付録

表 2.7.4-付録-1 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定義

表 2.7.4-付録-2 重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（M281-011 試験，EDI1006 試験，M281-003 試験，M281-004 試験及び M281-005 試験）

表 2.7.4-付録-3 SOC，PT 及び治験薬との関連別の有害事象の発現頻度（ニポカリマブを投与された全ての被験者，全ニポカリマブ解析対象集団，M281-011 試験）

表 2.7.4-付録-4 SOC，PT 及び治験薬との関連別の実薬投与期及び長期継続投与期の有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団，MYG2001 試験）

表 2.7.4-付録-5 SOC，PT 及び治験薬との関連別の有害事象の発現頻度（ニポカリマブを投与された全ての被験者，全ニポカリマブ解析対象集団，M281-011 試験及び MYG2001 試験）

表 2.7.4-付録-1 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定義

特に注目すべき有害事象	SOC	追加条件
感染症	感染症および寄生虫症	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に該当する。

特に注目すべき有害事象	PT	追加条件
低アルブミン血症	低アルブミン血症	アルブミン値が 20 g/L 未満である。

臨床的に重要な有害事象	PT	追加条件
注入に伴う反応	全て	eCRF 上で治験担当医師により注入に伴う反応と判断され，治験薬との関連が「関連あり（Related）」である。注入部位反応は除く。 M281-004 試験及び M281-005 試験では，臨床レビューにより注入に伴う反応を確認した。
注入部位反応	HLT「注入部位反応」に該当する事象	
血清病様反応	血清病	臨床レビューを必要とする。
	血清病様反応	臨床レビューを必要とする。
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，１型過敏症，コーニス症候群	SMQ のアルゴリズム検索方法及びサンプソン基準により判定する。
グルココルチコイド毒性に関連する可能性	**心血管系：**急性心筋梗塞，狭心症，動脈硬化症，血中コレステロール増加，血圧上昇，心不全，心血管不全，うっ血性心筋症，脂質異常症，体液貯留，高コレステロール血症，高脂血症，高血圧，高血圧緊急症，高トリグリセリド血症，血液量増加症，低比重リポ蛋白増加，心筋梗塞，心筋虚血，浮腫，末梢性浮腫，末梢腫脹	
	感染症：全ての重篤な感染症	
	胃腸系：十二指腸潰瘍，胃炎，びらん性胃炎，胃腸障害，膵炎，急性膵炎	
	精神系：感情障害，激越，不安，錯乱状態，抑うつ気分，うつ病，不眠症，易刺激性，リビドー減退，大うつ病，躁病，精神状態変化，気分変化，神経過敏，睡眠の質低下	
	内分泌系／代謝系：副腎機能不全，血中ブドウ糖増加，血	

	中カリウム減少，中心性肥満，クッシング様症状，クッシング症候群，糖尿病，コントロール不良の糖尿病，耐糖能障害，女性化乳房，高血糖，低カリウム血症，インフルエンザ様疾患，頻発過多月経，過長過多不規則月経，全身性炎症反応症候群，２型糖尿病，ウエスト周囲径増加，体重増加	
	皮膚系：ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎，斑状出血，男性型多毛症，内出血発生の増加傾向，皮膚萎縮，皮膚線条	
	筋骨格系：股関節部骨折，上腕骨骨折，下肢骨折，腰椎骨折，筋萎縮，筋力低下，ミオパチー，骨壊死，骨減少症，骨粗鬆症，脊椎圧迫骨折，腱断裂，手首関節骨折	
	眼科系：白内障，核性白内障，緑内障，眼圧上昇，開放隅角緑内障，高血圧性網膜症	
乱用に関連する可能性	攻撃性，錯乱状態，活動性低下，依存，失見当識，解離，解離性障害，浮動性めまい，薬物乱用，薬物乱用者，薬物依存，薬物の解毒，薬剤違法流用，薬物リハビリテーション，薬物耐性，薬物耐性上昇，薬物使用障害，薬物離脱性痙攣，薬物離脱性頭痛，薬剤離脱症候群，多幸気分，異常感，酩酊感，ゆったり感，幻覚，幻聴，幻味，幻嗅，共感覚性幻覚，触覚性幻覚，幻視，混合性幻覚，不相応な情動，精神的機能障害，製品の変造，精神運動亢進，精神病性障害，リバウンド効果，体感幻覚，傾眠，物質乱用者，物質依存，物質使用，物質使用障害，物質誘発性気分障害，物質誘発性精神病性障害，思考異常，離脱性不整脈，離脱症候群	
脂質増加	高脂血症，脂質増加，脂質異常，脂質異常症，高トリグリセリド血症，血中トリグリセリド増加，血中トリグリセリド異常，高コレステロール血症，血中コレステロール増加，血中コレステロール異	

	常，低比重リポ蛋白増加，低比重リポ蛋白異常，超低比重リポ蛋白異常，超低比重リポ蛋白増加，非高比重リポ蛋白コレステロール増加	
潜伏ウイルスの活性化	エプスタイン・バーウイルス感染再燃，エプスタイン・バーウイルス感染，エプスタイン・バーウイルス血症，サイトメガロウイルス感染再燃，サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス血症，単純ヘルペス再燃，帯状疱疹再燃，ヘルペスウイルス感染，サイトメガロウイルス性尿路感染，サイトメガロウイルス性消化管感染，ヘルペス性胃炎，陰部ヘルペス，陰部単純ヘルペス，陰部帯状疱疹，ヘルペス性皮膚炎，ヘルペス性食道炎，ヘルペス眼感染，ヘルペス性咽頭炎，ヘルペス性敗血症，単純ヘルペス，単純ヘルペス気管支炎，単純ヘルペス性子宮頚管炎，単純ヘルペス性大腸炎，単純ヘルペス脳炎，単純ヘルペス性胃炎，単純ヘルペス肝炎，単純ヘルペス髄膜炎，単純ヘルペス性髄膜脳炎，単純ヘルペス性髄膜脊髄炎，単純ヘルペス性壊死性網膜症，単純ヘルペス性食道炎，単純ヘルペス性外耳炎，単純ヘルペス性咽頭炎，単純ヘルペス性肺炎，単純ヘルペス性敗血症，単純ヘルペスウイルス血症，単純ヘルペスウイルス性尿道炎，内臓単純ヘルペス，帯状疱疹，皮膚播種性帯状疱疹，播種性帯状疱疹，神経合併症を伴う帯状疱疹感染，帯状疱疹性髄膜炎，帯状疱疹性髄膜脳炎，帯状疱疹性髄膜脊髄炎，帯状疱疹性髄膜神経根炎，帯状疱疹性壊死性網膜症，耳帯状疱疹，帯状疱疹性咽頭炎，ヘルペス性神経根障害，ヘルペス性下気道感染，ヘルペス性髄膜炎，ヘルペス性髄膜脳炎，ヘルペス性髄膜脊髄炎，鼻ヘルペス，壊死性ヘルペス性網膜症，眼部単純ヘルペス，眼帯状疱疹，口腔	

	ヘルペス，口腔帯状疱疹，ヘルペスウイルス肺炎，ヘルペス性直腸炎，サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，サイトメガロウイルス性大腸炎，サイトメガロウイルス性十二指腸炎，サイトメガロウイルス性小腸炎，サイトメガロウイルス性腸炎，サイトメガロウイルス性胃炎，サイトメガロウイルス性胃腸炎，サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍，サイトメガロウイルス肝炎，サイトメガロウイルス性単核症，サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍，サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎，サイトメガロウイルス性心筋炎，サイトメガロウイルス性腎炎，サイトメガロウイルス性食道炎，サイトメガロウイルス性膵炎，サイトメガロウイルス性心膜炎，サイトメガロウイルス症候群，播種性サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス性脳炎，サイトメガロウイルス性肺炎，エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍	
重症筋無力症	重症筋無力症，重症筋無力症クリーゼ	

臨床的に重要な有害事象	SMQ	追加条件
日和見感染	日和見感染	狭域
過敏症反応	過敏症	狭域
自殺念慮又は自殺行動	自殺／自傷	狭域及び広域
MACE	中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態	独立判定で MACE の可能性のあると判断された全ての事象 狭域及び広域
	出血性中枢神経系血管障害	狭域
	虚血性中枢神経系血管障害	狭域
	心筋梗塞	狭域及び広域
	心不全	狭域及び広域
	心筋症	狭域及び広域
	虚血性心疾患	狭域及び広域
	肺高血圧症	狭域及び広域
	血行動態的浮腫，蓄水および体液過負荷	狭域（以下を除く） 投与部位関節滲出液，投与部位浮腫，投与部位腫脹，アミロイド関連画像異常，アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着，適用部位関節滲出液，適用部位関節腫脹，適

		用部位浮腫，適用部位腫脹，骨髄浮腫，骨髄浮腫症候群，骨腫脹，脳浮腫，カテーテル留置部位浮腫，脳圧排効果，脳浮腫治療，子宮頚部浮腫，口周囲腫脹，圧迫帯使用，希釈性貧血，硬膜切開，ワクチンを接種した肢の広汎性腫脹，フラッド症候群，胆嚢浮腫，妊娠浮腫，重力性浮腫，血液希釈，熱性浮腫，水血症，卵巣留水症，低浸透圧状態，埋込み部位浮腫，埋込み部位腫脹，不適正な腹膜透析，切開部位浮腫，切開部位腫脹，注入部位関節滲出液，注入部位関節腫脹，注入部位浮腫，注入部位腫脹，注射部位関節腫脹，注射部位浮腫，注射部位腫脹，滴下投与部位浮腫，関節滲出液，関節腫脹，脂肪性浮腫，リンパ管静脈バイパス，医療機器使用部位関節滲出液，医療機器使用部位関節腫脹，修正ロドナン皮膚スコア異常，口腔腫脹，水疱性浮腫，粘膜浮腫，新生児浮腫，大網浮腫，胎盤浮腫，プレソセラピー，頚椎椎前軟部組織腫脹，穿刺部位浮腫，浮腫性硬化症，セカンドインパクト症候群，脊髄浮腫，硬膜下滲出液，腱鞘滲出液，精巣腫脹，ワクチン接種部位関節滲出液，ワクチン接種部位関節腫脹，血管原性脳浮腫
	トロポニン異常（PT），トロポニンI異常（PT）	PT
	ラ音（PT）	PT
	全ての死亡	

表 2.7.4-付録-2 重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（M281-011 試験，EDI1006 試験，M281-003 試験，M281-004 試験及び M281-005 試験）

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose[a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
HV/ 80202135EDI1006/ Nipocalimab	[redacted]	[redacted]	[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 1	Colitis/ Acute left-sided colitis secondary to nipocalimab	13	[redacted]20	[redacted]20 / 21	Not applicable	Related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 1	Sepsis/ Sepsis secondary to nipocalimab	15	[redacted]20	[redacted]20 / 11	Not applicable	Related	Recovered /resolved/ Severe
HDFN/ MOM-M281-003/ Nipocalimab 30 mg/kg BLW	[redacted]	[redacted]	[redacted]/ F/ Unknown	29.952 (mg/kg)/ 35	Foetal growth restriction/ Intrauterine growth restriction	42	[redacted]20	[redacted]20 / 64	Drug withdrawn	Related	Recovered /resolved/ Severe
				29.952 (mg/kg)/ 35	Subchorionic haematoma/ Placental hematoma	42	[redacted]20	[redacted]20 / 64	Drug withdrawn	Related	Recovered /resolved/ Severe
				29.952 (mg/kg)/ 35	Foetal heart rate deceleration abnormality/ Foetal heart rate deceleration abnormality	92	[redacted]20	[redacted]20 / 17	Not applicable	Related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/ F/ White	30 (mg/kg)/ 71	Foetal anaemia/ Foetal anemia	91	[redacted]20	[redacted]20 / 2	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				30 (mg/kg)/ 71	Foetal anaemia/ Foetal anemia	101	[redacted]20	[redacted]20 / 2	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				30 (mg/kg)/ 71	Foetal anaemia/ Foetal anemia	115	[redacted]20	[redacted]20 / 2	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				30 (mg/kg)/ 71	Foetal anaemia/ Fetal anemia	136	[redacted]20	[redacted]20 / 2	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe
HDFN/ MOM-M281-003/ Nipocalimab 45 mg/kg BLW	[redacted]	[redacted]	[redacted]/ F/ White	45 (mg/kg)/ 149	Premature separation of placenta/ Placental abruption	161	[redacted]20	[redacted]20 / 1	Not applicable	Related	Recovered /resolved/ Severe
HDFN/ MOM-M281-003/ Nipocalimab 45 mg/kg BLW to TAW	[redacted]	[redacted]	[redacted]/ F/ White	45 (mg/kg)/ 106	Foetal anaemia/ Fetal anemia	106	[redacted]20	[redacted]20 / 29	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/ F/ White	45 (mg/kg)/ 64	Foetal death/ Fetal demise	67	[redacted]20	[redacted]20 / 8	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				45 (mg/kg)/ 64	Retained placenta or membranes/ Retained placenta	74	[redacted]20	[redacted]20 / 2	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Mild

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset [b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
MG/ MOM-M281-011/ Placebo	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	0 (mg/kg)/ 155	Parathyroid tumour benign/ Intrathyroidal parathyroidadenoma	155	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 64	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	0 (mg/kg)/ 41	Appendicitis/ Appendicitis	51	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug withdrawn	Related	Not recovered/ not resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	0 (mg/kg)/ 57	Liver disorder/ Hepatopathy	57	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 15	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				0 (mg/kg)/ 71	Liver disorder/ Hepatopathy	85	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 101	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved with sequelae/ Severe
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	0 (mg/kg)/ 16	Cerebral haemorrhage/ Cerebral hemorrage	22	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug withdrawn	Not related	Unknown/ Severe
				0 (mg/kg)/ 16	Femur fracture/ Fracture of the right femur	22	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				0 (mg/kg)/ 16	Myasthenia gravis crisis/ Myasthenic crisis	29	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				0 (mg/kg)/ 16	Sepsis/ Sepsis	29	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				0 (mg/kg)/ 16	COVID-19/ Covid19 infection	36	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 13	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Mild
		[redacted]	8[redacted]/ M/ White	0 (mg/kg)/ 1	Cardiac arrest/ Cardiac arrest	2	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	Drug withdrawn	Not related	Fatal/ Severe
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	0 (mg/kg)/ 57	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis aggravated	57	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 67	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				0 (mg/kg)/ 57	Myocardial ischaemia/ Ischaemic heart disease	69	[redacted]20[redacted]	-/ -	Dose not changed	Not related	Recoverin g/resolving / Moderate
				0 (mg/kg)/ 57	Anaphylactic shock/ Anaphylactic shock due to iv contrast	81	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 43	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				0 (mg/kg)/ 57	Coronavirus infection/ Coronavirus infections	124	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 25	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset [b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
				0 (mg/kg)/ 57	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis aggravated	127	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Not related	Recovering/resolving / Severe
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	0 (mg/kg)/ 15	Anaemia/ Exacerbation of anemia	24	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 244	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				0 (mg/kg)/ 45	Adenocarcinoma/ Carcinoma in adenoma of the colon	53	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	0 (mg/kg)/ 141	Myocardial infarction/ Heart attack	151	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 1	Drug withdrawn	Not related	Fatal/ Severe
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	0 (mg/kg)/ 86	Myasthenia gravis/ Hospitalization due to exacerbation of miasthenia gravis	98	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 4	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
		[redacted]	3[redacted]/ F/ White	0 (mg/kg)/ 28	Myasthenia gravis/ Hospitalization due to exacerbation of miasthenia gravis	30	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 4	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ White	0 (mg/kg)/ 129	Myasthenia gravis/ Miastenia gravis worsening	143	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 13	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ White	0 (mg/kg)/ 16	Myasthenia gravis crisis/ Mg crisis	27	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 10	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
		[redacted]	4[redacted]/ F/ White	0 (mg/kg)/ 126	Road traffic accident/ Road traffic accident	135	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				0 (mg/kg)/ 126	Suicidal ideation/ Suicidal ideation	135	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				0 (mg/kg)/ 126	Suicide attempt/ Suicidal attempt	135	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	0 (mg/kg)/ 127	Gastroenteritis salmonella/ Food poisoning salmonella	136	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 13	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
MG/ MOM-M281-004/ Placebo	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	250 (mL)/ 1	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis worsening	4	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	500 (mL)/ 30	Ischaemic stroke/ Ischemic stroke	42	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug interrupted	Not related	Recovering/resolving / Severe

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose[a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
MG/ MOM-M281-011/ Nipocalimab 15 mg/kg Q2W	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 16	Herpes zoster oticus/ Ramsay-hunt syndrome left side	28	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 17	Dose not changed	Related	Recovered /resolved with sequelae/ Severe
		[redacted]	4[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 477	Hyperventilation/ Hyperventilation	482	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 3	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 71	Major depression/ Psychotic depression	82	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 31	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 225	Major depression/ Psychotic depression	233	[redacted]20	-/ -	Drug withdrawn	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 225	Hip fracture/ Fractured right hip	242	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 58	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	15 (mg/kg)/ 282	Osteoporosis/ Osteoporosis	290	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 3	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Mild
				15 (mg/kg)/ 311	Osteoporosis/ Osteoporosis	314	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 1	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 397	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis worsens	398	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 5	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 324	Pneumonia/ Pneumonia	325	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 14	Dose not changed	Related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 381	Papillary thyroid cancer/ Papillary thyroid carcinoma	383	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 32	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	3[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 366	Bronchitis/ Bronchitis	369	[redacted]20	-/ -	Drug interrupted	Not related	-/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 169	Cholecystitis acute/ Acute cholecystitis	183	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 15	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 661	Myasthenia gravis crisis/ Myasthenic crisis	674	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 11	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 645	Ischaemic stroke/ Ischemic stroke	650	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 8	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
		[redacted]	6[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 519	Atrioventricular block complete/ Auriculorventricular complete blockade	523	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 4	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 295	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis exacerbation	307	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 8	Unknown	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 295	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis exacerbation	322	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 12	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 236	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis musculoskeletal symptoms worsening	245	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 29	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 529	Myasthenia gravis/ Mg symptoms worsening	544	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug withdrawn	Not related	-/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 407	Intracranial mass/ Two neoplatic brain masses	413	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug withdrawn	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 407	Grey matter heterotopia/ New left periventricular nodular heterotopia	488	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
		[redacted]	7[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 303	Myasthenia gravis crisis/ Myasthenic crisis	306	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 29	Pneumonia/ Pneumonia	41	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 15	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 490	Respiratory failure/ Dyspnea and respiratory failure	492	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 8	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 224	Haemophagocytic lymphohistiocytosis/ Eb virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis	224	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 18	Drug withdrawn	Related	Fatal/ Severe
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 15	Eyelid pain/ Exacerbation of eyeled pain	22	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 162	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
				15 (mg/kg)/ 141	Myasthenia gravis/ Worsening of primary disease	141	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 34	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 155	Myasthenia gravis/ Worsening of myasthenia gravis	176	[redacted]20[redacted]	-/ -	Dose not changed	Not related	Recoverin g/resolving / Moderate
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 15	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis aggravation	28	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 29	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 141	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis aggravation	141	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 21	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 225	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis aggravation	225	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 22	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 241	Cellulitis/ Cellulitis	252	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 135	Drug interrupted	Related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 337	Herpes zoster/ Shingles	347	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 311	Spinal compression fracture/ Lumbar compression fracture	317	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug interrupted	Not related	Recoverin g/resolving / Mild
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 659	Myasthenia gravis/ Aggravation of myasthenia gravis symptoms	670	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug withdrawn	Not related	-/ Severe
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 169	Myasthenia gravis/ Hospitalization due to exacerbation of miasthenia gravis	170	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	3[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 449	Thymoma/ Thymoma pleural metastasis	453	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 53	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 59	Myasthenia gravis/ Worsening of myasthenia gravis	73	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 505	Nephrolithiasis/ Right renal calculus	509	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved with sequelae/ Severe

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
		[redacted]	7[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 211	Pneumonia/ Left lower lobe pneumonia	218	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 7	Drug interrupted	Related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 57	Myasthenia gravis crisis/ Myasthenia gravis crisis due to pneumonia	57	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 57	Pneumonia/ Pneumonia	57	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 57	Myasthenia gravis crisis/ Myasthenia gravis crisis due to pneumonia	79	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 14	Drug withdrawn	Not related	Fatal/ Severe
				15 (mg/kg)/ 57	Nephropathy/ Worsening stage 3 kidney disease	79	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug interrupted	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 57	Pneumonia bacterial/ Pneumonia (ecoli, hospital acquired)	88	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug interrupted	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 57	Renal tubular necrosis/ Acute tubular necrosis	90	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 57	Toxic encephalopathy/ Toxic metabolic encephalopathy	90	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug interrupted	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 57	Respiratory failure/ Respiratory failure	92	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug withdrawn	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
		[redacted]	4[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 197	Tibia fracture/ Non-healing distal tibial pilon fracture	206	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 151	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 309	COVID-19/ Covid-19 infection	312	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 7	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Mild

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose[a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 29	Squamous cell carcinoma of skin/ Diagnosis of acantholytic invasive squamous cell carcinoma on the left lateral cheek	34	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 145	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 167	Pneumothorax/ Left side pneumothorax	203	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 167	Pneumonia aspiration/ Aspiration pneumonia	265	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 167	Sepsis/ Sepsis	265	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 167	Renal failure/ Renal failure	266	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Not related	Not recovered/ not resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 167	Hypertensive heart disease/ Death due to complications due to hypertensive cardiovascular disease	335	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 1	Not applicable	Not related	Fatal/ Severe
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 631	Pulmonary embolism/ Bilateral pulmonary emboli	637	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 3	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 589	Perinephric abscess/ Escherichia coli left perinephric abscess	605	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Not related	Recoverin g/resolving / Severe
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 448	Non-epileptic paroxysmal event/ Psychogenic non-epileptic event (pnea)	454	[redacted]20[redacted]	-/ -	Dose not changed	Not related	Not recovered/ not resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 96	Angina pectoris/ Cardiac left sided chest pain	99	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Mild

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
				15 (mg/kg)/ 183	Pulmonary embolism/ Acute pulminnary embolison, unspecified pulmonary embolism type	195	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 406	Urosepsis/ Urinary tract infection with sepsis	417	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 7	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 475	Myocardial infarction/ Myocardial infarct	485	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 490	Angina pectoris/ Worsening of angina	496	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 798	Sepsis/ Sepsis	800	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 14	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 798	Acute respiratory failure/ Acute hypoxic respiratory failure	802	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 12	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 798	Cardiogenic shock/ Cardiogenic shock	802	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 12	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 869	Pneumonia/ Pneumonia	882	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug interrupted	Not related	Not recovered/ not resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 869	Urosepsis/ Sepsis secondary to urinary tract infection	882	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug interrupted	Not related	Not recovered/ not resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 924	Urinary tract infection/ Urinary tract infection	930	[redacted]20[redacted]	-/ -	Drug withdrawn	Not related	Not recovered/ not resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 924	Atrial fibrillation/ Worsening of atrial fibrillation	933	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Not related	Not recovered/ not resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 924	Myocardial infarction/ Myocardial infarction	941	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 5	Not applicable	Not related	Fatal/ Severe

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 241	Cardio-respiratory arrest/ Cardiorespiratory arrest	243	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	Drug withdrawn	Not related	Fatal/ Severe
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 756	Hypertension/ Uncontrolled hypertension	765	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 5	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
MG/ MOM-M281-004/ Nipocalimab 30 mg/kg Q4W	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	250 (mL)/ 29	Arthralgia/ Worsening of left shoulder pain	45	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Mild
MG/ MOM-M281-005/ Nipocalimab 30 mg/kg Q4W	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Black or african american	30 (mg/kg)/ 113	Coronavirus infection/ Coronavirus infection	120	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 62	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	2[redacted]/ F/ Other	30 (mg/kg)/ 141	COVID-19 pneumonia/ Covid-19 pneumonia	158	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 12	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	30 (mg/kg)/ 1	Gliosarcoma/ Gliosarcoma of the left frontal lobe	34	[redacted]20[redacted]	-/ -	Not applicable	Related	Fatal/ Severe
MG/ MOM-M281-005/ Nipocalimab Flex	[redacted]	[redacted]	2[redacted]/ F/ White	60 (mg/kg)/ 190	Myasthenia gravis/ Mg worsening	228	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 6	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ White	60 (mg/kg)/ 84	Myasthenia gravis/ Acute exacerbation of myasthenia gravis	113	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 5	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe
MG/ MOM-M281-011/ Nipocalimab Flex	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 505	Pneumothorax/ Left pneumotorax due to car accident	508	[redacted]20[redacted]	-/ -	Dose not changed	Not related	Recoverin g/resolving / Severe
				15 (mg/kg)/ 505	Spinal fracture/ Fracture of left transverse apophysis c7 and d1 due to car accident	508	[redacted]20[redacted]	-/ -	Dose not changed	Not related	Recoverin g/resolving / Severe
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	15 (mg/kg)/ 114	Haemorrhoidal haemorrhage/ Suspected gastrointestinal bleeding secondary to hemorrhoids	128	[redacted]20[redacted]	[redacted]L20[redacted]/ 16	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Mild
				15 (mg/kg)/ 296	Back pain/ Lower back pain	310	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 13	Dose not changed	Not related	Recoverin g/resolving / Moderate
				30 (mg/kg)/ 478	Myasthenia gravis/ Worsening of myasthenia gravis	478	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 24	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 112	Atrial fibrillation/ Atrial fibrilation	125	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 659	Myasthenia gravis/ Myasthenia gravis exacerbation	671	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 109	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Moderate

Indication/ Study/ Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose[a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment	Outcome/ Severity
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	15 (mg/kg)/ 393	Chronic obstructive pulmonary disease/ Chest pressure resulting from copd	409	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 393	Myasthenia gravis/ Mg worsening causing increased dyspnea	409	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 52	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Moderate
				15 (mg/kg)/ 451	Myasthenia gravis crisis/ Mg crisis	451	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 10	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	15 (mg/kg)/ 156	Urinary tract infection/ Uti	164	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 14	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 156	Escherichia bacteraemia/ E coli bacteremia	170	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	Drug interrupted	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 156	Sepsis/ Sepsis	170	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	Dose not changed	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 393	Myasthenia gravis/ Mg exacerbation	401	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	Drug withdrawn	Not related	Recovered /resolved/ Severe
				15 (mg/kg)/ 393	Myasthenia gravis/ Mg exacerbation	434	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 14	Not applicable	Not related	Recovered /resolved/ Severe

Key: AE = Adverse Event.
[a] Day of last administration of study treatment prior to AE onset.
[b] Day of AE Onset is in reference to the start of study treatment.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Data presented for MOM-M281-011 is based on clinical cutoff date of 31 Mar 2024.

