目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.3.2.1 第 2 相用量設定試験：M281-004 試験 7
2.7.3.2.2 第 3 相検証的試験：M281-011 試験 13
2.7.3.2.3 小児試験：MYG2001 試験（コホート 1，青年期 gMG 患者） 73
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 80
2.7.3.3.1 試験対象集団 80
2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較 80
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 81
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 84

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AChR	acetylcholine receptor（アセチルコリン受容体）
CI	confidence interval（信頼区間）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimension 5-level quality of life questionnaire（EuroQoL 5-dimension 5-level 質問票）
EQ-5D-Y	EuroQoL 5-dimension Youth questionnaire （EuroQoL 5-dimension Youth 質問票）
EU	European Union（欧州連合）
FcRn	neonatal Fc receptor（新生児型 Fc 受容体）
FIH	first-in-human（ヒト初回投与）
gMG	generalized myasthenia gravis（全身型重症筋無力症）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IQ	interquartile（四分位の）
ITT	intent-to-treat（－）
IV	Intravenous（静脈内）
IVIg	intravenous immunoglobulin（静注用免疫グロブリン）
LD	loading dose（負荷用量）
LRP4	lipoprotein-related protein receptor 4（リポ蛋白関連蛋白質受容体 4）
MCID	minimum clinically important difference（臨床における最小重要差）
MG	myasthenia gravis（重症筋無力症）
MG-ADL	Myasthenia Gravis‐Activities of Daily Living（重症筋無力症－日常生活動作）
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America（米国重症筋無力症財団）
MG-QoL15r	Revised Myasthenia Gravis Quality of Life‐15 Scale（15 項目の重症筋無力症患者の生活の質に関するスケール（改訂版））
MMRM	mixed effects model repeated measures（反復測定混合効果モデル）
MuSK	muscle-specific kinase（筋特異的キナーゼ）
Neuro-QoL-Fatigue	fatigue items of the quality of life in neurological disorders scale［神経学的障害による生活の質（疲労）スケール］
Neuro-QoL-Pediatric Fatigue	Neurological Quality of Life (Neuro-QoL) Pediatric Fatigue（－）
OL	open-label（非盲検投与）
OLE	open-label extension（非盲検継続投与）
PD	Pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
Q2W	every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	every 4 weeks（4 週に 1 回）
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis（－）
ROW	rest of world（その他の国）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
VAS	visual analogue scale（－）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3 項では，標準治療でコントロール不十分な中等症から重症の gMG を有する成人及び青年期患者を対象とした完了した試験及び継続中の試験から得られたニポカリマブの有効性データを，包括的に解析した結果を示す。

2.7.3 項では，成人 gMG 患者を対象とした第 3 相国際共同検証的試験［MOM-M281-011 試験（以下，M281-011 試験）］及び小児 gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験［80202135MYG2001 試験（以下，MYG2001 試験）］の青年期 gMG 患者を対象としたコホートで認められた有効性を中心に評価した。M281-011 試験の用量は，MOM-M281-004 試験（以下，M281-004 試験）で得られた安全性，忍容性及び有効性のデータに基づいて選択された。M281-004 試験では，ニポカリマブ投与後の血清中 IgG 濃度の低下と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を指標とした有効性との間に相関が認められた。また，2.7.3 項では，M281-011 試験の二重盲検期に加え，継続中の OLE 期の長期データ（2023 年 11 月 17 日データカットオフ）も示す。

ニポカリマブの承認用法及び用量は，初回は負荷用量 30 mg/kg を IV 投与，以降は 15 mg/kg を Q2W で IV 投与である。この用法及び用量は，gMG 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で得られた，PK/PD 及び曝露-反応関係［PK，PD（IgG），有効性（MG-ADL）及び安全性（アルブミン，コレステロール）］に関する広範なモデリング&シミュレーションに基づき設定された。

gMG 患者に対するニポカリマブの有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3-1 に要約し，これらの試験の主な試験デザインをそれぞれ 2.7.3.2.1.1 項，2.7.3.2.2.1 項及び 2.7.3.2.3.1 項に示す。

全ての試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則，並びに医薬品の臨床試験の実施の基準及び適用される規制要件を遵守して実施された。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 試験の進行状況 （試験開始日～終了日） 資料番号	開発の相 試験デザイン 対象集団 有効性の主要目的	有効性評価項目 （主要／副次）	各時期の期間 用法・用量	被験者数 （日本人被験者数）
成人及び青年期の gMG 患者を対象にニポカリマブの有効性を評価する主要な試験				
M281-011 試験 二重盲検期完了，OLE 期継続中 （2021 年 7 月 15 日～継続中） 5.3.5.1.2（有効性のカットオフ日：2023 年 11 月 17 日）	· 第 3 相 · 標準治療でコントロール不十分な成人 gMG 患者（18 歳以上）を対象に，ニポカリマブの有効性，安全性，PK 及び PD をプラセボと比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 · 血清自己抗体（抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体，抗 LRP4 抗体）が陽性又は陰性で，スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 点以上の被験者。二重盲検期を完了した被験者は OLE 期へ参加することを選択可能とした。 · 治験実施計画書の規定に従って治療中の血清自己抗体陽性の gMG 被験者を対象に，MG-ADL スコアを指標としてニポカリマブの有効性をプラセボと比較する。	<u>主要評価項目</u> · 二重盲検期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量 <u>副次評価項目</u> · 二重盲検期の Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量 · 二重盲検期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合 · 早期レスポンダー：二重盲検期の Week 1 又は 2 における MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者の割合 · 治療効果の持続性： Week 4 に MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善し，Week 24 まで持続した被験者の割合 · 治療効果の大きさ：Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 50%以上改善した被験者の割合	<u>スクリーニング期</u> · 最長 4 週間 <u>二重盲検期</u> · 24 週間 · 被験者を 1:1 の比でニポカリマブ群（初回は負荷用量 30 mg/kg を IV 投与，以降は 15 mg/kg を Q2W で IV 投与）又はプラセボ群にランダムに割り付けた。 <u>OLE 期</u> · 不定期間 · ニポカリマブ 15 mg/kg を Q2W で IV 投与	<u>二重盲検期</u> 計 196 例（17 例） · ニポカリマブ群 98 例（6 例） · プラセボ群 98 例（11 例） <u>OLE 期</u> · M281-011 試験からの移行：176 例（15 例） · M281-004 試験及び M281-005 試験からの移行：19 例（0 例）
MYG2001 試験コホート 1	· 第 2/3 相 · 2 歳以上 18 歳未満の小児 gMG 患者を対象に，治験実施計画書で許	<u>主要評価項目</u> · 血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率	コホート 1 <u>スクリーニング期</u> · 最長 4 週間	<u>実薬投与期</u> · 7 例（4 例）

試験番号 試験の進行状況 （試験開始日～終了日） 資料番号	開発の相 試験デザイン 対象集団 有効性の主要目的	有効性評価項目 （主要／副次）	各時期の期間 用法・用量	被験者数 （日本人被験者数）
継続中（2022 年 7 月 20 日～継続中） 5.3.5.2.2（有効性のカットオフ日：2023 年 12 月 15 日）	容される安定用量の標準治療に追加してニポカリマブを IV 投与したときの PK，PD，安全性及び有効性を評価する多施設共同，非盲検，非対照，介入試験 · 12 歳以上 18 歳未満の青年期 gMG 被験者を対象としたコホート 1 のデータを示す。 · 継続中の安定した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 被験者を対象に，ニポカリマブが血清中 IgG 濃度に及ぼす影響を評価する。	副次評価項目 · MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 · QMG 総スコアのベースラインからの変化量	実薬投与期 · 24 週間 · 初回はニポカリマブを負荷用量 30 mg/kg を IV 投与，以降は 15 mg/kg を Q2W で IV 投与 長期継続投与期 · 不定期間 · ニポカリマブ 15 mg/kg を Q2W 又は 30 mg/kg を Q4W で IV 投与	
第 2 相試験（用量設定試験）				
M281-004 試験 完了（2018 年 12 月 18 日～2020 年 6 月 25 日） 5.3.5.1.1	· 第 2 相 · 成人 gMG 患者を対象に，ニポカリマブをプラセボと比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 · 継続中の安定した標準治療に対して十分な臨床奏効が認められない（スクリーニング時及びベースライン時の QMG 総スコアが 12 点以上かつ MG-ADL 総スコアが 4 点以上）18 歳以上の成人 gMG 被験者のうち，血清自己抗体（抗 AChR	主要評価項目 · Day 57 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 · 混合効果モデルを用いた，Day 57 における血清中 IgG 濃度の低下率と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量との相関関係 · Day 57 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量 · MG-ADL 総スコアのレスポンダー解析	スクリーニング期 · 最長 4 週間 二重盲検期 · 8 週間 · 被験者を 1:1:1:1:1 の比で以下の投与にランダムに割り付けた。 · ニポカリマブ 5 mg/kg を Q4W で IV 投与	計 68 例（0 例） ニポカリマブ群：54 例 · 5 mg/kg Q4W 群：14 例 · 30 mg/kg Q4W 群：13 例 · 60 mg/kg 単回群：13 例 · 60 mg/kg Q2W 群：14 例 プラセボ群：14 例

試験番号 試験の進行状況 （試験開始日～終了日） 資料番号	開発の相 試験デザイン 対象集団 有効性の主要目的	有効性評価項目 （主要／副次）	各時期の期間 用法・用量	被験者数 （日本人被験者数）
	抗体又は抗 MuSK 抗体）が陽性の被験者。 · M281-004 試験を完了した被験者は非盲検継続試験［MOM-M281-005 試験（以下，M281-005 試験）］へ参加することを選択可能とした。COVID-19 の影響で M281-004 試験又は M281-005 試験での投与を中止した被験者は，M281-011 試験の OLE 期に参加することを可能とした。 · MG-ADL スコアの変化量を指標として gMG に対するニポカリマブの有効性を評価する。		· ニポカリマブ 30 mg/kg を Q4W で IV 投与 · ニポカリマブ 60 mg/kg を単回 IV 投与 · ニポカリマブ 60 mg/kg を Q2W で IV 投与 · プラセボを Q2W で IV 投与	

注：第 2 相試験から移行した M281-011 試験の被験者には，M281-011 試験の OLE 期の組入れに適格と判断された M281-004 試験及び M281-005 試験の被験者を含めた。
略語: AChR = アセチルコリン受容体; COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症; gMG = 全身型重症筋無力症; IgG = 免疫グロブリン G; IV = 静脈内; LRP4 = リポ蛋白関連蛋白質受容体 4; MG-ADL = 重症筋無力症-日常生活動作; MuSK = 筋特異的キナーゼ; OLE = 非盲検継続投与; PD = 薬力学; PK = 薬物動態; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis.
試験開始日は，M281-004 試験では最初の被験者の同意取得日，M281-011 試験及び MYG2001 試験では最初の被験者のスクリーニング日，終了日は最後の被験者の最終来院日とした。
特記しない限り，投与群の被験者数は実際に治験薬を投与された被験者数を示す。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 2 相用量設定試験：M281-004 試験

2.7.3.2.1.1 試験デザイン

(1) 試験デザイン

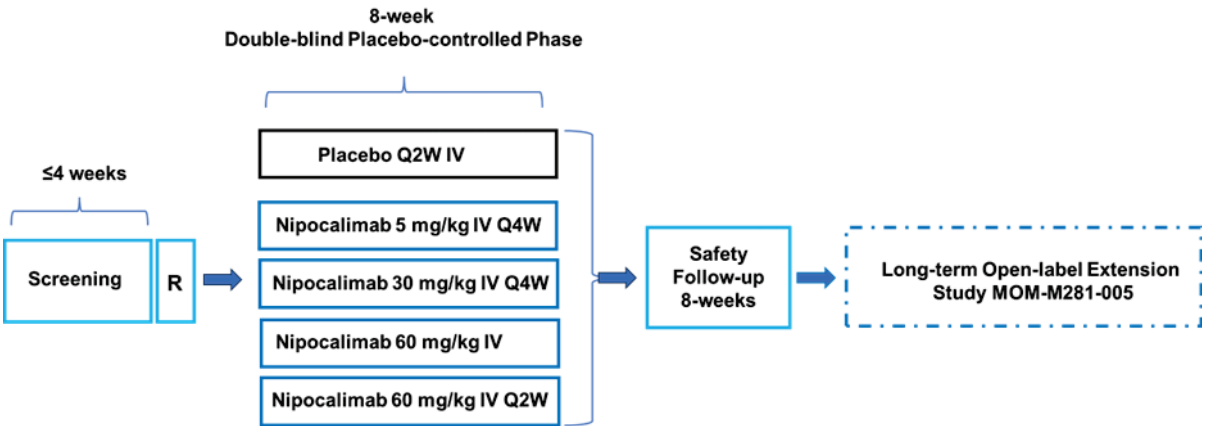
M281-004 試験は，gMG 患者を対象に，ニポカリマブを IV 投与したときの安全性，忍容性，有効性，PK，PD 及び免疫原性をプラセボと比較する第 2 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定試験である（Antozzi 2024）。

最長 4 週間のスクリーニング期間後，適格被験者を以下の 5 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1:1 の比でランダムに割り付けた。

- プラセボ群：プラセボを 2 週に 1 回投与
- ニポカリマブ 5 mg/kg Q4W 群：ニポカリマブ 5 mg/kg を 4 週に 1 回投与
- ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 群：ニポカリマブ 30 mg/kg を 4 週に 1 回投与
- ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群：ニポカリマブ 60 mg/kg を単回投与
- ニポカリマブ 60 mg/kg Q2W 群：ニポカリマブ 60 mg/kg を 2 週に 1 回投与

M281-004 試験を完了した被験者は，ニポカリマブを投与される OLE 試験（M281-005 試験）へ参加することを選択可能であった。M281-005 試験は COVID-19 パンデミックにより早期中止されたため，M281-004 試験を完了した被験者は，M281-011 試験の OLE 期へ参加することを選択可能とした。

M281-004 試験の試験デザインの概要を図 2.7.3-1 に示す。



Abbreviations: IV = intravenous; R = Randomization; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Following a Screening period of up to 4 weeks, eligible participants were randomized 1:1:1:1:1 into the double-blind treatment phase to receive IV infusions of placebo or nipocalimab over an 8-week treatment period, with the last infusion of study intervention administered at Day 57. This was followed by an 8-week safety follow-up to evaluate any prolonged effects of nipocalimab.
Upon completion of the study at Day 113, participants had the option to enroll in a separate open-label extension study (MOM M281-005) to receive nipocalimab.

図 2.7.3-1 試験デザインの概要（M281-004 試験）

対象集団

M281-004 試験では，以下を満たす成人 gMG 患者（18 歳以上）を組み入れた（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 3.2）。

- gMG の MGFA 臨床分類がクラス II，III 又は IVa である。
- 安定した MG 治療（グルココルチコイド，免疫抑制剤等）でコントロール不十分である。
- スクリーニング時及びベースライン時の QMG 総スコアが 12 点以上かつ MG-ADL 総スコアが 4 点以上である。
- 特異的 IgG 抗体である抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体が認められることとして定義される血清自己抗体陽性である。

組み入れた 68 例を 5 つの投与群のいずれかにランダムに割り付けた。最初に自己抗体の種類（抗 MuSK 抗体又は抗 AChR 抗体）で層別化し，さらに，抗 AChR 抗体陽性の被験者をベースラインの MG-ADL 総スコア（10 点以下，10 点超）で層別化して，ランダムに割り付けた（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 3.1.1）。

(2) 用量設定

M281-004 試験では，gMG 患者の治療に対する有効用量及び投与レジメンの範囲を検討しつつ，安全性及び忍容性を担保できる用量（ニポカリマブ 5 mg/kg Q4W，30 mg/kg Q4W，60 mg/kg 単回，60 mg/kg Q2W）を選択した。用量選択の際，非臨床試験及び健康被験者を対象とした第 1 相 FIH 試験［MOM-M281-001 試験（以下，M281-001 試験）］のデータを用いて，安全性，忍容性及び潜在的な有効性を考慮した（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 3.6）。

(3) 目的及び評価項目

M281-004 試験の評価の目的及び評価項目のうち，2.7.3 項で考察する項目を以下に示す。

目的	評価項目
主要目的	
MG-ADL スコアの変化量を指標として，継続中の安定した標準治療に対して効果不十分な gMG 患者を対象に，ニポカリマブの有効性を評価する。	・ プラセボ群と比較した各投与群の Day 57 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
副次目的	
混合効果モデルを用いて，IgG 濃度の低下率と MG-ADL スコアのベースラインからの変化量との関係を評価する。	・ MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及びプラセボ群との差について，血清中 IgG 濃度のベースラインに対する割合及び投与頻度との関連を評価した MMRM 解析（Day 57 の血清中 IgG 濃度のベースラインに対する割合を変数とした MG-ADL 総スコアの同時解析） ・ Day 57 における各投与群の血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化

(4) 統計解析

1) 有効性解析対象集団

主要有効性解析対象集団は，ランダム化された全ての被験者を含む ITT 集団とした。

人口統計学的特性，ベースライン特性，ベースラインの MG-ADL 総スコア及び PD 評価項目（IgG サブクラスの血清中濃度の経時的変化及び gMG 関連血清自己抗体の抗体価の経時的変化）を記述統計量を用いて要約した。

2) 主要評価項目の解析

主要評価項目は Day 15，29，43 及び 57 のデータを用いた用量-反応解析及び MMRM 解析によって評価された。用量-反応解析では，線形傾向の片側検定及び順位に基づく関連性の片側検定を実施し，用量に対する Day 57 における MG-ADL 総スコアの変化量のモデルを探索的に検討した。MMRM 解析では，ベースラインの MG-ADL 総スコア，投与群と週の交互作用及び自己抗体の種類を説明変数として，分散共分散構造を compound symmetry と仮定した。

3) 副次評価項目の解析

IgG 濃度の低下と MG-ADL 総スコアのベースラインからの経時的変化との関係を混合効果モデルを用いて理解するために，副次評価項目を設定した。

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及びプラセボ群との差について，血清中 IgG 濃度のベースラインに対する割合及び投与頻度との関連を評価するモデル解析を実施した。全ての投与群のデータを用いて，Day 57 の血清中 IgG 濃度のベースラインに対する割合を変数とした MG-ADL 総スコアについての解析を行った。

この解析により，M281-011 試験で用法及び用量の選択を裏付けるために検討されていた，IgG 濃度低下の範囲及び様々な投与頻度で，ニポカリマブが MG-ADL 総スコアに及ぼす経時的な影響を記述することが可能となった。

2.7.3.2.1.2 結果の要約

(1) 被験者の内訳

ランダムに割り付けられた 68 例がニポカリマブ又はプラセボを投与され，65 例（95.6%）が試験を完了した。57 例（83.8%）が二重盲検期の Day 57 までの投与を完了した（一部の被験者は治験薬の投与を中止し，直接又はリモートで試験来院を完了した）。投与中止の理由の内訳は，ニポカリマブ群では COVID-19 パンデミックによる試験の中断（7/54 例，13.0%）及び治験実施計画書からの逸脱（1/54 例，1.9%），プラセボ群では有害事象（2/14 例，14.3%）及び同意撤回（1/14 例，1.7%）であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 4）。

被験者の内訳の要約を 5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Figure 1 に示す。

(2) 人口統計学的及びベースライン特性

1) 人口統計学的特性

ITT 集団の人口統計学的特性は投与群間で同様であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 5）。年齢の中央値は 58.0 歳，女性の割合は 54.4%であった。人種は白人の割合が高

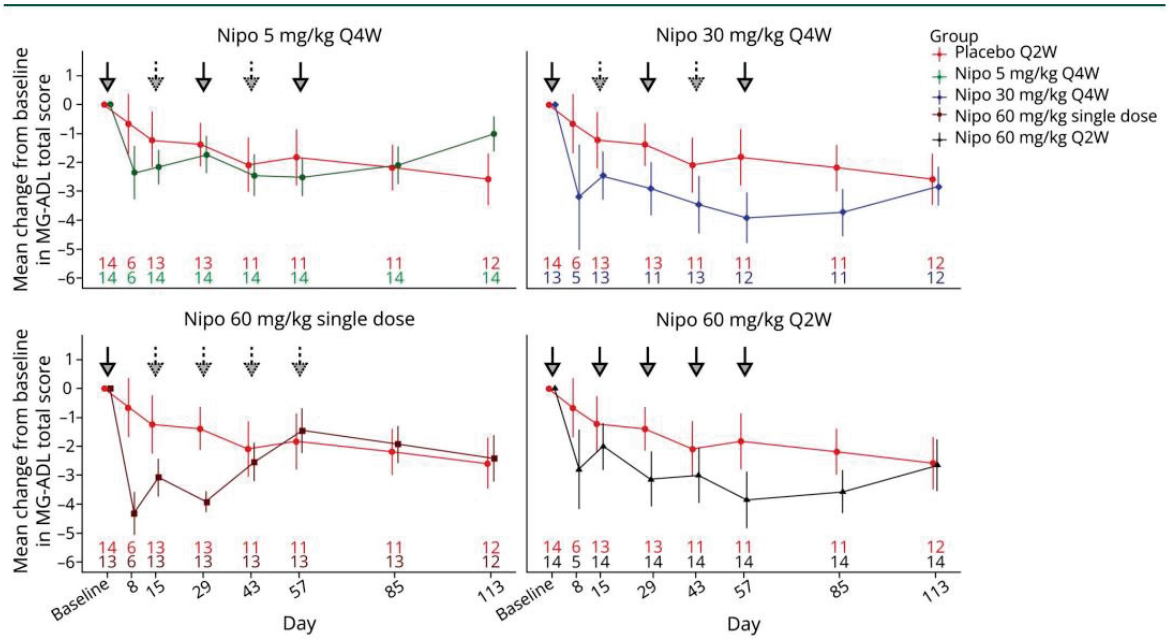
く（92.6%），黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は低かった（2.9%）。民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系の割合が高かった（85.3%）。

2) ベースライン特性

ITT 集団のベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 6）。ベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値（SD）は 8.0（2.78），QMG 総スコアの平均値（SD）は 16.5（3.48）であった。全被験者が血清自己抗体陽性であった（抗 AChR 抗体陽性が 94.4%，抗 MuSK 抗体陽性が 5.6%）。MGFA 臨床分類はクラス IIIa が最も多く（38.9%），次いでクラス IIIb 及びクラス IIb（各 20.4%）であった。

(3) MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

MG-ADL 総スコアの経時的変化を評価した結果，ニポカリマブの投与により，全ての投与群で速やかかつ用量依存的な改善が認められた（図 2.7.3-2）。



ITT = intent-to-treat; Nipo = nipocalimab; MG-ADL = Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error. Bold downward arrows denote the doses of nipocalimab administered at different time points. Dotted downward arrows denote placebo administered.

Source: Antozzi C et al., Neurology. 2024;102(2):e207937.

図 2.7.3-2 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（ITT 集団，M281-004 試験）

来院別の MG-ADL 総スコアを表 2.7.3-2 に示す。有効性の主要評価項目の評価時点（Day 57）で，MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量はニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 群及び 60 mg/kg Q2W 群で最も大きく減少したが，これらの群とプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。プラセボ群並びにニポカリマブ 5 mg/kg Q4W 群，30 mg/kg Q4W 群及び 60 mg/kg Q2W 群で，Day 57 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に関する，正の用量反応を伴う統計学的に有意な線形傾向が認められた（p=0.0310）。また，Day 57 におけるベース

ラインからの変化量の順位に対して同様の解析を実施した結果でも，統計学的に有意な線形傾向が認められた（p=0.0042）。

表 2.7.3-2 来院別の MG-ADL 総スコア（ITT 集団，M281-004 試験）

		Nipocalimab			
Visit	Placebo q2w (N=14)	5 mg/kg q4w (N=14)	30 mg/kg q4w (N=13)	60 mg/kg Single Dose (N=13)	60 mg/kg q2w (N=14)
Baseline					
n	14	14	13	13	14
Mean	7.3	8.0	8.0	7.9	8.1
Standard Deviation	2.79	2.75	2.61	2.78	3.25
Minimum	3	2	4	4	4
Median	6.5	8.0	8.0	8.0	7.0
Maximum	13	13	14	14	14
Day 57					
n	11	14	12	13	14
Mean	5.2	5.5	4.0	6.5	4.3
Standard Deviation	3.09	3.32	2.63	3.84	2.95
Minimum	2	0	0	0	1
Median	4.0	6.0	4.0	5.0	3.5
Maximum	12	10	10	13	9
Day 57 Change from Baseline					
n	11	14	12	13	14
Mean	-1.8	-2.5	-3.9	-1.5	-3.9
Standard Deviation	3.22	2.41	3.00	2.82	3.66
Minimum	-9	-7	-10	-6	-11
Median	-2.0	-3.0	-3.0	-2.0	-3.5
Maximum	3	1	0	3	3
LS Means (SE) [a]	-2.4 (0.9)	-2.4 (0.9)	-3.7 (0.9)	-1.4 (1.0)	-3.7 (0.9)
Difference in LS Means (Active vs. Placebo) [a]		-0.0 (1.1)	-1.3 (1.1)	1.0 (1.1)	-1.3 (1.1)
95% CIs [a]		(-2.1, 2.1)	(-3.5, 0.9)	(-1.2, 3.1)	(-3.4, 0.8)
p-value [a]		0.9907	0.2439	0.3633	0.2231
p-value of Linear Trend Test of Change from Baseline [b]	0.0310				
p-value of Linear Trend Test Based on the Rank of Change from Baseline [c]	0.0042				

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MG-ADL = Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; LS means = least squares means; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SE = standard error.

a. LS means, CIs, and p-values are from a mixed effect Model Repeated Measures (MMRM) at Day 57 with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, and autoantibody type as fixed effects, and the baseline score as a covariate. Compound symmetry covariance structure is used.

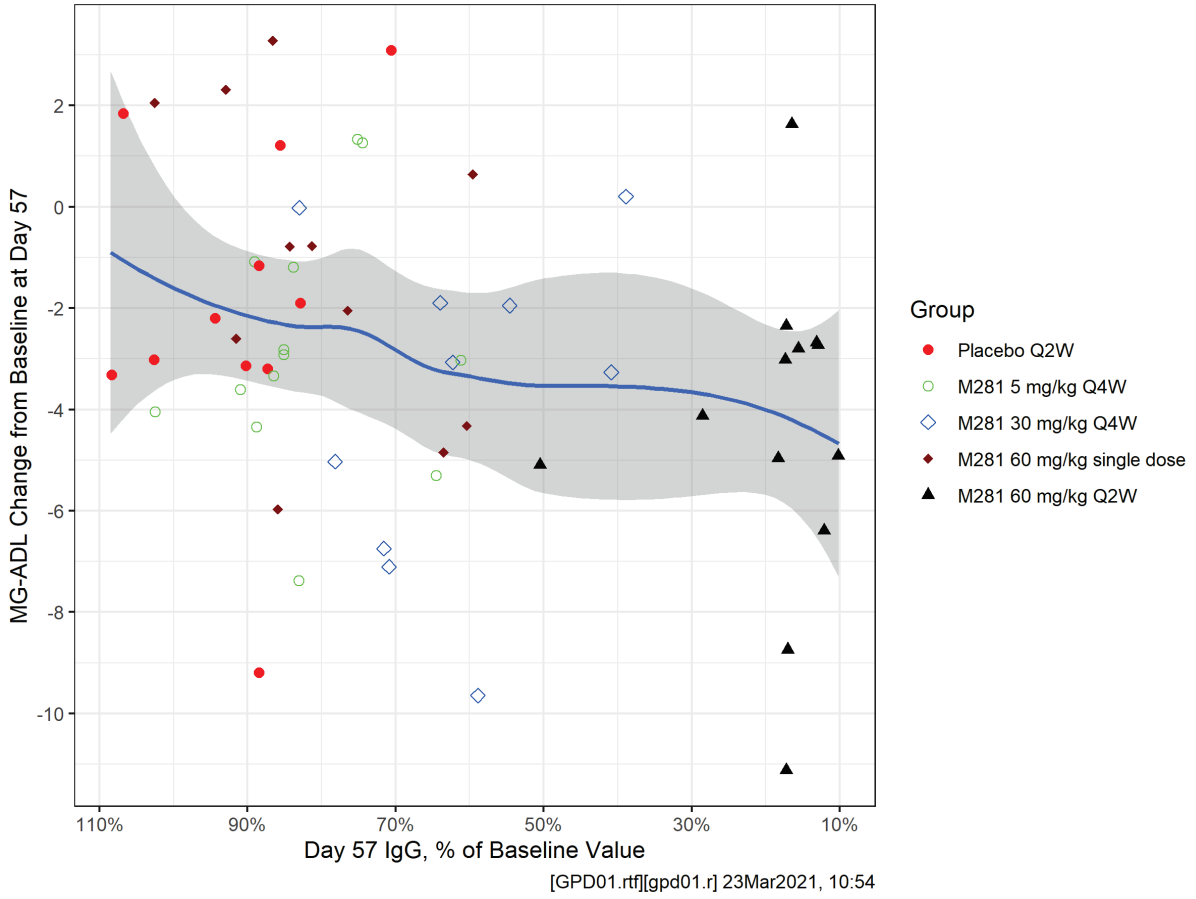
b. Linear trend test is based on the change from baseline at Day 57. The 60 mg/kg nipocalimab single-dose treatment group was not included in this analysis and the coefficients for testing linear trend used were -3, -1, 1, 3 for the Placebo, 5 mg/kg nipocalimab q4w, 30 mg/kg nipocalimab q4w, and 60 mg/kg nipocalimab q2w groups, respectively.

c. Linear trend test is based on the rank of the change from baseline at Day 57. Subjects without a Day 57 result were assigned the largest rank-based on the rest of the subjects' results. The 60 mg/kg nipocalimab single-dose treatment group was not included in this analysis and the coefficients for testing linear trend used were -3, -1, 1, 3 for the Placebo, 5 mg/kg nipocalimab q4w, 30 mg/kg nipocalimab q4w, and 60 mg/kg nipocalimab q2w groups, respectively.

Source: 5.3.5.1.1/Study M281-004 CSR/Table 14.2.1.1.3

(4) IgG 濃度低下と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の関係性

IgG 濃度の低下と MG-ADL 総スコアの減少との関係を探索的に検討するため，Day 57（Week 8）における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を，Day 57（Week 8）の血清中 IgG 濃度のベースラインに対する割合（%）を変数として評価した（図 2.7.3-3）。IgG 濃度の低下率が大きい被験者ほど MG-ADL 総スコアの減少量が大きくなる傾向が認められたことから，IgG 濃度の低下率が MG-ADL スコアを指標とする有効性の予測因子であることが裏付けられた（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 6.3.1）。



Abbreviations: IgG = immunoglobulin G; MG-ADL = Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: 5.3.5.1.1/Study M281-004 CSR/GPD01

図 2.7.3-3 Day 57 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量と IgG 濃度のベースラインに対する割合（ITT 集団，M281-004 試験）

IgG 濃度の低下と有効性（MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）の関係について，モデルを用いた解析を実施した。概要を 2.7.2.3.11 項に示す。

2.7.3.2.2 第 3 相検証的試験：M281-011 試験

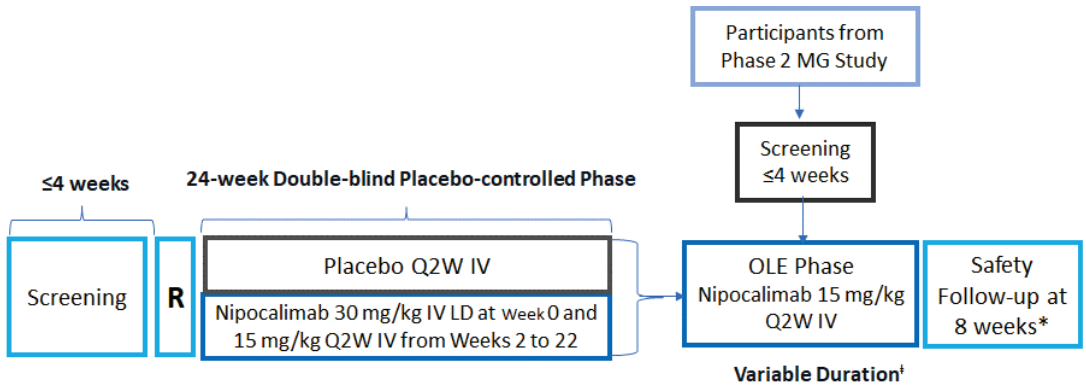
2.7.3.2.2.1 試験デザイン

(1) 試験デザイン

M281-011 試験は，標準治療でコントロール不十分な gMG 患者を対象に，ニポカリマブの有効性及び安全性をプラセボと比較する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

M281-011 試験は，最長 4 週間のスクリーニング期，24 週間の二重盲検プラセボ対照期及びその後の OLE 期で構成された。OLE 期の期間は，EU 以外では不定期間，EU では二重盲検期完了後 192 週間とした。OLE 期は現在継続中であり，データカットオフ（2023 年 11 月 17 日）までの結果を以下に要約する。

M281-011 試験の試験デザインの概要を図 2.7.3-4 に示す。



Abbreviations: IV = intravenous; LD = loading dose; MG = myasthenia gravis; OLE = open-label extension; Q2W = every 2 weeks; R = randomization into double-blind phase (1:1).
* Participants who withdraw or discontinue after receiving any amount of study intervention are required to complete a safety follow-up visit 8 weeks after their last dose.
‡ In the EU, the OLE phase will be up to 192 weeks.

図 2.7.3-4 試験デザインの概要（M281-011 試験)

<u>対象集団</u>

以下を満たす 18 歳以上の成人 gMG 患者を組み入れた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Section 3.3）。

- gMG の MGFA 臨床分類がクラス IIa/b，IIIa/b 又は IVa/b である。
- 安定した MG 治療でコントロール不十分である又は不耐容若しくは有効性欠如のためにスクリーニングの 4 週間以上前に MG 治療を中止した。
- スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 点以上である。

主要有効性解析対象集団には，抗 AChR，抗 MuSK 又は抗 LRP4 特異的 IgG 抗体が認められることとして定義される血清自己抗体陽性の被験者 153 例を含めた。血清自己抗体陰性被験者での FcRn を標的とする治療の影響を確認するため，血清自己抗体陰性の被験者 43 例を M281-011 試験に組み入れた。最大の解析対象集団には，血清自己抗体が陽性及び陰性の被験者を含めた。

適格な被験者を 1:1 の比でニポカリマブ群（初回は負荷用量 30 mg/kg，以降は 15 mg/kg）又はプラセボ群のいずれかにランダムに割り付け，Day 1 から 24 週間の二重盲検期終了までニポカリマブ又はプラセボを Q2W で IV 投与した。二重盲検期を完了した被験者は，ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与を継続する OLE 期へ参加することを選択可能とした。また，COVID-19 の影響で M281-004 試験又は M281-005 試験での投与を中止した被験者も，M281-011 試験の OLE 期に直接参加することを可能とした。当初，OLE 期の Week 24 来院後にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更する選択肢があったが，その後治験実施計画書の改訂によりこの選択肢は削除された。ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に移行した被験者は 25 例であった。

(2) 用量設定

M281-011 試験は，ニポカリマブを申請予定の用法及び用量（Day 1 に初回用量 30 mg/kg，Week 2 以降に 15 mg/kg Q2W）で投与したときの gMG に対する有効性を検討できるようにデザインされた。用法及び用量は，成人 gMG 患者を対象とした第 2 相用量設定試験（M281-004 試験，2.7.3.2.1 項参照）で得られた PD，有効性及び安全性データ，並びに健康被験者を対象とした第 1 相試験及び gMG 患者を対象とした第 2 相試験から得られたデータを用いた広範な PK/PD モデリング&シミュレーションに基づいて設定された（2.7.3.4 項参照）。

(3) 目的及び評価項目

M281-011 試験の主要及び副次評価の目的及び評価項目のうち，2.7.3 項で考察する項目を以下に示す。

目的	評価項目
主要目的	
MG-ADL スコアを指標として，ニポカリマブの有効性をプラセボと比較する。	・ 二重盲検期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量
主たる副次目的	
QMG スコアを指標として，ニポカリマブの有効性をプラセボと比較する。	・ 二重盲検期の Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量
MG-ADL スコアを指標として，MCID 以上を達成した被験者の割合をニポカリマブとプラセボで比較する。	・ 二重盲検期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合
MG-ADL スコアを指標として，ニポカリマブを負荷用量で投与したときの有効性をプラセボと比較する。	・ 二重盲検期の Week 1 又は 2 における MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合
MG-ADL スコアを指標として，治療効果の持続性をニポカリマブとプラセボで比較する。	・ 二重盲検期の Week 6～23 に 3 回以上の連続しない逸脱がなく，Week 4～24 に MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者の割合（逸脱を MG-ADL 総スコアにベースラインから 2 点以上の改善がないことと定義する）
MG-ADL スコアを指標として，ベースラインから 50%以上の症状改善を達成した被験者の割合をニポカリマブとプラセボで比較する。	・ 二重盲検期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 50%以上改善した被験者の割合

目的	評価項目
その他の副次目的	
QMG スコアを指標として，治療効果の持続性をニポカリマブとプラセボで比較する。	・ 二重盲検期の Week 4～22 に 3 回以上の連続しない逸脱がなく，Week 2～24 に QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上改善した被験者の割合（逸脱を QMG 総スコアにベースラインから 3 点以上の改善がないことと定義する）
Neuro-QoL-Fatigue スコアを指標として，ニポカリマブが疲労に及ぼす影響をプラセボと比較する。	・ 二重盲検期の Week 22 及び 24 における Neuro-QoL-Fatigue 総スコアのベースラインからの平均変化量
MG-QoL15r スコア及び EQ-5D-5L を指標として，ニポカリマブが健康関連の生活の質に及ぼす影響をプラセボと比較する。	・ 二重盲検期の Week 22 及び 24 における MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 二重盲検期の Week 24 における EQ-5D-5L の Health Status Index 及び VAS のベースラインからの平均変化量
MG-ADL スコアを指標として，ニポカリマブが gMG の minimal symptom expression に及ぼす影響をプラセボと比較する。	・ 二重盲検期に MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者の評価時点別の割合 ・ 二重盲検期のいずれかの評価時点で MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者の割合 ・ 二重盲検期の中間時点で MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者の割合

OLE 期では，本患者集団での長期の安全性及び有効性を評価することを目的とした。

(4) 統計解析

1) 統計学的仮説

有効性の主要評価項目は，Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量であった。

米国，EU 及び日本の申請では，規制当局からの助言に基づき，これらの地域で異なる Estimand 及び帰無仮説を定義した。

EU 以外の ROW 及び米国での申請では，主要目的の帰無仮説を，治験実施計画書の規定に従って治療中の血清自己抗体陽性の gMG 被験者に治験薬を投与した場合（中間事象に対して仮想ストラテジーで対応する），有効性の主要評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はないと設定した。

EU の申請では，主要目的の帰無仮説を，治験実施計画書の規定に従って治療中の血清自己抗体陽性の gMG 被験者に治験薬を投与したかどうかにかかわらず（レスキュー治療の開始以外の中間事象に対して治療方針ストラテジーで対応する），血清自己抗体陽性の gMG 被験者に治験薬を投与したとき，有効性の主要評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はないと設定した。

米国，ROW 及び EU での申請における主たる副次目的の評価では，各目的に対して規定した評価項目について，事前に規定した階層順序で同様の帰無仮説を用いて検定した。

日本での申請では，3 つの統計学的仮説からなる 2 つのファミリーをシリアルゲートキーピング法を用いて検定した。

<u>ファミリー1</u>

1. 治験実施計画書の規定に従って治療中の血清自己抗体陽性の gMG 被験者に治験薬を投与したとき（中間事象に対して仮想ストラテジーで対応する），有効性の主要評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はない。
2. 治験実施計画書の規定に従って治療中の抗 AChR 抗体陽性の gMG 被験者に治験薬を投与したとき（中間事象に対して仮想ストラテジーで対応する），有効性の主要評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はない。

<u>ファミリー2</u>

3. 治験実施計画書の規定に従って治療中の血清自己抗体陽性及び陰性の gMG 被験者に治験薬を投与した場合（中間事象に対して仮想ストラテジーで対応する），有効性の主要評価項目の結果にニポカリマブ群とプラセボ群との差はない。

各地域で，ファミリーワイズの第一種の過誤を Estimand 及び階層内で両側有意水準 0.05 で制御した。

2) 有効性解析対象集団

有効性評価に用いた解析対象集団の定義を以下に示す。

- 最大の解析対象集団：ランダムに割り付けられた被験者のうち，二重盲検期にいずれかの治験薬の部分的又は完全な投与を 1 回以上受けた全ての被験者
- 主要有効性解析対象集団：ランダムに割り付けられた血清自己抗体陽性の被験者のうち，二重盲検期にいずれかの治験薬の部分的又は完全な投与を 1 回以上受けた全ての被験者
- 抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団：ランダムに割り付けられた抗 AChR 抗体陽性の被験者のうち，二重盲検期にいずれかの治験薬の部分的又は完全な投与を 1 回以上受けた全ての被験者

3) 主要評価項目の解析

感度解析を含む各 Estimand の要約を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3 Estimand の定義（M281-011 試験）

属性	Estimand			
	米国/ROW, 日本-1	日本-2	日本-3	EU
治験薬投与	· ニポカリマブを初回は負荷用量 30 mg/kg 投与，以降は 15 mg/kg を Q2W 投与 · プラセボを Q2W 投与			
解析対象集団	主要有効性解析対象集団	抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団	最大の解析対象集団	主要有効性解析対象集団
変数	Week 22，23 及び 24 におけるベースラインからの MG-ADL 総スコアの平均変化量			
集団レベルでの要約	Week 22，23 及び 24 におけるベースラインからの平均変化量の差をニポカリマブ群とプラセボ群で比較する。			
中間事象及びストラテジー	中間事象は，治験薬の投与中止，安定した gMG 治療の中止（治験薬の投与中止の有無を問わない）及び安定した gMG 治療の変更とする。中間事象がレスキュー治療の開始であるかどうかにかかわらず，仮想ストラテジーで対応する。 中間事象後の測定値は欠測とみなし，補完しない。MMRM により Missing at Random を想定する。			中間事象は米国/ROW と同一とする。中間事象がレスキュー治療の開始ではない場合，治療方針ストラテジーで対応する。中間事象がレスキュー治療の開始の場合，仮想ストラテジーで対応する。 レスキュー治療の開始に起因する中間事象後の測定値は欠測とみなす。他の中間事象後の測定値は採用する。 Copy Reference 法による多重補完
感度分析	デルタ補正での多重補完（Tipping point 解析）			Jump to Reference 法による多重補完

略語: AChR = アセチルコリン受容体; EU = 欧州連合; gMG = 全身型重症筋無力症; MG-ADL = 重症筋無力症-日常生活動作; MMRM =反復測定混合効果モデル; Q2W = 2 週に 1 回; ROW = その他の国.

各 Estimand について，主要評価項目を MMRM 解析によって評価した。週ごとのベースラインからの変化量を従属変数，投与群，自己抗体の状態（ランダム化時の層である「抗 AChR 抗体若しくは抗 MuSK 抗体が陽性」又は「抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体が陰性」），地域，週，及び投与群と週の交互作用を説明変数として，ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量，被験者を変量効果とした。無構造の分散共分散行列を用いた。分母の自由度の近似には Kenward-Roger 法を用いた。二重盲検期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均変化量の群間差は，これらの時点でのベースラインからの変化量を平均した線形対比の F 検定を用いて検定した。

4) 主たる副次評価項目の解析

米国，ROW 及び EU では，主要評価項目及び 5 つの主たる副次評価項目で第一種の過誤を制御するため，固定順序法を適用して多重性を調整した。有効性の主要評価項目を含めて，各評価項目が両側有意水準 0.05 で有意かつ階層内の前の順番の評価項目が両側有意水準 0.05 で有意である場合にのみ，両側有意水準 0.05 で統計学的に有意であるとみなした。主たる副次評価項目の

解析順序は 2.7.3.2.2.1(3)項に記載した。日本では，主要有効性評価項目の 3 つの仮説全体で第一種の過誤を制御し，主たる副次評価項目については，多重性を調整した正式な検定は行わなかった。

主たる副次評価項目である QMG 総スコアの Estimand 及び解析方法（感度分析を含む）は，各地域で MG-ADL 総スコアと同じ方法に従った。

その他の主たる副次評価項目である MG-ADL レスポンダー評価項目では，全ての地域（米国，EU，日本，ROW）で共通の Estimand とし，対象集団を主要有効性解析対象集団，中間事象には複合ストラテジーでの対応，中間事象後の観測値（又は欠測値）は効果判定基準を満たさないものとして取り扱った。MG-ADL レスポンダー解析は，ランダム化時の層別因子であるベースラインの MG-ADL 総スコア（9 点以下，9 点超），自己抗体の状態及び地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて実施した。

5) 部分集団解析

米国及び ROW の主要 Estimand で，MG-ADL 総スコアの部分集団解析を実施した。部分集団別にフォレストプロットを作成し，各部分集団で解析結果を示した。有効性の主要評価項目について，各部分集団の群間差の点推定値及び 95% CI を MMRM 解析によって算出した。モデルには，投与群，自己抗体の状態（ランダム化時の層である「抗 AChR 抗体陽性若しくは抗 MuSK 抗体陽性」又は「抗 AChR 抗体陰性かつ抗 MuSK 抗体陰性」），地域，週，部分集団，投与群と週の交互作用，投与群と部分集団の交互作用，投与群と週と部分集団の交互作用を説明変数としてベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量とした。また，日本人集団，血清自己抗体陰性集団，Q4W 投与に変更後の被験者集団での有効性を検討するため，追加での部分集団解析を行った。

6) その他の副次評価項目の解析

その他の副次評価項目は，Week 2 から 24 までの QMG スコアを指標とした治療効果の持続，Week 22 及び 24 の Neuro-QoL-Fatigue 総スコアのベースラインからの平均変化量，Week 22 及び 24 の MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの平均変化量，二重盲検期 24 週間の EQ-5D-5L の Health Status Index 及び VAS のベースラインからの平均変化量であった。

Neuro-QoL-Fatigue 総スコア及び MG-QoL15r 総スコアの解析は，米国及び ROW の主要 Estimand で有効性の主要評価項目を解析した方法に従ったが，仮説検定は実施しなかった。

EQ-5D-5L の各項目（移動の程度，身の回りの管理など）のスコアの頻度分布を，二重盲検期の各評価時点で投与群ごとに要約した。

7) OLE 期の解析

血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団及び最大の解析対象集団を用いて，プラセボ／ニポカリマブ群（二重盲検期にプラセボを投与，OLE 期にニポカリマブを投与），ニポカリマブ／ニポカリマブ群（二重盲検期及び OLE 期いずれもニポカリマブを投与）及びニポカリマブ（OL）群［第 2 相試験（M281-004 試験及び M281-005 試験）から OLE 期に移行してニポカリマブを投与］別に要約した。結果には二重盲検期及び OLE 期の評価時点を含めた。

2.7.3.2.2.2 全体集団での結果の要約

(1) 被験者の内訳

ランダムに割り付けられた被験者 199 例中 169 例（84.9%）が 24 週間の二重盲検期を完了した。ニポカリマブ群 100 例中 13 例（13.0%）及びプラセボ群 99 例中 17 例（17.2%）が治験薬の投与を中止した。最も多い中止理由は有害事象であり，ニポカリマブ群で 4 例（4.0%），プラセボ群で 7 例（7.1%）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSIDS03a）。

最大の解析対象集団 196 例中，109 例（55.6%）が EU 及び ROW（オーストラリア，カナダ，メキシコ），56 例（28.6%）が東アジア（中国，日本，韓国，台湾），31 例（15.8%）が米国の被験者であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSIDEM03）。

(2) 人口統計学的及びベースライン特性

1) 人口統計学的特性

主要有効性解析対象集団の人口統計学的特性は，投与群間で同様であった（表 2.7.3-4）。年齢の中央値（範囲）は 52.0（20～81）歳であり，被験者の過半数が女性（60.1%）及び白人（62.7%）であった。最大の解析対象集団の人口統計学的特性も同様であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSIDEM01a）。

表 2.7.3-4 人口統計学的特性（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Total
Analysis set: Primary Efficacy	76	77	153
Age, years			
N	76	77	153
Mean (SD)	52.3 (16.37)	52.5 (15.66)	52.4 (15.97)
Median	51.5	53.0	52.0
Range	(20; 81)	(20; 81)	(20; 81)
>=18-44	30 (39.5%)	21 (27.3%)	51 (33.3%)
>=45-64	27 (35.5%)	38 (49.4%)	65 (42.5%)
>=65-74	9 (11.8%)	12 (15.6%)	21 (13.7%)
>=75	10 (13.2%)	6 (7.8%)	16 (10.5%)
Sex			
N	76	77	153
Female	42 (55.3%)	50 (64.9%)	92 (60.1%)
Male	34 (44.7%)	27 (35.1%)	61 (39.9%)
Race			
N	76	77	153
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
Asian	25 (32.9%)	24 (31.2%)	49 (32.0%)
Black or African American	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
White	47 (61.8%)	49 (63.6%)	96 (62.7%)
Not reported	3 (3.9%)	2 (2.6%)	5 (3.3%)
Ethnicity			
N	76	77	153
Hispanic or Latino	4 (5.3%)	8 (10.4%)	12 (7.8%)
Not Hispanic or Latino	69 (90.8%)	68 (88.3%)	137 (89.5%)
Not reported	3 (3.9%)	1 (1.3%)	4 (2.6%)

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Total
Weight, kg			
N	76	77	153
Mean (SD)	81.3 (20.20)	76.0 (16.73)	78.7 (18.66)
Median	78.0	75.7	75.8
Range	(43; 135)	(41; 124)	(41; 135)
Height, cm			
N	76	77	153
Mean (SD)	168.2 (9.39)	165.7 (10.07)	166.9 (9.79)
Median	170.0	163.0	167.0
Range	(140; 189)	(145; 186)	(140; 189)
Body mass index, kg/m^2			
N	76	77	153
Mean (SD)	28.5 (5.78)	27.6 (5.39)	28.1 (5.59)
Median	27.5	27.6	27.5
Range	(16; 44)	(16; 40)	(16; 44)
Underweight <18.5	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
Normal 18.5-<25	24 (31.6%)	25 (32.5%)	49 (32.0%)
Overweight 25-<30	20 (26.3%)	25 (32.5%)	45 (29.4%)
Obese >=30	31 (40.8%)	26 (33.8%)	57 (37.3%)

Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01b.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsidem01b.r] 25MAR2024, 17:41

2) ベースライン特性

主要有効性解析対象集団のベースラインの疾患特性は，投与群間で均衡していた。抗体の種類別では，抗 AChR 抗体陽性の被験者が最も多かった（134 例，87.6%）。抗 MuSK 抗体陽性は 16 例（10.5%），抗 LRP4 抗体陽性は 3 例（2.0%）であった（表 2.7.3-5）。最大の解析対象集団のベースラインの疾患特性も同様であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSIDEM04a）。

表 2.7.3-5 ベースラインの疾患特性（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Total
Analysis set: Primary Efficacy	76	77	153
MG-ADL total score			
N	76	77	153
Mean (SD)	9.0 (1.97)	9.4 (2.73)	9.2 (2.38)
Median	9.0	8.5	8.5
Range	(6; 13)	(6; 18)	(6; 18)
<=9	45 (59.2%)	48 (62.3%)	93 (60.8%)
>9	31 (40.8%)	29 (37.7%)	60 (39.2%)
QMG total score			
N	76	73	149
Mean (SD)	15.7 (4.92)	15.1 (4.78)	15.4 (4.85)
Median	15.0	14.5	15.0
Range	(5; 28)	(7; 28)	(5; 28)

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Total
Duration of MG (years)			
N	69	68	137
Mean (SD)	8.9 (8.13)	6.9 (7.44)	7.9 (7.83)
Median	7.0	5.0	6.0
Range	(0; 37)	(0; 38)	(0; 38)
Age at onset of MG (years)			
N	69	68	137
Mean (SD)	42.6 (18.70)	45.1 (17.27)	43.8 (17.98)
Median	41.0	45.5	43.0
Range	(7; 80)	(4; 78)	(4; 80)
Autoantibody status at screening			
N	76	77	153
Seropositive	76 (100.0%)	77 (100.0%)	153 (100.0%)
Anti-AChR+	71 (93.4%)	63 (81.8%)	134 (87.6%)
Anti-MuSK+	4 (5.3%)	12 (15.6%)	16 (10.5%)
Anti-LRP4+	1 (1.3%)	2 (2.6%)	3 (2.0%)
MGFA classes			
N	76	77	153
I	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
IIa	10 (13.2%)	7 (9.1%)	17 (11.1%)
IIb	10 (13.2%)	11 (14.3%)	21 (13.7%)
IIIa	29 (38.2%)	34 (44.2%)	63 (41.2%)
IIIb	15 (19.7%)	17 (22.1%)	32 (20.9%)
IVa	10 (13.2%)	3 (3.9%)	13 (8.5%)
IVb	2 (2.6%)	4 (5.2%)	6 (3.9%)

Note: N's for each parameter reflect non-missing values.
Note: One patient with an MGFA of I at baseline had MGFA of IIa at screening and MG-ADL of 8 at both screening and baseline.

[tsidem04b.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsidem04b.r] 25MAR2024, 17:41

(3) 前治療及び併用治療

1) gMG 治療以外の前治療

gMG 治療以外の前治療として，M281-011 試験の治験薬初回投与前に開始した治療を集計した。なお，これらの治療の継続の有無は問わない。

最大の解析対象集団では，gMG 治療以外の前治療の状況は投与群間でおおむね均衡していた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSICM02a）。

2) 安定した gMG 治療の併用治療

主要有効性解析対象集団では，安定した gMG 治療の併用状況は投与群間でおおむね均衡していた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSICM03c）。抗コリンエステラーゼ薬を併用した被験者の割合はニポカリマブ群で 83.1%，プラセボ群で 86.8%，免疫抑制剤を併用した被験者の割合はニポカリマブ群 53.2%，プラセボ群 53.9%であり，投与群間で同程度であった。副腎皮質ステロイドを併用した被験者の割合はニポカリマブ群で 61.0%，プラセボ群で 71.1%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 10）。最大の解析対象集団でも，安定した gMG 治療の併用状況は投与群間でおおむね均衡していた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSICM03a）。

3) 安定した gMG 治療以外の併用治療

最大の解析対象集団では，安定した gMG 治療以外の併用治療のうち，二重盲検期中に併用した又は二重盲検期開始以降に併用を開始した治療は投与群間でおおむね均衡していた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSICM04a，TSICM04b）。治験実施計画書で規定されたレスキュー治療である IVIg 又は血漿交換の併用を開始した被験者の割合は，二重盲検期のニポカリマブ群で 5 例（5.1%），プラセボ群で 7 例（7.1%）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSICM05a）。

(4) 曝露量

主要有効性解析対象集団では，二重盲検期のニポカリマブの曝露期間の中央値（範囲）は 22.1（2～23）週であり，これは 30.4 人年に相当した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSIEX01b）。最大の解析対象集団でも，二重盲検期のニポカリマブの曝露期間は同程度であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 11）。

(5) 有効性解析対象集団

二重盲検期の各解析対象集団の被験者数を表 2.7.3-6 に示す。有効性評価に用いた解析対象集団の定義は 2.7.3.2.2.1(4)2)項に示す。

表 2.7.3-6 解析対象集団：二重盲検期（M281-011 試験）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
All randomized	99	100
Full analysis set	98 (99.0%)	98 (98.0%)
Primary efficacy analysis set	76 (76.8%)	77 (77.0%)
Anti-AChR positive efficacy analysis set	71 (71.7%)	63 (63.0%)
Safety analysis set	98 (99.0%)	98 (98.0%)

[tsidem02a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsidem02a.r] 25MAR2024, 17:41

抗 AChR 調節型抗体の分析結果が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータリリース時に追加で利用可能となった。当該結果に基づくと，スクリーニング時の抗 AChR 結合型抗体，抗 AChR 阻害型抗体，抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体の測定結果に基づき血清自己抗体陰性と判定された被験者のうち 1 例（ニポカリマブ投与群，日本人被験者）が抗 AChR 調節型抗体陽性であった。2.7.3 項では，当該被験者を血清自己抗体陰性患者として取り扱う。なお，事後解析の結果，当該被験者を血清自己抗体陽性と分類した場合でも有効性の主要評価項目の解析結果に影響はないことが示された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Sec 5.1.2.1，5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL49a）。

(6) 主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

解析データセット

米国及び ROW，EU 並びに日本で定義された各 Estimand の解析対象集団を表 2.7.3-3 に示す。

二重盲検期の各評価時点における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を，5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL05a（主要有効性解析対象集団），5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL05c（抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団）及び 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL05d（最大の解析対象集団）に示す。

MG-ADL 総スコア（主要評価項目）の解析

各地域の Estimand に基づく有効性の主要評価項目（MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）の解析結果を表 2.7.3-7 に，その群間差を図 2.7.3-5 に示す。

全ての Estimand で，ニポカリマブ群とプラセボ群との群間差は統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

表 2.7.3-7 有効性の主要評価項目（MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）：二重盲検期（M281-011 試験）

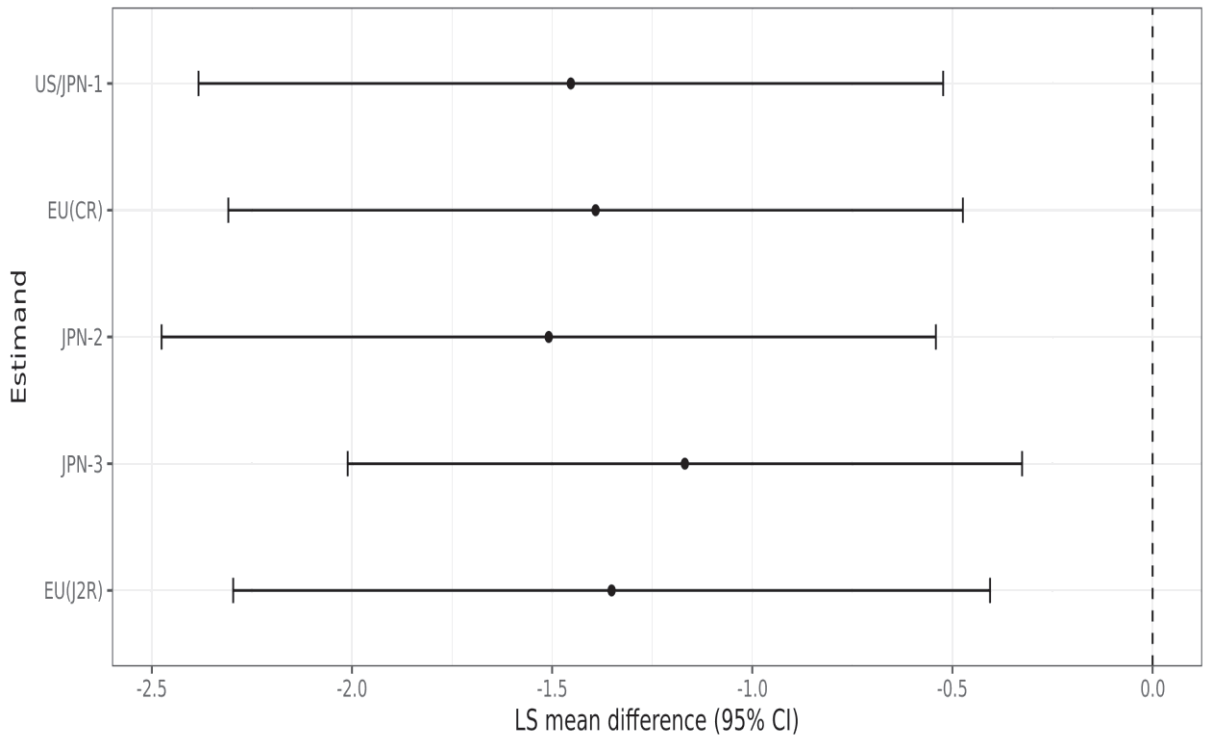
有効性の主要評価項目 評価時期又は評価時点	Nipocalimab 30 mg/kg LD +15 mg/kg q2w	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD+15 mg/kg q2w versus Placebo
米国及び ROW の主要 Estimand 並びに日本 Estimand 1 主要有効性解析対象集団：血清自己抗体陽性被験者	(N=77)	(N=76)	
MG-ADL 総スコア	LS mean (SE)		Difference (95% CI) [2-sided p value]
Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量	-4.70 (0.329)	-3.25 (0.335)	-1.45 (-2.38, -0.52) [0.002]
EU の主要 Estimand 主要有効性解析対象集団：血清自己抗体陽性被験者	(N=77)	(N=76)	
MG-ADL 総スコア	LS mean (SE)		Difference (95% CI) [2-sided p value]
Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量	-4.68 (0.324)	-3.29 (0.333)	-1.39 (-2.31, -0.47) [0.003]
日本の主要 Estimand（日本 Estimand 2 及び日本 Estimand 3）			
日本 Estimand 2 抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団	(N=63)	(N=71)	
MG-ADL 総スコア	LS mean (SE)		Difference (95% CI) [2-sided p value]
Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量	-4.95 (0.351)	-3.44 (0.338)	-1.51 (-2.48, -0.54) [0.003]
日本 Estimand 3 最大の解析対象集団：血清自己抗体陽性及び陰性被験者	(N=98)	(N=98)	
MG-ADL 総スコア	LS mean (SE)		Difference (95% CI) [2-sided p value]
Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量	-4.45 (0.301)	-3.28 (0.302)	-1.17 (-2.01, -0.33) [0.007]

Abbreviations: AChR = acetylcholine receptor; CI=confidence interval; CSR = clinical study report; EU = European Union; LD = loading dose; LRP4 = lipoprotein-related protein receptor 4; LS = least squares; MG-ADL = Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; MuSK = muscle-specific kinase; q2w = every 2 weeks; ROW = rest of world; SE = standard error; US = United States.

Cross-reference:

US/ROW (5.3.5.1.2/Study M281-011CSR/TEFMGADL01a); EU (5.3.5.1.2/Study M281-011CSR /TEFMGADL01b);
Japan (5.3.5.1.2/Study M281-011CSR/TEFMGADL01c; 5.3.5.1.2/Study M281-011CSR/TEFMGADL01d).

Note: The analysis set for the primary estimands defined for US/ROW and EU as well as Japan (estimand 1) was the primary efficacy analysis set which included all randomized, treated, seropositive (anti-AChR+, anti-MuSK+, and anti-LRP4+) participants. The analysis set for the primary estimand defined for Japan (estimand 2) included all randomized, treated, anti AChR+ seropositive participants.



