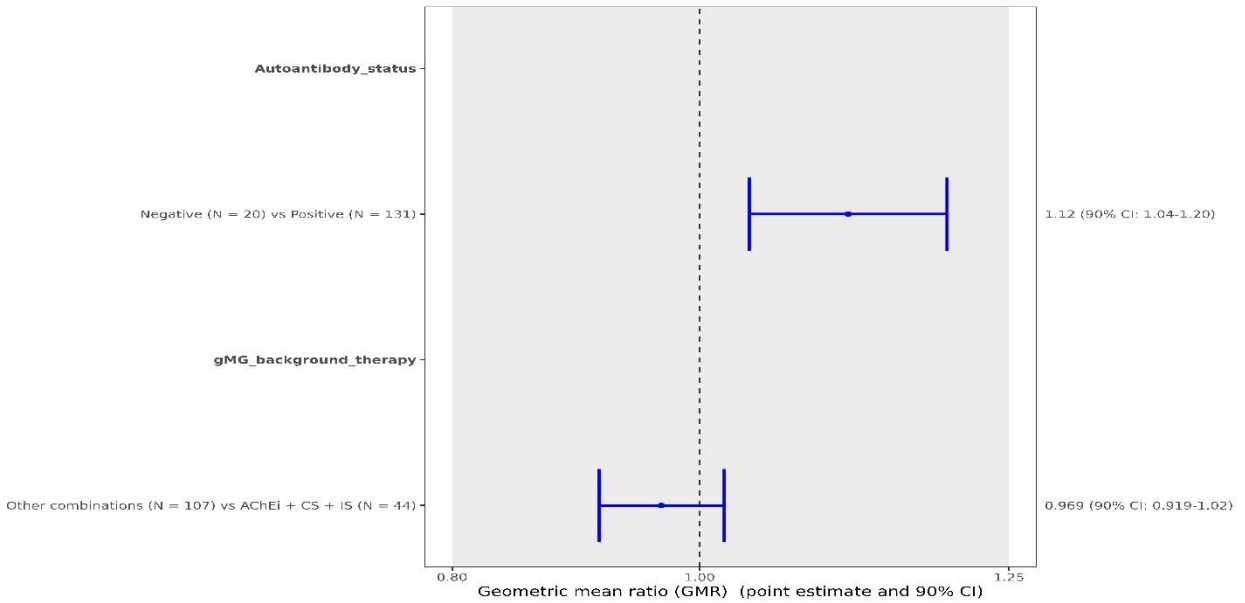
れもニポカリマブ投与時の MG-ADL 総スコアの絶対変化量（プラセボ補正値）に対し，臨床的に意義のある影響を及ぼす因子とはならなかった （図 2.7.2-42） 。

A. For Demographic Covariates



FcRN_Therapies-Neuroscience-JNJ-80202135-Phase3_PKPD_Efficacy/Analysis/Models/PKRO/Final/Scripts/Script Forest Plot run019 08April2024_final_v2.R
Forest Plot AUCtau run019-08April2024_v2.png#dedd88; 2024-07-22 07:02:31

B. For Specific Covariates in gMG Population

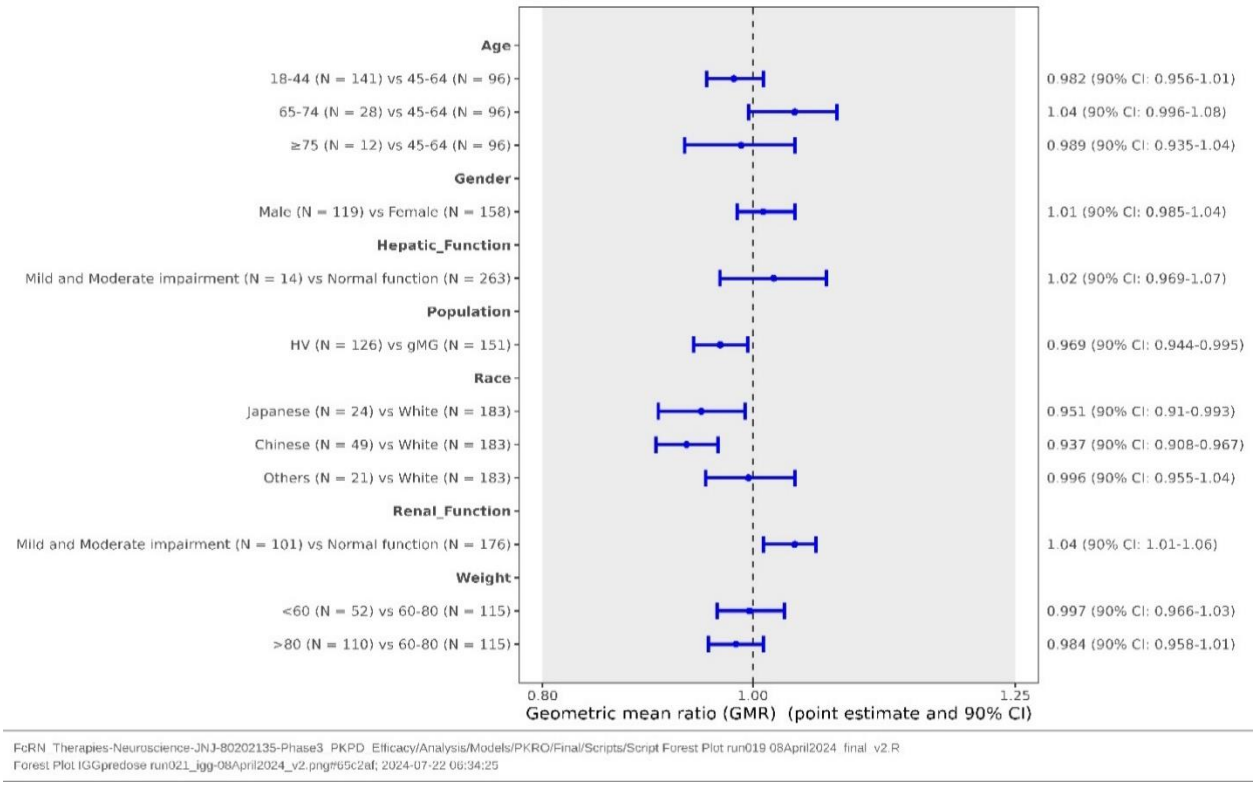


FcRN_Therapies-Neuroscience-JNJ-80202135-Phase3_PKPD_Efficacy/Analysis/Models/PKRO/Final/Scripts/Script Forest Plot run019 08April2024_final.R
Forest Plot AUCtau run019 gMG with Autoantibody_status-08April2024.png#824f89; 2024-04-09 03:36:55

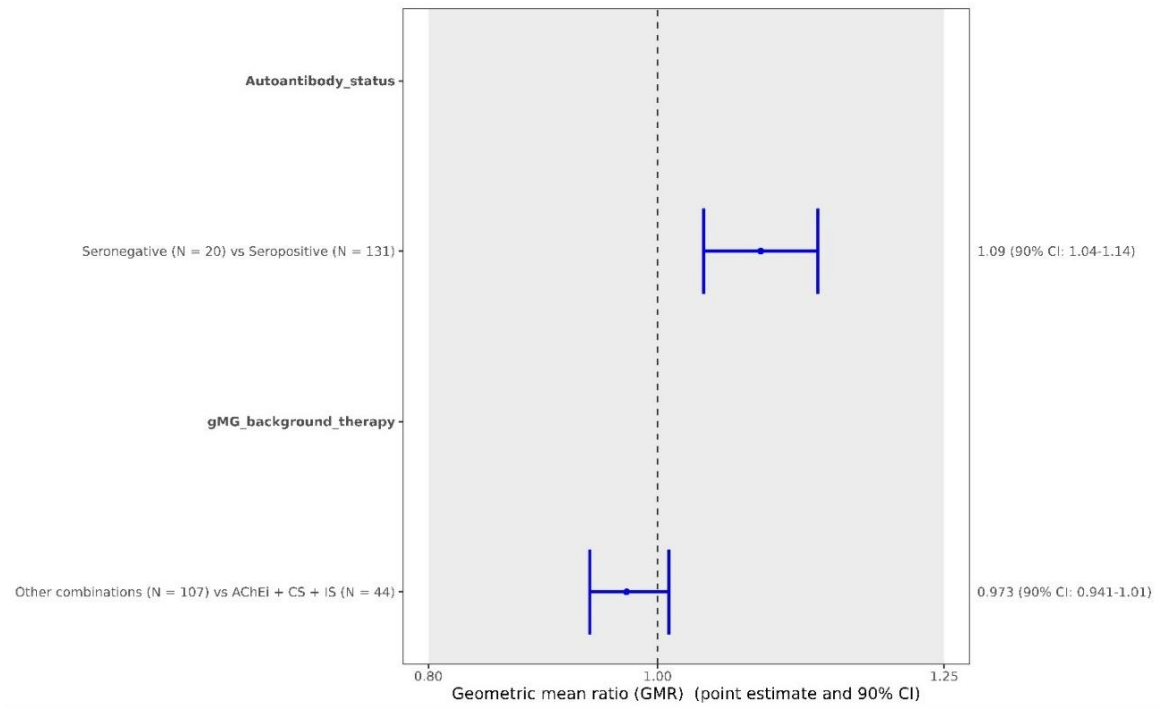
AUCtau,ss=area under the curve over the dose interval at steady-state; CI=confidence interval; gMG=generalized myasthenia gravis; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s).
Source: Phase 3 PPK Report/Fig25

図 2.7.2-40 PK モデルでの $AUC_{tau,ss}$ 予測値に対する共変量の影響

A: For Demographic Covariates

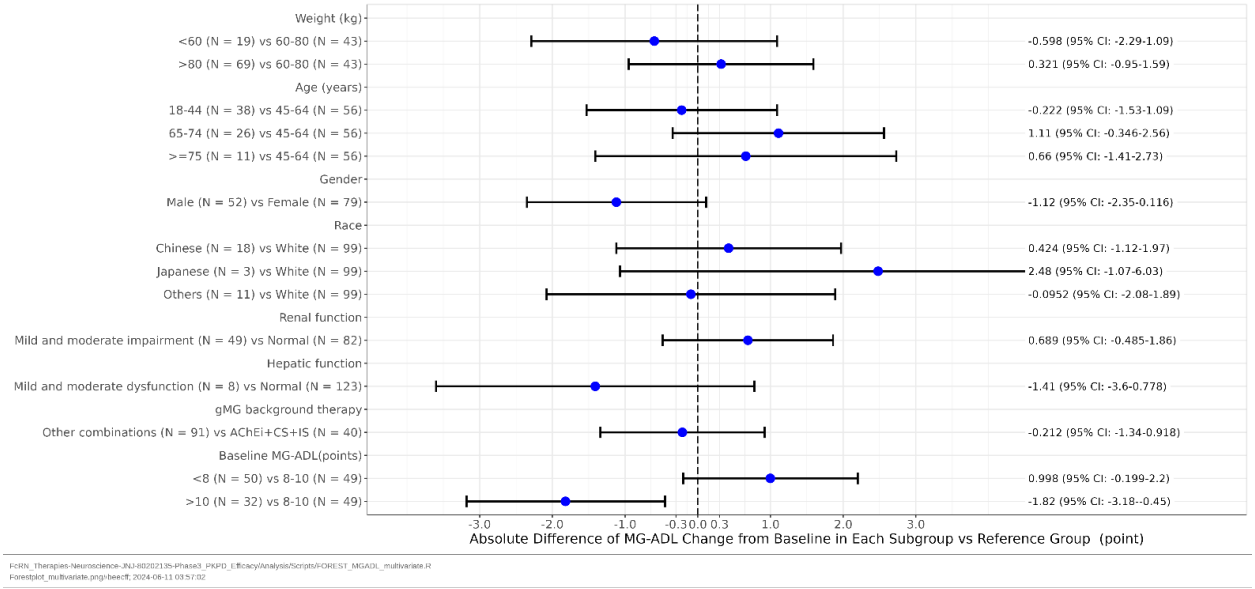


B. For Specific Covariates in gMG Population



CI=confidence interval; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s).
Source: Phase 3 PPK Report/Fig37

図 2.7.2-41 PK-IgG モデルでの IgG 変化率（投与前値）予測値に対する共変量効果の影響



CFB=change from baseline; CI=confidence interval; gMG=generalized myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s).
Source: Phase 3 PPK Report/Fig50