[lsfae01.rtf] [PROD/jnj-80202135/z_scs/dbr_mg_scs/re_final/lsfae01.sas] 19JUL2024, 09:15

表 2.7.4-付録-3 SOC，PT 及び治験薬との関連別の有害事象の発現頻度（ニポカリマブを投与された全ての被験者，全ニポカリマブ解析対象集団，M281-011 試験）

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
Analysis set: All Nipocalimab	88			98			19			205		
Avg duration of follow-up (weeks)	53.78			70.80			98.57			66.07		
Avg exposure (number of administrations)	26.35			34.05			43.95			31.66		
Subjects with 1 or more AEs	77 (87.5%)	75 (85.2%)	30 (34.1%)	93 (94.9%)	92 (93.9%)	46 (46.9%)	18 (94.7%)	18 (94.7%)	8 (42.1%)	188 (91.7%)	185 (90.2%)	84 (41.0%)
System organ class Preferred term												
感染症および寄生虫症	58 (65.9%)	46 (52.3%)	12 (13.6%)	72 (73.5%)	58 (59.2%)	14 (14.3%)	18 (94.7%)	14 (73.7%)	4 (21.1%)	148 (72.2%)	118 (57.6%)	30 (14.6%)
上気道感染	17 (19.3%)	14 (15.9%)	3 (3.4%)	22 (22.4%)	18 (18.4%)	4 (4.1%)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	44 (21.5%)	35 (17.1%)	9 (4.4%)
上咽頭炎	18 (20.5%)	17 (19.3%)	1 (1.1%)	18 (18.4%)	15 (15.3%)	3 (3.1%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	39 (19.0%)	35 (17.1%)	4 (2.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (10.2%)	9 (10.2%)	0	20 (20.4%)	20 (20.4%)	0	5 (26.3%)	5 (26.3%)	0	34 (16.6%)	34 (16.6%)	0
尿路感染	10 (11.4%)	7 (8.0%)	3 (3.4%)	12 (12.2%)	12 (12.2%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	25 (12.2%)	22 (10.7%)	3 (1.5%)
気管支炎	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	8 (8.2%)	6 (6.1%)	2 (2.0%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	15 (7.3%)	11 (5.4%)	4 (2.0%)
副鼻腔炎	6 (6.8%)	5 (5.7%)	1 (1.1%)	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	13 (6.3%)	12 (5.9%)	1 (0.5%)
インフルエンザ	5 (5.7%)	5 (5.7%)	0	6 (6.1%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	11 (5.4%)	10 (4.9%)	1 (0.5%)
肺炎	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	7 (7.1%)	5 (5.1%)	2 (2.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	11 (5.4%)	8 (3.9%)	3 (1.5%)
口腔ヘルペス	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	3 (15.8%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	8 (3.9%)	7 (3.4%)	1 (0.5%)
咽頭炎	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	3 (3.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	8 (3.9%)	5 (2.4%)	3 (1.5%)
帯状疱疹	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	6 (6.1%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	7 (3.4%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)
ウイルス性上気道感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	7 (3.4%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)
ウイルス感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
胃腸炎	0	0	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
単純ヘルペス	0	0	0	4 (4.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	4 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
膀胱炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
耳感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
真菌感染	0	0	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
ウイルス性消化管感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
敗血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
皮膚感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
医療機器関連感染	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
丹毒	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
歯肉炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
ヘリコバクター感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
感染	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
喉頭炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
口腔真菌感染	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
歯周炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
歯髄炎	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
気道感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
鼻炎	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
歯感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
ウイルス性下痢	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
外陰膣真菌感染	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
細菌性膣症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ボレリア感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性気管支炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
カンジダ感染	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
結膜炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
コロナウイルス感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
憩室炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
真菌性足感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
泌尿生殖器感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
Ｅ型肝炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヘルペス眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
クレブシエラ感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
限局性感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
下気道感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ノロウイルス感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
精巣炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外耳炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
中耳炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪囲炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎周囲膿瘍	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性咽頭炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
術後創感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
癜風	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性扁桃炎	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
尿路性敗血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
神経系障害	28 (31.8%)	22 (25.0%)	6 (6.8%)	54 (55.1%)	40 (40.8%)	14 (14.3%)	8 (42.1%)	7 (36.8%)	1 (5.3%)	90 (43.9%)	69 (33.7%)	21 (10.2%)
重症筋無力症	9 (10.2%)	8 (9.1%)	1 (1.1%)	24 (24.5%)	22 (22.4%)	2 (2.0%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)	0	38 (18.5%)	35 (17.1%)	3 (1.5%)
頭痛	16 (18.2%)	12 (13.6%)	4 (4.5%)	17 (17.3%)	11 (11.2%)	6 (6.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	35 (17.1%)	25 (12.2%)	10 (4.9%)
浮動性めまい	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	6 (6.1%)	4 (4.1%)	2 (2.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	8 (3.9%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)
振戦	0	0	0	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
不随意性筋収縮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	4 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
重症筋無力症クリーゼ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
錯感覚	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
坐骨神経痛	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
片頭痛	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
失神	0	0	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
体位性めまい	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経痛	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
緊張性頭痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
動作時振戦	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
平衡障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ベル麻痺	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
灼熱感	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頚髄神経根障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
コリン作動性症候群	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脳神経麻痺	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭部下垂症候群	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
異常感覚	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
構語障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低血糖性痙攣	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嗅覚減退	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
頭蓋内動脈瘤	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭蓋内腫瘤	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
記憶障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感覚異常性大腿神経痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
非てんかん性発作性イベント	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後頭神経痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嗅覚錯誤	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
失神寸前の状態	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
神経根痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感覚障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
傾眠	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
中毒性脳症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (33.0%)	26 (29.5%)	3 (3.4%)	47 (48.0%)	40 (40.8%)	7 (7.1%)	13 (68.4%)	12 (63.2%)	1 (5.3%)	89 (43.4%)	78 (38.0%)	11 (5.4%)
背部痛	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	16 (16.3%)	15 (15.3%)	1 (1.0%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	22 (10.7%)	21 (10.2%)	1 (0.5%)
筋痙縮	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	17 (17.3%)	14 (14.3%)	3 (3.1%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	22 (10.7%)	18 (8.8%)	4 (2.0%)
関節痛	6 (6.8%)	5 (5.7%)	1 (1.1%)	7 (7.1%)	5 (5.1%)	2 (2.0%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	16 (7.8%)	13 (6.3%)	3 (1.5%)
四肢痛	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	9 (9.2%)	8 (8.2%)	1 (1.0%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	0	15 (7.3%)	14 (6.8%)	1 (0.5%)
筋肉痛	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	6 (6.1%)	6 (6.1%)	0	0	0	0	9 (4.4%)	9 (4.4%)	0
変形性関節症	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
関節腫脹	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
筋骨格系胸痛	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
関節炎	3 (3.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
関節滲出液	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
筋拘縮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
頚部痛	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
滑液嚢腫	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
滑液包炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
骨減少症	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
顎痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
変形性脊椎症	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腱痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腱炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大転子疼痛症候群	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋肉内血腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板変性症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板突出	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脛骨内側過労性症候群	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋肉疲労	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足底筋膜炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乾癬性関節症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節リウマチ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
仙骨痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊柱変形	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎すべり症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腱障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腱鞘炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
弾発指	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害	33 (37.5%)	33 (37.5%)	0	37 (37.8%)	28 (28.6%)	9 (9.2%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	73 (35.6%)	64 (31.2%)	9 (4.4%)
下痢	9 (10.2%)	9 (10.2%)	0	13 (13.3%)	10 (10.2%)	3 (3.1%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	25 (12.2%)	22 (10.7%)	3 (1.5%)
腹痛	5 (5.7%)	5 (5.7%)	0	8 (8.2%)	8 (8.2%)	0	0	0	0	13 (6.3%)	13 (6.3%)	0
悪心	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	6 (6.1%)	2 (2.0%)	4 (4.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	12 (5.9%)	8 (3.9%)	4 (2.0%)
歯痛	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	0	0	0	6 (2.9%)	6 (2.9%)	0
嘔吐	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	6 (2.9%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)
便秘	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
腹部不快感	0	0	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
慢性胃炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
齲歯	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
鼓腸	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
歯肉痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
痔核	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
腹部膨満	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
口内乾燥	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
食中毒	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
裂孔ヘルニア	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
膵炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腹部症状	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯不快感	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腸憩室	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
出血性腸憩室	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌叢異常	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
消化不良	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
排便回数増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯肉不快感	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯肉腫脹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
舌炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
痔出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯の知覚過敏	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
口の感覚鈍麻	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口唇障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口唇腫脹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
粘液便	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚥下痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口腔障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
直腸出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
直腸ポリープ	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後腹膜血腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後腹膜出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
埋伏歯	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (22.7%)	14 (15.9%)	6 (6.8%)	37 (37.8%)	21 (21.4%)	16 (16.3%)	12 (63.2%)	12 (63.2%)	0	69 (33.7%)	47 (22.9%)	22 (10.7%)
末梢性浮腫	9 (10.2%)	6 (6.8%)	3 (3.4%)	15 (15.3%)	7 (7.1%)	8 (8.2%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	0	28 (13.7%)	17 (8.3%)	11 (5.4%)
疲労	5 (5.7%)	4 (4.5%)	1 (1.1%)	7 (7.1%)	4 (4.1%)	3 (3.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	14 (6.8%)	10 (4.9%)	4 (2.0%)
発熱	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	11 (11.2%)	7 (7.1%)	4 (4.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	13 (6.3%)	9 (4.4%)	4 (2.0%)
無力症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
インフルエンザ様疾患	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	4 (2.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
炎症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
注入部位内出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
注入部位疼痛	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
倦怠感	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
疼痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
悪寒	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
医療機器関連合併症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不快感	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
空腹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位溢出	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位血腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位腫脹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
分泌物分泌	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
臨床検査	18 (20.5%)	13 (14.8%)	5 (5.7%)	29 (29.6%)	19 (19.4%)	10 (10.2%)	9 (47.4%)	7 (36.8%)	2 (10.5%)	56 (27.3%)	39 (19.0%)	17 (8.3%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0
血圧上昇	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	6 (2.9%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.1%)	0	3 (3.1%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	3 (3.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	4 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)
体重減少	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
血中コレステロール増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
好中球数増加	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
増加												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
リンパ球数減少	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
単球数減少	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
血小板数減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血小板数増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
総補体価低下	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
体重増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
白血球数増加	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
酸塩基平衡異常	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
駆出率	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心電図異常Ｔ波	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
免疫グロブリン減少	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
好中球数減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
セラチア検査陽性	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
総補体価上昇	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
関節超音波検査異常	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
超低比重リポ蛋白増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
白血球数減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (15.9%)	13 (14.8%)	1 (1.1%)	28 (28.6%)	25 (25.5%)	3 (3.1%)	10 (52.6%)	9 (47.4%)	1 (5.3%)	52 (25.4%)	47 (22.9%)	5 (2.4%)
咳嗽	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	11 (11.2%)	10 (10.2%)	1 (1.0%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	15 (7.3%)	13 (6.3%)	2 (1.0%)
鼻漏	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	0	0	0	7 (3.4%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)
呼吸困難	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	6 (2.9%)	6 (2.9%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
口腔咽頭痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	5 (5.1%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	6 (2.9%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)
鼻閉	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
発声障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
肺腫瘤	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
上気道の炎症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
鼻出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
気胸	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
呼吸不全	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
気道うっ血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
急性呼吸不全	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
失声症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喘息	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
気管支反応性亢進	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
労作性呼吸困難	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喀血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
過換気	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
器質化肺炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸膜腫瘤	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
湿性咳嗽	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喘鳴	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (14.8%)	12 (13.6%)	1 (1.1%)	34 (34.7%)	21 (21.4%)	13 (13.3%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	49 (23.9%)	34 (16.6%)	15 (7.3%)
そう痒症	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	6 (6.1%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	0	0	0	9 (4.4%)	4 (2.0%)	5 (2.4%)
蕁麻疹	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	4 (4.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	7 (3.4%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)
発疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	4 (4.1%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)	4 (2.0%)
紅斑	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	4 (2.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
皮膚炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
皮膚乾燥	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
斑状出血	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
皮膚剥脱	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
脱毛症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管浮腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
接触皮膚炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
薬疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
湿疹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
多汗症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪床出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
寝汗	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
爪破損	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪甲脱落症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
丘疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
点状出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乾癬	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
小水疱性皮疹	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
痂皮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚病変の炎症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚浮腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	22 (25.0%)	22 (25.0%)	0	12 (12.2%)	12 (12.2%)	0	9 (47.4%)	8 (42.1%)	1 (5.3%)	43 (21.0%)	42 (20.5%)	1 (0.5%)
転倒	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	11 (5.4%)	11 (5.4%)	0
挫傷	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0
免疫反応	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
靭帯捻挫	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
節足動物咬傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
損傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
四肢損傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
半月板損傷	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
肉離れ	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
皮膚裂傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
熱傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
上肢骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
創傷	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
動物による引っかき傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足関節部骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
骨挫傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ドナー部位合併症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上顆炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
手骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
熱射病	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
関節脱臼	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節損傷	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋断裂	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
処置による疼痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肋骨骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
瘢痕	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚擦過傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脛骨骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯牙破折	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ワクチン接種合併症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	14 (15.9%)	8 (9.1%)	6 (6.8%)	15 (15.3%)	11 (11.2%)	4 (4.1%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	33 (16.1%)	22 (10.7%)	11 (5.4%)

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
高コレステロール血症	4 (4.5%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	4 (4.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	8 (3.9%)	4 (2.0%)	4 (2.0%)
高脂血症	4 (4.5%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	4 (4.1%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	8 (3.9%)	3 (1.5%)	5 (2.4%)
脂質異常症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
２型糖尿病	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
脱水	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
低カリウム血症	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
ビタミンD欠乏	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
アルコール不耐性	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲減退	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
糖尿病	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
高血糖	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低カルシウム血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低脂血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	7 (8.0%)	5 (5.7%)	2 (2.3%)	14 (14.3%)	14 (14.3%)	0	3 (15.8%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	24 (11.7%)	21 (10.2%)	3 (1.5%)
貧血	4 (4.5%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	11 (5.4%)	10 (4.9%)	1 (0.5%)
鉄欠乏性貧血	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
白血球増加症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肉芽腫性リンパ節炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
溶血性貧血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低色素性貧血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
特発性出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸腺腫大	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
白血球障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
精神障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	11 (11.2%)	9 (9.2%)	2 (2.0%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	0	24 (11.7%)	22 (10.7%)	2 (1.0%)

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
不眠症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	6 (6.1%)	6 (6.1%)	0	0	0	0	8 (3.9%)	8 (3.9%)	0
うつ病	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0
不安	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
易刺激性	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
大うつ病	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
パニック発作	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
睡眠障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
攻撃性	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
幻嗅	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
初期不眠症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
気分変化	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
落ち着きのなさ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	13 (13.3%)	11 (11.2%)	2 (2.0%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	22 (10.7%)	20 (9.8%)	2 (1.0%)
ドライアイ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	0	0	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
白内障	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
結膜出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
眼痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
羞明	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
眼瞼腫脹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
深径覚の変化	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
複視	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼瞼痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
緑内障	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
黄斑円孔	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
視力低下	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
視力障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心臓障害	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	9 (9.2%)	8 (8.2%)	1 (1.0%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	0	18 (8.8%)	17 (8.3%)	1 (0.5%)
心房細動	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
狭心症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
動悸	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
急性左室不全	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
完全房室ブロック	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
徐脈	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心肺停止	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心原性ショック	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
冠動脈疾患	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
冠動脈狭窄	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
高血圧性心疾患	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
左室機能不全	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
左室肥大	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心筋梗塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心筋虚血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頻脈	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
血管障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	9 (9.2%)	9 (9.2%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	18 (8.8%)	18 (8.8%)	0
高血圧	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	9 (4.4%)	9 (4.4%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
低血圧	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
末梢静脈疾患	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
静脈炎	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大動脈狭窄	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	12 (5.9%)	12 (5.9%)	0
血尿	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
腎結石症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腎仙痛	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
膀胱痙縮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
水腎症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頻尿	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
蛋白尿	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎不全	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎尿細管壊死	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	6 (6.1%)	6 (6.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	11 (5.4%)	11 (5.4%)	0
重度月経出血	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
無月経	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳房嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳房血腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
月経中間期出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不規則月経	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳頭痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
希発月経	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
卵巣嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
子宮ポリープ	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	3 (3.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	9 (4.4%)	7 (3.4%)	2 (1.0%)
肝嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
脂肪肝	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝線維症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肝機能異常	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肝障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
耳および迷路障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0
耳鳴	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
回転性めまい	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
難聴	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耳痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耳漏	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
免疫系障害	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	7 (3.4%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)
過敏症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
造影剤アレルギー	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食物アレルギー	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0
基底細胞癌	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
悪性黒色腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
血管腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝臓血管腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎過誤腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸腺腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
内分泌障害	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	6 (2.9%)	6 (2.9%)	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
甲状腺機能低下症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外科および内科処置	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
抜歯	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
白内障手術	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
異所性灰白質	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	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 strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent 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 26.1.

[tsfaejppi01g.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final2/re_jpn/programs/tsfaejppi01g.r] 27JUN2025, 02:24

表 2.7.4-付録-4 SOC，PT 及び治験薬との関連別の実薬投与期及び長期継続投与期の有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団，MYG2001 試験）

	Cohort 1 (aged 12-<18 years)		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: Safety	7		
Avg duration of follow-up (weeks)	45.51		
Avg exposure (number of administrations)	19.14		
Subjects with 1 or more AEs	7 (100.0%)	7 (100.0%)	2 (28.6%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	6 (85.7%)	6 (85.7%)	0
インフルエンザ	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0
上咽頭炎	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0
細菌性膣症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
癜風	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
上気道感染	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
神経系障害	3 (42.9%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)
頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
片頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
重症筋無力症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
傾眠	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
胃腸障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
腹痛	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
下痢	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
舌炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
悪心	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
嘔吐	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
顔面浮腫	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
疲労	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
注射部位腫脹	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
貧血	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
免疫系障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
季節性アレルギー	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
血中コレステロール増加	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
低比重リポ蛋白増加	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
白血球数増加	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
代謝および栄養障害	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
高コレステロール血症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
筋痙縮	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
鼻閉	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
発疹	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0

	Cohort 1 (aged 12-<18 years)		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related

Key: AE = adverse event
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 strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent 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 26.1.

[tsfaejppi02g.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final2/re_jpn/programs/tsfaejppi02g.r] 18OCT2024, 05:57

表 2.7.4-付録-5 SOC，PT 及び治験薬との関連別の有害事象の発現頻度（ニポカリマブを投与された全ての被験者，全ニポカリマブ解析対象集団，M281-011 試験及び MYG2001 試験）