US/JPN-1: Seropositive, Hypothetical strategy
EU(CR): Seropositive, Copy Reference
JPN-2: anti-AChR+, Hypothetical strategy
JPN-3: Seropositive and Seronegative, Hypothetical strategy
EU(J2R): Seropositive, Jump to Reference (sensitivity analysis for EU)

Refer to the SAP for the full definition of each estimand (5.3.5.1.2/Study M281-011CSR/Appendix 9).
[gefmgadl12.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl12.r] 25MAR2024, 18:35

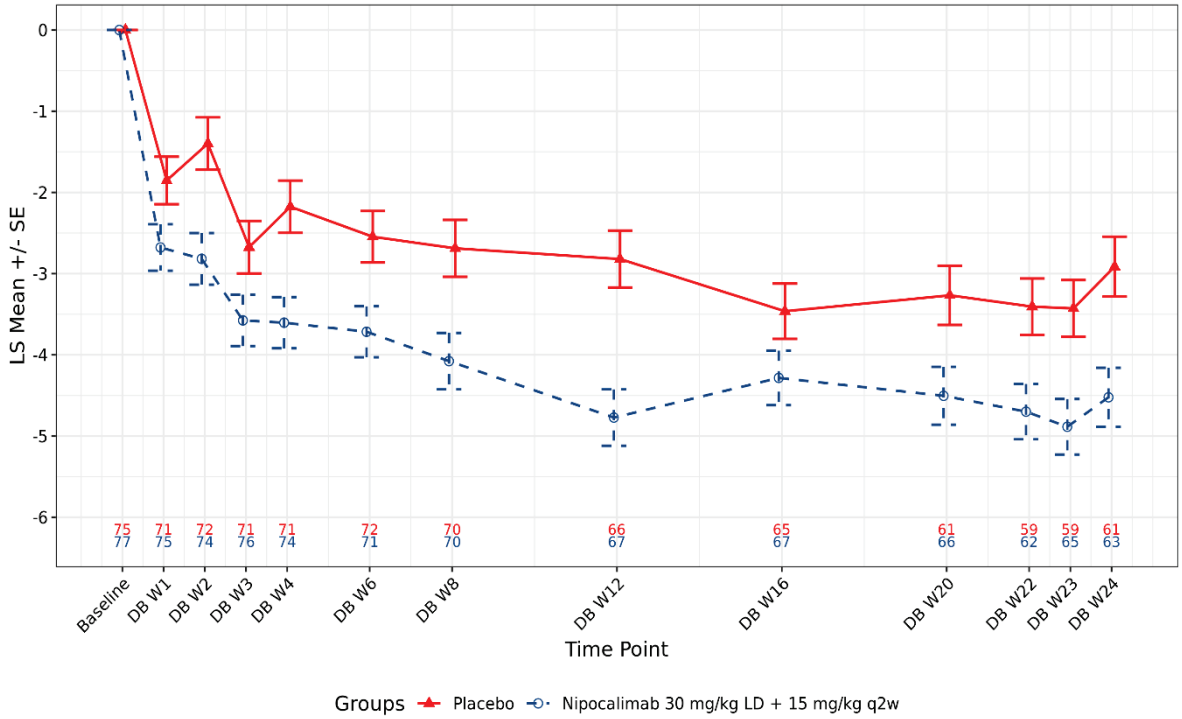
図 2.7.3-5 Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の群間差（ニポカリマブ-プラセボ），最小二乗平均（95% CI）－各 Estimand での MMRM 解析：二重盲検期（M281-011 試験）

以下に日本の Estimand 1～3 の結果を示す。

日本 Estimand 1：血清自己抗体陽性の被験者集団（主要有効性解析対象集団）

Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-4.70（0.329），プラセボ群で-3.25（0.335）であり，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で統計学的に有意な改善が認められた［両側 p=0.002，最小二乗平均の差：-1.45（95% CI：-2.38, -0.52）］（表 2.7.3-7）。

日本 Estimand 1 での二重盲検期における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（±SE）］の推移を図 2.7.3-6 に示す。Week 1 からニポカリマブ群でプラセボ群と比べて改善が認められ，その傾向は Week 24 まで持続した。



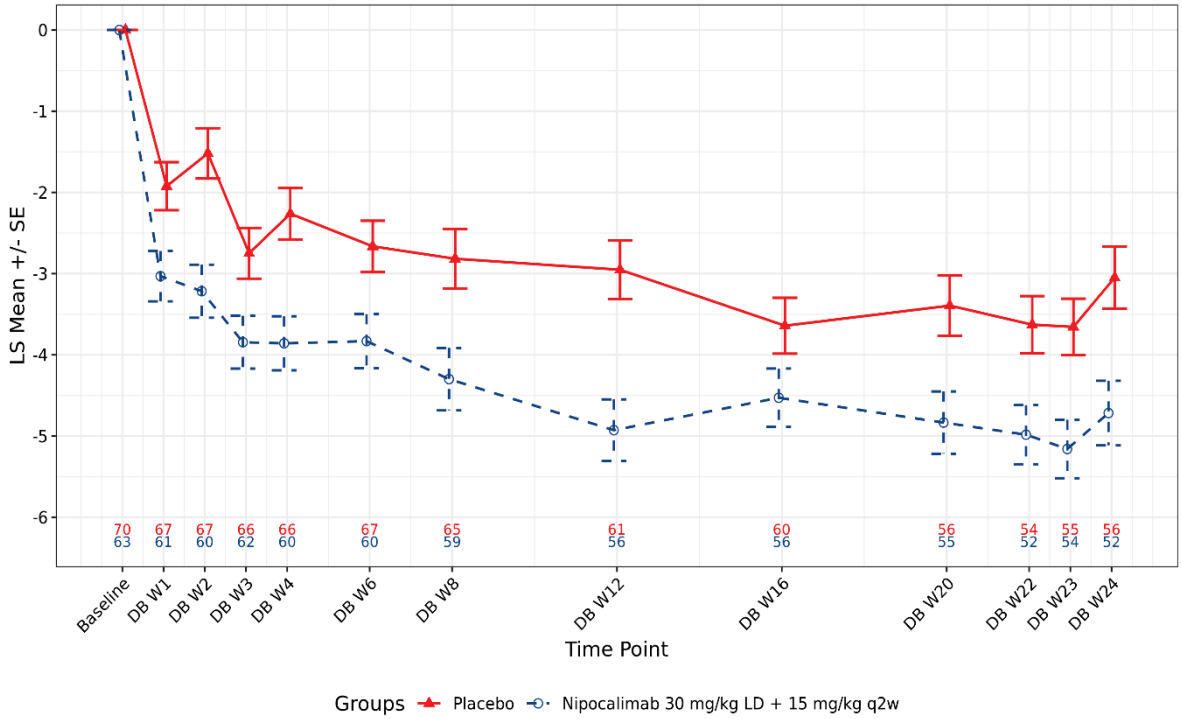
[gefmgadl01a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl01a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.7.3-6 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移，最小二乗平均（±SE）：二重盲検期（Observed Case，主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

日本 Estimand 2：抗 AChR 抗体陽性の被験者集団

Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-4.95（0.351），プラセボ群で-3.44（0.338）であり，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で統計学的に有意な改善が認められた［両側 p=0.003，最小二乗平均の差：-1.51（95% CI：-2.48, -0.54）］（表 2.7.3-7）。

日本 Estimand 2 での二重盲検期における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（±SE）］の推移を図 2.7.3-7 に示す。Week 1 からニポカリマブ群でプラセボ群と比べて改善が認められ，その傾向は Week 24 まで持続した。



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

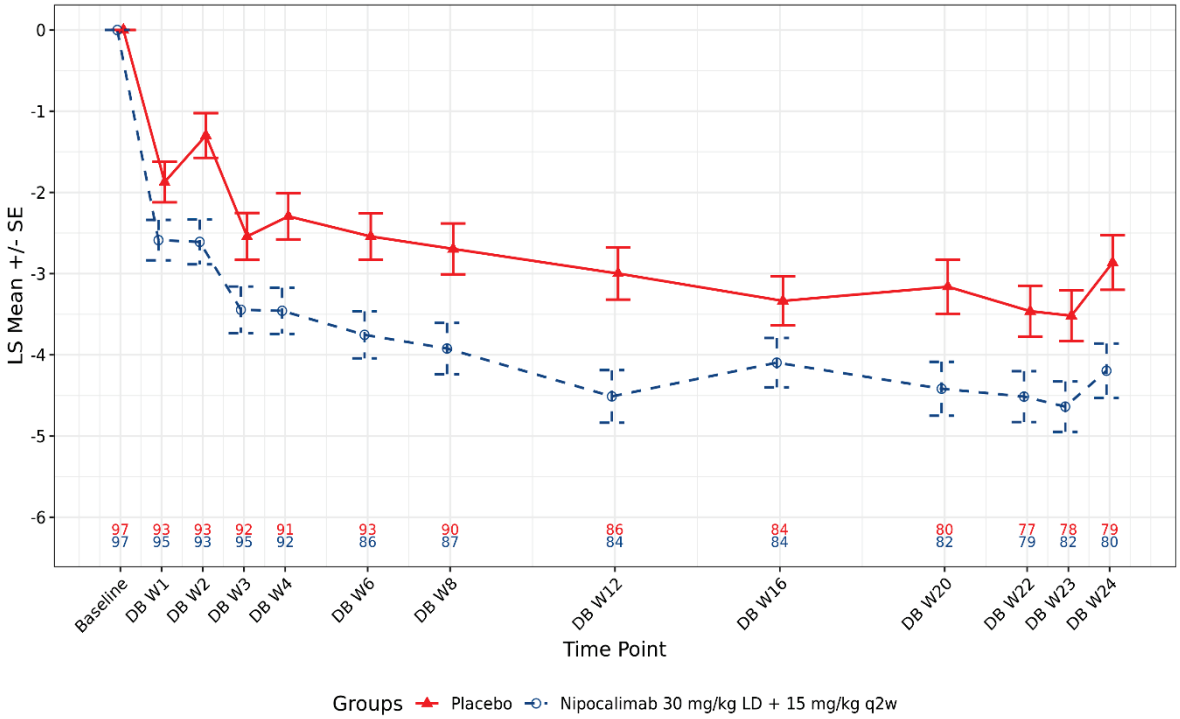
図 2.7.3-7 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移，最小二乗平均（±SE）：二重盲検期（Observed Case，抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団，M281-011 試験）

日本 Estimand 3：血清自己抗体陽性及び陰性被験者集団（最大の解析対象集団）

血清自己抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Estimand での群間差は，いずれも両側有意水準 0.05 で統計学的に有意であった。そのため，血清自己抗体陽性及び陰性被験者を含む最大の解析対象集団での群間差を，事前に規定した階層順序に従って検定した。

Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-4.45（0.301），プラセボ群で-3.28（0.302）であり，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で統計学的に有意な改善が認められた［両側 p=0.007，最小二乗平均の差：-1.17（95% CI：-2.01, -0.33）］（表 2.7.3-7）。

日本 Estimand 3 での二重盲検期における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（±SE）］の推移を図 2.7.3-8 に示す。Week 1 からニポカリマブ群でプラセボ群と比べて改善が認められ，その傾向は Week 24 まで持続した。



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

図 2.7.3-8 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移，最小二乗平均（±SE）：二重盲検期（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

感度分析

感度分析としてデルタ補正した Tipping point 解析を行い，仮定からの逸脱に対する結果の頑健性を評価した。

ニポカリマブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善したという結果が得られなくなる時点（両側 p≥0.05）のデルタ値は，血清自己抗体陽性被験者を対象とした Estimand 1 では 5（すなわち，ニポカリマブ群で補完した全ての観測値に 5 点以上を追加した場合に，ニポカリマブ群がプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善したといえない），抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Estimand 2 では 5，最大の解析対象集団を対象とした Estimand 3 では 3.5 であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL03a，TEFMGADL03c，TEFMGADL03d）。

(7) 主たる副次評価項目

主たる副次評価項目の概要を表 2.7.3-8 に示す。日本の Estimand では，いずれの主たる副次評価項目でもプラセボ群と比べて，ニポカリマブ群で改善が認められた。日本の解析計画では，主たる副次評価項目について，多重性を調整した正式な検定は行っていない。

米国，ROW 及び EU の解析では多重性を調整したもとで，主たる副次評価項目の解析を実施し，QMG 総スコアのベースラインからの変化量及び MG-ADL レスポンダー割合で，ニポカリマブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた。早期レスポンダーの割合の群間差は統計学的に有意ではなかったため，以降の評価項目について，正式な検定は行わなかった。

日本の 3 つの Estimand の QMG 総スコアの結果及び全地域共通の Estimand での MG-ADL レスポンダー評価項目の解析結果を以下に示す。

表 2.7.3-8 主たる副次評価項目：二重盲検期（M281-011 試験）

主たる副次評価項目		Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Between-group difference (95% CI)	p-value[a]
QMG 総スコア：ベースラインからの変化量		LS mean (SE)			
Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量	米国及び ROW の主要 Estimand 並びに日本 Estimand 1	(N=76)	(N=77)		
		-2.05 (0.499)	-4.86 (0.504)	-2.81 (-4.22, -1.41)	<0.001
	EU の主要 Estimand	(N=76)	(N=77)		
		-1.90 (0.491)	-4.77 (0.488)	-2.87 (-4.23, -1.50)	<0.001
	日本 Estimand 2	(N=71)	(N=63)		
		-2.14 (0.522)	-4.93 (0.555)	-2.79 (-4.30, -1.28)	<0.001
	日本 Estimand 3	(N=98)	(N=98)		
		-2.06 (0.423)	-4.19 (0.432)	-2.12 (-3.32, -0.93)	0.001
MG-ADL レスポンダー評価項目（被験者の割合 [b]）					
Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合		52.6%	68.8%	16.2 (0.9, 31.5)	0.021
早期レスポンダー（Week 1 又は 2 における MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者）の割合		53.9%	62.3%	8.4 (-7.2, 24.0)	0.234
持続的効果が認められた被験者（Week 6～23 に 3 回以上の連続しない逸脱がなく，Week 4～24 に MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善した被験者）の割合		26.3%	55.8%	29.5 (14.7, 44.4)	<0.001
Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアの平均値が 50%以上改善した被験者の割合		25.0%	46.8%	21.8 (7.0, 36.6)	0.002

Abbreviations: CI = confidence interval; EU = European Union; LD = loading dose; LS=least squares; MG-ADL = Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; q2w = every 2 weeks; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; ROW = rest of world; SE = standard error.

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

b: MG-ADL に関する主たる副次項目については，全地域共通の estimand を適用した。

Source: 5.3.5.1.2/Study M281-011 CSR/TEFQMG01a, TEFQMG01b, TEFQMG01c, TEFQMG01d, TEFMGADL06, TEFMGADL07, TEFMGADL09, TEFMGADL08

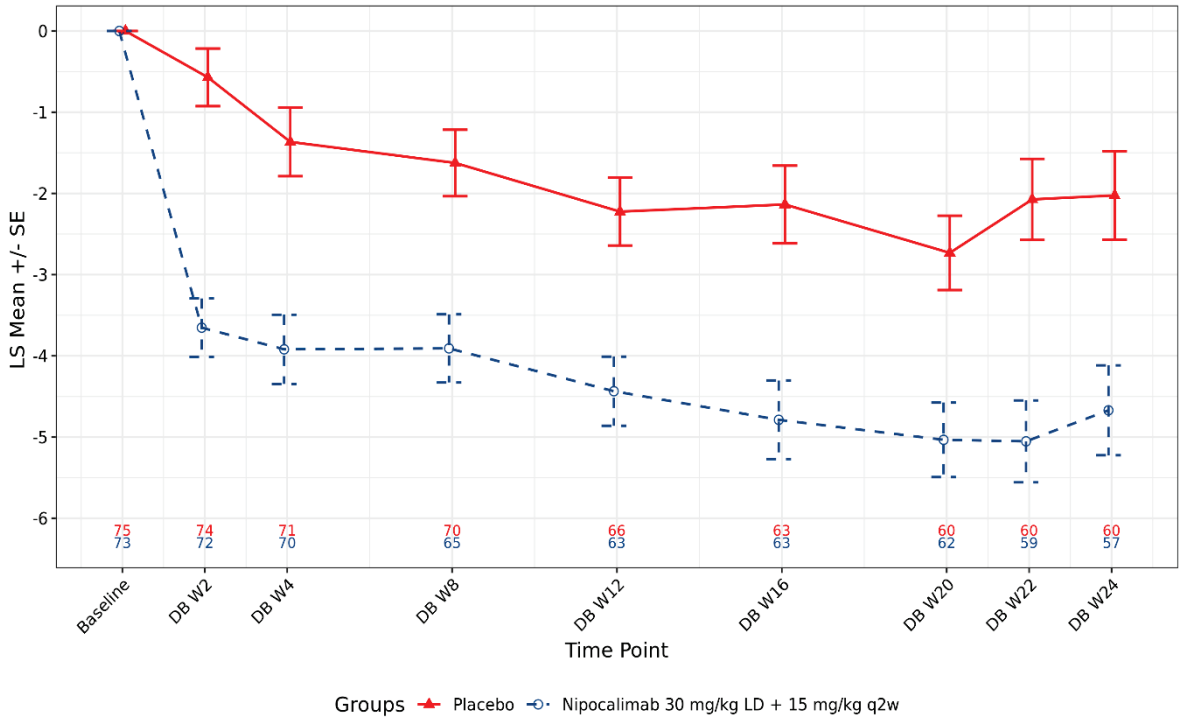
Confidential

1) QMG 総スコアのベースラインからの変化量

日本 Estimand 1：血清自己抗体陽性の被験者集団（主要有効性解析対象集団）

Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-4.86（0.504），プラセボ群で-2.05（0.499）であり，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で改善が認められた［最小二乗平均の差（95% CI）：-2.81（-4.22, -1.41）］（表 2.7.3-8）。

日本 Estimand 1 での二重盲検期における QMG 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（±SE）］の推移を図 2.7.3-9 に示す。Week 2 からニポカリマブ群でプラセボ群と比べて改善が認められ，その傾向は Week 24 まで持続した。



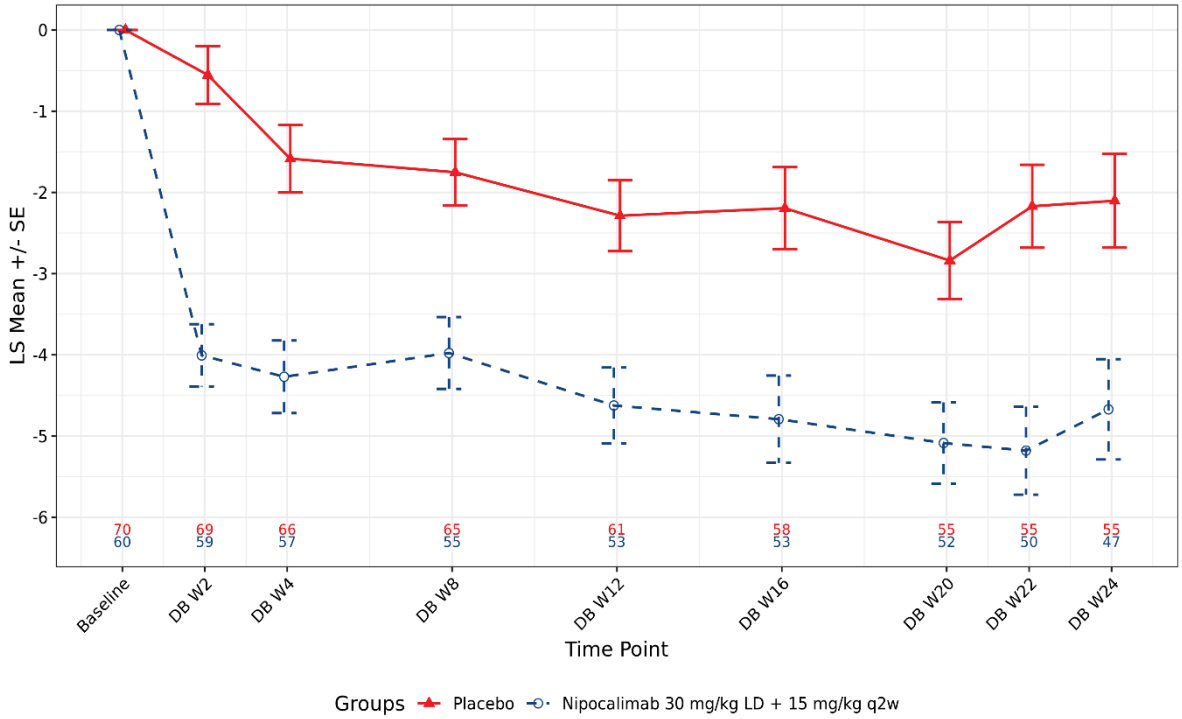
[gefqmg01a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg01a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.7.3-9 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移，最小二乗平均（±SE）：二重盲検期（Observed Case，主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

日本 Estimand 2：抗 AChR 抗体陽性の被験者集団

Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-4.93（0.555），プラセボ群で-2.14（0.522）であり，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で改善が認められた［最小二乗平均の差（95% CI）：-2.79（-4.30, -1.28）］（表 2.7.3-8）。

日本 Estimand 2 での二重盲検期における QMG 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（±SE）］の推移を図 2.7.3-10 に示す。Week 2 からニポカリマブ群でプラセボ群と比べて改善が認められ，その傾向は Week 24 まで持続した。



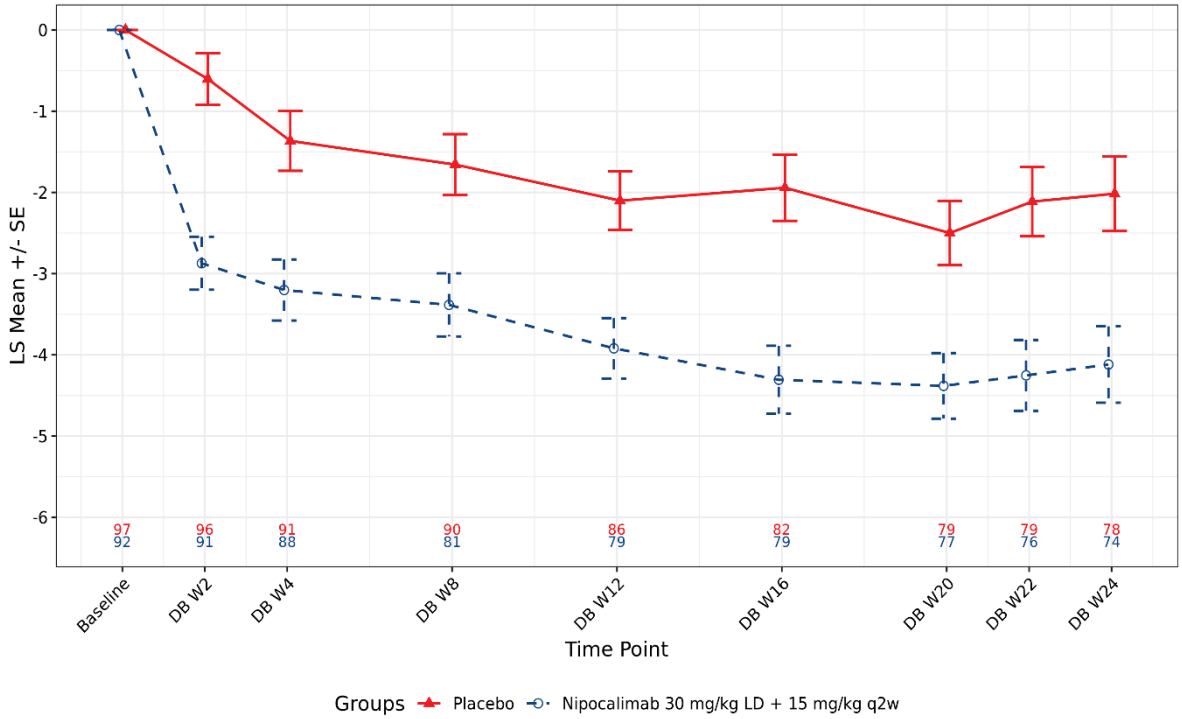
[gefqmg01c.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg01c.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.7.3-10 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移，最小二乗平均（±SE）：二重盲検期（Observed Case，抗 AChR 抗体陽性の有効性解析対象集団，M281-011 試験）

日本 Estimand 3：血清自己抗体陽性及び陰性被験者集団（最大の解析対象集団）

Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-4.19（0.432），プラセボ群で-2.06（0.423）であり，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で改善が認められた［最小二乗平均の差（95% CI）：-2.12（-3.32, -0.93）］（表 2.7.3-8）。

日本 Estimand 3 での二重盲検期における QMG 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（±SE）］の推移を図 2.7.3-11 に示す。Week 2 からニポカリマブ群でプラセボ群と比べて改善が認められ，その傾向は Week 24 まで持続した。



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

図 2.7.3-11 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移，最小二乗平均（±SE）：二重盲検期（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

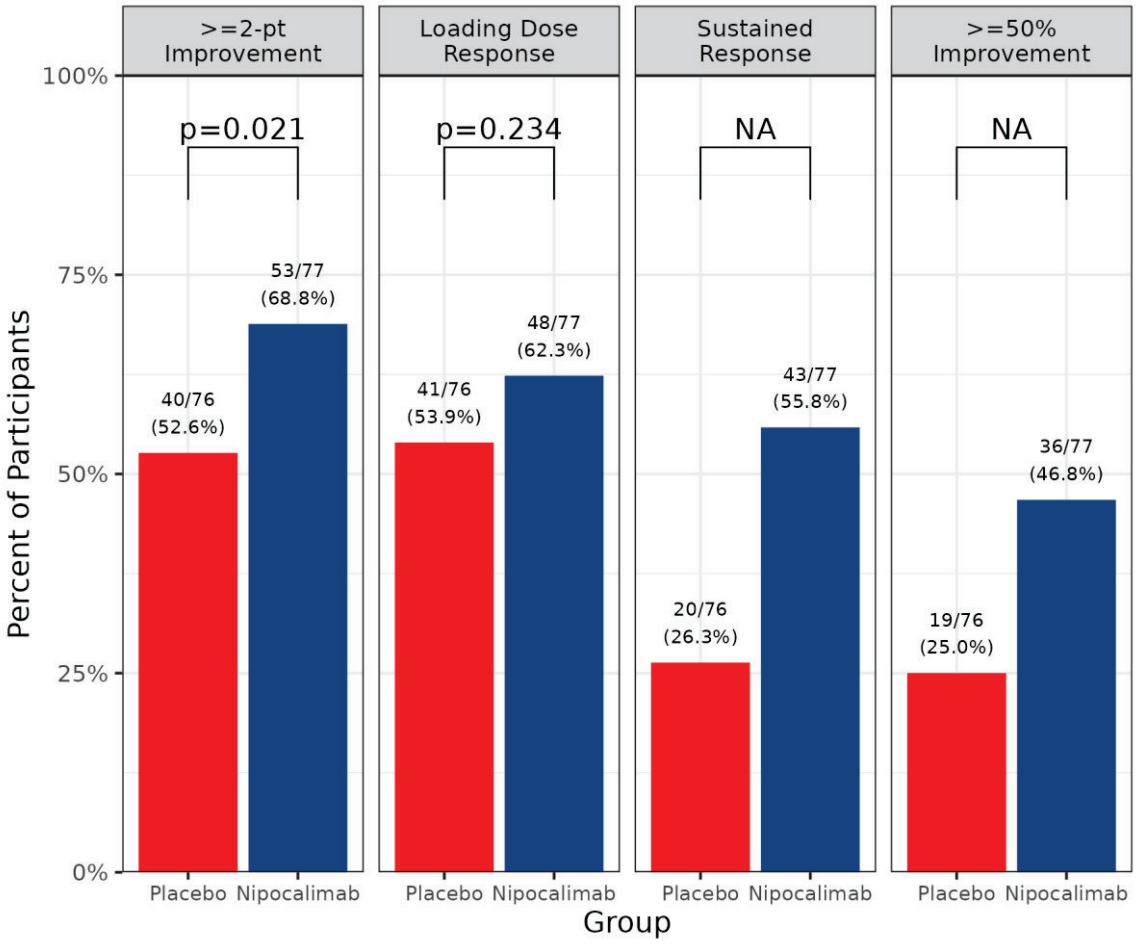
感度分析

感度分析として Tipping Point 解析を行い，仮定からの逸脱に対する結果の頑健性を評価した。

ニポカリマブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善したという結果が得られなくなる時点（両側 $p \geq 0.05$）のデルタ値は，血清自己抗体陽性被験者を対象とした Estimand 1 では 7.5，抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Estimand 2 では 6.5，最大の解析対象集団を対象とした Estimand 3 では 6 であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG03a，TEFQMG03c，TEFQMG03d）。

2) レスポンダー評価項目

主たる副次評価項目のうち，MG-ADL レスポンダー評価に関する 4 つの評価項目の結果を表 2.7.3-8 及び図 2.7.3-12 に示す。なお，図中に示した検定結果は，米国，ROW 及び EU における解析の検定結果である。



>=2-pt and >=50% improvement: Based on average improvment over Weeks 22, 23, and 24.
Loading dose response: At least 2-point improvement at Week 1 or Week 2.
Sustained response: At least 2-point improvement from Week 4 to Week 24 with no more than 2 non-consecutive excursions from Week 6 to Week 23.
P-values from CMH test controlling for baseline MG-ADL total score (<9, >=9), autoantibody status, and region.
NA: Test not performed because a preceding comparison was not statistically significant at 2-sided alpha = 0.05
[gefmgadl29.rtf][/adr/PDEV/kkarche/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/qc/gefmgadl29.r] 13MAR2024, 21:22

図 2.7.3-12 MG-ADL レスポンダー評価項目：二重盲検期
（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

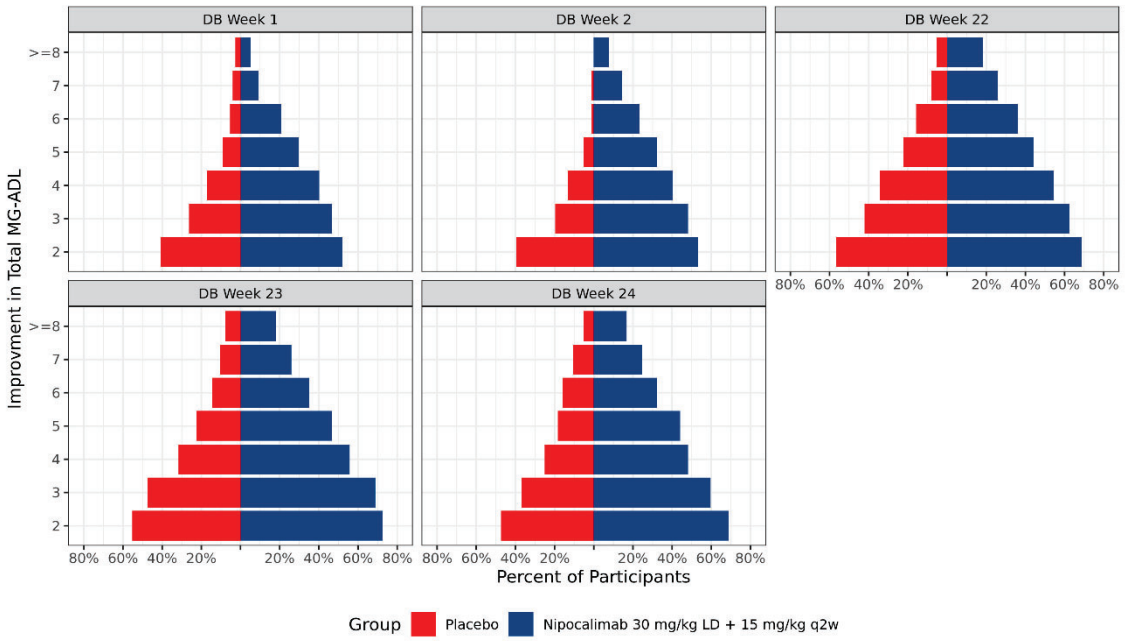
① Week 22，23 及び 24 の MG-ADL レスポンダーの割合

過去に実施された多施設共同のバリデーション研究の結果に基づき，MG-ADL 総スコアの 2 点以上の改善は臨床的に意味があると考えられた（Muppidi 2022）。

Week 22，23 及び 24 の MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 2 点以上改善した被験者）の割合は，プラセボ群（52.6%）と比べてニポカリマブ群（68.8%）で高かった［群間差（95% CI）：16.2（0.9, 31.5）%］（表 2.7.3-8）。

Week 24 の MG-ADL レスポンダーの割合は，ニポカリマブ群で 68.8%，プラセボ群で 47.4%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL23）。

各評価時点で MG-ADL 総スコアが 2～8 点以上改善した被験者の割合は，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で高かった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL22，図 2.7.3-13）。



Note: Observations after an ICE are treated as having <2-point improvement.
[gefmgadl20a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl20a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.7.3-13 MG-ADL 総スコアの改善の累積分布：二重盲検期
（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

② 早期レスポンダー

早期レスポンダー（Week 1 又は 2 に MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合）は，ニポカリマブ群で 62.3%，プラセボ群で 53.9%であった。群間差（95% CI）は 8.4（-7.2, 24.0）%であった（表 2.7.3-8）。

③ 持続的効果が認められた被験者の割合

持続的効果（Week 4～24 の MG-ADL 総スコアで評価）が認められた被験者の割合は，プラセボ群（26.3%）と比べてニポカリマブ群（55.8%）で高かった。群間差（95% CI）は 29.5（14.7, 44.4）%であった（表 2.7.3-8）。

④ ベースラインから MG-ADL 総スコアが 50%以上改善した被験者の割合

Week 22，23 及び 24 の MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 50%以上改善した被験者の割合は，プラセボ群（25.0%）と比べてニポカリマブ群（46.8%）で高かった。群間差（95% CI）は 21.8（7.0, 36.6）%であった（表 2.7.3-8）。

(8) その他の副次評価項目：二重盲検期

1) 治療効果の持続性に関する効果の追加解析

Week 2 から 24 まで MG-ADL 総スコアのベースラインから 2 点以上の改善が持続した被験者の割合は，プラセボ群（21.1%）と比べてニポカリマブ群（45.5%）で高く，群間差（95% CI）は 24.4（10.0, 38.8）%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL10）。

同様に，Week 2 から 24 まで QMG 総スコアのベースラインから 3 点以上の改善が持続した被験者の割合は，プラセボ群（7.9%）と比べてニポカリマブ群（33.8%）で高く，群間差（95% CI）は 25.9（13.7, 38.1）%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 25）。

2) Minimal symptom expression

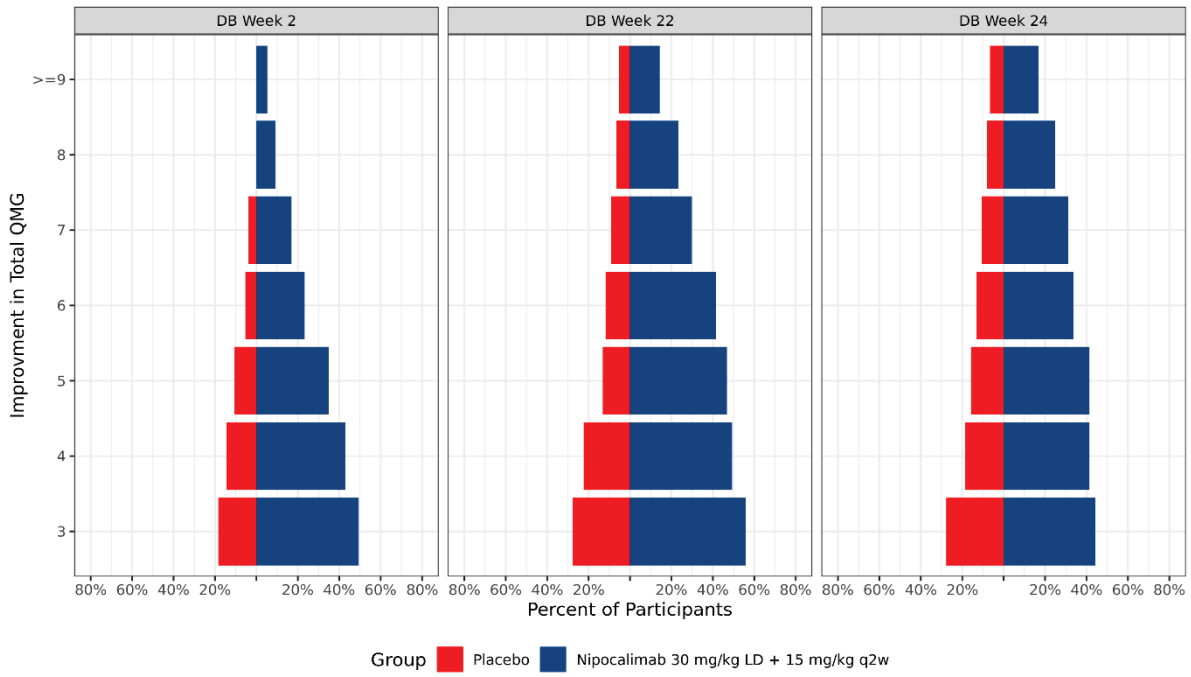
Minimal symptom expression は MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点と定義され，望ましい治療目標と考えられる臨床的に意味のある評価項目である（Muppidi 2022）。M281-011 試験では，minimal symptom expression を症状寛解を示す評価項目とみなした。

Week 24 に，minimal symptom expression が認められた被験者の割合は，ニポカリマブ群で 20.8%，プラセボ群で 3.9%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 27）。また，いずれかの評価時点，全評価時点の 50%以上及び全評価時点の 75%以上で minimal symptom expression が認められた被験者数及び割合を探索的に評価した。二重盲検期のいずれかの評価時点，全評価時点の 50%以上，全評価時点の 75%以上で minimal symptom expression を達成した被験者の割合は，ニポカリマブ群でそれぞれ 31.2%（24/77 例），16.9%（13/77 例），10.4%（8/77 例），プラセボ群でそれぞれ 13.2%（10/76 例），3.9%（3/76 例），1.3%（1/76 例）であった。（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL43）。

3) QMG レスポンダー

QMG 総スコアの改善（減少）がベースラインから Week 2，22 及び 24 までに認められた被験者の割合は，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で高かった。

Week 22 及び 24 の QMG レスポンダー（QMG 総スコアの平均値がベースラインから 3 点以上改善した被験者）の割合は，ニポカリマブ群で 46.8%，プラセボ群で 25.0%であり，群間差（95% CI）は 21.8（7.0, 36.6）%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG32）。各評価時点で 3～9 点以上改善した被験者の割合は，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で高かった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG08，図 2.7.3-14）。Week 2，22 及び 24 の QMG 総スコアの改善の累積分布を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/GEFQMG04 に示す。



Note: Observations after an ICE are treated as having <3-point improvement.
[gefqmg20a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg20a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.7.3-14 QMG 総スコアの改善の累積分布：二重盲検期
（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

4) MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの変化量

Week 22 及び 24 における MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-5.87（0.658），プラセボ群で-4.42（0.664）であり，群間差（95% CI）は-1.45（-3.30, 0.40）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGQOL01a）。MG-QoL15r 総スコアのベースラインから Week 24 までの平均変化量は，プラセボ群と比べてニポカリマブ群の方が大きく減少した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGQOL02a）。

5) Neuro-QoL-Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量

疲労の指標である Neuro-QoL-Fatigue 総スコアは，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で経時的に大きく減少した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Figure 14）。Week 22 及び 24 における Neuro-QoL-Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-13.17（1.833），プラセボ群で-10.02（1.856）であり，群間差（95% CI）は-3.15（-8.32, 2.02）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFNRQOL01a）。

6) EQ-5D-5L：Health Status Index 及び Visual Analog Scale のベースラインからの変化量

二重盲検期の 24 週間をとおして，EQ-5D-5L により測定した 5 項目全て（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）が改善した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFEQ5D01a）。Week 24 における EQ-5D-5L の Health Status Index 及び VAS のベースラインからの平均変化量（SD）は，ニポカリマブ群でそれぞれ 0.13（0.214）及び 14.55

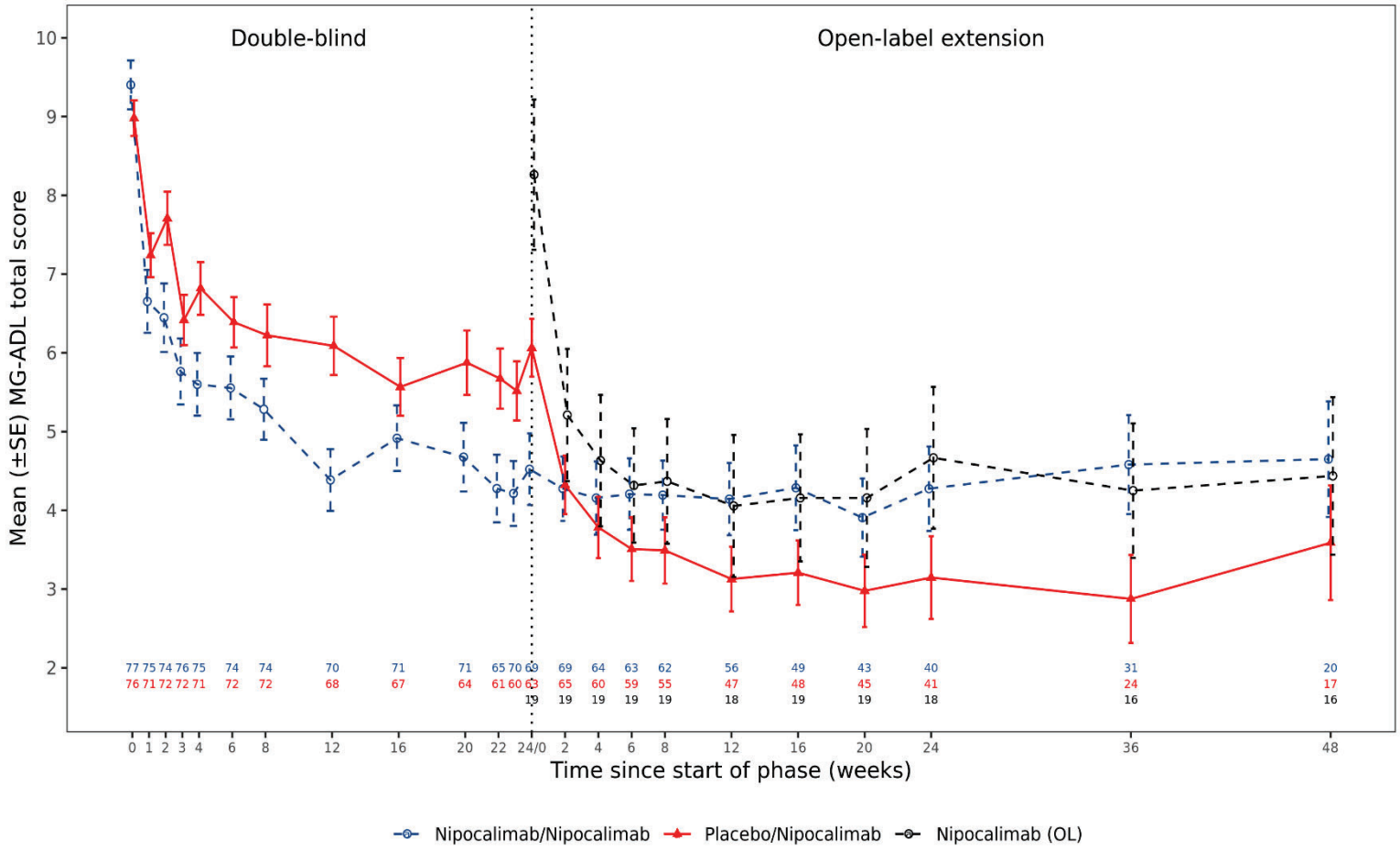
（20.950），プラセボ群でそれぞれ 0.07（0.184）及び 7.27（18.799）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFEQ5D02a，5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Figure 15，Figure 16）。

(9) 長期投与時の有効性

二重盲検期の血清自己抗体陽性被験者 153 例のうち，ニポカリマブ群 71 例及びプラセボ群 66 例の計 137 例が OLE 期に移行した。第 2 相試験（M281-004 試験及び M281-005 試験）から 011 試験の OLE 期に移行した血清自己抗体陽性被験者は 19 例であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSIDEM02b）。

1) MG-ADL 総スコア

MG-ADL 総スコアは，ベースライン時から OLE 期の Week 48（各投与群で 16 例以上のデータがある最終時点）まで全ての投与群で改善した（図 2.7.3-15）。OLE 期は継続中であり，Week 48 より後の結果は被験者数が少ないため本項に含めていない。Week 96 までの結果は 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL27 に示す。MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は，二重盲検期にニポカリマブの投与を受け，OLE 期の最初の 48 週間にニポカリマブの投与を継続した被験者（ニポカリマブ／ニポカリマブ群）20 例で一定の値に維持されていた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL27）。さらに，各投与群の MG-ADL 総スコアの平均値を比較したところ，プラセボ／ニポカリマブ群では OLE 期の Week 2 に，ニポカリマブ（OL）群では OLE 期の Week 6 に，ニポカリマブ／ニポカリマブ群と同程度まで改善が認められた（図 2.7.3-15）。



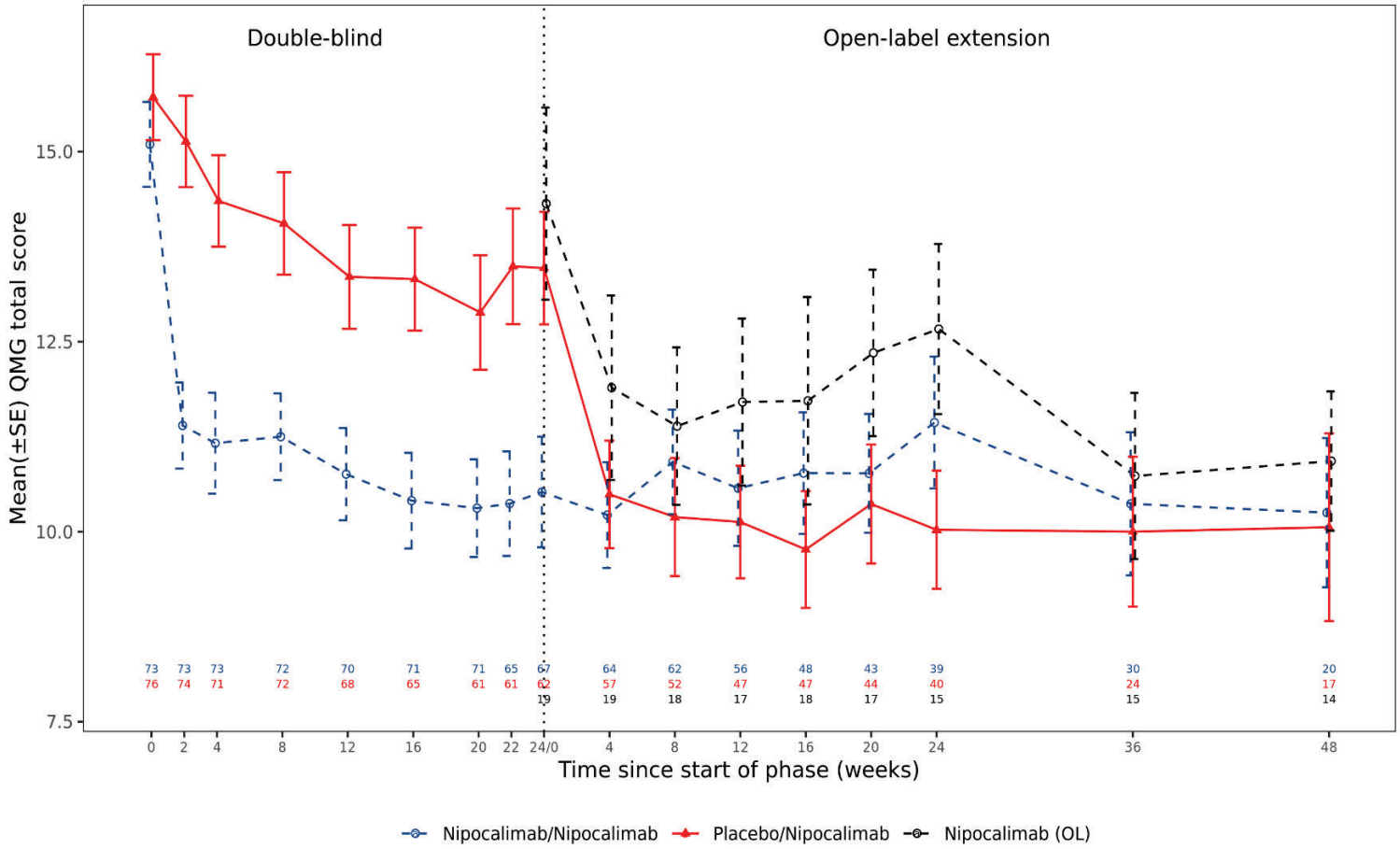
[gefmgadl31.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_sce/programs/gefmgadl31.r] 04JUN2024, 20:19

図 2.7.3-15 OLE 期の Week 48 までの MG-ADL 総スコアの推移，平均値±SE：二重盲検期及び OLE 期
（血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団，M281-011 試験）

Confidential

2）QMG 総スコア

QMG 総スコアは，ベースライン時から OLE 期の Week 48（各投与群で 14 例以上のデータがある最終時点）まで全ての投与群で改善した（図 2.7.3-16）。OLE 期は継続中であり，Week 48 より後の結果は被験者数が少ないため本項に含めていない。Week 96 までの結果は 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG10 に示す。OLE 期の Week 48 での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の改善は，ニポカリマブ／ニポカリマブ群（20 例）で維持されていた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG10）。さらに，各投与群の QMG 総スコアの平均値を比較したところ，プラセボ／ニポカリマブ群では OLE 期の Week 4 に，ニポカリマブ（OL）群では OLE 期の Week 8 に，ニポカリマブ／ニポカリマブ群と同程度まで改善が認められた（図 2.7.3-16）。



[gefqmg31.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_sce/programs/gefqmg31.r] 10JUN2024, 14:08

図 2.7.3-16 OLE 期の Week 48 までの QMG 総スコアの推移，平均値±SE：二重盲検期及び OLE 期
（血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団，M281-011 試験）

(10)Q4W 投与での有効性

M281-011 試験の開始当初，OLE 期の Week 24 来院後にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更する選択肢があったが，その後，治験実施計画書の改訂によりこの選択肢は削除された。そのため，ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者では，用法及び用量を 15 mg/kg Q2W 投与に戻した。ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与を受けた被験者での有効性の結果を以下に示す。なお，OLE 期の有効性の評価は，OLE 期 Week 24 までは 4 週に 1 回，以降は 12 週に 1 回実施した。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に関する解析対象集団を以下に示す。

- Q4W 安全性解析対象集団：OLE 期にニポカリマブを Q4W で投与された被験者
- Q4W MG-ADL 解析対象集団：OLE 期にニポカリマブを Q4W で投与された被験者のうち，Q4W 投与期間中の MG-ADL 総スコアを有する被験者
- Q4W QMG 解析対象集団：OLE 期にニポカリマブを Q4W で投与された被験者のうち，Q4W 投与期間中の QMG 総スコアを有する被験者

Q4W 投与に変更した日及び Q2W 投与に戻した日に観測された有効性データは投与前に評価したため，それぞれ Q2W 及び Q4W 投与下のデータとして取り扱った。

OLE 期のベースライン値は，二重盲検期にランダムに割り付けられた被験者では，二重盲検期のベースライン値，M281-004 試験及び M281-005 試験から M281-011 試験の OLE 期に移行した被験者では，OLE 期の Day 1 来院時の測定値とした。Q4W 変更前値は Q4W 投与開始前 3 回の来院時の測定値の平均とした。Q4W 変更後値は Q4W 初回投与日より後，かつ Q2W 投与再開日までの全ての来院時の測定値の平均とした。

1) Q4W 投与を実施した被験者の背景及び投与状況

Q4W 投与を実施した被験者は，全体で 25 例であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は，Q4W 安全性解析対象集団と最大の解析対象集団で大きな違いは認められなかった。Q4W 安全性解析対象集団（25 例）の年齢の中央値（範囲）は 48.0（26～83）歳であり，男性が 9 例（36.0%），女性が 16 例（64.0%）であった（5.3.5.4.1/TSIDEM01AQ4W）。ベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値（SD）は 8.7（3.42），QMG 総スコアの平均値（SD）は 15.2（5.74）であった。血清自己抗体陽性の被験者は 21 例（84.0%），陰性の被験者は 4 例（16.0%）であった（5.3.5.4.1/TSIDEM04AQ4W）。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W の投与期間の中央値（範囲）は 12.1（0～48）週間であった（5.3.5.4.1/TSIEX01CQ4W）。

Q4W 投与を実施した被験者 25 例のうち，Q4W 投与期間中の MG-ADL 総スコアを有する被験者 20 例及び QMG 総スコアを有する被験者 19 例をそれぞれ，Q4W MG-ADL 解析対象集団及び Q4W QMG 解析対象集団とした。Q4W 投与期間中の MG-ADL 総スコアを評価可能であった 20 例では，1 例を除き，治験実施計画書で Q4W 投与に変更可能とされた時点（OLE 期 Week 24）から変更後の最初の MG-ADL 総スコア評価時点（OLE 期 Week 36）までに Q4W 投与に変更した。Q4W MG-ADL 解析対象集団の各被験者のニポカリマブの投与状況及び MG-ADL 総スコアを

図 2.7.3-17 に示す。なお，図の横棒の長さは Q4W 又は Q2W 投与の期間を，図中の数字は MG-ADL 総スコアを示す。



[gefmgadlprofq4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45

図 2.7.3-17 ニポカリマブの投与状況及び MG-ADL 総スコア：OLE 期（Q4W MG-ADL 解析対象集団，M281-011 試験）

2) Q4W 変更前後の MG-ADL 総スコア

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，Q4W 変更前値が-3.25（3.572），Q4W 変更後値が-2.88（3.419）であった（表 2.7.3-9）。MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.3-10 に示す。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W への変更前後及び Q4W 投与期間延長に伴う MG-ADL 総スコアの大きな変化は認められなかった（図 2.7.3-18）。変更前後の MG-ADL 総スコアの個別値を図 2.7.3-19 に示す。

表 2.7.3-9 Q4W 変更前後における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量：OLE 期（Q4W MG-ADL 解析対象集団，M281-011 試験）

	Visit Values							Base	Change From Baseline					
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Mean (SD)	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max
Analysis set: Q4W MG-ADL	20														
Baseline	20	8.25	3.571	0.798	8.75	1.0	14.0								
Pre 30 mg/kg Q4W	20	5.00	4.400	0.984	3.83	0.0	13.7	8.25 (3.571)	20	-3.25	3.572	0.799	-2.50	-9.0	2.7
Post 30 mg/kg Q4W	20	5.37	4.538	1.015	3.29	0.5	15.0	8.25 (3.571)	20	-2.88	3.419	0.764	-3.25	-9.0	4.0

Note: Negative change in score indicates improvement.
Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit. Pre Q4W is based on the average of 3 visits before initiation of Q4W administration. Post 30mg/kg Q4W is based on the average of all visits after initiation of Q4W administration prior to the start of subsequent 15 mg/kg Q2W.

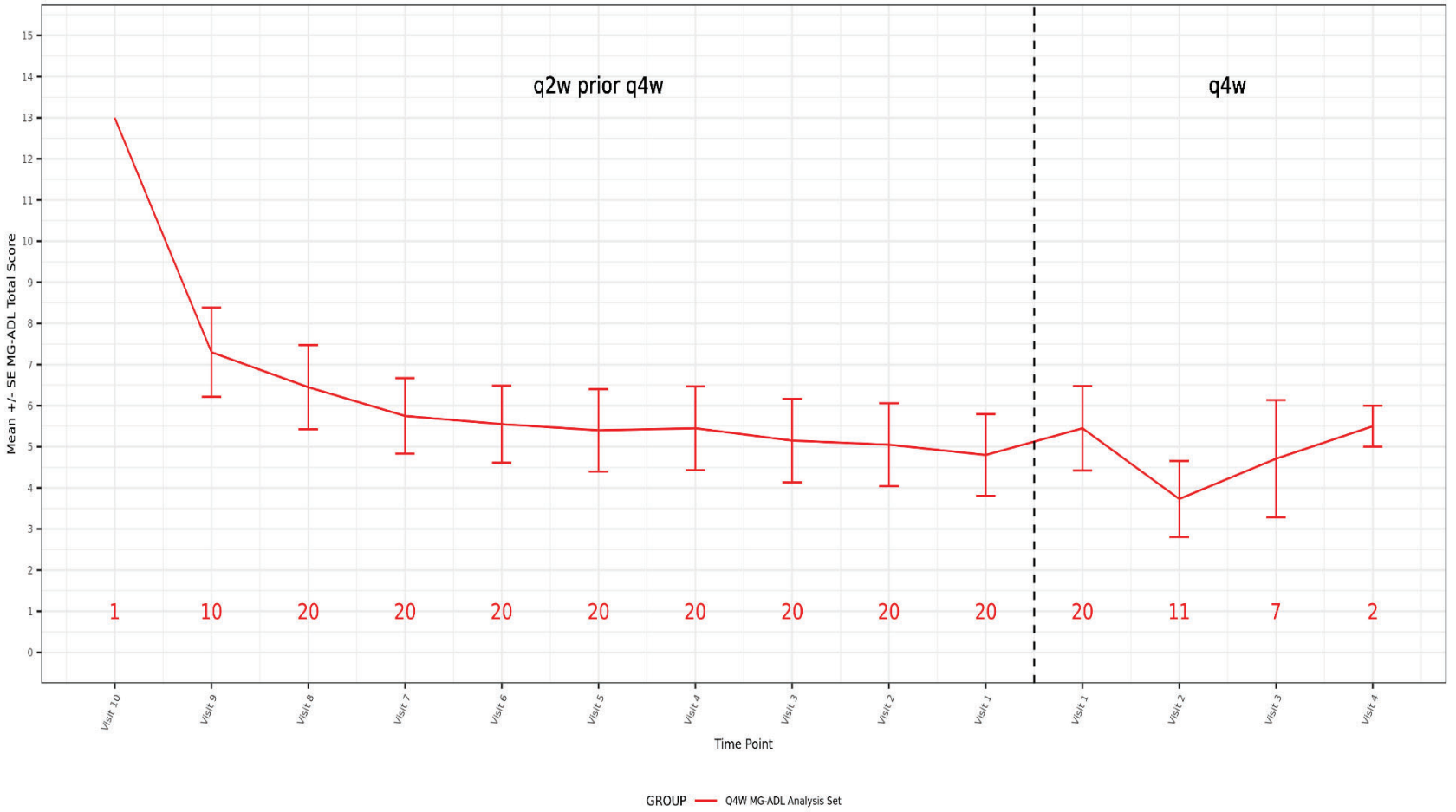
[tefmgadl27q4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45

表 2.7.3-10 MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量の推移：OLE 期（Q4W MG-ADL 解析対象集団，M281-011 試験）

	Visit Values							Base	Change From Baseline						
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Mean (SD)	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max
Analysis set: Q4W MG-ADL Analysis Set:	20														
q2w prior q4w															
Visit 1	20	4.80	4.444	0.994	3.50	0.0	13.0	8.25 (3.571)	20	-3.45	3.950	0.883	-2.25	-10.0	2.0
Visit 2	20	5.05	4.513	1.009	4.00	0.0	13.0	8.25 (3.571)	20	-3.20	3.718	0.831	-3.00	-9.5	2.0
Visit 3	20	5.15	4.534	1.014	3.50	0.0	15.0	8.25 (3.571)	20	-3.10	3.382	0.756	-3.50	-9.0	4.0
Visit 4	20	5.45	4.559	1.019	4.50	0.0	14.0	8.25 (3.571)	20	-2.80	3.469	0.776	-2.25	-10.0	3.0
Visit 5	20	5.40	4.477	1.001	4.00	0.0	14.0	8.25 (3.571)	20	-2.85	3.403	0.761	-3.00	-9.5	3.0
Visit 6	20	5.55	4.186	0.936	4.50	0.0	15.0	8.25 (3.571)	20	-2.70	2.926	0.654	-2.75	-6.5	4.0
Visit 7	20	5.75	4.115	0.920	5.50	0.0	14.0	8.25 (3.571)	20	-2.50	3.368	0.753	-2.00	-8.5	3.0
Visit 8	20	6.45	4.582	1.025	6.00	0.0	17.0	8.58 (3.343)	20	-1.80	3.891	0.870	-0.75	-10.0	3.0
Visit 9	10	7.30	3.433	1.086	8.00	1.0	11.0	13.00 (-)	10	-0.20	0.632	0.200	0.00	-2.0	0.0
Visit 10	1	13.00	-	-	13.00	13.0	13.0		1	0.00	-	-	0.00	0.0	0.0
q4w															
Visit 1	20	5.45	4.594	1.027	3.50	1.0	15.0	8.25 (3.571)	20	-2.80	3.492	0.781	-3.25	-8.5	4.0
Visit 2	11	3.73	3.069	0.925	3.00	0.0	9.0	6.73 (2.858)	11	-3.00	3.279	0.989	-2.00	-9.5	1.0
Visit 3	7	4.71	3.773	1.426	3.00	1.0	11.0	7.64 (2.135)	7	-2.93	3.061	1.157	-4.00	-7.0	1.0
Visit 4	2	5.50	0.707	0.500	5.50	5.0	6.0	6.00 (2.828)	2	-0.50	2.121	1.500	-0.50	-2.0	1.0
q2w after q4w															
Visit 1	20	5.60	4.925	1.101	4.50	0.0	17.0	8.25 (3.571)	20	-2.65	3.411	0.763	-2.50	-8.5	4.0
Visit 2	16	5.25	4.946	1.237	4.00	0.0	16.0	8.09 (3.707)	16	-2.84	3.948	0.987	-1.75	-9.5	3.0
Visit 3	5	8.40	4.980	2.227	9.00	1.0	15.0	8.50 (4.637)	5	-0.10	1.884	0.843	0.00	-2.0	2.0
Visit 4	2	8.00	8.485	6.000	8.00	2.0	14.0	12.00 (1.414)	2	-4.00	7.071	5.000	-4.00	-9.0	1.0

Note: Negative change in score indicates improvement.
Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.
Note: Visit X for q2w prior q4w is Xth visit before starting Q4W administration. Visit X for q4w and q2w after q4w is Xth visit after starting Q4W administration and Q2W readministration.