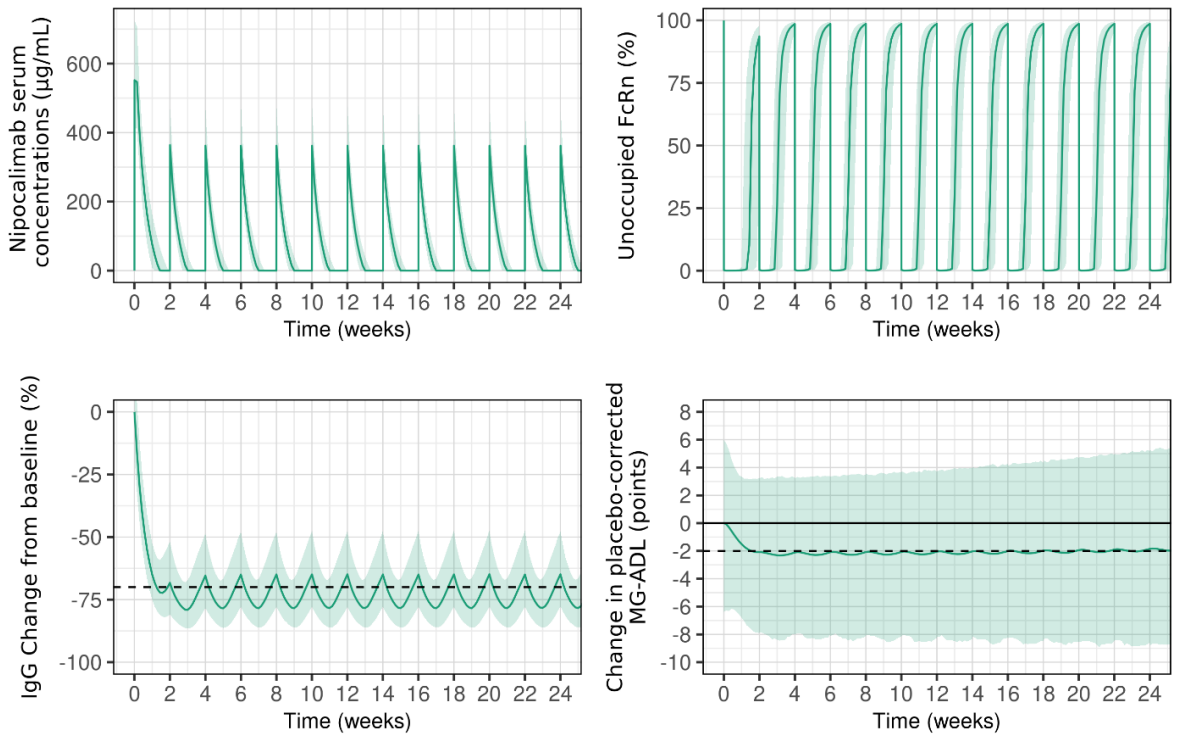
図 2.7.2-42 MG-ADL モデルでの MG-ADL 総スコアの平均変化（Week 22，23 及び 24 の平均）予測値に関する共変量の影響

2.7.2.3.14 用法・用量の設定根拠

成人（18 歳以上）及び青年期（12 歳以上 18 歳未満）の gMG 患者に対するニポカリマブの推奨用法・用量は，負荷用量として 30 mg/kg の初回 IV 投与後，Week 2 以降 15 mg/kg の Q2W での IV 投与である。本用法・用量は，gMG 患者の M281-004 試験及び M281-011 試験の PD，有効性及び安全性に関する成績，並びに PK，PD（IgG），有効性（MG-ADL）及び安全性（アルブミン及びコレステロールを含む）に関する母集団 PK/PD 解析及び曝露-反応解析でのモデリング&シミュレーションに基づき設定した。

2.7.2.3.14.1 gMG 対象の第 3 相試験（M281-011 試験）の用法・用量設定根拠

M281-004 試験では gMG 患者に対しニポカリマブを 5 mg/kg Q4W，30 mg/kg Q4W，60 mg/kg 単回投与及び 60 mg/kg Q2W の用法・用量で IV 投与し，用量依存的な IgG 低下及び MG-ADL 総スコア低下が認められた。血清中 IgG 濃度のベースラインからの低下と MG-ADL 総スコアの低下との間には線形の相関が認められ，IgG 変化率が大きいほど MG-ADL 総スコア低下が大きかった（2.7.2.3.11.1(1)項）。第 1 相試験及び第 2 相試験試験データに基づく母集団 PK/PD 解析での広範なモデリング&シミュレーションから，15 mg/kg を Q2W で IV 投与したとき，定常状態における IgG のベースラインからの変化率（投与間隔平均）は約- 70%になると予測された。なお，この 70%程度の IgG 低下は，gMG に対する治療薬として既承認の他の FcRn 阻害薬が承認用法・用量で示した IgG の低下と同程度である （M5.3.3.5/Phase 2 PPK Report） 。ベースライン時の MG-ADL 総スコアの平均値（範囲）を 9.8 (6 ~ 24) ポイントと仮定すると，血清中 IgG が 70%低下することにより，MG-ADL 総スコアは絶対変化量（プラセボ補正値）約 1.95 ポイントの低下となると予測された （図 2.7.2-43） 。



FcRn=neonatal Fc receptors; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; PK=pharmacokinetic(s); Q2W=every 2 weeks; RO=receptor occupancy.
Colored solid lines are medians (PK, RO, IgG panels) or mean (MG-ADL panel). Shaded areas are 90% prediction intervals. Horizontal dashed lines are target % change in total IgG from baseline of −70% (IgG panel) and MG-ADL reduction of 2 points (MG-ADL panel).
Source: Phase 2 PPK Report/FigE1

図 2.7.2-43 gMG 患者にニポカリマブ初回 30 mg/kgIV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与したときの PK，RO，IgG 及び MG-ADL の経時変化のシミュレーション（第 2 相母集団 PK/PD モデル）

ニポカリマブを Q2W 投与で用量を 15 mg/kg から 30 mg/kg に倍増した場合，IgG 変化率及び MG-ADL 総スコアの改善は 15 mg/kg 投与時と比較してわずかであることが予測された（それぞれ 6.6%及び 0.17 ポイント）。また用量を 2 倍として投与間隔を延長した場合（つまり 15 mg/kg Q2W から 30 mg/kg Q4W）の IgG 変化率は約- 64%と予測され，目標とする IgG 変化率- 70%に到達しない可能性が考えられた。

さらに初回用量を 15 mg/kg としたときに比べて，初回 30 mg/kg の負荷投与を行った場合，IgG がより速やかに低下し，Week 2 の IgG 変化率は 13.5%増大すると予測された （図 2.7.2-43）。

規定の IV 投与を行わなかった場合，15 mg/kg Q2W 投与の再開後速やかに定常状態に戻ると予測され，投与が遅れた場合は可能な限り速やかに 15 mg/kg Q2W IV 投与を再開することが推奨される。

30 mg/kg 負荷投与後の 15 mg/kg Q2W IV 投与により，大半の被験者（68%）で投与後急速に完全な FcRn 阻害（完全 RO）を達成し，かつ投与間隔最初の 6 日間完全な FcRn 阻害が持続すると予測された。このような高い FcRn 阻害効果が期待される Q2W 投与用量としては 15 mg/kg が最低用量であった。また，当該用法・用量で予測された IgG 変化率［投与間隔平均（中央値）で約- 70%］が得られた場合， MG-ADL 総スコアの変化（プラセボ補正値）は臨床的に意味のある- 1.95 ポイントとなる［ベースライン時の MG-ADL 総スコアの平均値（範囲）を 9.8(6~24) ポイン

トと仮定］ことが予測されたことから，初回 30 mg/kg を負荷 IV 投与後， 15 mg/kg Q2W IV 投与する用法・用量を第 3 相試験（M281-011）の検証用量として選択した。

2.7.2.3.14.2 推奨用法用量の設定根拠（設定根拠に関連する第 3 相試験の成績）

M281-011 試験二重盲検期では，gMG 患者を対象に初回 30 mg/kg IV 投与後 15 mg/kg Q2W IV 投与の用法・用量を投与した。

ニポカリマブ投与により，二重盲検期 Week 2～24 にかけて IgG の急速かつ持続的な低下が認められた（図 2.7.2-16）。二重盲検期 Week 2 で測定された投与前（最小）の血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率［中央値 (四分位範囲)］は，ニポカリマブ群で- 74.6 (- 79.4; - 68.7) %に対して，プラセボ群では- 0.7 (- 4.7; 3.9) %，二重盲検期 Week 24 ではニポカリマブ群で- 68.8 (- 75.3; - 62.2) %に対し，プラセボ群では- 0.4 (- 5.0; 5.4) %であった。また，より高い IgG 変化率を示した被験者は，より高い MG-ADL 総スコアの低下を示す傾向が認められた。

IgG と同様に，各 IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，及び IgG4）についても，ニポカリマブ投与により，すべてのサブクラスで，急速かつ持続的な低下が認められた。二重盲検期 Week 24 に認められた投与前（最小）の変化率（中央値）は，ニポカリマブ群でそれぞれ- 67.5%，- 69.1%，- 57.1%及び- 54.5%であったのに対し，プラセボ群では- 1.8%，0.5%，2.4%及び 1.8%であった。

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者では，ニポカリマブ投与により，IgG と同様に抗 AChR 抗体価の急速かつ持続的な低下が認められた。二重盲検期の Week 2 に認められた抗 AChR 抗体の変化率［中央値 (四分位範囲)］は，ニポカリマブ群で- 77.9 (- 89.2; - 65.3) %に対し，プラセボ群では- 3.2 (- 12.6;7.6) %であった。二重盲検期 Week 24 に認められた抗 AChR 抗体の変化率は，ニポカリマブ群で- 65.1 (- 78.7; - 38.4) %に対し，プラセボ群では- 10.1 (- 26.0; 5.8) %であった。より高い抗 AChR 抗体の低下を示す被験者は，より高い MG-ADL 総スコア低下を示す傾向があった。

抗 MuSK 抗体陽性の gMG 患者では，ニポカリマブ投与により，抗 MuSK 抗体の低下が認められた。二重盲検期 Week 24 の抗 MuSK 抗体変化率［中央値 (四分位範囲)］は，ニポカリマブ群で- 38.8 (- 49.4; 4.0) %に対し，プラセボ群では- 4.4 (23.2; 3.9) %であった。

ニポカリマブ投与により，プラセボと比較し，MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が二重盲検期 Week 1 の早期から認められ，二重盲検期 Week 24 まで持続した。ニポカリマブの 24 週間の投与により，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある MG-ADL 総スコアの改善が認められた。さらに，ニポカリマブ群では，二重盲検期 Week 22 及び 24 の QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量，二重盲検期 Week 22，23 及び 24 の MG-ADL のベースラインからの平均変化に基づくレスポンダー（MG-ADL の 2 ポイント以上の改善を示した被験者と定義）並びに早期レスポンダー（二重盲検期 Week 1 及び/又は Week 2 に MG-ADL 総スコアの 2 ポイント以上の改善と定義）を示した血清自己抗体陽性の gMG 患者の割合について，プラセボ群と比較して改善が認められた。

OLE 期においては，血清自己抗体陽性の gMG 患者のすべての投与群［プラセボ/ニポカリマブ群，ニポカリマブ/ニポカリマブ群及びニポカリマブ（OL）群］で，解析データに含まれた OLE 来院時まで MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアに改善が認められた。プラセボ/ニポカリマブ

群及びニポカリマブ（OL）群においては，ニポカリマブ/ニポカリマブ群と同程度の改善を示した。血清自己抗体陽性の gMG 患者において，MG-QoL15r，EuroQol 5-Dimension 5-Level（EQ-5D-5L），minimal symptom expression の達成及び Neuro-QoL Fatigue 総スコアの改善が概して認められた。また OLE 期において，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

以上より，M281-011 試験で認められた IgG 変化率及び MG-ADL 総スコアの絶対変化量（プラセボ補正値）は，第 1 相試験及び第 2 相試験試験のデータに基づく母集団 PK/PD 解析でのモデリング&シミュレーションから予測された結果と一致しており，gMG 患者に対するニポカリマブの推奨用量として，負荷用量として初回 30 mg/kg IV 投与後， Week 2 から 15 mg/kg Q2W IV 投与することを支持する結果であった。

なお，人種/民族（2.7.2.3.6 項），血清自己抗体の有無（2.7.2.3.7 項）を含め評価した共変量解析結果（2.7.2.3.13 項）に基づき，PK/PD の観点から特定の背景因子を有する gMG 患者での用量調節の必要性は示唆されなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性（抗ニポカリマブ抗体）

2.7.2.4.1.1 抗ニポカリマブ抗体の発現割合

(1) 健康被験者

第 1 相試験では，2 種類の測定法，すなわち（1）ECLIA 法，（2）特異的かつ高感度の薬物耐性を有する ECLIA 法を用いて，健康被験者における抗ニポカリマブ抗体を検出した（M2.7.1.1 項参照）。