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: All Nipocalimab	212		
Avg duration of follow-up (weeks)	65.39		
Avg exposure (number of administrations)	31.25		
Subjects with 1 or more AEs	195 (92.0%)	192 (90.6%)	86 (40.6%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	154 (72.6%)	124 (58.5%)	30 (14.2%)
上気道感染	45 (21.2%)	36 (17.0%)	9 (4.2%)
上咽頭炎	42 (19.8%)	38 (17.9%)	4 (1.9%)
ＣＯＶＩＤ－１９	36 (17.0%)	36 (17.0%)	0
尿路感染	25 (11.8%)	22 (10.4%)	3 (1.4%)
気管支炎	15 (7.1%)	11 (5.2%)	4 (1.9%)
インフルエンザ	14 (6.6%)	13 (6.1%)	1 (0.5%)
副鼻腔炎	13 (6.1%)	12 (5.7%)	1 (0.5%)
肺炎	11 (5.2%)	8 (3.8%)	3 (1.4%)
口腔ヘルペス	8 (3.8%)	7 (3.3%)	1 (0.5%)
咽頭炎	8 (3.8%)	5 (2.4%)	3 (1.4%)
帯状疱疹	7 (3.3%)	5 (2.4%)	2 (0.9%)
ウイルス性上気道感染	7 (3.3%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
ウイルス感染	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
胃腸炎	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
ウイルス性胃腸炎	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
単純ヘルペス	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
膀胱炎	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
耳感染	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
真菌感染	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
ウイルス性消化管感染	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
敗血症	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
皮膚感染	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
細菌性膣症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
医療機器関連感染	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
丹毒	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
歯肉炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
ヘリコバクター感染	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
感染	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
喉頭炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
口腔カンジダ症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
口腔真菌感染	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
歯周炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
歯髄炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
気道感染	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
鼻炎	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
癜風	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
歯感染	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
ウイルス性下痢	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
外陰膣真菌感染	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
ボレリア感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
細菌性気管支炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
カンジダ感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
結膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
コロナウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
憩室炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
真菌性足感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
泌尿生殖器感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Ｅ型肝炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヘルペス眼感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
クレブシエラ感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
限局性感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
下気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ノロウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
精巣炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外耳炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
中耳炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪囲炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯冠周囲炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎周囲膿瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性咽頭炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
術後創感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎盂腎炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性扁桃炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
歯膿瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性尿路感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
尿路性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
神経系障害	93 (43.9%)	71 (33.5%)	22 (10.4%)
重症筋無力症	39 (18.4%)	36 (17.0%)	3 (1.4%)
頭痛	36 (17.0%)	26 (12.3%)	10 (4.7%)
浮動性めまい	8 (3.8%)	6 (2.8%)	2 (0.9%)
振戦	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
片頭痛	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
不随意性筋収縮	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
重症筋無力症クリーゼ	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
錯感覚	4 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
坐骨神経痛	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
感覚鈍麻	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
失神	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
体位性めまい	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
ヘルペス後神経痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
傾眠	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
緊張性頭痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
動作時振戦	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
平衡障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ベル麻痺	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
灼熱感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
頚動脈狭窄	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頚髄神経根障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
コリン作動性症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脳神経麻痺	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭部下垂症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
異常感覚	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
構語障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低血糖性痙攣	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嗅覚減退	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭蓋内腫瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
意識消失	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腰髄神経根障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
記憶障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
非てんかん性発作性イベント	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後頭神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嗅覚錯誤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
失神寸前の状態	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
神経根痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感覚障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
中毒性脳症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	90 (42.5%)	79 (37.3%)	11 (5.2%)
筋痙縮	23 (10.8%)	19 (9.0%)	4 (1.9%)
背部痛	22 (10.4%)	21 (9.9%)	1 (0.5%)
関節痛	16 (7.5%)	13 (6.1%)	3 (1.4%)
四肢痛	15 (7.1%)	14 (6.6%)	1 (0.5%)
筋肉痛	9 (4.2%)	9 (4.2%)	0
変形性関節症	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
関節腫脹	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
筋骨格系胸痛	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
関節炎	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
関節滲出液	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
筋拘縮	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
頚部痛	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
骨粗鬆症	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
滑液嚢腫	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
滑液包炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
筋骨格痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
骨減少症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
顎痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
変形性脊椎症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
腱痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
腱炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大転子疼痛症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋肉内血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板変性症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
椎間板突出	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脛骨内側過労性症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋肉疲労	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋力低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足底筋膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乾癬性関節症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節リウマチ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
仙骨痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊柱変形	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎すべり症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腱障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腱鞘炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
弾発指	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害	75 (35.4%)	65 (30.7%)	10 (4.7%)
下痢	26 (12.3%)	22 (10.4%)	4 (1.9%)
腹痛	14 (6.6%)	13 (6.1%)	1 (0.5%)
悪心	13 (6.1%)	9 (4.2%)	4 (1.9%)
嘔吐	7 (3.3%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
歯痛	6 (2.8%)	6 (2.8%)	0
便秘	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
胃食道逆流性疾患	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
腹部不快感	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
慢性胃炎	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
齲歯	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
鼓腸	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
歯肉痛	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
痔核	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
腹部膨満	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
口内乾燥	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
食中毒	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
舌炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
裂孔ヘルニア	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
膵炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
腹部症状	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腸憩室	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
出血性腸憩室	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌叢異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
消化不良	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
排便回数増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯肉不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯肉腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
痔出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯の知覚過敏	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
口の感覚鈍麻	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口唇障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口唇腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
粘液便	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚥下痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口腔障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
直腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
直腸ポリープ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後腹膜血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後腹膜出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
埋伏歯	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (33.5%)	48 (22.6%)	23 (10.8%)
末梢性浮腫	28 (13.2%)	17 (8.0%)	11 (5.2%)
疲労	15 (7.1%)	11 (5.2%)	4 (1.9%)
発熱	13 (6.1%)	9 (4.2%)	4 (1.9%)
無力症	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
インフルエンザ様疾患	4 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
顔面浮腫	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
炎症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
注入部位内出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注入部位疼痛	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
倦怠感	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
疼痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
悪寒	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
医療機器関連合併症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚢胞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
空腹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位紅斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位溢出	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注射部位腫脹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
分泌物分泌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
顔面腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管穿刺部位内出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
臨床検査	57 (26.9%)	39 (18.4%)	18 (8.5%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	7 (3.3%)	7 (3.3%)	0
血圧上昇	6 (2.8%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	6 (2.8%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)
血中コレステロール増加	4 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
尿中蛋白陽性	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)
体重減少	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
血中ブドウ糖増加	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
好中球数増加	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
白血球数増加	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
肝機能検査値上昇	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
リンパ球数減少	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
単球数減少	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
血小板数減少	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血小板数増加	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
総補体価低下	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
体重増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
酸塩基平衡異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中カリウム減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中尿素増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
駆出率	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心電図異常T波	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
免疫グロブリン減少	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
眼圧上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
好中球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
セラチア検査陽性	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
総補体価上昇	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
関節超音波検査異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
白血球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53 (25.0%)	47 (22.2%)	6 (2.8%)
咳嗽	15 (7.1%)	13 (6.1%)	2 (0.9%)
鼻漏	7 (3.3%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
呼吸困難	6 (2.8%)	6 (2.8%)	0
鼻閉	6 (2.8%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)
口腔咽頭痛	6 (2.8%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
発声障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
肺腫瘤	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
上気道の炎症	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
鼻出血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
起坐呼吸	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
気胸	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
肺塞栓症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
呼吸不全	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
気道うっ血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
急性呼吸不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
失声症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喘息	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
気管支反応性亢進	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
労作性呼吸困難	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喀血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
過換気	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
器質化肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸膜腫瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
湿性咳嗽	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
咽喉刺激感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喘鳴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	50 (23.6%)	35 (16.5%)	15 (7.1%)
そう痒症	9 (4.2%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)
発疹	7 (3.3%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)
蕁麻疹	7 (3.3%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
紅斑	4 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
皮膚炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
皮膚乾燥	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
斑状出血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
皮膚剥脱	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
脱毛症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚嚢腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
接触皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
薬疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
湿疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
多汗症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪床出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
寝汗	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
爪破損	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪甲脱落症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
丘疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口囲皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
点状出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乾癬	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
紅斑性皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
小水疱性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
痂皮	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚病変の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	43 (20.3%)	42 (19.8%)	1 (0.5%)
転倒	11 (5.2%)	11 (5.2%)	0
挫傷	7 (3.3%)	7 (3.3%)	0
免疫反応	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
靭帯捻挫	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
動物咬傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
節足動物咬傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
損傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
四肢損傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
半月板損傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
肉離れ	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
皮膚裂傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
熱傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
上肢骨折	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
創傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
動物による引っかき傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足関節部骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
骨挫傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ドナー部位合併症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上顆炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
手骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
熱射病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
股関節部骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入に伴う反応	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
関節脱臼	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋ヘルニア	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
筋断裂	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
処置による疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肋骨骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
瘢痕	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚擦過傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脛骨骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯牙破折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ワクチン接種合併症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
手首関節骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	34 (16.0%)	22 (10.4%)	12 (5.7%)
高コレステロール血症	9 (4.2%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)
高脂血症	8 (3.8%)	3 (1.4%)	5 (2.4%)
脂質異常症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
２型糖尿病	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
脱水	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
低カリウム血症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
ビタミンＤ欠乏	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
アルコール不耐性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲減退	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
糖尿病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耐糖能障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
高血糖	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低カルシウム血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低脂血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲亢進	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
鉄欠乏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	25 (11.8%)	22 (10.4%)	3 (1.4%)
貧血	12 (5.7%)	11 (5.2%)	1 (0.5%)
鉄欠乏性貧血	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
白血球増加症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肉芽腫性リンパ節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
溶血性貧血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低色素性貧血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
リンパ節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
リンパ節症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
リンパ球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
特発性出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血小板減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸腺腫大	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
白血球障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
精神障害	24 (11.3%)	22 (10.4%)	2 (0.9%)
不眠症	8 (3.8%)	8 (3.8%)	0
うつ病	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
不安	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
易刺激性	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
大うつ病	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
パニック発作	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
睡眠障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
攻撃性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
幻嗅	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
初期不眠症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
気分変化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
落ち着きのなさ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼障害	22 (10.4%)	20 (9.4%)	2 (0.9%)
ドライアイ	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
白内障	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
結膜出血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
眼痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
眼瞼浮腫	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
羞明	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
眼瞼腫脹	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
深径覚の変化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
閉塞隅角緑内障	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
複視	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼瞼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼瞼下垂	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
緑内障	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
黄斑円孔	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
視力低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
視力障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心臓障害	18 (8.5%)	17 (8.0%)	1 (0.5%)
心房細動	7 (3.3%)	7 (3.3%)	0
狭心症	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
左脚ブロック	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
動悸	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
急性左室不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不整脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
完全房室ブロック	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
第一度房室ブロック	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
徐脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心肺停止	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心原性ショック	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
冠動脈疾患	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
冠動脈狭窄	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
高血圧性心疾患	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
左室機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
左室肥大	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心筋虚血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上室性期外収縮	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頻脈	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
血管障害	18 (8.5%)	18 (8.5%)	0
高血圧	9 (4.2%)	9 (4.2%)	0
深部静脈血栓症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
低血圧	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
末梢静脈疾患	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
静脈炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
大動脈瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大動脈狭窄	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
腎および尿路障害	12 (5.7%)	12 (5.7%)	0
血尿	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0
腎結石症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
腎仙痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
膀胱痙縮	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
水腎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
夜間頻尿	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頻尿	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
蛋白尿	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎嚢胞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎機能障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎尿細管壊死	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
尿失禁	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	11 (5.2%)	11 (5.2%)	0
重度月経出血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
無月経	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳房嚢胞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳房血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
月経中間期出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不規則月経	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
希発月経	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
卵巣嚢胞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
子宮ポリープ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	9 (4.2%)	7 (3.3%)	2 (0.9%)
肝嚢胞	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
脂肪肝	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
急性胆嚢炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胆嚢ポリープ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝線維症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肝機能異常	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肝障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
免疫系障害	8 (3.8%)	6 (2.8%)	2 (0.9%)
季節性アレルギー	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
過敏症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
造影剤アレルギー	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食物アレルギー	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	7 (3.3%)	7 (3.3%)	0
耳鳴	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
回転性めまい	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
難聴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耳痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耳漏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (3.3%)	7 (3.3%)	0
基底細胞癌	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
悪性黒色腫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
血管腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝臓血管腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	All Nipocalimab		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
甲状腺乳頭癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎過誤腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸腺腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
内分泌障害	6 (2.8%)	6 (2.8%)	0
甲状腺腫瘤	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
甲状腺機能低下症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
甲状腺腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外科および内科処置	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
抜歯	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
白内障手術	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
異所性灰白質	1 (0.5%)	1 (0.5%)	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 strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent 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 26.1.

[tsfaejppi03g.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/z_scs/dbr_jpn/re_jpn/programs/tsfaejppi03g.r] 27JUN2025, 02:14

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 6
全臨床試験一覧表 6
2.7.6.1 海外臨床第1相試験（80202135EDI1006試験，評価資料：5.3.1.2.1） 10
2.7.6.2 海外臨床第1相試験（MOM-M281-008，参考資料：5.3.2.2.1） 33
2.7.6.3 海外臨床第1相試験（80202135EDI1003試験，参考資料：5.3.2.2.2） 46
2.7.6.4 海外臨床第1相試験（MOM-M281-007試験，参考資料：5.3.3.1.1） 63
2.7.6.5 国内臨床第1相試験（MOM-M281-010試験，評価資料：5.3.3.1.2） 69
2.7.6.6 海外臨床第1相試験（80202135EDI1002試験，参考資料：5.3.3.1.3） 76
2.7.6.7 海外臨床第1相試験（MOM-M281-001試験，参考資料：5.3.4.1.1） 80
2.7.6.8 海外臨床第1相試験（80202135EDI1001試験，参考資料：5.3.4.1.2） 90
2.7.6.9 海外臨床第1相試験（80202135EDI1009試験，参考資料：5.3.4.1.3） 107
2.7.6.10 海外臨床第2相試験（MOM-M281-004試験，参考資料：5.3.5.1.1） 115
2.7.6.11 国際共同臨床第3相試験（MOM-M281-011試験，評価資料：5.3.5.1.2） 126
2.7.6.12 海外臨床第2相試験（MOM-M281-005試験，参考資料：5.3.5.2.1） 182
2.7.6.13 国際共同臨床第2/3相試験（80202135MYG2001試験，評価資料：5.3.5.2.2） 190
2.7.6.14 海外臨床第2相試験（MOM-M281-003試験，参考資料：5.3.5.2.3） 199

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AAV	adeno-associated virus（アデノ随伴ウイルス）
AChR	acetylcholine receptor（アセチルコリン受容体）
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder（注意欠陥多動性障害）
AE	adverse event（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）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
AR	accumulation ratio（蓄積比）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the serum concentration-time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the serum concentration-time curve from time zero to infinite time（0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{\infty}R$	ratio of area under the serum concentration-time curve from time zero to infinite time（0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積の比）
AUC_{last}	area under the serum concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{last}R$	ratio of area under the serum concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積の比）
AUCR	ratio of area under the serum concentration-time curve（血清中濃度－時間曲線下面積の比）
AUC_t	area under the serum concentration-time curve from time zero to time t（0 時間から t 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{τ}	area under the serum concentration-time curve during the dosing interval（投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積）
$\%AUC_{\infty,ex}$	percentage of AUC_{∞} obtained by extrapolation（AUC_{∞}算出における補外率）
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）
C_{eoi}	concentration at end of infusion（投与終了時濃度）
CFB	change from baseline（ベースラインからの変化率）
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement（臨床全般改善度）
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity（臨床全般重症度）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	total body clearance（全身クリアランス）
CL/F	apparent total body clearance after extravascular administration（血管外投与後のみかけの全身クリアランス）
C_{last}	last quantifiable serum concentration at the last quantifiable time（最終定量可能時間における血清中濃度）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
$C_{max}R$	ratio of maximum serum concentration（最高血清中濃度の比）
C_{min}	minimum serum concentration（最低血清中濃度）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CRF	case report form（症例報告書）
CRU	clinical research unit（治験実施施設）
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）
C_{trough}	trough serum concentration（トラフにおける血清中濃度）

略号又は略称	名称及び内容
CV	coefficient of variation（変動係数）
CVw	within-participant coefficient of variation（被験者内変動係数）
DB	double-blind［二重盲検（投与）］
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay（電気化学発光免疫測定）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
EOS	end of study（試験終了時）
EOS-HDFN	early onset severe hemolytic disease of the fetus and newborn（早期発症型重症胎児及び新生児の溶血性疾患）
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）
GA	gestational age（妊娠期間）
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）
HCQ	hydroxychloroquine（ヒドロキシクロロキン）
HDFN	hemolytic disease of the fetus and newborn（胎児新生児溶血性疾患）
HDL	high-density lipoprotein（高比重リポタンパク質）
H. influenza	Haemophilus influenza（インフルエンザ菌）
ICU	intensive care unit（集中治療室）
IFNγ	interferon gamma（インターフェロンγ）
IgA	immunoglobulin A（免疫グロブリン A）
IgE	immunoglobulin E（免疫グロブリン E）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IgM	immunoglobulin M（免疫グロブリン M）
IL-2	interleukin-2（インターロイキン 2）
IL-6	interleukin-6（インターロイキン 6）
IQ	interquartile（四分位の）
ITT	intent-to-treat（－）
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）
K_{el}	apparent first order terminal elimination rate constant（見かけの 1 次消失速度係数）
λ_z	elimination rate constant associated with the terminal phase（最終相における消失速度定数）
LD	loading dose（負荷用量）
LDL	low-density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
LDLc	low-density lipoprotein calculated（低比重リポタンパク質算出値）
LLN	lower limit of normal（基準値下限）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限値）
LRP4	lipoprotein-related protein receptor 4（リポ蛋白関連蛋白質受容体 4）
LS	least squares（最小二乗）
LTE	long-term extension （長期継続投与）
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events（主要有害心血管事象）
MAD	multiple ascending dose（反復漸増投与）
MCA	middle cerebral artery（中大脳動脈）
MCID	minimum clinically important difference（臨床における最小重要差）
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）
MGFA-PIS	Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status（－）
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）
MRD	minimum required dilution（－）
MuSK	muscle-specific kinase（筋特異的キナーゼ）
n_ALOQ	number of observations above the lower limit of quantification（定量下限を上回る測定数）
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）
PCP	pneumococcal capsular polysaccharide（肺炎球菌莢膜多糖体）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PD	Pharmacodynamic(s)（薬力学）
PGI-C	Patient Global Impression of Change（変化に関する患者の全般的印象）
PGI-S	Patient Global Impression of Severity（重症度に関する患者の全般的印象）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
POC	proof-of-concept（－）
PPSV®23	Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (Pneumovax®23)［肺炎球菌多糖体ワクチン（Pneumovax®23）］
PSV	peak velocity of blood flow（最高血流速度）
PT	preferred term(s)（基本語）
qw	once weekly（週 1 回）
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）
RO	receptor occupancy（受容体占有）
ROW	rest of world（その他の国）
SAD	single ascending dose（単回用量漸増）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
T3	triiodothyronine, free（遊離トリヨードチロニン）
T4	thyroxine, free（遊離サイロキシン）
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）
t_{last}	last quantifiable time（最終定量可能時間）
t_{max}	time to reach the maximum serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
TMDD	target-mediated drug disposition（標的介在性薬物動態）
TNFα	tumor necrosis factor alpha（腫瘍壊死因子 α）
TSH	thyrotropin（甲状腺刺激ホルモン）
TT	tetanus toxoid（破傷風トキソイド）
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）

略号又は略称	名称及び内容
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state（定常状態における分布容積）
Vd_z	volume of distribution at the terminal phase（最終相における分布容積）
Vd_z/F	apparent volume of distribution at the terminal phase after extravascular administration（血管外投与後の最終相におけるみかけの分布容積）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

Confidential

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬投与方法投与経路	治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
安全性 PK PD	80202135 EDI1006	評価資料： 【5.3.1.2.1】	健康被験者に2つの異なる製造プロセス（[redacted]及び[redacted]）で製造したニポカリマブ（以下，本剤）を15及び45 mg/kgで単回静脈内投与したときのPKの生物学的同等性を評価する。	第1相，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，2パート	パート1：[redacted]及び[redacted]で製造した本剤15 mg/kgを単回静脈内投与 パート2：[redacted]及び[redacted]で製造した本剤45 mg/kgを単回静脈内投与	パート1：80例 パート2：80例	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
安全性 PK PD	MOM-M281-008	参考資料： 【5.3.2.2.1】	健康成人被験者にフレマネズマブと本剤を併用投与又は本剤をオフセット投与したときのフレマネズマブのPKに及ぼす影響を検討する。	第1相，単施設，非盲検，並行群間，3投与	投与A：Day 1にフレマネズマブ225 mgを皮下投与 投与B：Day 1に本剤30 mg/kgを静脈内投与及びフレマネズマブ225 mgを皮下投与 投与C：Day 1にフレマネズマブ225 mgを皮下投与及びDay 15に本剤30 mg/kgを静脈内投与	24例	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
安全性 PK PD	80202135 EDI1003	参考資料： 【5.3.2.2.2】	パート1：健康被験者を対象として，エタネルセプトのPKに及ぼす本剤併用投与の影響を評価する。 パート2：健康被験者を対象に，本剤を投与したときの血清中IgG濃度の低下量に及ぼすヒドロキシクロロキン併用投与の影響を評価する。	第1相，単施設，非盲検，2パート	パート1：Day 1にエタネルセプト50 mgを単回皮下投与，Day 29に本剤15 mg/kgを単回静脈内投与，Day 43にエタネルセプト50 mgを単回皮下投与及び本剤15 mg/kgを単回静脈内投与，Day 57に本剤15 mg/kgを単回静脈内投与 パート2コホート1：Day 1に本剤15 mg/kgを単回静脈内投与 パート2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，Day 8に本剤15 mg/kgを単回静脈内投与	パート1：16例 パート2：32例	健康被験者	単回	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性 PK	MOM-M281-007	参考資料：【5.3.3.1.1】	健康成人被験者に様々な用量及び投与速度で本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第1相，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	コホート1～4：本剤30 mg/kgを60，30，15若しくは7.5分間かけて静脈内投与又はプラセボ投与 コホート5：本剤60 mg/kgを15分間かけて静脈内投与又はプラセボ投与	40例	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
安全性 PK PD	MOM-M281-010	評価資料：【5.3.3.1.2】	日本人健康被験者に本剤を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。	第1相，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	本剤10，30若しくは60 mg/kg又はプラセボを単回静脈内投与	24例	日本人健康被験者	単回	完了 完全な報告書
安全性 PK PD	80202135 EDI1002	参考資料：【5.3.3.1.3】	中国人健康成人被験者に本剤を単回静脈内投与したときのPKを評価する。	第1相，単施設，逐次的，非ランダム化，非盲検	本剤15，30又は45 mg/kgを単回静脈内投与	30例	中国人健康被験者	単回	完了 完全な報告書
安全性 PK PD	MOM-M281-001	参考資料：【5.3.4.1.1】	健康被験者に本剤を単回（パート1，SADパート）及び反復（パート2，MADパート）漸増静脈内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。	第1相，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，2パート，用量漸増	パート1（SAD）：本剤0.3，3，10，30若しくは60 mg/kg又はプラセボを単回静脈内投与 パート2（MAD）：本剤30若しくは15 mg/kg又はプラセボを週1回静脈内投与	パート1：34例 パート2：16例	健康被験者	パート1：単回 パート2：4週間	完了 完全な報告書
安全性 PK PD	80202135 EDI1001	参考資料：【5.3.4.1.2】	健康被験者に本剤を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を皮下投与と静脈内投与とで比較する。	第1相，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	パート1 コホート1～4：本剤150，300，600若しくは1200 mg又はプラセボを単回皮下投与 コホート5及び6：本剤300若しくは1200 mg又はプラセボを単回静脈内投与 コホート7及び8：本剤1875若しくは3750 mg又はプラセボをシリンジポンプを用いた単回皮下投与 パート2 コホート1：本剤810 mg又はプラセボを週1回皮下投与 コホート2：本剤1200 mg又はプラセボを2週に1回皮下投与	パート1：65例 パート2：24例	健康被験者	パート1：単回 パート2：4回	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性 PK PD	80202135 EDI1009	参考資料： 【5.3.4.1.3】	健康被験者を対象に，Week 4 で，Tdap ワクチン接種の抗体反応に及ぼす本剤投与の影響を評価する。	第 1 相，単施設，ランダム化，非盲検，並行群間比較	実薬群：Week 0 に本剤 30 mg/kg（負荷用量）を静脈内投与，Day 3 に Tdap 及び PPSV®23 ワクチンを筋肉内接種，Week 2 及び 4 に本剤 15 mg/kg を静脈内投与 対照群：Day 3 に Tdap 及び PPSV®23 ワクチンを筋肉内接種	31 例	健康被験者	3 回	完了 完全な報告書
有効性 安全性 PK PD	MOM-M281-004	参考資料： 【5.3.5.1.1】	MG-ADL スコアの変化量を指標として gMG に対する本剤の有効性を評価する。 継続中の標準治療に対して効果不十分な gMG 患者を対象に，本剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第 2 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	本剤 5 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与，本剤 30 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与，本剤 60 mg/kg を単回静脈内投与若しくは 2 週に 1 回静脈内投与又はプラセボを 2 週に 1 回静脈内投与	68 例	gMG 患者	8 週間	完了 完全な報告書
有効性 安全性 PK PD	MOM-M281-011	評価資料： 【5.3.5.1.2】	MG-ADL 総スコアを指標として，本剤の有効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	二重盲検期 本剤群：初回に本剤 30 mg/kg（負荷用量）静脈内投与，以降は本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与 プラセボ群：プラセボを 2 週に 1 回静脈内投与 非盲検継続投与期 本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与	196 例	gMG 患者	二重盲検期：24 週間 非盲検継続投与期：期間変動	実施中 中間報告書 （データカットオフ日：2023 年 11 月 17 日，2024 年 3 月 31 日）
有効性 安全性 PD	MOM-M281-005	参考資料： 【5.3.5.2.1】	gMG 患者を対象に，本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。	第 2 相，多施設共同，非盲検継続	本剤 30 mg/kg を 4 週に 1 回又は 2 週に 1 回静脈内投与 本剤 60 mg/kg を 4 週に 1 回又は 2 週に 1 回静脈内投与	37 例	gMG 患者	最長 1 年間	完了 完全な報告書
有効性 安全性 PK PD	80202135 MYG2001	評価資料： 【5.3.5.2.2】	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 患者を対象に，血清中総 IgG 濃度に対する本剤の効果，安全性，忍容性及び PK を評価する。	第 2/3 相，多施設共同，非盲検，非対照	実薬投与期： 初回に本剤 30 mg/kg（負荷用量）を単回静脈内投与，以降は本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与	コホート 1（12 歳以上 18 歳未満の患者）：7 例 コホート 2（2 歳以上 12 歳未満の患者）：-（組入れ前）	小児 gMG 患者	実薬投与期：24 週間	実施中 中間報告書 （データカットオフ日：2023 年 12 月 15 日，2024 年 3 月 31 日）
有効性 安全性 PK PD	MOM-M281-003	参考資料： 【5.3.5.2.3】	EOS-HDFN のリスクが高い妊婦を対象に，本剤を投与したときの母体及び新生児・乳児での安全性を評価する。	第 2 相，多施設共同，非盲検，単群	本剤 30 mg/kg（BLW），30～45 mg/kg（BLW），45 mg/kg（BLW）及び 45 mg/kg（TAW）を週 1 回静脈内投与	妊娠被験者：13 例 新生児及び乳児：12 例	EOS-HDFN のリスクが高い妊婦	約 20 週間	実施中 中間報告書 （データカットオフ日：2022 年 11 月 1 日）

略語：BLW = ベースラインの体重に基づく投与，EOS-HDFN = 早期発症型重症胎児及び新生児の溶血性疾患，gMG =全身型重症筋無力症，IgG = 免疫グロブリン G，MAD = 反復漸増投与，MG-ADL = 重症筋無力症－日常生活動作，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，PPSV®23 = 肺炎球菌多糖体ワクチン（Pneumovax®23），SAD = 単回用量漸増，TAW = 時間で調整した体重に基づく投与，Tdap = 破傷風・ジフテリア・百日咳

2.7.6.1　海外臨床第 1 相試験（80202135EDI1006 試験，評価資料：5.3.1.2.1）

2.7.6.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，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静脈内投与したときの PK の同等性を評価する第 1 相，単回投与，非盲検，ランダム化，並行群間試験

(2) 治験実施医療機関

2 施設（米国）

(3) 治験実施期間

2023 年 9 月 18 日（最初の被験者の同意取得日）～2024 年 1 月 30 日（最後の被験者との最終確認日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 健康被験者に 2 つの異なる製造プロセス（[redacted] 及び [redacted]）で製造したニポカリマブを 15 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与したときの PK の生物学的同等性を評価する。	・ ニポカリマブの PK パラメータ：C_{max} 及び AUC（AUC_t，AUC_{last}，AUC_∞を含む）
副次目的	副次評価項目
・ 健康被験者に 2 つの異なる製造プロセスで製造したニポカリマブを 15 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与したときの PD を比較する。	・ 血清中 IgG 濃度のベースラインからの低下率の経時的変化
・ 健康被験者に 2 つの異なる製造プロセスで製造したニポカリマブを 15 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を比較する。	・ 有害事象（注入に伴う反応及び注入部位反応を含む），重篤な有害事象，関連のある有害事象，特に注目すべき有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体検査，臨床検査
・ 健康被験者に 2 つの異なる製造プロセスで製造したニポカリマブを 15 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与したときの免疫原性を比較する。	・ 免疫原性の評価（抗ニポカリマブ抗体の評価）

(6) 試験方法，被験薬の用量及び投与方法

本治験は，健康被験者を対象に，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 15 mg/kg（パート 1）又は 45 mg/kg（パート 2）の用量で単回静脈内投与したときの PK の同等性を評価する，ランダム化，非盲検，並行群間比較，2 パート試験である。パート 1 及びパート 2 は並行して実施した。

いずれのパートもスクリーニング期（ニポカリマブ投与前 4 週間以内），2 つの単回投与群による非盲検投与期，並びに試験終了時（Day 57）又は中止（早期中止）時の評価で構成された。

各パートの全ての被験者は 2 つのうち 1 つの投与群にランダムに割り付けられ，以下のいずれか 1 つの投与を受けた（パート 1 の投与群 A 若しくは B 又はパート 2 の投与群 C 若しくは D）。

投与群 A（試験治療）：[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与
投与群 B（対照治療）：[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与
投与群 C（試験治療）：[redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与
投与群 D（対照治療）：[redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与