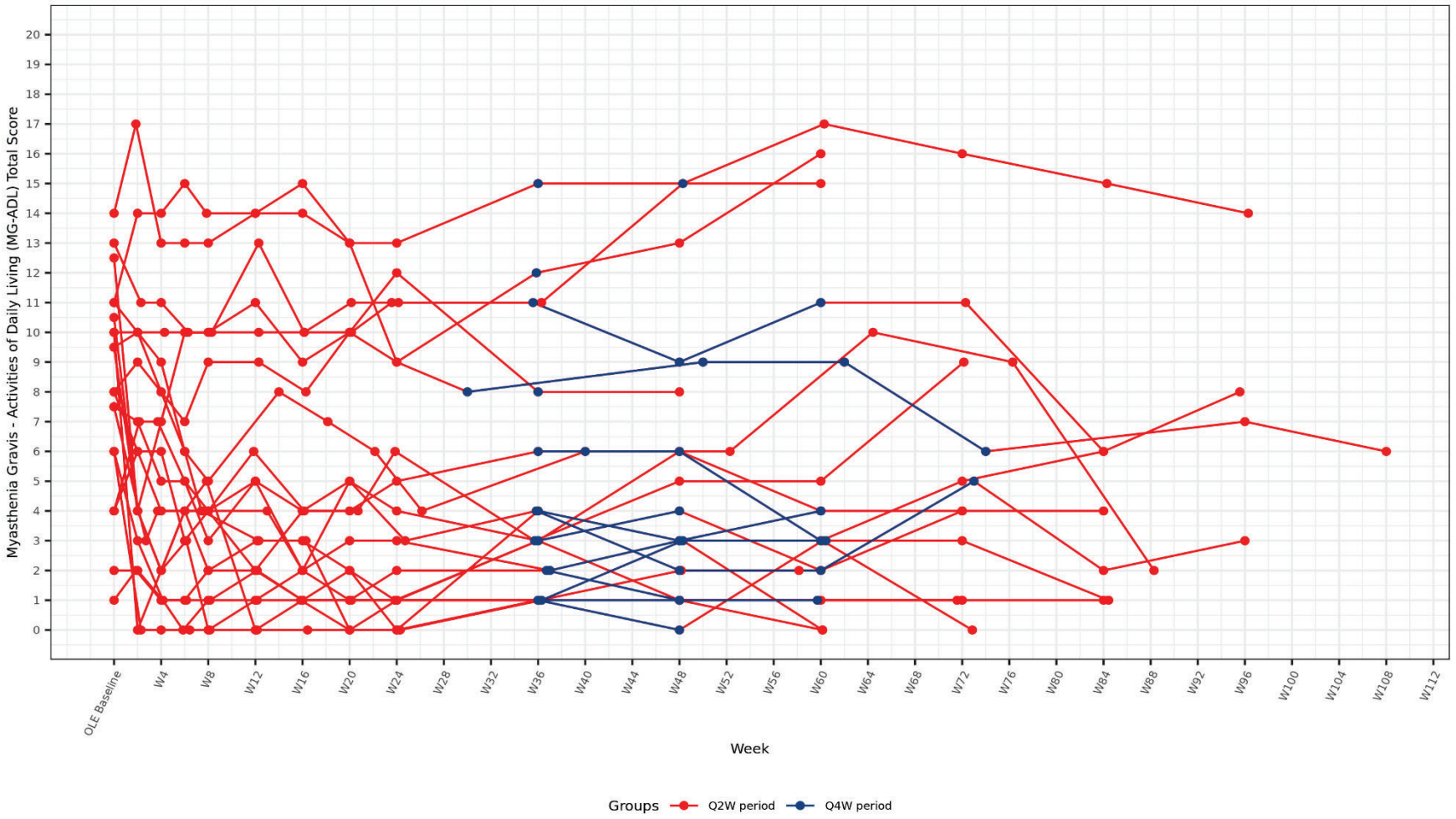
[tefmgadl28q4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45



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

[gefmgadl10a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gefmgadl10a.r] 24OCT2024, 02:46

図 2.7.3-18 ベースラインから Q4W 変更前後までの MG-ADL 総スコアの推移：OLE 期（Q4W MG-ADL 解析対象集団，M281-011 試験）



Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[gefmgadl11q4w.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gefmgadl11q4w.r] 24OCT2024, 02:46

図 2.7.3-19 ベースラインから Q4W 変更前後までの MG-ADL 総スコアの個別値：OLE 期（Q4W MG-ADL 解析対象集団，M281-011 試験）

3) Q4W 変更前後の QMG 総スコア

QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，Q4W 変更前値が-2.76（4.212），Q4W 変更後値が-2.47（3.815）であった（表 2.7.3-11）。QMG 総スコア及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.3-12 に示す。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W への変更前後で，QMG 総スコアに大きな変化は認められなかった（図 2.7.3-20）。変更前後の QMG 総スコアの個別値を図 2.7.3-21 に示す。

表 2.7.3-11 Q4W 変更前後における QMG 総スコア及びベースラインからの変化量：OLE 期（Q4W QMG 解析対象集団，M281-011 試験）

	Visit Values							Base	Change From Baseline						
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Mean (SD)	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max
Analysis set: Q4W QMG	19														
Baseline	19	14.03	5.707	1.309	14.00	5.0	25.5								
Pre 30mg/kg Q4W	19	11.26	5.512	1.264	11.33	1.3	21.7	14.03 (5.707)	19	-2.76	4.212	0.966	-3.17	-14.7	3.8
Post 30mg/kg Q4W	19	11.56	5.575	1.279	12.00	3.5	24.0	14.03 (5.707)	19	-2.47	3.815	0.875	-2.00	-10.7	4.0

Note: Negative change in score indicates improvement.
Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit. Pre Q4W is based on the average of 3 visits before initiation of Q4W administration. Post 30mg/kg Q4W is based on the average of all visits after initiation of Q4W administration prior to the start of subsequent 15 mg/kg Q2W.

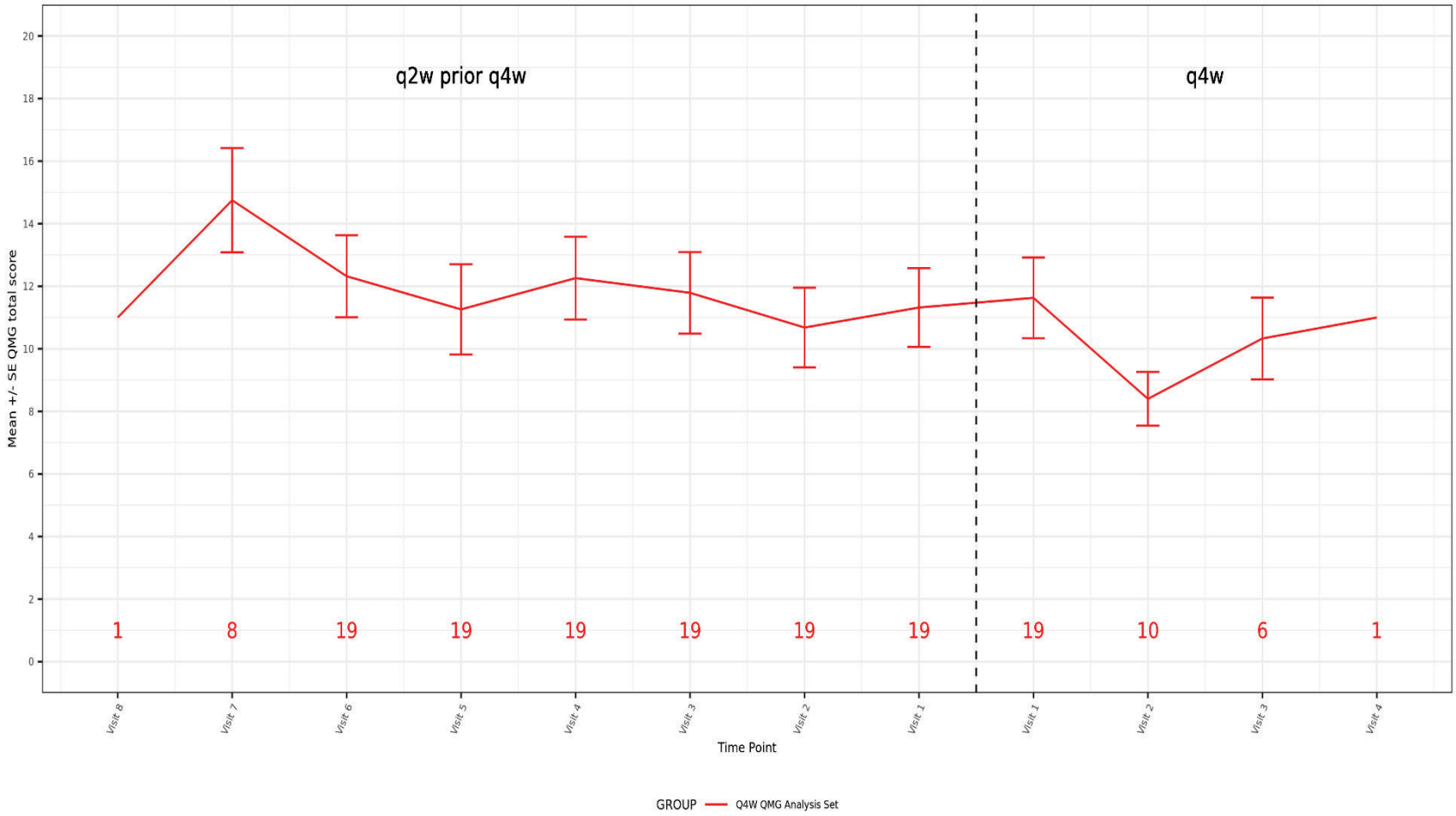
[tefqmg27q4w.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/tefqmg27q4w.r] 24OCT2024, 02:44

表 2.7.3-12 QMG 総スコア及びベースラインからの変化量の推移：OLE 期（Q4W QMG 解析対象集団，M281-011 試験）

	Visit Values							Base	Change From Baseline					
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Mean (SD)	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max
Analysis set: Q4W QMG	19														
q2w prior q4w															
Visit 1	19	11.32	5.498	1.261	11.00	1.0	21.0	14.03 (5.707)	19	-2.71	4.234	0.971	-3.00	-14.0	4.0
Visit 2	19	10.68	5.558	1.275	10.00	2.0	21.0	14.03 (5.707)	19	-3.34	4.048	0.929	-3.00	-14.0	4.5
Visit 3	19	11.79	5.682	1.304	12.00	1.0	23.0	14.03 (5.707)	19	-2.24	4.602	1.056	-2.50	-16.0	4.0
Visit 4	19	12.26	5.762	1.322	12.00	4.0	26.0	14.03 (5.707)	19	-1.76	4.692	1.076	-1.00	-13.0	6.0
Visit 5	19	11.26	6.297	1.445	11.00	0.0	23.0	14.03 (5.707)	19	-2.76	4.191	0.962	-3.50	-13.0	5.0
Visit 6	19	12.32	5.706	1.309	12.00	3.0	24.0	14.68 (5.665)	19	-1.71	3.920	0.899	-2.00	-11.0	7.0
Visit 7	8	14.75	4.713	1.666	13.50	10.0	23.0	11.00 (-)	8	0.25	0.707	0.250	0.00	0.0	2.0
Visit 8	1	11.00	-	-	11.00	11.0	11.0		1	0.00	-	-	0.00	0.0	0.0
q4w															
Visit 1	19	11.63	5.629	1.291	11.00	3.0	24.0	14.03 (5.707)	19	-2.39	4.002	0.918	-2.00	-12.0	4.0
Visit 2	10	8.40	2.716	0.859	9.00	4.0	12.0	12.35 (4.619)	10	-3.95	3.862	1.221	-2.75	-13.0	0.0
Visit 3	6	10.33	3.204	1.308	10.00	7.0	16.0	13.75 (4.855)	6	-3.42	2.691	1.099	-3.50	-7.0	1.0
Visit 4	1	11.00	-	-	11.00	11.0	11.0	10.00 (-)	1	1.00	-	-	1.00	1.0	1.0
q2w after q4w															
Visit 1	19	11.32	5.067	1.162	11.00	4.0	20.0	14.03 (5.707)	19	-2.71	4.273	0.980	-1.50	-11.0	5.0
Visit 2	15	10.80	4.459	1.151	11.00	5.0	22.0	13.93 (5.070)	15	-3.13	4.779	1.234	-2.00	-12.0	5.5
Visit 3	5	11.40	2.074	0.927	12.00	8.0	13.0	13.00 (5.148)	5	-1.60	3.912	1.749	-1.00	-8.0	2.0
Visit 4	2	11.50	0.707	0.500	11.50	11.0	12.0	16.00 (7.071)	2	-4.50	6.364	4.500	-4.50	-9.0	0.0

Note: Negative change in score indicates improvement.
Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.
Note: Visit X for q2w prior q4w is Xth visit before starting Q4W administration. Visit X for q4w and q2w after q4w is Xth visit after starting Q4W administration and Q2W readministration.

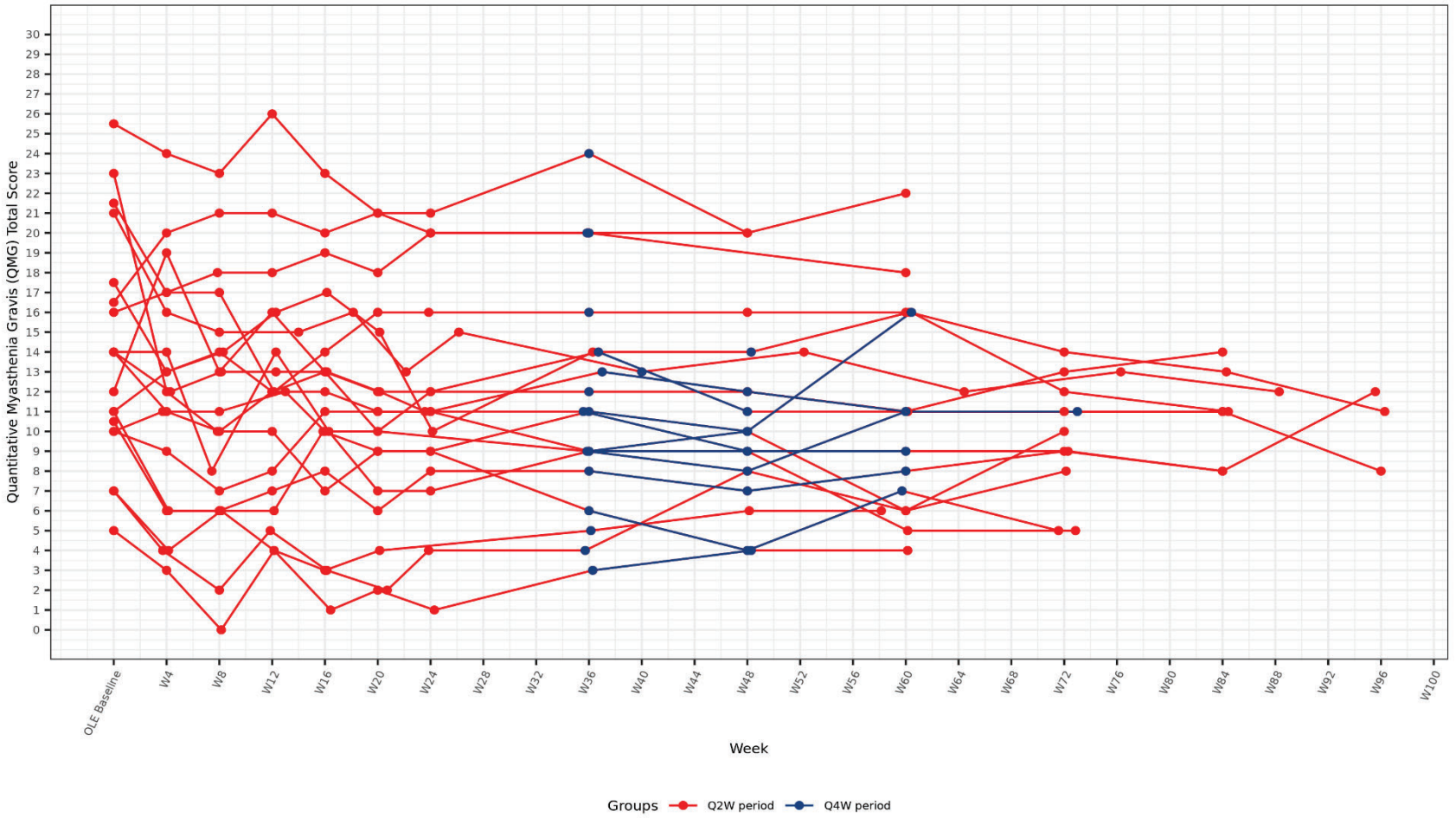
[tefqmg28q4w.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/tefqmg28q4w.r] 24OCT2024, 02:44



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

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

図 2.7.3-20 ベースラインから Q4W 変更前後までの QMG 総スコアの推移：OLE 期（Q4W QMG 解析対象集団，M281-011 試験）



Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[gefqmg11q4w.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gefqmg11q4w.r] 24OCT2024, 02:46

図 2.7.3-21 ベースラインから Q4W 変更前後までの QMG 総スコアの個別値：OLE 期（Q4W QMG 解析対象集団，M281-011 試験）

(11)部分集団解析

1) 血清自己抗体陽性・陰性別の部分集団解析

最大の解析対象集団を用いて，Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について，血清自己抗体の状態別［血清自己抗体陽性（seropositive）又は陰性（seronegative）］及び特異的自己抗体の状態別（抗 AChR 抗体陽性，抗 MuSK 抗体陽性，抗 LRP4 抗体陽性，血清自己抗体陰性）に部分集団解析を実施した。抗 LRP4 抗体陽性の被験者は 3 例と少数であり，図表中での提示はしていない。なお，自己抗体の種類による層別化はされなかったため，抗 MuSK 抗体陽性被験者数はプラセボ群とニポカリマブ群で均等ではなかった。

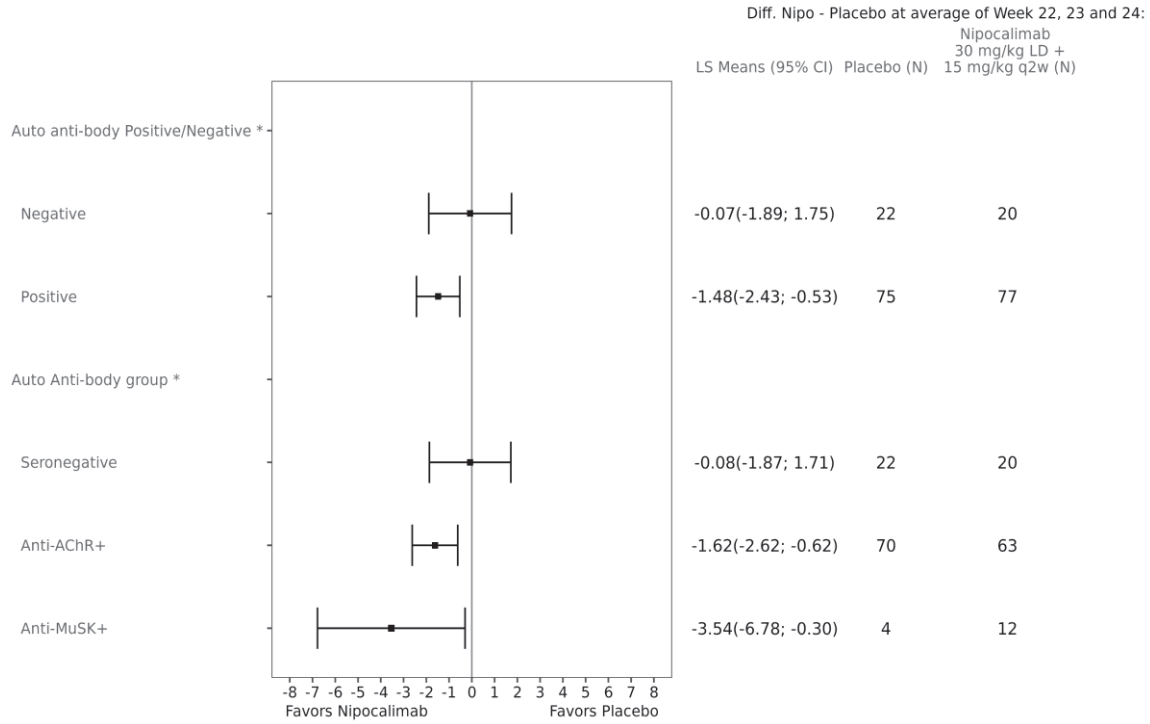
MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，血清自己抗体陽性の部分集団ではプラセボ群と比べてニポカリマブ群で大きく，群間差の点推定値（95% CI）は-1.48（-2.43, -0.53）であった（表 2.7.3-13）。血清自己抗体陰性の部分集団ではニポカリマブ群とプラセボ群の変化量が同程度であった（図 2.7.3-22）。

表 2.7.3-13 血清自己抗体の状態別の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量－MMRM 解析：二重盲検期
（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

	Placebo		Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
	N	LS Mean (95% CI)	N	LS Mean (95% CI)	Between-group difference (95% CI)
Seropositive	75	-3.28 (-3.96, -2.59)	77	-4.76 (-5.42, -4.09)	-1.48 (-2.43, -0.53)
Seronegative	22	-3.24 (-4.49, -1.98)	20	-3.31 (-4.65, -1.98)	-0.07 (-1.89, 1.75)

Note: LS Mean estimates and between-group differences are estimated from an MMRM with factors for treatment group, autoantibody status (seropositive, seronegative), region, visit, treatment-by-visit interaction, treatment-by-autoantibody status interaction, and treatment-by-visit-by-autoantibody status and baseline MG-ADL as a covariate.
Note: ICEs are addressed with the hypothetical strategy. Observations after an ICE are deemed missing. No imputation was performed for missing observations.
Note: Negative change in score indicates improvement.
[tefmgadl50a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tefmgadl50a.r] 09APR2024, 15:43



Note: Including only those levels of the subgroup variables with ≥4 participants in each study intervention group.
Note: The number of subjects under treatments is those who have at least one non-missing change scores at post-baseline.
* The subgroup MMRM analyses for auto anti-body positive/negative and auto anti-body group are based on the full efficacy analysis population.

[gefmgadl26a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl26a.r] 17APR2024, 16:51

図 2.7.3-22 血清自己抗体の状態別の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量－MMRM 解析：二重盲検期（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

Week 22，23 及び 24 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，抗 AChR 抗体陽性の部分集団及び抗 MuSK 抗体陽性の部分集団のいずれも，ニポカリマブ群で一貫した有効性が認められた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL11a）。血清自己抗体陰性の部分集団では，ニポカリマブ群とプラセボ群の変化量が同程度であった（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14 特異的自己抗体の状態別の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量－MMRM 解析：二重盲検期（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

	Placebo		Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
	N	LS Mean (95% CI)	N	LS Mean (95% CI)	Between-group difference (95% CI)
Anti-AChR+	70	-3.44 (-4.13, -2.74)	63	-5.06 (-5.78, -4.33)	-1.62 (-2.62, -0.62)
Anti-MuSK+	4	-0.25 (-3.02, 2.53)	12	-3.79 (-5.47, -2.10)	-3.54 (-6.78, -0.30)
Seronegative	22	-3.23 (-4.46, -1.99)	20	-3.30 (-4.62, -1.99)	-0.08 (-1.87, 1.71)

Note: LS Mean estimates and between-group differences are estimated from an MMRM with factors for treatment group, autoantibody (anti-AChR+, anti-MuSK+, anti-LRP4+, seronegative), region, visit, treatment-by-visit interaction, treatment-by-autoantibody interaction, and treatment-by-visit-by-autoantibody and baseline MG-ADL as a covariate.

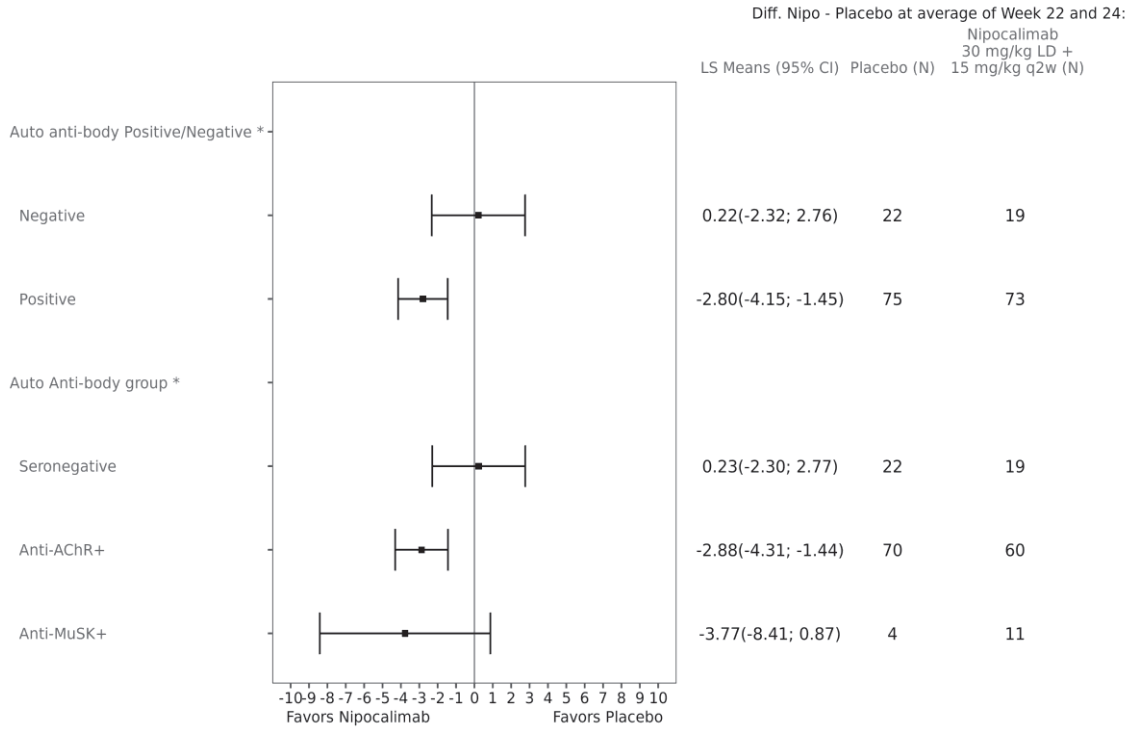
Note: ICEs are addressed with the hypothetical strategy. Observations after an ICE are deemed missing. No imputation was performed for missing observations.
Note: Negative change in score indicates improvement.
Note: Results for the anti-LRP4+ subgroup are not displayed because there were <4 anti-LRP4+ subjects in both treatment groups.
[tefmgadl51a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tefmgadl51a.r] 09APR2024, 15:43

抗 LRP4 抗体陽性被験者はニポカリマブ群で 2 例，プラセボ群で 1 例と少数であった。ニポカリマブ群の抗 LRP4 抗体陽性被験者 1 例は，Week 6 に中間事象が認められ，Week 6 以降の測定値を部分集団解析に含めなかった。Week 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，ニポカリマブ群及びプラセボ群の抗 LRP4 抗体陽性被験者各 1 例でそれぞれ-3.00 及び-5.50 であり，いずれも MG-ADL 総スコアの減少が認められた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL11a）。

QMG 総スコアのベースラインからの変化量

Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量は，血清自己抗体陽性の部分集団ではプラセボ群と比べてニポカリマブ群で大きく減少したが，血清自己抗体陰性の部分集団ではニポカリマブ群とプラセボ群との差は認められなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG07a，図 2.7.3-23）。

Week 22 及び 24 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量は，抗 AChR 抗体陽性の部分集団及び抗 MuSK 抗体陽性の部分集団のいずれも，ニポカリマブ群で一貫した有効性が認められた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG17a）。群間差の点推定値（95% CI）は抗 AChR 抗体陽性の部分集団で-2.88（-4.31, -1.44），抗 MuSK 抗体陽性の部分集団で-3.77（-8.41, 0.87），血清自己抗体陰性の部分集団で 0.23（-2.30，2.77）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFQMG17a）。



Note: Including only those levels of the subgroup variables with ≥4 participants in each study intervention group.
Note: The number of subjects under treatments is those who have at least one non-missing change scores at post-baseline.
* The subgroup MMRM analyses for auto anti-body positive/negative and auto anti-body group are based on the full efficacy analysis population.

[gefqmg26a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg26a.r] 17APR2024, 16:51

図 2.7.3-23 特異的自己抗体の状態別の Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量－MMRM 解析：二重盲検期
（Observed Case，最大の解析対象集団，M281-011 試験）

MG-ADL レスポンダーの割合

Week 22，23 及び 24 の MG-ADL レスポンダーの割合は，抗 AChR 抗体陽性の部分集団ではニポカリマブ群で 69.8%及びプラセボ群で 54.9%，抗 MuSK 抗体陽性の部分集団ではニポカリマブ群で 66.7%及びプラセボ群で 0%，血清自己抗体陰性の部分集団ではニポカリマブ群で 57.1%及びプラセボ群で 63.6%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TEFMGADL44）。

自己抗体陰性集団に関する追加解析

自己抗体陰性患者に対する有効性を更に検討するため，追加の事後解析を行った。以下にその結果を示す。

人口統計学的及びベースライン特性

人口統計学的特性は，血清自己抗体陰性集団と主要有効性解析対象集団で大きな違いは認められなかった。血清自己抗体陰性集団（43 例）の年齢の中央値（範囲）は 52.0（25～78）歳であり，男性が 13 例（30.2%），女性が 30 例（69.8%）であった（5.3.5.4.1/TSIDEM01BNEG）。ベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値（SD）は 10.1（2.22）であった

（5.3.5.4.1/TSIDEM04BNEG）。その他のベースライン特性及び併用治療にも大きな違いは認められなかった（5.3.5.4.1/TSICM03ANEG）。

主たる副次評価項目

- Week 1 又は 2 の MG-ADL 早期レスポンダーの割合は，ニポカリマブ群（61.9%）とプラセボ群（59.1%）で同程度であった（5.3.5.4.1/TEFMGADL07NEG）。
- 治療効果の持続が認められた被験者の割合は，プラセボ群（31.8%）と比べてニポカリマブ群（52.4%）で高かった（5.3.5.4.1/TEFMGADL09NEG）。
- ベースラインから MG-ADL 総スコアが 50%以上改善した被験者の割合は，プラセボ群（31.8%）と比べてニポカリマブ群（38.1%）で高かった（5.3.5.4.1/TEFMGADL08NEG）。

OLE 期の MG-ADL 総スコア

OLE 期の血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団と同様に，OLE 期の血清自己抗体陰性集団でも，MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，ニポカリマブ／ニポカリマブ群及びプラセボ／ニポカリマブ群いずれも改善傾向が維持されていた（5.3.5.4.1/GEFMGADL11NEG）。

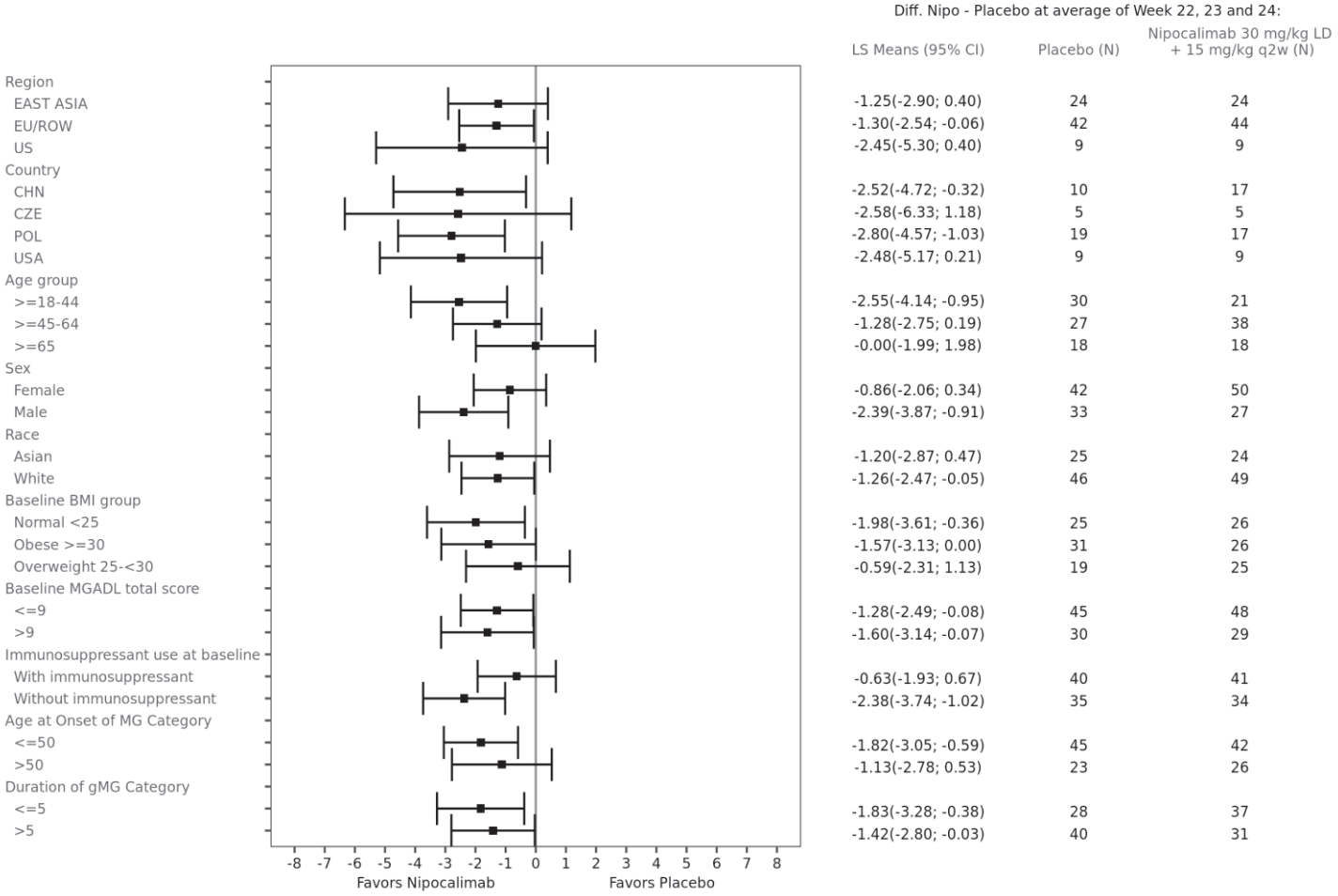
OLE 期の QMG 総スコア

OLE 期の血清自己抗体陽性の有効性解析対象集団と同様に，OLE 期の血清自己抗体陰性集団でも，QMG 総スコアのベースラインからの変化量は，ニポカリマブ／ニポカリマブ群及びプラセボ／ニポカリマブ群いずれも改善傾向が維持されていた（5.3.5.4.1/GEFQMG11NEG）。

2) その他の部分集団解析

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

MG-ADL 総スコアの群間差から，65 歳以上の部分集団を除く全ての部分集団で，ニポカリマブ群で良好な結果が示された（図 2.7.3-24）。



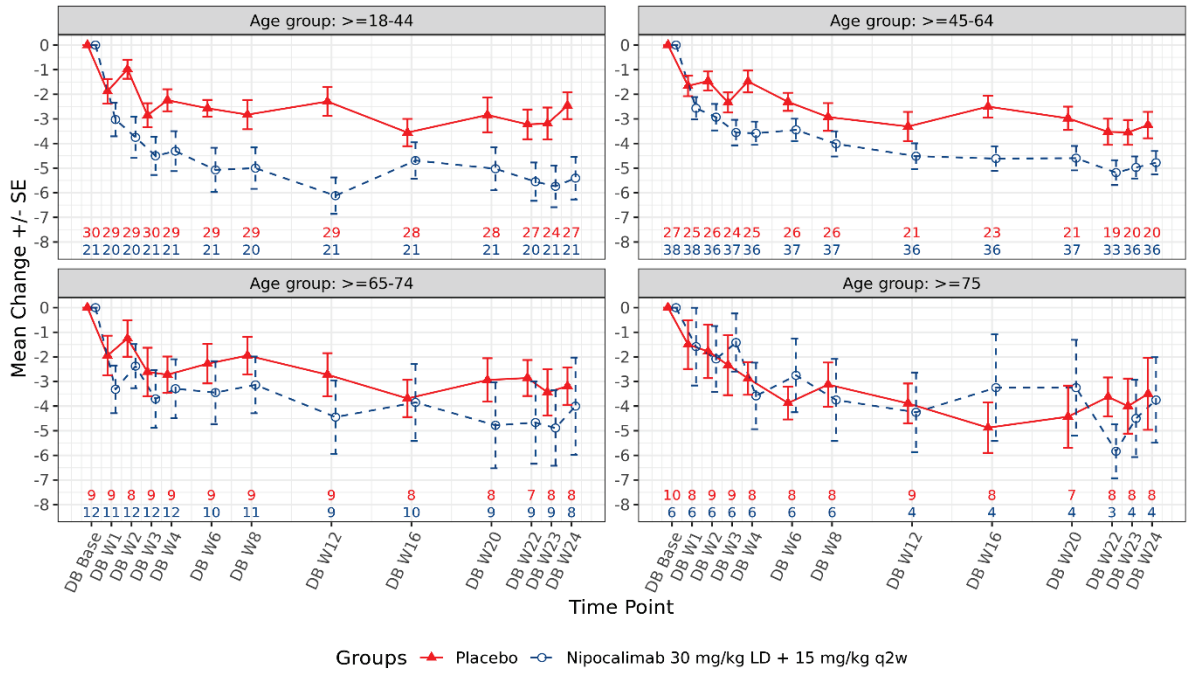
Note: Including only those levels of the subgroup variables with ≥5 participants in each study intervention group.
Note: The number of subjects under treatments is those who have at least one non-missing change scores at post-baseline.

[gefmgadl27a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl27a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.7.3-24 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性別の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量
－MMRM 解析：二重盲検期（Observed Case，主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

年齢別の部分集団解析

年齢別に検討するため，18 歳以上 44 歳未満，44 歳以上 65 歳未満，65 歳以上 74 歳未満，75 歳以上の 4 つの部分集団に分け，MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移を追加で示した（図 2.7.3-25）。その結果，75 歳未満の部分集団では，ベースラインからの平均変化量に群間差が認められ，ニポカリマブ群で良好な推移を示した。75 歳以上の部分集団では，効果のばらつきが大きく群間差が小さかった。75 歳以上の部分集団の被験者数は少数であり（ニポカリマブ群 6 例，プラセボ群 10 例），他の年齢層との有効性の違いについて結論づけることは困難であった。

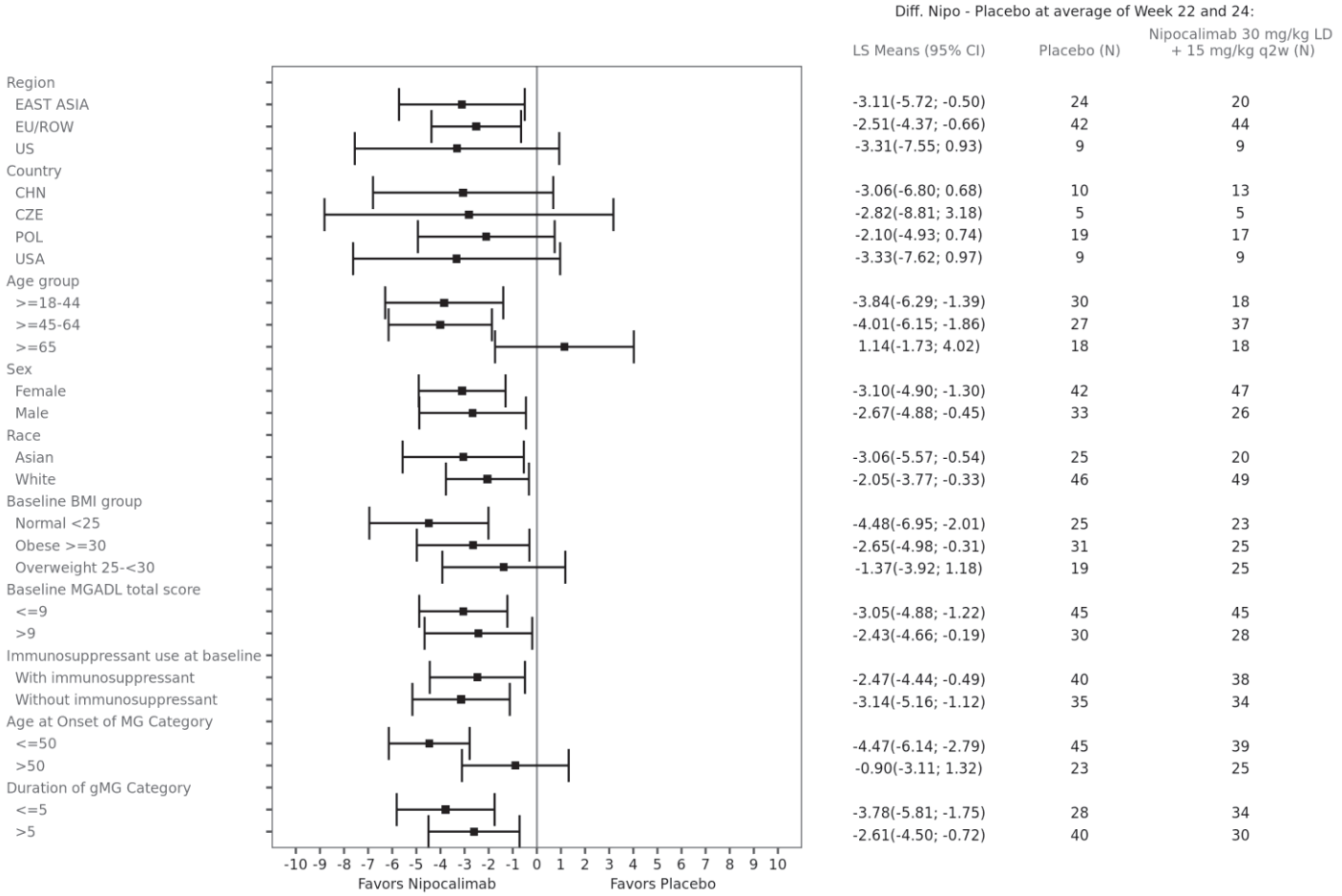


[gefmgadl28a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefmgadl28a.r] 25MAR2024, 18:35

図 2.7.3-25 年齢別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移：二重盲検期（Observed Case，主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

QMG 総スコアのベースラインからの変化量

QMG 総スコアの部分集団の事後解析結果は，MG-ADL 総スコアの部分集団解析と一貫していた。QMG 総スコアの群間差から，65 歳以上の部分集団を除く全ての部分集団で，ニポカリマブ群で良好な結果が示された（図 2.7.3-26）。



Note: Including only those levels of the subgroup variables with ≥5 participants in each study intervention group.
Note: The number of subjects under treatments is those who have at least one non-missing change scores at post-baseline.

[gefqmg27a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gefqmg27a.r] 25MAR2024, 18:35

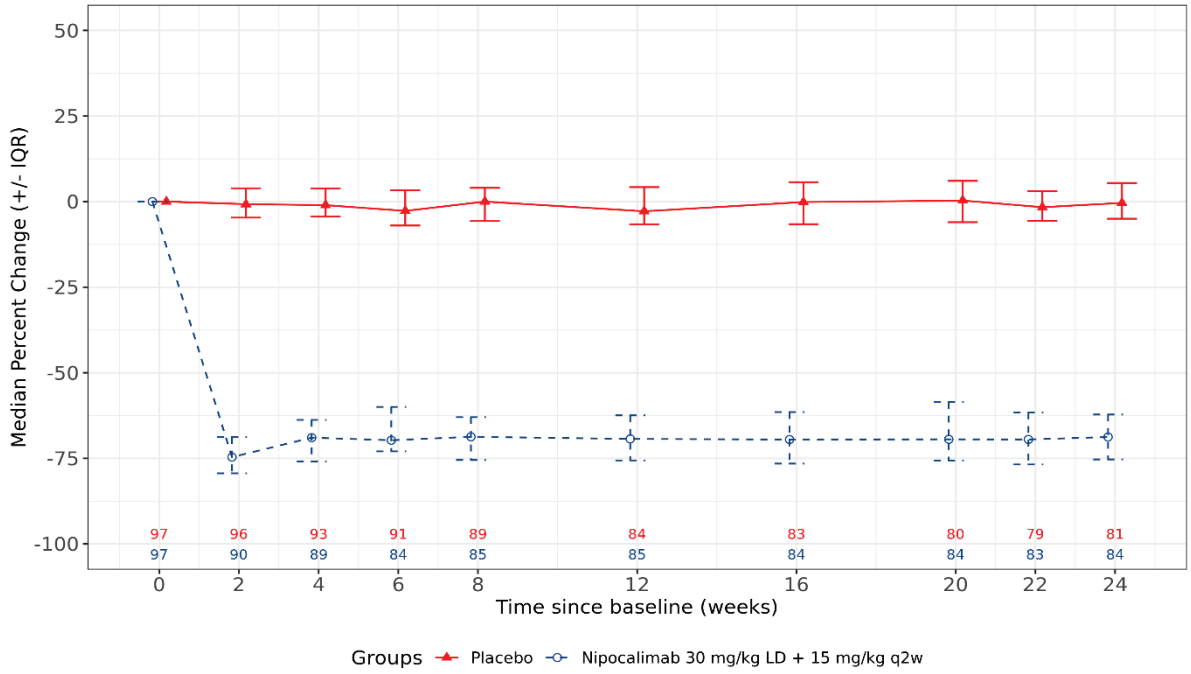
図 2.7.3-26 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性別の Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量－MMRM 解析：二重盲検期（Observed Case，主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

(12)IgG 濃度低下と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の関係性

1) 血清中 IgG

ニポカリマブ群で，二重盲検期の Week 2～24 に IgG 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた（図 2.7.3-27）。

Week 2 から 24 までの IgG 濃度のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群に比べてニポカリマブ群で継続して高かった。Week 24 の IgG 濃度の低下率（投与前の値）の中央値（IQ 範囲）は，ニポカリマブ群で-68.8（-75.3, -62.2）%，プラセボ群で-0.38（-5.0, 5.4）%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TPDIG01c）。なお，ニポカリマブ投与後の IgG 濃度の最大低下は投与後約 1 週間で得られると予測されているが，本治験での IgG 濃度の測定時点は，投与前のトラフ時点（投与 2 週間後）である。



[gpdig11c.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gpdig11c.r] 25MAR2024, 19:03

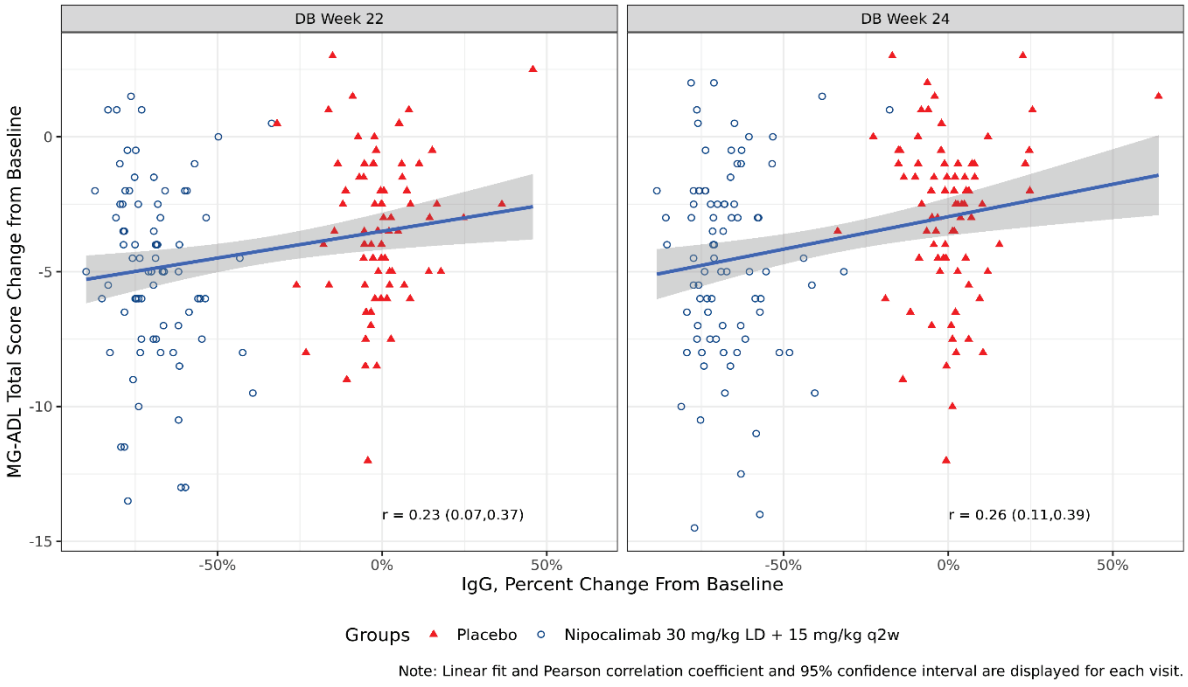
図 2.7.3-27 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移，中央値（±IQ 範囲）：二重盲検期（PD 解析対象集団，M281-011 試験）

血清中 IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）濃度のベースラインからの変化率は 2.7.2.2.5.1 項，抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体の抗体価のベースラインからの変化率は 2.7.2.4.2.2 項を参照。

2) IgG 濃度低下と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の関係性

MG-ADL 総スコアの減少と IgG 濃度の低下率との関係を探索的に検討するため，各被験者の Week 22 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインの変化量と IgG 濃度のベースラインからの変化率をプロットした（図 2.7.3-28）。IgG 濃度低下率が大きい被験者ほど MG-ADL 総ス

コアの減少量が大きい傾向があり，これは母集団 PK-IgG-MG-ADL の曝露-反応モデル解析に基づき予想された結果と一致していた（2.7.2.3.11.1(3)項参照）。

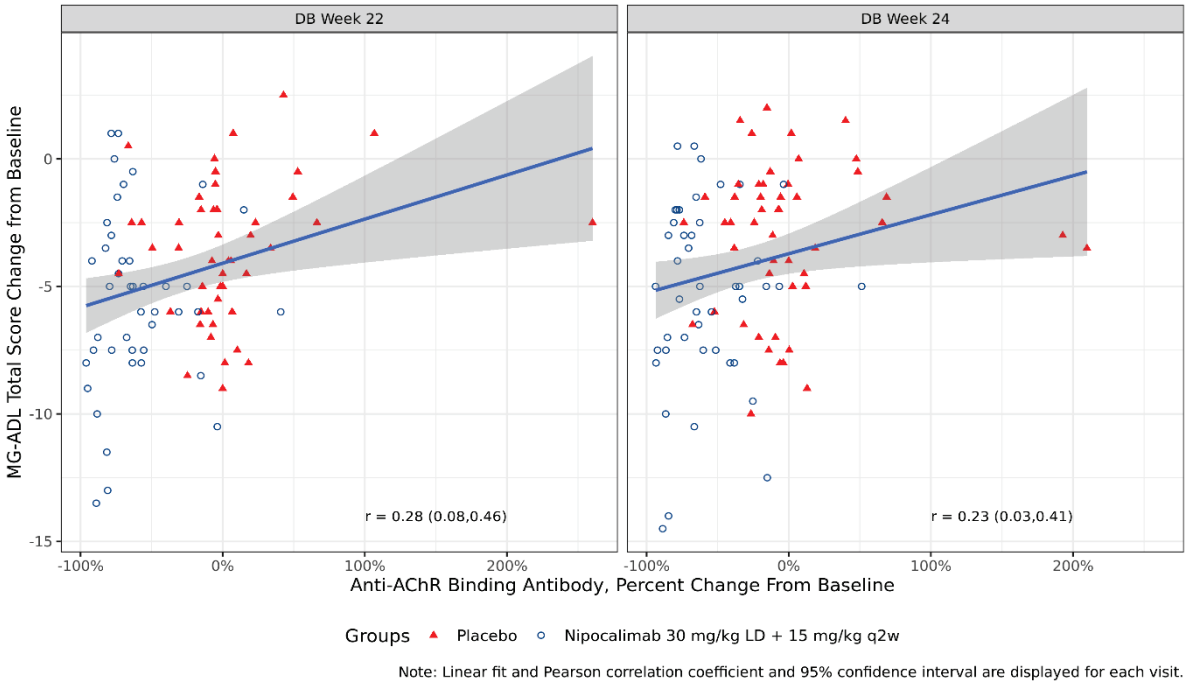


[gpdigadl01.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gpdigadl01.r] 25MAR2024, 19:03

図 2.7.3-28 Week 22 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインの変化量と IgG 濃度のベースラインからの変化率の関係：二重盲検期
（PD 解析対象集団，M281-011 試験）

3) 抗 AChR 結合型抗体価低下と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の関係性

抗 AChR 抗体については結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体を測定したが，ニポカリマブの血清自己抗体価の低下効果としては結合型抗体を対象に評価した。抗 AChR 結合型抗体価の低下率が大きい被験者では，Week 22 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの減少量が大きい傾向があった（図 2.7.3-29）。このことから，抗 AChR 結合型抗体価の低下率は有効性と相関することが示唆され，gMG 治療で IgG（病原性 IgG を含む）濃度の低下を標的とすることは重要であることがさらに裏付けられた。



[gpdigadl04.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gpdigadl04.r] 25MAR2024, 19:03

図 2.7.3-29 Week 22 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインの変化量と抗 AChR 抗体価のベースラインからの変化率の関係：二重盲検期
（PD 解析対象集団，M281-011 試験）

2.7.3.2.2.3 日本人集団での結果の要約

(1) 被験者の内訳

ランダムに割り付けられた被験者 17 例中 13 例（76.5%）が 24 週間の二重盲検期を完了した。ニポカリマブ群 6 例中 2 例（33.3%）及びプラセボ群 11 例中 2 例（18.2%）が治験薬の投与を中止した。中止理由の内訳は，ニポカリマブ群では有害事象及び疾患進行（各 1 例），プラセボ群では有害事象及び有効性欠如（各 1 例）であった（5.3.5.4.1/TSIDS03AJ）。

(2) 人口統計学的及びベースライン特性

主要有効性解析対象集団のうち日本人集団は 12 例であり，過半数は女性（10 例，83.3%）であった。女性はニポカリマブ群 3 例，プラセボ群 7 例であり，男性はニポカリマブ群 0 例，プラセボ群 2 例であった（5.3.5.4.1/TSIDEM01BJ）。年齢の中央値（範囲）は 57.5（40～80）歳であった。MG の罹患期間の平均値は，日本人集団のニポカリマブ群では 16.3 年で全体集団のニポカリマブ群（6.9 年）と比べて長かった。抗 AChR 抗体陽性が 83.3%（10 例），抗 MuSK 抗体陽性が 8.3%（1 例），抗 LRP4 抗体陽性が 8.3%（1 例）であった。また，MGFA 臨床分類については，日本人集団ではクラス IIIa が最も多く（41.7%，5 例），次いで IIa（25.0%，3 例）であった。IVa/b の被験者は認められなかった（5.3.5.4.1/TSIDEM04BJ）。全体集団でも，クラス IIIa が最も多かった。最大の解析対象集団を用いた日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性も同様であった（5.3.5.4.1/TSIDEM01AJ，TSIDEM04AJ）。

以上より，日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団とおおむね同様であった。

(3) 安定した gMG 治療の併用療法

主要有効性解析対象集団のうち日本人集団では，安定した gMG 治療として副腎皮質ステロイドを併用した被験者の割合は，ニポカリマブ群で 100%，プラセボ群で 100%，免疫抑制剤を併用した被験者の割合はニポカリマブ群で 100%，プラセボ群で 77.8%であり，これらの割合は全体集団と比べて高かった。一方で，抗コリンエステラーゼ薬を併用した被験者の割合は，ニポカリマブ群で 33.3%，プラセボ群で 77.8%であり，全体集団と比べて低かった（5.3.5.4.1/TSICM03BJ）。最大の解析対象集団を用いた場合も，安定した gMG 治療の併用状況は同様であった（5.3.5.4.1/TSICM03AJ）。

(4) 曝露量

日本人集団での二重盲検期のニポカリマブの曝露期間の中央値（範囲）は 22.1（2～22）週であり，これは 2.2 人年に相当した（5.3.5.4.1/TSIEX01AJ）。

(5) 有効性解析対象集団

二重盲検期の各解析対象集団の日本人被験者数を表 2.7.3-15 に示す。有効性評価に用いた解析対象集団の定義は 2.7.3.2.2.1(4)2)項に示す。

表 2.7.3-15 日本人の解析対象集団（M281-011 試験）

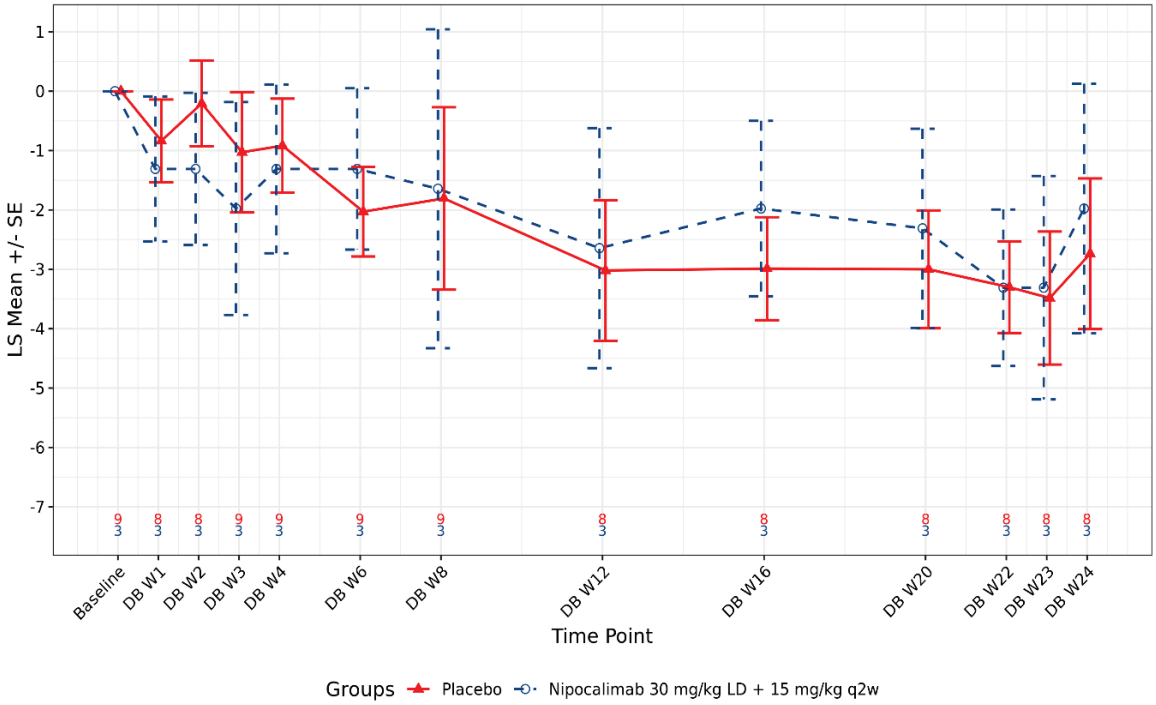
	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
All randomized	11	6
Full analysis set	11 (100.0%)	6 (100.0%)
Primary efficacy analysis set	9 (81.8%)	3 (50.0%)
Anti-AChR positive efficacy analysis set	8 (72.7%)	2 (33.3%)
Safety analysis set	11 (100.0%)	6 (100.0%)

[tsidem02aj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/tsidem02aj.r] 13JUN2024, 12:35

(6) 主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

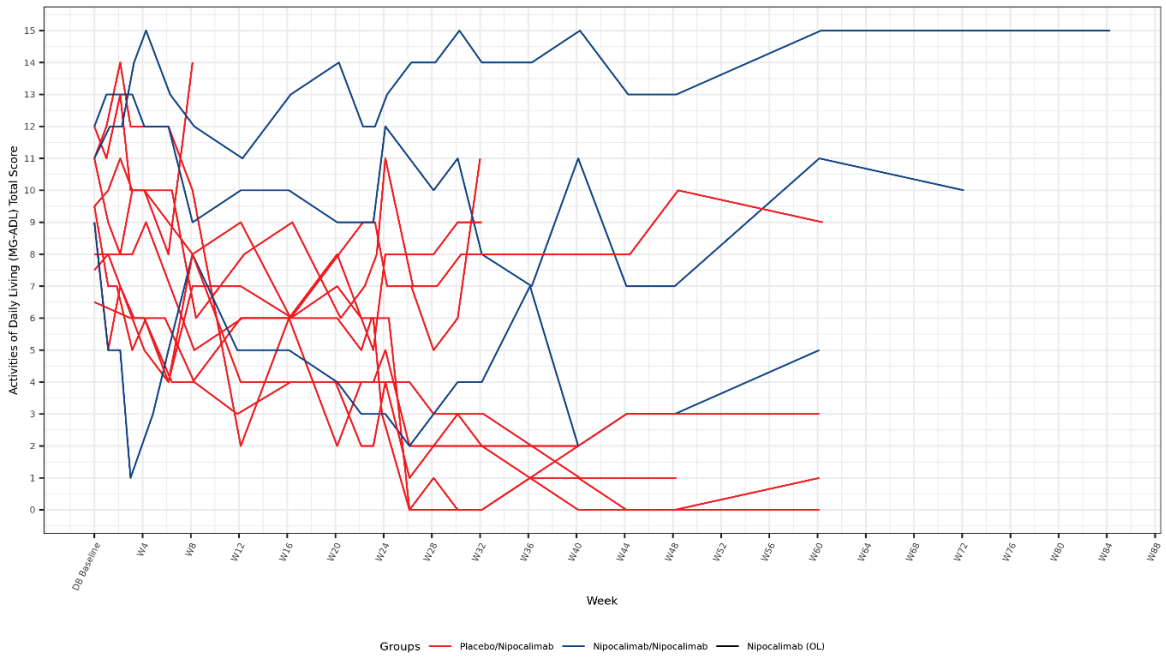
Estimand 1：血清自己抗体陽性の被験者集団（日本人の主要有効性解析対象集団）

Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-2.86（1.607），プラセボ群で-3.17（0.954）であり，群間差の点推定値（95% CI）は 0.31（-3.87, 4.48）であった（5.3.5.4.1/TEFMGADL01AJ）。MG-ADL 総スコアは，日本人集団のニポカリマブ群でベースラインから数値的に改善したが，全体集団と異なり，ベースラインからの変化量については，プラセボ群との差が認められなかった（図 2.7.3-30）。日本人集団のニポカリマブ群 3 例のうち，1 例は Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアがベースラインから増加傾向であったが，2 例は減少（改善）傾向を示した（図 2.7.3-31）。また，Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の分布は，両群で日本人集団と外国人集団で類似していた（図 2.7.3-32）。日本人集団での変化量は，全体集団の変化量の分布の範囲内と考えられた。



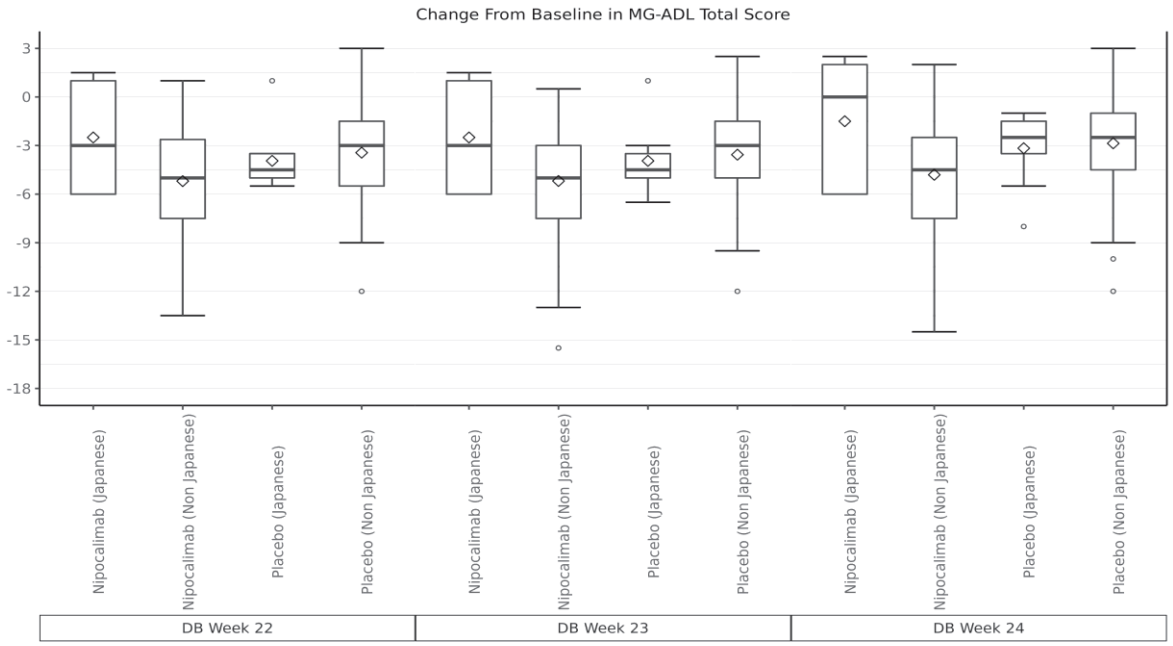
[gefmgadl01aj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/gefmgadl01aj.r] 13JUN2024, 12:51

図 2.7.3-30 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移，
最小二乗平均（±SE）：二重盲検期
（Observed Case，日本人の主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）



[gefmgadl11spaj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/gefmgadl11spaj.r] 13JUN2024, 12:51
注：日本人被験者のうち，第 2 相試験から M281-011 試験の OLE 期に直接組み入れられた被験者はいなかった。

図 2.7.3-31 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の個別推移：
二重盲検期及び OLE 期（日本人の主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）



Note: The line inside the box represents the median value. The symbol inside the box represents the mean value. The outer box borders represent the first and third quartiles. The upper and lower whiskers represent the location of the maximum and minimum within the first and third quartiles +/- 1.5 times the interquartile range. The circle represents any outliers that are more than 1.5 times greater or less than the interquartile range.
Note: ICEs are addressed with the hypothetical strategy. Observations after an ICE are deemed missing. No imputation was performed for missing observations.