1) 第 1 相試験成績（ECLIA 法にて測定）

M281-001 試験では，SAD パートの一部の被験者及びニポカリマブ 15 mg/kg の反復 IV 投与を受けた 3 例で抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体が検出された。ニポカリマブ濃度が LLOQ 未満に低下した時点以降の検体で抗ニポカリマブ抗体が検出されたため，PK に対する抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の影響は評価できなかった。

M281-007 試験では，各コホートにおいて，ニポカリマブの投与を受けた 6 例中 2 例以下で抗ニポカリマブ抗体陽性となった。ニポカリマブの用量又は投与速度と抗ニポカリマブ抗体の発現割合との間に相関は認められなかった。

M281-010 試験 では，60 mg/kg 群の 6 例中 1 例（17%）で抗ニポカリマブ抗体陽性となった。他の用量群では，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者はいなかった。

2) 第 1 相試験成績（薬物耐性 ECLIA 法にて測定）

EDI1001 試験では，コホート 5（300 mg 単回 IV 投与）の 6 例中 4 例（66.67%）及びコホート 6（1200 mg 単回 IV 投与）の 6 例中 2 例（33.33%）が，抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価は低く 1:10~1:40 の範囲であった。

EDI1002 試験では，ニポカリマブ（15，30 及び 45 mg/kg 単回 IV 投与）の投与を受けた 30 例中 8 例（26.7%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価は 1:10~1:80 の範囲であった 。

M281-008 試験では，ニポカリマブ（30 mg/kg 単回 IV 投与）の投与を受けた treatment B 及び C 群において，各群 8 例中 1 例（13%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。

EDI1003 試験パート 1 では，ニポカリマブ（15 mg/kg IV 投与 3 回）の投与を受けた 13 例中 5 例（38.46%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価は 1:10~1:80 の範囲であった。パート 2 のコホート 1 では，ニポカリマブ（15 mg/kg 単回 IV 投与）の投与を受けた 16 例中 4 例（25.00%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価は 1:10~1:80 の範囲であった。パート 2 のコホート 2 では，ニポカリマブ（15 mg/kg 単回 IV 投与）の投与を受けた 15 例中 7 例（46.67%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価は 1:10 から 1:160 の範囲であった。

EDI1006 試験では，[redacted] 及び [redacted] 製造のニポカリマブ 15 mg/kg 投与では，それぞれ 40 例中 24 例（60%），40 例中 33 例（82.5%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価はいずれにおいても，おおむね 1:80 以下［それぞれ 20/24 例（83.3%）及び 24/33 例（72.7%）］であった 。[redacted] 及び [redacted] 製造のニポカリマブ 45 mg/kg 投与では，それぞれ 40 例中 20 例（50.0%）及び 40 例中 30 例（75.0%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価はいずれにおいても，おおむね 1:80 未満［それぞれ 19/20 例（95.0%）及び 25/30 例（83.3%）］であった（M5.3.1.2/CSR Addendum/Sec3） 。

EDI1009 試験では，ニポカリマブ（15 mg/kg 反復 IV 投与）の投与を受けた 16 例中 1 例（6.3%）が抗ニポカリマブ抗体陽性となった。抗体価は 1:40 であった。

(2) gMG 患者

第 2 相及び第 3 相試験（M281-004，M281-005 及び M281-011）では，特異的かつ高感度の薬物耐性 ECLIA 法を用いて，gMG 患者における抗ニポカリマブ抗体を検出した。

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 例から，抗ニポカリマブ抗体の評価が可能な血清検体が得られた。ニポカリマブの 36 週間までの投与で発現した抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 41.9%（78/186 例）であった （表 2.7.2-24）。抗ニポカリマブ抗体の最高力価は概して低く，大部分（96.2%，75/78 例）が 1:80 以下であった。

M281-004 試験では，ニポカリマブの投与を受けた 54 例から評価可能検体が得られた。投与後 Day 113（Week 16）までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 46.3%（25/54 例）であった。ニポカリマブに対する抗体価は低かった（すべて 1:80 以下）。

M281-005 試験では，ニポカリマブの投与を受けた 35 例から評価可能検体が得られた。M281-004 試験の Day 113（M281-005 のベースライン時点）を基準とした本試験終了時までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 14.3%（5/35 例）であった。抗体価はおおむね低かった（5 例中 4 例の抗体価は 1:40 以下であった）。

M281-011 試験では，ニポカリマブ群に割り付けられた計 97 例から評価可能検体が得られた。二重盲検期 Week 24 までのニポカリマブ投与における抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 49.5%（48/97 例）であった。抗体価はおおむね低かった（48 例中 39 例で抗体価 1:20 以下，48 例中 46 例で 1:80 以下であった）。主な抗ニポカリマブ抗体発現割合の層別解析結果を以下に示す。

- 抗ニポカリマブ抗体発現割合に対する体重の明らかな影響は認められなかった。抗ニポカリマブ抗体発現割合は，体重<60，60 以上 100 以下，>100 kg の被験者でそれぞれ 64.7%，45.8%及び 50.0%であった。
- 抗ニポカリマブ抗体発現割合は，65 歳以上の被験者において 65 歳未満と比較してわずかに低い傾向であった（それぞれ 36.0%及び 54.2%）。しかしながら，65 歳以上の被験者数が限られているため解釈には注意が必要であった。
- 抗ニポカリマブ抗体発現割合は，アジア人（日本及び中国）において，米国及び EU/ROW と比較して若干低い傾向であった（それぞれ 35.7%，43.8%，58.5%）。また，ベースライン時に免疫抑制剤を使用していた被験者は，使用していなかった被験者よりも若干低い傾向であった（それぞれ 44.0%及び 55.6%）。

なお，OLE 期（CCO：2023 年 11 月 17 日）までニポカリマブの投与を受けた計 194 例から評価可能検体が得られ，OLE 期 Week 108 までの抗ニポカリマブ抗体発現割合は 42.8%（83/194 例）であった。抗体価はおおむね低かった（83 例中 63 例で抗体価 1:20 以下，83 例中 77 例で 1:80 以下であった）。ニポカリマブの長期投与下での抗ニポカリマブ抗体発現は，二重盲検期 Week 24 までと大きく異ならなかった（M5.3.5.1/CSR Addendum 2/Sec3.1）。

表 2.7.2-24 gMG 患者における抗ニポカリマブ抗体の発現割合の要約
（M281-004，M281-005 及び M281-011）

Study Treatment Groups[a]	Participants Received Nipocalimab	Participants With Appropriate Samples[b]	Incidence of Antibodies to Nipocalimab	ADA-Positive Participants with Peak ADA Titer ≤1:80[c]
M281-004[d]				
Overall	54	54	25 (46.3%)	25 (100%)
5 mg/kg Q4W	14	14	5 (35.7%)	5 (100%)
30 mg/kg Q4W	13	13	6 (46.2%)	6 (100%)
60 mg/kg single dose	13	13	4 (30.8%)	4 (100%)
60 mg/kg Q2W	14	14	10 (71.4%)	10 (100%)
M281-005[e]				
Overall	37	35	5 (14.3%)	4 (80.0%)
Placebo → nipocalimab	7	6	1 (16.7%)	1 (100%)
nipocalimab → nipocalimab	30	29	4 (13.8%)	3 (75.0%)
M281-011[f]				
nipocalimab → nipocalimab	97	97	48 (49.5%)	46 (95.8%)
Total	**188**	**186**	**78 (41.9%)**	**75 (96.2%)**

ADA=antidrug antibodies; gMG=generalized myasthenia gravis; OL=open-label; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks.
a Dose groups include all participants who received nipocalimab at any time.
b Participants with appropriate samples had one or more samples obtained after their first nipocalimab administration.
c Denominator is number of participants with incidence of antibodies to nipocalimab.
d Last visit assessed for antibodies: Week 16 (Day 113).
e Last visit assessed for antibodies: up to Week 36 (Day 253). The ADA sample on Day 113 of MOM-M281-004 was used as the baseline sample. Participants with positive samples at Day 113 of MOM-M281-004 and without increased titer after treatment in MOM-M281-005 were not considered treatment-boosted.
f Last visit assessed for antibodies: Week 24.
Source: MOM-M281-004/CSR/Addendum2/Tab1; MOM-M281-005/CSR/Addendum/Tab5; MOM-M281-005/CSR/Addendum/Tab7; MOM-M281-011/CSR/AttTPKIR01d

MYG2001 試験のコホート 1 では，5 例から抗ニポカリマブ抗体の評価可能検体が得られ，そのうち抗ニポカリマブ抗体陽性被検者は 1 例（20%，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）（M5.3.5.2/ CSR Addendum2 /Sec3.1）。

2.7.2.4.1.2 中和抗体の発現割合

第 2 相及び第 3 相試験（M281-004，M281-005 及び M281-011）で抗ニポカリマブ抗体の評価可能検体が得られた 186 例のうち，抗ニポカリマブ抗体陽性であった 78 例全例がニポカリマブに対する中和抗体の評価が可能であった（表 2.7.2-25）。抗ニポカリマブ抗体陽性例 78 例中 23 例（29.5%）が中和抗体陽性であった。抗ニポカリマブ抗体の評価可能検体が得られた被験者 186 例に対する中和抗体発現割合は 12.4%（23/186 例）であった。

M281-004 試験では，Day 113（Week 16）までに抗ニポカリマブ抗体陽性となった 25 例全例で，中和抗体の評価が可能であった。抗ニポカリマブ抗体陽性 25 例中 5 例（20.0%）が中和抗体陽性であった。

M281-005 試験で，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者 5 例全例，中和抗体の評価が可能であった。抗ニポカリマブ抗体陽性 5 例中 1 例（20.0%）が中和抗体陽性であった。

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となった全 48 例で中和抗体の評価が可能であった。抗ニポカリマブ抗体陽性 48 例中 17 例（35.4%）が中和抗体陽性であった。ニポカリマブの投与を受け中和抗体の評価が可能であった 97 例に対する中和抗体発現割合は 17.5%（17/97 例）であった。なお，OLE 期における中和抗体発現割合は，抗ニポカリマブ抗体陽性となった 83 例中 44 例（53.0%），免疫原性の評価が可能であった 194 例中 44 例（22.7%）であり，二重盲検期 Week 24 までの評価結果と大きく異なる傾向は認められなかった（M5.3.5.1/CSR Addendum 2/Sec3.2）。

MYG2001 試験のコホート 1 で抗ニポカリマブ抗体陽性被検者 1 例は中和抗体陰性であった（M5.3.5.2/ CSR Addendum2 /Sec3.2）。

表 2.7.2-25 gMG 患者におけるニポカリマブに対する中和抗体の発現割合の要約
(M281-004, M281-005 及び M281-011)

Study	Participants Received nipocalimab With Appropriate Samples[a]	Participants Positive for ADA	ADA-Positive Participants Evaluable for NAb[b]	NAb Incidence in ADA-Positive Participants	NAb Incidence in Overall Population
M281-004[c]	54	25	25	5 (20.0%)	5 (9.3%)
M281-005[d]	35	5	5	1 (20.0%)	1 (2.9%)
M281-011[e]	97	48	48	17 (35.4%)	17 (17.5%)
Total	**186**	**78**	**78**	**23 (29.5%)**	**23 (12.4%)**

ADA=antidrug antibodies; gMG=generalized myasthenia gravis; NAb=neutralizing antibodies.
a Includes all participants who received nipocalimab at any time and had one or more samples obtained after their first nipocalimab administration.
b An evaluable participant is a participant positive for treatment-emergent antibodies to nipocalimab who was evaluated for NAb.
c Last visit assessed for antibodies: Week 16 (Day 113).
d Last visit assessed for antibodies: up to Week 36 (Day 253). The ADA sample on Day 113 of M281-004 was used as the baseline sample.
e Last visit assessed for antibodies: Week 24.
Source: MOM-M281-004/CSR/Addendum2/Tab2; MOM-M281-005/CSR/Addendum/Tab8, Tab3; MOM-M281-011/CSR/AttTPKIR10d