被験者は投与前日に入院した。Day 1 の午前中に，各被験者は割り付けられた治験薬を約 30 分かけて静脈内単回投与された。治験担当医師が退院可能であると判断した場合，被験者は Day 4 の治験実施計画書に規定した評価の完了後に退院し，ニポカリマブの血清中濃度の測定を含む Day 15 までの全ての規定の評価のために来院した。安全性の評価，並びに PK，PD 及び免疫原性評価用検体の採取を Day 57 まで実施した。

仮説による評価方法

本治験は，[redacted] で製造されたニポカリマブを静脈内投与したとき（投与群 A 又は C，試験治療）の PK が，[redacted] で製造されたニポカリマブを静脈内投与したとき（投与群 B 又は D，対照治療）と生物学的に同等であるという仮説を検証するように計画された。ニポカリマブの C_{max} 及び AUC（AUC_t，AUC_{last}，AUC_∞）の幾何平均比及びこれらの 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲内にある場合，生物学的に同等であると判定することとした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：計 160 例（各パート 80 例）

PK 評価可能集団 124 例（各パート 62 例）を確保できるよう各投与群に 40 例を組み入れることとした。

解析時：ランダムに割り付けられ，治験薬が投与された被験者計 160 例（各投与群 40 例）

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～60 歳の健康な男女（妊娠可能性の有無は問わない）で，スクリーニング時に BMI が 18.0～32.0 kg/m^2，かつ体重が 50.0 ～110.0 kg であり，スクリーニング時及び投与前日の血清中アルブミン値が 30 g/L 以上の者を，試験へ組み入れた。スクリーニング時及び入院時に実施した身体検査，病歴，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に基づき，被験者が医学的に健康であることを確認した。全ての女性が妊娠検査陰性であり，妊娠可能な女性は試験期間を通して確実な避妊法を使用した。

(9) 試験期間

各被験者の試験参加期間（スクリーニングから試験終了来院まで）は約 12 週間であった。

(10)統計手法

1) 被験者数の決定

健康被験者を対象とした第 1 相試験（MOM-M281-001 試験，MOM-M281-007 試験，MOM-M281-010 試験及び 80202135EDI1001 試験）のデータを用いた母集団 PK 解析の結果，ニポカリマブの C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 及び AUC_∞）の CV は約 23%であった。健康被験者でのニポカリ

マブの C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 及び AUC_{∞}）の被験者間 CV を 23%と想定すると，試験治療群及び対照治療群の各投与群の平均値の差が 5%のとき，検出力 90%で生物学的同等性を結論付けるのに（対照治療群に対する試験治療群の比の 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲内）必要となる PK 評価可能な被験者数は，各投与群 31 例であった。

Day 15 までの PK 検体の一部又は評価可能な PK パラメータが得られない被験者の割合を 20%と想定して，本治験の各パートに 80 例（各投与群 40 例）を組み入れることとした。

2) 安全性

ランダムに割り付けられ，治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性及び忍容性は，臨床検査（アルブミン及び脂質パネルを含む），心電図，バイタルサイン，身体検査，有害事象の発現及び併用薬の使用により評価した。有害事象は MedDRA Version 26.0 を用いてコード化し，SOC 及び PT 別に解析した。有害事象の重症度は CTCAE Version 5.0 の基準を用いて判定した。

3) PK

PK パラメータ（C_{max} 又は AUC_t，AUC_{last}，AUC_{∞}）を 1 つ以上正確に算出できる PK プロファイルを有する被験者を PK 評価可能集団とした。PK パラメータは投与群ごとに要約した。

投与群を固定効果とした ANOVA を用いて，ニポカリマブの主要な PK パラメータ［C_{max}，AUC_{168}（パート 1 のみ），AUC_{288}（パート 2 のみ），AUC_{last} 及び AUC_{∞}］の最小二乗平均及び被験者間変動を推定した。これらの最小二乗平均及び被験者間変動の推定値を用いて，[redacted] で製造されたニポカリマブの 15 mg/kg 投与（投与群 A，試験治療）と[redacted] で製造されたニポカリマブの 15 mg/kg 投与（投与群 B，対照治療）の差，及び[redacted] で製造されたニポカリマブの 45 mg/kg 投与（投与群 C，試験治療）と[redacted] で製造されたニポカリマブの 45 mg/kg 投与（投与群 D，対照治療）の差について，対数変換した点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。対数変換した 90%信頼区間の上限値及び下限値を真数へ逆対数変換し，C_{max} 及び AUC の平均値の比の 90%信頼区間を算出した。

4) PD

ランダムに割り付けられ，治験薬を静脈内投与された全ての被験者のうち，投与後の PD 評価を 1 回以上有する被験者を PD 解析対象集団とした。各評価時点の血清中 IgG 濃度の記述統計量を算出し，各評価時点の血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率を投与群ごとに要約した。

5) 免疫原性

ランダムに割り付けられ，ニポカリマブを静脈内投与された全ての被験者のうち，投与後に抗ニポカリマブ抗体検出のための検体が 1 つ以上得られた被験者を免疫原性解析対象集団として，抗ニポカリマブ抗体の発現割合及び抗体価を評価した。

2.7.6.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

各パートに 80 例が組み入れられ，パート 1 では投与群 A 又は投与群 B，パート 2 では投与群 C 又は投与群 D にランダムに割り付けられた。パート 1 の 80 例全例及びパート 2 の 80 例全例が

ニポカリマブの投与を受けた。パート 1 の 80 例全例及びパート 2 の 79 例（98.8%）が試験を完了した。[redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を投与された 1 例（2.5%）（投与群 D，対照治療）は，追跡不能のため試験を中止した。

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

1) パート 1

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。男性は 43 例（53.8%），女性は 37 例（46.3%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は 40.5（9.40）歳で，範囲は 24～57 歳であった。スクリーニング時の BMI の平均値（標準偏差）は 27.43（2.80） kg/m^2 であった。被験者の大部分の人種は白人（68 例，85.0%），民族はヒスパニック系又はラテン系（64 例，80.0%）であった。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 3 例（3.8%）で報告され，理由はいずれも不完全な投与であった。

2) パート 2

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。男性は 35 例（43.8%），女性は 45 例（56.3%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は 36.6（11.2）歳で，範囲は 18～60 歳であった。スクリーニング時の BMI の平均値（標準偏差）は 26.30（2.99） kg/m^2 であった。被験者の大部分の人種は白人（70 例，87.5%）で，民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系（42 例，52.5%）であった。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 2 例（2.5%）で報告された。理由の内訳は，併用禁止薬の使用及び不完全な投与が各 1 例であった。

(3) 曝露

1) パート 1

投与群 A（[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を投与）及び投与群 B（[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を投与）では，3 例は不完全な投与であったが，全ての被験者にニポカリマブが投与された。全ての投与は空腹時に行われた。

2) パート 2

投与群 C（[redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を投与）及び投与群 D（[redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を投与）では，1 例は不完全な投与であったが，全ての被験者にニポカリマブが投与された。全ての投与は空腹時に行われた。

(4) 安全性

本治験に組み入れられた全 160 例（100%）を安全性解析対象集団とした。

本治験で死亡は報告されなかった。投与群 D（対照治療）の 1 例が追跡不能のため試験を早期中止した。

1) パート 1

有害事象の発現例数は，投与群間で同程度であった。治験薬を投与された被験者 80 例のうち，33 例（41.3%）で有害事象が報告され，投与群 A（試験治療）で 40 例中 19 例（47.5%），投与群 B（対照治療）で 40 例中 14 例（35.0%）であった。

最も多くみられた有害事象は頭痛で，次いで腹部膨満，背部痛，排尿困難，口腔咽頭痛及びそう痒症であった。有害事象の大部分の重症度は軽度（22 例，27.5%）で，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。中等度の有害事象は 10 例（12.5%）で報告された。重度の有害事象は投与群 A（試験治療）の 1 例で認められ，重篤な有害事象（大腸炎及び敗血症）として報告された。

臨床検査値のベースラインからの平均変化量の経時的な変動はわずかで，特に傾向は認められなかった。投与群 A（試験治療）の 1 例で，試験終了来院時に血中乳酸脱水素酵素増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告されたが，これらの臨床検査値の異常は治験薬との関連なしと判断された。投与群 B（対照治療）の 1 例で，Day 15 に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が報告され，治験薬との関連ありと判断された。

臨床的に重要な心電図の所見は認められず，心電図に関連する有害事象も報告されなかった。

注射部位反応は 5 例（6.3%）で報告され，その内訳は注入部位疼痛及び注入部位熱感が最も多く，各 2 例（2.5%）で報告された。

2) パート 2

有害事象の発現例数は，投与群間で同程度であった。治験薬を投与された被験者 80 例のうち，41 例（51.3%）で有害事象が報告され，投与群 C（試験治療）で 40 例中 23 例（57.5%），投与群 D（対照治療）で 40 例中 18 例（45.0%）であった。

最も多くみられた有害事象は頭痛で，次いで口腔咽頭痛，浮動性めまい，疲労，鼻漏，四肢痛及び上気道感染であった。有害事象の大部分の重症度は軽度（35 例，43.8%）で，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。中等度の有害事象は 6 例（7.5%）で報告され，このうち投与群 C（試験治療）の 1 例で特に注目すべき有害事象である医学的に重要な感染症が報告された。重度の有害事象は報告されなかった。

投与群 C（試験治療）の 1 例で，動悸（非 MACE）が報告された。

臨床検査値のベースラインからの平均変化量の経時的な変動はわずかで，特に傾向は認められなかった。投与群 C（試験治療）の 1 例で，Day 36 及び 43 に白血球数減少，Day 8 から試験終了来院 7 日後の規定外の来院時まで好中球数減少が報告された。投与群 D（対照治療）の 1 例で，Day 29 から試験終了来院 14 日後の規定外の来院時まで血小板数増加が報告された。

臨床的に重要な心電図の所見は認められず，心電図に関連する有害事象も報告されなかった。

注射部位反応は報告されなかった。

(5) PK

1) パート 1

投与群 A［[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与（試験治療）］と投与群 B［[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与（対照治療）］で，ニポカリマブの C_{max} 及び AUC の平均値は同程度であった。C_{max} 及び AUC の被験者間 CV は 18.8～23.9%であった。両投与群で，t_{max} の中央値は 1.00 時間であった。

$t_{1/2}$ の平均値は，投与群 A で 29.3 時間，投与群 B で 18.3 時間であった。

CL の平均値は，投与群 A で 0.0627 L/h，投与群 B で 0.0646 L/h であった。

Vd_z の平均値は，投与群 A で 2.67 L，投与群 B で 1.65 L であった。

PK 評価可能集団を対象とした統計解析の結果，[redacted] で製造されたニポカリマブの 15 mg/kg 投与（投与群 A，試験治療）と[redacted] で製造されたニポカリマブの 15 mg/kg 投与（投与群 B，対照治療）の PK の生物学的同等性が示された。全ての主要な PK パラメータ（C_{max}，AUC_{168}，AUC_{last}及びAUC_{∞}）の幾何平均比の 90%信頼区間は生物学的同等性の範囲（80.00～125.00%）内であった。

表 2.7.6.1-1 [redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき（試験治療）と[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき（対照治療）のニポカリマブの PK パラメータ（PK 評価可能集団，80202135EDI1006 試験）

Pharmacokinetics of Nipocalimab (mean [SD], t_{max}: median [range])	**Intervention A 15 mg/kg [redacted] (Test)**	**Intervention B 15 mg/kg [redacted] (Reference)**
n	37	40[a]
C_{max} (µg/mL)	367 (44.6)	354 (65.2)
T_{max} (h)	1.00 (0.50 - 8.00)	1.00 (0.50 - 2.05)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	19,743 (3,837)	18,273 (3,717)
AUC_{last} (µg.h/mL)	19,820 (3,956)	18,316 (3,753)
AUC_{inf} (µg.h/mL)	19,820 (3,956)	18,540 (3,478)
$t_{1/2}$ (h)	29.3 (24.2)	18.3 (19.2)
CL (L/h)	0.0627 (0.0158)	0.0646 (0.0149)
V_z (L)	2.67 (2.25)	1.65 (1.66)

[a]: n=38 for AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL, Vz

表 2.7.6.1-2 [redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき（試験治療）と[redacted] で製造されたニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき（対照治療）のニポカリマブの PK パラメータの統計解析結果（PK 評価可能集団，80202135EDI1006 試験）

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

CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation
n: (number of observation in test, number of observation in reference)

2) パート 2

投与群 C［[redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与（試験治療）］と投与群 D［[redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与（対照治療）］で，ニポカリマブの C_{max}及び AUC の平均値は同程度であった。C_{max}及び AUC の被験者間 CV は 11.3～17.1%であった。両投与群で，t_{max}の中央値は 1.00 時間であった。

$t_{1/2}$の平均値は，投与群 C で 16.5 時間，投与群 D で 11.5 時間であった。

CL の平均値は，投与群 C で 0.0417 L/h，投与群 D で 0.0426 L/h であった。

Vd_z の平均値は，投与群 C で 0.880 L，投与群 D で 0.691 L であった。

PK 評価可能集団を対象とした統計解析の結果，[redacted] で製造されたニポカリマブの 45 mg/kg 投与（投与群 C，試験治療）と [redacted] で製造されたニポカリマブの 45 mg/kg 投与（投与群 D，対照治療）の PK の生物学的同等性が示された。全ての主要な PK パラメータ（C_{max}，AUC_{288}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）の幾何平均比の 90%信頼区間は生物学的同等性の範囲（80.00～125.00%）内であった。

表 2.7.6.1-3 [redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与したとき（試験治療）と [redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与したとき（対照治療）のニポカリマブの PK パラメータ（PK 評価可能集団，80202135EDI1006 試験）

Pharmacokinetics of Nipocalimab (mean [SD], t_{max}: median [range])	**Intervention C 45 mg/kg [redacted] (Test)**	**Intervention D 45 mg/kg [redacted] (Reference)**
n	40[a]	39[b]
C_{max} (µg/mL)	1,052 (128)	1,063 (106)
T_{max} (h)	1.00 (0.50 - 4.02)	1.00 (0.50 - 3.98)
$AUC_{0\text{-}288h}$ (µg.h/mL)	81,170 (14,834)	81,012 (10,564)
AUC_{last} (µg.h/mL)	81,551 (15,460)	81,239 (10,687)
AUC_{inf} (µg.h/mL)	80,016 (16,739)	79,796 (11,199)
$t_{1/2}$ (h)	16.5 (19.1)	11.5 (9.3)
CL (L/h)	0.0417 (0.00778)	0.0426 (0.00690)
V_z (L)	0.880 (0.805)	0.691 (0.477)

[a]: n=33 for AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL, Vz
[b]: n=29 for AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL, Vz

表 2.7.6.1-4 [redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与したとき（試験治療）と [redacted] で製造されたニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与したとき（対照治療）のニポカリマブの PK パラメータの統計解析結果（PK 評価可能集団，80202135EDI1006 試験）

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

CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation
n: (number of observation in test, number of observation in reference)

(6) PD

ニポカリマブの PD の指標として，血清中 IgG 濃度を評価した。血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率の中央値は以下のとおりである。

・ ニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき，Day 8 に投与群 A（試験治療）で-62.5%及び投与群 B（対照治療）で-63.1%，Day 11 に投与群 A（試験治療）で-61.9%及び投与群 B（対照治療）で-63.8%であった。

・ ニポカリマブ 45 mg/kg を静脈内投与したとき，Day 11 に投与群 C（試験治療）で-73.1%及び投与群 D（対照治療）で-73.6%，Day 15 に投与群 C（試験治療）で-73.7%及び投与群 D（対照治療）で-74.1%であった。

ニポカリマブ 15 及び 45 mg/kg を投与したときの PD は[redacted]で製造された製剤の投与（試験治療）と[redacted]で製造された製剤の投与（対照治療）で同様であった。

2.7.6.1.3 結論

・ 健康被験者を対象に，ニポカリマブを 15 又は 45 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，[redacted]で製造された製剤の投与（試験治療）と[redacted]で製造された製剤の投与（対照治療）の PK の生物学的同等性が示された。

・ ニポカリマブを 15 又は 45 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，安全性が確認され，忍容性は良好であり，ニポカリマブに関連した安全性シグナルは認められなかった。

・ ニポカリマブを 15 及び 45 mg/kg の用量で投与したときの PD は[redacted]で製造された製剤の投与（試験治療）と[redacted]で製造された製剤の投与（対照治療）で同程度であった。

Confidential

2.7.6.1.4 全ての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象

表 2.7.6.1-5 治験薬との関連別の全ての有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団，80202135EDI1006 試験パート 1）

	A-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Test)	B-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 15 mg/kg
Analysis set: safety			
Total	40	40	80
System organ class			
Strongest Relationship			
Preferred term			
Strongest Relationship			
Participants with 1 or more TEAEs			
Not related	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
Related	17 (42.5%)	12 (30.0%)	29 (36.3%)
Total	19 (47.5%)	14 (35.0%)	33 (41.3%)
神経系障害			
Related	7 (17.5%)	6 (15.0%)	13 (16.3%)
Total	7 (17.5%)	6 (15.0%)	13 (16.3%)
頭痛			
Related	6 (15.0%)	5 (12.5%)	11 (13.8%)
Total	6 (15.0%)	5 (12.5%)	11 (13.8%)
浮動性めまい			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
感覚障害			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
傾眠			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
胃腸障害			
Not related	0	0	0
Related	7 (17.5%)	3 (7.5%)	10 (12.5%)
Total	7 (17.5%)	3 (7.5%)	10 (12.5%)
腹部膨満			
Related	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
Total	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
消化不良			
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)

	A-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Test)	B-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 15 mg/kg
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
歯痛			
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
腹痛			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
上腹部痛			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
大腸炎			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
便秘			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
下痢			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
鼓腸			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
悪心			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Related	3 (7.5%)	5 (12.5%)	8 (10.0%)
Total	3 (7.5%)	6 (15.0%)	9 (11.3%)
悪寒			
Related	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
Total	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
注入部位疼痛			
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
注入部位熱感			
Related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
胸部不快感			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

Confidential

	A-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Test)	B-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 15 mg/kg
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
疲労			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
注入部位内出血			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
注入部位そう痒感			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
注入部位腫脹			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
末梢性浮腫			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
血管穿刺部位血腫			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
血管穿刺部位出血			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	3 (7.5%)	5 (12.5%)	8 (10.0%)
Total	4 (10.0%)	5 (12.5%)	9 (11.3%)
背部痛			
Related	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
Total	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
関節痛			
Related	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
Total	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
筋肉痛			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
骨痛			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
頚部痛			

Confidential

	A-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Test)	B-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 15 mg/kg
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	2 (5.0%)	3 (7.5%)	5 (6.3%)
Total	3 (7.5%)	3 (7.5%)	6 (7.5%)
そう痒症			
Related	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (3.8%)
Total	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (3.8%)
ざ瘡			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
紅斑			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
丘疹			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
発疹			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚灼熱感			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症			
Related	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
Total	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
ウイルス感染			
Related	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
Total	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
敗血症			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
腟感染			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Related	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
Total	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)

	A-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Test)	B-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 15 mg/kg
排尿困難			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Related	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
Total	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	3 (7.5%)	0	3 (3.8%)
Total	4 (10.0%)	0	4 (5.0%)
口腔咽頭痛			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	3 (7.5%)	0	3 (3.8%)
Total	4 (10.0%)	0	4 (5.0%)
鼻閉			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
臨床検査			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害			
Related	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
Total	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
乳房痛			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
乳房腫脹			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
月経困難症			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)

	A-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Test)	B-Nipocalimab 15 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 15 mg/kg
月経中間期出血			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
心臓障害			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
動悸			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
耳および迷路障害			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
耳痛			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
血管障害			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
本態性高血圧症			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

TEAE = treatment emergent adverse event.
Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the participant with the strongest relationship to study intervention is used.
Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

[P1_TSFAE04.rtf] [02_ae.sas] 19JUN2024, 11:32

Confidential

表 2.7.6.1-6 治験薬との関連別の全ての有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団，80202135EDI1006 試験パート 2）

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg
Analysis set: safety			
Total	40	40	80
System organ class			
Strongest Relationship			
Preferred term			
Strongest Relationship			
Participants with 1 or more TEAEs			
Not related	6 (15.0%)	9 (22.5%)	15 (18.8%)
Related	17 (42.5%)	9 (22.5%)	26 (32.5%)
Total	23 (57.5%)	18 (45.0%)	41 (51.3%)
神経系障害			
Not related	1 (2.5%)	4 (10.0%)	5 (6.3%)
Related	7 (17.5%)	7 (17.5%)	14 (17.5%)
Total	8 (20.0%)	11 (27.5%)	19 (23.8%)
頭痛			
Not related	2 (5.0%)	3 (7.5%)	5 (6.3%)
Related	4 (10.0%)	6 (15.0%)	10 (12.5%)
Total	6 (15.0%)	9 (22.5%)	15 (18.8%)
浮動性めまい			
Related	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (3.8%)
Total	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (3.8%)
錯感覚			
Related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
傾眠			
Related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
労作性めまい			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
睡眠欲求の増加			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
下肢静止不能症候群			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

Confidential

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg
味覚障害			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Not related	3 (7.5%)	3 (7.5%)	6 (7.5%)
Related	6 (15.0%)	2 (5.0%)	8 (10.0%)
Total	9 (22.5%)	5 (12.5%)	14 (17.5%)
疲労			
Not related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
末梢性浮腫			
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
疼痛			
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
血管穿刺部位疼痛			
Not related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
無力症			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
胸部不快感			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
不快感			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
顔面痛			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
冷感			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
熱感			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
歩行障害			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
硬結			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
注入部位疼痛			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
末梢腫脹			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
発熱			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Not related	3 (7.5%)	1 (2.5%)	4 (5.0%)
Related	3 (7.5%)	3 (7.5%)	6 (7.5%)
Total	6 (15.0%)	4 (10.0%)	10 (12.5%)
口腔咽頭痛			
Not related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Related	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
Total	4 (10.0%)	2 (5.0%)	6 (7.5%)
鼻漏			
Not related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (3.8%)
湿性咳嗽			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
咳嗽			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
咽喉乾燥			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
呼吸困難			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害			
Not related	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg
Related	4 (10.0%)	1 (2.5%)	5 (6.3%)
Total	5 (12.5%)	4 (10.0%)	9 (11.3%)
四肢痛			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (3.8%)
関節痛			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
背部痛			
Not related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
関節腫脹			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
筋痙縮			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
筋力低下			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
筋肉痛			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
頚部痛			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
胃腸障害			
Not related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Related	4 (10.0%)	1 (2.5%)	5 (6.3%)
Total	5 (12.5%)	2 (5.0%)	7 (8.8%)
腹痛			
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
消化不良			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
悪心			

Confidential

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
腹部膨満			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
下腹部痛			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
上腹部痛			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
便秘			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
下痢			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
口内乾燥			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
おくび			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症			
Not related	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	4 (10.0%)	2 (5.0%)	6 (7.5%)
上気道感染			
Not related	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
Total	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
麦粒腫			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
上咽頭炎			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
腎盂腎炎			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg
ウイルス感染			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
眼障害			
Not related	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
眼部腫脹			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
眼瞼浮腫			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
流涙増加			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
変視症			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症			
Not related	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
Total	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
交通事故			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚擦過傷			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
皮膚裂傷			
Not related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
臨床検査			
Related	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
Total	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
好中球数減少			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
血小板数増加			
Related	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
Total	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg
白血球数減少			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害			
Related	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
Total	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
紅斑			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
足底紅斑			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
そう痒性皮疹			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
心臓障害			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
動悸			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
食欲減退			
Related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
排尿困難			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
乳房腫脹			
Not related	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Total	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

	C-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Test)	D-Nipocalimab 45 mg/kg [redacted] (Reference)	All Nipocalimab 45 mg/kg

TEAE = treatment emergent adverse event.
Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the participant with the strongest relationship to study intervention is used.
Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

[P2_TSFAE04.rtf] [02_ae.sas] 19JUN2024, 11:32

Confidential

2.7.6.1.5　死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細

本治験で死亡は報告されなかった。本治験で認められた重篤な有害事象の個別症例詳細は，CSR に添付した。

2.7.6.2 海外臨床第 1 相試験（MOM-M281-008，参考資料：5.3.2.2.1）

(1) 治験の標題

健康成人被験者に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静脈内投与の影響を検討する非盲検，並行群間，3 投与，PK 薬物相互作用試験

(2) 治験実施医療機関

1 施設（米国）

(3) 治験実施期間

2020 年 10 月 23 日（最初の被験者の組入れ日）～2021 年 3 月 16 日（最後の被験者の完了日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 健康成人被験者を対象にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与又はニポカリマブをオフセット投与したときのフレマネズマブの PK に及ぼす影響を検討する。	・ ニポカリマブ併用時及び非併用時のフレマネズマブの PK パラメータ（C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_{last}）。
副次目的	副次評価項目
・ 健康成人被験者を対象にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与又はニポカリマブをオフセット投与したときのニポカリマブの PK を明らかにする。 ・ 健康成人被験者を対象に，ニポカリマブ単回投与と併用してフレマネズマブを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	・ ニポカリマブ投与時のニポカリマブの PK パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$t_{1/2}$）。 ・ 安全性パラメータである有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査。 ・ 可能であれば，ADA が認められた被験者の割合。
探索的目的	探索的評価項目
・ PD マーカーとして IgG 濃度に及ぼすニポカリマブ投与の影響を評価し，フレマネズマブの PK で認められた変化と比較する。 ・ PD マーカーとしてアルブミン値に及ぼすニポカリマブ投与の影響を評価する。	・ 血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化量。 ・ 血清中 IgG 濃度のベースラインに対する Day 15 の比。 ・ 血清中 IgG 濃度の Day 15 に対する Day 29 の比。 ・ Day 15（投与 B）のフレマネズマブ濃度と Day 15（投与 A 及び投与 C）の平均フレマネズマブ濃度の比 ・ Day 29 と Day 15（投与 A 及び投与 C のみ）のフレマネズマブ濃度の比。 ・ 投与後の全ての評価時期での時点別のアルブミン値のベースラインからの変化量。