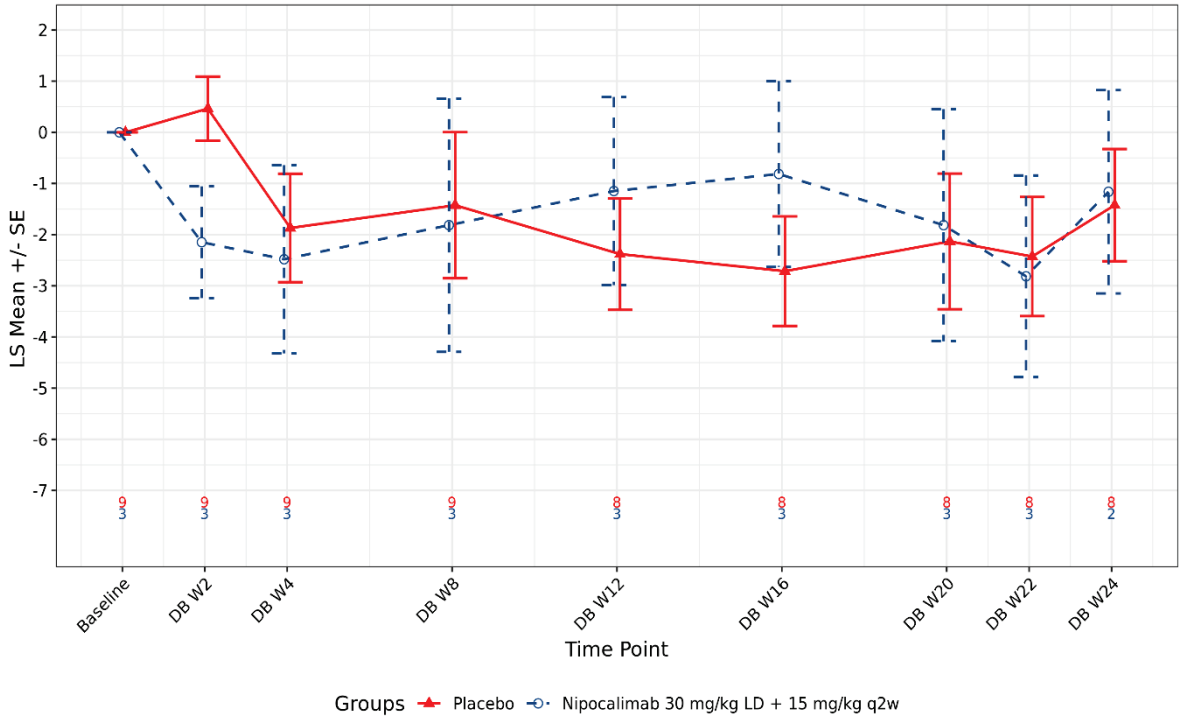
[gefmgadl13j.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/gefmgadl13j.r] 24JUN2024, 11:22

図 2.7.3-32 Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
－日本人集団と外国人集団の比較：二重盲検期
（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

(7) 主たる副次評価項目：QMG 総スコアのベースラインからの変化量

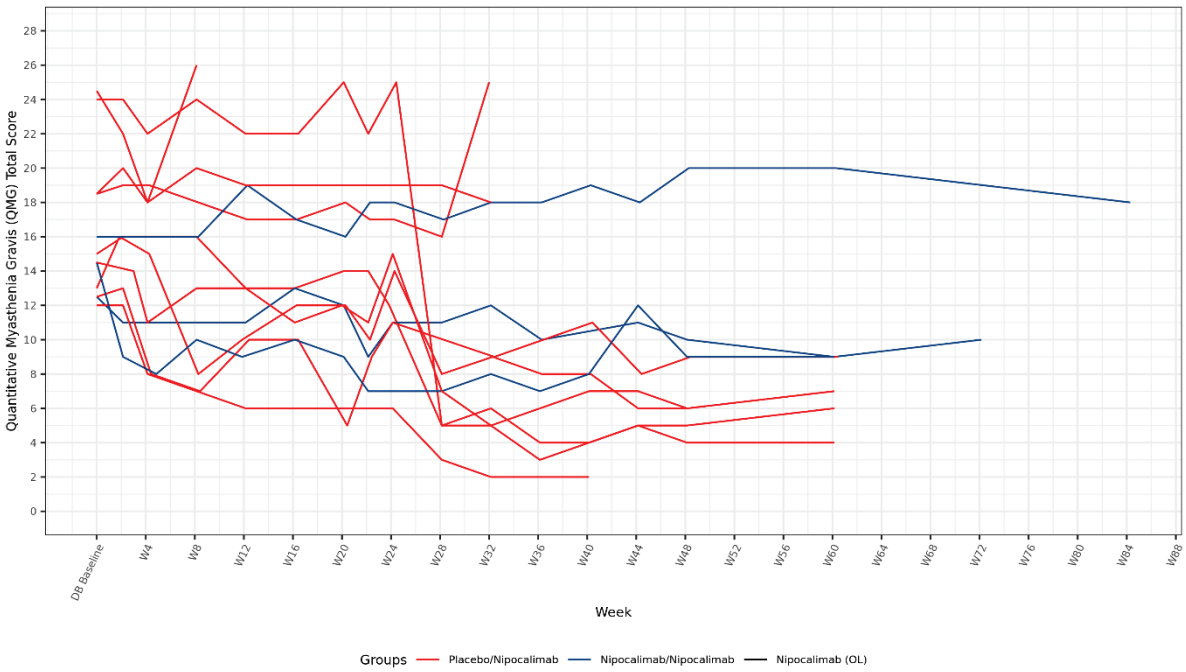
Estimand 1：自己抗体陽性の被験者集団

Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，ニポカリマブ群で-1.99（1.817），プラセボ群で-1.93（1.047）であり，群間差の点推定値（95% CI）は-0.06（-5.14, 5.01）であった（5.3.5.4.1/TEFQMG01AJ）。QMG 総スコアは，日本人集団のニポカリマブ群でベースラインから数値的に改善したが，全体集団と異なり，ベースラインからの変化量については，プラセボ群との差が認められなかった（図 2.7.3-33）。日本人集団のニポカリマブ群 3 例のうち，1 例は Week 22 及び 24 における QMG 総スコアがベースラインから増加傾向であったが，2 例は減少（改善）傾向を示した（図 2.7.3-34）。また，Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の分布は，両群で日本人集団と外国人集団で類似していた（図 2.7.3-35）。日本人集団での変化量は，全体集団の変化量の分布の範囲内と考えられた。



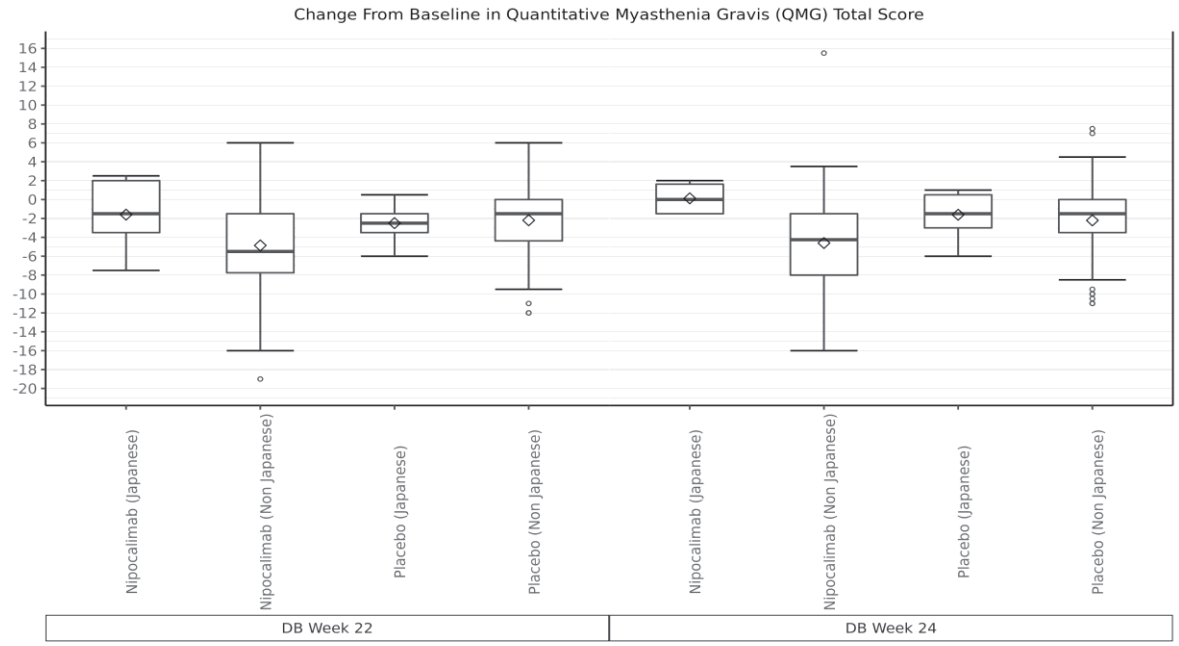
[gefqmg01aj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/gefqmg01aj.r] 13JUN2024, 12:51

図 2.7.3-33 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移，最小二乗平均（±SE）：
二重盲検期（Observed Case，日本人の主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）



[gefqmg11spaj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/gefqmg11spaj.r] 13JUN2024, 12:50
注：日本人被験者のうち，第 2 相試験から M281-011 試験の OLE 期に直接組み入れられた被験者はいなかった。

図 2.7.3-34 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の個別推移：
二重盲検期及び OLE 期（日本人の主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）



Note: The line inside the box represents the median value. The symbol inside the box represents the mean value. The outer box borders represent the first and third quartiles. The upper and lower whiskers represent the location of the maximum and minimum within the first and third quartiles +/- 1.5 times the interquartile range. The circle represents any outliers that are more than 1.5 times greater or less than the interquartile range.
Note: ICEs are addressed with the hypothetical strategy. Observations after an ICE are deemed missing. No imputation was performed for missing observations.

[gefqmg03j.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/gefqmg03j.r] 24JUN2024, 11:22

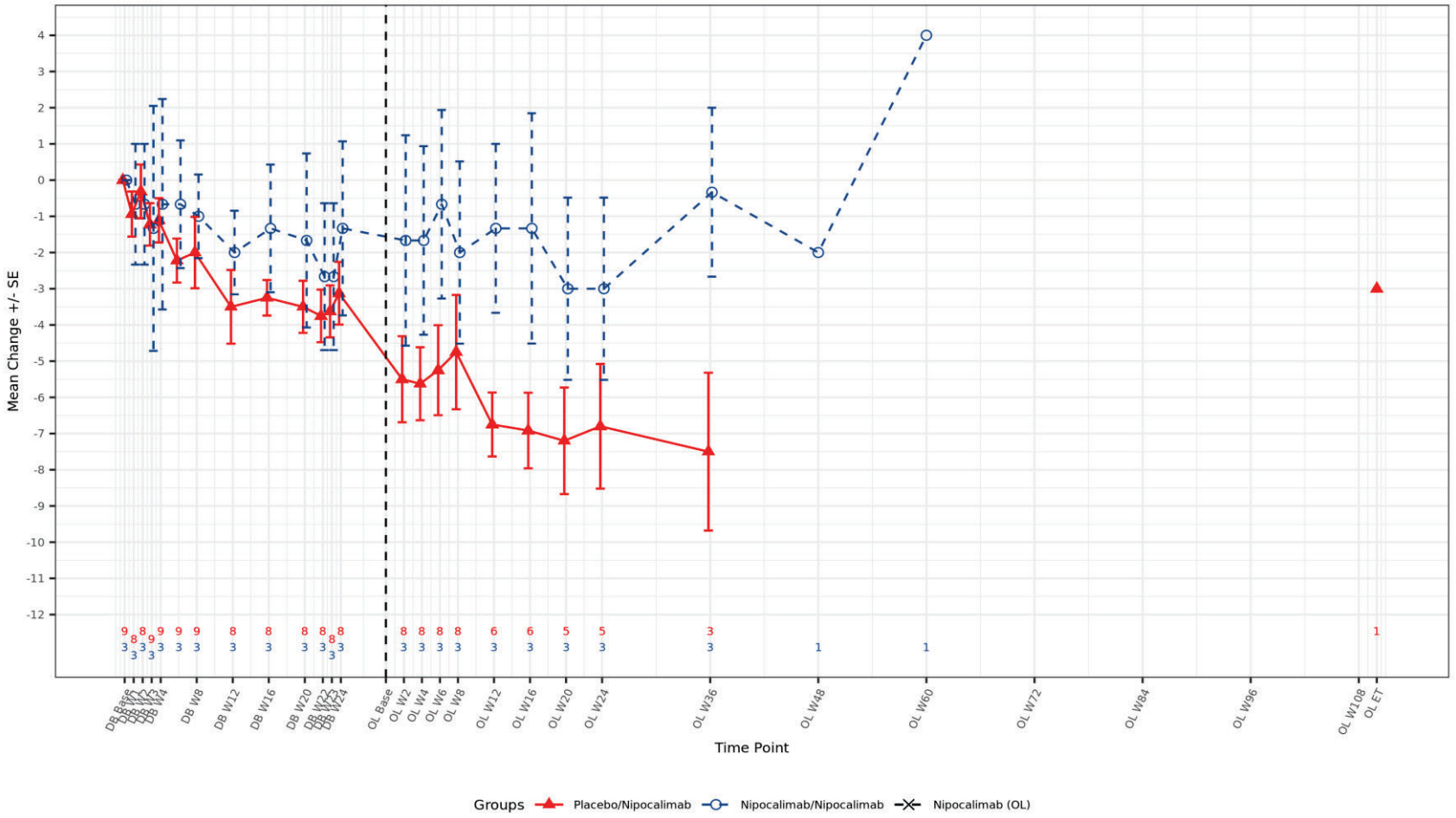
図 2.7.3-35 Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量
－日本人集団と外国人集団の比較：二重盲検期
（主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

(8) 長期投与時の有効性

日本人集団では，二重盲検期の血清自己抗体陽性被験者 12 例のうち，ニポカリマブ群 3 例及びプラセボ群 8 例の計 11 例が OLE 期に移行した。M281-004 試験及び M281-005 試験は日本で実施されていないため，これらの試験から 011 試験の OLE 期に移行した日本人被験者はいなかった（5.3.5.4.1/TSIDEM02BJ）。

MG-ADL 総スコア

全体集団と同様，ニポカリマブ／ニポカリマブ群では，二重盲検期で認められた MG-ADL 総スコアのベースラインからの改善傾向は OLE 期でも維持された。プラセボ／ニポカリマブ群では，OLE 期移行後に改善が認められ，OLE 期での MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量はニポカリマブ／ニポカリマブ群と比べて大きかった（図 2.7.3-36 及び 5.3.5.4.1/TEFMGADL27J）。



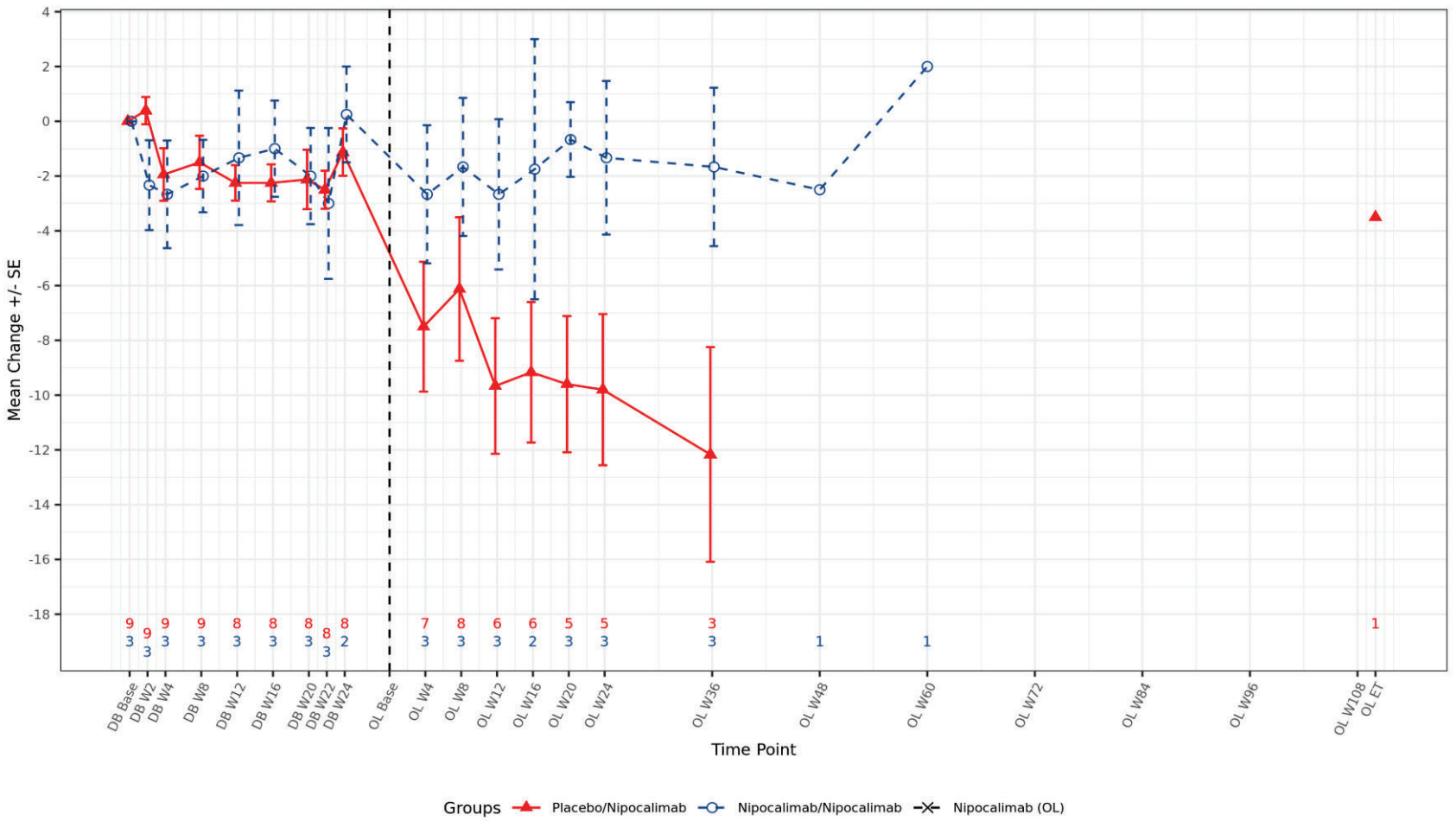
[gefmgadl11j.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/gefmgadl11j.r] 13JUN2024, 12:51

注：日本人被験者のうち，第 2 相試験から M281-011 試験の OLE 期に直接組み入れられた被験者はいなかった。

図 2.7.3-36 OLE 期の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移，平均値±SE：二重盲検期及び OLE 期
（日本人の主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

QMG 総スコア

全体集団と同様，ニポカリマブ／ニポカリマブ群では，二重盲検期で認められた QMG 総スコアのベースラインからの改善傾向は OLE 期でも維持された。プラセボ／ニポカリマブ群では，OLE 期移行後に改善が認められ，OLE 期での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量はニポカリマブ／ニポカリマブ群と比べて大きかった（図 2.7.3-37，5.3.5.4.1/TEFQMG10J）。



注：日本人被験者のうち，第 2 相試験から M281-011 試験の OLE 期に直接組み入れられた被験者はいなかった。

図 2.7.3-37 OLE 期の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移，平均値±SE：二重盲検期及び OLE 期
（日本人の主要有効性解析対象集団，M281-011 試験）

2.7.3.2.3 小児試験：MYG2001 試験（コホート 1，青年期 gMG 患者）

2.7.3.2.3.1 試験デザイン

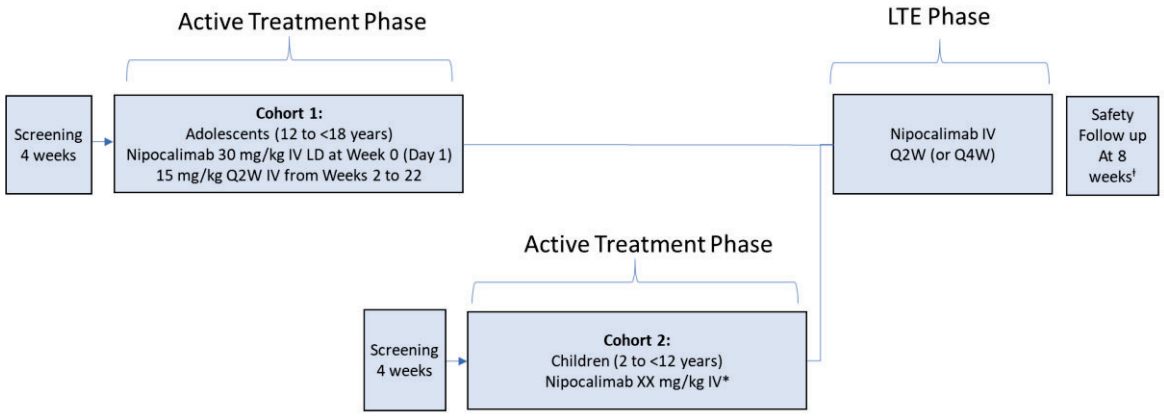
(1) 試験デザイン

MYG2001 試験は，継続中の安定した標準治療に対して十分な臨床奏効が認められない小児期（2 歳以上 12 歳未満）及び青年期（12 歳以上 18 歳未満）の gMG 患者を対象に，ニポカリマブを 24 週間 IV 投与したときの PK，PD，安全性及び活性を評価する進行中の第 2/3 相，多施設共同，非盲検，非対照，介入試験である。本治験は 2 つのコホートで構成され，コホート 1 には 12 歳以上 18 歳未満の青年期患者を，コホート 2 にはコホート 1 の中間解析の完了後に 2 歳以上 12 歳未満の小児期患者を組み入れることとした。

MYG2001 試験は，最長 4 週間のスクリーニング期，24 週間の実薬投与期及び不定期間の長期継続投与期で構成された。実薬投与期では，適格性が認められたコホート 1 の青年期被験者にニポカリマブを 24 週間投与（初回は負荷用量 30 mg/kg を IV 投与，Week 2 以降は 15 mg/kg を Q2W で IV 投与）した。実薬投与期の完了後，全ての被験者は長期継続投与期への参加を選択することができた。長期継続投与期の期間は，ニポカリマブの製造販売承認申請及び上市の時期に応じて国及び地域ごとに異なる。長期継続投与期では，コホート 1 の被験者のニポカリマブの用法及び用量を，治験担当医師の判断で 15 mg/kg Q2W IV 投与から 30 mg/kg Q4W IV 投与に変更する選択肢があった。なお，30 mg/kg Q4W 投与で安定しない場合，15 mg/kg Q2W 投与に戻すことが可能であったが，再度 30 mg/kg Q4W に変更することは不可とした（Q4W 投与への変更は長期継続投与期中に 1 回のみ認められた）。投与を中止した被験者又は長期継続投与期に移行せずに実薬投与期を完了した被験者は，治験薬の最終投与から 8 週間後に安全性追跡調査来院を実施することとした。

コホート 1 の実薬投与期の有効性の結果は，データカットオフ（2023 年 12 月 15 日）時点の結果である。

MYG2001 試験の試験デザインの概要を図 2.7.3-38 に示す。



LD: Loading Dose LTE: Long-term extension
† Participants who withdraw or discontinue after receiving any amount of study intervention will be required to complete a safety follow-up visit 8 weeks after their last dose.
* Dose TBD

図 2.7.3-38 試験デザインの概要（MYG2001 試験）

2.7.3 項に含めた対象集団

MYG2001 試験コホート 1 では以下を満たす青年期 gMG 患者（12 歳以上 18 歳未満）を組み入れた。

- 安定した MG 標準治療でコントロール不十分である。
- MGFA 臨床分類がクラス IIa/b，IIIa/b 又は IVa/b を満たす。
- 血清学的検査で gMG 関連病原性自己抗体（抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体）が陽性である。

小児 gMG 患者集団では，抗 LRP4 抗体の保有率が低いため，抗 LRP4 抗体の有無のスクリーニングを実施しなかった。また，選択基準に MG-ADL 総スコアの最低基準は設定しなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Section 3.3）。

(2) 用量設定

青年期患者を対象としたニポカリマブの用法及び用量は，成人 gMG 患者を対象に実施した M281-011 試験で用いた用法及び用量と同じであり，成人患者を対象とした第 1 相及び第 2 相試験（M281-001 試験，M281-004 試験）で得られた PK，PD 及び有効性データを用いた IgG 濃度及び MG-ADL 総スコアの用量-曝露-反応関係の広範なモデリング&シミュレーションに基づいて設定された。選択した用法及び用量の妥当性は治験実施計画書（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Appendix 1/Section 4.3）に示し，2.7.3.4 項で考察する。

(3) 目的及び評価項目

MYG2001 試験の主要及び副次評価の目的及び評価項目のうち，2.7.3 項で考察する項目を以下に示す。

目的	評価項目
主要目的	
継続中の安定した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 被験者を対象に，ニポカリマブが血清中 IgG 濃度に及ぼす影響を評価する。	・ 血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率
副次目的	
ニポカリマブの治療効果を評価する。	・ MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の経時的変化 ・ QMG 総スコアのベースラインからの変化量の経時的変化
ニポカリマブが健康関連の生活の質に及ぼす影響を評価する。	・ EQ-5D-Y
ニポカリマブが疲労に及ぼす影響を評価する。	・ Neuro-QoL-Pediatric Fatigue 総スコア
探索的目的	
ニポカリマブの曝露-反応関係を評価する。	・ PK-PD-有効性モデルを用いて評価したニポカリマブの用量，PK，血清中 IgG 濃度，MG-ADL 総スコア，QMG 総スコアの関係

(4) 統計解析

ニポカリマブが血清中 IgG 濃度に及ぼす影響（PD の主要評価項目），並びに MG-ADL スコア，QMG スコア，EQ-5D-Y 及び Neuro-QoL-Pediatric Fatigue スコアを指標とした有効性の副次評価項目について，統計解析を実施し，記述統計量を用いて要約した。

1) 統計学的仮説

MYG2001 試験の主要評価項目に対して，小児 gMG 患者にニポカリマブを IV 投与したときに血清中 IgG 濃度が低下するという仮説を設定した。

2) 解析対象集団

主要解析対象集団として，PD 解析対象集団を用いた。PD 解析対象集団には，安全性解析対象集団（ニポカリマブを 1 回以上投与された全ての被験者。評価可能集団も同一の定義）のうち，投与後の血清中 IgG 濃度を評価可能な検体が 1 つ以上得られた全ての被験者を含めた。

主要解析を評価可能な 12 例以上［各コホート（コホート 1：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者，コホート 2：2 歳以上 12 歳未満の小児）6 例以上］を組み入れることとした。データカットオフ時点で，12 歳以上 18 歳未満の評価可能な被験者 7 例が組み入れられた。このうち，24 週間の実薬投与期を完了した 5 例を PD 解析対象集団に含めた。SD を 7.8%，IgG 濃度の低下率を 70%と仮定すると，一標本 t 検定に基づき，主要評価項目について両側有意水準 0.05 で 90%以上の検出力が得られるために必要な被験者は 2 例であった。

2.7.3.2.3.2 結果の要約

(1) 被験者の内訳

データカットオフ（2023 年 12 月 15 日）時点で，スクリーニングされた 8 例のうち 7 例（87.5%）が組み入れられ，ニポカリマブを投与された。1 例（12.5%）はスクリーニング不適格であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Figure 2）。コホート 1 の評価可能集団 7 例のうち，5 例（71.4%）は実薬投与期を完了し，2 例（28.6%）はニポカリマブの投与を継続中であった。ニポカリマブの投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Table 3）。実薬投与期を完了した 5 例（71.4%）はニポカリマブの投与を 22 週間受けた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TSIEX01d，TSIEX02d）。

(2) 人口統計学的及びベースライン特性

1) 人口統計学的特性

中間解析のデータカットオフ時点で，コホート 1 の評価可能集団 7 例のうち，過半数は女性（6 例，85.7%），アジア人（いずれも日本人）（4 例，57.1%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（5 例，71.4%）であった。年齢の中央値（範囲）は 14.0（12～16）歳であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Table 6）。

2) ベースライン特性

ベースラインの疾患特性は試験対象集団を反映していた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Table 7）。ベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値（SD）は 4.29（2.43），QMG 総スコアの平均値（SD）は 12.50（3.71）であった。MGFA 臨床分類は，クラス IIa（57.1%）又は

IIIa（28.6%）が多かった。MG の罹患期間の中央値は 3.4 年，発症年齢の中央値は 11.1 歳であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Table 7）。

(3) 前治療及び併用治療

全ての被験者が安定した gMG 治療を併用していた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TSICM03）。gMG 治療の前治療を受けた被験者は 3 例（42.9%）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TSICM04）。評価可能な 7 例のうち，6 例（85.7%）が安定した gMG 治療以外に 1 種類以上の併用治療を受けた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TSICM01）。

実薬投与期に併用した安定した gMG 治療のうち，免疫抑制剤 1 種類と副腎皮質ステロイドの併用が最も多く，3 例（42.9%）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TSICM06）。

(4) 曝露量

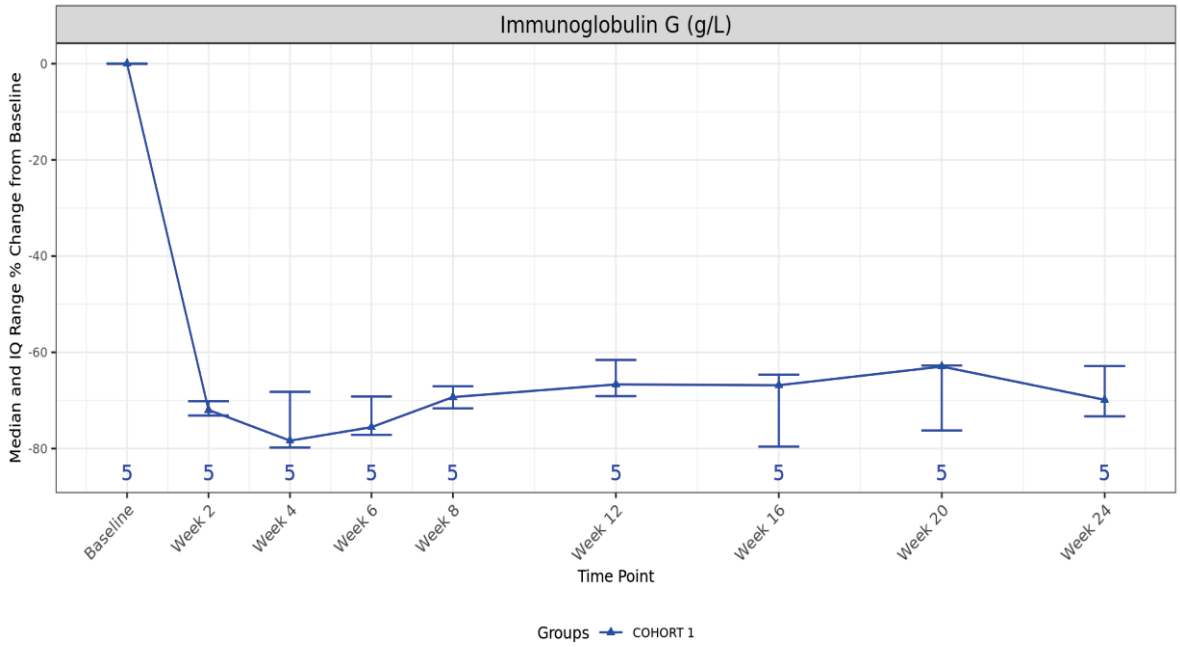
実薬投与期のニポカリマブの曝露期間の中央値（範囲）は 22.1（0～22）週であり，これは 2.13 人年に相当した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Table 8）。ニポカリマブを 8 週未満，8 週以上 16 週未満，16 週以上 24 週未満投与された被験者数は，それぞれ 2 例（28.6%），0 例（0.0%）及び 5 例（71.4%）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TSIEX02d）。

(5) 有効性解析対象集団

組み入れられた 7 例のうち 2 例は，いずれもデータカットオフ日の直前にニポカリマブの投与を 1 回受けたが，投与後の血清中 IgG 濃度を評価可能な検体が得られていなかった。そのため，PD 解析対象集団には 5 例（62.5%）を含めた。また，副次評価項目の解析対象集団である評価可能集団は 7 例であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Table 5）。

(6) 主要評価項目：血清 IgG 濃度のベースラインからの変化率

青年期 gMG 被験者にニポカリマブを投与したとき，血清中 IgG 濃度は急速かつ持続的に低下した（図 2.7.3-39）。初回のニポカリマブ 30 mg/kg IV 投与後に，血清中 IgG 濃度は急速に低下し，Week 2（2 回目）の投与前のベースラインからの変化率の中央値（IQ 範囲）は-72.0（-73.1, -70.2）%であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TPDIG03d）。2 回目以降のニポカリマブ 15 mg/kg Q2W IV 投与後に，血清中 IgG 濃度のベースラインからの持続的な低下は Week 2 から 24 まで認められた。実薬投与期の Week 24 における血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率（投与前の値）の平均値（SD）は-69.0（7.6）%，95% CI は-78.4～-59.6%であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TPDIG01D）。95% CI の上限が 0%未満であったことから，青年期 gMG 被験者にニポカリマブを IV 投与したとき，血清中 IgG 濃度は統計学的に有意に低下したと結論付けられる。Week 24 における IgG 濃度のベースラインからの変化率（投与前の値）の中央値（IQ 範囲）は-69.9（-73.3, -62.8）%であり，成人 gMG 患者を対象とした試験（M281-011 試験）のニポカリマブ群で認められた変化率［-68.8（-75.3, -62.2）%，2.7.3.2.2.2(12)1)項参照］と同程度であった。



Note: At each time point, the error bars are first quartile and third quartile.
All PD samples were pre-dose.

[gpdig01cd.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final/re_csr1_cohort1/programs/gpdig01cd.r] 08APR2024, 07:11

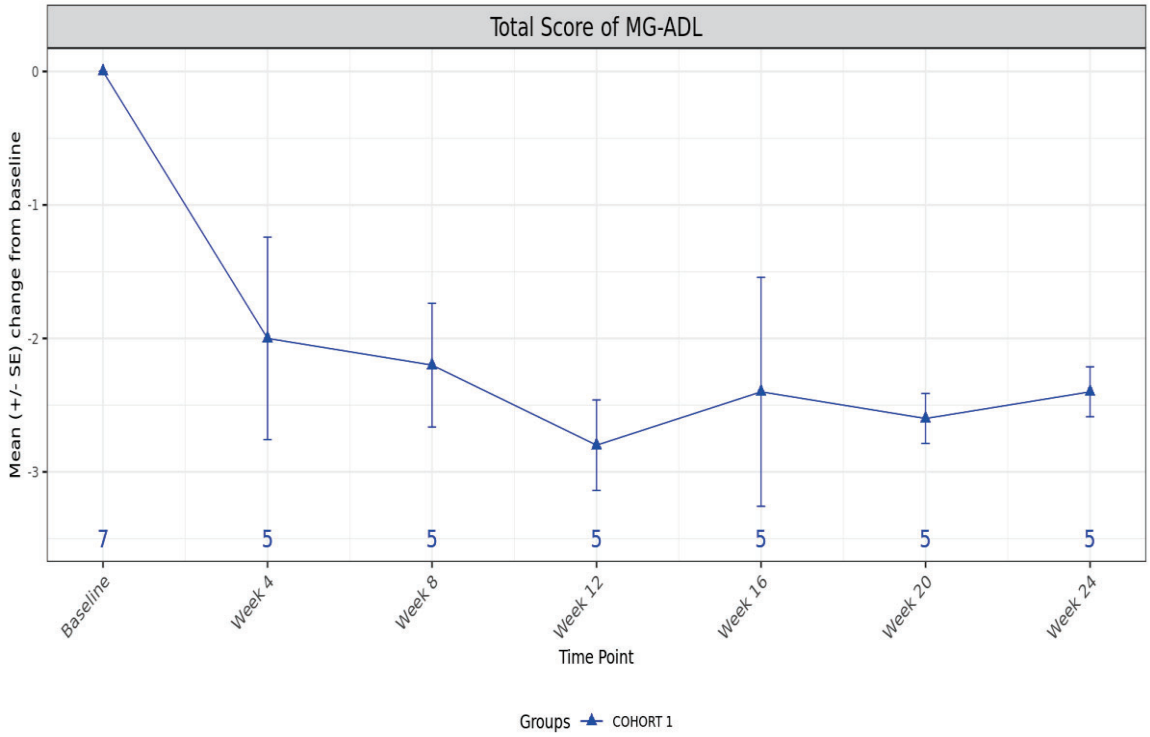
図 2.7.3-39 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移，中央値（±IQ 範囲）：実薬投与期（PD 解析対象集団，MYG2001 試験）

血清中 IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）濃度のベースラインからの変化率は 2.7.2.4.2.3 項，抗 AChR 抗体価のベースラインからの変化率は 2.7.2.4.2.2 項を参照。なお，PD 解析対集団の 5 例全例が抗 MuSK 抗体陰性であった。

(7) 副次評価項目

1) MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

24 週間の実薬投与期を完了した青年期 gMG 被験者 5 例で，平均 MG-ADL 総スコアの経時的な改善が認められた（図 2.7.3-40）。これは，M281-011 試験の成人 gMG 患者集団での結果と同様であった（2.7.3.2.2.2(6)項参照）。



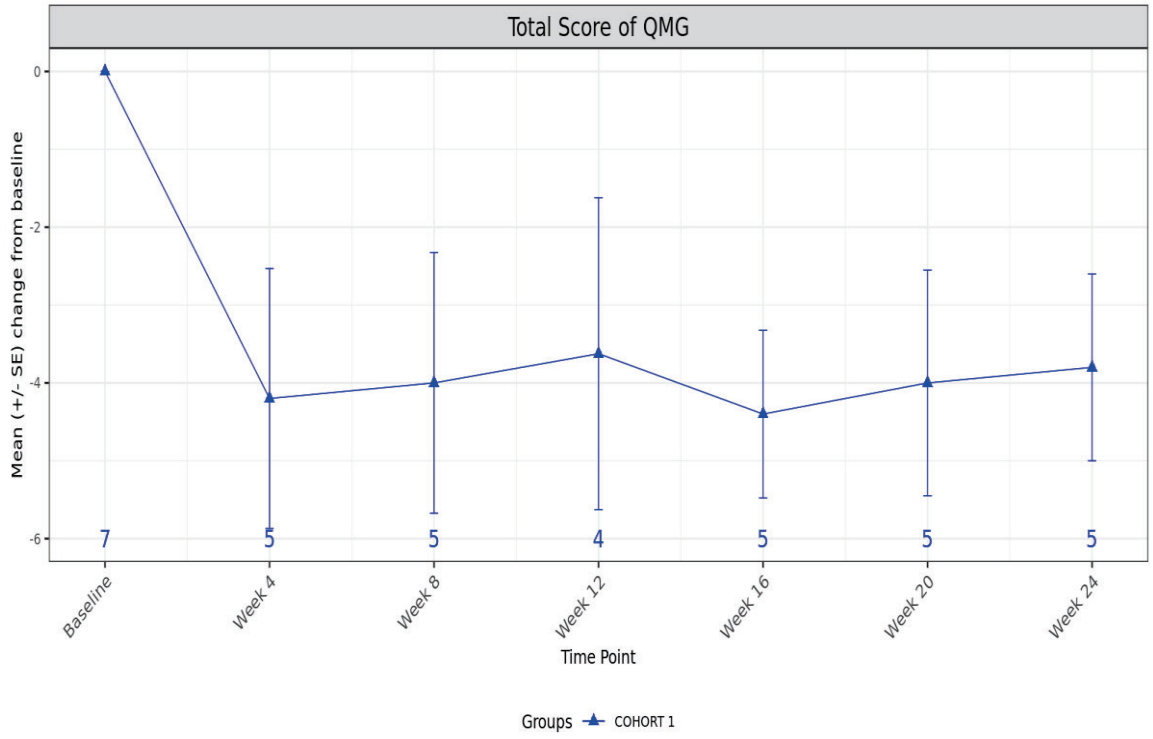
[gefmgadl01bd.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-802021135/myg2001/dbr_final/re_csr1_cohort1/programs/gefmgadl01bd.r] 23JAN2024, 03:01

図 2.7.3-40 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移，平均値（±SE）：実薬投与期（評価可能集団，MYG2001 試験）

24 週間の実薬投与期を完了した 5 例で，Week 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は-2.40（0.418）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFMGADL01d）。Week 24 における MG-ADL 総スコアは，5 例全例で改善が認められ，5 例中 4 例（80%）でベースラインから 2 点減少し，1 例（20%）で 3 点減少した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFMGADL02d）。これは，全ての被験者がレスポンダー（MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者）であり，80%の被験者がベースラインから 50%以上の改善を達成したことに相当する（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFMGADL04d）。5 例中 4 例（80%）で Week 24 に minimal symptom expression（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）が認められた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFMGADL03d）。

2) QMG 総スコアのベースラインからの変化量

24 週間の実薬投与期を完了した青年期被験者 5 例で，平均 QMG 総スコアの経時的な改善が認められた（図 2.7.3-41）。Week 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は-3.80（2.683）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFQMG01d）。



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

図 2.7.3-41 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移，平均値（±SE）：実薬投与期（評価可能集団，MYG2001 試験）

3) Neuro-QoL-Pediatric Fatigue

Neuro-QoL-Pediatric Fatigue スコアは，スコアが高いほど疲労が強いことを示す。実薬投与期に，疲労は経時的に軽減した。Week 24 における Neuro-QoL-Pediatric Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は-4.8（2.39）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFNRQOL01d）。

4) EQ-5D-Y

EQ-5D-Y で評価した 5 項目のうち 4 項目で，実薬投与期にニポカリマブを投与された被験者に改善が認められた。Week 24 における EQ-5D-Y Health Status Index（0～1）のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 0.104（0.2005）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFEQ5D01d）。Week 24 における当日の健康状態を示す EQ-5D-Y VAS［0（最悪）～100（最良）］のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 6.0（9.62）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/TEFEQ5D02d）。

(8) 長期投与時の有効性

実薬投与期を完了した 5 例中 4 例が長期継続投与期に移行した。データカットオフ時点で，1 例は長期継続投与期のニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与を 1 回受けたが，治験実施計画書で規定した評価時点に達していないことから，投与後の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのデータはない。残りの 3 例はいずれも長期継続投与期に 30 mg/kg Q4W 投与に変更し，データカット

オフ時点で 2 例は 30 mg/kg Q4W 投与のまま継続中，1 例は 15 mg/kg Q2W 投与に戻して継続中であった（5.3.5.2.2/Compliance and Drug Concentration Data/LSIEX01）。

MG-ADL 総スコアについては，Week 24 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例では，データカットオフ時点の Week 36 におけるスコアは Week 24 と同程度であった。一方，Week 28 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例では，変更後に増加傾向が認められたが，Week 56 にニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与に戻した後，データカットオフ時点の Week 60 におけるスコアは Week 24 のスコアまで減少した。Week 44 にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した 1 例では，変更後に増加傾向が認められたが，データカットオフ時点の Week 60 では 30 mg/kg Q4W 投与を継続していた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/LEFMGADL01）。

QMG 総スコアは，30 mg/kg Q4W 投与に変更した 3 例のうち，データを有する 2 例では，MG-ADL 総スコアと同様の推移であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/LEFQMG01）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

試験デザイン（患者集団の選択基準，用法及び用量，投与期間，目的並びに有効性の主要評価項目を含む）が異なるため，成人 gMG 患者を対象とした第 2 相用量設定試験（M281-004 試験，2.7.3.2.1 項参照）及び第 3 相検証的試験（M281-011 試験，2.7.3.2.2 項参照）並びに小児 gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験（MYG2001 試験，2.7.3.2.3 項参照）の有効性データは併合していない。

2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較

成人 gMG 患者を対象としたニポカリマブの推奨用法・用量での申請を裏付けるための有効性評価は，主に第 3 相検証的試験（M281-011 試験）に基づいており，第 2 相用量設定試験（M281-004 試験）によっても裏付けられている。青年期 gMG 患者を対象としたニポカリマブの使用を裏付けるため，現在継続中の小児 gMG 患者を対象とした第 2/3 相試験（MYG2001 試験）のコホート 1（12 歳以上 18 歳未満の青年期患者）の有効性データを示す。

M281-004 試験では，ニポカリマブの用量と Day 57 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量との間に統計学的に有意な用量-反応関係が認められた。ニポカリマブの作用機序と一致して，全てのニポカリマブ群で二重盲検期の Day 57 までに IgG 濃度が用量依存的に顕著に低下した（2.7.3.2.1.2(4)項参照）。IgG 濃度の低下率が大きい患者ほど MG-ADL 総スコアの減少量が大きい傾向が認められた。

M281-011 試験で用いたニポカリマブの用法及び用量は，母集団 PK-PD-有効性モデル解析に基づき設定され（2.7.3.4 項参照），M281-004 試験で評価した用法及び用量（5 mg/kg Q4W，30 mg/kg Q4W，60 mg/kg 単回，60 mg/kg Q2W）とは異なっていた。用法及び用量並びに試験デザインが異なるため，M281-011 試験の有効性の結果を M281-004 試験の結果と直接比較することはできない。

M281-011 試験では，申請予定の適応症（gMG）の患者を対象に，ニポカリマブを「初回は負荷用量 30 mg/kg IV，以降は 15 mg/kg Q2W IV とし，症状が安定している場合には 30 mg/kg Q4W

投与への変更も可能とする」で投与したとき，二重盲検期の Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ投与と比べてニポカリマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した（2.7.3.2.2.2(6)項参照）。また，二重盲検期の Week 22 及び 24 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量も，プラセボ投与と比べてニポカリマブ群で改善が認められた（2.7.3.2.2.2(7)1)項参照）。

M281-011 試験では，ニポカリマブ投与により，二重盲検期の Week 2～24 に血清中 IgG 濃度（IgG サブクラスの IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 を含む）の急速かつ持続的な低下が認められた。Week 24 の IgG 濃度の低下率（投与前の値）の中央値（IQ 範囲）は，ニポカリマブ群で-68.8（-75.3, -62.2）%，プラセボ群で-0.38（-5.0, 5.4）%であった（2.7.3.2.2.2(12)1)項参照）。これらの結果は，第 1 相及び第 2 相試験で得られたデータを用いたモデリング&シミュレーションに基づいて予測した結果と一致している。

MYG2001 試験でも，同様の結果が得られた。青年期 gMG 患者を対象に，ニポカリマブを成人と同じ用法及び用量（初回は負荷用量 30 mg/kg IV，以降は 15 mg/kg Q2W IV）で投与したとき，血清中 IgG 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。Week 24 における血清中 IgG 濃度の低下率（投与前の値）の中央値（IQ 範囲）は-69.9（-73.3, -62.8）%であった。副次評価項目である MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアは，実薬投与期を完了した 5 例全例で改善が認められ，Week 24 に 5 例全例が MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者）であった。また，5 例中 4 例が minimal symptom expression（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）を達成した（2.7.3.2.3.2(7)項参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

gMG 患者におけるニポカリマブの承認用法及び用量は，初回は負荷用量 30 mg/kg を IV 投与，以降は 15 mg/kg を Q2W で IV 投与である。これは，gMG 患者を対象とした以下の試験での結果，並びに複数のモデリング&シミュレーションに基づき設定した。

M281-011 試験でのニポカリマブの用法及び用量の選択

gMG 成人患者を対象とした第 2 相用量設定試験（M281-004 試験）では，用量依存的な血清中 IgG 濃度の低下及び MG-ADL 総スコアの減少が認められた（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 5.2 及び 6.2）。MG-ADL のベースラインからの変化量と血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化量に線形相関が認められ，gMG 患者では血清中 IgG 濃度の低下が大きいほど MG-ADL 総スコアの減少も大きかった（2.7.2.3.11.1(1)項参照）。また，ニポカリマブ 60 mg/kg Q2W の用量までの安全性及び忍容性は，おおむね良好であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 7）。

ニポカリマブは，15 mg/kg Q2W より低用量では，十分な有効性が得られない可能性が高く，より高用量でもベネフィットの増加は得られないと考えられたため，M281-011 試験の用法及び用量として，ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W IV 投与を選択した。第 1 相試験及び第 2 相試験のデータを用いた PK/PD のモデリング&シミュレーションでは，ニポカリマブを 15 mg/kg Q2W で IV 投与したとき，定常状態の血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率は，約-70%になると予測された。ベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値（範囲）を 9.8（6～24）と仮定すると，血清中 IgG 濃度の低下により，MG-ADL 総スコア（プラセボ補正値）は約 1.95 減少すると予測された（2.7.2.3.14.1 項参照）。ニポカリマブ Q2W IV 投与の用量を 15 mg/kg から 30 mg/kg に倍増

した場合でも，血清中 IgG 濃度の低下及び MG-ADL 総スコアの減少は最小限にとどまると予想された（IgG 濃度：6.6%低下，MG-ADL 総スコア：0.17 減少）。また，ニポカリマブの用量を 2 倍かつ投与間隔を Q2W から Q4W に延長した場合（15 mg/kg Q2W を 30 mg/kg Q4W にした場合），血清中 IgG 濃度の変化率の目標値である約-70%には達しないと考えられた。さらに，初回に負荷用量 30 mg/kg を投与することで，Week 2 の血清中 IgG 濃度は，初回に 15 mg/kg 投与したときと比べて 13.5%低下し，早期に IgG 濃度が低下することが予測された（2.7.2.3.14.1 項参照）。

以上より，M281-011 試験の用法及び用量は，初回は負荷用量 30 mg/kg を投与，以降は 15 mg/kg を Q2W で投与することとした。

ニポカリマブの PK，PD 及び有効性に影響を及ぼしうる既知の内因性及び外因性民族的要因は存在しないと考えられること，及び外国人健康成人と日本人健康成人へニポカリマブを投与したときの PK の比較から国内外で本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす明確な PK の差異は認められなかったことから（2.7.2.3.6.1 項参照），日本人 gMG 患者に対しても全体集団と同様の用法及び用量を用いることとした。

推奨用量での M281-011 試験の結果

PK/PD の結果

ニポカリマブ群では，二重盲検期の Week 2～24 に IgG 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。Week 2 から 24 までの IgG 濃度のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群に比べてニポカリマブ群で継続して高かった。IgG 濃度の低下率が大きい被験者ほど，MG-ADL 総スコアの減少量も大きい傾向が認められた。

IgG 濃度の低下と同様に，ニポカリマブ群では全ての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）の濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。

ニポカリマブ群でベースライン時に抗 AChR 抗体陽性であった被験者では，IgG 濃度の低下と同様に，抗 AChR 結合型抗体価の急速かつ持続的な低下も認められた。抗 AChR 結合型抗体価の低下率が大きい被験者ほど，MG-ADL 総スコアの減少量も大きい傾向が認められた。

同様に，ニポカリマブ群では，ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性であった被験者で，抗 MuSK 結合型抗体価の低下も認められた。

臨床的有効性の結果

二重盲検期の有効性の解析では，Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（2.7.3.2.2.2(6)項参照）。さらに，Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量並びに Week 22，23 及び 24 の MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアの平均値が 2 点以上改善した被験者）の割合についても，ニポカリマブ群でプラセボ群と比べて臨床的に意味のある改善が認められた（2.7.3.2.2.2(7)1)項，2.7.3.2.2.2(7)2)項参照）。

OLE 期の有効性解析でも，MG-ADL 及び QMG 総スコアは全ての投与群でベースラインからの改善が示され，プラセボ／ニポカリマブ群及びニポカリマブ（OL）群でも，ニポカリマブ／ニポカリマブ群と同程度の改善が認められた。

日本人での結果

日本人と外国人被験者でベースラインの血清中 IgG 濃度は同程度であった。ニポカリマブ投与後の血清中 IgG 濃度の変化率（中央値）の推移についても，外国人被験者と比べて日本人被験者で一貫した低値又は高値になる傾向はなく，いずれの評価時点でも IQ 範囲に大幅な重なりが認められた。IgG サブクラスについても，IgG と同様に，血清中濃度の変化率の IQ 範囲に日本人と外国人被験者で大幅な重なりが認められた。ニポカリマブによる IgG 及び IgG 各サブクラスの濃度低下効果に，日本人と外国人被験者との間で明らかな差異はないものと考えられた（2.7.2.3.6.1(2)項参照）。

日本人と外国人被験者の抗 AChR 結合型抗体価の変化率の推移については，ニポカリマブ投与後の抗 AChR 結合型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が，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 結合型抗体価の変化率の推移は，外国人被験者での推移と大きく異ならなかった（2.7.2.3.6.1(2)項参照）。

主要有効性解析対象集団には，日本人 12 例が組み入れられ，そのうち 3 例がニポカリマブ群であった。日本人集団の人口統計学的及びベースライン特性は，全体集団と類似していた。主要評価項目である Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量について，ニポカリマブ群とプラセボ群との群間差に全体集団と一貫した傾向はみられなかった。しかし，ニポカリマブ群の 3 例中 2 例は，Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量で臨床的に意義があるとされる 2 点以上の改善が認められる MG-ADL レスポンダーであった。一方，ニポカリマブ群の 1 例については改善が認められなかったが，全体集団での MG-ADL レスポンダーの割合は約 70%であり，約 30%は奏効がみられなかったことから，日本人被験者 3 例中 1 例で改善が認められなかったことは，全体集団の結果と同様であると考える。なお，日本人集団での MG-ADL 総スコアの変化量は，全体集団の変化量の分布の範囲内と考えられた。

日本人集団でのニポカリマブ群の被験者数が少なかったことから有効性評価には限界があるが，日本人集団で有効性が示唆される結果が得られていることに加えて，試験全体の部分集団解析ではほぼ全ての部分集団で有効性がみられており，効果修飾因子が認められていないこと，日本人集団と全体集団で異なる内因性及び外因性の影響因子はないと考えられることから，全体集団の結果に基づき，日本人集団の有効性を評価することは可能であると考えられる。

以上より，M281-011 試験で認められた結果は，第 1 相試験及び第 2 相試験のデータを用いたモデリング&シミュレーションで予測されたものと一致しており，成人 gMG 患者に対する推奨用法及び用量の適切性が裏付けられた。また，成人 gMG 患者に対する推奨用法及び用量を日本人患者にも適用することは適切と考えられた。

青年期 gMG 患者に対する推奨用量

MYG2001 試験コホート 1 でのニポカリマブの用法及び用量は，成人 gMG 患者を対象とした M281-011 試験と同じである。用法及び用量の選択の根拠は治験実施計画書に記載した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Appendix 1 Section 4.3）。選択した用法及び用量の適切性を，MYG2001 試験及びモデリング＆シミュレーションによるアプローチで検討した。

MYG2001 試験で，ニポカリマブを成人 gMG 被験者を対象とした試験と同じ用法及び用量で 24 週間投与した青年期 gMG 被験者 5 例では，Week 24 の血清中 IgG 濃度の変化率（投与前の

値）の中央値は-69.9%であり，成人 gMG 被験者（-68.8%）と同程度であった（2.7.3.2.3.2(6)項参照）。また，青年期 gMG 被験者での MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善傾向も，成人を対象とした試験の結果と同様であった（2.7.3.2.3.2(7)1)項，2.7.3.2.3.2(7)2)項参照）。

MYG2001 試験のコホート 1 で選択した用法及び用量が青年期 gMG 患者に適切であることを確認するため，コホート 1 で収集した PK 及び PD データを用いて追加の母集団 PK-IgG モデリング&シミュレーション解析を実施した（5.3.3.5.1/Population Pharmacokinetics Pediatric Report）。その結果，MYG2001 試験のコホート 1 における青年期被験者（7 例）の定常状態での血清中ニポカリマブの曝露量及び IgG 濃度の変化率の予測値は，成人 gMG 患者と同程度であった（2.7.2.3.12 項参照）。これらの比較から，MYG2001 試験コホート 1 の青年期 gMG 被験者と M281-011 試験の成人 gMG 被験者の PK 及び PD（IgG 濃度の低下）プロファイルの類似性が示された。

以上より，青年期 gMG 患者に対しても成人 gMG 患者と同様の推奨用法及び用量とすることは適切と考えた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

M281-011 試験で，MG-ADL 総スコア又は QMG 総スコアのベースラインからの変化量を指標とした治療効果は，24 週間の二重盲検期をとおして持続した（図 2.7.3-6，図 2.7.3-9）。標準治療に加えてニポカリマブを投与したとき，標準治療に加えてプラセボを投与したときと比べて，Week 2 に改善が認められ，二重盲検期の Week 24 まで効果が持続した。Week 2 から 24 まで MG-ADL 総スコアの改善（ベースラインから 2 点以上の改善）が持続した被験者の割合は，プラセボ群（21.1%）と比べてニポカリマブ群（45.5%）で高く，ニポカリマブ群で持続的な効果が認められた（2.7.3.2.2.2(8)1)項参照）。Week 2 から 24 まで QMG 総スコアの改善（ベースラインから 3 点以上の改善）が持続した被験者の割合も，同様の傾向が認められた（2.7.3.2.2.2(8)1)項参照）。

以下の考察により，長期曝露に伴う効果の喪失は認められず，薬剤耐性は示唆されなかった。M281-011 試験の OLE 期の有効性解析では，ニポカリマブを投与された被験者で，ベースラインから OLE 期の Week 48（各投与群で 14 例以上のデータがある最終時点）まで MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアが改善したことが示された（図 2.7.3-15，図 2.7.3-16）。さらに，二重盲検期及び OLE 期の両方にニポカリマブを投与された被験者で，OLE 期のみニポカリマブを投与された被験者又は OLE 期に直接組み入れられニポカリマブを投与された被験者と同様の効果が OLE 期をとおして維持されることが確認された（2.7.3.2.2.2(9)1)項，2.7.3.2.2.2(9)2)項参照）。

参考文献

Antozzi C, Guptill J, Bril V, et al. Safety and efficacy of nipocalimab in patients with generalized myasthenia gravis. Results from the randomized Phase 2 Vivacity-MG Study. Neurology. 2024;102(2):e207937.

Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Philips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. Muscle Nerve. 2022;65(6):630-639.