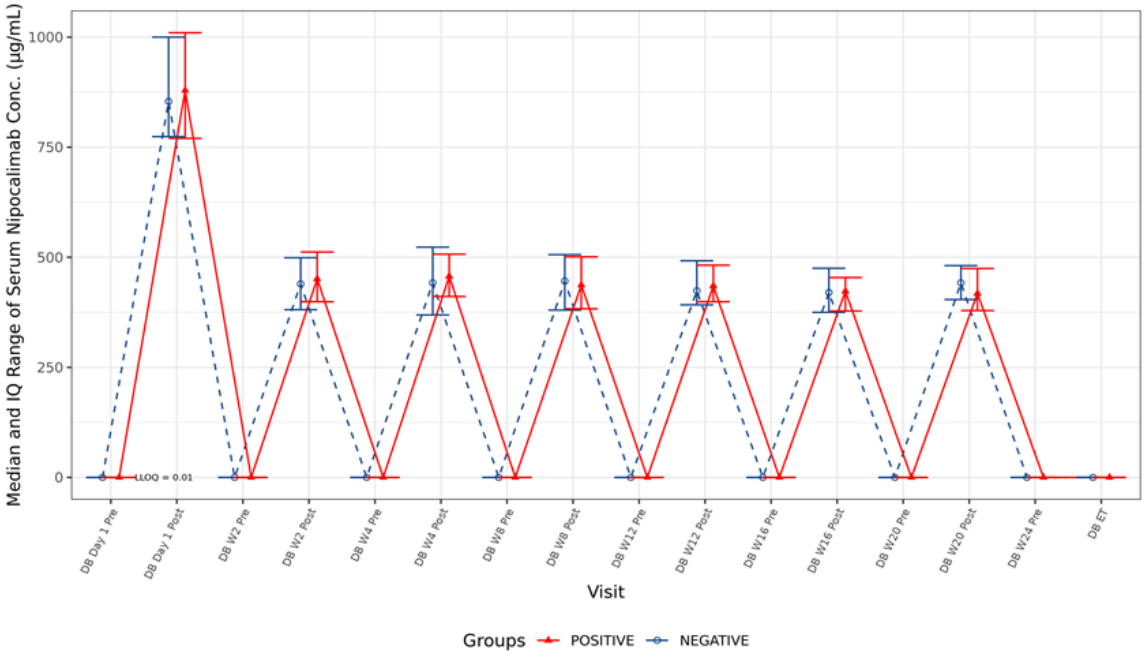
2.7.2.4.1.3 抗ニポカリマブ抗体発現の薬物動態への影響

gMG 患者において抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の発現は，ニポカリマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

M281-004 試験の各ニポカリマブ投与群では，抗ニポカリマブ抗体発現による PK に対する影響は認められなかった。各投与群の被験者数は少なかったが，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で，血清中ニポカリマブ濃度を比較した結果，各測定時点において血清中ニポカリマブ濃度（中央値）は両集団でおおむね同程度であった。

M281-011 試験において，抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体発現による PK に対する影響は認められなかった。二重盲検期 Week 24 に抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性患者で血清中ニポカリマブ濃度を比較した結果，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者で血清中ニポカリマブ濃度が低下する傾向は認められなかった （図 2.7.2-44） 。同様に，ニポカリマブに対する中和抗体陽性の被験者と中和抗体陰性の被験者でも，血清中ニポカリマブ濃度に違いは認められなかった 。なお，OLE 期に得られた C_{trough} 中央値は LLOQ 未満（<0.01 µg/mL）であったため C_{eoi} を抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性被験者の間での比較はできなかった。中和抗体陽性被検者と陰性被験者の間にも同様に違いは認められず，二重盲検期 Week 24 までの評価結果を支持するものであった（M5.3.5.1/CSR Addendum 2/Sec3.3）。

MYG2001 試験では，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者（1 例）と陰性被験者で血清中ニポカリマブ濃度を比較した結果，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者の血清中ニポカリマブ濃度個別値は，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者（中央値）と同程度又は若干高値であり，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者の血清中ニポカリマブ濃度が低くなる傾向は認められなかった。抗ニポカリマブ抗体陽性被検者の濃度値が数値的に高値を示した要因は，少数例での評価に基づく濃度値のばらつきに基づくと考えられた（M5.3.5.2/ CSR Addendum2 /Sec3.3）。



Conc=concentration; DB=double blind; ET=end of treatment; IQ=interquartile; IQR=IQ range; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic(s); W=week.
At each time point, the error bars are first quartile and third quartiles values.
Concentration values below LLOQ are considered as 0.

Participants positive for treatment-emergent antibodies to nipocalimab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first nipocalimab administration through double-blind phase Week 24. Participants with baseline positive samples and without at least 4 fold increased titer after treatment were not considered treatment-boosted or treatment-emergent. Participants negative for treatment-emergent antibodies to nipocalimab excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through double-blind phase Week 24.
Source: MOM-M281-011/CSR/Fig36

図 2.7.2-44 抗ニポカリマブ抗体陽性及び陰性の gMG 患者における血清中ニポカリマブ濃度推移（μg/mL，中央値±IQR）（MOM-M281-011，免疫原性解析対象集団）

2.7.2.4.1.4 抗ニポカリマブ抗体発現の薬力学への影響

gMG 患者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 IgG のベースラインからの変化量及び変化率に影響を及ぼさないことが示された。

M281-004 試験の各ニポカリマブ投与群では，抗ニポカリマブ抗体発現がニポカリマブ投与後の血清中 IgG 濃度に与える影響は認められなかった。各投与群の被験者数は少なかったが，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で，ニポカリマブ投与後の血清中 IgG 濃度を比較した結果，各測定時点において血清中 IgG 濃度（中央値）は両集団でおおむね同程度であった 。

M281-005 試験では，抗ニポカリマブ抗体発現は，ニポカリマブによる IgG の低下に影響を及ぼさないと考えられた 。

M281-011 試験において，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で，ニポカリマブ投与後の血清中 IgG の変化量及び変化率（中央値）を比較した結果，各測定時点において IgG の変化量及び変化率は両集団でおおむね同程度であった。特に，ニポカリマブ群の二重盲検期 Week 24 における IgG 変化率は，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者で- 71.1%であったのに対し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者では- 68.3%と同程度であった。同様に，ニポカリマブに対する中和抗体陽性被験者と中和抗体陰性の被験者でも，IgG 変化量及び変化率に違いは認められなかった 。

抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で，ニポカリマブ投与後の抗 AChR 結合型抗体の抗体価についてベースラインからの変化量及び変化率を比較した結果，各測定時点において抗 AChR 抗体変化量及び変化率は両集団でおおむね同程度であった。特に，ニポカリマブ群の二重盲検期 Week 24 における抗 AChR 抗体変化率は，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者で 66.5%であったのに対し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者では 62.5%と同程度であった。同様に，ニポカリマブに対する中和抗体陽性被験者と中和抗体陰性の被験者でも，抗 AChR 抗体変化量及び変化率に違いは認められなかった 。なお，OLE 期においても，抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体の発現が，ニポカリマブの IgG 及び抗 AChR 結合型抗体の低下効果を低減する傾向は認められなかった（M5.3.5.1/CSR Addendum 2/Sec3.4）。

MYG2001 試験（コホート 1）において，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者 (1 例) の Week 24 におけるベースラインからの IgG 変化率は- 69.9%であった（M5.3.5.2/ CSR Addendum2 /Sec3.4）。

2.7.2.4.1.5 抗ニポカリマブ抗体発現の有効性への影響

gMG 患者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に影響を及ぼさないことが示された。

M281-004 試験において，Day 113（Week 16）までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化（中央値）を抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性被験者での比較した結果，抗ニポカリマブ抗体発現がニポカリマブの臨床的有効性に与える影響は認められなかった。

M281-005 試験において，抗ニポカリマブ抗体発現が，ニポカリマブの臨床的有効性を低下させる傾向は認められなかった。

M281-011 試験において，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で，ニポカリマブ投与後の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化を比較した結果，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者では二重盲検期 Week 24 の MG-ADL 総スコア変化（中央値）が-5.00 ポイントであったのに対し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者では-3.25 ポイントと，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者において MG-ADL 総スコアの改善が低下する傾向は認められなかった。さらに，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者では二重盲検期 Week 24 時点で 2 ポイント以上の改善を示したレスポンダー割合が 75%であったのに対し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者では 59.2%であり，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者においてレスポンダー割合が低下する傾向は認められなかった。同様に，ニポカリマブに対する中和抗体陽性被験者と中和抗体陰性の被験者でも，ニポカリマブの臨床有効性に違いは認められなかった 。また，二重盲検期 Week 24 までの MG-ADL レスポンダー及び MG-ADL ノンレスポンダー[1]において，抗ニポカリマブ抗体発現割合は，それぞれ 55.4%及び 37.5%であり，MG-ADL ノンレスポンダーにおいて，MG-AD レスポンダーと比較して抗ニポカリマブ抗体発現割合が高くなる傾向は認められなかった。さらに，二重盲検期において，ニポカリマブでの投与中止に至った被験者 10 例中，4 例（40%）が抗ニポカリマブ抗体陽性，6 例（60%）が抗ニポカリマブ抗体陰性であり，抗ニポカリマブ抗体発現は投与中止とは関連していなかった。なお，OLE 期においても，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（中央値）は，各時点において抗ニポカリマブ抗体陰性被験者と同程度であり，抗ニポカリマブ抗体発現による有効性低下は認められなかった。また中和抗体の発現についても同様に，ニポカリマブの有効性に及ぼす影響は認められなかった（M5.3.5.1/CSR Addendum 2/Sec3.5）。

MYG2001 試験（コホート 1）において，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者 (1 例) の Week 24 において MG-ADL 総スコアは 2 ポイントの改善を示していた（M5.3.5.2/ CSR Addendum2 /Sec3.5）。

2.7.2.4.1.6 抗ニポカリマブ抗体発現の注入に伴う反応又は注入部位反応への影響

gMG 患者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（infusion-related reaction, IRR）又は注入部位反応（infusion-site reaction）の発現に影響を及ぼさないことが示された。

M281-004 試験において，抗体ニポカリマブ抗体発現と注入部位反応発現との関連性は認められなかった。抗ニポカリマブ抗体陽性被験者 25 例中，血管穿刺部位腫脹及びそう痒症が認められたのは 1 例（60 mg/kg Q2W 群）のみであった。抗ニポカリマブ抗体陰性被験者では，2 例に注入部位反応が認められ，その内 30 mg/kg Q4W 群 1 例は軽度の注入部位腫脹 1 件，60 mg/kg 単回投与群 1 例に注入部位疼痛 1 件であった。

M281-005 試験においては，試験期間中に抗体ニポカリマブ抗体発現と注入部位反応発現との関連性は認められなかった。

[1] MG-ADL レスポンダーとは， Week22～24 の MG-ADL スコアのベースラインからの平均変化が 2 ポイント以上の改善を示した被験者と定義（M5.3.5.1/M281-011 CSR /Sec3.7.1.6.2）

M281-011 試験において，抗体ニポカリマブ抗体発現と注入に伴う反応発現との明らかな関連性は認められなかった。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陽性被験者 48 例中 6 例（12.5%）に注入に伴う反応が発現し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者 49 例中 4 例（8.2%）に注入に伴う反応が発現した。ニポカリマブの全ての投与の解析から，抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者では，ニポカリマブ投与 538 回中 9 回（1.7%）で注入に伴う反応を伴ったのに対し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者では，ニポカリマブ投与 526 回中 5 回（1.0%）で注入に伴う反応を伴った。注入に伴う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陰性被験者よりも数値的に高かったが，すべての注入に伴う反応は軽度であり，高度もしくは重篤な注入に伴う反応又は投与中止に至った注入に伴う反応は認められなかった。中和抗体陽性被験者と中和抗体陰性被験者の比較でも，同様の傾向であった。

M281-011 試験では，抗体ニポカリマブ抗体発現と注入部位反応発現との明らかな関連性は認められなかった。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陽性被験者 48 例中 2 例（4.2%）に注入部位反応が発現し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者 49 例では注入部位反応が認められた被験者はいなかった。ニポカリマブの全ての投与の解析から，抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者では，ニポカリマブ投与 538 回中 2 回（0.4%）注入部位反応を伴ったのに対し，抗ニポカリマブ抗体陰性被験者では，ニポカリマブ投与 526 回のうち注入部位反応を認められた被験者はいなかった。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，すべての注入部位反応は軽度であり（注入部位疼痛又は挫傷），高度もしくは重篤な注入部位反応又は投与中止に至った注入部位反応は認められなかった。中和抗体陽性被験者 17 例に注入部位反応は認められなかった。なお， OLE 期においても，注入に伴う反応の発現割合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[1]，Week 24 までの評価と同様に，注入に伴う反応及び注入部位反応はすべて軽度であり，高度もしくは重篤な反応は認められず，投与中止に至った被験者はいなかった。中和抗体陽性被験者と中和抗体陰性被験者の比較でも，同様の傾向であった。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（M5.3.5.1/CSR Addendum 2/Sec3.7）。

MYG2001 試験（コホート 1）において，抗ニポカリマブ抗体陽性被験者(1 例)において注射部位反応は認められなかった（M5.3.5.2/ CSR Addendum2 /Sec3.6）。