(6) 試験方法

本治験は，健康成人被験者を対象とした非盲検，単回投与，並行群間比較，3 投与，薬物相互作用試験であった。

健康成人男女 24 例を組み入れ，各投与に 8 例を割り付けた。被験者は 1 つの投与のみに参加した。

フレマネズマブ投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。Day 1 に，ランダム化割付けスケジュールに従って被験者を 3 つの投与のいずれかにランダムに割り付けた。Day 1 に全ての被験者にフレマネズマブを投与した。投与 A ではフレマネズマブのみを投与した。投与 B では Day 1 にニポカリマブも投与した（併用投与）。投与 C では Day 15 にニポカリマブも投与した（オフセット投与）。投与前及び投与後 Day 120 まで，フレマネズマブ濃度及び血清中 IgG 濃度測定用の採血を行った。投与 B 及び投与 C の被験者では，ニポカリマブ濃度測定用の血液検体をニポカリマブ投与 14 日後まで採取した。

被験者の入院は行わなかった。全ての試験手順は外来で行われ，被験者が投与及び／又は試験手順のために治験実施施設に来院した。治験責任医師又は治験分担医師の判断で必要な場合には，治験実施施設滞在を延長することとした。

Day 120 の来院を安全性追跡調査とした。治験薬を投与された全ての被験者（試験を早期中止した被験者を含む）は，安全性追跡調査手順のため Day 120（±3 日）に治験実施施設に来院することとした。全ての試験終了基準に合致した場合は，被験者は試験を終了した。試験終了基準に合致しなかった場合，被験者は Day 120（±3 日）から試験終了基準が満たされるまで 14±3 日ごと（又は治験責任医師の判断でこれより頻回）に治験実施施設に来院した。試験終了基準は，継続中の有害事象が認められないこと（又は治験責任医師の判断で有害事象が安定又は軽快と判断されたこと）及び／又は安全性評価項目である臨床検査値（該当する場合，特に血清中 IgG 濃度及び血清中アルブミン値）が治験責任医師の判断で許容可能とみなされる値に回復したこととした。なお，試験終了基準として臨床検査値がベースラインまで回復することは求められなかった。

安全性は，有害事象の評価，身体検査，並びに反復的な臨床評価及び臨床検査により，試験期間をとおしてモニタリングした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：組入れ被験者数 24 例

解析時：計 24 例を本治験に組み入れ，22 例が試験を完了した。全 24 例を安全性，PK，免疫原性及び PD の解析対象とした。投与 C の被験者 1 例は個人的な理由のため Day 85 に試験を早期中止したが，フレマネズマブ及びニポカリマブの PK 解析に含めるのに十分な PK プロファイルが得られた。また，別の投与 C の被験者 1 例は個人的な理由のため Day 14 に試験を中止し，ニポカリマブの投与を受けなかった。そのため，当該被験者ではニポカリマブの PK 解析用検体を採取せず，ニポカリマブの PK パラメータは算出しなかった。

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～64 歳，BMI が 18.0～32.0 kg/m^2，体重が 50～110 kg で，全ての選択基準を満たし，いずれの除外基準にも抵触しない健康な男女を組み入れることとした。

(9) 被験薬の用量及び投与方法

ニポカリマブ 30 mg/kg を 30 分かけて点滴静脈内投与し，フレマネズマブ 225 mg を皮下投与した。投与 A ではフレマネズマブを単独投与し，投与 B 及び投与 C では，それぞれニポカリマブと併用及びオフセット投与した。

(10)試験期間

各被験者のスクリーニング期間を含む全参加期間は，全ての投与で約 148 日間であった。試験終了基準を満たさない場合，被験者は試験終了基準を満たすまで Day 120（±3 日）から 14±3 日ごと（又は治験責任医師の判断でこれより頻回）に治験実施施設に来院した。

(11)評価基準

1) 安全性

安全性は，臨床検査値，身体検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

2) PK

血漿中フレマネズマブ濃度測定用の血液検体は，投与 A 及び投与 B では，Day 1 の投与前，投与 24，72，120，168，240，336，504，672，840，1176，2016 及び 2856 時間後，投与 C では Day 1 の投与前，投与 24，72，120，168，240，336（ニポカリマブ投与前），360，408，456，504，576，672，840，1176，2016 及び 2856 時間後に採取した。

血清中ニポカリマブ濃度測定用の血液検体は，投与 B 及び投与 C では，それぞれ Day 1 及び Day 15 の点滴投与開始前，点滴投与開始時から 0.25，0.52，24，72，120，168，240 及び 336 時間後に採取した。

ノンコンパートメント解析法を用いて，被験者ごとの血漿中フレマネズマブ及び血清中ニポカリマブの濃度－時間データ（Phoenix® WinNonlin® Version 8.1 を使用）を解析した。フレマネズマブ及びニポカリマブの PK パラメータとして，AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，C_{eoi}（ニポカリマブのみ），C_{max}，t_{last}，t_{max}，K_{el}，$t_{1/2}$，CL/F（フレマネズマブのみ）又は CL（ニポカリマブのみ），Vd_z/F（フレマネズマブのみ）又は Vd_z（ニポカリマブのみ）及び Vd_{ss}（ニポカリマブのみ）を算出した。

3) PD

血清中 IgG 濃度測定用の血液検体は，投与 A 及び投与 B では，Day 1 の投与前，投与 24 時間後（Day 2），並びに Day 4，6，8，11，15，22，29，36，50，85 及び 120，投与 C では Day 1 の投与前，投与 24 時間後（Day 2），Day 4，6，8，11，15（ニポカリマブ投与前），Day 16，18，20，22，25，29，36，50，85 及び 120 に採取した。血清中アルブミン値測定用の血液検体は，投与前日及び投与 24 時間後（Day 2），Day 15（ニポカリマブ投与前，投与 C のみ），Day 29，50，85 及び 120 に採取した。

4) 免疫原性

抗ニポカリマブ抗体評価用の血液検体は，投与 B 及び投与 C では Day-1（投与前日）に採取し，さらに，投与 B では Day 29，投与 C では Day 50 に採取した。

(12)統計手法

1) 被験者数の決定

経験的考察に基づき，各投与 8 例の被験者数を選択した。CV%を 20%と仮定し，有意水準を 5%，検出力を 90%と設定したとき，各投与 8 例の被験者から得られる結果の信頼区間は±35%と推定された。

2) 安全性

報告された全ての有害事象は MedDRA Version 23.0 を用いてコード化し，有害事象が報告された被験者数及び治験薬を投与された被験者数に対する割合を投与別に要約した。有害事象の発現件数についても同様に集計した。併用薬は被験者ごとに一覧を作成し，WHO drug dictionary（Version 01 Mar 2020 B3）を用いてコード化された。安全性データ及び必要に応じてベースラインからの変化量について，記述統計量（平均値，標準偏差，例数，中央値，最小値，最大値）を示した。血清中 IgG 濃度及びアルブミン値は，未補正値及びベースラインに対する割合（%）を示した。全ての安全性データを被験者ごとの一覧表に示した。

3) PK

PK 解析対象集団の全ての被験者を対象に，血漿中フレマネズマブ濃度及び血清中ニポカリマブ濃度の一覧を作成し，投与別及び評価時点別に要約した。規定された各評価時点で，測定数（n），定量下限を上回る測定数（n_ALOQ），算術平均値（平均値），標準偏差，CV%，最小値，中央値，最大値，幾何平均値及び幾何 CV%等の記述統計量を算出した。

PK 解析対象集団の全ての被験者を対象に PK パラメータを一覧にし，投与別に要約した。血漿中フレマネズマブ及び血清中ニポカリマブの PK パラメータの記述統計量（n，算術平均値，標準偏差，CV%，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，幾何 CV%）を算出した。

血漿中フレマネズマブの自然対数変換した C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}について，ANOVA を用いて投与間を比較した。ANOVA モデルには投与を固定効果として含めた。各パラメータの 90%信頼区間は，投与間の最小二乗平均の差の 90%信頼区間の下限及び上限の逆対数から算出した。血漿中フレマネズマブの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比の 90%信頼区間が全て 80.00～125.00%の範囲内であった場合に，フレマネズマブの PK に及ぼすニポカリマブの影響はないと結論付けた。ANOVA を用いた解析では，投与 B と投与 A，投与 C と投与 A 及び投与 B と投与 C を比較した。

4) PD

PD 解析対象集団の全ての被験者を対象に，血清中 IgG 濃度及び血清中アルブミン値，並びに対応するベースラインに対する割合を一覧に示し，投与別及び評価時点別に要約した。全ての規定された検体採取時点で，n，n_ALOQ，平均値，標準偏差，CV%，平均値の標準誤差，最小値，中央値，最大値，幾何平均値及び幾何 CV%等の記述統計量を算出した。

5) 免疫原性

免疫原性解析対象集団の全ての被験者を対象に，スクリーニング及び確認検査の結果を「陽性」又は「陰性」として示した。規定された各評価時点で，「陽性」又は「陰性」の頻度及び割合（%）を投与別に算出した。

2.7.6.2.2　結果

(1) 被験者の内訳

24 例が試験に組み入れられ，治験薬投与をランダムに割り付けられた。22 例が試験を完了した。2 例（いずれも投与 C）がそれぞれ Day 14 及び 85 に個人的な理由で試験を中止した。Day 14 に中止した被験者は Day 15 に予定されていたニポカリマブ投与を受けなかった。

1 例で，投与 118 日後に PCR 検査で COVID-19 陽性の有害事象（転帰は不明）が報告された。COVID-19 パンデミックによる中止又は他の試験中断はなかった。

24 例が，安全性解析対象集団，PK 解析対象集団、免疫原性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含められた。

(2) 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

24 例の被験者の内訳として，女性に比べて男性の方が多かった［男性：21 例（88%），女性：3 例（13%）］。大部分の被験者（20 例，83%）は白人で，全 24 例は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。初回投与時点での年齢の中央値（範囲）は 44.0（21～63）歳で，ベースライン時点での BMI 及び体重の中央値（範囲）はそれぞれ，27.475（20.18～31.71）kg/m^2 及び 86.40（56.7～109.6）kg であった。

(3) 安全性

試験期間中，死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬投与後の注射部位反応又は注入に伴う反応は報告されなかった。全体として，有害事象が 9 例（38%）で計 21 件報告され，そのうちフレマネズマブ単独投与後（投与 A）及び Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブの併用投与後（投与 B）にそれぞれ 2 例（25%）で有害事象が報告された。投与 C では，Day 1 のフレマネズマブ投与後，Day 15 のニポカリマブ投与前に 4 例（50%）で有害事象が報告され，Day 1 のフレマネズマブ投与後の Day 15 のニポカリマブのオフセット投与後に 3 例（43%）で有害事象が報告された。発現割合が最も高かった有害事象は頭痛であり，5 例（21%）に報告された。フレマネズマブ単独投与後の 1 例に発現した中等度の頭痛を除き，全ての有害事象は軽度であった。特に注目すべき有害事象は認められなかった。IgG 抗体に及ぼす治験薬の影響が考えられたが，試験期間中，被験者の感染症に傾向は認められなかった。試験期間中，バイタルサイン又は心電図に関連する有害事象は認められず，臨床検査，身体検査，バイタルサイン又は心電図パラメータに顕著な傾向は認められなかった。

(4) PK

1) フレマネズマブの PK

Day 1 にフレマネズマブ 225 mg を単独皮下投与したとき（投与 A），及び Day 1 にニポカリマブ 30 mg/kg の静脈内投与と併用投与したとき（投与 B），並びに Day 15 にニポカリマブ 30 mg/kg をオフセット投与したとき（投与 C）の血漿中フレマネズマブ濃度（中央値）－時間推移を線形及び片対数スケールで以下に示す。

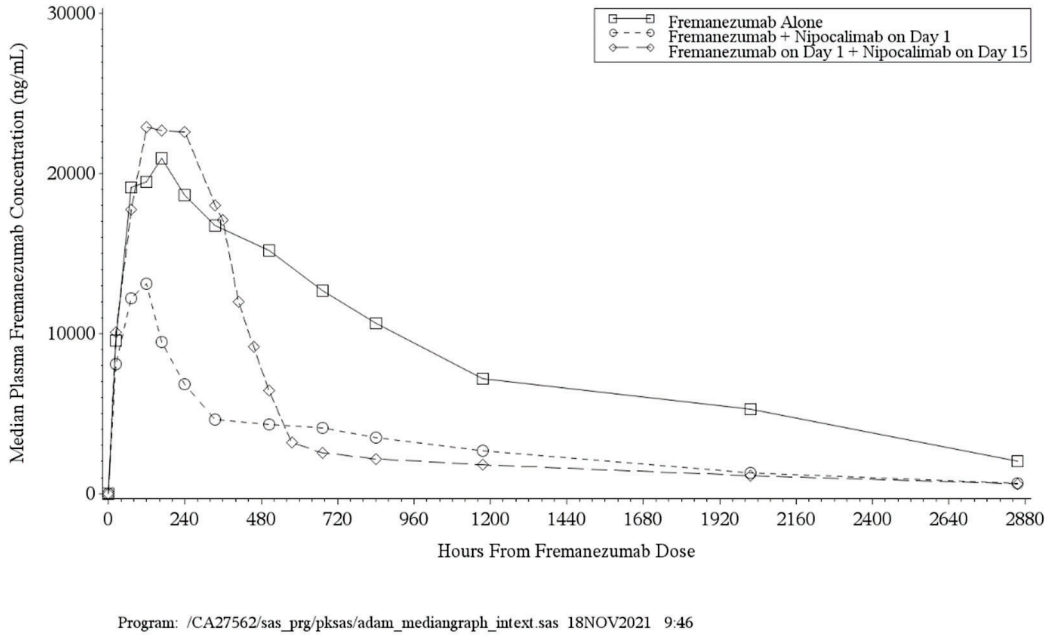


図 2.7.6.2-1 投与 A，B 及び C で投与したときの血漿中フレマネズマブ濃度（中央値）ー時間プロファイル（線形スケール）（PK 解析対象集団：MOM-M281-008 試験）

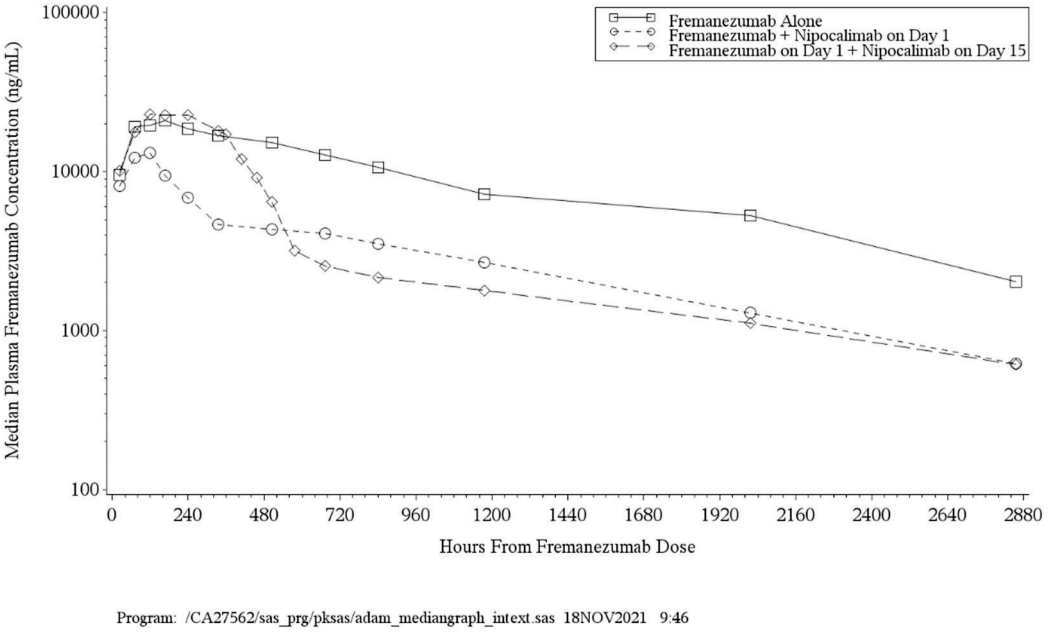


図 2.7.6.2-2 投与 A，B 及び C で投与したときの血漿中フレマネズマブ濃度（中央値）ー時間プロファイル（片対数スケール）（PK 解析対象集団：MOM-M281-008 試験）

血漿中フレマネズマブ濃度は，いずれの投与でも 24 時間後（投与後の最初の計画検体採取時点）に全ての被験者で定量可能であり，検体を採取した全ての被験者で Day 1 の投与 2856 時間後の最終検体採取時点まで定量可能であった。

Day 1 にフレマネズマブをニポカリマブと併用投与したとき（投与 B）のフレマネズマブ濃度は，フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）と比べて低く，より早期（投与 B では投与

120 時間後，投与 A では投与 144 時間後）に C_{max}（中央値）に達した。フレマネズマブ濃度は，C_{max} 到達後，フレマネズマブを単独投与したときに比べてニポカリマブ併用下でより速く低下した。

フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）とニポカリマブをオフセット併用投与したとき（投与 C），フレマネズマブ濃度は Day 15（投与 336 時間後）のニポカリマブ投与まで同様の推移で最大値に達した。Day 15 のニポカリマブ投与後，フレマネズマブ濃度はフレマネズマブ単独投与時に比べて速やかに低下し，投与約 672 時間後以降に投与 B と同程度の濃度まで低下した。

ニポカリマブのウォッシュアウト（投与 B では投与約 240 時間後，投与 C では投与約 600 時間後）後のフレマネズマブ濃度推移（片対数スケール）は，各投与でおおむね平行であった。フレマネズマブ濃度は，ニポカリマブ濃度が定量限界を上回った時点でのみ，より速やかに低下した。

血漿中フレマネズマブの PK パラメータの要約を以下に示す。

表 2.7.6.2-1 フレマネズマブ 225 mg を単独皮下投与したとき及びニポカリマブ 30 mg/kg 静脈内投与と併用して皮下投与したときのノンコンパートメント法による血漿中フレマネズマブの PK パラメータ（PK 解析対象集団：MOM-M281-008 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A (N=8)	Treatment B (N=8)	Treatment C (N=8)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	24300000 (31.2)	8443000 (12.5)	11590000 (20.1) [n=7]
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	27000000 (31.4)	9275000 (16.2)	12410000 (20.0) [n=7]
$AUC_{\%extrap}$	9.787 ± 6.2821	8.875 ± 4.4558	6.569 ± 2.5491 [n=7]
C_{max} (ng/mL)	22650 (39.1)	13080 (34.8)	24520 (19.8)
T_{max} (hr)	144.000 (72.00, 336.00)	119.997 (24.00, 168.00)	168.022 (120.00, 240.03)
T_{last} (hr)	2855.701 (2854.81, 2855.89)	2855.681 (2855.58, 2855.75)	2855.692 (2016.11, 2855.96) [n=7]
K_{el} (1/hr)	0.0008779 ± 0.00026140	0.0008898 ± 0.00019822	0.0007699 ± 0.00015039 [n=7]
$t_{1/2}$ (hr)	869.182 ± 314.8211	811.077 ± 167.2731	933.287 ± 198.0413 [n=7]
CL/F (L/hr)	0.008695 ± 0.0027831	0.02452 ± 0.0036834	0.01842 ± 0.0034621 [n=7]
V_z/F (L)	10.64 ± 3.9322	28.05 ± 3.8196	24.66 ± 6.5704 [n=7]

Treatment A: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection at Hour 0 on Day 1
Treatment B: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection coadministered with 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 1
Treatment C: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection at Hour 0 on Day 1, and 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 15
Subject 1004 (Treatment C) received a single fremanezumab dose and scheduled blood draws were taken until 240 hours postdose (Day 11). They withdrew their self from the study on Day 14 and did not receive Nipocalimab on Day 15. Thus, for this subject, only C_{max} and T_{max} were included in the summary statistics.
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} and T_{last} are presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Source: Table 14.2.1.2
Program: /CA27562/sas_prg/pksas/adam_intext_pkparam.sas 18NOV2021 9:44

フレマネズマブの曝露量はニポカリマブの併用投与又はオフセット投与により顕著に減少した。Vd_z/F はニポカリマブの投与に伴って増加したが，フレマネズマブ濃度に及ぼすニポカリマブの影響は非線形であるため，分布容積の解釈は困難であった。

Day 1 にフレマネズマブ 225 mg をニポカリマブと併用投与したとき（投与 B），フレマネズマブの t_{max} の中央値は 120 時間であり，フレマネズマブ 225 mg を単独投与したとき（投与 A）の 144 時間と比べて約 24 時間短かった。フレマネズマブの AUC_{∞}及び AUC_{last} の幾何平均値は，フ

レマネズマブを単独投与したとき（投与 A）と比べて Day 1 にフレマネズマブをニポカリマブと併用投与したとき（投与 B）に，それぞれ約 66%及び 65%小さく（投与 A でそれぞれ 27000000 ng·h/mL 及び 24300000 ng·h/mL，投与 B でそれぞれ 9275000 ng·h/mL 及び 8443000 ng·h/mL），C_{max} は 42%低かった（投与 A で 22650 ng/mL，投与 B で 13080 ng/mL）。$t_{1/2}$ の算術平均値は，投与 A と投与 B で同程度であった（投与 A で約 869 時間，投与 B で約 811 時間）。フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）の CL/F の平均値は，Day 1 にニポカリマブを併用投与したとき（投与 B）の約 35%であった（投与 A で 0.008695 L/h，投与 B で 0.02452 L/h）。

Day 1 にフレマネズマブ 225 mg を投与し，Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）に，フレマネズマブの t_{max}（中央値）は 168 時間であり，フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）の 144 時間に比べて約 24 時間長かった。フレマネズマブの AUC_{∞}及び AUC_{last} の幾何平均値は，フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）と比べて Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）でそれぞれ約 54%及び 52%小さかった（投与 A でそれぞれ 27000000 ng·h/mL 及び 24300000 ng·h/mL，投与 C でそれぞれ 12410000 ng·h/mL 及び 11590000 ng·h/mL）。C_{max} は投与間でおおむね同程度であり，Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）の C_{max} はフレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）の 1.1 倍であった（投与 A で 22650 ng/mL，投与 C で 24520 ng/mL）。なお，投与 C を受けた全 8 例で Day 15 のニポカリマブのオフセット投与前にフレマネズマブの C_{max} に到達したことから，ニポカリマブの投与はフレマネズマブの C_{max} に影響を及ぼさなかったことが示唆された。フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）と比べて，Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）では $t_{1/2}$ の算術平均値がわずかに長く，CL/F が大きかった（投与 A でそれぞれ 869 時間及び 0.008695 L/h，投与 C でそれぞれ 933 時間及び 0.01842 L/h）。

Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）のフレマネズマブの AUC_{∞}, AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値は，Day 1 にニポカリマブを併用投与したとき（投与 B）のそれぞれ約 1.3 倍，1.4 倍及び 1.9 倍であった（投与 B でそれぞれ 9275000 ng·h/mL, 8443000 ng·h/mL 及び 13080 ng/mL，投与 C でそれぞれ 12410000 ng·h/mL，11590000 ng·h/mL 及び 24520 ng/mL）。Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）の $t_{1/2}$ の算術平均値は，Day 1 にニポカリマブを併用投与したとき（投与 B）と比べて長く，CL/F の算術平均値は小さかった（投与 B でそれぞれ 811 時間及び 0.02452 L/h，投与 C でそれぞれ 933 時間及び 0.01842 L/h）。

血漿中フレマネズマブの PK パラメータの統計学的比較を以下の表に要約する。

表 2.7.6.2-2 血漿中フレマネズマブの PK パラメータの統計学的比較（PK 解析対象集団：MOM-M281-008 試験）

		Treatment (Test)		Treatment (Reference)				
Treatment Comparison	**Parameter (unit)**	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Within Group %CV**
B vs A	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	8443000	8	24300000	8	34.74	28.66 - 42.12	22.60
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	9275000	8	27000000	8	34.35	28.12 - 41.97	23.52
	C_{max} (ng/mL)	13080	8	22650	8	57.73	44.08 - 75.62	32.15
C vs A	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	11590000	7	24300000	8	47.70	39.09 - 58.22	22.60
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	12410000	7	27000000	8	45.97	37.37 - 56.55	23.52
	C_{max} (ng/mL)	24520	8	22650	8	108.24	82.64 - 141.77	32.15
B vs C	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	8443000	8	11590000	7	72.83	59.68 - 88.89	22.60
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	9275000	8	12410000	7	74.73	60.75 - 91.93	23.52
	C_{max} (ng/mL)	13080	8	24520	8	53.34	40.72 - 69.86	32.15