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.2.1 gMG 患者を対象とした試験 19
2.7.4.1.2.2 重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験 23
2.7.4.1.2.3 健康被験者を対象とした第 1 相試験 24
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
2.7.4.1.3.1 gMG 患者を対象とした試験 24
2.7.4.1.3.2 重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験 27
2.7.4.1.3.3 健康被験者を対象とした試験 28
2.7.4.2 gMG 患者を対象とした試験での有害事象 28
2.7.4.2.1 有害事象の解析 32
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 32
2.7.4.2.1.2 治験薬と関連性がある有害事象 37
2.7.4.2.1.3 発現時期別有害事象 38
2.7.4.2.2 死亡 38
2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.4 その他の重要な有害事象 45
2.7.4.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 45
2.7.4.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 47
2.7.4.2.5.1 特に注目すべき有害事象 47
2.7.4.2.5.2 臨床的に重要な有害事象 51
2.7.4.2.6 個別有害事象の文章による説明 58
2.7.4.3 gMG 患者を対象とした試験での臨床検査値の評価 58
2.7.4.3.1 アルブミン 58
2.7.4.3.2 脂質 60
2.7.4.3.3 肝酵素 70
2.7.4.3.4 血液生化学的検査 71
2.7.4.3.5 血液学的検査 72
2.7.4.4 gMG 患者を対象とした試験でのバイタルサイン，身体的所見，及び安全性に関連する他の観察項目 72
2.7.4.4.1 バイタルサイン 72
2.7.4.4.2 心電図 74
2.7.4.4.3 身体所見 75

2.7.4.4.4 自殺傾向の評価 76
2.7.4.4.5 青年期の被験者でのジフテリア／破傷風に対するワクチン価 76
2.7.4.5 重度の HDFN のリスクを有する妊婦及び健康被験者を対象とした試験での安全性成績 77
2.7.4.5.1 重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験 77
2.7.4.5.1.1 有害事象 77
2.7.4.5.1.2 臨床検査値の評価 79
2.7.4.5.2 健康被験者を対象とした第 1 相試験 80
2.7.4.5.2.1 有害事象 80
2.7.4.5.2.2 臨床検査値の評価 82
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 83
2.7.4.6.1 内因性要因 83
2.7.4.6.1.1 日本人集団 83
2.7.4.6.1.2 血清自己抗体 92
2.7.4.6.1.3 年齢 93
2.7.4.6.1.4 性別 94
2.7.4.6.1.5 BMI 95
2.7.4.6.1.6 人種 96
2.7.4.6.2 外因性要因 98
2.7.4.6.2.1 gMG に対する治療 98
2.7.4.6.2.2 地域 99
2.7.4.6.3 薬物相互作用 101
2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用 101
2.7.4.6.5 過量投与 101
2.7.4.6.6 薬物乱用 102
2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象 102
2.7.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 102
2.7.4.7 市販後データ 103

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AChR	acetylcholine receptor（アセチルコリン受容体）
AE	adverse event（有害事象）
AESI	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
aPTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System（解剖治療化学分類法）
Avg	average（平均値）
BLW	baseline weight-based dosing（ベースラインの体重に基づく投与）
BMI	body mass index（体格指数）
BUN	blood urea nitrogen（尿素窒素）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CPK	creatine phosphokinase（クレアチニンホスホキナーゼ）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺重症度評価尺度）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
DB	double-blind（二重盲検）
EAC	Event Adjudication Committee（事象判定委員会）
EBV	Epstein-Barr Virus
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FcRn	neonatal Fc receptor（新生児型 Fc 受容体）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
gMG	generalized myasthenia gravis（全身型重症筋無力症）
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
HDFN	hemolytic disease of the fetus and newborn（胎児新生児溶血性疾患）
HDL	high-density lipoprotein（高比重リポタンパク質）
HLT	high level term（高位語）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IRR	infused related reaction（注入に伴う反応）
ISR	infusion site reaction（注入部位反応）
ISS	Integrated Summary of Safety
IUT	intrauterine transfusion（子宮内輸血）
IV	intravenous（静脈内）
IVIg	intravenous immunoglobulin（静注用免疫グロブリン）
LD	loading dose（負荷用量）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LDL	low-density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
LRP4	lipoprotein-related protein receptor 4（リポ蛋白関連蛋白質受容体 4）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events（主要有害心血管事象）
MAD	multiple ascending dose（反復漸増投与）
MCH	mean corpuscular hemoglobin（平均赤血球色素量）
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration（平均赤血球色素濃度）
MCV	mean corpuscular volume（平均赤血球容積）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MG	myasthenia gravis（重症筋無力症）

略号又は略称	名称及び内容
MG-ADL	Myasthenia Gravis‐Activities of Daily Living（重症筋無力症－日常生活動作）
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America（米国重症筋無力症財団）
MuSK	muscle-specific kinase（筋特異的キナーゼ）
OL	open-label（非盲検）
OLE	open-label extension（非盲検継続投与）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPSV®23	Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (Pneumovax®23)［肺炎球菌多糖体ワクチン（Pneumovax®23）］
PT	preferred term(s)（基本語）
Q2W	every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	every 4 weeks（4 週に 1 回）
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis（－）
QTcB	QT interval with Bazett’s correction（Bazett 法で補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval with Fridericia’s correction（Fridericia 法で補正した QT 間隔）
ROW	rest of world（その他の国）
SAD	single ascending dose（単回用量漸増）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2）
SC	subcutaneous（皮下）
SCS	Summary of Clinical Safety（安全性併合解析）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TAW	time-adjusted weight-based dosing（時間で調整した体重に基づく投与）
Tdap	tetanus/diphtheria/pertussis（破傷風・ジフテリア・百日咳）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験薬投与後に発現した有害事象）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
US	United States（米国）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

成人及び 12 歳以上の青年期での gMG に対するニポカリマブの安全性を，以下の gMG 患者を対象とした試験（表 2.7.4-1），重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験（表 2.7.4-2）及び健康被験者を対象とした試験（表 2.7.4-3）の結果に基づき評価した。本 2.7.4 項では，gMG 患者を対象とした 4 試験［MOM-M281-011（以下，M281-011 試験），MOM-M281-004（以下，M281-004 試験），MOM-M281-005（以下，M281-005 試験），80202135MYG2001（以下，MYG2001 試験）］及び重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした 1 試験［MOM-M281-003（以下，M281-003 試験）］の個々の結果を提示し，健康被験者を対象とした第 1 相試験 9 試験［MOM-M281-010（以下，M281-010 試験），MOM-M281-001（以下，M281-001 試験），MOM-M281-007（以下，M281-007 試験），MOM-M281-008（以下，M281-008 試験），80202135EDI1001（以下，EDI1001 試験），80202135EDI1002（以下，EDI1002 試験），80202135EDI1003（以下，EDI1003 試験），80202135EDI1006（以下，EDI1006 試験），80202135EDI1009（以下，EDI1009 試験）］の結果を併合解析して提示する。

アルブミン及び脂質に関連する所見はニポカリマブの安全性プロファイルを理解する上で重要であるため，これらの結果を臨床検査値及び有害事象データ全体に基づき，有害事象の項（それぞれ 2.7.4.2.5.1(2)項及び 2.7.4.2.5.2(3)項）に要約する。アルブミン及び脂質の臨床検査値の詳細については，臨床検査値の評価の項（それぞれ 2.7.4.3.1 項及び 2.7.4.3.2 項）に示す。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた gMG 患者を対象とした試験の概要

試験番号／ 資料区分／ 実施地域／ 開発の相／ データカット オフ日／ 試験の状況	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象集団 （日本人）
M281-011 試験 評価資料 日本及び海外 第 3 相 データカット オフ日：2023 年 11 月 17 日，2024 年 3 月 31 日[a]，2024 年 8 月 23 日[b] 継続中	試験デザイン：多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 対象患者：標準治療で十分にコントロールされていない成人の gMG 患者 ニポカリマブの有効性，安全性，PK 及び PD をプラセボと比較 二重盲検期を完了した被験者は OLE 期に移行	二重盲検期（24 週間）： ニポカリマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 でランダムに割り付け，ニポカリマブを初回 30 mg/kg，以降 15 mg/kg を Q2W で IV 投与，又はプラセボを Q2W で IV 投与 OLE 期： ニポカリマブ 15 mg/kg を Q2W で IV 投与	計 215 例 二重盲検期： ニポカリマブ群：98 例（日本人 11 例）， プラセボ群：98 例（日本人 6 例） OLE 期： ニポカリマブ投与 195 例（日本人 15 例）
M281-004 試験 参考資料 海外 第 2 相 完了	試験デザイン：多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 対象患者：成人の gMG 患者 ニポカリマブを投与したときの安全性，忍容性，有効性，PK 及び PD を，プラセボと比較 治験を完了した被験者は，OLE 試験（M281-005 試験）に移行が可能	二重盲検期（8 週間）： 以下の 5 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1:1 の比でランダムに割り付けた。 ニポカリマブ 5 mg/kg Q4W 群：ニポカリマブ 5 mg/kg を Q4W で IV 投与 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 群：ニポカリマブ 30 mg/kg を Q4W で IV 投与 ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群：ニポカリマブ 60 mg/kg を単回 IV 投与 ニポカリマブ 60 mg/kg Q2W 群：ニポカリマブ 60 mg/kg を Q2W で IV 投与 プラセボ群：プラセボを Q2W で IV 投与	計 68 例 ニポカリマブ 5 mg/kg Q4W 群：14 例 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 群：13 例 ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群：13 例 ニポカリマブ 60 mg/kg Q2W 群：14 例 プラセボ群：14 例

試験番号／ 資料区分／ 実施地域／ 開発の相／ データカット オフ日／ 試験の状況	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象集団 （日本人）
M281-005 試験 参考資料 海外 第 2 相 中止	試験デザイン：多施設共同，OLE 試験 対象患者：M281-004 試験を完了した gMG 患者 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	OLE 期（約 52 週間）： ニポカリマブ 30 mg/kg を Q4W で IV 投与 ニポカリマブ 30 mg/kg を Q2W で IV 投与 ニポカリマブ 60 mg/kg を Q4W で IV 投与 ニポカリマブ 60 mg/kg を Q2W で IV 投与	計 37 例[c]（ニポカリマブ投与）
MYG2001 試験 評価資料 日本及び海外 第 2/3 相 データカット オフ日：2023 年 12 月 15 日，2024 年 3 月 31 日 継続中	試験デザイン：多施設共同，非盲検，非対照試験 対象患者：gMG を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者 標準治療に追加してニポカリマブを投与したときの PK，PD，安全性及び活性を評価 実薬投与期の後に，全ての被験者は長期継続投与期に移行が可能	コホート 1（12 歳以上 18 歳未満の患者）： 実薬投与期（24 週間）：ニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量を単回 IV 投与後，ニポカリマブ 15 mg/kg を Q2W で IV 投与 長期継続投与期：ニポカリマブ 15 mg/kg を Q2W で IV 投与又はニポカリマブ 30 mg/kg を Q4W で IV 投与	コホート 1： 7 例（ニポカリマブ投与） 日本人 4 例

略語：COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症，CSR = 治験総括報告書，gMG = 全身型重症筋無力症，IV = 静脈内，OLE = 非盲検継続投与，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，Q2W = 2 週に 1 回，Q4W = 4 週に 1 回

a 二重盲検期及び OLE 期を併合した安全性データ（データカットオフ日：2024 年 3 月 31 日）を CSR Addendum 1 に示す。

b M281-011 試験の 2024 年 8 月 23 日データカットオフの安全性データを Safety Update Report に示す。

c COVID-19 パンデミックのため，治験が中断され，37 例が治験を中止した。

EDMS-RIM-1101136
2.0,CURRENT,Latest Approved

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験の概要

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／データカットオフ日／試験の状況	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象集団（日本人）
M281-003 試験 参考資料 海外 第 2 相 データカットオフ日：2022 年 11 月 1 日 継続中	試験デザイン：多施設共同，非盲検，単群試験 対象被験者：重度の HDFN のリスクを有する妊娠女性 ニポカリマブを投与したときの安全性，有効性，PD 及び PK を評価	非盲検投与期（約 20 週間）： ニポカリマブ 30 mg/kg（BLW）を週 1 回 IV 投与 ニポカリマブ 30～45 mg/kg（BLW）を週 1 回 IV 投与 ニポカリマブ 45 mg/kg（BLW）を週 1 回 IV 投与 ニポカリマブ 45 mg/kg（TAW）を週 1 回 IV 投与 被験者の追跡調査期間（出産後 24 週間） 新生児及び乳児の追跡調査期間（出生後 96 週間）	妊娠被験者：13 例 30 mg/kg（BLW）週 1 回：3 例 30～45 mg/kg（BLW）週 1 回：2 例 45 mg/kg（BLW）週 1 回：4 例 45 mg/kg（TAW）週 1 回：4 例 新生児及び乳児[a]：12 例

略語：BLW = ベースラインの体重に基づく投与，HDFN = 胎児新生児溶血性疾患，IV = 静脈内，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，TAW = 時間で調整した体重に基づく投与
a 治験薬を投与された妊娠被験者から生まれた新生児及び乳児

表 2.7.4-3 安全性評価に用いた健康被験者を対象とした試験の概要

試験番号／ 資料区分／ 実施地域／ 開発の相／ データカット オフ日／ 試験の状況	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象集団 （日本人）
M281-010 試験 評価資料 日本 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，ランダム化，逐次的，二重盲検（治験依頼者非盲検）プラセボ対照試験 対象患者：成人の日本人健康被験者 ニポカリマブの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価	ニポカリマブ 10，30 若しくは 60 mg/kg 又はプラセボを単回 IV 投与	日本人計 24 例 ニポカリマブ群 18 例（ニポカリマブ 10，30 又は 60 mg/kg 投与各 6 例） プラセボ群 6 例
EDI1006 試験 評価資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：多施設共同，非盲検，ランダム化，並行群間試験 対象患者：成人の健康被験者 2 つの異なる製造プロセスで製造されたニポカリマブを IV 投与したときの PK の生物学的同等性を評価	パート 1： [redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与 [redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与 パート 2： [redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を単回 IV 投与 [redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を単回 IV 投与	計 160 例 パート 1： 80 例（各投与群 40 例） パート 2： 80 例（各投与群 40 例）
M281-001 試験 参考資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験 対象患者：成人の健康被験者 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	SAD パート： ニポカリマブ 0.3，3，10，30 又は 60 mg/kg を漸増単回 IV 投与 プラセボを単回 IV 投与 MAD パート： ニポカリマブ 15 mg/kg を週 1 回 4 回 IV 投与 ニポカリマブ 30 mg/kg を週 1 回 4 回 IV 投与 プラセボを週 1 回 4 回 IV 投与	SAD パート： 34 例（ニポカリマブ投与 24 例，プラセボ投与 10 例） MAD パート： 16 例（ニポカリマブ 15 mg/kg 投与 6 例，ニポカリマブ 30 mg/kg 投与 6 例，プラセボ投与 4 例）

試験番号／ 資料区分／ 実施地域／ 開発の相／ データカット オフ日／ 試験の状況	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象集団 （日本人）
M281-007 試験 参考資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，逐次的，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 対象患者：成人の健康被験者 ニポカリマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価	ニポカリマブ 30 mg/kg を 60 分間（0.5 mg/kg/分）単回 IV 投与 ニポカリマブ 30 mg/kg を 30 分間（1 mg/kg/分）単回 IV 投与 ニポカリマブ 30 mg/kg を 15 分間（2 mg/kg/分）単回 IV 投与 ニポカリマブ 30 mg/kg を 7.5 分間（4 mg/kg/分）単回 IV 投与 ニポカリマブ 60 mg/kg を 15 分間（4 mg/kg/分）単回 IV 投与 プラセボを単回 IV 投与	計 40 例 ニポカリマブ投与 30 例（各投与 6 例） プラセボ投与 10 例
M281-008 試験 参考資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，非盲検，並行群間，3 投与，PK 薬物相互作用試験 対象患者：成人の健康被験者 フレマネズマブを単回投与したときの PK に及ぼすニポカリマブの単回 IV 投与の影響を検討	投与 A：Day 1 にフレマネズマブ 225 mg を SC 投与 投与 B：Day 1 にフレマネズマブ 225 mg の SC 投与と併用して，ニポカリマブ 30 mg/kg を IV 投与 投与 C：Day 1 にフレマネズマブ 225 mg を SC 投与し，Day 15 にニポカリマブ 30 mg/kg を IV 投与（オフセット投与）	計 24 例 投与 A：8 例 投与 B：8 例 投与 C：8 例

EDI1001 試験 参考資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，二重盲検，プラセボ対照試験 対象患者：成人の健康被験者 ニポカリマブを SC 投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価	パート 1： コホート 1：ニポカリマブ 150 mg 又はプラセボを単回 SC 投与 コホート 2：ニポカリマブ 300 mg 又はプラセボを単回 SC 投与 コホート 3：ニポカリマブ 600 mg 又はプラセボを単回 SC 投与 コホート 4：ニポカリマブ 1200 mg 又はプラセボを単回 SC 投与 コホート 5：ニポカリマブ 300 mg 又はプラセボを単回 IV 投与 コホート 6：ニポカリマブ 1200 mg 又はプラセボを単回 IV 投与 コホート 7：ニポカリマブ 1875 mg 又はプラセボをシリンジポンプによる SC 投与 コホート 8：ニポカリマブ 3750 mg 又はプラセボをシリンジポンプによる SC 投与 パート 2： コホート 1：ニポカリマブ 810 mg 又はプラセボを週 1 回 4 回 SC 投与 コホート 2：ニポカリマブ 1200 mg 又はプラセボを Q2W で 4 回 SC 投与	計 89 例（パート 1：65 例，パート 2：24 例） パート 1： コホート 1：ニポカリマブ 150 mg SC 投与 6 例，プラセボ 2 例 コホート 2：ニポカリマブ 300 mg SC 投与 6 例，プラセボ 2 例 コホート 3：ニポカリマブ 600 mg SC 投与 6 例，プラセボ 2 例 コホート 4：ニポカリマブ 1200 mg SC 投与 6 例，プラセボ 2 例 コホート 5：ニポカリマブ 300 mg IV 投与 6 例，プラセボ 2 例 コホート 6：ニポカリマブ 1200 mg IV 投与 6 例，プラセボ 2 例 コホート 7：ニポカリマブ 1875 mg SC 投与 7 例，プラセボ 2 例 コホート 8：ニポカリマブ 3750 mg SC 投与 6 例，プラセボ 2 例 パート 2： コホート 1：ニポカリマブ 810 mg SC 投与 10 例，プラセボ 2 例 コホート 2：ニポカリマブ 1200 mg SC 投与 10 例，プラセボ 2 例

試験番号／ 資料区分／ 実施地域／ 開発の相／ データカット オフ日／ 試験の状況	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象集団 （日本人）
EDI1002 試験 参考資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，逐次的非盲検試験 対象患者：成人の中国人健康被験者 ニポカリマブを IV 投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価	コホート 1：ニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与 コホート 2：ニポカリマブ 30 mg/kg を単回 IV 投与 コホート 3：ニポカリマブ 45 mg/kg を単回 IV 投与	計 30 例 コホート 1：10 例 コホート 2：10 例 コホート 3：10 例
EDI1003 試験 参考資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，薬物相互作用評価，非盲検試験 対象患者：成人の健康被験者 エタネルセプト又はヒドロキシクロロキンとニポカリマブの併用の薬物相互作用を評価	パート 1（エタネルセプトとの薬物相互作用評価）： 第 1 期で Day 1 にエタネルセプト 50 mg を単回 SC 投与した。第 2 期で Day 29 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与，Day 43 にエタネルセプト（50 mg を単回 SC 投与）及びニポカリマブ（15 mg/kg を単回 IV 投与）を併用した。Day 57 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与 パート 2： コホート 1：Day 1 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与 コホート 2：Day 1～22 にヒドロキシクロロキン 400 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 8 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与	計 48 例 パート 1：16 例 パート 2：32 例（コホート 1：16 例，コホート 2：16 例）
EDI1009 試験 参考資料 海外 第 1 相 完了	試験デザイン：単施設，ランダム化，非盲検，並行群間比較，介入試験 対象患者：成人の健康被験者 Tdap 及び PPSV®23 ワクチン反応に及ぼすニポカリマブの影響を評価	実薬群：Week 0 にニポカリマブ 30 mg/kg を負荷投与し，Day 3 に Tdap 及び PPSV®23 ワクチンを単回筋肉内接種し，Week 2 及び 4 にニポカリマブ 15 mg/kg を IV 投与 対照群：Day 3 に Tdap と PPSV®23 ワクチンを単回筋肉内接種	計 31 例（実薬群 16 例，対照群 15 例）

略語：IV = 静脈内，MAD = 反復漸増投与，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，PPSV®23 = 肺炎球菌多糖体ワクチン（Pneumovax®23），Q2W = 2 週に 1 回，SAD = 単回用量漸増，SC = 皮下，Tdap = 破傷風・ジフテリア・百日咳

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

安全性解析に用いた各試験の解析対象集団は以下のとおりである。

- M281-011 試験：
  - ランダム割付けされた集団：ランダム化された全ての被験者
  - 安全性解析対象集団（二重盲検期）：ランダム化され，二重盲検期にニポカリマブ又はプラセボの部分的又は完全な投与を 1 回以上受けた全ての被験者
  - 安全性解析対象集団（OLE 期）：OLE 期にニポカリマブの部分的又は完全な投与を 1 回以上受けた全ての被験者
  - Q4W 安全性解析対象集団：OLE 期にニポカリマブを Q4W で投与された被験者
- M281-004 試験：
  - 安全性解析対象集団：ニポカリマブ又はプラセボを 1 回以上投与された全ての被験者
- M281-005 試験：
  - 安全性解析対象集団：ニポカリマブを 1 回以上投与された全ての被験者
- MYG2001 試験：
  - 安全性解析対象集団：ニポカリマブを 1 回以上投与された全ての被験者
- M281-003 試験：
  - 妊娠被験者の安全性解析対象集団：ニポカリマブを 1 回以上投与された全ての妊娠被験者
  - 新生児及び乳児の安全性解析対象集団：試験期間中にニポカリマブを 1 回以上投与された母体から出生した新生児及び乳児
- 健康被験者を対象とした第 1 相試験の併合解析：各試験での安全性解析対象集団に含まれた全被験者（EDI1001 試験では，ニポカリマブ SC 投与に割り付けられた被験者は，ニポカリマブ IV 投与に割り付けられた被験者と併合して解析した）

gMG 患者を対象とした各試験，重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験及び健康被験者を対象とした第 1 相試験の併合解析での安全性評価項目を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-4 安全性評価項目

	M281-011 試験	M281-004 試験及び M281-005 試験	MYG2001 試験	M281-003 試験	健康被験者を対象とした第 1 相試験
有害事象	有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象 特に注目すべき有害事象[b]： 重度又は抗感染症薬の IV 投与又は手術若しくは侵襲的介入を必要とする感染症及び低アルブミン血症（アルブミン値が 20 g/L 未満） 臨床的に重要な有害事象[b]： IRR，ISR，日和見感染，過敏症反応の可能性，アナフィラキシー反応，血清病様反応，自殺念慮又は自殺行動，グルココルチコイド毒性に関連する可能性，潜伏ウイルスの活性化，乱用に関連する可能性，脂質増加，MG 並びに MACE	有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象 特に注目すべき有害事象： CTCAE で Grade 3 以上の感染症及び低アルブミン血症 臨床的に重要な有害事象[b]： IRR，ISR，日和見感染，過敏症反応の可能性，アナフィラキシー反応，血清病様反応，自殺念慮又は自殺行動，グルココルチコイド毒性に関連する可能性，潜伏ウイルスの活性化，乱用に関連する可能性，脂質増加，MG 並びに MACE	有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象 特に注目すべき有害事象[b]： 重度又は抗感染症薬の IV 投与又は手術若しくは侵襲的介入を必要とする感染症及び低アルブミン血症（アルブミン値が 20 g/L 未満），日和見感染[c] 臨床的に重要な有害事象[b]： IRR，ISR，過敏症反応の可能性，アナフィラキシー反応，血清病様反応，自殺念慮又は自殺行動，グルココルチコイド毒性に関連する可能性，潜伏ウイルスの活性化，乱用に関連する可能性，脂質増加，MG 並びに MACE	妊娠被験者： 有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象 特に注目すべき有害事象[b]： 重度又は抗感染症薬の IV 投与又は手術若しくは侵襲的介入を必要とする感染症及び低アルブミン血症（アルブミン値が 20 g/L 未満） 臨床的に重要な有害事象[b]： IRR，ISR，日和見感染，過敏症反応，アナフィラキシー反応，血清病様反応，自殺念慮又は自殺行動，グルココルチコイド毒性に関連する可能性，潜伏ウイルスの活性化，乱用に関連する可能性，脂質増加並びに MACE 新生児及び乳児： 有害事象，重篤な有害事象	有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象 特に注目すべき有害事象[b]： 重度又は抗感染症薬の IV 投与又は手術若しくは侵襲的介入を必要とする感染症及び低アルブミン血症（アルブミン値が 20 g/L 未満） 臨床的に重要な有害事象[b]： IRR，ISR，日和見感染，過敏症反応，アナフィラキシー反応，血清病様反応，自殺念慮又は自殺行動，グルココルチコイド毒性に関連する可能性，潜伏ウイルスの活性化，乱用に関連する可能性，脂質増加並びに MACE

	M281-011 試験	M281-004 試験及び M281-005 試験	MYG2001 試験	M281-003 試験	健康被験者を対象とした第 1 相試験
臨床検査値					
血液学的検査	ヘモグロビン，ヘマトクリット，MCH，MCV，血小板数，赤血球数，白血球数（及び分画）	ヘモグロビン，ヘマトクリット，MCH，MCV，MCHC，血小板数，赤血球数，白血球数（及び分画）	ヘモグロビン，ヘマトクリット，MCH，MCV，血小板数，赤血球数，白血球数（及び分画）	妊娠被験者：ヘモグロビン，ヘマトクリット，MCH，MCV，MCHC，血小板数，赤血球数，白血球数（及び分画），プロトロンビン時間，aPTT	—
血液生化学検査	アルブミン，ALP，ALT，AST，重炭酸塩，BUN，カルシウム，クロライド，クレアチニン，CPK，γ-GTP，グルコース，LDH，リン，カリウム，ナトリウム，総ビリルビン，総タンパク，尿酸，直接ビリルビン	アルブミン，二酸化炭素，ALP，ALT，AST，総ビリルビン，直接ビリルビン，BUN，カルシウム，クロライド，クレアチニン，クレアチンキナーゼ，γ-GTP，グルコース，LDH，リン，カリウム，ナトリウム，総タンパク，尿酸	アルブミン，ALP，ALT，AST，重炭酸塩，BUN，カルシウム，クロライド，クレアチニン，CPK，γ-GTP，グルコース，LDH，リン，カリウム，ナトリウム，総ビリルビン，総タンパク，尿酸，直接ビリルビン	妊娠被験者：アルブミン，ALP，ALT，AST，γ-GTP，総ビリルビン，BUN，カルシウム，クロライド，クレアチニン，クレアチンキナーゼ，グルコース，IgG，LDH，無機リン，カリウム，ナトリウム，直接ビリルビン，総タンパク，トロポニン I，尿酸	アルブミン，ALP，ALT，AST，γ-GTP，総ビリルビン
脂質検査[a]	総コレステロール，HDL，LDL，トリグリセリド，総コレステロール／HDL	総コレステロール，HDL，LDL，トリグリセリド，総コレステロール／HDL	総コレステロール，HDL，LDL，トリグリセリド，総コレステロール／HDL	妊娠被験者：総コレステロール，HDL，LDL，トリグリセリド	総コレステロール，HDL，LDL，トリグリセリド，総コレステロール／HDL
他の安全性評価項目	バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図，C-SSRS	バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図，C-SSRS	バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図，C-SSRS，タナー分類	バイタルサイン，12 誘導心電図，身体検査	—

略語：ALP＝アルカリホスファターゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，aPTT＝活性化部分トロンボプラスチン時間，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN＝尿素窒素，CPK＝クレアチニンホスホキナーゼ，C-SSRS＝コロンビア自殺重症度評価尺度，CTCAE＝有害事象共通用語規準，γ-GTP＝γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，HDL＝高比重リポタンパク質，IgG＝免疫グロブリン G，IRR＝注入に伴う反応，ISR＝注入部位反応，IV＝静脈内，LDH＝乳酸脱水素酵素，LDL＝低比重リポタンパク質，MACE ＝主要有害心血管事象，MCH＝平均赤血球色素量，MCHC＝平均赤血球色素濃度，MCV＝平均赤血球容積，MG＝重症筋無力症，PT＝基本語

a M281-004 試験及び M281-005 試験以外では，空腹時脂質のみを要約に含めた。

b 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象の判定に用いた特定の PT を表 2.7.4-付録-1 に示す。

c MYG2001 試験の日和見感染の結果を，臨床的に重要な有害事象の結果の項（2.7.4.2.5.2(6)項）に示す。

(1) 有害事象

1) 有害事象

TEAE は，該当する評価期間で治験薬注入後に発現開始したあらゆる有害事象と定義した。異なる治験薬投与が次の評価期間に行われた試験では，追加の条件が適用された。これらの試験では，有害事象が治験薬投与後で，かつ次の異なる治験薬投与前に発現した場合に，TEAE と判断した。2.7.4 項で示す全ての有害事象は TEAE である。

治験担当医師が eCRF に記載した有害事象名は，MedDRA を用いてコード化された。各試験で用いた MedDRA のバージョンは，Safety Update Report（M281-011 試験の 2024 年 8 月 23 日カットオフデータ）で Version 27.0，M281-011 試験（データカットオフ時点：2023 年 11 月 17 日及び 2024 年 3 月 31 日），MYG2001 試験，及び第 1 相試験併合解析結果で Version 26.1，M281-004 試験で Version 21.1，M281-005 試験で Version 23.1，M281-003 試験で Version 25.0 又は Version 26.0 であった。なお，M281-011 試験の 2023 年 11 月 17 日でカットオフしたデータセットを用いた解析では，各帳票の脚注に MedDRA Version 26.0 を用いた旨が記載されているが，実際には Version 26.1 でコード化している。

2.7.4 項では，特記しない限り，2023 年 11 月 17 日でカットオフした M281-011 試験のデータ及び 2024 年 3 月 31 日でカットオフした MYG2001 試験のデータを示し，2024 年 3 月 31 日及び 2024 年 8 月 23 日でカットオフした M281-011 試験の結果をそれぞれ 5.3.5.1.2-2 及び 5.3.5.1.2-4 に添付する。

2) 重篤な有害事象

M281-011 試験，M281-004 試験，M281-005 試験，MYG2001 試験及び M281-003 試験での重篤な有害事象の定義は以下のとおりとした。

重篤な有害事象とは，投与量にかかわらず，あらゆる好ましくない以下の医療上のできごとをいう。

- 死亡
- 死亡につながるおそれのある症例
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不能に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損をきたすもの
- 医薬品（治験薬を含む）を介する感染因子伝播の疑いがあるもの（M281-011 試験及び MYG2001 試験）
- 医学的に重要なもの*

*：必ずしも直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも，それにより被験者を危険にさらすおそれがあったり，又は上記の定義にあげられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象は重篤であると判断すべきであり，緊急報告が適切か否かの決定にあたっては，医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要があるとされた。

M281-011 試験及び MYG2001 試験では，重篤で予測できない有害事象で治験薬との関連性を示唆する証拠のあるもの（アナフィラキシーによる死亡など）が発現した場合，それが治験の評価項目（原因を問わない死亡など）の一部であったとしても，重篤で予測できない因果関係を否定できない副作用として報告することとした。

3) 治験薬との関連の評価

M281-011 試験及び MYG2001 試験での有害事象の治験薬との関連は，治験責任（分担）医師が以下のとおり判断した。

・ 関連あり（Related）：
　治験薬投与と有害事象の間に合理的な因果関係がある。

・ 関連なし（Not Related）：
　治験薬の投与と有害事象の間に合理的な因果関係がない。

「合理的な因果関係」とは，因果関係を示唆する証拠があることを意味する。

M281-004 試験，M281-005 試験及び M281-003 試験での有害事象の治験薬との関連性は，治験責任（分担）医師が判断し，以下のとおり分類された。治験薬と関連性がある有害事象の集計では，治験薬との関連性が「ほぼ確実（Definitely Related）」，「可能性大（Probably Related）」及び「可能性小（Possibly Related）」と分類された有害事象を含めた。

・ ほぼ確実（Definitely Related）：
　治験薬との因果関係を示唆する明確な論拠がある。その他の寄与因子を除外できる。臨床検査値異常を含む臨床事象が，治験薬投与との妥当な時間的関係で発現し，併存疾患，他の薬剤又は化学物質によって説明できない。治験薬投与の中止に対する反応が臨床的に妥当である。その事象は薬理学的又は現象学的に確定的でなければならず，必要に応じて十分な再投与が行われる。

・ 可能性大（Probably Related）：
　治験薬との因果関係を示唆する論拠があり，他の因子の影響の可能性が低い。臨床検査値異常を含む臨床事象が，治験薬投与後の合理的な期間内に発現し，併存疾患，他の薬剤又は化学物質に起因する可能性が低く，投与中止後に臨床的に妥当な反応が認められる。この定義を満たすために再投与に関する情報は必要ない。

・ 可能性小（Possibly Related）：
　治験薬との因果関係を示唆する論拠がある（当該事象が治験薬投与後の合理的な期間内に発現した場合等）。しかし，他の因子（患者の臨床状態，他の随伴事象等）が当該事象に寄与している可能性がある。有害事象は，発現直後に「可能性小」（Possibly Related）と評価される有害事象でも，追加情報が必要とされ，後に適宜「可能性大（Probably Related）」又は「ほぼ確実（Definitely Related）」に分類されることがある。

・ 多分なし（Unlikely to be Related）：
　臨床検査値異常を含む臨床事象が，治験薬投与との時間的関係から因果関係の可能性が

低く（当該事象が治験薬投与後の合理的な期間内に発現しなかった場合等），他の薬剤，化学物質又は基礎疾患（患者の臨床状態，他の併用療法等）から適切に説明できる。

・ 関連なし（Not Related）：
有害事象が治験薬投与と独立して発現，かつ／又はその有害事象が別の病因と確実に関連しているという論拠がある。治験責任（分担）医師が別の確定的な病因を示さなければならない。

4) 重症度

M281-011 試験及び MYG2001 試験での有害事象の重症度の分類は以下のとおりとした。

・ 軽度：日常の活動に支障がない，ごく軽微な不快感をもたらす，容易に許容できる自覚症状

・ 中等度：通常の活動に支障をきたすに十分な苦痛の存在

・ 高度：通常の日常活動が妨げられ，重大な機能の障害又は喪失が引き起こされる極度の肉体的苦痛

被験者に自覚症状がない事象（例えば，臨床検査異常）の重症度の評価については，治験責任（分担）医師が臨床的に判断することとした。

M281-004 試験，M281-005 試験及び M281-003 試験での有害事象の重症度は，治験責任（分担）医師が判断し，CTCAE v5.0 に従い，以下のとおり分類された。

・ Grade 1（軽度）：無症候性又は軽度の症状。臨床兆候又は診断所見のみ。治療を必要としない。

・ Grade 2（中等度）：最小限，局所的又は非侵襲の治療を必要とする。年齢に適した手技的日常生活動作に制限あり。

・ Grade 3（高度又は直ちに生命を脅かす事象ではない医学的に重大な事象）：
入院又は入院期間延長を必要とする。機能障害。日常生活動作の自立制限。

・ Grade 4（生命を脅かす）：緊急介入を必要とする。

・ Grade 5（死亡）

5) 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象

特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象を評価した。これら事象の定義を表 2.7.4-付録-1 に示す。

(2) MACE

ニポカリマブの臨床試験では，MACE は，外部の EAC により確認され，5 つのカテゴリーの心血管死，心筋梗塞（非致死性），脳卒中（非致死性），心不全（入院又は緊急外来受診を必要とする非致死性），不安定狭心症による入院（非致死性）に分類された。EAC が評価する上で適格な事象は，安全性併合解析の SAP に記載し，事前に規定した PT 及び SMQ の一覧

（5.3.5.3.1/ISS/SAP Section 5.3）に基づき特定した。さらに，ニポカリマブの臨床試験で報告された死亡は，判定のために情報提供された。

EAC は，各致死的事象の原因を心血管系（全て MACE と判定された），非心血管系，評価不能又は不明のいずれかに判定した。非致死性の事象は，MACE［心筋梗塞（1 型，2 型，4a～c 型，5 型），心不全（入院又は緊急来院を要する），不安定狭心症による入院又は脳卒中（虚血性，出血性又は不明）と確定された場合］，非 MACE 又は評価不能のいずれかに判定した。

追加情報をニポカリマブの MACE 判定手順書（5.3.5.3.1/ISS/MACE Adjudication Charter v5.0）に示す。

(3) 臨床検査値

gMG 患者を対象とした臨床試験（M281-011 試験，M281-004 試験，M281-005 試験及び MYG2001 試験）で解析した臨床検査値に関する情報（臨床検査値の著しい異常値の定義を含む）については，各試験の SAP（5.3.5.1.2/M281-011 試験/SAP，5.3.5.1.1/M281-004 試験/SAP，5.3.5.2.1/M281-005 試験/SAP 及び 5.3.5.2.2/MYG2001 試験/SAP）を参照のこと。

健康被験者を対象とした併合第 1 相試験でのアルブミン，脂質，肝酵素の解析に関する情報（臨床検査値の著しい異常値の定義を含む）については，安全性併合解析の SAP（5.3.5.3.1/ISS/SAP）を参照のこと。

重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした第 2 相試験（M281-003 試験）で解析した臨床検査値に関する情報（臨床検査値の著しい異常値の定義を含む）については，SAP（5.3.5.2.3/M281-003 試験/SAP）を参照のこと。

(4) 心電図，バイタルサイン，身体所見及び C-SSRS

gMG 患者を対象とした試験で解析された心電図，バイタルサイン，身体所見及び C-SSRS の情報は，各試験の SAP を参照のこと（5.3.5.1.2/M281-011 試験/SAP，5.3.5.1.1/M281-004 試験/SAP，5.3.5.2.1/M281-005 試験/SAP 及び 5.3.5.2.2/MYG2001 試験/SAP）。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 gMG 患者を対象とした試験

(1) M281-011 試験

1) 二重盲検期

二重盲検期の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-5 に示す。Week 24 までの二重盲検期の治験薬投与期間の中央値（範囲）はニポカリマブ群で 22.1（0～23）週，プラセボ群で 22.1（0～23）週であり，これはニポカリマブ群で 38.2 人年，プラセボ群で 37.7 人年に相当する。治験薬投与回数の中央値（範囲）はニポカリマブ群で 12.0（1～12）回，プラセボ群で 12.0（1～12）回であった。

表 2.7.4-5 Week 24 までの治験薬の曝露状況：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	98	98
Total duration of treatment (weeks)[a]		
N	98	98
Mean (SD)	20.1 (5.47)	20.3 (5.41)
Median	22.1	22.1
Range	(0; 23)	(0; 23)
Total number of administrations received		
N	98	98
Mean (SD)	10.8 (2.72)	10.9 (2.69)
Median	12.0	12.0
Range	(1; 12)	(1; 12)
Total treatment (subject years)[b]	37.7	38.2
Total duration of follow-up (weeks)[c]		
N	98	98
Mean (SD)	23.0 (4.10)	23.0 (4.02)
Median	24.0	24.0
Range	(0; 31)	(1; 31)

[a] Total duration of treatment is defined as (date of last dose of study intervention – date of first dose of study intervention) + 1.
[b] Subject years are defined as the total duration of treatment / 365.25.
[c] Total duration of follow-up is defined as (date of last contact – date of first dose of study intervention) + 1.
[tsiex01a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsiex01a.r] 25MAR2024, 17:41

2）OLE 期

二重盲検期及び OLE 期のニポカリマブの曝露状況を表 2.7.4-6 に示す。二重盲検期及び OLE 期をとおして，ニポカリマブの投与期間の中央値（範囲）は 44.1（0～116）週であり，これは 193.2 人年に相当する。ニポカリマブの投与期間は，3 カ月以下が 205 例中 26 例（12.7%），3 カ月超 6 カ月未満が 14 例（6.8%），6 カ月以上 12 カ月未満が 71 例（34.6%），12 カ月以上 18 カ月未満が 49 例（23.9%），18 カ月以上 24 カ月未満が 40 例（19.5%），24 カ月以上が 5 例（2.4%）であった。

176 例が二重盲検期から継続して OLE 期に参加し，さらに 19 例が gMG 患者を対象とした第 2 相試験（M281-004 試験又は M281-005 試験）から本試験の OLE 期に移行した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Figure 2）。M281-004 試験は 2020 年 6 月に完了した。M281-005 試験は 2020 年 4 月に中断され，2020 年 12 月に中止された。また，M281-011 試験への組入れは 2021 年 7 月に開始されたが，M281-004 試験又は M281-005 試験から組み入れられた被験者は 1 年以上ニポカリマブの投与を受けていなかった。

表 2.7.4-6 ニポカリマブの曝露状況：二重盲検期及び OLE 期（全ニポカリマブ解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Placebo/ Nipocalimab	Nipocalimab/ Nipocalimab	Nipocalimab (OL)	All Nipocalimab
Analysis set: All Nipocalimab	88	98	19	205
Total duration of treatment (weeks)[a]				
N	88	98	19	205
Mean (SD)	36.1 (23.05)	54.6 (27.81)	81.7 (25.68)	49.2 (28.96)
Median	34.1	55.1	88.4	44.1
Range	(2; 95)	(0; 112)	(28; 116)	(0; 116)
Total duration of treatment[a]				
≤3 months [≤90 days]	18 (20.5%)	8 (8.2%)	0	26 (12.7%)
>3 to <6 months [>90 days to <180 days]	10 (11.4%)	4 (4.1%)	0	14 (6.8%)
≥6 to <12 months [≥180 days to <360 days]	34 (38.6%)	34 (34.7%)	3 (15.8%)	71 (34.6%)
≥12 to <18 months [≥360 days to <540 days]	22 (25.0%)	25 (25.5%)	2 (10.5%)	49 (23.9%)
≥18 to <24 months [≥540 days to <720 days]	4 (4.5%)	25 (25.5%)	11 (57.9%)	40 (19.5%)
≥24 months [≥720 days]	0	2 (2.0%)	3 (15.8%)	5 (2.4%)
Total number of administrations received				
N	88	98	19	205
Mean (SD)	18.3 (10.80)	27.4 (13.73)	36.6 (12.05)	24.4 (13.65)
Median	17.0	27.0	39.0	22.0
Range	(2; 46)	(1; 57)	(15; 59)	(1; 59)
Total treatment (subject years)[b]	60.9	102.6	29.7	193.2
Total duration of follow-up (weeks)[c]				
N	88	98	19	205
Mean (SD)	37.1 (22.82)	56.7 (26.50)	83.5 (24.24)	50.8 (28.38)
Median	34.5	56.4	88.7	46.0
Range	(2; 95)	(1; 112)	(28; 116)	(1; 116)

[a] Total duration of treatment is defined as (date of last dose of study intervention – date of first dose of study intervention) + 1.
[b] Subject years are defined as the total duration of treatment / 365.25.
[c] Total duration of follow-up is defined as (date of last contact – date of first dose of study intervention) + 1.
[tsiex01c.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsiex01c.r] 25MAR2024, 17:41

試験の開始当初，OLE 期の Week 24 来院後にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更する選択肢があったが，その後治験実施計画書の改訂によりこの選択肢は削除された。OLE 期にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-7 に示す。治験薬投与期間の中央値（範囲）は 12.1（0～48）週であり，これは 0.23 人年に相当する。治験薬投与回数の中央値（範囲）は 4.0（1～13）回であった。

表 2.7.4-7 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の治験薬の曝露状況：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Nipocalimab 30 mg/kg q4w
Analysis set: Q4W Safety	25
Total duration of treatment (weeks)[a]	
N	25
Mean (SD)	17.1 (14.54)
Median	12.1
Range	(0; 48)
Total duration of treatment[a]	
≤3 months [≤90 days]	13 (52.0%)
>3 to <6 months [>90 days to <180 days]	4 (16.0%)
≥6 to <12 months [≥180 days to <360 days]	8 (32.0%)
≥12 to <18 months [≥360 days to <540 days]	0
≥18 to <24 months [≥540 days to <720 days]	0
≥24 months [≥720 days]	0
Total number of administrations received	
N	25
Mean (SD)	5.2 (3.60)
Median	4.0
Range	(1; 13)
Total dose of study intervention (mg)	
N	25
Mean (SD)	14476.7 (12389.04)
Median	10080.0
Range	(1830; 46320)
Total treatment (subject years)[b]	
N	25
Mean (SD)	0.33 (0.279)
Median	0.23
Range	(0.0; 0.9)

[a] Total duration of treatment is defined as (date of last dose of study intervention – date of first dose of study intervention) + 1.
[b] Subject years are defined as the total duration of treatment / 365.25.
Note: Exposure data only during Q4W dosing is included for this analysis.

[tsiex01cq4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45

M281-011 試験の 2024 年 3 月 31 日データカットオフまでの二重盲検期及び OLE 期の安全性の結果を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1 に示す。OLE 期での全被験者のニポカリマブ投与期間の中央値（範囲）は 60.1（0～134）週であり，これは 251.6 人年に相当した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1/Table 2）。

M281-011 試験の 2024 年 8 月 23 日データカットオフまでの安全性の結果を 5.3.5.1.2/Safety Update Report に示す。OLE 期での全被験者のニポカリマブ投与期間の中央値（範囲）は 76.5（0～156）週であり，これは 314.3 人年に相当した（5.3.5.1.2/Safety Update Report/Table 5）。

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

gMG 患者を対象とした二重盲検第 2 相試験（M281-004 試験）では，合計 54 例（5 mg/kg Q4W 群 14 例，30 mg/kg Q4W 群 13 例，60 mg/kg 単回群 13 例，60 mg/kg Q2W 群 14 例）にニポカリマブを 8 週間投与した。ニポカリマブ群の平均投与期間は 53.8 日であった。プラセボ群では 14 例にプラセボを Q2W 投与し，平均投与期間は 48.1 日であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 8）。

gMG 患者を対象とした非盲検第 2 相試験（M281-005 試験）では，全ての被験者でニポカリマブを投与され，平均投与期間は 98.7 日であった。最初の 8 週間は，全ての被験者で 30 mg/kg Q4W が投与された。37 例中 5 例では Week 8 以降のいずれかの時点でニポカリマブ 30 mg/kg Q2W 投与に変更した。また，2 例は 30 mg/kg Q4W 投与から 60 mg/kg Q4W 投与に変更，1 例は 30 mg/kg Q4W 投与から 60 mg/kg Q2W 投与に変更，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（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Section 4.6.1 及び Figure 1）。

(3) MYG2001 試験

データカットオフ時点で，7 例中 5 例が実薬投与期のニポカリマブ投与（初回は負荷用量 30 mg/kg を投与，以降は 15 mg/kg Q2W 投与）を完了し，2 例は実薬投与期を継続中であった。投与期間は 7 例中 1 例が 8 週間以上 16 週間未満，6 例が 16 週間以上 24 週間未満であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSIDS03 及び TSIEX02d）。

実薬投与期を完了した 5 例のうち，4 例が長期継続投与期に移行した。投与期間は，1 例が 8 週間以上 16 週間未満，1 例が 32 週間以上 40 週間未満，2 例が 48 週間以上であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSIEX02o）。データカットオフ時点で，長期継続投与期の 4 例中 3 例がニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与から 30 mg/kg Q4W 投与に変更していた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/LSIEX01）。

2.7.4.1.2.2 重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験

(1) 妊娠被験者

13 例の妊娠被験者が組み入れられた。2022 年 11 月 1 日（主要評価項目の最終観察日）のデータカットオフ時点で，妊娠被験者 11 例が試験を完了しており，2 例が継続中であった。

組み入れられた 13 例全例がニポカリマブを投与された。3 例が投与期間をとおしてニポカリマブ 30 mg/kg（BLW）を投与された［30 mg/kg（BLW）群］。2 例は 30 mg/kg（BLW）で投与を開始し，その後 45 mg/kg（BLW）を投与された［30～45 mg/kg（BLW）群］。4 例は 45 mg/kg（BLW）を投与された［45 mg/kg（BLW）群］。また，4 例が 45 mg/kg（TAW）を投与された［45 mg/kg（TAW）群］。なお，投与時の体重で補正した（TAW）用量は，直近の隔週来院時の被験者の体重に基づいた。45 mg/kg（TAW）群の 4 例中 2 例は，45 mg/kg（BLW）で投与を開始した。

妊娠被験者でのニポカリマブの投与期間の中央値（範囲）は 20.1（5～22）週であった（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/TSIEX01）。なお，2 回組み入れられた被験者の曝露量は，両妊娠で併合した（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Section 4.6.1）。

(2) 新生児及び乳児

生存出生児は 12 例であった。全 12 例が Week 4 の追跡調査来院を完了した。このうち 10 例（83.3%）が Week 24 の追跡調査来院を完了し，6 例（50.0%）が Week 48 の追跡調査来院を完了し，5 例（41.7%）が Week 96 の追跡調査来院を完了した。データカットオフ時点で，5 例（41.7%）の新生児及び乳児が試験を完了し，6 例（50.0%）が試験継続中であり，1 例（8.3%）の新生児が試験を早期に中止した（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/TSIDS02b）。

2.7.4.1.2.3 健康被験者を対象とした第 1 相試験

第 1 相試験の併合解析集団では，合計 420 例の健康被験者がニポカリマブを投与された。これらの試験におけるニポカリマブの投与期間の中央値（範囲）は 0.1（0～6）週であった。

個々の第 1 相試験の被験者の内訳及び曝露に関する追加情報は，各試験の CSR に示す。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 gMG 患者を対象とした試験

(1) M281-011 試験

FAS［安全性解析対象集団（二重盲検期）と同一］を対象とした人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-8 に示す。人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢の中央値（範囲）は 52.0（20～81）歳，被験者の過半数は女性（62.2%）及び白人（66.8%）であった。

表 2.7.4-8 人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS，M281-011 試験）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Total
Analysis set: Full	98	98	196
Age, years			
N	98	98	196
Mean (SD)	52.7 (15.60)	52.9 (15.49)	52.8 (15.51)
Median	52.0	52.0	52.0
Range	(20; 81)	(20; 81)	(20; 81)
>=18-44	33 (33.7%)	27 (27.6%)	60 (30.6%)
>=45-64	41 (41.8%)	46 (46.9%)	87 (44.4%)
>=65-74	12 (12.2%)	17 (17.3%)	29 (14.8%)
>=75	12 (12.2%)	8 (8.2%)	20 (10.2%)
Sex			
N	98	98	196
Female	56 (57.1%)	66 (67.3%)	122 (62.2%)
Male	42 (42.9%)	32 (32.7%)	74 (37.8%)
Race			
N	98	98	196
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Asian	29 (29.6%)	28 (28.6%)	57 (29.1%)
Black or African American	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.0%)
White	65 (66.3%)	66 (67.3%)	131 (66.8%)
Not reported	3 (3.1%)	2 (2.0%)	5 (2.6%)
Ethnicity			
N	98	98	196
Hispanic or Latino	6 (6.1%)	10 (10.2%)	16 (8.2%)
Not Hispanic or Latino	89 (90.8%)	87 (88.8%)	176 (89.8%)
Not reported	3 (3.1%)	1 (1.0%)	4 (2.0%)
Weight, kg			
N	98	98	196
Mean (SD)	81.9 (22.49)	77.0 (18.19)	79.4 (20.55)
Median	78.6	75.8	77.8
Range	(43; 166)	(41; 140)	(41; 166)
Height, cm			
N	98	98	196
Mean (SD)	167.9 (9.12)	166.2 (9.82)	167.1 (9.49)
Median	168.6	165.0	166.0
Range	(140; 189)	(145; 190)	(140; 190)

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Total
Body mass index, kg/m^2			
N	98	98	196
Mean (SD)	28.8 (6.67)	27.8 (5.88)	28.3 (6.29)
Median	27.5	27.6	27.6
Range	(16; 56)	(16; 52)	(16; 56)
Underweight <18.5	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (1.5%)
Normal 18.5-<25	31 (31.6%)	33 (33.7%)	64 (32.7%)
Overweight 25-<30	25 (25.5%)	31 (31.6%)	56 (28.6%)
Obese >=30	40 (40.8%)	33 (33.7%)	73 (37.2%)

Note: N's for each parameter reflect non-missing values.
[tsidem01a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsidem01a.r] 25MAR2024, 17:41

FAS を対象とした gMG の疾患特性を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSIDEM04a に示す。ベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡が取れており，gMG の管理に関する国際的なガイドライン（Narayanaswami 2021）で評価された試験集団を反映していた。MG-ADL 総スコアのベースラインの平均値（SD）は 9.4（2.37）であり，中等症から重症の疾患であることが示された。QMG 総スコアのベースラインの平均値（SD）は 15.3（4.75）であり，gMG 関連の生活の質に対する有意な影響が示された。治験実施計画書に従い規定された血清自己抗体陽性の被験者の割合は 78.1%であり，抗 AChR 抗体陽性が 68.4%，抗 MuSK 抗体陽性が 8.2%，抗 LRP4 抗体陽性が 1.5%であった。MGFA 臨床分類に基づく MG の重症度は，被験者の大部分でクラス IIIa（40.3%）又は IIIb（21.4%）であった。MG の罹患期間の中央値は 6.0 年であった。MG が最初に確認された年齢の中央値は 43.0 歳であった。

FAS を対象とした安定した gMG 治療［特定の治療に該当する場合，用法，用量，スクリーニング前に必要とされる投与期間を治験実施計画書（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Protocol/Section 5.1.1）に定義］の状況を表 2.7.4-9 に示す。ほとんどの被験者は安定した gMG 治療を受けていた。副腎皮質ステロイドを投与した被験者の割合は，ニポカリマブ群（62.2%）に比べてプラセボ群（71.4%）で高かった。

治験実施計画書に従ったレスキュー治療として，IVIg 及び血漿交換療法が行われた。二重盲検期ではニポカリマブ群で 5 例（5.1%），プラセボ群で 7 例（7.1%），OLE 期では 13 例（6.7%）がレスキュー治療を開始した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSICM05a 及び TSICM05b）。

表 2.7.4-9 安定した gMG 治療（FAS，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Full	98	98
Subjects with 1 or more concomitant medications	97 (99.0%)	95 (96.9%)
ATC Level 2 Standardized medication name		
Other nervous system drugs	83 (84.7%)	78 (79.6%)
Pyridostigmine bromide	65 (66.3%)	62 (63.3%)
Pyridostigmine	9 (9.2%)	16 (16.3%)
Ambenonium chloride	9 (9.2%)	5 (5.1%)
Ambenonium	1 (1.0%)	0
Distigmine	1 (1.0%)	0
Corticosteroids for systemic use	70 (71.4%)	61 (62.2%)
Prednisone	33 (33.7%)	36 (36.7%)
Prednisolone	18 (18.4%)	11 (11.2%)
Methylprednisolone	11 (11.2%)	7 (7.1%)
Prednisone acetate	6 (6.1%)	6 (6.1%)
Deflazacort	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Hydrocortisone butyrate	1 (1.0%)	0
Immunosuppressants	54 (55.1%)	50 (51.0%)
Tacrolimus	6 (6.1%)	17 (17.3%)
Azathioprine	17 (17.3%)	15 (15.3%)
Mycophenolate mofetil	22 (22.4%)	10 (10.2%)
Ciclosporin	8 (8.2%)	7 (7.1%)
Methotrexate	0	1 (1.0%)
Mycophenolate sodium	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Tacrolimus monohydrate	1 (1.0%)	0
Analgesics	0	1 (1.0%)
Cannabis sativa	0	1 (1.0%)

Note: Includes gMG medications started before the first dose of study intervention and continued after the first dose of study intervention.