2.7.2.4.1.7 日本人と外国人の比較

健康被験者

日本人健康被験者（M281-010）と外国人健康被験者（M281-001）で得られた抗ニポカリマブ抗体発現割合を比較した。日本人健康被験者における抗ニポカリマブ抗体発現割合は 6%（1/18 例），外国人健康被験者では 12%（4/34 例，単回投与パート）であり，また中和抗体はいずれも検出されず，免疫原性についても差異は認められなかった。

[1] OLE 期での抗ニポカリマブ抗体陽性及び陰性被験者における注入に伴う反応の発現割合の割合［14/83 例（16.9%）及び 13/111 例（11.7%），全ての投与の解析：2248 回中 23 回（1.0%）及び 2716 回中 10 回（0.4%）］及び注入部位反応の発現割合［7/83 例（8.4%）及び 13/111 例（2.7%），全ての投与の解析：2248 回中 7 回（0.3%）及び 2716 回中 2 回（0.1%）］

gMG 患者

ニポカリマブ 初回 30 mg/kg 投与後 15 mg/kg q2w 投与したときの二重盲検期 Week 24 の抗ニポカリマブ抗体発現割合は，日本人被験者で 33.3%（2/6 例），外国人被験者では 49.5%（48/ 97 例）であった。抗体価は日本人被験者では全例が，外国人被験者では 90%以上（46/48 例）が 1:80 以下と低値を示し，抗体価が低い傾向は両集団で同様であった。またニポカリマブに対する中和抗体発現割合（抗ニポカリマブ抗体発現例数に対する割合）は，日本人被験者で 0 %（0/2 例）及び外国人被験者で 35.4%（17/48 例）と，中和抗体の発現割合についても，日本人は低値であった。しかし，日本人被験者数が限られること，全体集団においても抗ニポカリマブ抗体発現被験者，中和抗体発現被験者が限られることから解釈には限界があり，日本人と外国人の免疫原性の差異に関して明確な結論は得られなかった。

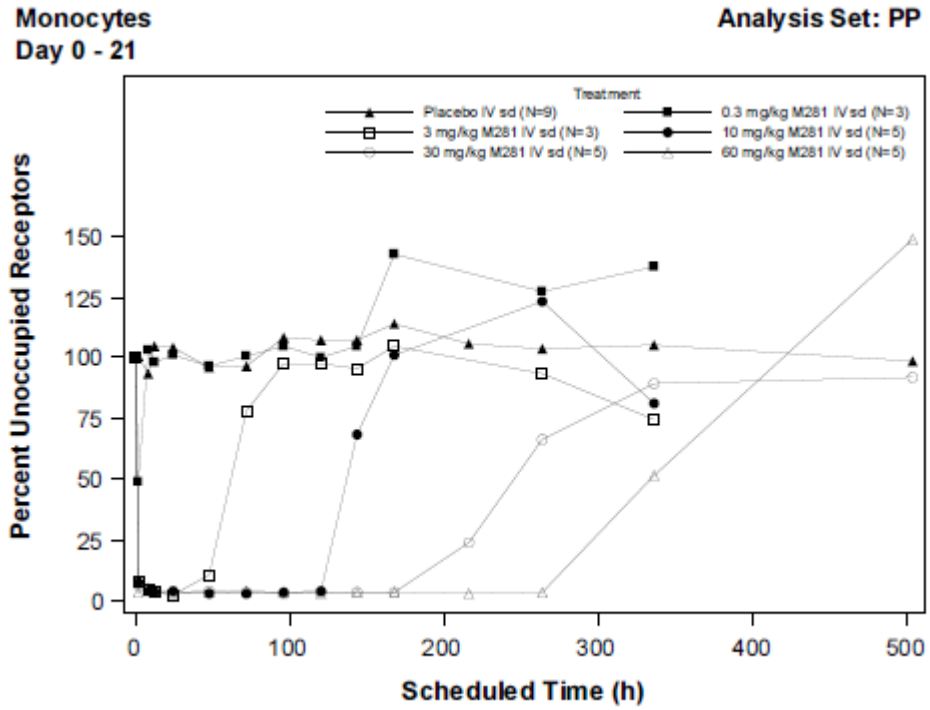
2.7.2.4.2 バイオマーカー

2.7.2.4.2.1 受容体占有率

以下に各試験で得られたニポカリマブの FcRn 受容体占有（RO）に関する評価結果を示す。なお，RO は受容体非占有率（ベースラインの非占有受容体を 100%としたときの比率及び/又はベースラインからの変化率で表示）にて評価した。「完全 RO」とは，受容体非占有率約 10%未満又はベースラインからの変化率-90%超（つまり RO 率 90%超）に相当する。

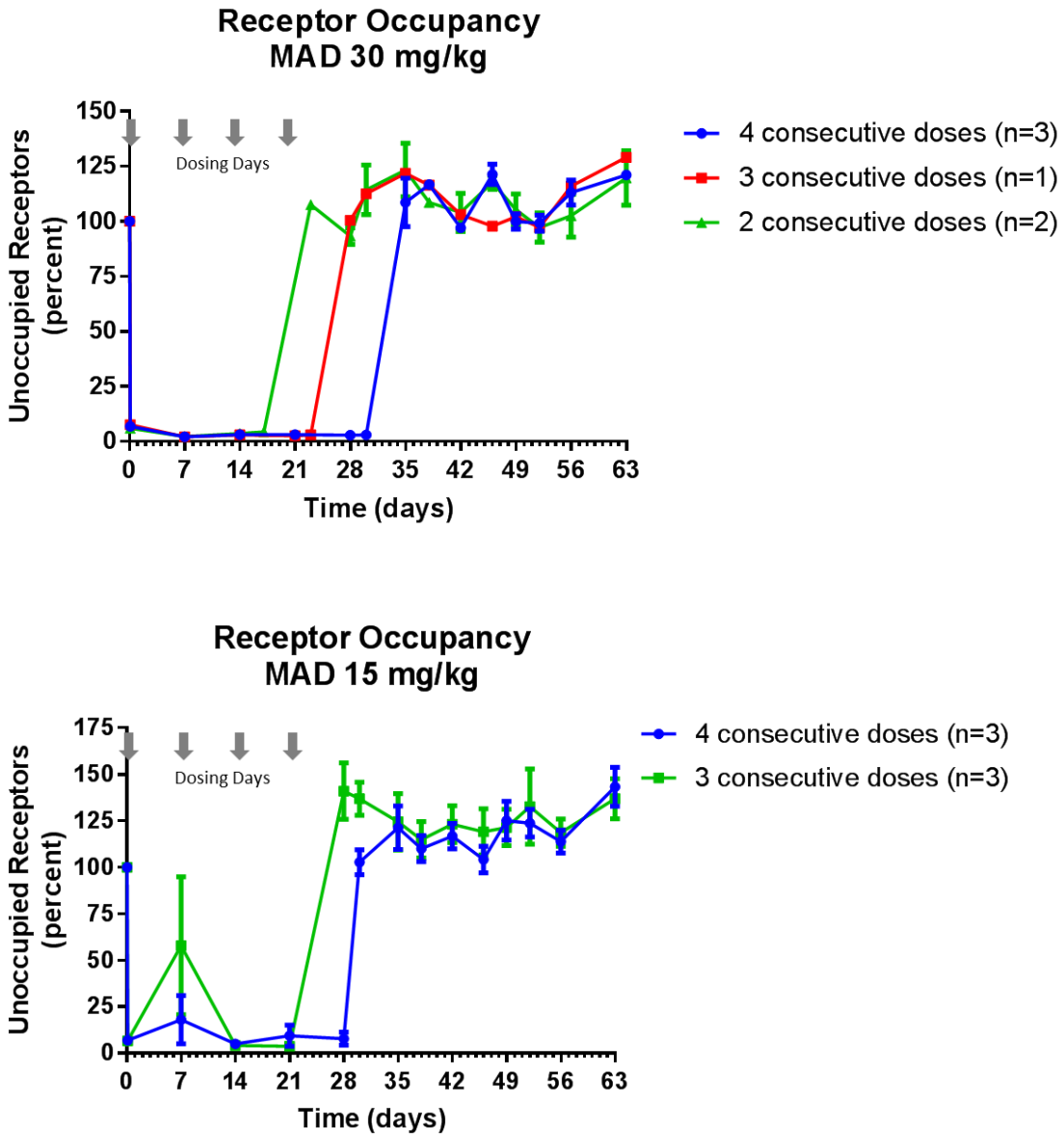
M281-001 試験での評価結果を以下に示す。

- ニポカリマブは投与後，速やかに完全 RO に到達した。パート 1 SAD 投与での RO（平均値）時間推移を図 2.7.2-45 に，パート 2 MAD 投与での RO（平均値）時間推移を図 2.7.2-46 に示す。
- また評価期間中 PK と RO の密接な関連性が認められた。すなわち，完全 RO に到達した後，「スイッチ様」の速やかな RO 低下が検討したいずれの用量でも認められた。この RO の消失は，血清中ニポカリマブ濃度が 10 µg/mL 未満となり CL が顕著に増加する時期と一致していた。
- 完全な RO の持続時間は用量の増加に伴って延長し，血清中ニポカリマブ濃度が 10 µg/mL 以上を維持した時間と一致した。



h=hours; IV=intravenous; M281= nipocalimab; N=number of participants; PP=per protocol; RO=receptor occupancy; SAD=single ascending dose; sd=single dose.
Source: MOM-M281-001/CSR/Fig8

図 2.7.2-45 M281-001 試験における FcRn RO（平均値）の経時推移
（パート 1：0.3～60 mg/kg SAD 及びプラセボ，PP 集団）

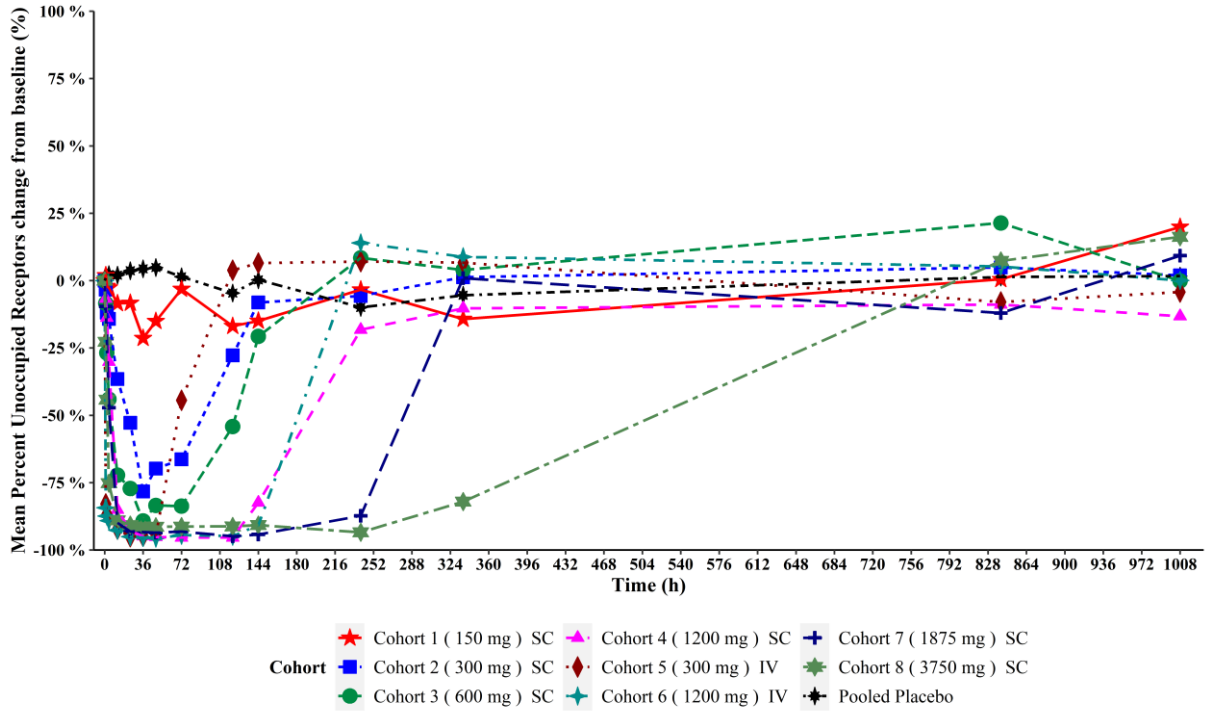


ITT=intent-to-treat; MAD=multiple ascending dose; n=sample size; RO=receptor occupancy.
Source: MOM-M281-001/CSR/Fig12

図 2.7.2-46 M281-001 試験における RO（平均値）の経時推移
（パート 2：30 及び 15 mg/kg MAD，ITT 集団）

EDI1001 試験での評価結果を以下に示す。

- パート 1：すべてのコホートで RO の速やかな上昇が認められ，SC 投与では 1200 mg 以上及び IV 投与では 300 mg 以上で，完全な RO に到達した。完全な RO の持続時間は用量依存的であった （図 2.7.2-47）。
- パート 2：両コホートにおいて RO は速やかに上昇し，完全な RO に到達した。