Treatment A: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection at Hour 0 on Day 1
Treatment B: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection coadministered with 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 1
Treatment C: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection at Hour 0 on Day 1, and 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 15
Subject 1004 (Treatment C) received a single fremanezumab dose and scheduled blood draws were taken until 240 hours postdose (Day 11). They withdrew their self from the study on Day 14 and did not receive Nipocalimab on Day 15. Thus, for this subject, only C_{max} is included in the statistical analyses.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Within group %CV was calculated as 100 x square root(exp(MSE)-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(Test/Reference) for comparisons B/A, C/A, and B/C.
n = Number of observations used in the analysis.
Source: Table 14.2.1.3
Program: /CA27562/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas 10DEC2021 7:23

投与 B と投与 A の比較

フレマネズマブの曝露量パラメータの幾何平均比から，フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）と比べて Day 1 にニポカリマブを併用したとき（投与 B）では AUC_{last} 及び AUC_{∞} がそれぞれ約 65%及び 66%小さく，C_{max} が約 42%低かった。AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は，影響なしと判断される 80.00～125.00%の範囲に含まれなかった。AUC_{last}，AUC_{∞} 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は，薬物相互作用の影響なしと判断される下限 80.00%を下回ったことから，ニポカリマブの併用投与によりフレマネズマブの曝露量（C_{max} と AUC の両方）が低下することが示された。

投与 C と投与 A の比較

フレマネズマブの曝露量パラメータの幾何平均比から，フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）と比べて Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）では AUC_{last} 及び AUC_{∞} がそれぞれ 52%及び 54%小さく，C_{max} は約 8%高かった。AUC の 90%信頼区間は，薬物相互作用の影響なしと判断される下限 80.00%を下回った。フレマネズマブの C_{max} の 90%信頼区間の上限は，影響なしと判断される 125.00%を上回った。しかし，C_{max} の幾何平均比は影響なしと判断される範囲内であり，全 8 例で Day 15（投与 336 時間後）のニポカリマブのオフセット投与より前にフレマネズマブの C_{max} に到達した（t_{max} の範囲は 120～240 時間）ことから，ニポカリマブはフレマネズマブの C_{max} に影響を及ぼさなかったと示唆された。

投与 B と投与 C の比較

フレマネズマブの曝露量に及ぼす Day 1 又は Day 15 のいずれかのニポカリマブ併用投与の影響を比較した結果，フレマネズマブの曝露量パラメータの幾何平均比から，Day 15 にニポカリマ

ブをオフセット投与したとき（投与 C）と比べて Day 1 にニポカリマブを併用投与したとき（投与 B）では AUC_{last} 及び AUC_{∞}がそれぞれ約 27%及び 25%小さく，C_{max} が約 47%低かった。AUC の 90%信頼区間の上限は影響なしと判断される範囲内であったが，下限は薬物相互作用の影響なしと判断される 80.00%を下回った。フレマネズマブ単独投与と比較した場合と同様に，ニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）と比べて，ニポカリマブを併用投与したとき（投与 B）のフレマネズマブの C_{max} の 90%信頼区間は薬物相互作用の影響なしと判断される下限 80.00%を下回った。

2) ニポカリマブの PK

Day 1 にフレマネズマブ 225 mg の皮下投与とニポカリマブ 30 mg/kg の静脈内投与を併用したとき（投与 B）及び Day 1 にフレマネズマブ 225 mg を皮下投与し，Day 15 にニポカリマブのオフセット投与を行ったとき（投与 C）の血清中ニポカリマブ濃度（中央値）－時間推移を線形及び片対数スケールで以下に示す。

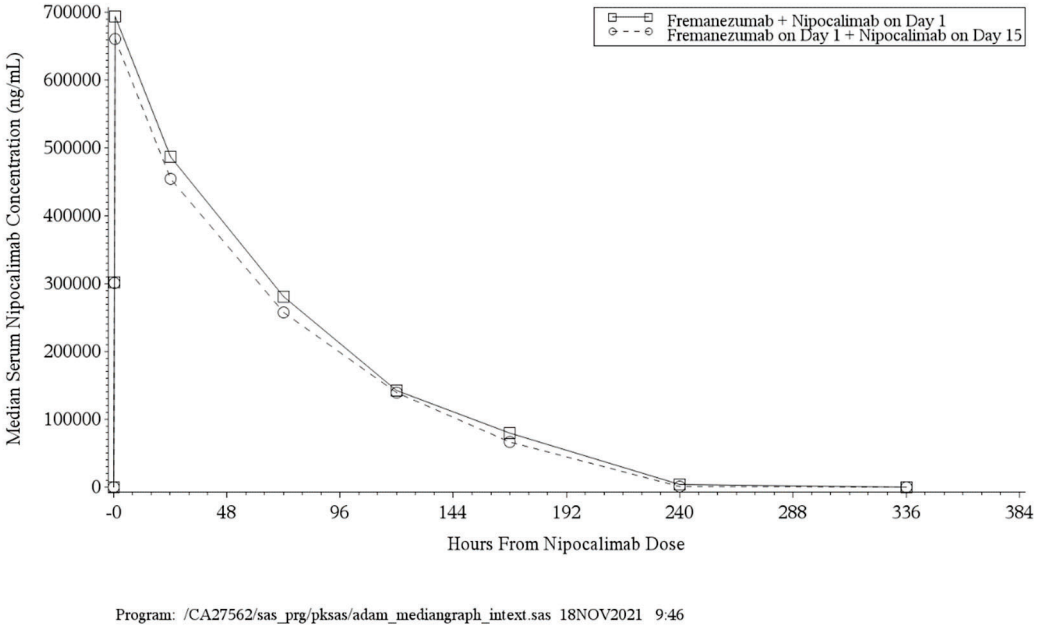


図 2.7.6.2-3 投与 B 及び投与 C で投与したときの血清中ニポカリマブ濃度（中央値）－時間プロファイル（線形スケール）（PK 解析対象集団：MOM-M281-008 試験）

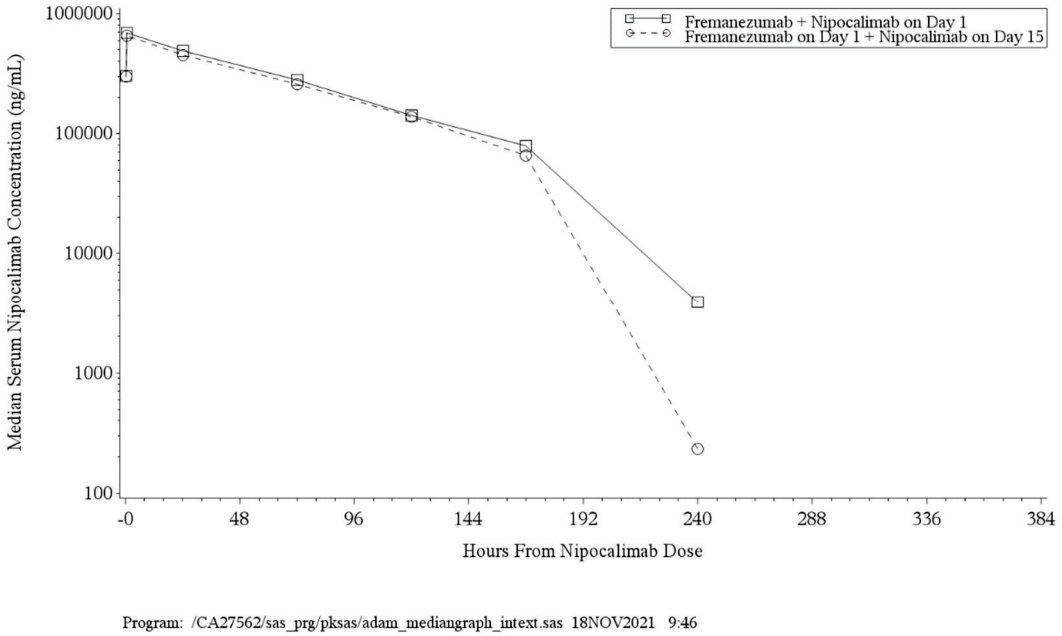


図 2.7.6.2-4 投与 B 及び投与 C で投与したときの血清中ニポカリマブ濃度（中央値）－時間プロファイル（片対数スケール）（PK 解析対象集団：MOM-M281-008 試験）

血清中ニポカリマブ濃度（中央値）プロファイルは，投与 B 及び投与 C で類似した経時推移を示した。いずれの投与でも投与終了後の濃度（中央値）はほぼ一相性に低下した。

血清中ニポカリマブの PK パラメータの要約を以下の表に示す。

表 2.7.6.2-3 フレマネズマブ 225 mg の皮下投与とニポカリマブ 30 mg/kg の静脈内投与を併用したときのノンコンパートメント法による血清中ニポカリマブの PK パラメータ（PK 解析対象集団：MOM-M281-008 試験）

Pharmacokinetic Parameters	**Treatment B (N=8)**	**Treatment C (N=7)**
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	47840000 (16.8)	44910000 (4.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	49300000 (16.5)	46840000 (6.1)
$AUC_{\%extrap}$	2.909 ± 2.9518	4.025 ± 4.3517
C_{max} (ng/mL)	664000 (13.8)	651100 (5.0)
T_{max} (hr)	0.508 (0.50, 0.54)	0.506 (0.50, 0.51)
C_{eoi} (ng/mL)	669200 ± 85268	651800 ± 32572
T_{last} (hr)	240.002 (168.02, 240.00)	239.760 (168.00, 335.99)
K_{el} (1/hr)	0.02283 ± 0.0091548	0.02337 ± 0.010210
$t_{1/2}$ (hr)	34.439 ± 11.8077	34.538 ± 13.4093
CL (L/hr)	0.05430 ± 0.0091480	0.05836 ± 0.0077524
V_z (L)	2.616 ± 0.77270	2.869 ± 1.0728
V_{ss} (L)	3.653 ± 0.49984	3.833 ± 0.54073

Treatment B: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection coadministered with 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 1
Treatment C: 225 mg fremanezumab subcutaneous injection at Hour 0 on Day 1, and 30 mg/kg nipocalimab IV infusion over 30 minutes starting at Hour 0 on Day 15
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} and T_{last} are presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Source: Table 14.2.2.2
Program: /CA27562/sas_prg/pksas/adam_intext_pkparam.sas 18NOV2021 9:44

Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与したときと，Day 1 にフレマネズマブを投与し Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したときのニポカリマブの PK に差は認められなかった。全ての PK パラメータは両投与で同程度であった。

(5) PD

PD として血清中 IgG 濃度及びアルブミン値を評価した。フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）の血清中 IgG 濃度（平均値）のベースラインからの変動はごくわずかであった。ニポカリマブを投与後，IgG 濃度（平均値）がベースラインから低下し，それに伴ってベースラインに対する割合も減少した。Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与したとき（投与 B），IgG 濃度（平均値）の最低値は Day 8～22 に認められた。また，Day 1 にフレマネズマブを投与し，Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C），IgG 濃度（平均値）の最低値は Day 20～36 に認められた。いずれの投与でも，ベースラインに対する割合は Day 120 までにベースラインに近い値に回復した。IgG 濃度の低下は投与 B と投与 C で同程度であり，両投与でベースラインに対して約 25%まで低下した。

血清中アルブミン値の平均値は基準範囲内（4～5.1 g/dL）に維持され，全ての投与の投与後評価をとおしてベースラインに近い値を示した。アルブミンのベースラインに対する割合の平均値は全ての投与で同程度であった。

血清中 IgG 濃度のベースラインに対する Day 15 の比（比 1）及び血清中 IgG 濃度の Day 15 に対する Day 29 の比（比 2）を全投与で要約した。フレマネズマブを単独投与したとき（投与 A）の血清中 IgG 濃度の比の平均値は，比 1 と比 2 で同程度であり，Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与したとき（投与 B）の比 1（Day 15／ベースライン），及び Day 1 にフレマネズマブを投与して Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき（投与 C）の比 2（Day 29／Day 15）は低かった。

(6) 免疫原性の評価

全ての被験者，投与及び評価時点をとおして，抗ニポカリマブ抗体が陽性であったのは被験者 1 例（投与 B）の 1 検体（Day 29，抗ニポカリマブ抗体価 1:240）のみであった。したがって，観察された所見が限られているため，ニポカリマブの免疫原性について意味のある解釈を行うことはできなかった。

2.7.6.2.3 結論

安全性

- 健康成人被験者を対象に，ニポカリマブ 30 mg/kg の単回静脈内投与をフレマネズマブ皮下投与と併用，又はフレマネズマブ皮下投与から 14 日後に併用したとき，安全性及び良好な忍容性が認められた。

PK

- ニポカリマブ濃度が定量限界を上回ったときにニポカリマブ投与によるフレマネズマブのクリアランスの増加がみられ，ニポカリマブ濃度が定量限界を下回ったときにフレマネズマブの PK に及ぼす影響はみられなかった。

・ ニポカリマブを併用投与したとき，フレマネズマブを単独投与したときと比べて，フレマネズマブの AUC が約 65～66%小さく，C_{max} が 42%低かった。

・ 予想されたとおり，フレマネズマブ投与から 14 日後にニポカリマブを投与したときのフレマネズマブの AUC_{last} 及び AUC_{∞}は，フレマネズマブを単独投与したときと比べてそれぞれ 52%及び 54%小さかったが，C_{max} は変化しなかった。

・ 予想されたとおり，Day 1 にフレマネズマブをニポカリマブと併用投与したときのフレマネズマブの AUC は，フレマネズマブ投与から 14 日後にニポカリマブをオフセット投与したときに比べて顕著に小さかった。

・ ニポカリマブの PK は十分に評価でき，Day 1（投与 B）又はフレマネズマブ投与の 14 日後（投与 C）のいずれかにニポカリマブをフレマネズマブと併用投与したときに差は認められなかった。

PD

・ 予想されたとおり，フレマネズマブを単独投与したときの血清中 IgG 濃度の変動はごくわずかであった。

・ ニポカリマブを投与したとき，平均 IgG 濃度はベースラインから低下し，フレマネズマブとの併用投与又はオフセット投与にかかわらず同様のプロファイルを示した。Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与したとき，平均 IgG 濃度のベースラインに対する割合の最低値は 24.81～42.14%（Day 8～22）であり，Day 120 までにベースラインの 93.75%に回復した。Day 1 にフレマネズマブを投与し，Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したとき，平均 IgG 濃度のベースラインに対する割合の最低値は 25.27～48.84%（Day 20～36）であり，Day 120 までにベースラインの 93.28%に回復した。

・ フレマネズマブを単独投与したときの血清中 IgG 濃度のベースラインに対する Day 15 の比，及び Day 15 に対する Day 29 の比は同程度であった。Day 1 にフレマネズマブとニポカリマブを併用投与したときの血清中 IgG 濃度のベースラインに対する Day 15 の比は低かった。Day 1 にフレマネズマブを投与して Day 15 にニポカリマブをオフセット投与したときの血清中 IgG 濃度の Day 15 に対する Day 29 の比は低かった。

・ いずれの投与にも，血清中アルブミン値及びベースラインに対する割合に顕著な傾向は認められなかった。

免疫原性

・ 全ての被験者，投与及び評価時点をとおして，抗ニポカリマブ抗体が陽性であったのは被験者 1 例（投与 B）の 1 検体（Day 29，抗ニポカリマブ抗体価 1:240）のみであった。したがって，観察された所見が限られているため，ニポカリマブの免疫原性について意味のある解釈を行うことはできなかった。

2.7.6.3　海外臨床第 1 相試験（80202135EDI1003 試験，参考資料：5.3.2.2.2）

2.7.6.3.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，ニポカリマブとエタネルセプト又はヒドロキシクロロキンを併用投与したときの薬物相互作用を評価する第 1 相非盲検試験

(2) 治験実施医療機関

1 施設（オランダ）

(3) 公表文献

なし

(4) 治験実施期間

2021 年 8 月 31 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 5 月 27 日（最後の被験者の最終観察日）

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
パート 1： ・ 健康被験者を対象として，エタネルセプトの PK に及ぼすニポカリマブ併用投与の影響を評価する。	パート 1： ・ エタネルセプトの血清中濃度及び PK パラメータ：Day 99 までの AUCR，AUC_{last}，AUC_{∞}，C_{max}，$C_{max}R$，t_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vd_z/F
パート 2： ・ 健康被験者を対象に，ニポカリマブを投与したときの血清中総 IgG 濃度の低下量に及ぼすヒドロキシクロロキン併用投与の影響を評価する。	パート 2： ・ Day 50 までの血清中総 IgG（及び IgG サブタイプ）濃度及びベースラインからの変化量
副次目的	副次評価項目
パート 1： ・ 健康被験者を対象に，ニポカリマブとエタネルセプトを併用投与したときのニポカリマブの安全性及び忍容性を評価する。 ・ 健康被験者を対象に，ニポカリマブとエタネルセプトを併用投与したときのニポカリマブの PK を評価する。 ・ 健康被験者に，ニポカリマブとエタネルセプトを併用投与したときのニポカリマブの免疫原性を評価する。	パート 1： ・ 治験期間中の有害事象，身体検査，バイタルサイン及び臨床検査値の評価 ・ ニポカリマブの血清中濃度及び PK パラメータ：Day 99 までの AUCR，AUC_{last}，AUC_{∞}，C_{max}，$C_{max}R$，t_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL 及び Vd_z ・ Day 99 までの抗ニポカリマブ抗体の評価

目的	評価項目
パート 2： ・ 健康被験者を対象に，ヒドロキシクロロキン非併用時と併用時のニポカリマブの PK を評価及び比較する。 ・ 健康被験者を対象に，ニポカリマブの PD に及ぼすヒドロキシクロロキン併用投与の影響を評価する。	パート 2： ・ ニポカリマブの血清中濃度及び PK パラメータ：Day 50 までの AUC_{last}，AUC_{∞}，C_{max}，t_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL 及び Vd_z ・ Day 50 までの脂質濃度，アルブミン値及びニポカリマブの RO 値
探索的目的	探索的評価項目
・ 健康被験者にニポカリマブとヒドロキシクロロキンを併用投与したときのヒドロキシクロロキンの PK を評価する。	・ Day 50 までのヒドロキシクロロキンの血漿中及び血清中濃度

(7) 試験方法，被験薬の用量及び投与方法

本治験は，健康男女を対象として，ニポカリマブと併用投与したときのエタネルセプトの安全性，忍容性及び PK を評価し，ヒドロキシクロロキンと併用投与したときのニポカリマブの PK，PD 及び安全性を評価する非盲検試験である。本治験は 2 つのパートで実施した。パート 1 は，エタネルセプトの PK に及ぼすニポカリマブ併用の影響を評価する単一順序 2 期試験である。パート 2 は，ニポカリマブの血清中総 IgG 濃度の低下量に及ぼすヒドロキシクロロキン併用の影響を評価するランダム化，2 コホート（コホート 1 及びコホート 2），並行群間比較試験である。

パート 1-エタネルセプトとニポカリマブの薬物相互作用：

パート 1 では，12 例の試験完了を目標として，計 16 例の組入れを計画した。被験者は第 1 期の投与前日から 6 日間入院し，Day 1 にエタネルセプト 50 mg を単回皮下投与した。Day 5 の評価完了後に被験者は退院した。第 2 期は入院期間と外来期間が交互に設定された。第 2 期を Day 29（1 日間の入院）に開始し，ニポカリマブ 15 mg/kg を単回点滴静脈内投与した。その後，被験者は Day 42 から 6 日間入院し，Day 43 にエタネルセプト及びニポカリマブを投与した。Day 47 に被験者は退院した。全ての被験者が来院し，Day 57 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回点滴静脈内投与した。PK，PD 及び免疫原性評価用の一連の血清検体を採取した。

パート 2-ヒドロキシクロロキンとニポカリマブの薬物相互作用：

パート 2 では，各コホート 12 例の 2 コホートの試験完了を目標として，計 32 例の組入れを計画した。各コホート 16 例の 2 コホートに被験者をランダムに割り付けた。

コホート 1 では，投与前日から 9 日間，被験者は入院し，Day 1 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回点滴静脈内投与した。Day 8 の評価完了後に被験者は退院した。Day 43 に，PK，PD 及び免疫原性評価用の血清検体を採取するため，被験者は再来院した。

コホート 2 では，投与前日から Day 15 まで被験者は入院した。Day 1～22 にヒドロキシクロロキン 400 mg を 1 日 1 回単回経口投与した。さらに Day 8 に，ニポカリマブ 15 mg/kg を点滴静脈内投与した。Day 15 の評価完了後に被験者は退院した。Day 50 に，PK，PD 及び免疫原性評価用の血清検体採取のため被験者は来院した。Day 16～22 では，被験者がヒドロキシクロロキンを 1 日 1 回自宅で服用した。この期間中は午後に治験スタッフが被験者に電話連絡し，服薬遵守及び日誌の記入状況を確認した。探索的目的として，ヒドロキシクロロキンの PK をヒドロキシクロロキン単独投与後及びニポカリマブ併用投与後に評価することとした。ヒドロキシクロロキンの

PK 用検体は計画どおりに採取したが，評価した検体採取時点では正確な PK を推定するのに十分でなかったため，PK パラメータは算出しなかった。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：パート 1 及び 2 を併せて 36 例以上の被験者が全ての評価を完了できるように，約 48 例の健康被験者の組入れを計画した。パート 1 では，試験完了例 12 例を目標に計 16 例を組み入れた。パート 2 では，各コホートで完了例 12 例を目標に，計 32 例を 2 つのコホート（各コホート 16 例）にランダムに割り付けた。

解析時：計 48 例（パート 1 の 16 例及びパート 2 の 32 例）の健康な男女が組み入れられ，治験薬が投与された。パート 1 に組み入れられ，治験薬の投与を受けた 16 例のうち，12 例（75.0%）がパート 1 を完了した。パート 2 でランダム化され，治験薬の投与を受けた 32 例のうち，29 例［コホート 1：14 例（87.5%），コホート 2：15 例（93.8%）］がパート 2 を完了した。

(9) 診断及び主な組入れ基準

試験への組入れに適格な対象集団は，18 歳以上 60 歳以下の健康な男女（妊娠可能性の有無は問わない）であった。BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下，かつ体重が 50 kg 以上 110.0 kg 以下（パート 1）又は 61.5 kg 以上 110.0 kg 以下（パート 2）であり，スクリーニング時及び投与前日の血清中アルブミン値が 30 g/L 以上とした。

スクリーニング時に実施した身体検査，病歴，バイタルサイン，12 誘導心電図及び臨床検査に基づき，被験者が医学的に健康であることを確認した。全ての女性が妊娠検査陰性であり，妊娠可能な女性は試験期間を通して確実な避妊法を使用した。さらに，被験者は結核菌検査が陰性であることが証明されている必要があった。ニポカリマブ，エタネルセプト及びヒドロキシクロロキン又はその添加剤に対する既知のアレルギー，過敏症又は不耐性がない被験者を本治験への組入れに適格とした。

被験者は，スクリーニング前 3 カ月以上，ニコチン含有製品の使用（全てのニコチン使用を含む）を禁止した。また，スクリーニング前 12 週間以内に心筋梗塞，不安定虚血性心疾患又は脳卒中を発症していない被験者を本治験への組入れに適格とした。パート 2 では，心拍数が 50 bpm 以上とし，腎機能障害，網膜及び黄斑疾患を有していないこととした。

(10)試験期間

試験参加期間（スクリーニング，治験薬投与期間，追跡調査を含む）は，パート 1 で約 127 日，パート 2 のコホート 1 で約 71 日，パート 2 のコホート 2 で約 78 日であった。

(11)統計手法

本治験は正式な統計学的仮説検定を計画しなかった。データは記述統計量を用いて要約した。

連続変数は例数，平均値，標準偏差，CV%，中央値及び範囲で，カテゴリー値は例数及びその割合を必要に応じ要約した。

被験者情報及びベースライン特性は，全ての組入れ被験者を対象に要約した。薬物濃度及び PK パラメータは PK 解析対象集団を対象に要約した。全ての安全性評価項目は，安全性解析対象集団を対象に要約した。

1) 被験者数の決定

約 48 例を組み入れる予定であった。正式な症例数の算出は行わなかった。ただし，C_{max} 及び AUC の比較には推定精度に基づくアプローチを適用した。

固定順序デザインのパート 1（被験者内比較）：

エタネルセプトの C_{max} と AUC の被験者内 CV%（CVw%）が 40%以下であると仮定すると，評価可能な被験者数が 12 例で，比の推定値が 1 の場合，C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%信頼区間は 0.81～1.23 と推定された。脱落率を 25%と仮定し，12 例以上の被験者で評価可能な PK パラメータが得られるように，16 例の被験者の組入れを予定した。

並行群間比較デザインのパート 2（被験者間比較）：

血清中総 IgG 濃度の C_{max} 及び AUC の被験者間 CVw%が 30%以下であると仮定すると，各コホートの評価可能な被験者数が 12 例で，比の推定値が 1 の場合，C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%信頼区間は 0.81～1.24 と推定された。各コホート 12 例以上の被験者で評価可能な PK パラメータが得られるように，各コホート 16 例の被験者の組入れを予定した。

2) 安全性

エタネルセプト又はヒドロキシクロロキンと併用投与したときのニポカリマブの安全性及び忍容性を，身体検査，臨床検査，バイタルサイン，有害事象の発現及び併用薬の使用により評価した。報告された全ての有害事象は MedDRA Version 24.1 を用いてコード化した。

3) PK

PK パラメータを，被験者ごとの血清中ニポカリマブ濃度－時間データを用いてノンコンパートメント解析により算出した。ノンコンパートメント解析は，バリデートされた Phoenix™ WinNonlin® version 8.1（Certara L.P）ソフトウェアを用いて実施した。その他に，SAS（SAS Institute Inc.）及び Microsoft Excel®（Microsoft）も使用した。