[tsicm03a.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsicm03a.r] 25MAR2024, 17:41

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者

OLE 期にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を 5.3.5.4.1/TSIDEM01AQ4W に，gMG の疾患特性を 5.3.5.4.1/TSIDEM04AQ4W に示す。

OLE 期にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者は 25 例であった。年齢の中央値（範囲）は 48.0（26～83）歳，被験者の過半数は女性（64.0%）及び白人（88.0%）であった。

MG-ADL 総スコアのベースラインの平均値（SD）は 8.7（3.42），QMG 総スコアの平均値（SD）は 15.2（5.74）であった。血清自己抗体陽性の被験者の割合は 84.0%であり，抗 AChR 抗体陽性が 72.0%，抗 MuSK 抗体陽性が 8.0%，抗 LRP4 抗体陽性が 4.0%であった。MGFA 臨床分類に基づく MG の重症度別の被験者の割合は，クラス IIa が 28.0%，IIb が 8.0%，IIIa が 48.0%，IIIb が 4.0%，IVa が 12.0%であった。MG の罹患期間の中央値は 5.5 年であった。MG が最初に確認された年齢の中央値は 41.0 歳であった。

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

全体として，M281-004 試験及び M281-005 試験の対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は M281-011 試験と類似していたことから，試験間で安全性情報を比較することが可能であった。

M281-004 試験の人口統計学的特性は，人種を除き M281-011 試験と同様であった。白人の割合（92.6%）は M281-011 試験に比べて高かった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 5）。

M281-004 試験のベースライン時の疾患特性は M281-011 試験と同様であった。併合ニポカリマブ群のベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値は 8.0，ベースラインの QMG 総スコアの平均値は 16.5，MG の罹患期間の中央値は 4.0 年であった。全被験者の血清自己抗体は陽性であった（併合ニポカリマブ群では抗 AChR 抗体陽性が 94.4%及び抗 MuSK 抗体陽性が 5.6%，プラセボ群では抗 AChR 抗体陽性が 92.9%及び抗 MuSK 抗体陽性が 7.1%）（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 6）。

M281-005 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を，5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Table 6 に示す。

M281-011 試験の結果（ニポカリマブ投与被験者 96.9%）と同様に，M281-004 試験及び M281-005 試験で安定した gMG 治療を受けていた被験者の割合（M281-004 試験の併合ニポカリマブ群では 100%）は高かった。M281-004 試験で用いた特定の gMG 治療に関する詳細を以下に示す。

- gMG 治療で最も多く使用された併用薬は，抗コリンエステラーゼ薬（併合ニポカリマブ群 90.7%，プラセボ群 85.7%）であり，続いてグルココルチコイド（併合ニポカリマブ群 68.5%，プラセボ群 78.6%）及び非ステロイド性免疫抑制剤（併合ニポカリマブ群 42.6%，プラセボ群 57.1%）であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.7.2）。
- 1 例（1.9%）（併合ニポカリマブ群）は gMG 以外に対して免疫抑制剤（メトトレキサート）を併用した（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.7.1）。

M281-005 試験の前治療薬及び併用薬に関する追加情報を，5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Section 4.5 に示す。

(3) MYG2001 試験

ニポカリマブを投与された 7 例のうち，女性が 6 例（85.7%），アジア人が 4 例（57.1%，いずれも日本人）であった。年齢の中央値（範囲）は 14.0（12～16）歳であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/Table 6）。

7 例全例が gMG に対する併用薬を投与された。内訳は免疫抑制剤が 6 例（85.7%），副腎皮質ステロイドが 5 例（71.4%），その他の神経系薬剤が 3 例（42.9%）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSICM03）。

2.7.4.1.3.2 重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験

妊娠被験者では，ほとんどの被験者が白人であった（92.3%）。年齢の中央値（範囲）は 37.0（28～43）歳であった（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Table 4）。

新生児及び乳児 12 例のうち，4 例（33.3%）が女児，8 例（66.7%）が男児であった。出生時の在胎期間の中央値（範囲）は 36.79（29.29～37.43）週，出生時体重の中央値（範囲）は 2.83

（0.86～4.00） kg であった。出生時身長の中央値（範囲）は 46.0（32.0～57.0） cm，出生時頭囲の中央値（範囲）は 34.40（24.5～36.0） cm であった（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Table 5）。

2.7.4.1.3.3 健康被験者を対象とした試験

全集団での女性の割合は 49.4%であった。被験者の過半数は白人（78.6%）であり，年齢の中央値（範囲）は 34.0（18～64）歳であった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSIDEM01hv）。

2.7.4.2 gMG 患者を対象とした試験での有害事象

(1) M281-011 試験：二重盲検期

二重盲検期の有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-10 有害事象の概要：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

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

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

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

(2) M281-011 試験：OLE 期

OLE 期の有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11 有害事象の概要：OLE 期［安全性解析対象集団（OLE 期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

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

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term
[d] AEs leading to permanent discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG WITHDRAWN.
[e] AEs leading to temporary discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG INTERRUPTED.
[tsfae01o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae01o.r] 25MAR2024, 18:03

2024 年 3 月 31 日のデータカットオフ時点では，OLE 期の有害事象の発現割合は 2023 年 11 月 17 日のデータカットオフ時点と同程度であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1/Table 3）。曝露期間のより長い 2024 年 3 月 31 日のデータカットオフ時点では，2023 年 11 月 17 日のデータカットオフ時点に比べて OLE 期の重篤な有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合がわずかに高かった。2024 年 3 月 31 日データカットオフ及び 2023 年 11 月 17 日データカットオフの OLE 期の重篤な有害事象の発現割合は 21.0%（41/195 例）及び 16.9%（33/195 例），治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は 35.9%（70/195 例）及び 31.3%（61/195 例）であった。2024 年 3 月 31 日のデータカットオフ時点で得られた OLE 期の結果は忍容性は良好であり，新たな安全性上の懸念は見いだされなかった。

2024 年 3 月 31 日のカットオフ以降 2024 年 8 月 23 日のデータカットオフまでに，新たに有害事象が 9 例に，死亡に至った有害事象が 1 例に発現した。2024 年 8 月 23 日データカットオフの OLE 期の有害事象の発現割合は 91.3%（179/196 例），重篤な有害事象の発現割合は 27.6%（54/196 例），治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は 40.8%（80/196 例）であった（5.3.5.1.2/Safety Update Report/Table 7）。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者

OLE 期にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の変更前後の有害事象の概要を表 2.7.4-12 に示す。本表で，ニポカリマブ 15 mg/kg Q2W 投与の被験者の有害事象として，15 mg/kg Q2W 投与期間で発現した有害事象のうち，30 mg/kg Q4W 投与による初回投与までに発現したものを対象とした。なお，ニポカリマブ投与下での有害事象は初回投与後 12 週以内に発現する傾

向がある（2.7.4.2.1.3 参照）。本解析では Q2W 投与で安定した状態で，Q4W 投与に切り替えた際の安全性を評価するため，OLE 期の最初の 3 カ月間に発現した有害事象は除外した。ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与の被験者での有害事象として，再開後の 15 mg/kg Q2W 投与前に発現した有害事象を含めた。

OLE 期に 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者は 25 例であった。これらの被験者での有害事象の発現割合は，15 mg/kg Q2W 投与を受けていた期間に 96.0%（24/25 例），30 mg/kg Q4W 投与を受けていた期間に 76.0%（19/25 例）であり，30 mg/kg Q4W 投与中に有害事象の発現割合が増加することはなかった。

表 2.7.4-12 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の有害事象の概要：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

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

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

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

(3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-13 に示す。

死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-13 有害事象の概要（安全性解析対象集団，M281-004 試験）

Number of Subjects with, n (%)	Placebo q2w (N=14)	Nipocalimab 5 mg/kg q4w (N=14)	Nipocalimab 30 mg/kg q4w (N=13)	Nipocalimab 60 mg/kg Single Dose (N=13)	Nipocalimab 60 mg/kg q2w (N=14)	Nipocalimab Combined (N=54)
Any TEAE	11 (78.6)	12 (85.7)	9 (69.2)	12 (92.3)	12 (85.7)	45 (83.3)
Any TEAE Related to Study agent	1 (7.1)	5 (35.7)	3 (23.1)	6 (46.2)	7 (50.0)	21 (38.9)
Any Treatment-emergent SAE	2 (14.3)	0	1 (7.7)	0	0	1 (1.9)
Any TEAE with CTCAE Grade ≥3	4 (28.6)	0	0	0	0	0
Any Treatment-emergent AESI	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	2 (14.3)	0	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest; CTCAE = Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 5.0; SAE = Serious Adverse Event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Missing CTCAE grades are coded to Grade 3.
Source: M5.3.5.1.1/M281-004 試験/CSR/Table 25

M281-005 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-14 に示す。

なお，M281-005 試験の試験期間は一定ではなく，平均追跡調査期間は 24.3 週であった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg5）。

表 2.7.4-14 有害事象の概要（安全性解析対象集団，M281-005 試験）

	Placebo-Nipocalimab	Nipocalimab-Nipocalimab	All Nipocalimab
Analysis set: Safety	7	30	37
Subjects with 1 or more:			
AEs	4 (57.1%)	18 (60.0%)	22 (59.5%)
Related AEs [a]	2 (28.6%)	10 (33.3%)	12 (32.4%)
AEs leading to death [b]	0	1 (3.3%)	1 (2.7%)
Serious AEs	1 (14.3%)	4 (13.3%)	5 (13.5%)
Related serious AEs	0	1 (3.3%)	1 (2.7%)
AEs leading to discontinuation of study treatment/agent	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or definitely related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
Source: M5.3.5.2.1/M281-005 試験/CSR/Table 10
[TSFAE01.RTF] [JNJ-80202135\M281_005\DBR_FINAL\RE_CSR\PROD\TSFAE01.SAS] 08SEP2021, 04:27

(4) MYG2001 試験

- 実薬投与期：全 7 例で有害事象が発現した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 2）。
- 長期継続投与期：4 例中 3 例（75.0%）で有害事象が発現した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 5）。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) M281-011 試験

1) 二重盲検期

二重盲検期の有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群（81.6%）とプラセボ群（82.7%）で同程度であった。二重盲検期で発現割合が 5%以上の有害事象の要約を表 2.7.4-15 に示す。

表 2.7.4-15 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象の SOC 及び PT 別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	98	98
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.99
Avg exposure (number of administrations)	10.81	10.87
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)	80 (81.6%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	42 (42.9%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	11 (11.2%)
上咽頭炎	10 (10.2%)	9 (9.2%)
上気道感染	8 (8.2%)	6 (6.1%)
尿路感染	0	5 (5.1%)
神経系障害	33 (33.7%)	37 (37.8%)
頭痛	17 (17.3%)	14 (14.3%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	12 (12.2%)
浮動性めまい	1 (1.0%)	5 (5.1%)
胃腸障害	14 (14.3%)	30 (30.6%)
下痢	3 (3.1%)	7 (7.1%)
悪心	2 (2.0%)	5 (5.1%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	27 (27.6%)
筋痙縮	3 (3.1%)	12 (12.2%)
背部痛	5 (5.1%)	8 (8.2%)
四肢痛	3 (3.1%)	5 (5.1%)
関節痛	5 (5.1%)	2 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	24 (24.5%)
末梢性浮腫	0	10 (10.2%)
発熱	1 (1.0%)	7 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.2%)	14 (14.3%)
咳嗽	3 (3.1%)	7 (7.1%)
精神障害	10 (10.2%)	6 (6.1%)
不眠症	2 (2.0%)	5 (5.1%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

[tsfae02d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae02d.r] 25MAR2024, 18:03

発現割合が 5%以上の重症度別の有害事象の要約を表 2.7.4-16 に示す。

二重盲検期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。重症度が高度の有害事象の発現割合は，プラセボ群（12.2%）に比べてニポカリマブ群（4.1%）で低かった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 30）。2 例以上の被験者で報告された高度の有害事象は，プラセボ群の重症筋無力症クリーゼ及び重症筋無力症のみであった。

表 2.7.4-16 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象の SOC，PT 及び重症度別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo				Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w			
		Severity				Severity		
	Total	Mild	Mod	Sev	Total	Mild	Mod	Sev
Analysis set: Safety (DB)	98				98			
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03				22.99			
Avg exposure (number of administrations)	10.81				10.87			
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)				80 (81.6%)			
System organ class Preferred term								
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	26 (26.5%)	12 (12.2%)	3 (3.1%)	42 (42.9%)	29 (29.6%)	10 (10.2%)	3 (3.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	8 (8.2%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	11 (11.2%)	9 (9.2%)	2 (2.0%)	0
上咽頭炎	10 (10.2%)	8 (8.2%)	2 (2.0%)	0	9 (9.2%)	8 (8.2%)	0	1 (1.0%)
上気道感染	8 (8.2%)	6 (6.1%)	2 (2.0%)	0	6 (6.1%)	6 (6.1%)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	5 (5.1%)	3 (3.1%)	2 (2.0%)	0
神経系障害	33 (33.7%)	14 (14.3%)	13 (13.3%)	6 (6.1%)	37 (37.8%)	22 (22.4%)	14 (14.3%)	1 (1.0%)
頭痛	17 (17.3%)	11 (11.2%)	6 (6.1%)	0	14 (14.3%)	11 (11.2%)	3 (3.1%)	0
重症筋無力症	12 (12.2%)	4 (4.1%)	4 (4.1%)	4 (4.1%)	12 (12.2%)	4 (4.1%)	8 (8.2%)	0
浮動性めまい	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	5 (5.1%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)	0
胃腸障害	14 (14.3%)	12 (12.2%)	2 (2.0%)	0	30 (30.6%)	23 (23.5%)	7 (7.1%)	0
下痢	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	0	7 (7.1%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)	0
悪心	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	5 (5.1%)	3 (3.1%)	2 (2.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	15 (15.3%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)	27 (27.6%)	19 (19.4%)	8 (8.2%)	0
筋痙縮	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	12 (12.2%)	9 (9.2%)	3 (3.1%)	0
背部痛	5 (5.1%)	3 (3.1%)	2 (2.0%)	0	8 (8.2%)	6 (6.1%)	2 (2.0%)	0
四肢痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	0	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0	0
関節痛	5 (5.1%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	14 (14.3%)	2 (2.0%)	0	24 (24.5%)	18 (18.4%)	6 (6.1%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	10 (10.2%)	8 (8.2%)	2 (2.0%)	0
発熱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	7 (7.1%)	5 (5.1%)	2 (2.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.2%)	9 (9.2%)	0	0	14 (14.3%)	9 (9.2%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)
咳嗽	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	0	7 (7.1%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)	0
精神障害	10 (10.2%)	7 (7.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	6 (6.1%)	4 (4.1%)	2 (2.0%)	0
不眠症	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	5 (5.1%)	3 (3.1%)	2 (2.0%)	0

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst severity is used. If a subject has missing severity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

modified from [tsfae04d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae04d.r] 25MAR2024, 18:04

二重盲検期では，2023 年 11 月 17 日のデータカットオフ時点で収集されていなかった 9 件の有害事象が 2024 年 3 月 31 日のデータカットオフまでに報告され，また他の 2 件の有害事象はその PT 名が更新された。新規及び更新された 11 件の有害事象を含む SOC 及び PT 別の有害事象の要約を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1/TSFAE03d に示す。2023 年 11 月 17 日から 2024 年 3 月 31 日までの変更を 5.3.5.1.2/Adverse Event Listings Addendum 1/LSFAE17 に示す。11 件の有害事象のうち，重篤，高度，特に注目すべき有害事象又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。したがって，これらがデータベースに追加されても全体的な安全性の結論に影響を及ぼすものではなかった。

これら 11 件の有害事象はプラセボ群の 3 例及びニポカリマブ群の 5 例で報告された。11 件の有害事象には，ニポカリマブ群の 1 例に発現した末梢性浮腫 1 件，プラセボ群の 2 例に発現した尿路感染 2 件が含まれ，発現割合が更新された。更新後の発現割合はデータカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）では，PT の末梢性浮腫がニポカリマブ群 11 例（11.2%），プラセボ群 0 例，尿路感染がニポカリマブ群 5 例（5.1%），プラセボ群 2 例（2.0%）に発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1/TSFAE03d）。

2）OLE 期

OLE 期で発現割合が 5%以上の有害事象の要約を表 2.7.4-17 に示す。

表 2.7.4-17 全ニポカリマブ群で発現割合が 5%以上の有害事象の SOC 及び PT 別の発現例数及び発現割合：OLE 期［安全性解析対象集団（OLE 期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo/ Nipocalimab	Nipocalimab/ Nipocalimab	Nipocalimab (OL)	All Nipocalimab
Analysis set: Safety (OL)	88	88	19	195
Avg duration of follow-up (weeks)	37.13	37.58	83.52	41.85
Avg exposure (number of administrations)	18.32	18.42	36.58	20.14
Subjects with 1 or more AEs	71 (80.7%)	69 (78.4%)	18 (94.7%)	158 (81.0%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	45 (51.1%)	45 (51.1%)	18 (94.7%)	108 (55.4%)
上咽頭炎	11 (12.5%)	10 (11.4%)	2 (10.5%)	23 (11.8%)
上気道感染	9 (10.2%)	9 (10.2%)	5 (26.3%)	23 (11.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (9.1%)	7 (8.0%)	5 (26.3%)	20 (10.3%)
尿路感染	9 (10.2%)	8 (9.1%)	3 (15.8%)	20 (10.3%)
副鼻腔炎	5 (5.7%)	3 (3.4%)	2 (10.5%)	10 (5.1%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (25.0%)	27 (30.7%)	11 (57.9%)	60 (30.8%)
背部痛	4 (4.5%)	9 (10.2%)	1 (5.3%)	14 (7.2%)
筋痙縮	3 (3.4%)	6 (6.8%)	2 (10.5%)	11 (5.6%)
関節痛	4 (4.5%)	4 (4.5%)	2 (10.5%)	10 (5.1%)
四肢痛	2 (2.3%)	4 (4.5%)	4 (21.1%)	10 (5.1%)
神経系障害	24 (27.3%)	19 (21.6%)	7 (36.8%)	50 (25.6%)
重症筋無力症	6 (6.8%)	12 (13.6%)	5 (26.3%)	23 (11.8%)
頭痛	10 (11.4%)	5 (5.7%)	2 (10.5%)	17 (8.7%)
胃腸障害	25 (28.4%)	10 (11.4%)	3 (15.8%)	38 (19.5%)
下痢	5 (5.7%)	2 (2.3%)	3 (15.8%)	10 (5.1%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

[tsfae02o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae02o.r] 25MAR2024, 18:03

OLE 期にニポカリマブを投与された被験者で報告された有害事象のほとんどは，重症度が軽度又は中等度であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE04opart1 及び TSFAE04opart2）。OLE 期には合計 23 例（11.8%）で高度の有害事象が報告された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE08o）。最も多く報告された高度の有害事象は，重症筋無力症（4 例，2.1%）であった。

データカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）の発現割合が 5%以上の有害事象の要約を，5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1/Table 4 に示す。2023 年 11 月 17 日から 2024 年 3 月 31 日までのデータカットオフ時点の変更で，主な有害事象の傾向は変わらなかった。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者

OLE 期にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者での発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.4-18 に示す。

表 2.7.4-18 ニポカリマブ 30 mg/kg を Q4W 投与した被験者での発現割合が 5%以上の有害事象の SOC 及び PT 別の発現例数及び発現割合：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	15 mg/kg Q2W	30 mg/kg Q4W
Analysis set: Q4W Safety Analysis Set	25	25
Avg duration of follow-up (weeks)	18.07	21.01
Avg exposure (number of administrations)	14.64	5.36
Subjects with 1 or more AEs	21 (84.0%)	19 (76.0%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	11 (44.0%)	12 (48.0%)
副鼻腔炎	0	3 (12.0%)
気管支炎	0	2 (8.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	2 (8.0%)
上咽頭炎	3 (12.0%)	2 (8.0%)
上気道感染	2 (8.0%)	1 (4.0%)
尿路感染	2 (8.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (20.0%)	5 (20.0%)
関節痛	2 (8.0%)	1 (4.0%)
背部痛	2 (8.0%)	0
臨床検査	7 (28.0%)	4 (16.0%)
単球数減少	2 (8.0%)	1 (4.0%)
血中コレステロール増加	2 (8.0%)	0
神経系障害	3 (12.0%)	4 (16.0%)
重症筋無力症	2 (8.0%)	4 (16.0%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: For 15 mg/kg Q2W, AEs onset during the first 3 months in open label period were excluded. For 30 mg/kg Q4W, AEs onset prior to the start of subsequent 15 mg/kg Q2W were included.

modified from: [tsfae02q4w.rtf][] 11JUL2024, 04:45

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験及び M281-005 試験での治験薬の用法及び用量，曝露期間及び被験者数の違いを考慮すると，M281-004 試験及び M281-005 試験で認められた主な有害事象の種類及び重症度は，M281-011 試験で認められた主な有害事象とおおむね一致していた。

M281-004 試験：

- 主な有害事象（併合ニポカリマブ群の発現割合が 5%以上）は，下痢，頭痛，上咽頭炎，発疹，背部痛，浮動性めまい，高血圧，筋骨格痛及び末梢性浮腫であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 26）。
- 4 つのニポカリマブ群のいずれも，有害事象全体の発現割合及び PT 別に報告された発現割合に，ニポカリマブの用量及び投与レジメンとの関連性は認められなかった。
- SOC 及び PT 別の有害事象の発現例数を 5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.1.2 に示す。

・ ニポカリマブ群で発現した有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.1.10）。

M281-005 試験：

・ 主な有害事象（全体の発現割合が 5%以上）は，血中免疫グロブリン G 減少，末梢性浮腫，重症筋無力症，上気道感染，頭痛，下痢，悪心，リンパ球数減少，好中球数増加及び関節痛であった（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Table 11）。

・ 大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/TSFAE08_PART2）。

・ SOC 及び PT 別の有害事象の発現例数を 5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/TSFAE02 に示す。

(3) MYG2001 試験

・ 実薬投与期：

  ・ 主な有害事象（2 例以上で報告）は，上咽頭炎（3 例，42.9%）及び COVID-19（2 例，28.6%）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 3）。

  ・ 全ての有害事象の重症度は軽度であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 4）。

・ 長期継続投与期：

  ・ 主な有害事象（2 例以上で報告）は，インフルエンザ（2 例，50.0%）であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 6）。

  ・ 中等度の重症筋無力症 1 例を除き，全ての有害事象の重症度は軽度であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 7）。

2.7.4.2.1.2 治験薬と関連性がある有害事象

(1) M281-011 試験

1) 二重盲検期

二重盲検期の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群で 27.6%（27/98 例），プラセボ群で 26.5%（26/98 例）であった。二重盲検期に 5%以上の被験者で報告された治験薬と関連のある有害事象は，ニポカリマブ群では頭痛及び末梢性浮腫，プラセボ群では頭痛であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE05d）。

2) OLE 期

OLE 期の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，31.3%（61/195 例）であった。OLE 期では各 SOC の大部分の有害事象が治験薬と関連なしと判断された。OLE 期に 2 例以上の被験者で報告された治験薬と関連のある有害事象は，上気道感染（7 例，3.6%），高脂血症（5 例，2.6%），頭痛及び低比重リポ蛋白増加（各 4 例，2.1%），上咽頭炎，気管支炎，疲労，発熱及び発疹（各 3 例，1.5%），尿路感染，肺炎，咽頭炎，帯状疱疹，筋痙縮，関節痛，重症筋無力症，末梢性浮腫，尿中蛋白陽性，血中乳酸脱水素酵素増加，リンパ球数減少，単球数減少，好中球数

増加，血小板数増加，紅斑，脂質異常症及び高コレステロール血症（各 2 例，1.0%）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE05o）。

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は，併合ニポカリマブ群で 38.9%（21/54 例），プラセボ群で 7.1%（1/14 例）であった。併合ニポカリマブ群で 2 例以上に報告された治験薬と関連性のある有害事象は，頭痛（4 例，7.4%），末梢性浮腫，リンパ球数減少及び浮動性めまい（各 2 例，3.7%）であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.1.5）。

M281-005 試験では，治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は，32.4%（12/37 例）［ニポカリマブ／ニポカリマブ群（M281-004 試験及び M281-005 試験いずれもニポカリマブを投与）で 33.3%（10/30 例），プラセボ群／ニポカリマブ群（M281-004 試験でプラセボを投与，M281-005 試験でニポカリマブを投与）で 28.6%（2/7 例）］であった。2 例以上に報告された治験薬と関連性のある有害事象は，血中免疫グロブリン G 減少（5 例，13.5%），リンパ球数減少，好中球数増加及び下痢（各 2 例，5.4%）であった（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/TSFAE07）。

(3) MYG2001 試験

実薬投与期に治験薬と関連のある有害事象は 2 例に報告された。その内訳は傾眠，上腹部痛，下痢，顔面浮腫，血中コレステロール増加，白血球数増加及び高コレステロール血症が各 1 例であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFAE07d）。長期継続投与期では，治験薬と関連のある有害事象として，1 例に下痢，注射部位腫脹，低比重リポ蛋白増加及び鼻閉が報告された（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFAE07o）。

2.7.4.2.1.3 発現時期別有害事象

M281-011 試験の初回発現時期別の有害事象の発現例数及び発現割合を，5.3.5.4.1/TSFAETIM01A 及び TSFAETIM02A に示す。大部分の有害事象は，初回投与後 12 週以内に発現した。

2.7.4.2.2 死亡

gMG 患者を対象とした試験での死亡の要約を表 2.7.4-19 に示す。

表 2.7.4-19 gMG 患者を対象とした試験の死亡

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

Source: Mod5.3.5.1.2/M281-011CSR/Table 28 and Table 31, 表 2.7.4-13, 表 2.7.4-14, Mod5.3.5.2.2/MYG2001CSR Addendum 1/Table 2 and Table 5

(1) M281-011 試験：二重盲検期

二重盲検期に 3 例の死亡が報告され，ニポカリマブ群の 1 例（1.0%）（重症筋無力症クリーゼ）及びプラセボ群の 2 例（2.0%）（心停止及び心筋梗塞）であった。いずれも，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

データカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）の全ての死亡の簡潔な要約を表 2.7.4-20 に示す。

(2) M281-011 試験：OLE 期

OLE 期に 3 例の死亡（高血圧性心疾患，心肺停止，血球貪食性リンパ組織球症）が報告された。このうち，血球貪食性リンパ組織球症は，治験責任医師によりニポカリマブと関連ありと判断された。

データカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）では，新たに 1 例の死亡（心筋梗塞）が報告されたが，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。また，2024 年 8 月 23 日データカットオフまでに更に 1 例の死亡（心不全）が認められ，治験薬との関連なしと判断された。データカットオフ時点（2024 年 8 月 23 日）の全ての死亡の簡潔な要約を表 2.7.4-20 に示す。

(3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-005 試験で 1 例の死亡（神経膠肉腫）が報告された。治験責任医師は死亡とニポカリマブとの関連性を「可能性大（possibly related）」と判断した。本被験者の簡潔な要約を表 2.7.4-20 に示す。

(4) MYG2001 試験

実薬投与期及び長期継続投与期に死亡は報告されなかった。

表 2.7.4-20 gMG 患者を対象とした試験の死亡

Country Study Study Phase Treatment Group	Age[a]	Latency (days) to onset of Fatal AE		MedDRA PTs for Fatal Event	Relevant Medical History[b]	Investigator Causality	Company Causal Assessment/Comment
		First Dose	Most Recent Dose				
United States of America MOM-M281-011 Double-blind Nipocalimab	7[redacted]	78	22	重症筋無力症クリーゼ	合併症：高血圧，慢性腎臓病，糖尿病及び肥満	Not related	本被験者は，重症筋無力症クリーゼ及び多臓器不全に続発する人工呼吸器依存性の急性低酸素血症性呼吸不全のため，死亡した。重症筋無力症クリーゼは，被験者の年齢及び合併症の影響を受けていたと考えられた。
Poland MOM-M281-011 Double-blind Placebo	6[redacted]	150	10	心筋梗塞	合併症：2 型糖尿病，動脈性高血圧，高コレステロール血症[f]及び肥満	Not related	本被験者は，心筋梗塞のため，死亡した。心筋梗塞は，被験者の年齢及び心臓関連の合併症の影響を受けていたと考えられた。
Italy MOM-M281-011 Double-blind Placebo	8[redacted]	1	1	心停止	合併症：高血圧及び脂質異常症	Not related	本被験者は，心停止のため，死亡した。心停止は，被験者の年齢及び心臓関連の合併症の影響を受けていたと考えられた。
United States of America MOM-M281-011 OLE Nipocalimab (OL)	7[redacted]	242	2	心肺停止	合併症：2 型糖尿病（コントロール良好），高コレステロール血症[f]，高血圧	Not related	本被験者は，心肺停止のため，死亡した。心肺停止は，被験者の年齢及び心臓関連の合併症の影響を受けていたと考えられた。
Japan MOM-M281-011 OLE Placebo/ Nipocalimab	6[redacted]	223[i]	0[j] (same day)	血球貪食性リンパ組織球症	合併症：上気道感染，鉄欠乏性貧血及びリンパ浮腫	Related	本被験者は，24 週間のプラセボ投与後にニポカリマブを 4 回投与された後，EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症のため，死亡した。死亡に至った血球貪食性リンパ組織球症は，タクロリムスとプレドニゾロンの併用の影響を受けていると考えられ，これらの薬剤によって本事象が発現しやすくなった可能性がある。また，タクロリムスの使用[g]に伴う EBV 関連リンパ増殖性障害の発現が報告されており，これが本事象の原因の説明となりうる可能性がある。
United States of America MOM-M281-011 OLE Nipocalimab/ Nipocalimab	7[redacted]	334	168	高血圧性心疾患	既往：心臓アブレーション及び元喫煙者（期間不特定） 合併症：心房細動，冠動脈硬化症，軽度の冠動脈疾患，糖尿病，高血圧（家族歴あり），高脂血症[h]，反応性気道疾患，一過性脳虚血発作及び大動脈瘤	Not related	本被験者は，高血圧性心疾患のため，死亡した。高血圧性心疾患は，被験者の年齢並びに心臓関連の既往及び合併症の影響を受けていたと考えられた。

Country Study Study Phase Treatment Group	Age[a]	Latency (days) to onset of Fatal AE		MedDRA PTs for Fatal Event	Relevant Medical History[b]	Investigator Causality	Company Causal Assessment/Comment
		First Dose	Most Recent Dose				
United States of America MOM-M281-011 OLE Placebo/ Nipocalimab	8[redacted]	940	17	心筋梗塞	既往：軽度の心筋梗塞，慢性狭心症，心不全，心臓ステント・ウォッチマン・ペースメーカー，非持続性心室性頻脈及び元喫煙者 合併症：冠動脈疾患，狭心症，末梢心血管疾患，心房細動，高血圧，高脂血症[h]，糖尿病及びアルコール摂取	Not related	本被験者は，心筋梗塞のため，死亡した。心筋梗塞は，被験者の年齢並びに心臓関連の既往及び合併症の影響を受けていたと考えられた。
Czech Republic MOM-M281-011 OLE Nipocalimab / Nipocalimab	7[redacted]	421	1	心不全	既往：左腸骨静脈の深部静脈血栓症，左脚の丹毒，SARS-CoV-2 感染 合併症：腎下大動脈瘤，無症候性細菌尿，良性前立腺肥大，糖尿病，高血圧，不完全右脚ブロック，虚血性心疾患，重症筋無力症，正球性正色素性貧血，白衣高血圧	Not related	本被験者には，Day 422（OLE 期 Week 36 のニポカリマブ投与の 1 日後）に心不全が発現した。当該被験者はトイレで意識不明の状態で発見され，呼吸停止及び心停止が認められ，便には血液が認められた。蘇生措置が行われたが成功せず，心不全により死亡した。本事象発現の前日は，症状の訴えは特になかった。治験責任医師は治験薬との関連をなしと判断した。
United States of America MOM-M281-005 OLE Nipocalimab	5[redacted]	146[c] 33[d]	82[c] 33[d]	神経膠肉腫	既往：胸腺腫及び元喫煙者（期間不特定）	Possibly Related	本被験者は，ニポカリマブの投与開始から 146 日後に神経膠肉腫と診断され，ニポカリマブの最終投与から 33 日後に神経膠肉腫のため，死亡した。死亡に至った神経膠肉腫は，メトトレキサートの併用[k]の影響を受けていたと考えられた。本事象の発現時期は文献（Stensjøen[e]）に記載されている神経膠芽細胞腫の発現までの期間（中央値：330 日）と一致しない。潜伏期間が不確実であること，ニポカリマブが血液脳関門を通過する可能性は低いことを考慮すると，本事象とニポカリマブとの関連性は低いと考えられた。

Key: AE=Adverse Event; EBV=Epstein-Barr Virus; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory activities; OLE=Open Label Extension; PT=Preferred Term.
a: Age at time of enrollment
b: See narratives for full details of niopocalimab dosing, concomitant medications, and medical history.
c: During MOM-M281-004 Study.
d: During MOM-M281-005 Study.
e: Stensjøen 2018
f: This subject had hypercholesterolemia prior to the start of nipocalimab, which did not worsen during the study.
g: Advagraf (tacrolimus) Summary of Product Characteristics, Leiden, Netherlands; Astellas Pharma Europe B.V.
h: These subjects had hyperlipidemia prior to the start of nipocalimab, which did not worsen during the study.

Country Study Study Phase Treatment Group	Age[a]	Latency (days) to onset of Fatal AE		MedDRA PTs for Fatal Event	Relevant Medical History[b]	Investigator Causality	Company Causal Assessment/Comment
		First Dose	Most Recent Dose				

i: Subject received placebo for 24 weeks prior to treatment with nipocalimab for 8 weeks in the OLE.
j: Symptoms started on approximately the same date as the most recent dose of nipocalimab in the OLE. EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis was diagnosed 14 days after the last dose of nipocalimab.
k: Methotrexate tablets United States Prescribing Information, [redacted].

Confidential

2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象

gMG 患者を対象とした試験の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-21 に示す。

表 2.7.4-21 gMG 患者を対象とした試験の重篤な有害事象

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

Source: Mod5.3.5.1.2/M281-011CSR/Table 28 and Table 31, 表 2.7.4-13, 表 2.7.4-14, Mod5.3.5.2.2/MYG2001CSR Addendum 1/Table 2 and Table 5

各試験（M281-011 試験，M281-004 試験及び M281-005 試験）の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-付録-2 に示す。

(1) M281-011 試験

1) 二重盲検期

二重盲検期では，重篤な有害事象がニポカリマブ群の 9 例（9.2%）及びプラセボ群の 14 例（14.3%）に発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 33）。

- 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）は以下のとおりであった。
  - 重症筋無力症［ニポカリマブ群 3 例（3.1%），プラセボ群 4 例（4.1%）］
  - 重症筋無力症クリーゼ［ニポカリマブ群 1 例（1.0%），プラセボ群 2 例（2.0%）］。なお，ニポカリマブ群の 1 例には複数の重篤な有害事象が発現し，当該被験者は重症筋無力症クリーゼにより死亡した（2.7.4.2.2 項及び表 2.7.4-20 参照）。
  - 肺炎［ニポカリマブ群 2 例（2.0%），プラセボ群 0 例］
- その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

- ニポカリマブ群 1 例（耳帯状疱疹）及びプラセボ群 1 例（虫垂炎）で，重篤な有害事象が発現し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE07d）。
- SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群（3.1%，3 例）とプラセボ群（4.1%，4 例）で同程度であった。

2) OLE 期

OLE 期では，重篤な有害事象が 33 例（16.9%）に発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 34）。主な重篤な有害事象（2 例以上に発現）は，重症筋無力症（9 例，4.6%），敗血症（3 例，1.5%），並びに重症筋無力症クリーゼ，肺炎，気胸及び肺塞栓症（各 2 例，1.0%）であった。治験責任医師によりニポカリマブと関連ありと判断された重篤な有害事象は，4 例（肺炎 2 例，蜂巣炎及び血球貪食性リンパ組織球症各 1 例）に発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE07o）。血球貪食性リンパ組織球症を発現した 1 例は死亡に至った（2.7.4.2.2 項及び表 2.7.4-20 参照）。

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，重篤な有害事象はニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 群の 1 例（7.7%）に筋骨格痛が，プラセボ群の 2 例（14.3%）に虚血性脳卒中及び重症筋無力症（各 1 例）が発現した。これらの重篤な有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬と関連性はなしと判断された（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 27 及び Listing 16.2.7.2）。

M281-005 試験では，重篤な有害事象は 5 例（13.5%，重症筋無力症 2 例，コロナウイルス感染，COVID-19 肺炎及び神経膠肉腫各 1 例）に発現した（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/LSFAE02）。神経膠肉腫の 1 例は死亡に至り，治験責任医師によりニポカリマブと関連性ありと判断された（2.7.4.2.2 項及び表 2.7.4-20 参照）。

(3) MYG2001 試験

実薬投与期及び長期継続投与期に重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

gMG 患者を対象とした試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4-22 に示す。

表 2.7.4-22 gMG 患者を対象とした試験での治験薬の投与中止に至った有害事象

Study Phase/Period	Treatment	N	Participants with at least 1 AE leading to discontinuation of treatment
MOM-M281-011			
Double-blind Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	98	5 (5.1%)
	Placebo:	98	7 (7.1%)
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w:	195	8 (4.1%)
MOM-M281-004			
Double-blind Period	Nipocalimab 5 mg/kg q4w:	14	0
	Nipocalimab 30 mg/kg q4w:	13	0
	Nipocalimab 60 mg/kg Single Dose:	13	0
	Nipocalimab 60 mg/kg q2w:	14	0
	Combined nipocalimab:	54	0
	Placebo:	14	2 (14.3%)
MOM-M281-005			
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 30 mg/kg q4w for 8 weeks, 30 mg/kg q2w or q4w or 60 mg/kg q2w or q4w, thereafter:	37	0
80202135MYG2001			
Active Treatment Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	7	0
Long-term Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w or 30 mg/kg q4w:	4	0

Source: Mod5.3.5.1.2/M281-011CSR/Table 28 and Table 31, 表 2.7.4-13, 表 2.7.4-14, Mod5.3.5.2.2/MYG2001CSR Addendum 1/Table 2 and Table 5

(1) M281-011 試験

1) 二重盲検期

二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群（5.1%，5 例）とプラセボ群（7.1%，7 例）で同程度であった。いずれかの投与群の 2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象は，重症筋無力症（各投与群 2 例，2.0%）のみであった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 35）。

2) OLE 期

OLE 期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.1%（8 例）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 36）。2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象は，重症筋無力症（2 例，1.0%）のみであった。

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，併合ニポカリマブ群で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。プラセボ群の 2 例（14.3%）に，投与中止に至った有害事象（重症筋無力症）が発現した（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 28）。

M281-005 試験では，投与中止に至った有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-14）。

(3) MYG2001 試験

実薬投与期又は長期継続投与期に投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.5.1 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-付録-1 に示す。なお，M281-004 試験及び M281-005 試験の特に注目すべき有害事象の定義は，M281-011 試験及び MYG2001 試験とは異なっていた。特に注目すべき有害事象としての感染症（以下，「感染症」）の定義は，M281-011 試験及び MYG2001 試験では重度又は抗感染症薬の IV 投与又は手術若しくは侵襲的介入を必要とする感染症，M281-004 試験及び M281-005 試験では CTCAE で Grade 3 以上の感染症とした。

特に注目すべき有害事象を発現した被験者の一覧を，5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE04d（M281-011 試験二重盲検期），5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE04o（M281-011 試験 OLE 期）及び 5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE05（M281-004 試験及び M281-005 試験）に示す。MYG2001 試験では特に注目すべき有害事象の発現は認められなかった。

M281-011 試験の特に注目すべき有害事象（「感染症」，低アルブミン血症）を表 2.7.4-23（二重盲検期）及び表 2.7.4-24（OLE 期）に示す。

表 2.7.4-23 特に注目すべき有害事象（「感染症」，低アルブミン血症）の PT 別の要約：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	98	98
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.99
Avg exposure (number of administrations)	10.81	10.87
Subjects with 1 or more AESIs	4 (4.1%)	3 (3.1%)
Special interest category Preferred term		
Infections	4 (4.1%)	3 (3.1%)
肺炎	0	3 (3.1%)
細菌性肺炎	0	1 (1.0%)
虫垂炎	1 (1.0%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.0%)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.0%)	0
敗血症	1 (1.0%)	0
Hypoalbuminaemia	0	0

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

[tsfae11d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae11d.r] 25MAR2024, 18:03

表 2.7.4-24 特に注目すべき有害事象（「感染症」，低アルブミン血症）の PT 別の要約：OLE 期［安全性解析対象集団（OLE 期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo/ Nipocalimab	Nipocalimab/ Nipocalimab	Nipocalimab (OL)	All Nipocalimab
Analysis set: Safety (OL)	88	88	19	195
Avg duration of follow-up (weeks)	37.13	37.58	83.52	41.85
Avg exposure (number of administrations)	18.32	18.42	36.58	20.14
Subjects with 1 or more AESIs	4 (4.5%)	3 (3.4%)	1 (5.3%)	8 (4.1%)
Special interest category Preferred term				
Infections	4 (4.5%)	3 (3.4%)	1 (5.3%)	8 (4.1%)
敗血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (5.3%)	3 (1.5%)
肺炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (1.0%)
蜂巣炎	1 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)
大腸菌性菌血症	0	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)
腎周囲膿瘍	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
尿路感染	0	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)
尿路性敗血症	1 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)
Hypoalbuminaemia	0	0	0	0

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

[tsfae11o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae11o.r] 25MAR2024, 18:03

(1) 感染症

特に注目すべき有害事象に含めた「感染症」の定義を表 2.7.4-4 に示す。gMG 患者を対象とした試験で認められた「感染症」の要約を表 2.7.4-25 に示す。

表 2.7.4-25 gMG 患者を対象とした試験で認められた「感染症」

Study Phase/Period	Treatment	N	Participants with at least 1 AESI of Infection
MOM-M281-011			
Double-blind Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	98	3 (3.1%)
	Placebo:	98	4 (4.1%)
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w:	195	8 (4.1%)
MOM-M281-004			
Double-blind Period	Nipocalimab 5 mg/kg q4w:	14	0
	Nipocalimab 30 mg/kg q4w:	13	0
	Nipocalimab 60 mg/kg Single Dose:	13	0
	Nipocalimab 60 mg/kg q2w:	14	0
	Combined nipocalimab:	54	0
	Placebo:	14	0
MOM-M281-005			
Open-label Extension Phase	Nipocalimab 30 mg/kg q4w for 8 weeks, 30 mg/kg q2w or q4w or 60 mg/kg q2w or q4w, thereafter:	37	2 (5.4%)
80202135MYG2001			
Active Treatment Phase	Nipocalimab 30 mg/kg loading dose, 15 mg/kg q2w thereafter:	7	0
Long-term Extension Phase	Nipocalimab 15 mg/kg q2w or 30 mg/kg q4w:	4	0

Source: Mod5.3.5.1.2/M281-011 CSR/Table 37 and Table 38, Mod5.3.5.1.1/M281-004 CSR/Section 7.2.2.3.2, Mod5.3.5.2.1/M281-005 CSR/Table 12, Mod5.3.5.2.2/MYG2001 CSR Addendum 1/Section 3.3.6

1) M281-011 試験：二重盲検期

二重盲検期の「感染症」の発現割合は，ニポカリマブ群（3.1%，3 例）とプラセボ群（4.1%，4 例）で同程度であった（表 2.7.4-23）。PT 別に 2 例以上で報告された「感染症」は肺炎のみであり，ニポカリマブ群で 3 例（3.1%）に発現し，プラセボ群では認められなかった。さらに，ニポカリマブ群の 1 例（1.0%）に細菌性肺炎が認められたが，プラセボ群では認められなかった。

- 重篤な「感染症」が 5 例に発現した。その内訳はニポカリマブ群で肺炎が 1 例，肺炎及び細菌性肺炎が同一被験者 1 例の合計 2 例，プラセボ群で虫垂炎，敗血症及びサルモネラ菌性胃腸炎が各 1 例の合計 3 例であった。
- 重症度が高度の「感染症」が 4 例に発現した。その内訳はニポカリマブ群で肺炎及び細菌性肺炎が同一被験者 1 例，プラセボ群で敗血症，COVID-19 及びサルモネラ菌性胃腸炎が各 1 例の合計 3 例であった。
- 投与中止に至った「感染症」が 2 例に発現した。いずれもプラセボ群で，虫垂炎及び敗血症が各 1 例に発現した。

詳細は 5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE04d を参照のこと。

IgG 濃度が 3 g/L 以下の被験者の「感染症」を，IgG 濃度が 3 g/L 超の被験者の「感染症」と比較した追加解析では，「感染症」の重症度又は発現割合に差は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE99mgdb）。

2) M281-011 試験：OLE 期

OLE 期に「感染症」が 8 例（4.1%）に発現した（表 2.7.4-24）。2 例以上で報告された PT は，敗血症（3 例，1.5%）及び肺炎（2 例，1.0%）であった。OLE 期に報告された「感染症」はいずれも重篤であった。また，5 例に重症度が高度の「感染症」が発現した。その内訳は敗血症が 3 例，肺炎，尿路性敗血症，誤嚥性肺炎，腎周囲膿瘍，尿路感染及び大腸菌性菌血症が各 1 例であった（5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE04o）。

OLE 期で IgG 濃度が 3 g/L 以下の被験者の「感染症」を，IgG 濃度が 3 g/L 超の被験者の「感染症」と比較した追加解析では，「感染症」の重症度又は発現割合に差は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE99mgol）。

3) M281-004 試験，M281-005 試験

M281-004 試験では，「感染症」は認められなかった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 7.2.2.3.2）。

M281-005 試験では，「感染症」が 2 例（COVID-19 肺炎及びコロナウイルス感染が各 1 例）に発現した（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Table 12）。いずれの事象も重篤であり，重症度は高度であった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE05）。

4) MYG2001 試験

実薬投与期又は長期継続投与期に，「感染症」は報告されなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Section 3.3.6）。

(2) 低アルブミン血症

（2.7.4.3.1 項参照）

M281-011 試験並びにその他の成人及び小児 gMG 患者を対象とした試験のいずれの試験でも，特に注目すべき有害事象として低アルブミン血症は報告されなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 37，Table 38，5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 7.2.2.3.2，5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Table 12，5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Section 3.3.6）。

これまでに実施された非臨床試験及び臨床試験のいずれでも，ニポカリマブ投与によりアルブミンがわずかに減少したが，投与後に回復した。gMG 患者を対象とした試験ではアルブミン減少が認められたが，臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

M281-011 試験及び M281-004 試験では，治験実施計画書に従い，盲検化への影響を最小限に抑えるため，アルブミン値を治験実施医療機関及び治験依頼者に対して盲検化した。M281-011 試験では，血清中濃度が事前に設定した閾値（20 g/L 未満）を下回った場合，治験実施医療機関及び治験依頼者に通知することとした。二重盲検期に，この閾値を下回った被験者はいなかった。

- M281-011 試験の二重盲検期
  - ニポカリマブ群でアルブミン値の減少が認められた（Week 24 のベースラインからの平均変化率は，ニポカリマブ群で-7.2%，プラセボ群で-2.1%）。いずれの投与群でも，アルブミン値が正常値下限（33 g/L）を下回った被験者又は特に注目すべき有害事象として低アルブミン血症が発現した被験者はいなかった。

- 二重盲検期の末梢性浮腫の PT の発現割合は，プラセボ群（0%）に比べてニポカリマブ群（10.2%）で高かった（2.7.4.2.1.1(1)項参照）。末梢性浮腫の PT が発現したいずれの被験者でも試験期間中のアルブミン値は正常であった。

- M281-011 試験の OLE 期で，アルブミン値のベースラインからの平均変化率は，二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者で認められた変化率と同程度であった。
- M281-004 試験では，ベースライン後のアルブミン値が 20 g/L 未満の被験者はいなかった。
- M281-005 試験では，ベースライン後の値を 1 つ以上有する 36 例中 2 例（5.6%）に，ベースライン時の正常範囲内からベースライン後の来院時に正常下限（35 g/L）未満への変化が認められたが，アルブミン値は全ての被験者で 20 g/L 以上を維持した。
- MYG2001 試験の実薬投与期及び長期継続投与期では，ベースライン後のアルブミン値が 20 g/L 未満の被験者は認められず，アルブミン値にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。アルブミン値が正常値下限を下回った被験者はいなかった。

2.7.4.2.5.2 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な有害事象の定義は表 2.7.4-付録-1 に示すとおりであり，以下の事象が該当する。

- 注入に伴う反応（IRR），注入部位反応（ISR），アナフィラキシー反応，血清病様反応及び過敏症反応：ニポカリマブを含む mAb の投与は治療薬に対する抗体の発現を伴う可能性があり，治療タンパク質に対する抗体を発現した被験者ではこれらの事象が発現する可能性が高い。
- 脂質増加及び MACE：FcRn 阻害薬の同じ薬理学的分類の別の治験薬で，総コレステロール及び LDL の増加が報告されている。また，原因を問わず，総コレステロール及び LDL の慢性的な増加は心血管疾患のリスク増加と関連している。
- 潜伏ウイルスの活性化及び日和見感染に関連する可能性のある事象：ニポカリマブにより血清中 IgG 濃度が低下し，理論的には感染リスクの増加又は潜伏ウイルスの活性化に至る可能性がある。
- MG：gMG の自然経過から，MG の悪化を臨床的に重要な有害事象に含めた。
- 自殺念慮又は自殺行動及び乱用に関連する可能性のある事象：ニポカリマブの非臨床試験及び臨床試験では，中枢神経系への影響は認められなかった。しかし，規制当局の勧告に従い，神経学的適応症を対象とした薬剤又は生物学的製剤の開発に関わる全ての臨床試験で，自殺リスク及び乱用に関連する可能性のある事象を評価する必要があると考えられた。なお，乱用に関連する可能性のある事象は 2.7.4.6.6 項に要約した。
- グルココルチコイド毒性に関連する可能性のある事象：gMG 患者は副腎皮質ステロイドが投与される可能性がある。

これらの臨床的に重要な有害事象を，M281-011 試験の CSR（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d 及び TSFAEOTH11o），MYG2001 試験の CSR（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR

Addendum 1/TSFAE09d 及び Table 8）並びに ISS（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg4 及び Appendix TSFAEOTH11mg5）に示す。

M281-004 試験及び M281-005 試験では，臨床的に重要な有害事象を，安全性併合解析の SAP（5.3.5.3.1/ISS/SAP）に記載した第 3 相試験の定義に基づき評価した。

(1) 注入に伴う反応（IRR）及び注入部位反応（ISR）

1) M281-011 試験：二重盲検期

- 注入に伴う反応（IRR）：二重盲検期の IRR の発現割合は，ニポカリマブ群（10.2%，10 例）とプラセボ群（11.2%，11 例）で同程度であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された IRR は，頭痛のみであった［ニポカリマブ群 3 例（3.1%），プラセボ群 7 例（7.1%）］。データカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）では，最初の 4 回の投与（投与開始から 5 回目投与前の 8 週間）のうち 1 回以上の投与後に IRR が，14 例（6.8%）に発現した。IRR の発現割合は投与継続に伴い低下した［次の 8 週間の投与期間（5 回目投与後から 9 回目投与前）で 3 例（1.5%）］（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEINFZ）。
- 注入部位反応（ISR）：二重盲検期に ISR が，ニポカリマブ群の 2 例（2.0%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）に発現した。2 例以上に発現した ISR はなかった。

2) M281-011 試験：OLE 期

- IRR：OLE 期に IRR が 9 例（4.6%）に発現した。2 例以上で報告された IRR は，紅斑及び疲労のみであった（各 2 例，1.0%）（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o）。
- ISR：OLE 期に ISR が 7 例（3.6%）に発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o）。2 例以上に発現した ISR はなかった。

3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験：

- IRR が，併合ニポカリマブ群の 4 例（7.4%）で報告されたが，プラセボ群では報告されなかった。頭痛が 2 例（5 mg/kg Q4W 群及び 60 mg/kg Q2W 群の各 1 例）に発現した。5 mg/kg Q4W 群の 1 例に嘔吐が 5 件，悪心が 4 件発現した。浮動性めまいが 30 mg/kg Q4W 群の 1 例に発現した。IRR とニポカリマブの用量との間に明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg4 及び Appendix LSFAE06）。
- ISR（注入部位疼痛）が，ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群の 1 例（1.9%）に発現した。

M281-005 試験：

- M281-005 試験では，IRR 及び ISR の発現はなかった。

4) MYG2001 試験

実薬投与期に IRR 又は ISR は認められなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFAE09d）。

長期継続投与期に，ISR（注射部位腫脹）が 1 例（25.0%）に報告された。IRR は認められなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 8）。

(2) アナフィラキシー反応，血清病様反応，及びその他の過敏症反応

1) M281-011 試験：二重盲検期

二重盲検期にアナフィラキシー反応は，ニポカリマブ群では認められなかったが，プラセボ群では 1 例（1.0%）で冠動脈造影時に静脈内造影剤に対するアナフィラキシー反応（アナフィラキシーショック）が認められた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。プラセボ群の本事象は重篤で，高度であった（5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE10d）。

血清病様反応は認められなかった。

過敏症反応の発現割合は，ニポカリマブ群（8.2%，8 例）とプラセボ群（7.1%，7 例）で同程度であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した過敏症反応は，蕁麻疹［ニポカリマブ群 2 例（2.0%），プラセボ群 0 例］及び発疹［ニポカリマブ群 1 例（1.0%），プラセボ群 3 例（3.1%）］であった。

2) M281-011 試験：OLE 期

OLE 期にアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。

過敏症反応が，22 例（11.3%）に発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o）。最も多く報告された過敏症反応は蕁麻疹（5 例，2.6%）であった。OLE 期に認められた過敏症反応はいずれも非重篤であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o 及び Adverse event listings/LSFAE02o）。

3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験及び M281-005 試験では，アナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。

M281-004 試験では，併合ニポカリマブ群の 5 例（9.3%）に過敏症反応が発現した。その内訳は発疹が 4 例（60 mg/kg Q2W 群 3 例，5 mg/kg Q4W 群 1 例），アレルギー性皮膚炎が 60 mg/kg 単回群の 1 例，紅斑性皮疹が 60 mg/kg Q2W 群の 1 例であった。プラセボ群では 1 例（7.1%）に過敏症反応（顔面腫脹）が発現した（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg4 及び Appendix LSFAE08）。

M281-005 試験では，過敏症反応（斑状丘疹状皮疹）が 1 例（2.7%）に発現した（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg5 及び Appendix LSFAE08）。

M281-004 試験及び M281-005 試験で認められた過敏症反応のうち，重篤，高度及び投与中止に至ったものはなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE08）。

4) MYG2001 試験

アナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。

実薬投与期では，過敏症反応（顔面浮腫）が 1 例（14.3%）に発現した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFAE09d）。

長期継続投与期では，過敏症反応（発疹）が 1 例（25.0%）に発現した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 8）。

(3) 脂質増加

1) M281-011 試験：二重盲検期

治験実施計画書に従い，二重盲検期は，脂質値が事前に設定した閾値［Friedewald 式により算出した LDL が 190 mg/dL（4.9 mmol/L）以上又はトリグリセリドが 500 mg/dL（5.65 mmol/L）超］に該当した場合を除き，盲検化への影響を最小限に抑えるために，実施医療機関及び治験依頼者に対して脂質値を盲検化した。このため，治験責任医師が報告した脂質値に関連する有害事象（脂質異常症又は高脂血症など）の発現割合は，臨床検査値の変化を完全には反映していない可能性がある。

二重盲検期に脂質増加に関連する有害事象は，ニポカリマブ群の 3 例（3.1%）及びプラセボ群の 3 例（3.1%）で報告された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。ニポカリマブ群で報告された脂質増加に関連する有害事象のうち，重篤，高度及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった（5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE16d）。

2) M281-011 試験：OLE 期

治験実施計画書に従い，脂質値は OLE 期に治験実施医療機関及び治験依頼者に対して非盲検化された。

OLE 期に 17 例（8.7%）に脂質増加に関連する有害事象が発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o）。最も多く報告された PT は高脂血症（7 例，3.6%）であり，次いで低比重リポ蛋白増加（5 例，2.6%）並びに脂質異常症及び高コレステロール血症（各 3 例，1.5%）であった。

OLE 期に発現した脂質増加に関連する有害事象で，重篤，高度及び投与中止に至ったものはなかった（5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE16o）。

OLE 期に，EAC によって MACE と判定された事象が高齢被験者 3 例に 4 件認められた（2.7.4.2.5.2(4)項参照）。これらの被験者に LDL の著しい異常値は認められなかった。

3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験及び M281-005 試験では，脂質値を盲検化しなかった。

M281-004 試験及び M281-005 試験では，脂質増加に関連する有害事象は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE13）。

4) MYG2001 試験

MYG2001 試験では，脂質値を盲検化しなかった。

実薬投与期に，脂質増加に関連する有害事象（血中コレステロール増加及び高コレステロール血症，各 1 例［14.3%］）が 2 例（28.6%）に発現した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFAE09d）。長期継続投与期に，低比重リポ蛋白増加が 1 例（25.0%）に発現した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 8）。

(4) MACE

潜在的な MACE は，2.7.4.1.1.2(2)項に記載したとおり，ニポカリマブの臨床試験に組み入れた被験者の継続的な安全性を確保するために EAC が評価した（2.7.4.2.5.2 項冒頭を参照）。EAC により判定された MACE を発現した被験者の一覧を，M281-011 試験では 5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFMACE01 に，M281-004 試験及び M281-005 試験では 5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFMACE01 に示す。なお，これらの一覧には，PT（以下にも要約）及び判定された MACE の種類及びサブタイプの両方を示した。

1) M281-011 試験：二重盲検期

ニポカリマブ群で MACE と判定された事象はなかった。プラセボ群では，3 例に発現した 3 件の事象（PT：心停止，心筋梗塞及び心筋虚血）が MACE と判定された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。3 件の MACE のうち 2 件（PT：心停止及び心筋梗塞）は死亡に至った（2.7.4.2.2 項及び表 2.7.4-20 参照）。

2) M281-011 試験：OLE 期

3 例に発現した 4 件の事象が MACE と判定された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o）。3 例（男性 2 例，女性 1 例）は併存疾患（心房細動 2 例，高血圧 3 例，2 型糖尿病 1 例，冠動脈疾患 1 例）を有する高齢者（平均年齢：78 歳）であった。MACE を発現した被験者のうち，LDL の著しい異常値（LDL が 4.1 mmol/L 以上）が認められた被験者はいなかった。このうち 2 例に死亡に至った MACE（PT：心肺停止及び高血圧性心疾患）が発現した（2.7.4.2.2 項及び表 2.7.4-20 参照）。

これらの被験者の脂質プロファイルを含む一覧を 5.3.5.1.2/Listing of Individual Laboratory Measurements/LSFLAB04 に示す。

3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，併合ニポカリマブ群で MACE と判定された事象は認められなかった。プラセボ群の 1 例に MACE と判定された事象（PT：虚血性脳卒中）が発現した（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFMACE01）。

M281-005 試験では，MACE と判定された事象はなかった。

4) MYG2001 試験

実薬投与期及び長期継続投与期に MACE と判定された事象はなかった。

(5) 潜伏ウイルスの活性化

1) M281-011 試験：二重盲検期

潜伏ウイルスの活性化の発現割合は，プラセボ群（2.0%，2 例）に比べてニポカリマブ群（6.1%，6 例）で高かった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された PT は，単純ヘルペス［ニポカリマブ群 2 例（2.0%），プラセボ群 0 例］，帯状疱疹［ニポカリマブ群 2 例（2.0%），プラセボ群 0 例］及び口腔ヘルペス［ニポカリマブ群 1 例（1.0%），プラセボ群 2 例（2.0%）］であった。

ニポカリマブ群で認められた耳帯状疱疹 1 件は重篤かつ高度であった。その他の事象は非重篤で，軽度又は中等度であった（5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE14d）。

治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

2) M281-011 試験：OLE 期

潜伏ウイルスの活性化は計 10 例（5.1%）に発現した。2 例以上で報告された事象は，口腔ヘルペス（4 例，2.1%）及び帯状疱疹（3 例，1.5%）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o 及び Adverse Event Listings/LSFAE14o）。

3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験で，帯状疱疹が併合ニポカリマブ群の 2 例（5 mg/kg Q4W 群 1 例，60 mg/kg Q2W 群 1 例）に認められた。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg4 及び Appendix LSFAE14）。

M281-005 試験で，潜伏ウイルスの活性化（帯状疱疹及び口腔ヘルペス，各 1 例）が 2 例に発現した。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg5 及び Appendix LSFAE14）。

4) MYG2001 試験

潜伏ウイルスの活性化は認められなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFAE09d 及び Table 8）。

(6) 日和見感染

M281-011 試験の二重盲検期では，ニポカリマブ群の 1 例（1.0%）に重篤で高度の耳帯状疱疹が発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d 及び Adverse Event Listings/LSFAE09d）（2.7.4.2.5.2(5)項参照）。

M281-011 試験の OLE 期では，ヘルペス眼感染が 1 例（0.5%）に発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o）。本事象は非重篤で，軽度であった（5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE09o）。

いずれの事象も投与中止には至らなかった。また，内臓，播種性又は多神経分節性の帯状疱疹の報告はなかった。

M281-004 試験，M281-005 試験及び MYG2001 試験では，日和見感染は報告されなかった。

(7) MG の悪化

1) M281-011 試験：二重盲検期

MG の発現割合は，ニポカリマブ群（12.2%，12 例）とプラセボ群（13.3%，13 例）で同程度であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。PT 別では重症筋無力症（悪化）が，各群 12 例（12.2%）に発現した。重症筋無力症クリーゼが，ニポカリマブ群の 1 例（1.0%）及びプラセボ群の 2 例（2.0%）に発現した。重症筋無力症クリーゼを発現したニポカリマブ群の 1 例は死亡した。詳細については，2.7.4.2.2 項及び表 2.7.4-20 を参照のこと。

- 重篤な MG が 10 例に発現し，その内訳はニポカリマブ群で 4 例［重症筋無力症（悪化）3 例，重症筋無力症クリーゼ 1 例］，プラセボ群で 6 例［重症筋無力症（悪化）4 例，重症筋無力症クリーゼ 2 例］であった。
- 高度の MG が 7 例に発現し，その内訳はニポカリマブ群で 1 例（重症筋無力症クリーゼ），プラセボ群で 6 例［重症筋無力症（悪化）4 例，重症筋無力症クリーゼ 2 例］であった。
- 投与中止に至った MG が 6 例に発現し，その内訳はニポカリマブ群で 3 例［重症筋無力症（悪化）2 例，重症筋無力症クリーゼ 1 例］，プラセボ群で 3 例［重症筋無力症（悪化）2 例，重症筋無力症クリーゼ 1 例）］であった。

詳細は 5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE13d を参照のこと。

2) M281-011 試験：OLE 期

MG が 24 例（12.3%）に発現した。内訳は，重症筋無力症（悪化）が 23 例（11.8%），重症筋無力症クリーゼが 2 例（1.0%）であった。

- 重篤な MG が 10 例［重症筋無力症（悪化）（9 例）及び重症筋無力症クリーゼ（2 例）］に発現した。
- 高度の MG が 5 例［重症筋無力症（悪化）（4 例）及び重症筋無力症クリーゼ（1 例）］に発現した。
- 投与中止に至った MG が 3 例［重症筋無力症（悪化）（2 例）及び重症筋無力症クリーゼ（1 例）］に発現した。

詳細は 5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE13o を参照のこと。

3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験で，重症筋無力症（悪化）がニポカリマブ 5 mg/kg Q4W 群の 1 例（1.9%）に発現した。本事象は非重篤で軽度であり，投与中止には至らなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg4 及び Appendix LSFAE16）。

M281-005 試験で，重症筋無力症（悪化）が 3 例（8.1%）に発現した。このうち 2 例の事象は重篤であり，1 例に認められた重篤な事象は高度であった。投与中止に至った事象は認められなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11mg5 及び Appendix LSFAE16）。

4) MYG2001 試験

実薬投与期に MG が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFAE09d）。

長期継続投与期には，重症筋無力症（悪化）が 1 例（25.0%）に発現した（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/Table 8）。

(8) 自殺念慮又は自殺行動

M281-011 試験の二重盲検期に，ニポカリマブ群で自殺念慮又は自殺行動の報告はなかった。プラセボ群では，1 例（1.0%）で自殺念慮及び自殺企図が報告された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。いずれの事象も重篤であり，自殺企図の事象は高度であった。いずれの事象も投与中止には至らなかった（5.3.5.1.2/Adverse Event Listings/LSFAE11d）。

M281-011 試験の OLE 期，M281-004 試験，M281-005 試験及び MYG2001 試験では，自殺傾向に関する事象は認められなかった。

2.7.4.2.6 個別有害事象の文章による説明

gMG 患者を対象とした試験：

- M281-011 試験の死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象が発現した被験者の叙述は，2023 年 11 月 17 日のデータカットオフ時点までは CSR（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Narrative）に，2024 年 3 月 31 日のデータカットオフ時点までは CSR Addendum 1（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1/Narrative）に，2024 年 8 月 23 日のデータカットオフ時点までは Safety update report に示す。
- M281-004 試験及び M281-005 試験の死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象が発現した被験者の叙述を ISS（5.3.5.3.1/ISS/Narratives Phase2 gMG Studies）に示す。
- MYG2001 試験では，叙述を要する有害事象は認められなかった。

その他の適応症を対象とした第 2 相試験及び健康被験者を対象とした第 1 相試験：

- M281-003 試験並びに健康被験者を対象とした第 1 相試験の叙述はそれぞれの試験の CSR に示す。

2.7.4.3 gMG 患者を対象とした試験での臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 アルブミン

(1) M281-011 試験

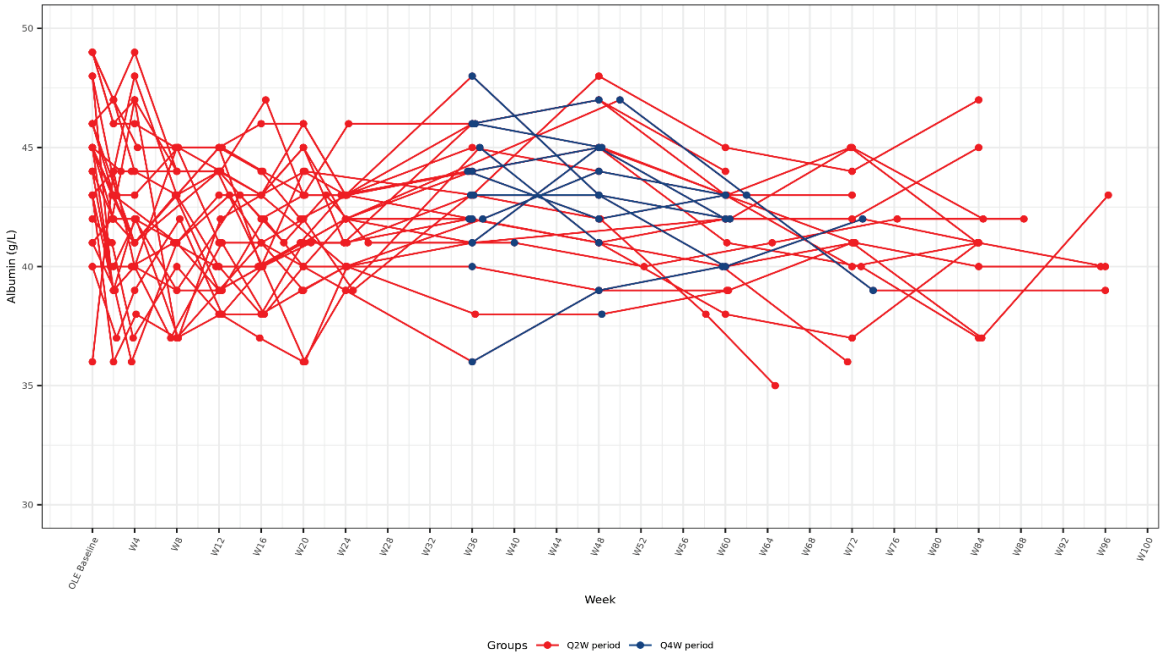
二重盲検期及び OLE 期で，アルブミン値が著しい異常値（20 g/L 未満）を下回った被験者はいなかった。なお，データカットオフ（2023 年 11 月 17 日）時点で，単位を誤って入力したことによりニポカリマブ／ニポカリマブ群（二重盲検期及び OLE 期いずれもニポカリマブを投与）の 1 例でベースライン後のアルブミン値が 20 g/L 未満として集計されたが（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABALB05z），次のデータカットオフ（2024 年 3 月 31 日）までに当該データが修正され，ベースライン後のアルブミン値が 20 g/L 未満に該当する被験者は 0 例となった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR Addendum 1/TSFLABALB05z）。

二重盲検期では，アルブミン値のベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ニポカリマブ群で Week 2 に-8.4（5.27）%，Week 24 に-7.2（5.37）%，プラセボ群で Week 2 に-0.5

（6.29）%，Week 24 に-2.1（7.08）%であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABALB01z）。二重盲検期にアルブミン値が正常値下限未満であった被験者はいなかった。OLE 期のベースラインからの変化率の平均値は，二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者で認められた値と同程度であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABALB01z）。