%CFB=percent change from baseline; h=hours; IV=intravenous; PD=pharmacodynamic(s); RO=receptor occupancy; SC=subcutaneous.
Source: 80202135EDI1001/CSR/Fig6

図 2.7.2-47 EDI1001 試験におけるニポカリマブ IV 又は SC 投与時の FcRN RO のベースラインからの変化率（平均値）の経時推移
（非占有受容体のベースラインからの低下率に該当，PD 解析対象集団）

EDI1002 試験では，15, 30 及び 45 mg/kg を単回 IV 投与したとき，ほぼすべての被験者（30 例中 28 例）で RO は速やかに上昇し完全 RO に到達し，Day 1~3 に完全 RO を達成した。完全 RO 又はほぼ完全 RO の状態が，15，30 及び 45 mg/kg の用量で，それぞれ 3~6，5~10 及び 8~11 日間維持した。

EDI1003 試験のパート 1 において，ニポカリマブをエタネルセプトと共に Day 43 に投与したあと，Day 45 までに完全 RO に到達した。 パート 1 第 2 期におけるニポカリマブ投与後の非占有率（ベースラインからの変化率，平均値）は評価期間中- 90.8%～- 8.3%の範囲で経時変化した。最大の変化率（平均値）は Day 45 に認められた- 90.8%であり，その後 Day 57 にベースライン値に戻った（表 2.7.2-26）。

表 2.7.2-26 Day 29 におけるニポカリマブ（点滴静注用 15 mg/kg）投与開始後の RO の平均%CFB の要約（パート 1，第 2 期）;PD 解析対象集団（パート 2;EDI1003 試験）

Treatment	**Part 1 Period 2 (ニポカリマブ IV 15 mg/kg; Day 29)**
Max %CFB	-90.8%
Max %CFB reduction observed on [Day (h)]	Day 45 (384 h)
Time point when %CFB first returns to baseline*	Day 57 (672 h)

%CFB=percent change from baseline; h=hours; IV=intravenous; PD=pharmacodynamic(s); RO=receptor occupancy.

*Return to baseline defined as <−10% reduction from baseline.
Source: 80202135EDI1003/CSR

EDI1003 試験パート 2 において，以下の評価結果が得られた。

- コホート 1 ではニポカリマブ投与後 48 時間までに完全な RO に到達し，コホート 2 ではニポカリマブ投与後 144 時間までに完全に近い RO に到達した。
- コホート 1 及びコホート 2 では，ニポカリマブ投与後 1 から 144 時間まで 75%超の RO を示した。非占有率（ベースラインからの変化率，平均値）の最大値は，コホート 1 では Day 3（投与 48 時間後）の- 94.7%，コホート 2 では Day 14（投与 144 時間後）の- 87.3%であった。RO は，コホート 1 及びコホート 2 のいずれにおいても，投与後 144 から 1008 時間（EOS）までにベースライン方向への回復が開始した。HCQ の併用下（コホート 2）及び非併用下（コホート 1）でニポカリマブ投与時 RO は同程度であった。

M281-003 試験では，母親被験者において，全用量群の最初の評価可能時点である妊娠 Week 16（妊娠 Week 14 のニポカリマブの投与開始から 2 週後）に非占有率［ベースライン 100%に対する比率，全用量群の平均(SD)］は 2.12 (4.103) %であり，完全 RO を示した。また，投与中止後，非占有率は約 2 週間以内にベースラインに向かって回復した。すべての用量群で胎児及び新生児においては，完全 RO は認められず，ニポカリマブの母体から胎児へ経胎盤移行，又は授乳を介した新生児への以降は軽微であるとの想定を支持する結果であった。出生時にニポカリマブが検出された新生児 1 例で，検出時に同時に測定した RO は 84.2%であり，完全 RO には達していなかった。

なお，母集団 PK/PD（IgG）解析から， 15 mg/kg Q2W を投与した場合，gMG 患者において投与間隔中に高い RO が維持されることが予測された（2.7.2.3.10.1 項）。

2.7.2.4.2.2 病原性自己抗体

(1) 抗 AChR 抗体

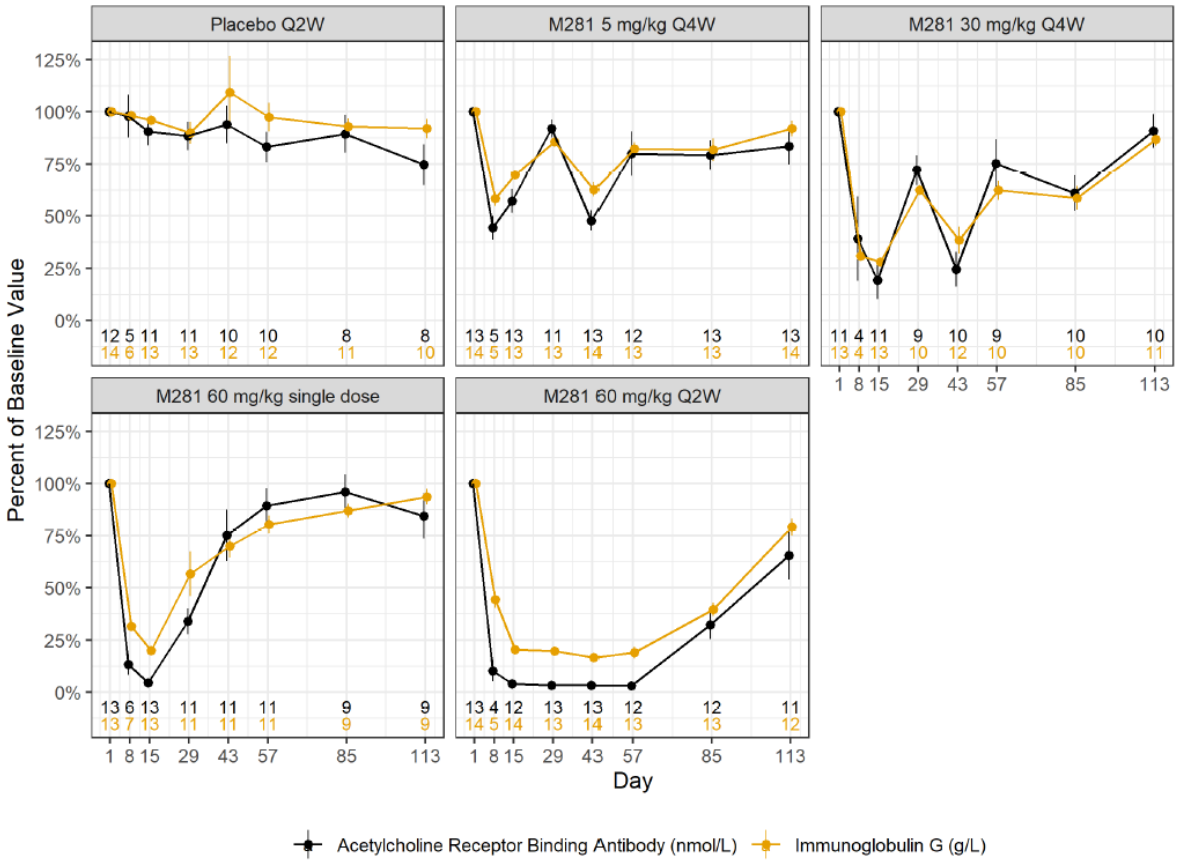
M281-004 試験では，ニポカリマブを 5～60 mg/kg の用量で IV 投与したとき，IgG と同様に，すべてのニポカリマブ投与群において，抗 AChR 結合型抗体の抗体価に用量依存的な低下が認められ，経時変化プロファイルは抗 AChR 結合型抗体と IgG で同様であった（図 2.7.2-48）。Day 85 までの各時点において，IgG 濃度の低下と抗 AChR 結合型抗体の抗体価の低下には正の相関が認められた （M5.3.5.1/M281-004 CSR Addendum 1/Sec3.1.5） 。同様に，抗 AChR 阻害型抗体及び抗 AChR 調節型抗体の抗体価の経時的低下プロファイルも，IgG 減少のプロファイルと同様であった（M5.3.5.1/M281-004 CSR/ Sec 5.3）。以上の結果から，IgG の低下が病原性抗 AChR 抗体の低下と関連することが示された。

M281-011 試験[1]では，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，血清自己抗体陽性被験者において，IgG の低下と同様，抗 AChR 結合型抗体の急速かつ持続的な低下が二重盲検期 Week 2 から Week 24 まで認められた （図 2.7.2-49） 。抗 AChR 結合型抗体のベースラインからの変化率（中央値）は，二重盲検期 Week 2 から Week 24 までプラセボと比較してニポカリマブ群で高値であった。二重盲検期 Week 24 における，投与前（最小）の抗 AChR

1 011 試験では，抗 AChR 抗体の結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体を測定した。層別因子としての陽性判定には，当該 3 つの測定結果を用い，ニポカリマブの抗 AChR 抗体に対する抗体価低下効果は，抗 AChR 結合型抗体に基づき評価した。

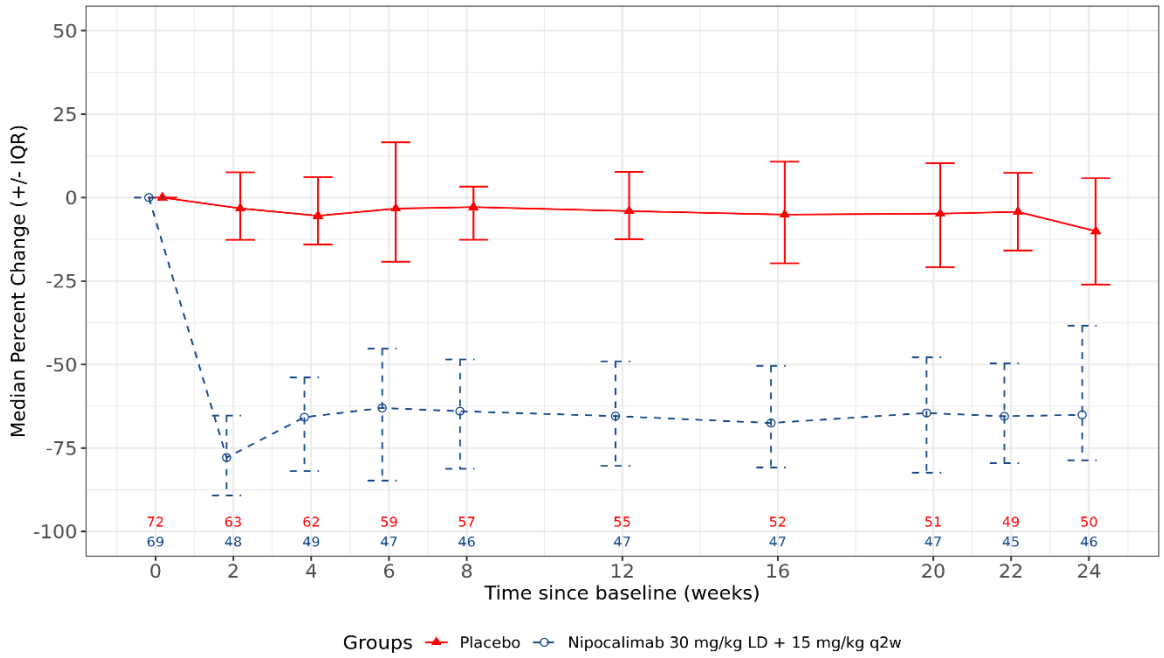
抗体変化率［中央値(四分位範囲)］は，ニポカリマブ群で- 65.1%（- 78.7%; - 38.4%）であったのに対し，プラセボ群では- 10.1%（- 26.0%; 5.8%）であった。血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率と抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率との間に直線関係が認められたことから，IgG の変化率を抗 AChR 抗体の変化率の指標とすることは適切であると考えた（2.7.2.3.10.2 項）。抗 AChR 抗体の低下が大きい被験者ほど MG-ADL 総スコアの改善が大きい傾向があった（M2.7.3.2.2.2 (12)3）） （M5.3.5.1.2/MOM-M281-011/CSR/ Sec 5.4.4, Sec6） 。IgG の変化と MG-ADL 総スコア変化の関連に関する詳細は 2.7.2.3.14.2 項参照のこと。