各投与について，該当する場合は各測定時点での各分析対象物の血漿／血清中濃度及び血漿／血清中 PK パラメータの記述統計量を算出した。統計量には，測定数（n），平均値，標準偏差，CV%，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値を含めた。

被験者ごと及び投与ごとに，血漿／血清中濃度－時間データを適宜図示した。同様に，血清中ニポカリマブ／エタネルセプト（パート 1）及び血清中ニポカリマブ／血漿中ヒドロキシクロロキン（パート 2）の平均濃度－時間プロファイルの図，並びに被験者ごとの血清中ニポカリマブ／エタネルセプト（パート 1）及び血清中ニポカリマブ／血漿中ヒドロキシクロロキン（パート 2）の濃度－時間プロファイルのオーバーレイグラフを作成した。エタネルセプト（パート 1）及びニポカリマブ（パート 2）の PK パラメータについて，追加の図解析を行った。

対数変換した PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）に，投与を固定効果，被験者を変量効果とし混合効果モデルを当てはめ，最小二乗平均及び CVw%を算出した。最小二乗平均の逆変換（すなわち，幾何平均値）を用いて，投与の各ペアについて CVw%，幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。

以下のパラメータを算出した。

- ニポカリマブ併用時及び非併用時のエタネルセプトの C_{max} 及び AUC の幾何平均比及び 90%信頼区間（パート 1）。

・ ヒドロキシクロロキン併用時及び非併用時のニポカリマブの C_{max} 及び AUC の幾何平均比及び 90%信頼区間（パート 2）。

4）PD

各投与期間及びコホートについて，各評価時期の血清中 PD 測定値及びニポカリマブの全ての PD パラメータの記述統計量を算出した。血清中総 IgG（及び IgG サブタイプ）濃度及びベースラインからの変化率を投与群別に経時的に要約した。その他の免疫グロブリン（総 IgA，IgM 及び IgE）濃度及びベースラインからの変化率を算出し，投与群全体で示した。RO は，非占有受容体の割合（ベースライン時を 100%とする）及び%CFB で示した。完全な標的飽和は完全な RO と表現され，受容体の非占有率が約 10%未満又は占有率が 90%超に相当するとした。RO を投与群ごとに経時的に要約した。パート 2 では血清中アルブミン値及び脂質濃度，並びにベースラインからの変化率を算出した。以下のパラメータを算出した。

・ ヒドロキシクロロキン併用時及び非併用時の IgG 濃度低下量［ベースラインからの変化率（CFB%）］の C_{max} 及び AUC に基づく幾何平均比及び 90%信頼区間

5）免疫原性

ニポカリマブを 1 回以上投与し，適切な検体が採取できた全ての被験者（ニポカリマブの初回投与後に 1 回以上検体を採取した被験者）で，抗ニポカリマブ抗体の発現割合を要約した。

抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者では，抗ニポカリマブ抗体の最高力価を要約した。

2.7.6.3.2　結果

(1) 被験者の内訳

パート 1：計 16 例が組み入れられ，治験薬の投与を受け，12 例（75.0%）が試験を完了した。4 例（25.0%）で試験を早期中止した。中止理由の内訳は，有害事象が 3 例（Day 59 に上咽頭炎 1 例，Day 46 に外耳炎 1 例，Day 43 にインフルエンザ 1 例で中止）及び Day 60 に医師の判断が 1 例であった。早期中止した 4 例のいずれも，代替被験者は不要と判断された。

パート 2：計 32 例のうち各 16 例をコホート 1（ニポカリマブ静脈内投与）及びコホート 2（ヒドロキシクロロキン単独及びヒドロキシクロロキンとニポカリマブ静脈内投与の併用）にランダムに割り付けた。ランダムに割り付けられた全ての被験者に治験薬を投与した。32 例中 29 例［90.6%／コホート 1 で 14 例（87.5%），コホート 2 で 15 例（93.8%）］が試験を完了した。3 例（9.4%／コホート 1 の 2 例が Day 22 に，コホート 2 の 1 例が Day 31 に中止）が軽度の無症候性 COVID-19 の有害事象により試験を早期中止した。早期中止となった 3 例のいずれも，代替被験者は不要と判断された。

本治験のパート 1 では，重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。パート 2 のコホート 2 では 3 例に重大な治験実施計画書からの逸脱が報告されたが，計画どおり試験を完了した。詳細を以下に示す。

・ コホート 2 の被験者 1 例が，Day 21 にケロイドの治療のため，併用禁止薬であるトリアムシノロンアセトニドの皮下注射を 1 回受けた。被験者には細胞性母斑，左肩部切除（2019 年 1 月）の病歴があり，ケロイドは試験組入れ前から存在していた。

・ コホート 2 の被験者 1 例が，月経困難症の治療のため Day 4 及び 5 に高用量のアセトアミノフェン 4000 mg/日（治験実施計画書の推奨用量は 1000 mg の 1 日 3 回投与であり，1 日 3 g 以下であった）の投与を受けた。被験者は，月経困難症の治療のため，併用禁止薬のイブプロフェンを，Day 5 に 800 mg（夕方及び夜に各 400 mg），Day 6 に 400 mg 投与された。COVID-19 感染の治療として，Day 26～29 に高用量のアセトアミノフェン 4000 mg/日も投与された。さらに，COVID-19 感染の治療のため，Day 28 及び 29 に併用禁止薬のセチリジン 10 mg（1 日 4 回）が投与された。

・ コホート 2 の被験者 1 例が，Day 34 に ADHD 治療のため併用禁止薬である dexamphetamine（頓用）の投与を受けた。被験者には ADHD の病歴があり，CRF に記録されていた。

COVID-19 に関連する軽微な治験実施計画書からの逸脱はパート 1 では報告されなかった。パート 2 では，5 例（コホート 1 の 3 例及びコホート 2 の 2 例）に COVID-19 に関連する軽微な治験実施計画書からの逸脱が報告された。これらの逸脱はいずれも試験の妥当性を損なうものではなく，結果の解釈を妨げるものでもなかった。

(2) 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

パート 1：組み入れられた 16 例のうち，性別は均等に分布していた［男性：9 例（56.3%），女性：7 例（43.8%）］。被験者の大部分が白人［15 例（93.8%）］，非ヒスパニック系又は非ラテン系［15 例（93.8%）］であった。年齢の中央値（範囲）は 29.0（20～58）歳で，BMI の中央値（範囲）は 22.75（20.1～29.5）kg/m^2 であった。

パート 2：人口統計学的特性はコホート間で均等に分布していた。男性は 23 例（71.9%），女性は 9 例（28.1%）であった。ランダムに割り付けられた 32 例のうち，被験者の大部分が白人［29 例（90.6%）］，非ヒスパニック系又は非ラテン系［31 例（96.9%）］であった。年齢の中央値（範囲）は 29.0（18～58）歳で，BMI の中央値（範囲）は 24.00（20.3～29.1）kg/m^2 であった。

(3) 曝露

パート 1 では，全体で 16 例の被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。パート 2 では，全体で 32 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。このうち，5 例の被験者では一部の治験薬を投与しなかった。その内訳は，パート 1 で 4 例［2 例が有害事象により Day 43（エタネルセプト皮下投与とニポカリマブ静脈内投与の併用）及び Day 57（ニポカリマブ静脈内投与）に，1 例が医師の判断により Day 57（ニポカリマブ静脈内投与）に，1 例が有害事象により Day 29（ニポカリマブ静脈内投与），Day 43（エタネルセプト皮下投与とニポカリマブ静脈内投与の併用）及び Day 57（ニポカリマブ静脈内投与）に投与を受けなかった］，パート 2 のコホート 2 で 1 例（Day 4～22 に投与を受けなかった）であった。

(4) 安全性

パート 1：有害事象が報告された被験者数は，全ての投与期で同程度であった。

・ 治験薬の投与を受けた 16 例のうち，14 例（87.5%）で有害事象が報告された。期ごとでは，第 1 期（Day 1 にエタネルセプト皮下投与）に 16 例中 8 例（50.0%），第 2 期（Day 29 及び／又は Day 57 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 10 例（66.7%），第 2 期

（Day 43 にエタネルセプト皮下投与とニポカリマブ静脈内投与の併用）に 13 例中 8 例（61.5%）で 1 件以上の有害事象が報告された。

- 有害事象が報告された 14 例のうち，8 例［50.0%／第 1 期（Day 1 にエタネルセプト皮下投与）に 16 例中 7 例（43.8%），第 2 期（Day 29 及び／又は Day 57 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 1 例（6.7%），第 2 期（Day 43 にエタネルセプト皮下投与とニポカリマブ静脈内投与の併用）に 13 例中 1 例（7.7%）］で，エタネルセプトと関連ありと判断された有害事象が報告された。9 例［56.3%／第 2 期（Day 29 及び／又は Day 57 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 7 例（46.7%），第 2 期（Day 43 にエタネルセプト皮下投与とニポカリマブ静脈内投与の併用）に 13 例中 3 例（23.1%）］で，ニポカリマブと関連ありと判断された有害事象が報告された。なお，1 例では，ニポカリマブ投与後にエタネルセプトと関連のある軽度の乾性咳嗽が発現したが，この有害事象の発現前の曝露量は極めて低かった。
- 全ての有害事象の重症度は，治験担当医師により軽度又は中等度と判断された。軽度の有害事象は，8 例［50.0%／第 1 期（Day 1 にエタネルセプト皮下投与）に 16 例中 2 例（12.5%），第 2 期（Day 29 及び／又は Day 57 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 10 例（66.7%），第 2 期（Day 43 にエタネルセプト皮下投与とニポカリマブ静脈内投与の併用）に 13 例中 8 例（61.5%）］で報告された。また，中等度の有害事象は，6 例［37.5%／第 1 期（Day 1 にエタネルセプト皮下投与）に 16 例中 6 例（37.5%）］で報告された。
- 1 例で，第 1 期（Day 1 にエタネルセプト皮下投与）に非重篤な持続性の有害事象である中等度の外耳炎が発現した。
- 死亡，重篤な有害事象又は特に注目すべき有害事象と判定された事象はなく，1 例に MACE 判定を行った胸痛が発現したが，試験は完了しているため転帰は評価不能であった。
- 16 例中 3 例［18.8%／第 1 期（Day 1 にエタネルセプト皮下投与）に 16 例中 2 例（12.5%），第 2 期（Day 29 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 1 例（6.7%）］で，試験中止及び治験薬の投与中止に至った有害事象として，軽度の上咽頭炎，中等度の外耳炎及び中等度のインフルエンザが各 1 例に報告された。
- COVID-19 に関連のある有害事象は 16 例中 2 例［12.5%／第 2 期（Day 57 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 2 例（13.3%）］で報告された。

パート 1 全体で多く報告された有害事象は，頭痛［5 例（31.3%）］及び疲労［3 例（18.8%）］であった。

パート 2：有害事象が報告された被験者数はコホート間で同程度であった。

- 治験薬の投与を受けた 32 例のうち，28 例（87.5%）で有害事象が報告された。期ごとでは，コホート 1 の第 1 期（Day 1 にニポカリマブ静脈内投与）に 16 例中 13 例（81.3%），コホート 2 の第 1 期（Day 1～7 にヒドロキシクロロキン経口投与）に 16 例中 12 例

（75.0%），コホート 2 の第 2 期（Day 8～22 にヒドロキシクロロキン経口投与及び Day 8 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 14 例（93.3%）で 1 件以上の有害事象が報告された。

- 有害事象が報告された 28 例のうち，13 例［40.6%／コホート 1 の第 1 期（Day 1 にニポカリマブ静脈内投与）に 16 例中 8 例（50.0%），コホート 2 の第 2 期（Day 8～22 にヒドロキシクロロキン経口投与及び Day 8 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 5 例（33.3%）］で，ニポカリマブと関連ありと判断された有害事象が報告された。8 例［25.0%／コホート 2 の第 1 期（Day 1～7 にヒドロキシクロロキン経口投与）に 16 例中 7 例（43.8%），コホート 2 の第 2 期（Day 8～22 にヒドロキシクロロキン経口投与及び Day 8 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 3 例（20.0%）］で，ヒドロキシクロロキンと関連ありと判断された有害事象が報告された。
- 全ての有害事象の重症度は，治験担当医師により軽度又は中等度と判断された。軽度の有害事象は，24 例［75.0%／コホート 1 の第 1 期（Day 1 にニポカリマブ静脈内投与）に 16 例中 13 例（81.3%），コホート 2 の第 1 期（Day 1～7 にヒドロキシクロロキン経口投与）に 16 例中 11 例（68.8%），コホート 2 の第 2 期（Day 8～22 にヒドロキシクロロキン経口投与及び Day 8 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 10 例（66.7%）］で報告された。また，中等度の有害事象は 4 例［12.5%／コホート 2 の第 1 期（Day 1～7 にヒドロキシクロロキン経口投与）に 16 例中 1 例（6.3%），コホート 2 の第 2 期（Day 8～22 にヒドロキシクロロキン経口投与及び Day 8 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 4 例（26.7%）］で報告された。
- 2 例（6.3%）の有害事象は追跡調査期間終了時点でも継続しており，持続性と判断された。コホート 1 の第 1 期（Day 1 にニポカリマブ静脈内投与）に，1 例で非重篤な持続性の有害事象である軽度の歯痛が Day 23 に報告された。別の 1 例では，コホート 2 の第 1 期（Day 1～7 にヒドロキシクロロキン経口投与）に，非重篤で持続性の有害事象である軽度の斑状皮疹が Day 4 に報告された。
- 32 例中 3 例［9.4%／コホート 1 の第 1 期（Day 1 にニポカリマブ静脈内投与）に 16 例中 2 例（12.5%），コホート 2 の第 1 期（Day 1～7 にヒドロキシクロロキン経口投与）に 16 例中 1 例（6.3%）］で，軽度の COVID-19 感染に関連する有害事象が報告され，被験者は試験中止に至った。コホート 2 の第 1 期に割り付けられた被験者 1 例では，治験薬の投与中止に至った有害事象も認められた。
- 試験期間中に，死亡，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象は認められず，MACE と判断された被験者はいなかった。
- COVID-19 に関連した有害事象が，32 例中 14 例［43.8%／コホート 1 の第 1 期（Day 1 にニポカリマブ静脈内投与）に 16 例中 7 例（43.8%），コホート 2 の第 1 期（Day 1～7 にヒドロキシクロロキン経口投与）に 16 例中 1 例（6.3%），コホート 2 の第 2 期（Day 8～22 にヒドロキシクロロキン経口投与及び Day 8 にニポカリマブ静脈内投与）に 15 例中 6 例（40.0%）］で報告された。

パート 2 全体で多く報告された有害事象は，頭痛（8 例，25.0%），無症候性 COVID-19 及び COVID-19（各 7 例，21.9%）であった。

臨床検査値では，全体として臨床的に重要な変化を示唆する傾向は認められなかった。血液学的検査，血液生化学検査，空腹時脂質パネル及び尿検査で認められた異常値は，一過性の単発的な異常値であったため，概して臨床的に重要ではないと判断された。

注射に伴う反応及び注入部位反応に関連する安全性所見

パート 1：計 3 例に注射に伴う反応及び注入部位反応に関連する有害事象が報告された。その内訳は，第 1 期の各 1 例に注射部位紅斑及び注射部位疼痛，第 2 期の 1 例に注入部位紅斑であった。

パート 2：計 4 例に注入部位反応に関連する有害事象が報告された。その内訳は，コホート 1 第 1 期の 2 例にカテーテル留置部位紅斑，コホート 2 の第 2 期の各 1 例に注入部位血腫及び注入部位異常感覚であった。全体として，治験薬投与に伴う注入部位反応は，いずれも軽度で一過性であり，消失した。試験期間中，投与中止に至った注射に伴う反応又は注入部位反応は報告されなかった。

(5) PK

1) エタネルセプト及びニポカリマブの PK（パート 1）

パート 1 では，Day 1 及び 43 にエタネルセプト 50 mg を皮下投与し，Day 29，43 及び 57 にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与した。

エタネルセプト及びニポカリマブの血清中濃度－時間プロファイル

エタネルセプトの平均血清中濃度－時間プロファイルは，t_{max} に到達後，エタネルセプトを単独投与したとき（Day 1）に比べてニポカリマブを併用投与したとき（Day 43）に低かった。ニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したときのニポカリマブの PK プロファイルには TMDD が認められ，ニポカリマブの first-in-human 試験及びこれまでに実施されたほかの臨床試験の結果と一致した。

エタネルセプト及びニポカリマブの PK パラメータ

エタネルセプトの t_{max} の中央値は，エタネルセプトを単独投与したとき（Day 1）に 60.0 時間，ニポカリマブを併用投与したとき（Day 43）に 48.0 時間であった。エタネルセプトの最終相半減期（$t_{1/2}$）の平均値は，エタネルセプトを単独投与したとき（Day 1）に 88.9 時間，ニポカリマブを併用投与したとき（Day 43）に 69.0 時間であった。エタネルセプトを併用投与したとき（Day 43）のニポカリマブの t_{max} の中央値は 2.05 時間，ニポカリマブの $t_{1/2}$ の平均値は 13.8 時間であった。

表 2.7.6.3-1 Day 43 にニポカリマブとエタネルセプトを併用投与したとき及び Day 1 にエタネルセプトを単独投与したときのエタネルセプトの PK パラメータ，Day 43 にニポカリマブとエタネルセプトを併用投与したときのニポカリマブの PK パラメータ（PK 解析対象集団：パート 1，80202135EDI1003 試験）

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

[a]n=11
Etanercept Day 1 (Reference): On Day 1, participants were administered a single SC dose of 50 mg etanercept.
Nipocalimab + Etanercept Day 43 (Test): On Day 43, participants were administered first a single SC dose of 50 mg etanercept, then followed immediately by a single dose of 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.

エタネルセプトの PK の統計学的評価

エタネルセプトの曝露量（AUC）は，エタネルセプトを単独投与したとき（Day 1）に比べてニポカリマブを併用したとき（Day 43）で約 28%低かった。

表 2.7.6.3-2 Day 43 にニポカリマブとエタネルセプトを併用投与したとき，Day 1 にエタネルセプトを単独投与したときのエタネルセプトの PK パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間（PK 解析対象集団：パート 1，80202135EDI1003 試験）

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

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment as fixed effects, and participant as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.
N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.
Intra-participant CV(%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1).

2) ニポカリマブの PK（パート 2）

パート 2 のコホート 1 では，Day 1 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回静脈内投与した。パート 2 のコホート 2 では，Day 1～22 にヒドロキシクロロキン 400 mg のフィルムコート錠（2×200 mg）を 1 日 1 回単回経口投与した。Day 8 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回静脈内投与した。

ニポカリマブの血清中濃度ー時間プロファイル

ニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したときのニポカリマブの PK プロファイルは，TMDD が認められ，ニポカリマブの first-in-human 試験及びこれまでに実施されたほかの臨床試験の結果と一致した。血清中ニポカリマブ濃度（平均値）プロファイルはヒドロキシクロロキン非併用（コホート 1）と併用時（コホート 2）で類似していた。

ニポカリマブの PK パラメータ

ニポカリマブの t_{max} の中央値は，ヒドロキシクロロキン非併用時（コホート 1，Day 1）とヒドロキシクロロキン併用時（コホート 2，Day 8）で同程度（1.00 時間）であった。ニポカリマブの CL の平均値はヒドロキシクロロキン非併用時とヒドロキシクロロキン併用時で同程度（0.06 L/h）であった。ニポカリマブの Vd_z の平均値はコホート 1 で 0.81 L，コホート 2 で 1.19 L であった。

ニポカリマブの PK プロファイル及び PK パラメータは，ヒドロキシクロロキン非併用時とヒドロキシクロロキン併用時で同様であった。

表 2.7.6.3-3 ヒドロキシクロロキン非併用時（コホート 1，Day 1）及びヒドロキシクロロキン併用時（コホート 2，Day 8）のニポカリマブの PK パラメータ（PK 解析対象集団：パート 2，80202135EDI1003 試験）

Pharmacokinetic Parameters of Nipocalimab (mean [SD], t_{max}: median [range]) (Part 2)	Nipocalimab without co-administration of HCQ	Nipocalimab with co-administration of HCQ
n	16	15
C_{max} (µg/mL)	382 (45.0)	401 (47.1)
t_{max} (h)	1.00 (0.980-4.03)	1.00 (0.980-4.12)
t_{last} (h)	233 (168-508)	167 (167-245)
AUC_{last} (h·µg/mL)	21657 (5044)	20786 (2284)
AUC_{∞} (h·µg/mL)	22071 (5551)[a]	21208 (2806)[b]
λ_z (1/h)	0.08 (0.036)[a]	0.07 (0.041)[b]
$t_{1/2}$ (h)	10.5 (4.27)[a]	14.9 (15.2)[b]
CL (L/h)	0.06 (0.012)[a]	0.06 (0.014)[b]
Vd_z (L)	0.81 (0.366)[a]	1.19 (1.06)[b]

[a]n=12
[b]n=8
Nipocalimab Day 1 (Reference): On Day 1, participants were administered a single 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.
Nipocalimab + Hydroxychloroquine (Test): Single oral dose of 400 mg HCQ once a day (QD) with a meal or a glass of milk from Day 1 to Day 22. On Day 8, after a single oral dose of 400 mg HCQ participants will also receive a single 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.

ニポカリマブの PK の統計学的評価

ニポカリマブの曝露量（AUC）は，ヒドロキシクロロキン非併用時（コホート 1，Day 1）とヒドロキシクロロキン併用時（コホート 2，Day 8）で同程度であった。

表 2.7.6.3-4 ヒドロキシクロロキン非併用時（コホート 1，Day 1）及びヒドロキシクロロキン併用時（コホート 2，Day 8）のニポカリマブの PK パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間（PK 解析対象集団：パート 2，80202135EDI1003 試験）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Nipocalimab (Reference)	Nipocalimab with HCQ (Test)	Nipocalimab (Reference)	Nipocalimab with HCQ (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Inter-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	16	15	379,290	398,197	104.98	97.56-112.98	12.1
AUC_{last} (h·ng/mL)	16	15	21,132,751	20,662,241	97.77	87.51-109.24	18.3
AUC_{∞} (h·ng/mL)	12	8	21,452,860	21,029,084	98.02	82.80-116.05	21.6

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment as fixed effects, and participant as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.
N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.
Intra-participant CV(%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1).

(6) PD

1) 免疫グロブリン濃度（パート 1）

パート 1 では，Day 1 及び 43 にエタネルセプト 50 mg を皮下投与し，Day 29，43 及び 57 にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与した。

総 IgG 濃度は，Day 29 の投与前（ベースライン）と比べて最大 80.9%低下した。全ての IgG サブクラスで同様の傾向が認められた。しかし，この傾向は IgA，IgM 及び IgE 濃度では認められなかった。

総 IgG 濃度の平均%CFBー時間プロファイル

Day 43～71 の期間（IgG 濃度の 50%を超える低下が認められた期間）での総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（平均%CFB）は-80.9～-58.6%の範囲であった。総 IgG 濃度の平均%CFB の最大値は，Day 64（投与 840 時間後）に-80.9%であり，EOS（投与 1680 時間後）で-25.7%に回復した。

表 2.7.6.3-5 Day 29（パート 1，第 2 期）にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与開始後の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（%CFB）
（PD データ解析対象集団：パート 1，80202135EDI1003 試験）

Treatment	Part 1 Period 2 (Nipocalimab IV 15 mg/kg; Day 29)
Max %CFB	-80.9%
Max %CFB reduction observed on [Day (h)]	Day 64 (840 h)
%CFB at EOS (1680 h)	-25.7%

2) 血清中アルブミン値（パート 1）

ニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき（パート 1，第 2 期）の血清中アルブミン値の各評価時期の平均%CFB は-10.8～6.81%の範囲であった。このことから，血清中アルブミン値はニポカリマブ投与の影響を受けなかったことが示唆された。

3) RO（パート 1）

Day 45 までに完全な RO が認められた。

RO のベースラインからの平均変化率

ニポカリマブの静脈内投与後（パート 1，第 2 期）の RO の各評価時点の平均%CFB（ベースラインからの非占有受容体の減少率）は-90.8～-8.3%の範囲であった。平均%CFB の最大値は Day 45（投与 384 時間後）の-90.8%で，Day 57 にベースライン値まで回復した。

表 2.7.6.3-6 Day 29（パート 1，第 2 期）にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与開始後の RO のベースラインからの平均変化率（%CFB）
（PD データ解析対象集団：パート 1，80202135EDI1003 試験）

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

*Return to baseline defined as less than -10% reduction from baseline.