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者

OLE 期にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者のアルブミン値を図 2.7.4-1 に示す。本図では，30 mg/kg Q4W 投与への変更後を青線で示しており，変更前後での推移は，おおむね同様であった。また，変更後のアルブミン値のベースラインからの変化率は変更前の変化率と比較して小さかったが，変更前後でのアルブミン値の平均値は同程度であった（5.3.5.4.1/TSFLABALB01ZQ4W）。



Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[gsflabalbb01zq4w.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gsflabalbb01zq4w.r] 24OCT2024, 02:44

図 2.7.4-1 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者のアルブミン値の推移：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，ベースライン後のアルブミン値が 20 g/L 未満の被験者はいなかった（5.3.5.1.1/Listing of Individual Laboratory Measurements/Listing 16.2.8.1）。アルブミン値の平均値は，全ての投与群でいずれの評価時点でも正常値範囲内であった。ニポカリマブ 30 mg/kg 以上を投与したとき，アルブミン値の平均値のベースラインからの減少が認められた。Day 57 のアルブミン値のベースラインからの平均変化量は，ニポカリマブ 5 mg/kg Q4W 群，30 mg/kg Q4W

群，60 mg/kg 単回群，60 mg/kg Q2W 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.2，-1.3，-0.8，-8.3 及び-0.3 g/L であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.2.8.1）。

M281-005 試験では，ベースライン後の値が 1 つ以上得られた 36 例中 2 例（5.6%）では，アルブミン値がベースライン時は正常範囲内であったが，ベースライン後には正常下限値（35 g/L）未満に変化した（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/TSFLAB05）。しかし，アルブミン値は全被験者で 20 g/L 以上を維持した（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Section 5.2.3）。

(3) MYG2001 試験

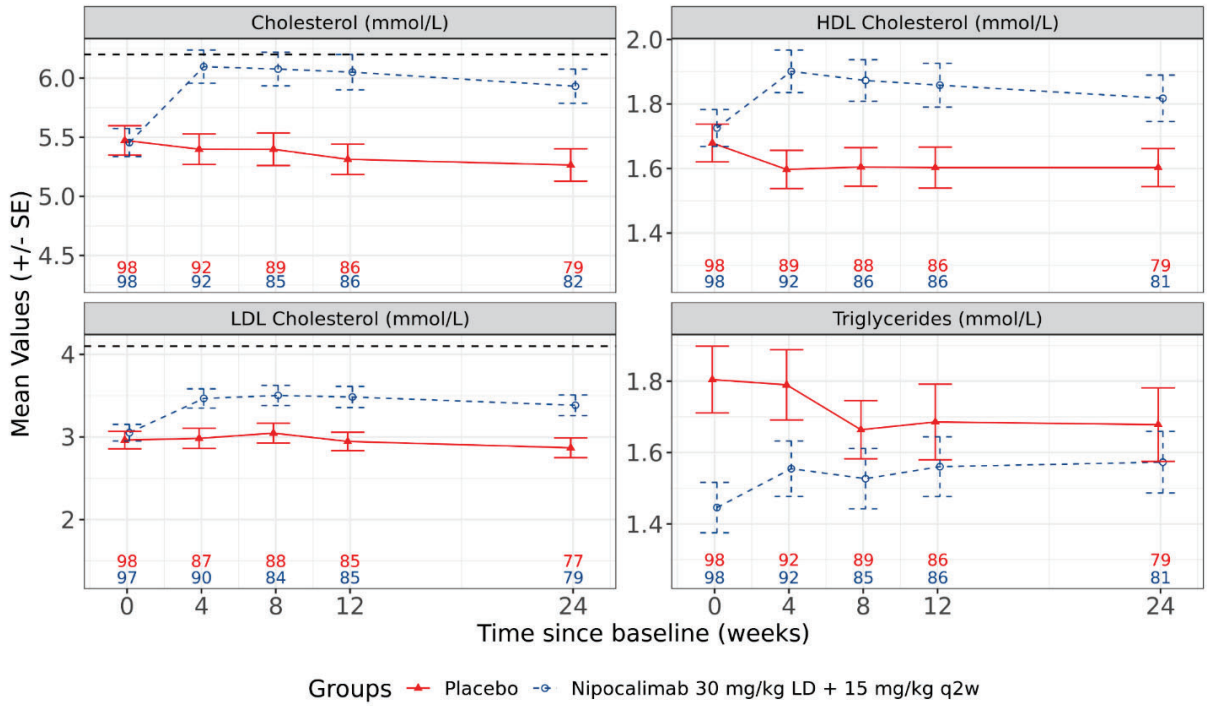
実薬投与期及び長期継続投与期には，ベースライン後のアルブミン値が 20 g/L 未満であった被験者はいなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFLABALB03d 及び TSFLABALB03o）。アルブミン値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。実薬投与期又は長期継続投与期にアルブミン値が，正常値下限を下回った被験者はいなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFLABALB01d 及び TSFLABALB01o）。

2.7.4.3.2 脂質

(1) M281-011 試験

1) 脂質の推移

二重盲検期では，ニポカリマブ投与後，空腹時総コレステロール，HDL 及び LDL が増加した（図 2.7.4-2 参照）。ニポカリマブ群では，ベースラインからの平均値は Week 4 にピークに達し，その後減少し，Week 24 までにプラトーとなった。



Note: Horizontal reference line for cholesterol is at 6.2 mmol/L (approx. 240 mg/dL).
Note: Horizontal reference line for LDL is at 4.1 mmol/L (approx. 160 mg/dL).
[gsflablipaw02d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gsflablipaw02d.r]
28MAR2024, 17:42

図 2.7.4-2 コレステロール，HDL，LDL 及びトリグリセリドの推移，平均値（±SE）：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

Week 4 のベースラインから変化量の平均値（SD）及び変化率の平均値（SD）を以下に示す。

- 総コレステロール
  - ニポカリマブ群で 0.624（0.5489）mmol/L［24.14（21.226）mg/dL］及び 11.9（11.04）%
  - プラセボ群で-0.109（0.6714）mmol/L［-4.22（25.961）mg/dL］及び-1.2（12.03）%
- HDL
  - ニポカリマブ群で 0.178（0.2859）mmol/L［6.89（11.055）mg/dL］及び 10.7（16.02）%
  - プラセボ群で-0.075（0.2601）mmol/L［-2.90（10.057）mg/dL］及び-3.6（12.66）%
- LDL
  - ニポカリマブ群で 0.391（0.4442）mmol/L［15.10（17.178）mg/dL］及び 14.0（16.57）%
  - プラセボ群で 0.028（0.5359）mmol/L［1.07（20.723）mg/dL］及び 2.1（20.51）%

Week 24 のベースラインからの変化量の平均値（SD）及び変化率の平均値（SD）を以下に示す。

・ 総コレステロール

・ ニポカリマブ群で 0.372（0.9086）mmol/L［14.40（35.135）mg/dL］及び 7.8（16.86）%

・ プラセボ群で-0.266（0.6901）mmol/L［-10.30（26.687）mg/dL］及び-4.1（12.30）%

・ HDL

・ ニポカリマブ群で 0.117（0.3419）mmol/L［4.52（13.223）mg/dL］及び 7.0（20.87）%

・ プラセボ群で-0.055（0.2848）mmol/L［-2.13（11.015）mg/dL］及び-1.6（13.84）%

・ LDL

・ ニポカリマブ群で 0.193（0.7422）mmol/L［7.46（28.699）mg/dL］及び 8.3（23.12）%

・ プラセボ群で-0.127（0.4986）mmol/L［-4.92（19.280）mg/dL］及び-3.0（18.56）%

詳細については，5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABCHEM01z 及び TSFLABLIP01z 並びに 5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABLIP01z を参照のこと。

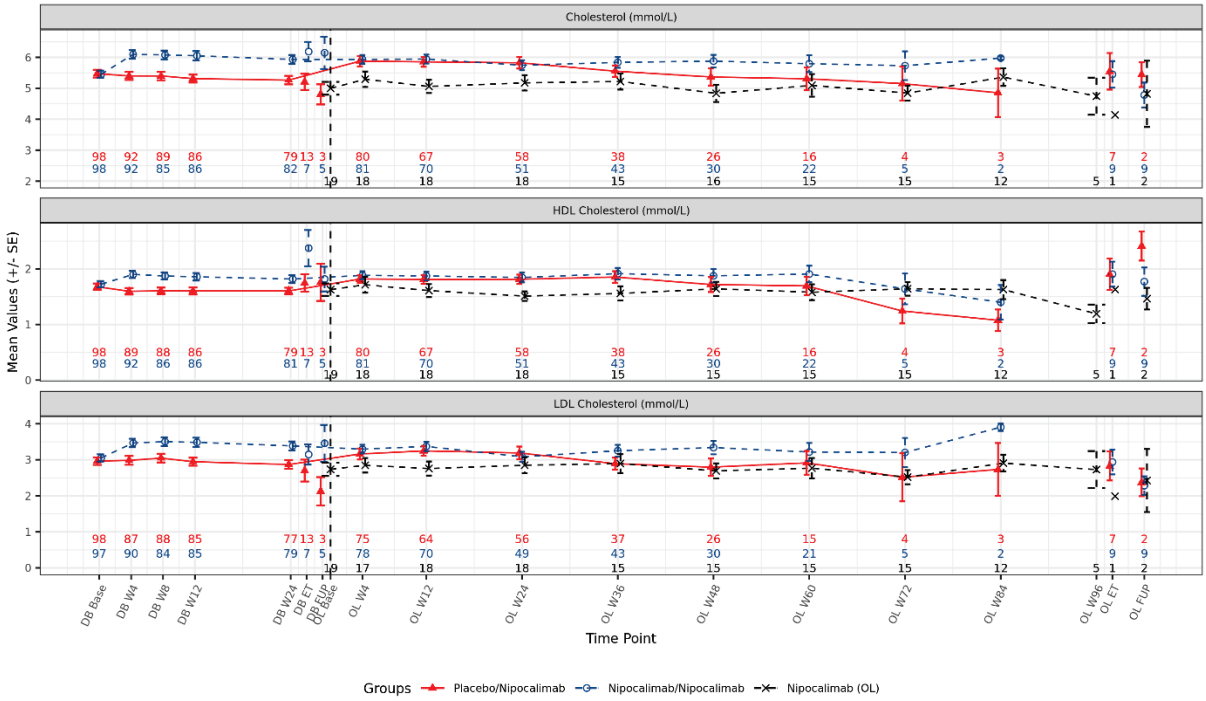
HDL は LDL の増加に伴って増加したため（図 2.7.4-2），ニポカリマブ群の総コレステロール／HDL 比の平均値は 24 週間の二重盲検期をとおして 4 未満を維持し，Week 24 でプラセボ群と同程度であった。総コレステロール／HDL 比の平均値（SD）を以下に示す（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABLIP01z）。

・ ベースライン時に，ニポカリマブ群で 3.4（1.05），プラセボ群で 3.6（1.23）

・ Week 24 に，ニポカリマブ群で 3.6（1.36），プラセボ群で 3.5（1.21）

なお，総コレステロール／HDL 比が 5 未満の場合，心血管イベントのリスクは低いと考えられる（Millán 2009）。詳細については 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/GSFLABLIPE02d 及び TSFLABLIP01z を参照のこと。

OLE 期を含む全期間のコレステロール，HDL 及び LDL の平均値（± SE）の推移を図 2.7.4-3 に示す。OLE 期で，二重盲検期にプラセボ群の被験者はニポカリマブ投与後に同様の変化を示し，二重盲検期にニポカリマブ群の被験者は OLE 期で安定したプラトーを維持した。

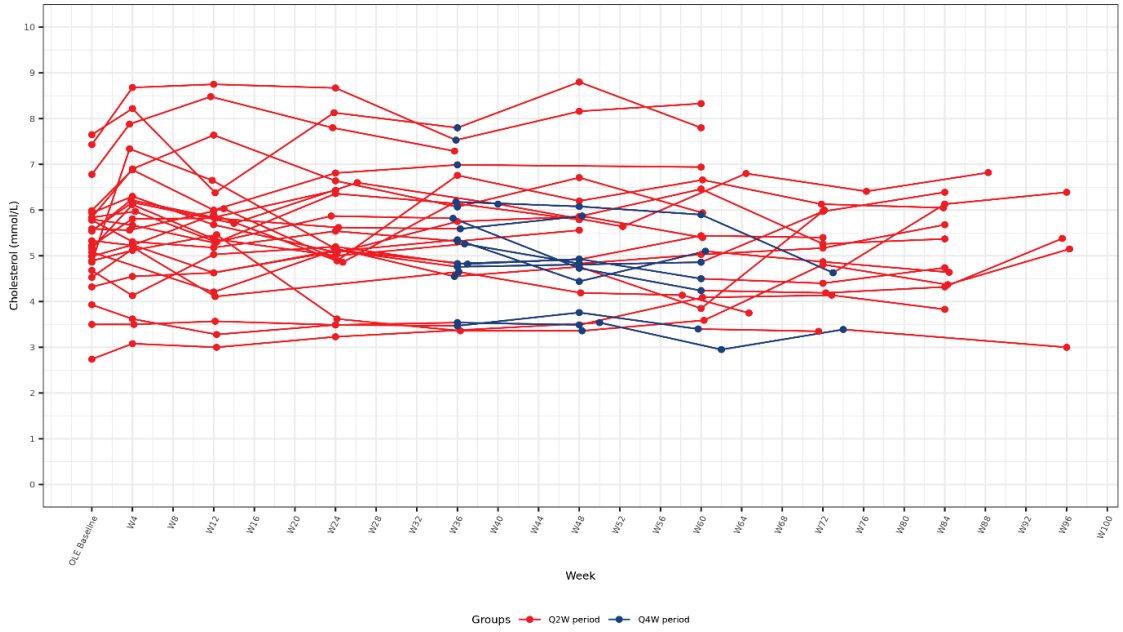


[gsflablipa02z.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gsflablipa02z.r] 28MAR2024, 06:46

図 2.7.4-3 コレステロール，HDL 及び LDL の推移，平均値（±SE）：二重盲検期及び OLE 期（安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者

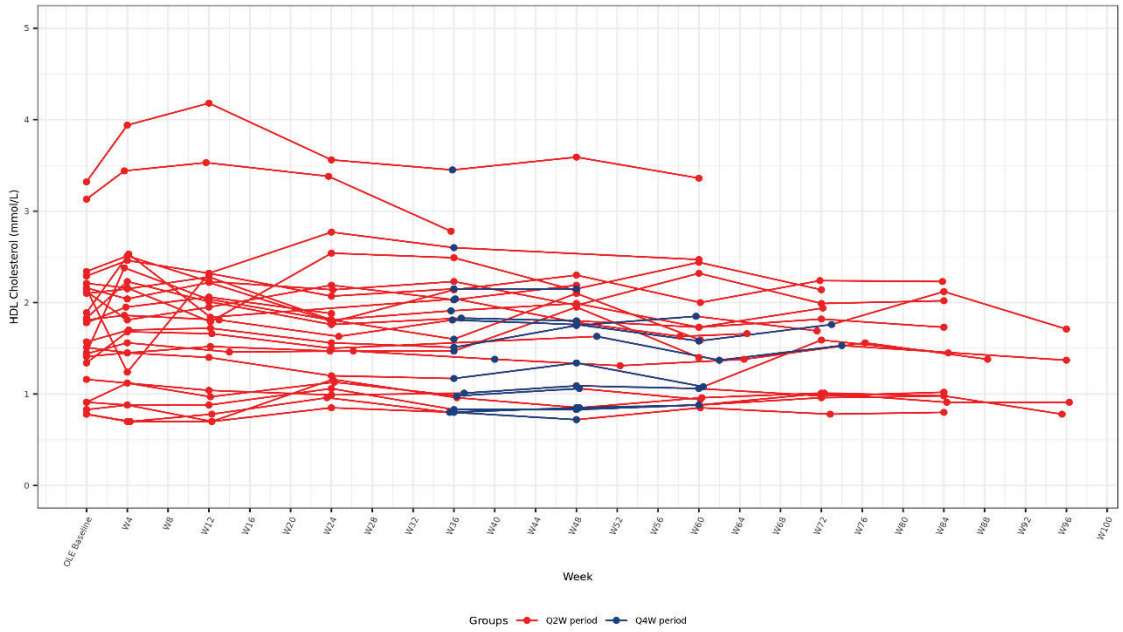
OLE 期にニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の空腹時脂質（コレステロール，HDL，LDL 及びトリグリセリド）の推移を図 2.7.4-4～図 2.7.4-7 に示す。本図では，30 mg/kg Q4W 投与への変更後を青線で示しており，変更前後での推移は，おおむね同様であった。また，変更後のコレステロール値，HDL 値，LDL 値及びトリグリセリド値のベースラインからの変化率は変更前の変化率と比較して低く，変更前後でのこれらの平均値は同程度であった（5.3.5.4.1/TSFLABALB02ZQ4W）。



Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[gsflabalbb02zq4w1.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gsflabalbb02zq4w1.r] 24OCT2024, 02:44

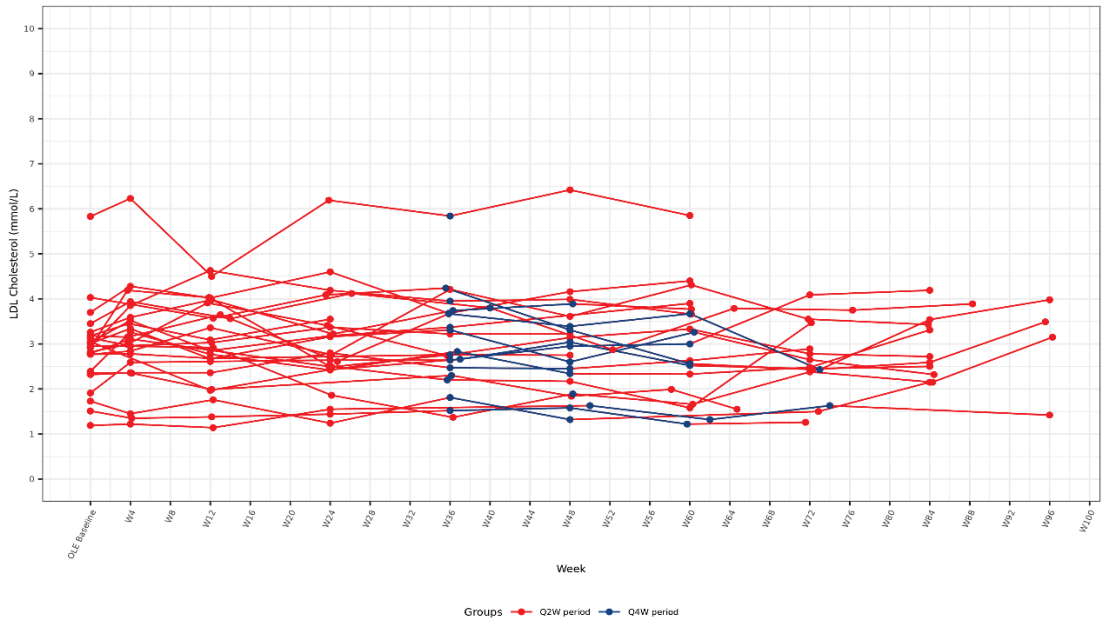
図 2.7.4-4 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の空腹時脂質（コレステロール）の推移：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）



Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[gsflabalbb02zq4w2.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gsflabalbb02zq4w2.r] 24OCT2024, 02:44

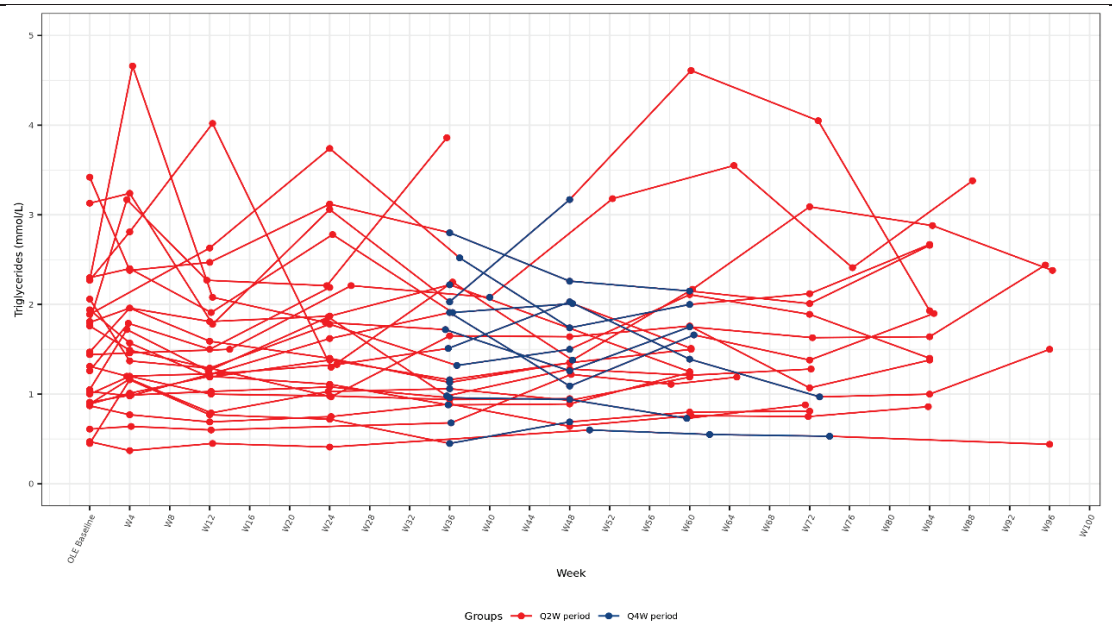
図 2.7.4-5 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の空腹時脂質（HDL）の推移：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）



Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[gsflabalbb02zq4w3.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gsflabalbb02zq4w3.r] 24OCT2024, 02:44

図 2.7.4-6 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の空腹時脂質（LDL）の推移：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）



Note: Baseline for randomized participants is the double-blind phase baseline. Baseline for participants who entered the open-label phase directly is the open-label phase Day 1 visit.

[gsflabalbb02zq4w5.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnq4w/programs/gsflabalbb02zq4w5.r] 24OCT2024, 02:44

図 2.7.4-7 ニポカリマブ 30 mg/kg Q4W 投与に変更した被験者の空腹時脂質（トリグリセリド）の推移：OLE 期（Q4W 安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

2) 著しい異常値

二重盲検期に，空腹時 LDL の著しい異常値（4.1 mmol/L 以上又は 160 mg/dL 以上）が，ニポカリマブ群の 22.7%及びプラセボ群の 10.3%の被験者に認められた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABCHEM05d）。

脂質プロファイルの変化に伴うリスクの増加を確認するため，成人における血中コレステロール高値に関する Adult Treatment Panel III ガイドライン（Expert Panel 2001）で規定されている閾値を用いて，リスク分類のシフト解析を実施した。なお，ガイドラインでは，4.1～4.9 mmol/L（160～190 mg/dL）及び 4.9 mmol/L 以上（190 mg/dL 以上）の LDL は，それぞれ高リスク及び超高リスクに分類された。

二重盲検期の LDL のシフト解析の結果を表 2.7.4-26 に示す。ニポカリマブ群で一部の被験者は低リスクの分類に移行したが，全体として，LDL について高リスク分類以上に移行した被験者の割合は，Week 24 及び二重盲検期のいずれかの評価時点もプラセボ群に比べてニポカリマブ群で高かった。

- 二重盲検期の Week 24 で，LDL の高リスク分類以上（4.1 mmol/L 以上又は 160 mg/dL 以上）に移行した被験者は，ニポカリマブ群では 75 例中 13 例（17.3%），プラセボ群では 75 例中 5 例（6.7%）であった。このうち，ニポカリマブ群の 6 例及びプラセボ群の 2 例は，ベースライン時に既に LDL が 4.1 mmol/L 以上（160 mg/dL 以上）であった。
- 二重盲検期のいずれかの評価時点で，LDL の高リスク分類以上（4.1 mmol/L 以上又は 160 mg/dL 以上）に移行した被験者は，ニポカリマブ群では 93 例中 29 例（31.2%），プラセボ群では 94 例中 14 例（14.9%）であった。このうちニポカリマブ群の 8 例及びプラセボ群の 4 例は，ベースライン時に既に LDL が 4.1 mmol/L 以上（160 mg/dL 以上）であった。

なお，ベースライン時の LDL が 4.9 mmol/L 以上（190 mg/dL 以上）の被験者は，より高い分類に移行できないため，割合の分母には含めていない。

表 2.7.4-26 LDL のベースラインからのシフト変化（130 mg/dL 未満，130～160 mg/dL 未満，160～190 mg/dL 未満，190 mg/dL 以上）：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

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

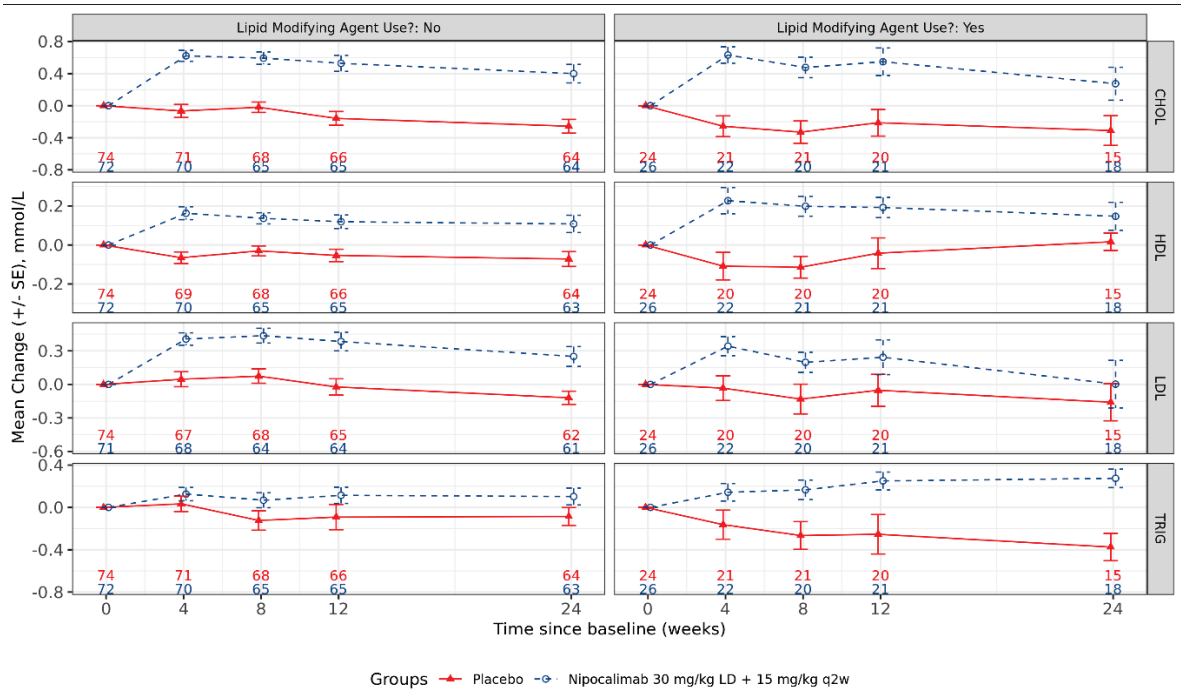
[tsflablip04d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsflablip04d.r] 03APR2024, 20:26

OLE 期のいずれかの評価時点で，空腹時 LDL コレステロールの著しい異常値（4.1 mmol/L 以上又は 160 mg/dL 以上）が，20.7%の被験者に認められた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABCHEM05o）。これらの被験者のうち，EAC によって MACE と判定された事象が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Section 5.2.3.2.2）。

標準治療による管理が脂質レベルを低下させるかどうかを明らかにするために，脂質修飾薬を投与された被験者の脂質濃度を解析した。50 例（うち 26 例がニポカリマブ群）が二重盲検期に脂質修飾薬の投与を受けた。脂質修飾薬の投与を受けた被験者の大部分が治験開始前にこれらの薬剤の投与を開始したため，これらの被験者（50 例）のベースラインの LDL の平均値は，脂質

修飾薬の投与を受けなかった被験者（145 例）に比べて低かった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Figure 28）。

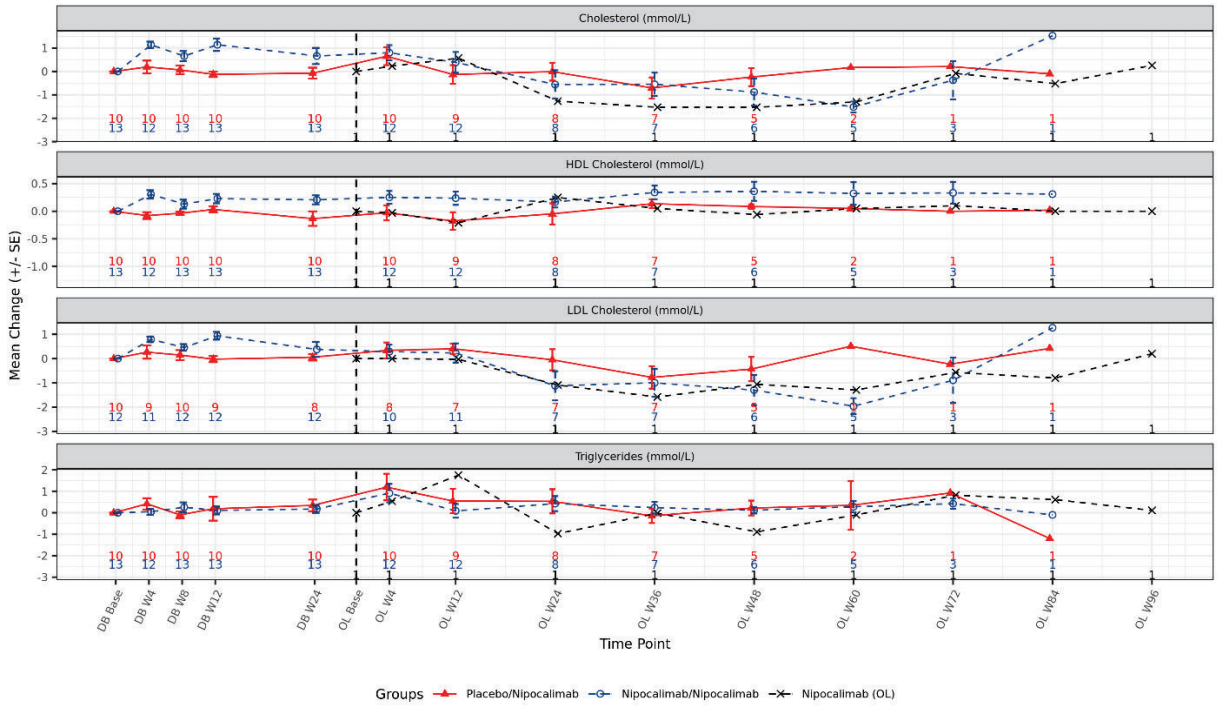
概して，二重盲検期に脂質修飾薬の投与を受けたニポカリマブ投与被験者 26 例では，脂質修飾薬の投与を受けなかった被験者に比べて LDL の低下が速やかであり（図 2.7.4-8），LDL の平均変化量は Week 24 までにベースライン値付近まで回復した［Week 24 でのベースラインからの変化量の平均値（SD）：0.002（0.9030） mmol/L 又は 0.077（34.919） mg/dL（18 例）。5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABLIPB02d］。



[gsflablipbw03d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gsflablipbw03d.r]
28MAR2024, 17:42

図 2.7.4-8 脂質修飾薬の使用の有無別のコレステロール，HDL，LDL 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量の推移，平均値（±SE）：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

OLE 期に，24 例が脂質修飾薬の投与を開始した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABLIPB03z）。OLE 期に脂質修飾薬の投与を開始した被験者のコレステロール，HDL，LDL 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値の推移を図 2.7.4-9 に示す。



[gsflablipbw04z.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/gsflablipbw04z.r]
28MAR2024, 17:42

図 2.7.4-9 OLE 期に脂質修飾薬の投与を開始した被験者のコレステロール，HDL，LDL 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量の推移，平均値（±SE）：二重盲検期及び OLE 期（安全性解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

(2) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，ニポカリマブ投与時に，食後の総コレステロール及び LDL の平均値の無症候性かつ用量依存的な可逆的増加が，HDL の増加とともに認められた。全てのプラセボ群及びニポカリマブ群で食後のトリグリセリドのばらつきが大きかったため，結果の解釈は困難であった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Section 7.3.2 及び 5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR Addendum 1/Section 4）。ニポカリマブを投与した被験者で MACE と判定された事象はなかった（2.7.4.2.5.2(4)項参照）。

M281-005 試験では，10 例以上の測定値が得られている時点で，非空腹時の総コレステロールの平均値は無症候性かつ可逆的に最大 14.77%上昇した（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Section 5.2.3 及び TSFLAB04）。試験期間中に MACE と判定された事象はなかった（2.7.4.2.5.2(4)項参照）。

(3) MYG2001 試験

実薬投与期では，ニポカリマブ投与後に空腹時脂質が最初に増加し，その後減少して Week 24 に安定し，Week 24 のコレステロール及び LDL の平均値（SD）はそれぞれ 5.06（1.374）mmol/L［195.67（53.133）mg/dL］及び 2.56（0.635）mmol/L［99.00（24.555）mg/dL］であった。ベースラインから Week 24 までの変化量の平均値（SD）及び変化率の平均値（SD）は，コレステロールが 0.39（0.602）mmol/L［15.08（23.279）mg/dL］及び 8.5（12.50）%，LDL が 0.20（0.297）

mmol/L［7.73（11.485）mg/dL］及び 10.6（15.16）%であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFLABLIP01d 及び TSFLABCHEM01d）。

HDL の平均値（SD）も同様に増加して，Week 24 に 2.13（0.737）mmol/L 又は 82.37（28.500）mg/dL［変化率の平均値（SD）は 9.9（17.41）%］となり，Week 24 のコレステロール／HDL 比の平均値（SD）及び変化率の平均値（SD）はそれぞれ 2.46（0.428）及び-0.32（9.12）%であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFLABCHEM01d 及び TSFLABLIP01d）。

長期継続投与期では，4 例の Week 36 のベースラインからの変化率の平均値（SD）は，コレステロールが 6.7（12.9）%，LDL が 8.2（11.9）%であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFLABLIP01o）。

データカットオフ時点までに MACE と判定された事象はなかった（2.7.4.2.5.2(4)項参照）。

2.7.4.3.3 肝酵素

M281-011 試験の二重盲検期では，肝酵素の平均値は，二重盲検期及び OLE 期を通じて正常値範囲内（5.3.5.1.2/Listing of Individual Laboratory Measurements/LSFLAB05）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/GSFLABLIVA02z 及び TSFLABCHEM01z）。

二重盲検期では，肝酵素の著しい異常値を示した被験者数の割合に投与群間で大きな差はみられなかった（表 2.7.4-27）。

表 2.7.4-27 肝酵素検査値の著しい異常値が認められた被験者数及び割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	98	98
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.99
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)		
N	97	97
>1xULN	10 (10.3%)	7 (7.2%)
≥3xULN	1 (1.0%)	2 (2.1%)
≥5xULN	1 (1.0%)	1 (1.0%)
≥10xULN	1 (1.0%)	1 (1.0%)
≥20xULN	0	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)		
N	97	97
>1xULN	1 (1.0%)	11 (11.3%)
≥3xULN	0	0
≥5xULN	0	0
≥10xULN	0	0
≥20xULN	0	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)		
N	97	97
>1xULN	9 (9.3%)	3 (3.1%)
≥3xULN	1 (1.0%)	1 (1.0%)
≥5xULN	0	0
≥10xULN	0	0
≥20xULN	0	0

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Bilirubin (umol/L)		
N	97	97
≥2xULN	1 (1.0%)	1 (1.0%)

Note: Markedly abnormal laboratory values are defined in the Statistical Analysis Plan. N is the number of subjects with at least 1 postbaseline value for the specified lab test.

[tsflabliv05d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsflabliv05d.r] 25MAR2024, 18:03

OLE 期の肝酵素検査値の著しい異常値の発現割合は，二重盲検期と同様であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABLIV05o）。

試験期間中，Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1.2/Listing of Individual Laboratory Measurements/LSFLABLIV01）。Hy's law の定義は，ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上，ALP が ULN の 2 倍未満かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上又は国際標準比が 1.5 超（測定した場合）である場合とした。

M281-004 試験及び M281-005 試験では，肝酵素パラメータのシフトに臨床的に意味のある投与群間差又は著しい異常値の傾向は認められず，試験期間中に Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。M281-005 試験の 1 例（2.8%）に ALT 及び AST の著しい異常値が認められた（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Table 13）。本被験者では，Week 4 の来院時に ALT が ULN の 3 倍以上，AST が ULN の 5 倍以上であり（肝酵素上昇の有害事象として報告された），Week 2 及び 12 に AST が ULN の 3 倍以上であった（5.3.5.2.1/Listing of Individual Laboratory Measurements/LSFLAB02 及び 5.3.5.3.1/ISS/Narratives Phase2 gMG Studies）。

MYG2001 試験でも同様に，肝酵素パラメータのシフトに著しい異常値の傾向は認められず，Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

2.7.4.3.4 血液生化学的検査

M281-011 試験の二重盲検期では，血液生化学検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABCHEM01z）。二重盲検期では，2.7.4.3.3 項に示したものを除き，血液生化学検査値の著しい異常値に，投与群間で差はなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABCHEM05d）。ベースラインから最小値及び最大値までのシフト表を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABCHEM03d 及び TSFLABCHEM04d に示す。二重盲検期には，8 例（8.3%）の IgG 濃度が 1 g/L 以下であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TPDIG13）。

M281-011 試験の OLE 期（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABCHEM03o，TSFLABCHEM04o 及び TSFLABCHEM05o）では，血液生化学検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

M281-004 試験及び M281-005 試験では，血液生化学的検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。MYG2001 試験では，血液生化学検査値の著しい異常が 1 例に認められた。この被験者は，Week 16 及び 36 に ULN の 3 倍超のクレアチンキナーゼが 2 回報告され，Week 36 にも重炭酸塩値が 17 mmol/L 未満と報告された。全ての著しい異常値の前後の値は正常範囲内であ

った（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFLABCHEM02d，TSFLABCHEM02o 及び 5.3.5.2.2/Listing of Individual Laboratory Measurements Addendum 1/LSFLAB01）。

2.7.4.3.5 血液学的検査

M281-011 試験の二重盲検期では，血液学的検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABHEMA01z）。二重盲検期の血液学的検査値の著しい異常値についても，投与群間で概して差はなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABHEMA05d）。ベースラインから最小値及び最大値までのシフト表を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABHEMA03d 及び TSFLABHEMA04d に示す。

ニポカリマブ群の 1 例は，非重篤な有害事象である中等度の血小板減少症により二重盲検期に治験薬の投与を中止した。被験者には軽度の血小板減少症（併用投与のアザチオプリンとおそらく関連ありと記載）の既往歴があった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Narrative 及び LSFAE03d）。

M281-011 試験の OLE 期（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFLABHEMA03o，TSFLABHEMA04o 及び TSFLABHEMA05o）では，血液学的検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

M281-004 試験及び M281-005 試験並びに MYG2001 試験の実薬投与期では，血液学的検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。MYG2001 試験の長期継続投与期に，1 例で白血球数が 15×10^{9}/L 超と報告された（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFLABHEMA02o）。

2.7.4.4 gMG 患者を対象とした試験でのバイタルサイン，身体的所見，及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) M281-011 試験：二重盲検期

バイタルサインの著しい異常所見の傾向は，投与群間でおおむね類似していた（表 2.7.4-28）。二重盲検期にニポカリマブ群の少数の被験者で以下に示すバイタルサインに関連した有害事象が報告された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE03d）。

- 頻脈及び上室性頻脈が各 1 例
- 高血圧が 2 例
- 血圧上昇が 3 例

さらに，プラセボ群の 2 例で高血圧の有害事象が報告された。

表 2.7.4-28 バイタルサインの著しい異常値が認められた被験者数及び割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	98	98
Pulse Rate (beats/min)		
N	98	98
≤50 bpm and with ≥15 bpm decrease from baseline	3 (3.1%)	2 (2.0%)
≥120 bpm and with ≥15 bpm increase from baseline	1 (1.0%)	0
Systolic Blood Pressure (mmHg)		
N	98	98
≤90 mmHg and with ≥20 mmHg decrease from baseline	3 (3.1%)	7 (7.1%)
≥160 mmHg and with ≥20 mmHg increase from baseline	7 (7.1%)	12 (12.2%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)		
N	98	98
≤50 mmHg and with ≥15 mmHg decrease from baseline	3 (3.1%)	4 (4.1%)
≥100 mmHg and with ≥15 mmHg increase from baseline	4 (4.1%)	6 (6.1%)
Temperature (C)		
N	98	98
<36 C	21 (21.4%)	21 (21.4%)
>38 C	0	1 (1.0%)

Note: Markedly abnormal vital signs are defined in the Statistical Analysis Plan. N is the number of subjects with at least 1 postbaseline value for the specified vital sign parameter.

[tsfvit05d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfvit05d.r] 25MAR2024, 18:03

(2) M281-011 試験：OLE 期

OLE 期には，バイタルサインの臨床的に意味のある著しい異常所見は認められなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFVIT05o）。OLE 期に，少数の被験者で以下に示すバイタルサインに関連した有害事象が報告された（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE03o）。

- 高血圧が 7 例（3.6%）
- 血圧上昇が 2 例（1.0%）
- 低血圧が 2 例（1.0%）

重篤な有害事象は 3 例に報告された。その内訳は，高血圧性心疾患（心血管疾患の既往歴を有する被験者での高度かつ死亡に至った事象：高血圧，発作性心房細動，冠動脈アテローム硬化症），高血圧（中等度と判断された高血圧の既往歴の悪化）及び心房細動（中等度と判断された発作性心房細動の既往歴の悪化）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/LSFAE02o）。

バイタルサインの異常値が認められた被験者数及び割合を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFVIT04o に示す。M281-011 試験でバイタルサインの著しい異常値が認められた被験者の一覧を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/LSFVIT02 に示す。

(3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，各投与群のベースラインから各評価時点までのバイタルサインの評価で，投与に関連した意味のある傾向は認められなかった。

M281-005 試験では，バイタルサイン異常値のうち，臨床的に重要と判断され，有害事象として報告されたものはなかった（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/Table 14）。

(4) MYG2001 試験

体温，体重，脈拍数及び血圧（収縮期及び拡張期）の評価で，バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

(1) M281-011 試験：二重盲検期

補正した QT 間隔

二重盲検期で，被験者の大部分で QTcB 間隔及び QTcF 間隔は 450 msec 以下であり（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG02z 及び LSFECG01），QTcF 間隔のベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者はいなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG03z 及び LSFECG01）。

二重盲検期のベースラインで，QTcF 間隔が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は，ニポカリマブ群で 4 例（4.2%），プラセボ群で 2 例（2.1%）であった。Week 24 に QTcF 間隔が 450 msec 超 480 msec 以下の被験者は，ニポカリマブ群で 7 例（9.5%），プラセボ群で 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG02z 及び LSFECG01）。

二重盲検期に QTcF 間隔がベースラインの 450 msec 以下から 450 msec 超 480 msec 以下にシフトした被験者は，ニポカリマブ群で 86 例中 6 例，プラセボ群で 93 例中 1 例であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG06d）。QTcF 間隔のベースラインからの延長が認められたニポカリマブ群の 6 例のうち，4 例には不整脈及び左室肥大を含む心血管の既往歴があり，2 例にはベースラインからの延長が 9 msec 未満の心血管の既往歴はなかった。

心電図の異常値

二重盲検期の心電図の異常所見の発現割合は，投与群間でおおむね類似していた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG07d）。

治験責任医師が判定した心電図の異常所見が報告された被験者は，ベースラインにニポカリマブ群で 17 例（17.3%），プラセボ群で 16 例（16.3%）であり，Week 24 にニポカリマブ群で 11 例（14.3%），プラセボ群で 14 例（17.7%）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG08z）。

ベースライン後に心電図所見が認められた被験者は，ニポカリマブ群で 25 例（25.5%），プラセボ群で 28 例（28.6%）であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG09d）。

(2) M281-011 試験：OLE 期

OLE 期の QTcF 間隔がベースラインの 450 msec 以下から 450 msec 超 480 msec 以下にシフトした被験者は 3 例であった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG06o）。QTcF 間隔が 450 msec 超 480 msec 以下にシフトした 3 例のうち，左室肥大の既往歴を有する 1 例で，QTcF 間隔のシフトが認められた評価時点に上室性期外収縮（軽度，関連なし）の有害事象が発現した。OLE 期の心電図の異常値は，二重盲検期とおおむね同様であった。

OLE 期でベースライン後の心電図所見が認められた被験者数を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFECG09z に示す。

(3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，ベースライン後の QTcB 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。ベースライン後の QTcB 間隔が 480 msec 超の被験者は，ニポカリマブ群の 3 例（5 mg/kg Q4W 群，60 mg/kg 単回群及び 60 mg/kg Q2W 群で各 1 例）であった。60 mg/kg 単回群の 1 例で，ベースライン後に 60 msec を超える QTcB 延長が認められた（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.4.4）。これらの QTcB 間隔の異常はいずれも臨床的に重要とは判断されず，有害事象として報告されなかった（5.3.5.1.1/Adverse Event Listings/Listing 16.2.7.1）。ニポカリマブ群の 10 例（18.5%）では，心電図パラメータがベースラインに正常であったがベースライン後に異常値にシフトが認められた（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.4.3）。

M281-005 試験では，QTcB 間隔又は QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者はいなかった。ベースライン時に QTcF 間隔が 450 msec 以下であった被験者 2 例で，QTcF の最大値が 450 msec 超 480 msec 以下にシフトした（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/TSFECG06）。これらの変化は治験責任医師により臨床的に重要と判断されなかった。

(4) MYG2001 試験

補正した QT 間隔

QTcB 及び QTcF 間隔が 450 msec 超，480 msec 超及び 500 msec 超の分類に該当した被験者はいなかった。QTcB 及び QTcF 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFECG02d，TSFECG04d 及び LSFECG01）。

心電図の異常値

試験期間中，心電図の異常値が認められた被験者はおらず（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFECG10d），試験期間をとおして全ての被験者の心電図所見は正常であった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFECG11d）。

2.7.4.4.3 身体所見

M281-011 試験の二重盲検期の身体検査では，臨床的に意味のある所見は認められなかった。二重盲検期にベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合に，ニポカリマブ群（9 例，9.2%）とプラセボ群（4 例，4.1%）で差が認められた（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFVIT06d）。ニポカリマブ群では，Week 24 の体重のベースラインからの平均変化量は 0.53 kg であり，臨床的意義はなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFVIT01z）。プラセボ群の体重の平均変化量は-0.23 kg であった。

M281-011 試験の OLE 期，M281-004 試験，M281-005 試験及び MYG2001 試験の身体検査では，臨床的に意味のある所見はみられなかった。MYG2001 試験で用いられたタナー分類では，臨床的に意味のある結果はみられなかった。

2.7.4.4.4 自殺傾向の評価

(1) M281-011 試験：二重盲検期

二重盲検期に，自殺念慮及び自殺行動がベースラインで認められず，ベースライン後に報告されたニポカリマブ群の被験者はいなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/Table 41）。プラセボ群の 1 例は，自殺行動（ベースラインでこれらの事象は認められなかった）が認められた。

M281-011 試験の期間中に潜在的な自殺念慮，自殺行動又は自殺の可能性がない自傷行動が認められた被験者の一覧を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/LSFCSSRS01 に示す。

(2) M281-011 試験：OLE 期

自殺念慮及び自殺行動（C-SSRS スコアが 0）がベースラインで認められず，OLE 期のベースライン後に報告された被験者は 1 例のみであった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/LSFCSSRS01）。

(3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，併合ニポカリマブ群のいずれの被験者にも，試験期間中の各評価時点でベースライン後の自殺念慮及び自殺行動は報告されなかった（5.3.5.1.1/M281-004 試験 CSR/Table 14.3.5.1 及び Table 14.3.5.2）。

M281-005 試験では，Week 2 に C-SSRS の自殺念慮に関する質問（「具体性のない積極的な自殺思考」）に「はい」と回答した 1 例を除き，ベースライン時及び試験期間中のいずれの評価時点でも自殺念慮又は自殺行動を報告した被験者はいなかった。しかし，本被験者は，試験期間中のその他の評価時点で，C-SSRS スケールのいずれの質問にも「はい」と回答していなかった（5.3.5.2.1/M281-005 試験 CSR/TSFCSSRS01 及び LSFCSSRS01）。本被験者は，自殺念慮が報告された月に抑うつ気分の有害事象を報告した。本有害事象の転帰は未回復／未消失であった（5.3.5.2.1/Adverse Event Listings/LSFAE01）。

(4) MYG2001 試験

実薬投与期及び長期継続投与期に，自殺念慮又は自殺行動が報告された被験者はいなかった（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR Addendum 1/TSFCSSRS01d，TSFCSSRS01o）。

2.7.4.4.5 青年期の被験者でのジフテリア／破傷風に対するワクチン価

MYG2001 試験では，安全性評価項目としてワクチン抗体価を検討した。Day 1 及び Week 24 に，ジフテリア及び破傷風に対するワクチン抗体価測定用の血液検体を採取した。全般的に，検出されたジフテリア及び破傷風の抗体価は，Day 1 と Week 24 の間にわずかに低下した（5.3.5.2.2/Listing of Individual Laboratory Measurements/LPDAB02）。被験者 1 例のジフテリア及び破傷風の抗体価は Week 24 に上昇した。本被験者は，実薬投与期の Day 144（Week 20 来院の 3 日後）にジフテリアワクチン／トキソイド破傷風ワクチンの追加接種を受けた（5.3.5.2.2/MYG2001 試験 CSR/LSICM02）。本被験者の破傷風ワクチン及びジフテリアの抗体価は，Day 1 にそれぞれ 0.1 IU/mL 及び 0.06 IU/mL 未満であり，Week 24 にそれぞれ 1.42 及び 3.92 IU/mL であった（5.3.5.2.2/Listing of Individual Laboratory Measurements/LPDAB02）。この抗体価の上昇は，ニポカリマブ投与中のワクチン追加投与に対する適切な反応（すなわち，IgG 産生）を示している。

2.7.4.5 重度の HDFN のリスクを有する妊婦及び健康被験者を対象とした試験での安全性成績

2.7.4.5.1 重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした試験

2.7.4.5.1.1 有害事象

(1) 有害事象の要約

妊娠被験者

2022 年 11 月 1 日のデータカットオフ時点までに報告された妊娠被験者の有害事象の概要を表 2.7.4-29 に示す。

表 2.7.4-29 妊娠被験者の有害事象の概要（安全性解析対象集団，M281-003 試験）

	30 mg/kg BLW	30 to 45 mg/kg BLW	45 mg/kg BLW	45 mg/kg TAW	Total
Analysis set: Maternal Subjects - Safety	3	2	4	4	13
Subjects with 1 or more:					
AEs	3 (100.0%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	13 (100.0%)
AEs related to nipocalimab[a]	2 (66.7%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (92.3%)
AEs related to cordocentesis	0	0	0	1 (25.0%)	1 (7.7%)
AEs related to IUT	0	0	0	1 (25.0%)	1 (7.7%)
Serious AEs	2 (66.7%)	0	1 (25.0%)	2 (50.0%)	5 (38.5%)
Related serious AEs[a]	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	2 (15.4%)
Fetal loss	0	0	0	1 (25.0%)	1 (7.7%)
AEs leading to death[b]	0	0	0	0	0
Related AEs leading to death[a,b]	0	0	0	0	0
AEs leading to dose interruption to nipocalimab	0	0	1 (25.0%)	0	1 (7.7%)
AEs leading to discontinuation of nipocalimab	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	2 (50.0%)	4 (30.8%)
Grade ≥3 AEs	2 (66.7%)	0	2 (50.0%)	2 (50.0%)	6 (46.2%)
AESIs	1 (33.3%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	5 (38.5%)

Key: BLW = Baseline weight; TAW = Time adjusted weight; AE = adverse event, AESI = adverse event of special interest, IUT = Intrauterine transfusion
[a] An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or definitely related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
Note: One subject was enrolled twice; data from both pregnancies are summarized.
Note: 2 subjects switched dosing from 45 mg/kg BLW to 45 mg/kg TAW and are counted in the 45 mg/kg TAW treatment group.

[tsfae01a.rtf] [jnj-80202135/m281_003/dbr_d28/re_d28/tsfae01a.sas] 27OCT2023, 08:43

新生児及び乳児

データカットオフ時点までの新生児及び乳児の有害事象の概要を 5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Table 13 に示す。12 例の新生児及び乳児全例に有害事象が発現した。重篤な有害事象は新生児及び乳児 5 例（41.7%）に報告された。

(2) 比較的よくみられる有害事象

妊娠被験者

・ 主な有害事象（ニポカリマブを投与された妊娠被験者の 4 例以上で報告）は，末梢性浮腫（6 例，46.2%），悪心（4 例，30.8%），背部痛（4 例，30.8%）及び低アルブミン血症（4

例，30.8%）であった（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Table 14）。これらのよくみられた有害事象のほとんどは，妊娠又は重度の HDFN リスクを有する妊娠により予測できるものであった。

- 高度の有害事象が，妊娠被験者 6 例（46.2%）に報告された（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE04o）。

新生児・乳児

- 主な有害事象（4 例以上の乳児で報告）は，血中免疫グロブリン G 減少，高ビリルビン血症／新生児高ビリルビン血症，黄疸及び貧血／新生児貧血であった（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Table 15）。血中免疫グロブリン G 減少を除き，これらの有害事象は HDFN に罹患した新生児で予測できるものであった。
- 新生児及び乳児での有害事象に関する追加情報を 5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Section 5.2.1.2.2 に示す。

(3) 重篤な有害事象

- 死亡：2022 年 11 月 1 日のデータカットオフ時点までに，妊娠被験者，並びに新生児及び乳児の死亡はなかった（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Section 5.2.1.3）。IUT 合併症による死産（胎児死亡）が 1 件あり，これは妊娠被験者の重篤な有害事象と判断された。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-付録-2 に示す。叙述を 5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Narrative に示す。
- その他の重篤な有害事象

  妊娠被験者

  - 重篤な有害事象が，ニポカリマブを投与された 5 例（38.5%）［30 mg/kg（BLW）を投与した 2 例（66.7%），45 mg/kg（BLW）を投与した 1 例（25.0%），45 mg/kg（TAW）を投与した 2 例（50.0%）］に発現した（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Table 16）。最もよくみられた重篤な有害事象は，胎児貧血（2 例，15.4%）であった。
  - 妊娠被験者の重篤な有害事象に関する追加情報を 5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Section 5.2.1.4.1 に示す。

  新生児及び乳児

  - 新生児及び乳児 5 例（41.7%）に重篤な有害事象（新生児貧血，黄疸，新生児呼吸窮迫症候群各 2 例，新生児高ビリルビン血症及び上気道感染各 1 例）が報告された（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/TSFAE06b）。呼吸窮迫症候群の重篤な有害事象を発現した新生児は，いずれも妊娠 29 週 2 日目及び妊娠 33 週 1 日目に早産で出生した。新生児及び乳児で発現した重篤な有害事象は，いずれもデータカットオフ時点までに消失した（5.3.5.2.3/Adverse Event Listings/LSFAE05）。
  - 新生児及び乳児の重篤な有害事象に関する追加情報を 5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Section 5.2.1.4.2 に示す。

(4) 他の重要な有害事象

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象が，ニポカリマブを投与された妊娠被験者の 4 例（30.8%）に発現した（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/TSFAE09）。

(5) 特に注目すべき有害事象

妊娠被験者に認められた特に注目すべき有害事象の発現頻度を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE11o に示す。特に注目すべき有害事象が発現した被験者の一覧を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE05 に示す。

・ 「感染症」：ニポカリマブが投与された 5 例（38.5%）に「感染症」（PT：尿路感染，細菌尿，乳腺炎及びレンサ球菌性尿路感染）が認められた。重篤又は高度の有害事象はなかった。

・ 低アルブミン血症：低アルブミン血症が発現した被験者はいなかった。

(6) 臨床的に重要な有害事象

妊娠被験者に認められたデータカットオフ時点までの臨床的に重要な有害事象の発現頻度を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11o に示す。脂質増加，潜伏ウイルスの活性化，日和見感染，自殺念慮若しくは自殺行為，潜在的な乱用関連事象又は MACE に分類された有害事象の発現はなかった。

・ IRR 及び ISR

  ・ ニポカリマブを投与された 2 例（15.4%）に IRR が発現した。2 例以上に報告された PT はなく，いずれの事象も重篤又は高度ではなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE06）。

  ・ ニポカリマブを投与された 1 例（7.7%）に ISR（注入部位不快感）が発現した。本事象は重篤又は高度ではなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE09）。

・ アナフィラキシー，血清病様反応及びその他の過敏症反応

  ・ ニポカリマブを投与された 2 例（15.4%）に過敏症反応が発現した。2 例以上に報告された PT はなく，いずれの事象も重篤又は高度ではなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE08）。アナフィラキシー又は血清病様反応が発現した被験者はいなかった。

2.7.4.5.1.2 臨床検査値の評価

妊娠被験者の血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査のデータを評価した。これらの値は概して，妊娠中に予測される値を反映していた。これらのパラメータについて，用量間又は経時的に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。総タンパク値は低値の傾向を示し，主要成分であるアルブミンの結果と一致していた。有害事象として，末梢性浮腫が 6 例，浮腫が 1 例，総蛋白減少が 1 件報告されたが，その他に低タンパク又はアルブミン低値の臨床症状は認められなかった。これらの有害事象は全てグレード 1（CTCAE グレードが報告された患者）であり，両足，下肢，腕及び顔面の両側性圧痕浮腫，腹壁浮腫，腹水，肺水腫又は胸水を発現した患者はいなかった。

臨床検査値の著しい異常値が認められた被験者の一覧を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFLAB01 に示す。

2.7.4.5.2 健康被験者を対象とした第 1 相試験

2.7.4.5.2.1 有害事象

(1) 比較的よくみられる有害事象

第 1 相試験で健康被験者に報告された有害事象の概要を表 2.7.4-30 に示す。

表 2.7.4-30 有害事象の概要（健康被験者を対象とした完了済試験の解析対象集団）

	Placebo	Nipocalimab	Comparator	Total
Analysis set: Completed Healthy Volunteer Studies	50	420	63	496
Avg duration of follow-up (weeks)	7.09	8.58	7.98	9.00
Subjects with 1 or more:				
AEs	29 (58.0%)	250 (59.5%)	31 (49.2%)	290 (58.5%)
Related AEs [a]	16 (32.0%)	157 (37.4%)	17 (27.0%)	182 (36.7%)
AEs leading to death [b]	0	0	0	0
Serious AEs	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Related serious AEs	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
AEs leading to temporary discontinuation of study treatment [c]	0	0	0	0
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (4.0%)	11 (2.6%)	3 (4.8%)	16 (3.2%)
AEs leading to termination of study participation	2 (4.0%)	12 (2.9%)	3 (4.8%)	17 (3.4%)
COVID-19 associated AEs	2 (4.0%)	25 (6.0%)	2 (3.2%)	29 (5.8%)
COVID-19 associated serious AEs	0	0	0	0

Key: AE = Adverse Event; Avg = Average.
The completed healthy volunteer studies analysis set includes all participants who are in a safety analysis set in any of the following studies: MOM-M281-001, MOM-M281-007, MOM-M281-008, MOM-M281-010, 80202135EDI1001, 80202135EDI1002, 80202135EDI1003, 80202135EDI1006 and 80202135EDI1009.
a An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
b AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
c AEs leading to temporary discontinuation of study treatment is based on AE action taken of DRUG INTERRUPTED.
[tsfae01hv.rtf] [PROD/jnj-80202135/z_scs/dbr_mg_scs/re_final/tsfae01hv.sas] 11JUL2024, 11:22

第 1 相試験で最も多くみられた有害事象（発現割合が 10%以上）は，ニポカリマブ群で頭痛，プラセボ群で頭痛，疲労，上咽頭炎，腹痛，対照薬群で頭痛であった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE02hv）。

第 1 相試験で報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE04SEVhvpart1 及び Appendix TSFAE04SEVhvpart2）。ニポカリマブ群の 1 例（0.2%）で高度の有害事象が報告された。対照群及びプラセボ群の被験者のいずれも，高度の有害事象は報告されなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE04hv）。

(2) 重篤な有害事象

- 死亡：ニポカリマブ投与時に，死亡は報告されなかった（表 2.7.4-30）。
- その他の重篤な有害事象：ニポカリマブ群の 1 例（0.2%）で高度の重篤な有害事象（大腸炎及び敗血症）が報告された（表 2.7.4-付録-2）。

(3) 他の重要な有害事象

- 治験薬の投与中止に至った有害事象が，ニポカリマブ群で 11 例（2.6%），プラセボ群で 2 例（4.0%），対照薬群で 3 例（4.8%）に発現した（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE09hv）。
- 試験の中止に至った有害事象が，ニポカリマブ群で 12 例（2.9%），プラセボ群で 2 例（4.0%），対照薬群で 3 例（4.8%）に発現した（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE10hv）。

(4) 特に注目すべき有害事象

健康被験者を対象とした第 1 相試験の特に注目すべき有害事象の発現頻度を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAE11hv に示す。特に注目すべき有害事象を報告した被験者の一覧を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE05 に示す。

- 「感染症」：「感染症」がニポカリマブ群の 2 例（0.5%）に報告された。プラセボ群及び対照薬群のいずれも，「感染症」の報告はなかった。ニポカリマブ群で報告された「感染症」の PT は大腸炎，腎盂腎炎及び敗血症であった。大腸炎及び敗血症の有害事象のいずれも重篤かつ高度であった。
- 低アルブミン血症：低アルブミン血症の報告はなかった。

(5) 臨床的に重要な有害事象

健康被験者を対象とした第 1 相試験の臨床的に重要な有害事象の発現頻度を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFAEOTH11hv に示す。日和見感染，自殺念慮若しくは自殺行動の事象，又は MACE に該当する臨床的に重要な有害事象は発現しなかった。