また，011 試験の OLE 期において，症状の安定した患者にはニポカリマブ 30 mg/kg Q4W での IV 投与が可能であった。Q4W 投与を受けた被験者のうち，抗 AChR 抗体陽性被験者は 18 例であった。抗 AChR 抗体陽性被験者での抗 AChR 結合型抗体変化率の中央値も，IgG 変化率と同様に（2.7.2.2.5.1 項），Q4W 投与期間において小さくなる傾向を示した［Q2W：- 4～- 60%，Q4W：- 9～- 33%， 中央値］。Q2W 投与再開後の変化率は，Q4W 投与前 Q2W 投与期間と同程度の値（- 22～- 51%）となった（図 2.7.2-50）。各被験者内においても， Q2W 投与から Q4W 投与への変更で，抗 AChR 結合型抗体の変化率が小さくなる傾向が認められた（図 2.7.2-51）。



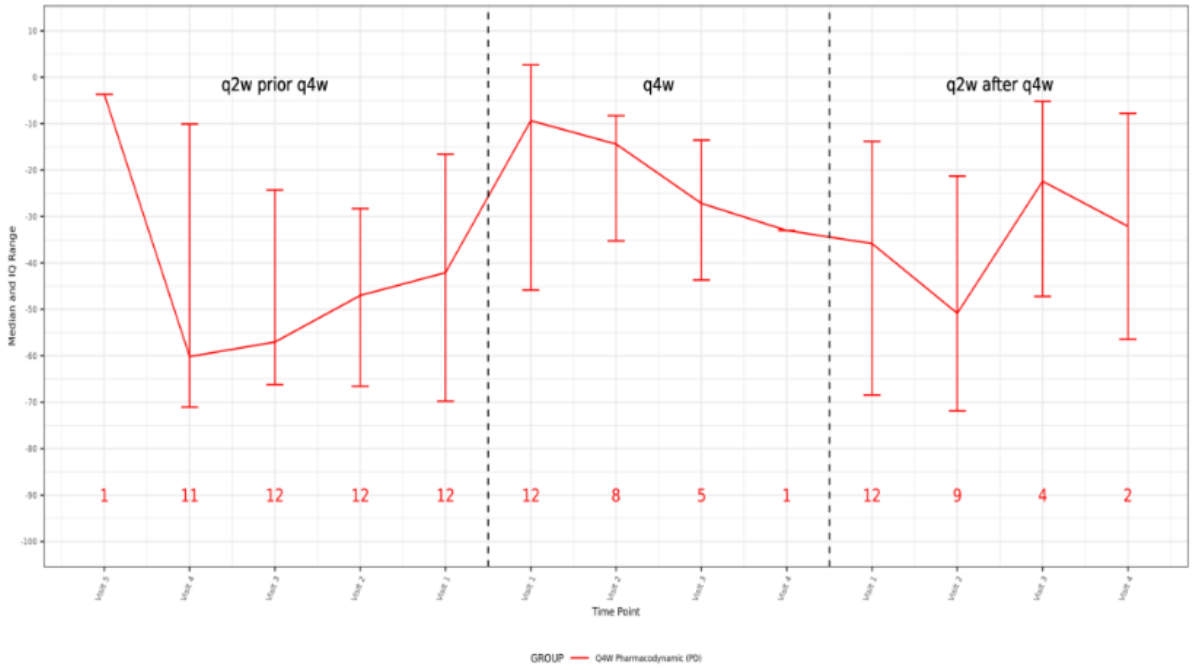
AChR=acetylcholine receptor; IgG=immunoglobulin G; M281= nipocalimab; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SE=standard error.
Source: MOM-M281-004/CSR/GPDLAB03

図 2.7.2-48 抗 AChR 結合型抗体及び IgG のベースラインに対する比率（平均値±SE）の経時変化（安全性解析対象集団，M281-004）



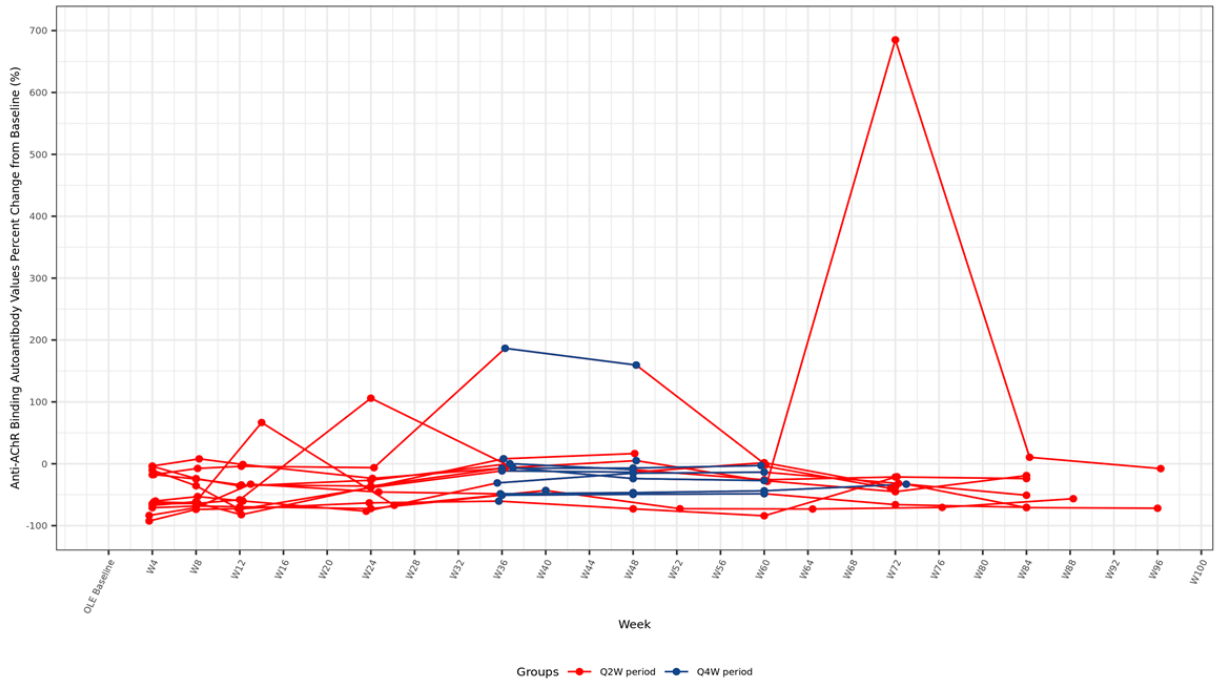
%CFB=percent change from baseline; AChR=acetylcholine receptor; IQR=interquartile range; LD=loading dose; PD=pharmacodynamic(s); q2w=every 2 weeks.
Source: MOM-M281-011/CSR/Fig32

図 2.7.2-49 抗 AChR 結合型抗体のベースラインからの変化率の経時変化
（中央値±四分位範囲，PD 解析対象集団，M281-011 二重盲検期）



Source: M5.3.5.4_ GPDIG10BQ4W

図 2.7.2-50 ニポカリマブを 15 mg/kg Q2W 投与から 30 mg/kg Q4W 投与に変更したときの抗 AChR 結合型抗体変化率の経時推移（中央値±四分位範囲，M281-011 試験）



Source: M5.3.5.4_ GPDIG11BQ4W

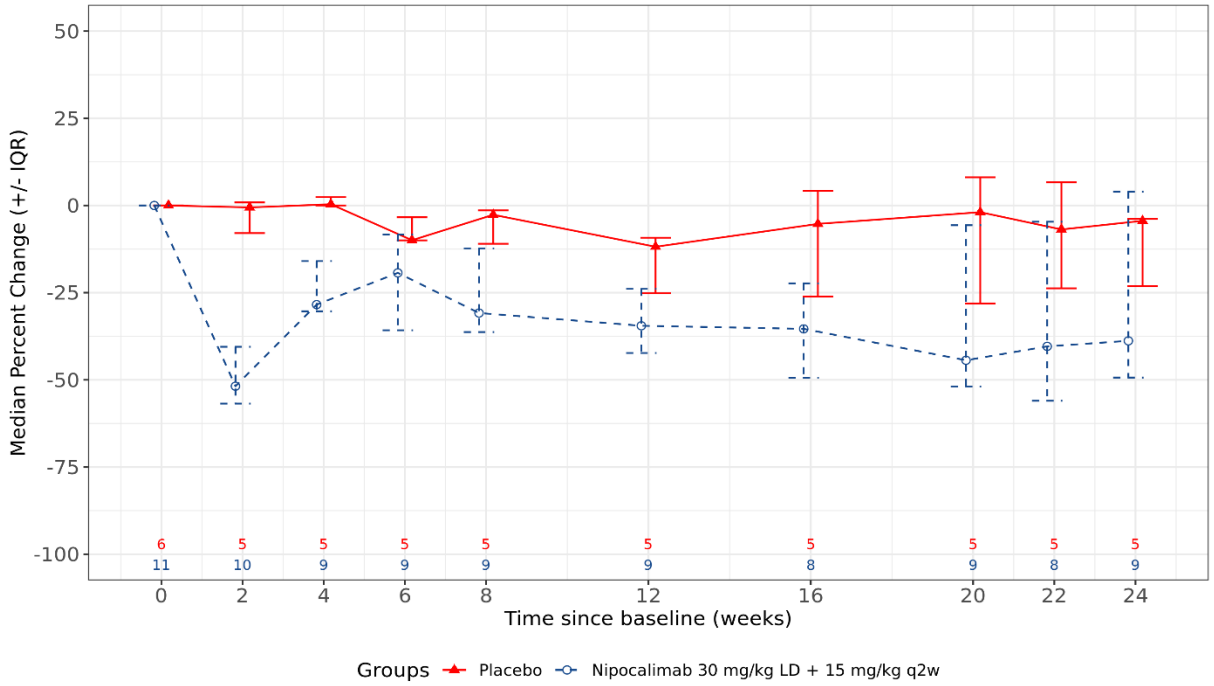
図 2.7.2-51 ニポカリマブを 15 mg/kg Q2W 投与から 30 mg/kg Q4W 投与に変更したときの抗 AChR 結合型抗体変化率の経時推移（個別値，M281-011 試験）

MYG2001 試験（パート 1）では，5 例全例が抗 AChR 抗体陽性被験者であった。ニポカリマブ投与後，IgG の低下と同様，抗 AChR 抗体（抗 AChR 結合，阻害及び調節抗体を含む）の急速な低下が観察され，抗 AChR 結合型抗体の持続的な低下が最も明らかであった。Week 24 時点で，投与前（最小）の抗 AChR 結合型抗体のベースラインからの変化率［中央値(四分位範囲)］は - 47.5%（- 83.1%; - 12.3%）であった（M5.3.5.2/MYG2001/CSR/Sec5.1.3）。

(2) 抗 MusK 抗体

M281-004 試験では，抗 MuSK 抗体陽性被験者において，ニポカリマブ投与後に抗 MuSK 抗体の低下が認められた。しかし，抗 MuSK 抗体陽性被験者は限られていたため，抗 MuSK 抗体の低下の用量依存性を評価することはできない（M5.3.5.1/ M281-004 CSR/Sec5.3）。

M281-011 試験 では，抗 MuSK 抗体陽性被験者において，ニポカリマブ投与後，二重盲検期に Week 2 から Week 24 まで抗 MuSK 結合抗体の低下が認められた （図 2.7.2-52） （M5.3.5.1/ M281-011/CSR/Sec5.4.4, Sec6） 。抗 MuSK 結合抗体のベースラインからの変化率（中央値）は，二重盲検期 Week 2 から Week 24 までプラセボと比較してニポカリマブ群で高値であった。二重盲検期 Week 24 における投与前（最小）の抗 MuSK 結合抗体変化率［中央値(四分位範囲)］は，ニポカリマブ群で- 38.8%（- 49.4%; 4.0%）であったのに対し，プラセボ群では- 4.4%（- 23.2%; - 3.9%）であった （M5.3.5.1/ M281-011/CSR/Sec5.4.4） 。



%CFB=percent change form baseline; IQR=interquartile range; LD=loading dose; MuSK=muscle-specific kinase; PD=pharmacodynamic(s); q2w=every 2 weeks.
Source: MOM-M281-011/CSR/Fig33

図 2.7.2-52 抗 MuSK 結合抗体のベースラインからの変化率の経時変化（中央値±IQR）（PD 解析対象集団，M281-011 二重盲検期）

MYG2001 試験（パート 1）では，ベースライン及び Week 24 において，5 例全例が抗 MuSK 抗体陰性であった（すなわち，抗 MuSK 抗体濃度は LLOQ 未満であった）。（M5.3.5.2/MYG2001/CSR/Sec5.1.3）。

(3) 抗 LRP4 抗体

M281-011 試験 では抗 LRP4 抗体陽性被験者は 3 例であり，ニポカリマブ群 2 例，プラセボ群 1 例であった（ニポカリマブ投与群の 2 例から得られた抗 LRP4 抗体についてベースラインからの変化率は算出していない）。二重盲検期 Week 24 まで，ニポカリマブ群の抗 LRP4 抗体陽性被験者 2 例では，プラセボ群の 1 例と比較して，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。抗 LRP4 抗体価についても，ニポカリマブの各投与ごとに低下が認められた。

2.7.2.4.2.3 免疫グロブリン

M281-004 試験では，ニポカリマブ投与により，血清中 IgG 濃度がベースラインから用量依存的に低下した。IgG の低下と同様，すべての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）でも用量依存的な低下が認められた（M5.3.5.1/M281-004 CSR/Sec5.2, Sec2.4.1）。

M281-011 試験では，ニポカリマブ投与により，二重盲検期 Week 2 から Week 24 にかけて血清中 IgG 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。IgG の低下と同様，すべての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）について，急速かつ持続的な低下が二重盲検期 Week 24 まで認められた （M5.3.5.1/M281-011/CSR/Sec5.4）。

MYG2001 試験では，青年期 gMG 患者へのニポカリマブ投与で，血清中 IgG 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。IgG と同様，すべての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）について，急速かつ持続的な低下が認められた （M5.3.5.2/MYG2001/CSR/Sec5.1）。

ニポカリマブの臨床試験全体で，ニポカリマブ投与後に IgA，IgE 及び IgM の変化は認められなかった（EDI1003 試験：M5.3.2.2/EDI1003/CSR/Sec5.3.1.1, Sec5.3.2.1，M281-004 試験：M5.3.5.1/M281-004/CSR/Sec5.2，M281-005 試験：M5.3.5.2/EDI1003/CSR/Sec5.3.2.2，M281-011 試験：M5.3.5.1/M281-011/CSR/Sec5.4.3）。

母親被験者の IgA，IgM 及び IgE 濃度についてもニポカリマブの影響をおおむね受けなかった。予想されたとおり，出生児においては，IgA，IgM 及び IgE 濃度は出生後に緩やかに上昇した（M281-003 試験：M5.3.5.2/M281-003/CSR/Sec5.5）。

2.7.2.4.2.4 その他のバイオマーカー

M281-001 試験では，健康被験者にニポカリマブ投与に関連した CH50，C3，C4，サイトカイン又は炎症マーカーの変化は認められなかった （M5.3.4.1/M281-001/CSR/Sec11.3.2）。

M281-004 試験においても同様に，CH50，C3，C4 及び C1q 又は C3d 結合免疫複合体の濃度は，ニポカリマブの投与期間中，ほとんどの gMG 患者においてに正常範囲内を維持した（M5.3.5.1/M281-004/CSR Addendum 1/Sec3.1.3, Sec3.1.4）。

Confidential

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-付録-1 M2.7.2 に含まれる臨床試験の概要

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study MOM-M281-001								
To evaluate the PK of nipocalimab following single and multiple dose administration. To evaluate target engagement by nipocalimab following single and multiple dose administration, where target engagement is assessed as FcRn RO in circulating monocytes and granulocytes. To evaluate the PD effects of nipocalimab when administered as ascending single or multiple doses, where the primary PD effect is assessed as circulating IgG level. Other exploratory PD effects to be assessed include the level of antigen-specific IgG, and levels of total IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, and IgE. To evaluate the duration of target engagement and PD effects of nipocalimab. To determine an optimal dose and dosing interval for further studies by examining RO, PD, and tolerability data from the SAD and MAD periods. Information from	Healthy adults	SAD: 0.3, 3, 10, 30, or 60 mg/kg MAD: 15 or 30 mg/kg	IV infusion	[redacted]	X		2.7.2.2.1.1	M5.3.4.1

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
the single dose (Part 1) portion was used to re estimate the appropriate doses and dosing interval for the multiple dose (Part 2) portion.								
Study MOM-M281-007								
To assess the serum PK of single dose of nipocalimab when administered at different dose levels and infusion rates.	Healthy adults	30 mg/kg at infusion rates of 0.5 to 4 mg/kg/minute, or 60 mg/kg at infusion rate of 4 mg/kg/minute	IV infusion	[redacted]	X		2.7.2.2.1.2	M5.3.3.1
Study MOM-M281-010								
To evaluate the PK of nipocalimab following IV administration of single dose. To evaluate the PD of nipocalimab following IV administration of single doses as assessed by circulating IgG levels.	Healthy Japanese adults	10, 30, or 60 mg/kg	IV infusion	[redacted]	X		2.7.2.2.1.3	M5.3.3.1
Study 80202135EDI1001								
To evaluate the PK of single and multiple doses of nipocalimab following SC administration compared with IV administration. To evaluate the PD effect of nipocalimab on IgG following SC administration compared with IV administration. To evaluate the antidrug antibody response of nipocalimab following SC administration compared with IV administration in healthy participants.	Healthy adults	300 or 1200 mg	IV infusion SC injection (not presented)	[redacted]	X		2.7.2.2.1.4	M5.3.4.1
Study 80202135EDI1002								

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
To assess the safety, tolerability, immunogenicity and PD of nipocalimab following single IV administration	Healthy Chinese adults aged 18-55, inclusive	15, 30, or 45 mg/kg	IV infusion	[redacted]	X		2.7.2.2.1.5	M5.3.3.1
Study 80202135EDI1009								
To evaluate the effect of nipocalimab treatment on antibody responses following Tdap vaccination in healthy participants through Week 16. To evaluate the effect of nipocalimab treatment on the antibody response following PPSV23 vaccination in healthy participants. To evaluate the safety and tolerability of nipocalimab treatment following administration with vaccines in healthy participants. To evaluate the serum PK and immunogenicity of nipocalimab following administration of vaccines in healthy participants. To evaluate the PD effect of nipocalimab treatment on IgG in healthy participants.	Healthy adults aged 18-65, inclusive, who had not received a tetanus (eg, Tdap, Td) vaccine in the past ≤5 years and had not received a pneumococcal vaccine (eg, Prevnar 7, 13, 20 or PPSV23) in the past ≤10 years.	30 mg/kg loading dose at Week 0 then 15 mg/kg at Week 2 and Week 4 nipocalimab 0.5 mL single dose Tdap (GSK Boostrix®) 0.5 mL single dose PPSV23 (MSD Pneumovax®23)	IV infusion Intramuscular injection Intramuscular injection	[redacted]			2.7.2.2.1.6	M5.3.4.1

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study 80202135EDI1006								
To evaluate the PD effect of nipocalimab following a single IV infusion of 15 mg/kg and 45 mg/kg nipocalimab produced by 2 different manufacturing processes. To evaluate the safety and tolerability of a single IV infusion of 15 mg/kg and 45 mg/kg nipocalimab produced by 2 different manufacturing processes. To evaluate the immunogenicity of a single IV infusion of 15 mg/kg and 45 mg/kg nipocalimab produced by 2 different manufacturing processes.	Healthy adults	15 or 45 mg/kg	IV infusion	[redacted]			2.7.1.2.1	M5.3.1.2
Study MOM-M281-008								
To characterize the PK of nipocalimab after co-administration or offset-administration with fremanezumab. To assess the safety and tolerability of single dose fremanezumab when administered with a single dose of nipocalimab.	Healthy adults	225 mg fremanezumab 30 mg/kg nipocalimab	SC injection IV infusion	[redacted]	X		2.7.2.2.3.1	M5.3.2.2

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study 80202135EDI1003								
To assess the safety and tolerability of nipocalimab; to assess the PK of nipocalimab; and to assess the immunogenicity of nipocalimab following co-administration of etanercept in healthy participants. To assess and compare the PK of nipocalimab with and without co-administration of HCQ in healthy participants and to assess the effect of HCQ on nipocalimab PD in healthy participants.	Healthy adults	50 mg etanercept 400 mg (2x200 mg) HCQ 15 mg/kg nipocalimab	SC injection Film-coated tablets IV infusion	[redacted]			~~2.7.2.2.3.2~~	M5.3.2.2
Study MOM-M281-004								
To evaluate the efficacy of nipocalimab as measured by changes in the QMG score and the revised MG-QoL15r. To evaluate the PK of nipocalimab. To evaluate the PD activity of nipocalimab as measured by effects on total serum IgG concentrations.	Adults with gMG and insufficient response to SOC therapy	5, 30, or 60 mg/kg	IV infusion	[redacted]	X		~~2.7.2.2.4.1~~	M5.3.5.1

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study MOM-M281-005								
To evaluate the long-term efficacy of nipocalimab To evaluate the long-term immunogenicity of nipocalimab. To evaluate the long-term PD activity of nipocalimab.	Adults with gMG	30 or 60 mg/kg	IV infusion	[redacted]			~~2.7.2.2.4.2~~	M5.3.5.2

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study MOM-M281-011[d]								
To evaluate the efficacy of nipocalimab compared to placebo based on the QMG scale, when treatment is taken as directed. To evaluate the effect of nipocalimab compared to placebo in achieving the MCID or better based on the MG-ADL scale, when treatment is taken as directed. To evaluate the efficacy of nipocalimab loading dose compared to placebo based on the MG-ADL scale, when treatment is taken as directed. To evaluate sustainability of therapeutic response of nipocalimab compared to placebo based on the MG-ADL scale, when treatment is taken as directed. To evaluate the effect of nipocalimab compared to placebo on the percentage of participants achieving ≥50% symptom improvement based on the MG-ADL scale, when treatment is taken as directed.	Adults who are gMG-seropositive	15 or 30 mg/kg	IV infusion	[redacted]	X	X	2.7.2.2.5.1	M5.3.5.1

Stud Objective(s) [Important Secondary]	Participants	Dose	Route	Formulation (Process)	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study 80202135MYG2001[d]								
To assess the treatment response to nipocalimab; the effect on health-related QoL; the effect on fatigue; and safety assessments.	Pediatric participants aged 2 to <18 years with gMG and insufficient response to SOC gMG therapy	15 or 30 mg/kg	IV infusion	[redacted]	X	X	2.7.2.2.6.1	M5.3.5.2
Study MOM-M281-003[d]								
To evaluate the efficacy of nipocalimab on antenatal management and outcome as measured by GA at first fetal IUT, frequency of fetal IUT, and frequency of live birth. To evaluate the efficacy of nipocalimab on postnatal management and outcome as measured by severity of hyperbilirubinemia, phototherapy, exchange transfusions, and simple transfusions in the first 12 weeks of life. To evaluate the PD activity of nipocalimab as measured by effects on maternal FcRn RO, and maternal and neonatal/infant levels of total IgG and alloantibodies. To evaluate the PK of nipocalimab.	Participants with an obstetric history of severe fetal anemia, hydrops, or stillbirth related to HDFN at GA Week ≤24, with titers for anti-D ≥32 or antikell ≥4, who were pregnant with an antigen-positive fetus	30 mg/kg	IV infusion	[redacted]	X		2.7.2.2.7.1	M5.3.5.2

ADA=antidrug antibodies; CGRP=calcitonin gene-related peptide; FcRn=neonatal Fc receptor; GA=gestational age; gMG=generalized myasthenia gravis; HCQ=hydroxychloroquine; HDFN=hemolytic disease of the fetus and newborn; Hgb=hemoglobin; IgG=immunoglobulin G; IgG1=immunoglobulin G1; IgG2=immunoglobulin G2; IgG3=immunoglobulin G3; IgG4=immunoglobulin G4; IgA=immunoglobulin A; IgM=immunoglobulin M; IgE=immunoglobulin E; IUT=intrauterine transfusion; IV=intravenous; mAb=monoclonal antibody; MAD=multiple ascending dose; MCID=minimum clinically important difference; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MG-QoL-15r=revised Myasthenia Gravis Quality of Life–15 scale; MSD=Meso Scale Discovery; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); PPK=population PK; Q=quartile;

QMG=Quantitative Myasthenia Gravis score; QoL=quality of life; RO=receptor occupancy; SAD=single ascending dose; SC=subcutaneous; SCP=Summary of Clinical Pharmacology; SOC=standard of care; Td=adult tetanus, diphtheria vaccine; Tdap=adult tetanus, diphtheria, pertussis vaccine; wAIHA=warm autoimmune hemolytic anemia.

a PK and/or PK/PD results described in proposed label.

b Clinical studies began with [redacted] material but began transitioning to [redacted] material in Q4 2020/Q1 2021 when the initial approvals for [redacted] were received.

c This study is not part of the current submission and will be submitted at a later date.

d Ongoing at the time of submission.

参考文献

Hardiansyah D, Ng CM. Effects of the FcRn developmental pharmacology on the pharmacokinetics of therapeutic monoclonal IgG antibody in pediatric participants using minimal physiologically-based pharmacokinetic modelling. MAbs. 2018; 10(7):1144-1156.

Tabrizi MA, Tseng CML, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11(1-2):81-88.