- 脂質増加：脂質増加に関連する有害事象がニポカリマブ群の 10 例（2.4%）で報告された。最も多く報告された PT は血中トリグリセリド増加（10 例，2.4%）であった。これらの事象はいずれも重篤又は高度ではなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE13）。
- IRR 及び ISR（第 1 相試験で，ニポカリマブ SC 投与に割り付けられた被験者を，ニポカリマブ IV 投与に割り付けられた被験者と併合した。ISR は皮下投与でよくみられる事象である）
  - IRR は，ニポカリマブ群で 8 例（1.9%），プラセボ群で 1 例（2.0%）に報告され，対照薬群では報告されなかった。ニポカリマブ群で最も多く報告された PT は，頭痛（3 例，0.7%）及び注入部位紅斑（2 例，0.5%）であった。これらの事象はいずれも重篤又は高度ではなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE06）。
  - ISR は，ニポカリマブ群で 18 例（4.3%），プラセボ群で 2 例（4.0%），対照薬群で 1 例（1.6%）に報告された。ニポカリマブ群で最も多く報告された PT は，注入部位紅斑（4 例，1.0%），注入部位疼痛（4 例，1.0%），注入部位血腫（3 例，0.7%）及び注入部位腫脹（3 例，0.7%）であった。これらの事象はいずれも重篤又は高度ではなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE09）。
- アナフィラキシー，血清病様反応及びその他の過敏症反応

- 過敏症反応は，ニポカリマブ群で 16 例（3.8%），プラセボ群で 3 例（6.0%），対照薬群で 2 例（3.2%）に報告された。ニポカリマブ群で最も多く報告された PT は，発疹（5 例，1.2%）及び眼部腫脹（2 例，0.5%）であった。これら事象のうち，重篤又は高度のものはなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE08）。アナフィラキシー又は血清病様反応が発現した被験者はいなかった。

- 潜伏ウイルスの活性化

  - 潜伏ウイルスの活性化は，ニポカリマブ群で 5 例（1.2%），プラセボで 0 例，対照薬群で 1 例（1.6%）に報告された。ニポカリマブ群の 2 例以上に報告された PT は，口腔ヘルペス（4 例，1.0%）であった。いずれの事象も重篤又は高度ではなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE14）。

2.7.4.5.2.2 臨床検査値の評価

臨床検査値の著しい異常値が認められた被験者の一覧を，5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFLAB01 に示す。

- アルブミン

  - ベースライン後にアルブミン値が 20 g/L 未満に減少した被験者はいなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABALB07hv 及び Appendix TSFLABALB06hv）。アルブミンの著しい異常値が認められた被験者はいなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABALB05hv）。

  - アルブミン値のベースラインから最小値及び最大値までのシフトを，それぞれ 5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABALB03hv 及び Appendix TSFLABALB04hv に示す。

- 空腹時脂質

  - 空腹時脂質の著しい異常値が発現した被験者数を以下に示す（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABLIP05hv）。

    - コレステロール値が 6.2 mmol/L（240 mg/dL）以上：ニポカリマブ群 72 例（20.2%），プラセボ群 1 例（2.9%）

    - HDL が 1.0 mmol/L（39 mg/dL）未満：ニポカリマブ群 28 例（8.7%），プラセボ群 1 例（5.0%）

    - HDL が 2.1 mmol/L（81 mg/dL）以上：ニポカリマブ群 23 例（7.2%），プラセボ群 0 例

    - LDL が 4.1 mmol/L（159 mg/dL）以上：ニポカリマブ群 59 例（18.4%），プラセボ群 0 例

    - トリグリセリドが 5.6 mmol/L（217 mg/dL）超：ニポカリマブ群 1 例（0.3%），プラセボ群 0 例

・ 空腹時脂質のベースラインから最小値及び最大値までのシフトを，それぞれ5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABLIP03hv 及び Appendix TSFLABLIP04hv に示す。

・ 肝酵素

・ 肝酵素検査値の著しい異常値が認められた被験者数を以下に示す（5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABLIV05hv）。

・ AST が ULN の 3 倍以上：ニポカリマブ群 2 例（0.5%），プラセボ群 1 例（2.0%）

・ ビリルビンが 20%超増加し，かつビリルビンが 45 μmol/L 超：ニポカリマブ群 22 例（5.2%），プラセボ群 3 例（6.0%）

・ γ-GTP が 100 U/L 超増加し，かつ γ-GTP が 300 U/L 超：ニポカリマブ群 1 例（0.3%），プラセボ群 0 例

・ 肝酵素検査値のベースラインから最大値までのシフトを，5.3.5.3.1/ISS/Appendix TSFLABLIV03hv に示す。

・ 第 1 相試験では，Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFLABLIV01）。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1 内因性要因

2.7.4.6.1.1 日本人集団

M281-011 試験の日本人被験者における二重盲検期及び OLE 期の結果を以下に示す。

(1) 曝露状況

日本人被験者における Week 24 までの二重盲検期のニポカリマブの曝露状況を表 2.7.4-31 に示す。二重盲検期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，ニポカリマブ群で 22.1（2～22）週，プラセボ群で 22.1（6～22）週であり，治験薬投与回数の中央値（範囲）は，ニポカリマブ群で 12.0（2～12）回，プラセボ群で 12.0（4～12）回であった。

表 2.7.4-31 日本人被験者の Week 24 までの治験薬の曝露状況：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，データカットオフ 2023 年 11 月 17 日］

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	11	6
Total duration of treatment (weeks)[a]		
N	11	6
Mean (SD)	19.5 (6.14)	18.8 (8.18)
Median	22.1	22.1
Range	(6; 22)	(2; 22)
Total number of administrations received		
N	11	6
Mean (SD)	10.6 (3.04)	10.2 (4.02)
Median	12.0	12.0
Range	(4; 12)	(2; 12)

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Total treatment (subject years)[b]	4.1	2.2
Total duration of follow-up (weeks)[c]		
N	11	6
Mean (SD)	23.9 (3.63)	23.0 (5.94)
Median	24.0	24.0
Range	(15; 31)	(12; 30)

[a] Total duration of treatment is defined as (date of last dose of study intervention – date of first dose of study intervention) + 1.
[b] Subject years are defined as the total duration of treatment / 365.25.
[c] Total duration of follow-up is defined as (date of last contact – date of first dose of study intervention) + 1.
[tsiex01aj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/tsiex01aj.r] 13JUN2024, 12:35

日本人被験者における二重盲検期及び OLE 期の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-32 に示す。二重盲検期及び OLE 期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 39.0（8～98）週であり，治験薬投与回数の中央値（範囲）は 19.5（5～50）回であった。

表 2.7.4-32 日本人被験者のニポカリマブの曝露状況：二重盲検期及び OLE 期（全ニポカリマブ解析対象集団，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Placebo/ Nipocalimab	Nipocalimab/ Nipocalimab	Nipocalimab (OL)	All Nipocalimab
Analysis set: All Nipocalimab	10	6	-	16
Total duration of treatment (weeks)[a]				
N	10	6	0	16
Mean (SD)	31.3 (14.48)	65.8 (31.66)	-	44.3 (27.53)
Median	35.1	75.1	-	39.0
Range	(8; 46)	(22; 98)	(-; -)	(8; 98)
Total duration of treatment[a]				
≤3 months [≤90 days]	2 (20.0%)	0	-	2 (12.5%)
>3 to <6 months [>90 days to <180 days]	1 (10.0%)	1 (16.7%)	-	2 (12.5%)
≥6 to <12 months [≥180 days to <360 days]	7 (70.0%)	1 (16.7%)	-	8 (50.0%)
≥12 to <18 months [≥360 days to <540 days]	0	1 (16.7%)	-	1 (6.3%)
≥18 to <24 months [≥540 days to <720 days]	0	3 (50.0%)	-	3 (18.8%)
Total number of administrations received				
N	10	6	0	16
Mean (SD)	16.2 (7.13)	31.8 (16.40)	-	22.1 (13.46)
Median	17.0	38.0	-	19.5
Range	(5; 24)	(11; 50)	(-; -)	(5; 50)
Total treatment (subject years)[b]	6.0	7.6	-	13.6
Total duration of follow-up (weeks)[c]				
N	10	6	0	16
Mean (SD)	32.8 (14.53)	68.5 (27.75)	-	46.2 (26.50)
Median	39.5	75.1	-	42.3
Range	(10; 47)	(30; 98)	(-; -)	(10; 98)

[a] Total duration of treatment is defined as (date of last dose of study intervention – date of first dose of study intervention) + 1.
[b] Subject years are defined as the total duration of treatment / 365.25.
[c] Total duration of follow-up is defined as (date of last contact – date of first dose of study intervention) + 1.
[tsiex01cj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/tsiex01cj.r] 13JUN2024, 12:35

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人被験者における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-33 に示す。人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢の中央値（範囲）は 49.0（40～80）歳，被験者の大部分は女性（82.4%）であり，BMI の平均値（SD）は 27.5（5.44）kg/m^2 であった。

表 2.7.4-33 日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS，M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w	Total
Analysis set: Full	11	6	17
Age, years			
N	11	6	17
Mean (SD)	58.4 (12.27)	49.7 (9.35)	55.3 (11.82)
Median	63.0	47.5	49.0
Range	(40; 80)	(42; 68)	(40; 80)
>=18-44	1 (9.1%)	2 (33.3%)	3 (17.6%)
>=45-64	6 (54.5%)	3 (50.0%)	9 (52.9%)
>=65-74	3 (27.3%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)
>=75	1 (9.1%)	0	1 (5.9%)
Sex			
N	11	6	17
Female	8 (72.7%)	6 (100.0%)	14 (82.4%)
Male	3 (27.3%)	0	3 (17.6%)
Race			
N	11	6	17
Asian	11 (100.0%)	6 (100.0%)	17 (100.0%)
Ethnicity			
N	11	6	17
Not Hispanic or Latino	11 (100.0%)	6 (100.0%)	17 (100.0%)
Weight, kg			
N	11	6	17
Mean (SD)	71.6 (17.30)	67.8 (12.00)	70.2 (15.35)
Median	70.2	67.3	70.2
Range	(45; 102)	(53; 86)	(45; 102)
Height, cm			
N	11	6	17
Mean (SD)	160.8 (9.57)	157.9 (3.62)	159.8 (7.96)
Median	158.3	158.3	158.3
Range	(149; 181)	(152; 162)	(149; 181)
Body mass index, kg/m^2			
N	11	6	17
Mean (SD)	27.6 (6.02)	27.2 (4.68)	27.5 (5.44)
Median	26.3	26.4	26.3
Range	(19; 41)	(22; 33)	(19; 41)
Underweight <18.5	0	0	0
Normal 18.5-<25	4 (36.4%)	3 (50.0%)	7 (41.2%)
Overweight 25-<30	4 (36.4%)	1 (16.7%)	5 (29.4%)
Obese >=30	3 (27.3%)	2 (33.3%)	5 (29.4%)

Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01aj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/tsidem01aj.r] 13JUN2024, 12:35

日本人被験者の FAS を対象としたベースラインの MG の疾患特性を 5.3.5.4.1/TSIDEM04AJ に示す。MG-ADL 総スコアのベースラインの平均値（SD）は 9.6（1.68），QMG 総スコアの平均値（SD）は 16.3（4.32）であった。血清自己抗体陽性の被験者の割合は 70.6%（12/17 例）であり，抗 AChR 抗体陽性が 58.8%（10/17 例），抗 MuSK 抗体陽性が 5.9%（1/17 例），抗 LRP4 抗体陽性が 5.9%（1/17 例）であった。MGFA 臨床分類に基づく MG の重症度別の被験者の割合は，クラス IIa が 29.4%，IIb が 11.8%，IIIa が 47.1%，IIIb が 11.8%であった。MG の罹患期間の中央値は 5.5 年であった。MG が最初に確認された年齢の中央値は 43.5 歳であった。

MG の罹患期間の平均値は，日本人集団のニポカリマブ群では 12.7 年で全体集団のニポカリマブ群（6.9 年）と比べて長かった。また，MGFA 臨床分類については，日本人集団ではクラス IIIa が最も多く（47.1%，8 例），次いで IIa（29.4%，5 例）であった。IVa/b の被験者は認められなかった（5.3.5.4.1/TSIDEM04AJ）。全体集団でも，クラス IIIa が最も多かった。上記の違いが認められたものの，日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団とおおむね同様であった。

安定した gMG 治療の併用状況を 5.3.5.4.1/TSICM03AJ に示す。全被験者が安定した gMG 治療を受けていた。安定した gMG 治療として副腎皮質ステロイドを併用した被験者の割合は，ニポカリマブ群で 100.0%，プラセボ群で 100.0%，免疫抑制剤を併用した被験者の割合はニポカリマブ群で 83.3%，プラセボ群で 72.7%であり，全体集団と比べて高かった。

(3) 有害事象

1) M281-011 試験：二重盲検期

日本人被験者における二重盲検期の有害事象の概要を表 2.7.4-34 に示す。

二重盲検期では，全ての日本人被験者に有害事象が発現した。全体集団ではニポカリマブ群とプラセボ群での有害事象の発現割合が同程度であり，日本人被験者でも同様の傾向が認められた。

二重盲検期の有害事象の被験者ごとの一覧を 5.3.5.4.1/LSFAE01DJ に示す。

表 2.7.4-34 日本人被験者の有害事象の概要：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w
Analysis set: Safety (DB)	11	6
Avg duration of follow-up (weeks)	23.86	23.05
Subjects with 1 or more:		
AEs	11 (100.0%)	6 (100.0%)
Related AEs [a]	2 (18.2%)	0
AEs leading to death [b]	0	0
Serious AEs	2 (18.2%)	3 (50.0%)
Related serious AEs	0	0
AEs leading to temporary discontinuation of study treatment [e]	2 (18.2%)	1 (16.7%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment [d]	0	0
AEs leading to termination of study participation	1 (9.1%)	1 (16.7%)
COVID-19 associated AEs [c]	1 (9.1%)	2 (33.3%)
COVID-19 associated serious AEs [c]	1 (9.1%)	0

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

[tsfae01dj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/tsfae01dj.r] 13JUN2024, 12:38

a) 比較的よくみられる有害事象

二重盲検期でいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は，重症筋無力症［ニポカリマブ群 2 例（33.3%），プラセボ群 2 例（18.2%）］，齲歯［ニポカリマブ群 2 例（33.3%），プラセボ群 0 例］，並びに頭痛，関節痛及び動悸［ニポカリマブ群各 0 例，プラセボ群各 2 例（18.2%）］であった（5.3.5.4.1/TSFAE03DJ）。

b) 有害事象の重症度

二重盲検期に報告された有害事象の重症度は，全体集団と同様にほとんどが軽度又は中等度であった。重症度が高度の有害事象は，プラセボ群の重症筋無力症及びアナフィラキシーショック（各 1 例）のみであった（5.3.5.4.1/TSFAE04DJ）。

c) 治験薬と関連性がある有害事象

二重盲検期の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群で 0 例，プラセボ群で 18.2%（2 例）であった。治験薬と関連のある有害事象は，浮動性めまい，頭痛，動悸，疲労及び紅斑がプラセボ群の各 1 例に発現した（5.3.5.4.1/TSFAE05DJ）。

d) 死亡及び重篤な有害事象

二重盲検期では，死亡は認められなかった（5.3.5.4.1/LSFDTH01J）。また，重篤な有害事象がニポカリマブ群の 3 例（50.0%）及びプラセボ群の 2 例（18.2%）に発現した。重篤な有害事象の内訳は，重症筋無力症（ニポカリマブ群 2 例，プラセボ群 1 例），眼瞼痛及び痔出血（ニポカリマブ群各 1 例），貧血，心筋虚血，アナフィラキシーショック，コロナウイルス感染及び腺癌（プラセボ群各 1 例）であった（5.3.5.4.1/TSFAE06DJ）。このうち，治験薬と関連のある重篤な

有害事象はなかった（5.3.5.4.1/TSFAE07DJ）。二重盲検期の重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を 5.3.5.4.1/LSFAE02DJ に示す。

e) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（5.3.5.4.1/TSFAE09DJ）。

f) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は認められなかった（5.3.5.4.1/TSFAE11DJ）。

g) 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な有害事象が，ニポカリマブ群の 2 例（33.3%）及びプラセボ群の 7 例（63.6%）に発現した。PT 別で 2 例以上に発現した臨床的に重要な有害事象は，ニポカリマブ群及びプラセボ群の各 2 例に発現した重症筋無力症（悪化）のみであった（5.3.5.4.1/TSFAEOTH11DJ）。

臨床的に重要な有害事象のうち，重篤な事象が，ニポカリマブ群の 2 例（33.3%）及びプラセボ群の 1 例（9.1%）に発現した。重症筋無力症（悪化）がニポカリマブ群で 2 例及びプラセボ群で 1 例，MACE 及びグルココルチコイド毒性に関連する可能性（心筋虚血）がプラセボ群で 1 例，アナフィラキシー反応及び過敏症反応（アナフィラキシーショック）がプラセボ群で 1 例，グルココルチコイド毒性に関連する可能性（コロナウイルス感染）がプラセボ群で 1 例に発現した（5.3.5.4.1/TSFAEOTH12DJ）。このうち，治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（5.3.5.4.1/TSFAEOTH13DJ）。

MACE として，不安定狭心症のための入院がプラセボ群 1 例で発現した（5.3.5.4.1/TSFMACE01DJ）。

2) M281-011 試験：OLE 期

日本人被験者における OLE 期の有害事象の概要を表 2.7.4-35 に示す。全ての日本人被験者に有害事象が発現した。

OLE 期の有害事象の被験者ごとの一覧を 5.3.5.4.1/LSFAE01OJ に示す。

表 2.7.4-35 日本人被験者の有害事象の概要：OLE 期［安全性解析対象集団（OLE 期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo/ Nipocalimab	Nipocalimab/ Nipocalimab	Nipocalimab (OL)	All Nipocalimab
Analysis set: Safety (OL)	10	5	-	15
Avg duration of follow-up (weeks)	32.81	54.57	-	40.07
Subjects with 1 or more:				
AEs	10 (100.0%)	5 (100.0%)	-	15 (100.0%)
Related AEs [a]	4 (40.0%)	3 (60.0%)	-	7 (46.7%)
AEs leading to death [b]	1 (10.0%)	0	-	1 (6.7%)
Serious AEs	2 (20.0%)	2 (40.0%)	-	4 (26.7%)
Related serious AEs	2 (20.0%)	0	-	2 (13.3%)
AEs leading to temporary discontinuation of study treatment [e]	1 (10.0%)	2 (40.0%)	-	3 (20.0%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment [d]	2 (20.0%)	0	-	2 (13.3%)
AEs leading to termination of study participation	1 (10.0%)	0	-	1 (6.7%)
COVID-19 associated AEs [c]	0	1 (20.0%)	-	1 (6.7%)
COVID-19 associated serious AEs [c]	0	0	0	0

	Placebo/ Nipocalimab	Nipocalimab/ Nipocalimab	Nipocalimab (OL)	All Nipocalimab

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

[tsfae01oj.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_jpnsub/programs/tsfae01oj.r] 13JUN2024, 12:38

a) 比較的よくみられる有害事象

OLE 期で 2 例以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（5 例，33.3%），背部痛（3 例，20.0%），そう痒症，上腹部痛，下痢，末梢性浮腫，発熱，重症筋無力症及び耳鳴（各 2 例，13.3%）であった（5.3.5.4.1/TSFAE03OJ）。

b) 有害事象の重症度

OLE 期で報告された有害事象のほとんどは重症度が全体集団と同様に軽度又は中等度であった（5.3.5.4.1/TSFAE04OJPART1 及び TSFAE04OJPART2）。高度の有害事象は，血球貪食性リンパ組織球症が 1 例に発現した。

c) 治験薬と関連性がある有害事象

OLE 期の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，46.7%（7/15 例）であった。OLE 期では PT 別で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象はなかった（5.3.5.4.1/TSFAE05OJ）。

d) 死亡及び重篤な有害事象

OLE 期に 1 例が死亡した。死亡した被験者の一覧を 5.3.5.4.1/LSFDTH01J に示す。死亡した 1 例はプラセボ／ニポカリマブ群（二重盲検期にプラセボを投与，OLE 期にニポカリマブを投与）であり，血球貪食性リンパ組織球症により死亡した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本被験者の簡潔な要約を表 2.7.4-20 に示す。

OLE 期では，重篤な有害事象が 4 例（26.7%）に発現した（5.3.5.4.1/TSFAE06OJ）。重篤な有害事象の内訳は，重症筋無力症 2 例，血球貪食性リンパ組織球症，蜂巣炎及び背部痛の各 1 例であった。血球貪食性リンパ組織球症及び蜂巣炎の各 1 例は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.4.1/TSFAE07OJ）。OLE 期の重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を 5.3.5.4.1/LSFAE02OJ に示す。

e) 治験薬の投与中止に至った有害事象

OLE 期では，治験薬投与の中止に至った有害事象は 2 例（13.3%）に発現した（5.3.5.4.1/TSFAE09OJ）。その内訳は血球貪食性リンパ組織球症及び蜂巣炎の各 1 例であった。

f) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は「感染症」（蜂巣炎）が 1 例に認められた（5.3.5.4.1/TSFAE11OJ）。

g) 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な有害事象が，9 例（60.0%）に発現した。2 例以上に発現した臨床的に重要な有害事象は，各 2 例に発現した末梢性浮腫及び重症筋無力症（悪化）のみであった（5.3.5.4.1/TSFAEOTH11OJ）。

臨床的に重要な有害事象のうち，重篤な事象が，3 例（20.0%）に発現した。その内訳は，重症筋無力症（悪化）2 例及び蜂巣炎 1 例であった（5.3.5.4.1/TSFAEOTH12OJ）。このうち，蜂巣炎 1 例のみが治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.4.1/TSFAEOTH13OJ）。MACE と判定された事象の発現はなかった（5.3.5.4.1/TSFMACE01OJ）。

(4) 臨床検査値

1) アルブミン

日本人被験者では，二重盲検期及び OLE 期で，アルブミン値が著しい異常値（20 g/L 未満）を示した被験者はいなかった（5.3.5.4.1/TSFLABALB05DJ，TSFLABALB05OJ）。二重盲検期では，アルブミン値のベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ニポカリマブ群で Week 2 に-9.4（3.23）%，Week 24 に-6.7（1.81）%，プラセボ群で Week 2 に 2.5（5.43）%，Week 24 に 1.2（5.81）%であった。OLE 期では，プラセボ／ニポカリマブ群のベースラインからの変化率の平均値は，ニポカリマブ／ニポカリマブ群で認められた値と同程度であった（5.3.5.4.1/TSFLABALB01ZJ）。

2) 脂質

日本人被験者における二重盲検期及び OLE 期のコレステロール／HDL 比，コレステロール，HDL，LDL 及びトリグリセリドの臨床検査値の要約統計量を 5.3.5.4.1/TSFLABCHEM01ZJ 及び TSFLABLIP01ZJ に示す。二重盲検期では，ニポカリマブ投与後，HDL は同程度の値を推移したが，空腹時総コレステロール及び LDL は増加した。

Week 4 のベースラインから変化量の平均値（SD）及び変化率の平均値（SD）を以下に示す。

- 総コレステロール
  - ニポカリマブ群で 0.680（0.4219）mmol/L 及び 10.7（6.687）%
  - プラセボ群で 0.015（0.6558）mmol/L 及び 0.825（13.28）%
- HDL
  - ニポカリマブ群で-0.068（0.5119）mmol/L 及び 0.986（16.13）%
  - プラセボ群で-0.014（0.1951）mmol/L 及び-0.512（9.648）%
- LDL
  - ニポカリマブ群で 0.480（0.4096）mmol/L 及び 18.4（22.14）%
  - プラセボ群で 0.090（0.5315）mmol/L 及び 4.71（23.18）%

Week 24 のベースラインからの変化量の平均値（SD）及び変化率の平均値（SD）を以下に示す。

・ 総コレステロール：

・ ニポカリマブ群で 0.768（0.6610）mmol/L 及び 11.4（9.667）%

・ プラセボ群で-0.060（0.8937）mmol/L 及び 0.444（15.97）%

・ HDL：

・ ニポカリマブ群で-0.003（0.2707）mmol/L 及び-1.67（14.17）%

・ プラセボ群で 0.054（0.2859）mmol/L 及び 1.72（15.34）%

・ LDL：

・ ニポカリマブ群で 0.658（0.4639）mmol/L 及び 21.2（15.25）%

・ プラセボ群で-0.110（0.6366）mmol/L 及び 0.095（22.04）%

全体集団と同様に，ニポカリマブ群の総コレステロール／HDL 比の平均値は 24 週間の二重盲検期をとおして 4 未満を維持し，Week 24 でプラセボ群と同程度であった。総コレステロール／HDL 比の平均値（SD）は以下のとおり：

・ ベースライン時に，ニポカリマブ群で 2.75（1.04），プラセボ群で 3.35（1.26）

・ Week 24 に，ニポカリマブ群で 3.56（1.50），プラセボ群で 3.19（1.06）

OLE 期では，プラセボ／ニポカリマブ群の被験者はニポカリマブ／ニポカリマブ群の被験者とおおむね同様の変化を示した。

3) 血液生化学検査値及び血液学的検査値

日本人被験者では，二重盲検期及び OLE 期で，血液生化学検査値及び血液学的検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.4.1/TSFLABCHEM01ZJ, TSFLABHEMA01ZJ）。

(5) バイタルサイン

日本人被験者における二重盲検期及び OLE 期のバイタルサイン（脈拍数，血圧，体重，体温）を 5.3.5.4.1/TSFVIT01ZJ に示す。二重盲検期及び OLE 期のバイタルサインで臨床的に意味のある異常な傾向はみられなかった。

バイタルサインに関連した有害事象は，二重盲検期にプラセボ群 1 例で発現した高血圧及び OLE 期に 1 例で発現した低血圧であった（5.3.5.4.1/TSFAE03DJ，TSFAE03OJ）。

(6) 心電図

日本人被験者における二重盲検期及び OLE 期の心電図パラメータの結果を 5.3.5.4.1/TSFECG01ZJ に示す。二重盲検期及び OLE 期で，QTcB 間隔及び QTcF 間隔は全例で 450 msec 以下であり，QTcF 間隔のベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者はいなかった。二重盲検期及び OLE 期の心電図パラメータで臨床的に意味のある異常な傾向はみられなかった。

2.7.4.6.1.2 血清自己抗体

M281-011 試験の二重盲検期における血清自己抗体陽性被験者と陰性被験者別の主な有害事象（血清自己抗体陽性及び陰性被験者別の有害事象の PT 別発現割合が 10%以上）を表 2.7.4-36 に示す。また，血清自己抗体の状態別の全ての有害事象の発現割合を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE16d に要約する。

二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者のうち，血清自己抗体陽性被験者は 77 例，血清自己抗体陰性被験者は 21 例であった。有害事象の発現割合は，血清自己抗体陽性被験者（80.5%）と陰性被験者（85.7%）で同程度であった。

表 2.7.4-36 血清自己抗体陽性及び陰性被験者別の発現割合が 10%以上の有害事象の SOC，PT 及び自己抗体陽性及び陰性被験者別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Autoantibody positive/negative			Autoantibody positive/negative	
	Total	Seronegative	Seropositive	Total	Seronegative	Seropositive
Analysis set: Safety (DB)	98	22	76	98	21	77
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	23.45	22.92	22.99	22.48	23.13
Avg exposure (number of administrations)	10.81	10.86	10.79	10.87	10.33	11.01
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)	20 (90.9%)	61 (80.3%)	80 (81.6%)	18 (85.7%)	62 (80.5%)
System organ class Preferred term						
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	11 (50.0%)	30 (39.5%)	42 (42.9%)	9 (42.9%)	33 (42.9%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	5 (22.7%)	5 (6.6%)	11 (11.2%)	2 (9.5%)	9 (11.7%)
上咽頭炎	10 (10.2%)	2 (9.1%)	8 (10.5%)	9 (9.2%)	3 (14.3%)	6 (7.8%)
神経系障害	33 (33.7%)	11 (50.0%)	22 (28.9%)	37 (37.8%)	6 (28.6%)	31 (40.3%)
頭痛	17 (17.3%)	5 (22.7%)	12 (15.8%)	14 (14.3%)	0	14 (18.2%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	4 (18.2%)	8 (10.5%)	12 (12.2%)	3 (14.3%)	9 (11.7%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	2 (9.1%)	18 (23.7%)	27 (27.6%)	3 (14.3%)	24 (31.2%)
筋痙縮	3 (3.1%)	1 (4.5%)	2 (2.6%)	12 (12.2%)	0	12 (15.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	7 (31.8%)	9 (11.8%)	24 (24.5%)	2 (9.5%)	22 (28.6%)
末梢性浮腫	0	0	0	10 (10.2%)	1 (4.8%)	9 (11.7%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

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

2.7.4.6.1.3 年齢

M281-011 試験の二重盲検期における年齢区分別の主な有害事象（各年齢区分の有害事象の PT 別発現割合が 10%以上）を表 2.7.4-37 に示す。また，年齢区分別の全ての有害事象の発現割合を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE14d に要約する。

二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者のうち，18 歳以上 45 歳未満の被験者は 27 例，45 歳以上 65 歳未満の被験者は 46 例，65 歳以上の被験者は 25 例であった。有害事象の発現割合は，18 歳以上 45 歳未満の被験者で 85.2%，45 歳以上 65 歳未満の被験者で 78.3%，65 歳以上の被験者で 84.0%であり，同程度であった。

表 2.7.4-37 各年齢区分の発現割合が 10%以上の有害事象の SOC，PT 及び年齢区分別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo				Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w			
		Age (years)				Age (years)		
	Total	≥18 to <45 years	≥45 to <65 years	≥65 years	Total	≥18 to <45 years	≥45 to <65 years	≥65 years
Analysis set: Safety (DB)	98	33	41	24	98	27	46	25
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	23.58	23.45	21.59	22.99	23.52	23.39	21.67
Avg exposure (number of administrations)	10.81	11.27	10.95	9.92	10.87	11.11	11.17	10.04
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)	26 (78.8%)	33 (80.5%)	22 (91.7%)	80 (81.6%)	23 (85.2%)	36 (78.3%)	21 (84.0%)
System organ class Preferred term								
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	12 (36.4%)	18 (43.9%)	11 (45.8%)	42 (42.9%)	7 (25.9%)	24 (52.2%)	11 (44.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	2 (6.1%)	5 (12.2%)	3 (12.5%)	11 (11.2%)	2 (7.4%)	9 (19.6%)	0
上咽頭炎	10 (10.2%)	4 (12.1%)	5 (12.2%)	1 (4.2%)	9 (9.2%)	1 (3.7%)	6 (13.0%)	2 (8.0%)
上気道感染	8 (8.2%)	3 (9.1%)	2 (4.9%)	3 (12.5%)	6 (6.1%)	1 (3.7%)	4 (8.7%)	1 (4.0%)
神経系障害	33 (33.7%)	9 (27.3%)	15 (36.6%)	9 (37.5%)	37 (37.8%)	12 (44.4%)	13 (28.3%)	12 (48.0%)
頭痛	17 (17.3%)	6 (18.2%)	8 (19.5%)	3 (12.5%)	14 (14.3%)	6 (22.2%)	6 (13.0%)	2 (8.0%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	2 (6.1%)	7 (17.1%)	3 (12.5%)	12 (12.2%)	3 (11.1%)	3 (6.5%)	6 (24.0%)
浮動性めまい	1 (1.0%)	0	1 (2.4%)	0	5 (5.1%)	0	1 (2.2%)	4 (16.0%)
胃腸障害	14 (14.3%)	4 (12.1%)	6 (14.6%)	4 (16.7%)	30 (30.6%)	7 (25.9%)	13 (28.3%)	10 (40.0%)
下痢	3 (3.1%)	1 (3.0%)	1 (2.4%)	1 (4.2%)	7 (7.1%)	1 (3.7%)	3 (6.5%)	3 (12.0%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	5 (15.2%)	7 (17.1%)	8 (33.3%)	27 (27.6%)	8 (29.6%)	13 (28.3%)	6 (24.0%)
筋痙縮	3 (3.1%)	1 (3.0%)	1 (2.4%)	1 (4.2%)	12 (12.2%)	2 (7.4%)	8 (17.4%)	2 (8.0%)
背部痛	5 (5.1%)	0	1 (2.4%)	4 (16.7%)	8 (8.2%)	2 (7.4%)	5 (10.9%)	1 (4.0%)

	Placebo				Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w			
		Age (years)				Age (years)		
	Total	≥18 to <45 years	≥45 to <65 years	≥65 years	Total	≥18 to <45 years	≥45 to <65 years	≥65 years
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	4 (12.1%)	9 (22.0%)	3 (12.5%)	24 (24.5%)	7 (25.9%)	11 (23.9%)	6 (24.0%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	10 (10.2%)	3 (11.1%)	4 (8.7%)	3 (12.0%)
発熱	1 (1.0%)	1 (3.0%)	0	0	7 (7.1%)	3 (11.1%)	3 (6.5%)	1 (4.0%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

modified from [tsfae14d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae14d.r]
25MAR2024, 18:04

2.7.4.6.1.4 性別

M281-011 試験の二重盲検期における男女別の主な有害事象（男女別の有害事象の PT 別発現割合が 10%以上）を，表 2.7.4-38 に示す。また，性別で分類した全ての有害事象の発現割合を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE13d に要約する。

二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者のうち，女性は 66 例（67.3%），男性は 32 例（32.7%）であった。有害事象の発現割合は，女性で 83.3%，男性で 78.1%であり，同程度であった。

表 2.7.4-38 男女別の発現割合が 10%以上の有害事象の SOC，PT 及び性別区分別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Sex			Sex	
	Total	Male	Female	Total	Male	Female
Analysis set: Safety (DB)	98	42	56	98	32	66
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.72	23.27	22.99	23.62	22.68
Avg exposure (number of administrations)	10.81	10.33	11.16	10.87	11.38	10.62
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)	35 (83.3%)	46 (82.1%)	80 (81.6%)	25 (78.1%)	55 (83.3%)
System organ class Preferred term						
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	23 (54.8%)	18 (32.1%)	42 (42.9%)	11 (34.4%)	31 (47.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	5 (11.9%)	5 (8.9%)	11 (11.2%)	3 (9.4%)	8 (12.1%)
上咽頭炎	10 (10.2%)	4 (9.5%)	6 (10.7%)	9 (9.2%)	2 (6.3%)	7 (10.6%)
上気道感染	8 (8.2%)	7 (16.7%)	1 (1.8%)	6 (6.1%)	2 (6.3%)	4 (6.1%)
神経系障害	33 (33.7%)	12 (28.6%)	21 (37.5%)	37 (37.8%)	8 (25.0%)	29 (43.9%)
頭痛	17 (17.3%)	3 (7.1%)	14 (25.0%)	14 (14.3%)	3 (9.4%)	11 (16.7%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	6 (14.3%)	6 (10.7%)	12 (12.2%)	4 (12.5%)	8 (12.1%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	10 (23.8%)	10 (17.9%)	27 (27.6%)	10 (31.3%)	17 (25.8%)
筋痙縮	3 (3.1%)	2 (4.8%)	1 (1.8%)	12 (12.2%)	5 (15.6%)	7 (10.6%)

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Sex			Sex	
	Total	Male	Female	Total	Male	Female
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	6 (14.3%)	10 (17.9%)	24 (24.5%)	9 (28.1%)	15 (22.7%)
末梢性浮腫	0	0	0	10 (10.2%)	2 (6.3%)	8 (12.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.2%)	1 (2.4%)	8 (14.3%)	14 (14.3%)	7 (21.9%)	7 (10.6%)
咳嗽	3 (3.1%)	0	3 (5.4%)	7 (7.1%)	5 (15.6%)	2 (3.0%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

modified from [tsfae13d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae13d.r]
25MAR2024, 18:03

2.7.4.6.1.5 BMI

M281-011 試験の二重盲検期における BMI 区分別の主な有害事象（BMI 区分別の有害事象の PT 別発現割合が 10%以上）を表 2.7.4-39 に示す。また，BMI 区分別の全ての有害事象の発現割合を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE15d に要約する。

二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者のうち，BMI が正常な被験者は 34 例，過体重の被験者は 31 例，肥満の被験者は 33 例であった。有害事象の発現割合は，BMI が正常の被験者で 79.4%，過体重の被験者で 77.4%，肥満の被験者で 87.9%であり，BMI 区分別の発現割合に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4-39 BMI 区分別の発現割合が 10%以上の有害事象の SOC，PT 及び BMI 区分別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo				Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w			
		BMI				BMI		
	Total	Normal (<25 kg/m²)	Overweight (≥25 kg/m² to <30 kg/m²)	Obese (≥30 kg/m²)	Total	Normal (<25 kg/m²)	Overweight (≥25 kg/m² to <30 kg/m²)	Obese (≥30 kg/m²)
Analysis set: Safety (DB)	98	33	25	40	98	34	31	33
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.72	22.30	23.75	22.99	23.34	23.36	22.28
Avg exposure (number of administrations)	10.81	10.85	10.20	11.15	10.87	11.00	11.26	10.36
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)	25 (75.8%)	22 (88.0%)	34 (85.0%)	80 (81.6%)	27 (79.4%)	24 (77.4%)	29 (87.9%)
System organ class Preferred term								
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	11 (33.3%)	10 (40.0%)	20 (50.0%)	42 (42.9%)	11 (32.4%)	13 (41.9%)	18 (54.5%)

	Placebo				Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w			
		BMI				BMI		
	Total	Normal (<25 kg/m²)	Overweight (≥25 kg/m² to <30 kg/m²)	Obese (≥30 kg/m²)	Total	Normal (<25 kg/m²)	Overweight (≥25 kg/m² to <30 kg/m²)	Obese (≥30 kg/m²)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	0	3 (12.0%)	7 (17.5%)	11 (11.2%)	4 (11.8%)	2 (6.5%)	5 (15.2%)
上咽頭炎	10 (10.2%)	4 (12.1%)	1 (4.0%)	5 (12.5%)	9 (9.2%)	3 (8.8%)	2 (6.5%)	4 (12.1%)
上気道感染	8 (8.2%)	3 (9.1%)	1 (4.0%)	4 (10.0%)	6 (6.1%)	3 (8.8%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)
神経系障害	33 (33.7%)	7 (21.2%)	10 (40.0%)	16 (40.0%)	37 (37.8%)	10 (29.4%)	12 (38.7%)	15 (45.5%)
頭痛	17 (17.3%)	3 (9.1%)	4 (16.0%)	10 (25.0%)	14 (14.3%)	3 (8.8%)	4 (12.9%)	7 (21.2%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	2 (6.1%)	5 (20.0%)	5 (12.5%)	12 (12.2%)	4 (11.8%)	3 (9.7%)	5 (15.2%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	4 (12.1%)	6 (24.0%)	10 (25.0%)	27 (27.6%)	7 (20.6%)	8 (25.8%)	12 (36.4%)
筋痙縮	3 (3.1%)	0	1 (4.0%)	2 (5.0%)	12 (12.2%)	3 (8.8%)	2 (6.5%)	7 (21.2%)
背部痛	5 (5.1%)	0	1 (4.0%)	4 (10.0%)	8 (8.2%)	3 (8.8%)	2 (6.5%)	3 (9.1%)
四肢痛	3 (3.1%)	0	2 (8.0%)	1 (2.5%)	5 (5.1%)	0	1 (3.2%)	4 (12.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	6 (18.2%)	4 (16.0%)	6 (15.0%)	24 (24.5%)	7 (20.6%)	6 (19.4%)	11 (33.3%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	10 (10.2%)	4 (11.8%)	2 (6.5%)	4 (12.1%)
発熱	1 (1.0%)	1 (3.0%)	0	0	7 (7.1%)	2 (5.9%)	1 (3.2%)	4 (12.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.2%)	2 (6.1%)	4 (16.0%)	3 (7.5%)	14 (14.3%)	2 (5.9%)	4 (12.9%)	8 (24.2%)
咳嗽	3 (3.1%)	0	2 (8.0%)	1 (2.5%)	7 (7.1%)	1 (2.9%)	2 (6.5%)	4 (12.1%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

modified from [tsfae15d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae15d.r]
25MAR2024, 18:04

2.7.4.6.1.6 人種

M281-011 試験の二重盲検期におけるニポカリマブ群の人種区分別の主な PT（人種区分別の有害事象の PT 別発現割合が 10%以上）の有害事象を表 2.7.4-40 に示す。また，人種区分別の全ての有害事象の発現割合を，ニポカリマブ群については 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE12dPART2 に，プラセボ群については 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE12dPART1 に示す。

二重盲検期にニポカリマブ群では，アメリカ先住民又はアラスカ先住民は 1 例，アジア人は 28 例，黒人又はアフリカ系アメリカ人は 1 例，白人は 66 例，人種を未報告の被験者は 2 例組み入れられた。有害事象の発現割合は，アメリカ先住民又はアラスカ先住民で 100.0%，アジア人で 85.7%，黒人又はアフリカ系アメリカ人で 100.0%，白人で 78.8%，未報告の被験者で 100.0%であり，発現割合に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4-40 人種区分別の発現割合が 10%以上の有害事象の SOC，PT 及び人種区分別の発現例数及び発現割合：ニポカリマブ群，二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w					
		Race				
	Total	American Indian or Alaska Native	Asian	Black or African American	White	Not Reported
Analysis set: Safety (DB)	98	1	28	1	66	2
Avg duration of follow-up (weeks)	22.99	24.00	23.07	24.00	22.88	24.50
Avg exposure (number of administrations)	10.87	12.00	10.61	12.00	10.91	12.00
Subjects with 1 or more AEs	80 (81.6%)	1 (100.0%)	24 (85.7%)	1 (100.0%)	52 (78.8%)	2 (100.0%)
System organ class Preferred term						
感染症および寄生虫症	42 (42.9%)	0	10 (35.7%)	1 (100.0%)	30 (45.5%)	1 (50.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (11.2%)	0	4 (14.3%)	0	7 (10.6%)	0
上咽頭炎	9 (9.2%)	0	1 (3.6%)	0	7 (10.6%)	1 (50.0%)
上気道感染	6 (6.1%)	0	4 (14.3%)	0	2 (3.0%)	0
耳感染	1 (1.0%)	0	0	1 (100.0%)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (1.0%)	0	0	1 (100.0%)	0	0
神経系障害	37 (37.8%)	1 (100.0%)	8 (28.6%)	1 (100.0%)	26 (39.4%)	1 (50.0%)
頭痛	14 (14.3%)	1 (100.0%)	3 (10.7%)	0	9 (13.6%)	1 (50.0%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	0	2 (7.1%)	1 (100.0%)	9 (13.6%)	0
不随意性筋収縮	3 (3.1%)	0	0	1 (100.0%)	2 (3.0%)	0
胃腸障害	30 (30.6%)	0	9 (32.1%)	1 (100.0%)	19 (28.8%)	1 (50.0%)
悪心	5 (5.1%)	0	3 (10.7%)	0	2 (3.0%)	0
腹痛	3 (3.1%)	0	0	1 (100.0%)	2 (3.0%)	0
食中毒	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (50.0%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (27.6%)	0	6 (21.4%)	1 (100.0%)	19 (28.8%)	1 (50.0%)
筋痙縮	12 (12.2%)	0	2 (7.1%)	1 (100.0%)	9 (13.6%)	0
背部痛	8 (8.2%)	0	3 (10.7%)	1 (100.0%)	3 (4.5%)	1 (50.0%)
四肢痛	5 (5.1%)	0	0	1 (100.0%)	4 (6.1%)	0
頚部痛	1 (1.0%)	0	0	1 (100.0%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (24.5%)	1 (100.0%)	8 (28.6%)	0	14 (21.2%)	1 (50.0%)
末梢性浮腫	10 (10.2%)	0	5 (17.9%)	0	5 (7.6%)	0
発熱	7 (7.1%)	0	3 (10.7%)	0	4 (6.1%)	0
疲労	4 (4.1%)	1 (100.0%)	0	0	3 (4.5%)	0
医療機器関連合併症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (50.0%)
皮膚および皮下組織障害	13 (13.3%)	0	3 (10.7%)	0	8 (12.1%)	2 (100.0%)
そう痒症	2 (2.0%)	0	1 (3.6%)	0	0	1 (50.0%)
発疹	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (50.0%)
血液およびリンパ系障害	9 (9.2%)	0	3 (10.7%)	0	5 (7.6%)	1 (50.0%)
貧血	4 (4.1%)	0	1 (3.6%)	0	2 (3.0%)	1 (50.0%)
白血球増加症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (50.0%)

	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w					
		Race				
	Total	American Indian or Alaska Native	Asian	Black or African American	White	Not Reported
眼障害	7 (7.1%)	0	2 (7.1%)	1 (100.0%)	4 (6.1%)	0
ドライアイ	3 (3.1%)	0	1 (3.6%)	1 (100.0%)	1 (1.5%)	0
代謝および栄養障害	6 (6.1%)	0	1 (3.6%)	0	4 (6.1%)	1 (50.0%)
高コレステロール血症	3 (3.1%)	0	0	0	2 (3.0%)	1 (50.0%)
精神障害	6 (6.1%)	0	0	0	5 (7.6%)	1 (50.0%)
不眠症	5 (5.1%)	0	0	0	4 (6.1%)	1 (50.0%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

modified from [tsfae12dpart2.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae12d.r] 25MAR2024, 18:04

2.7.4.6.2 外因性要因

2.7.4.6.2.1 gMG に対する治療

M281-011 試験の二重盲検期における安定した gMG 治療を受けた被験者の免疫抑制剤の併用又は非併用別の主な有害事象（免疫抑制剤の併用又は非併用別の有害事象の PT 別発現割合が 10%以上）を表 2.7.4-41 に示す。また，免疫抑制剤の併用又は非併用別の全ての有害事象の発現割合を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE17d に要約する。

二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者のうち，免疫抑制剤の併用下で安定した gMG 治療を受けた被験者は 50 例，免疫抑制剤の非併用下で安定した gMG 治療を受けた被験者は 45 例であった。有害事象の発現割合は，免疫抑制剤の併用下で安定した gMG 治療を受けた被験者で 84.0%，免疫抑制剤の非併用下で安定した gMG 治療を受けた被験者で 80.0%であり，同程度であった。

表 2.7.4-41 免疫抑制剤の併用又は非併用別の発現割合が 10%以上の有害事象の SOC，PT 及び免疫抑制剤の併用区分別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Type of stable gMG therapy			Type of stable gMG therapy	
	Total	With immuno-suppressant	Without immuno-suppressant	Total	With immuno-suppressant	Without immuno-suppressant
Analysis set: Safety (DB)	98	54	43	98	50	45
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.76	23.36	22.99	22.84	23.59
Avg exposure (number of administrations)	10.81	10.43	11.26	10.87	10.58	11.44

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Type of stable gMG therapy			Type of stable gMG therapy	
	Total	With immuno-suppressant	Without immuno-suppressant	Total	With immuno-suppressant	Without immuno-suppressant
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)	46 (85.2%)	34 (79.1%)	80 (81.6%)	42 (84.0%)	36 (80.0%)
System organ class Preferred term						
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	22 (40.7%)	19 (44.2%)	42 (42.9%)	21 (42.0%)	20 (44.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	5 (9.3%)	5 (11.6%)	11 (11.2%)	8 (16.0%)	3 (6.7%)
上咽頭炎	10 (10.2%)	7 (13.0%)	3 (7.0%)	9 (9.2%)	6 (12.0%)	3 (6.7%)
尿路感染	0	0	0	5 (5.1%)	0	5 (11.1%)
神経系障害	33 (33.7%)	20 (37.0%)	12 (27.9%)	37 (37.8%)	18 (36.0%)	18 (40.0%)
頭痛	17 (17.3%)	6 (11.1%)	10 (23.3%)	14 (14.3%)	7 (14.0%)	6 (13.3%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	9 (16.7%)	3 (7.0%)	12 (12.2%)	6 (12.0%)	6 (13.3%)
胃腸障害	14 (14.3%)	11 (20.4%)	3 (7.0%)	30 (30.6%)	15 (30.0%)	14 (31.1%)
下痢	3 (3.1%)	2 (3.7%)	1 (2.3%)	7 (7.1%)	0	7 (15.6%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	14 (25.9%)	6 (14.0%)	27 (27.6%)	17 (34.0%)	9 (20.0%)
筋痙縮	3 (3.1%)	3 (5.6%)	0	12 (12.2%)	4 (8.0%)	7 (15.6%)
背部痛	5 (5.1%)	3 (5.6%)	2 (4.7%)	8 (8.2%)	6 (12.0%)	2 (4.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	9 (16.7%)	6 (14.0%)	24 (24.5%)	12 (24.0%)	11 (24.4%)
末梢性浮腫	0	0	0	10 (10.2%)	5 (10.0%)	5 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.2%)	4 (7.4%)	5 (11.6%)	14 (14.3%)	9 (18.0%)	4 (8.9%)
咳嗽	3 (3.1%)	1 (1.9%)	2 (4.7%)	7 (7.1%)	6 (12.0%)	1 (2.2%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

modified from [tsfae17d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae17d.r]
25MAR2024, 18:03

2.7.4.6.2.2 地域

M281-011 試験の二重盲検期における地域別の主な有害事象（地域別の有害事象の PT 別発現割合が 10%以上）を表 2.7.4-42 に示す。また，地域別の全ての有害事象の発現割合を 5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAE18d に要約する。

二重盲検期にニポカリマブを投与された被験者のうち，米国の被験者は 16 例，東アジアの被験者は 28 例，ROW の被験者は 54 例であった。有害事象の発現割合は，米国の被験者で 93.8%，東アジアの被験者で 85.7%，ROW の被験者で 75.9%であり，地域別に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4-42 地域別の発現割合が 10%以上の有害事象の SOC，PT 及び地域別の発現例数及び発現割合：二重盲検期［安全性解析対象集団（二重盲検期），M281-011 試験，2023 年 11 月 17 日データカットオフ］

	Placebo				Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w			
		Region				Region		
	Total	US	East Asia	ROW	Total	US	East Asia	ROW
Analysis set: Safety (DB)	98	15	28	55	98	16	28	54
Avg duration of follow-up (weeks)	23.03	22.57	23.54	22.91	22.99	21.82	23.07	23.29
Avg exposure (number of administrations)	10.81	10.87	10.89	10.75	10.87	10.25	10.61	11.19
Subjects with 1 or more AEs	81 (82.7%)	15 (100.0%)	24 (85.7%)	42 (76.4%)	80 (81.6%)	15 (93.8%)	24 (85.7%)	41 (75.9%)
System organ class Preferred term								
感染症および寄生虫症	41 (41.8%)	11 (73.3%)	8 (28.6%)	22 (40.0%)	42 (42.9%)	8 (50.0%)	10 (35.7%)	24 (44.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	6 (40.0%)	2 (7.1%)	2 (3.6%)	11 (11.2%)	3 (18.8%)	4 (14.3%)	4 (7.4%)
上咽頭炎	10 (10.2%)	0	1 (3.6%)	9 (16.4%)	9 (9.2%)	1 (6.3%)	1 (3.6%)	7 (13.0%)
上気道感染	8 (8.2%)	3 (20.0%)	1 (3.6%)	4 (7.3%)	6 (6.1%)	0	4 (14.3%)	2 (3.7%)
尿路感染	0	0	0	0	5 (5.1%)	3 (18.8%)	0	2 (3.7%)
神経系障害	33 (33.7%)	8 (53.3%)	6 (21.4%)	19 (34.5%)	37 (37.8%)	9 (56.3%)	8 (28.6%)	20 (37.0%)
頭痛	17 (17.3%)	3 (20.0%)	3 (10.7%)	11 (20.0%)	14 (14.3%)	2 (12.5%)	3 (10.7%)	9 (16.7%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	4 (26.7%)	2 (7.1%)	6 (10.9%)	12 (12.2%)	5 (31.3%)	2 (7.1%)	5 (9.3%)
浮動性めまい	1 (1.0%)	0	1 (3.6%)	0	5 (5.1%)	2 (12.5%)	2 (7.1%)	1 (1.9%)
胃腸障害	14 (14.3%)	4 (26.7%)	5 (17.9%)	5 (9.1%)	30 (30.6%)	7 (43.8%)	9 (32.1%)	14 (25.9%)
下痢	3 (3.1%)	0	2 (7.1%)	1 (1.8%)	7 (7.1%)	2 (12.5%)	2 (7.1%)	3 (5.6%)
悪心	2 (2.0%)	0	0	2 (3.6%)	5 (5.1%)	0	3 (10.7%)	2 (3.7%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	6 (40.0%)	4 (14.3%)	10 (18.2%)	27 (27.6%)	9 (56.3%)	6 (21.4%)	12 (22.2%)
筋痙縮	3 (3.1%)	1 (6.7%)	0	2 (3.6%)	12 (12.2%)	5 (31.3%)	2 (7.1%)	5 (9.3%)
背部痛	5 (5.1%)	2 (13.3%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	8 (8.2%)	4 (25.0%)	3 (10.7%)	1 (1.9%)
四肢痛	3 (3.1%)	2 (13.3%)	0	1 (1.8%)	5 (5.1%)	1 (6.3%)	0	4 (7.4%)
関節痛	5 (5.1%)	2 (13.3%)	2 (7.1%)	1 (1.8%)	2 (2.0%)	0	0	2 (3.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	4 (26.7%)	3 (10.7%)	9 (16.4%)	24 (24.5%)	5 (31.3%)	8 (28.6%)	11 (20.4%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	10 (10.2%)	2 (12.5%)	5 (17.9%)	3 (5.6%)
発熱	1 (1.0%)	0	1 (3.6%)	0	7 (7.1%)	1 (6.3%)	3 (10.7%)	3 (5.6%)
血液およびリンパ系障害	7 (7.1%)	0	6 (21.4%)	1 (1.8%)	9 (9.2%)	3 (18.8%)	3 (10.7%)	3 (5.6%)
貧血	4 (4.1%)	0	4 (14.3%)	0	4 (4.1%)	3 (18.8%)	1 (3.6%)	0
眼障害	4 (4.1%)	0	1 (3.6%)	3 (5.5%)	7 (7.1%)	3 (18.8%)	2 (7.1%)	2 (3.7%)
ドライアイ	0	0	0	0	3 (3.1%)	2 (12.5%)	1 (3.6%)	0

	Placebo				Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w			
		Region				Region		
	Total	US	East Asia	ROW	Total	US	East Asia	ROW
心臓障害	7 (7.1%)	0	3 (10.7%)	4 (7.3%)	5 (5.1%)	3 (18.8%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
狭心症	0	0	0	0	2 (2.0%)	2 (12.5%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (13.3%)	5 (33.3%)	2 (7.1%)	6 (10.9%)	2 (2.0%)	1 (6.3%)	1 (3.6%)	0
皮膚擦過傷	2 (2.0%)	2 (13.3%)	0	0	0	0	0	0

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

modified from [tsfae18d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae18d.r]
25MAR2024, 18:04

2.7.4.6.3 薬物相互作用

考察を 2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.3.2 項に示した。

2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠した gMG 患者にニポカリマブを投与したデータは得られていない。公表データから，MG を有する女性患者での妊娠の有害な転帰のリスクは，疾患活動性の増加及び MG（悪化）と関連することが示唆されている。妊娠の有害な転帰には，早産（妊娠 37 週以前），早期前期破水，帝王切開，分娩及び出産合併症が含まれる（Banner 2022; Tanacan 2019; Nicholls-Dempsey 2020; Decker 2022; O'Connor 2024; Gilhus 2023; Draxler 2024）。

重度の HDFN のリスクを有する妊娠第 2 期及び第 3 期の妊娠被験者を対象にニポカリマブ投与を検討した。重度の HDFN のリスクを有する妊娠被験者を対象とした非盲検第 2 相試験（M281-003 試験）では，妊娠被験者にニポカリマブ 30 又は 45 mg/kg を週 1 回で，妊娠 13～15 週目に投与を開始し，妊娠 35 週目まで投与を継続し，出産後 24 週間及びその乳児を 96 週間追跡調査した。現在，主要解析で得られている全被験者の 4 週間以上 96 週間までの追跡調査データを 2.7.4.5.1 項に示す。

胎児の発達異常のリスク，新生児又は妊娠の安全性転帰を評価するのに十分なデータは現時点では得られていない。

母体の IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。M281-003 試験では，6 検体中 5 検体で初乳又は母乳中からニポカリマブが検出されたが，ニポカリマブ濃度は PD 作用の閾値（10 µg/mL）未満であった（5.3.5.2.3/M281-003 試験 CSR/Section 5.3.4）。ニポカリマブのヒト乳汁中への移行，授乳中の乳児に対する影響，乳汁産生に対する影響に関する情報は限られている。ニポカリマブは他の IgG 抗体と同様に消化管で大部分が分解されると予想されることから（Hurley 2011），母乳栄養乳児における全身曝露は低いと予想される。

現在，重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした第 3 相二重盲検試験（80202135EBF3001）でニポカリマブ投与の検討が行われている。

2.7.4.6.5 過量投与

2.7.4 項に記載した試験ではニポカリマブの偶発的過量投与はなかった。

2.7.4.6.6 薬物乱用

入手可能なデータに基づき，ニポカリマブは中枢神経系に作用せず，乱用の可能性はないと結論付けられた。そのため，動物を用いた乱用傾向に関する試験及びヒトを対象とした乱用の可能性に関する試験は実施しなかった。

ニポカリマブの臨床試験では，規制当局の勧告及び FDA Guidance for Industry, Assessment of Abuse Potential of Drugs 2017 に従って，臨床開発の全ての段階で乱用関連有害事象のモニタリングを継続する予定である。潜在的な乱用関連有害事象の定義に用いた PT を安全性併合解析の SAP に示す（5.3.5.3.1/ISS/SAP Section 5.3）。

(1) M281-011 試験：二重盲検期

二重盲検期では，乱用関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群［1 例（1.0%），浮動性めまい］に比べてニポカリマブ群［5 例（5.1%），浮動性めまい］で高かった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11d）。ニポカリマブ群で報告された乱用関連の有害事象は，浮動性めまいのみであった。詳細は 2.7.4.6.8 項を参照のこと。

ニポカリマブ群で報告された浮動性めまいは，重篤又は高度ではなかった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/LSFAE15d）。

(2) M281-011 試験：OLE 期

OLE 期では，乱用関連の有害事象が 7 例（3.6%）に発現した。2 例以上に報告された PT は浮動性めまい（4 例，2.1%）のみであった（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/TSFAEOTH11o）。

重篤な事象は認められなかった。1 例に高度の浮動性めまいが発現した（5.3.5.1.2/M281-011 試験 CSR/LSFAE15o）。

(3) M281-004 試験及び M281-005 試験

M281-004 試験では，併合ニポカリマブ群の 3 例（30 mg/kg Q4W 群の 1 例，60 mg/kg 単回群の 2 例）に乱用関連の有害事象（浮動性めまい，3 例）が発現した。これら事象のうち，重篤又は高度の事象はなかった（5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE15）。詳細は 2.7.4.6.8 項を参照のこと。

M281-005 試験では，乱用関連の有害事象は報告されなかった。

(4) 重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした第 2 相試験及び健康被験者を対象とした第 1 相試験

重度の HDFN のリスクを有する妊婦を対象とした第 2 相試験及び健康被験者の第 1 相試験で乱用関連の有害事象を発現した被験者の一覧を 5.3.5.3.1/ISS/Appendix LSFAE15 に示す。

2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象

ニポカリマブを投与した gMG 患者を対象とした離脱症状及び反跳現象については特に検討していない。成人 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終了した被験者は，担当医の判断で他の治療を受けた。

2.7.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ニポカリマブが運転能力に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施していない。ニポカリマブを投与された被験者では，自動車運転及び機械操作能力の低下を示す事故の報告はなかった。

M281-011 試験の二重盲検期では，浮動性めまいの発現割合はプラセボ群（1 例，1.0%）に比べてニポカリマブ群（5 例，5.1%）で高かった。これらの有害事象はいずれも重篤又は高度ではなかった。浮動性めまいのほとんどは一過性で，発現から 10 日以内に消失したが，1 例で軽度の浮動性めまい 3 件（いずれも治験薬と関連なし，他の心血管関連有害事象を併発し，その後発作性心房細動と診断された）が報告され，発現後に最長 88 日間で消失した。また，糖尿病の既往歴を有する別の 1 例で，軽度の浮動性めまいが報告され，悪心及び嘔吐（いずれも発現後 61 日間で消失）を併発した。

M281-004 試験で，軽度の浮動性めまい（3 例）がニポカリマブ 30 mg/kg 群の 1 例（治験薬との関連性は「可能性大（probably related）」と判断された）及び 60 mg/kg 群の 2 例（治験薬との関連性は 1 例はなし，1 例は「可能性小（possibly related）」と判断された）に報告された。いずれの事象も発現から 1 週間以内に消失した。

健康被験者を対象とした第 1 相試験では，ニポカリマブの投与後に浮動性めまいが 16 例に認められた。これらの事象は全て軽度であり，ほとんどが発現から 2 日以内に消失した。

2.7.4.7 市販後データ

本申請時点で，ニポカリマブはいずれの地域でも製造販売承認を取得していないため，製造販売後データは得られていない。

参考文献

Banner H, Niles KM, Ryu M, et al . Myasthenia gravis in pregnancy: Systematic review and case series. Obstet Med. 2022;15(2):108-117.

Decker BM, Thibault D, Davis KA, et al. Population-based study of nonelective postpartum readmissions in women with stroke, migraine, multiple sclerosis, and myasthenia gravis. Neurology. 2022;98(15):e1545-1554.

Draxler J, Meisel A, Stascheit F, et al. Pregnancy in myasthenia gravis: a retrospective analysis of maternal and neonatal outcome from a large tertiary care centre in Germany. Arch Gynecol Obstet. 2024;310(1):277-284.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-2497.

Gilhus NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient. Expert Rev Neurother. 2023;23(2):169-177.

Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. Nutrients. 2011;3(4):442-474.

Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:757-765.

Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114-122.

Nicholls-Dempsey L, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with myasthenia gravis. J Perinat Med. 2020;48:793-798.

O'Connor L, Malmeström C, Da Silva Rodrigues R, et al. Pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis and their newborns: A nationwide register-based cohort study. Eur J Neurol. 2024;31(1):e16100.

Stensjøen AL, Berntsen EM, Jakola AS, et al. When did the glioblastoma start growing, and how much time can be gained from surgical resection? A model based on the pattern of glioblastoma growth in vivo. Clin Neurol Neurosurg. 2018;170:38-42.

Tanacan A, Fadiloglu E, Ozten G, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: retrospective evaluation of 27 pregnancies in a tertiary center and comparison with previous studies. Ir J Med Sci. 2019;188:1261-1267.