4) 免疫グロブリン濃度（パート 2）

パート 2 のコホート 1 では，Day 1 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回静脈内投与した。パート 2 のコホート 2 では，Day 1～22 にヒドロキシクロロキン 400 mg フィルムコート錠（2×200 mg）

を 1 日 1 回単回経口投与した。また，パート 2 のコホート 2 では，Day 8 にニポカリマブ 15 mg/kg を単回静脈内投与した。

コホート 1（ニポカリマブ単独）及びコホート 2（ニポカリマブ及びヒドロキシクロロキンの併用）のいずれも，総 IgG 濃度は最大約 65%低下した。IgG 濃度の低下の程度はコホート 1 及びコホート 2 で同程度であり，同様な推移を示した。IgA，IgM 及び IgE 濃度も，両コホート（ヒドロキシクロロキン併用及び非併用）でヒドロキシクロロキン併用による経時的な影響は認められなかった。

総 IgG 濃度の平均%CFB一時間プロファイル

総 IgG 濃度の平均%CFB の最大値は，コホート 1 では Day 8（投与 168 時間後）に-64.5%，コホート 2 では Day 15（Day 8 の投与 168 時間後）に-67.8%であった。IgG 濃度はコホート 1 では EOS（Day 43）で-20.7%，コホート 2 では EOS（Day 50）で-27.2%に回復した。

表 2.7.6.3-7 ヒドロキシクロロキンを非併用時（コホート 1，Day 1）及びヒドロキシクロロキンを併用時（コホート 2，Day 8）にニポカリマブを静脈内投与開始後の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（%CFB）

（PD データ解析対象集団：パート 2，80202135EDI1003 試験）

Cohort	Cohort 1 (Nipocalimab IV 15 mg/kg; Day 1)	Cohort 2 (Nipocalimab IV 15 mg/kg + HCQ, Day 8)
Max %CFB	-64.5%	-67.8%
Max %CFB reduction observed on [Day (h)]	Day 8 (168 h)	Day 15 (168 h)
%CFB at EOS (Day 43 and Day 50)	-20.7%	-27.2%

IgG 濃度の PD パラメータに基づく低下（%CFB）

ヒドロキシクロロキン非併用時に比べて，ヒドロキシクロロキン併用時の IgG 濃度の平均%CFB は C_{max} では同程度であったが，AUC_{last} では約 20%高かった。

表 2.7.6.3-8 ヒドロキシクロロキンを非併用時（コホート 1，Day 1）及びヒドロキシクロロキンを併用時（コホート 2，Day 8）にニポカリマブを静脈内投与開始後の PD パラメータに基づく IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（%CFB）

（PD データ解析対象集団：パート 2，80202135EDI1003 試験）

Parameters of IgG Reduction (mean [SD], t_{max}: median [range]) (Part 2)	Cohort 1 (Nipocalimab IV 15 mg/kg; Day 1)	Cohort 2 (Nipocalimab IV 15 mg/kg + HCQ, Day 8)
n	16	15
C_{max} (%)	65.1 (4.12)	69.3 (4.82)
t_{max} (h)	168 (144-245)	167 (119-245)
AUC_{last} (h·%)	33645 (7862)	40267 (7412)
AUC_{∞} (h·%)	34718 (10782) [a]	[b]

[a]n=6

[b]n=1, hence descriptive not calculated.

Nipocalimab Day 1 (Reference): On Day 1, participants were administered a single 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.
Nipocalimab + Hydroxychloroquine (Test): Single oral dose of 400 mg HCQ once a day (QD) with a meal or a glass of milk from Day 1 to Day 22. On Day 8, after a single oral dose of 400 mg HCQ participants will also receive a single 15 mg/kg of nipocalimab as IV infusion.

IgG 濃度の低下率（%CFB）の PD パラメータに基づく統計学的評価

IgG 濃度の PD パラメータに関する低下率（%CFB）の幾何平均比の結果から，C_{max} はヒドロキシクロロキン非併用時と併用時で同程度であり，AUC_{last} はヒドロキシクロロキン非併用時に比べて併用時に約 21%高かった。

表 2.7.6.3-9 ヒドロキシクロロキン非併用時（コホート 1，Day 1）とヒドロキシクロロキン併用時（コホート 2，Day 8）を比較した PD パラメータに基づく IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（%CFB）の幾何平均比及び 90%信頼区間（PD データ解析対象集団：パート 2，80202135EDI1003 試験）

	N		Geometric Means				
Parameter	IgG reduction without co-administration of HCQ (Reference)	IgG reduction with co-administration of HCQ (Test)	IgG reduction without co-administration of HCQ (Reference)	IgG reduction with co-administration of HCQ (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Inter-participant CV (%)
C_{max} (%)	16	15	65.0	69.1	106.41	102.18-110.81	6.6
AUC_{last} (h·%)	16	15	32,634	39,469	120.94	103.98-140.67	25.1

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment as fixed effects, and participant as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.
N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.
Intra-participant CV(%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1).

5) 血清中アルブミン値（パート 2）

血清中アルブミン値の各評価時期の平均%CFB（コホート 1 では Day 1 の投与前，コホート 2 では Day 8 の投与前をベースラインとみなす）は，コホート 1 で-17.4～-5.3%，コホート 2 で-8.1～6.71%の範囲であった。このことから，ニポカリマブを投与したときの血清中アルブミン値はヒドロキシクロロキンの併用及び非併用による影響を受けなかったことが示唆された。

6) RO（パート 2）

コホート 1 では投与 48 時間後までに完全な RO に到達し，コホート 2 では投与 144 時間後までに完全に近い RO に到達した。

RO のベースラインからの平均変化率

コホート 1 及びコホート 2 では，投与 1 時間後から投与 144 時間後までに 75%を超える RO が認められた。平均%CFB の最大値は，コホート 1 では Day 3（投与 48 時間後）に-94.7%，コホート 2 では Day 14（投与 144 時間後）に-87.3%であった。RO は，コホート 1 及びコホート 2 のいずれも，ニポカリマブ又はヒドロキシクロロキンの投与 144 時間後から投与 1008 時間後（EOS）までに回復方向の推移を示した。ニポカリマブを投与したときの RO は，ヒドロキシクロロキン併用時（コホート 2）及びヒドロキシクロロキン非併用時（コホート 1）で同程度であった。

表 2.7.6.3-10 ヒドロキシクロロキンを非併用時（コホート 1，Day 1）及びヒドロキシクロロキンを併用時（コホート 2，Day 8）にニポカリマブを静脈内投与開始後の RO のベースラインからの平均変化率（%CFB）

（PD データ解析対象集団：パート 2，80202135EDI1003 試験）

Cohort	Cohort 1 (Nipocalimab IV 15 mg/kg; Day 1)	Cohort 2 (Nipocalimab IV 15 mg/kg + HCQ, Day 8)
Max %CFB	-94.7%	-87.3%
Max %CFB reduction observed on [Day (h)]	Day 3 (48 h)	Day 14 (144 h)
Time point when %CFB first return to baseline*	Day 15 (336 h)	Day 43 (1008 h)

*Return to baseline defined as less than -10% reduction from baseline

(7) 免疫原性の評価

パート 1 では，ニポカリマブを投与し，適切な検体が得られた 13 例中 5 例（38.46%）で，抗ニポカリマブ抗体が検出された。その抗体価の範囲は 1:10～1:80 であった。

パート 2 のコホート 1 では，ニポカリマブを投与し，適切な検体が得られた 16 例中 4 例（25.00%）で，抗ニポカリマブ抗体が検出された。その抗体価の範囲は 1:10～1:80 であった。

パート 2 のコホート 2 では，ニポカリマブを投与し，適切な検体が得られた 15 例中 7 例（46.67%）で，抗ニポカリマブ抗体が検出された。その抗体価の範囲は 1:10～1:160 であった。

2.7.6.3.3 結論

PK：

エタネルセプト及びニポカリマブの PK（パート 1）

・ 健康被験者では，ニポカリマブの併用によりエタネルセプトの AUC が約 28%減少し，エタネルセプトの C_{max} が 8%減少した。この理由として，ニポカリマブが IgG 構造をもつ医薬品のクリアランスを増大させることが考えられた。

ニポカリマブの PK（パート 2）

・ ヒドロキシクロロキンの併用投与はニポカリマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

PD：

ニポカリマブの PD（パート 1）

・ 免疫グロブリン：Day 29，43 及び 57 にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき，総 IgG 濃度は Day 29 の投与前（ベースライン）と比べて最大 80.9%低下した。全ての IgG サブクラスで同様の傾向が認められた。しかし，この傾向は IgA，IgM 及び IgE 濃度では認められなかった。

・ 血清中アルブミン値：ニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき，血清中アルブミン値は影響を受けなかった。

・ RO：Day 29，43 及び 57 にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したとき，Day 43～50 に RO は 70%を超え，Day 45 に完全な RO（90%超）が認められた。

ニポカリマブの PD（パート 2）

・ 免疫グロブリン：ニポカリマブ投与後の IgG 濃度の低下は，ヒドロキシクロロキンの併用の有無にかかわらず同程度であった。

・ 血清中アルブミン値：ニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与したときの血清中アルブミン値は，ヒドロキシクロロキンの併用の有無の影響が認められなかった。

・ RO：コホート 1 及びコホート 2 のいずれも，ニポカリマブ又はヒドロキシクロロキンの投与 1 時間後から投与 144 時間後に 75%を上回る RO が認められた。コホート 1 では投与約 48 時間後に完全な RO が認められ，コホート 2 では投与約 144 時間後に完全に近い RO が認められた。ニポカリマブを投与したときの RO は，ヒドロキシクロロキン併用時（コホート 2）とヒドロキシクロロキン非併用時（コホート 1）で同程度であった。

免疫原性の評価：

・ パート 1 では，ニポカリマブを投与し適切な検体が得られた 13 例中 5 例（38.46%）で，抗ニポカリマブ抗体が検出された。

・ パート 2 のコホート 1 及びパート 2 のコホート 2 では，ニポカリマブを投与し適切な検体が得られた 16 例及び 15 例のうち，それぞれ 4 例（25.00%）及び 7 例（46.67%）で抗ニポカリマブ抗体が検出された。

安全性：

・ 健康被験者にエタネルセプトとニポカリマブを併用投与したときの忍容性は良好であった。

・ 健康被験者にヒドロキシクロロキンとニポカリマブを併用投与したときの忍容性は良好であった。

・ 全体として，ニポカリマブに関連する安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.4　海外臨床第 1 相試験（MOM-M281-007 試験，参考資料：5.3.3.1.1）

2.7.6.4.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人被験者を対象に，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する投与速度漸増試験

(2) 治験実施医療機関

1 施設（米国）

(3) 治験実施期間

2019 年 3 月 5 日（最初の被験者の組入れ日）～2019 年 8 月 2 日（最後の被験者の最終観察日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

1) 目的

a) 主要目的

- 健康成人被験者に様々な用量及び投与速度でニポカリマブを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

b) 副次目的

- 健康成人被験者に様々な用量及び投与速度でニポカリマブを単回投与したときの PK を評価する。

c) 探索的目的

- 健康成人被験者に様々な用量及び投与速度でニポカリマブを単回投与したときの一般的な非病原性ウイルスである AAV ファミリーに対する自然抗体の血清中濃度を評価する。

2) 評価項目

a) 安全性

- 身体検査，12 誘導心電図，テレメトリ式心電図，バイタルサイン，パルスオキシメトリ，臨床検査，注射部位反応及び有害事象

b) PK

- ニポカリマブの PK：AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，C_{eoi}，C_{max}，t_{last}，t_{max}，K_{el}，$t_{1/2}$，CL 及び Vd_z

c) 探索的評価

- 一般的な非病原性ウイルスである AAV ファミリーに対する自然抗体の血清中濃度

(6) 試験方法

本治験は，9～12 のコホートからなる単回投与，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であった。

本治験では当初，各コホート 8 例（プラセボ 2 例，ニポカリマブ 6 例）の 9 コホートを設ける予定であった。被験者は 1 つのコホートのみに参加した。治験依頼者の判断により最大 3 コホートまで被験者を追加する可能性があったが，被験者の追加は行われなかった。各コホートの用量及び投与速度を以下に示す。

各コホートの投与計画（用量及び投与速度）

用量：ニポカリマブ 30 mg/kg 静脈内投与	
コホート	投与速度
1	ニポカリマブ 60 分間投与（0.5 mg/kg/分）又はプラセボ投与
2	ニポカリマブ 30 分間投与（1 mg/kg/分）又はプラセボ投与
3	ニポカリマブ 15 分間投与（2 mg/kg/分）又はプラセボ投与
4	ニポカリマブ 7.5 分間投与（4 mg/kg/分）又はプラセボ投与
5	ニポカリマブボーラス投与*又はプラセボ投与
用量：ニポカリマブ 60 mg/kg 静脈内投与	
6	ニポカリマブ投与速度未定又はプラセボ投与
7	ニポカリマブ投与速度未定又はプラセボ投与
8	ニポカリマブ投与速度未定又はプラセボ投与
9	ニポカリマブボーラス投与*又はプラセボ投与

*ボーラス投与は，適切と判断された時間で静脈内投与することとした。

次のコホートでのニポカリマブの用量及び投与速度の漸増は，前のコホートの 6 例以上の被験者で Day 2 までの手順を完了し，得られたデータから十分な安全性及び忍容性が示されたと安全性モニタリング委員会が判断し，次のコホートへの移行を許可するまで行わなかった。安全性モニタリング委員会は，治験責任医師，治験依頼者のメディカルモニター及び治験依頼者の臨床薬理担当者等で構成された。

静脈内投与用の 30 mg/mL 製剤を使用した。最初のコホートで 30 mg/mL の忍容性が認められなかった場合，2 番目のコホートは同じ投与時間で，治験薬管理手順書に従って過去の臨床試験で忍容性が認められた濃度（MOM-M281-001 試験では約 10 mg/mL）に希釈して投与することとした。

被験者は投与前日から Day 2 の採血及び治験手順が完了するまで入院した。被験者は Day 8±1，Day 15±2 及び Day 29±3 に来院した。治験責任医師の判断により，治験実施施設への入院期間の延長が可能であった。

Day 29±3（試験終了時）又は早期中止時に，安全性の最終評価を実施した。全ての試験終了基準を満たした被験者は，試験を終了した。試験終了基準を満たさない被験者は，試験終了基準を満たすまで 2 週間（±3 日）ごと，又は治験責任医師の判断でより頻回に来院し追跡調査を実施した。試験終了基準は，継続中の有害事象がないこと（又は治験責任医師により有害事象が安定又は軽快したと判断されたこと）及び臨床検査結果（血清中総 IgG 濃度を含む）が正常範囲に回復したこととした（試験終了基準として臨床検査結果のベースラインまでの回復は不要とした）。

被験者のスクリーニングは投与前 30 日以内に実施した。血液生化学的検査前は 8 時間以上絶食することとした。ただし，脱落又は再検査の場合，検体採取前の 8 時間以上の絶食は不要とした。水は常時自由摂取とした。水以外の水分は食事及び軽食の一部として提供したが，入院期間中のその他の時点では制限した。入院期間中は，絶食が必要な場合を除き，標準的な食事及び軽食を適切な時間に提供した。Day 1 の投与開始前に，被験者に軽い朝食を提供した。入院期間中，被験者は食事と軽食との間は水を除き絶食することとした。治験実施医療機関で提供される各食事及び軽食は標準化され，カロリー量及び食品成分は類似していた。全てのコホートにおいて，全ての被験者に同一のメニュー及び食事スケジュールで一律に提供した。身体検査，12 誘導心電図，テレメトリ式心電図，バイタルサイン，パルスオキシメトリ，臨床検査，注射部位反応及び有害事象などの安全性は，試験期間を通して評価した。必要に応じて，安全性評価用の血液検体及び尿検体を連続的に採取した。また，ニポカリマブの PK 評価用及び ADA 評価用の血液検体も採取した。さらに，探索的目的（抗 AAV 抗体）評価用の血液検体も採取した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：各コホート 8 例（9～12 コホート）

解析時：40 例（安全性解析対象集団）

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳，BMI が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 未満，体重が 50～110 kg であり，全ての選択基準を満たし，いずれの除外基準にも該当しない健康被験者を組み入れることとした。

(9) 被験薬の用量及び投与方法

ニポカリマブ 30 mg/kg を 0.5～4 mg/kg/分又は 60 mg/kg を 4 mg/kg/分の投与速度で単回静脈内投与した。

各コホートの実際の投与（用量及び投与速度）

用量：ニポカリマブ 30 mg/kg 静脈内投与	
コホート	投与速度
1	ニポカリマブ 60 分間投与（0.5 mg/kg/分）又はプラセボ投与
2	ニポカリマブ 30 分間投与（1 mg/kg/分）又はプラセボ投与
3	ニポカリマブ 15 分間投与（2 mg/kg/分）又はプラセボ投与
4	ニポカリマブ 7.5 分間投与（4 mg/kg/分）又はプラセボ投与
用量：ニポカリマブ 60 mg/kg 静脈内投与	
5	ニポカリマブ 15 分間投与（4 mg/kg/分）又はプラセボ投与

なお，infusion pump の性能から最大投与速度は 4 mg/kg/分であり，それ以上の投与速度は検討しなかった。

(10)試験期間

スクリーニング期を含む試験参加期間は，5 コホートとも約 62 日間であった。各コホートの投与期間は 1 日間であった。

(11)評価基準

1) 安全性

臨床検査，身体検査，バイタルサイン，注射部位反応，12 誘導心電図及び有害事象により，安全性を評価した。

2) PK

各投与（コホート）の投与前，投与中の中間時点，投与終了時，投与終了時から 0.083，0.25 及び 1 時間後，投与開始時から 24 時間後，Day 8（±1），Day 15（±2）に，血清中ニポカリマブ濃度測定用の血液検体を採取した［投与中の中間時点及び投与終了時は各投与（コホート）で異なる］。PK パラメータを被験者ごとの血清中ニポカリマブ濃度－時間データを用いてノンコンパートメント解析により算出した（Phoenix® WinNonlin® version 7.0 を使用）。

(12)統計手法

1) 被験者数の決定

本治験では統計的手法による被験者数の設定は行わなかった。目的を達成するのに適切と考えられる被験者数を設定した。

2) 安全性

報告された全ての有害事象は MedDRA Version 21.1 を用いてコード化され，有害事象が報告された被験者数及びその割合を投与別及びニポカリマブ投与全体で要約した。また，有害事象の発現件数を要約した。併用薬は，被験者ごとに一覧に示し，WHO drug dictionary（Version 01 Sep 2018）を用いてコード化された。安全性データ及び必要に応じてベースラインからの変化量について，記述統計量（平均値，標準偏差，例数，中央値，最小値，最大値）を示した。血清中総 IgG 濃度及びアルブミン値について，ベースラインからの変化量を記述統計量を用いて要約した。また，アルブミン値について，ベースラインと投与後の各評価時期の結果（頻度）を比較するシフトテーブルを作成した。全ての安全性データを被験者ごとの一覧表に示した。

3) PK

規定された各評価時点で，測定数（n），定量下限を上回る測定数（n_ALOQ），算術平均値（平均値），標準偏差，CV%，平均値の標準誤差，最小値，中央値及び最大値等の記述統計量を算出した。

PK 解析対象集団の全ての被験者を対象に，血清中ニポカリマブの PK パラメータを一覧に示し，投与（コホート）別に要約した。血清中ニポカリマブの PK パラメータの記述統計量（n，算術平均値，標準偏差，CV%，平均値の標準誤差，最小値，中央値，最大値，幾何平均値及び幾何 CV%）を算出した。

4) 免疫原性

免疫原性解析対象集団の全ての被験者を対象に，スクリーニング，確認検査及び中和抗体検査の結果を「陽性」又は「陰性」として示した。規定された各評価時点で，「陽性」又は「陰性」の頻度及び割合（%）を投与別（併合プラセボ投与を含む）に算出した。

2.7.6.4.2　結果

(1) 被験者の内訳

40 例が組み入れられ，39 例が試験を完了した。プラセボ群 1 例は治験薬を投与されたが，追跡不能のため試験を中止した。40 例全例を安全性解析対象集団に含めた。

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

性別は女性が多かった［ニポカリマブ群全体で 22 例（73%），プラセボ群で 6 例（60%）］。被験者の大部分が白人［ニポカリマブ群全体で 28 例（93%），プラセボ群で 9 例（90%）］，ヒスパニック系又はラテン系民族［ニポカリマブ群全体で 25 例（83%），プラセボ群で 7 例（70%）］であった。年齢の中央値（範囲）はニポカリマブ群全体で 38.5（19～54）歳，プラセボ群で 33.0（20～52）歳，BMI の中央値（範囲）はニポカリマブ群全体で 27.220（21.17～31.60） kg/m^2，プラセボ群で 24.130（21.05～31.46） kg/m^2 であった。

(3) 安全性

死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。有害事象はニポカリマブ群全体で 12 例（40%）に 46 件，プラセボ群で 1 例（10%）に 2 件発現した。内訳は，ニポカリマブ 30 mg/kg 60 分間投与，30 mg/kg 7.5 分間投与及び 60 mg/kg 15 分間投与で各 3 例，30 mg/kg 15 分間投与で 2 例，30 mg/kg 30 分間投与で 1 例であった。最も多く報告された有害事象は頭痛であり，内訳はニポカリマブ群全体で 6 例（20%），プラセボ群で 1 例（10%）であった。悪心はニポカリマブ群全体の 3 例（10%）に報告された。有害事象は全て軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。投与後 24 時間以内に発現した治験薬と関連がある有害事象は 4 例に認められた。投与速度と有害事象発現件数との間に明らかな関連性が認められ，ニポカリマブ 30 mg/kg をより速い速度（7.5 分間投与，4 mg/kg/分）で投与した被験者及び 60 mg/kg を 15 分間（4 mg/kg/分）かけて投与した被験者では有害事象の発現件数が多かった。平均 IgG 濃度は，投与後の複数の時点で全てのコホートのニポカリマブ投与で正常範囲を下回った。また，平均アルブミン値は，1 コホートの 1 時点でのみ正常範囲をわずかに下回ったのを除き，正常範囲内であった。心電図，バイタルサイン，臨床検査値又は身体検査に関する安全性評価では，臨床的に重要な傾向は認められなかった。

(4) PK

ニポカリマブ 30 mg/kg を投与したときの平均血清中ニポカリマブ濃度推移は，いずれの投与速度でも類似していた。ニポカリマブ 60 mg/kg 投与の平均血清中ニポカリマブ濃度は 30 mg/kg 投与の約 2 倍であった。全ての投与で，平均血清中ニポカリマブ濃度は一相性に低下し，ニポカリマブ 30 mg/kg 投与では Day 8（投与約 169 時間後）まで，60 mg/kg 投与では Day 15（投与約 337 時間後）まで検出可能であった。

ニポカリマブ 30 mg/kg を投与したときのニポカリマブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は，投与速度にかかわらず同程度であった。遅い投与速度（30 分間投与及び 60 分間投与）では，ほぼ投与終了時に C_{max} に到達したが，速い投与速度（7.5 分間投与及び 15 分間投与）では，t_{max} は 7.5 分間投与で投与終了の約 1 時間後，15 分間投与で投与終了の約 11 分後であった。$t_{1/2}$ の平均値はニポカリマブ 30 mg/kg の全ての投与速度で同程度であり，Day 8（投与約 169 時間後）までニポ

カリマブ濃度を検出可能であったが，30 mg/kg（7.5 分間投与）投与では大部分の被験者で最終消失相が明確ではなかった。

ニポカリマブを 60 mg/kg（15 分間投与）投与したときのニポカリマブの AUC の幾何平均値は 30 mg/kg を投与したときの 2.4～2.8 倍であり，C_{max} は 30 mg/kg を投与したときの 2.0～2.2 倍であった。t_{max} の中央値はほぼ投与終了時であり，$t_{1/2}$ の平均値はニポカリマブ 30 mg/kg を投与したときと同程度であった。

(5) 免疫原性

各投与群の大部分の被験者でニポカリマブ投与後に抗ニポカリマブ抗体は検出されなかった。抗ニポカリマブ抗体が検出された被験者の割合は 33%以下であり，抗体価の大部分はプラセボ投与で陽性であった被験者と同程度又はより低い抗体価であったことから，ニポカリマブ投与後の抗ニポカリマブ抗体の検出は特異的なものではない可能性が高いことが示された。

2.7.6.4.3 結論

- 健康成人被験者にニポカリマブを最高用量 60 mg/kg 及び最大速度 4 mg/kg/分で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- ニポカリマブ 30 mg/kg の 7.5 分間投与と 60 mg/kg の 15 分間投与のいずれも忍容性が認められたが，速い投与速度では，頭痛及び悪心を含む有害事象の発現割合が遅い投与速度と比較して高かった。
- 投与速度と治験薬と関連がある有害事象の発現割合との間に関連性は認められなかった。
- ニポカリマブの投与速度は，C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさなかったが，30 mg/kg を速い速度［15 分間投与（2 mg/kg/分）及び 7.5 分間投与（4 mg/kg/分）］で投与したとき，t_{max} の遅延が認められた。
- ニポカリマブ 60 mg/kg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，30 mg/kg を投与したときの 2～2.8 倍であった。
- 大部分の被験者では，用量及び投与速度にかかわらず，ニポカリマブの投与によりニポカリマブに対する強い免疫反応は認められなかった。

2.7.6.5 国内臨床第 1 相試験（MOM-M281-010 試験，評価資料：5.3.3.1.2）

2.7.6.5.1 計画

(1) 治験の標題

日本人健康被験者を対象に，ニポカリマブの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価するランダム化逐次的二重盲検（治験依頼者非盲検）プラセボ対照単回投与第 1 相試験

(2) 治験実施医療機関

1 施設（米国）

(3) 治験実施期間

2019 年 9 月 18 日（最初の被験者の登録日）～2019 年 12 月 6 日（最後の被験者の最終観察日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 日本人健康男女にニポカリマブを単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。	・ 有害事象，身体検査，12 誘導心電図，バイタルサイン，臨床検査値，注射部位反応
副次目的	副次評価項目
・ 日本人健康男女にニポカリマブを単回静脈内投与したときのニポカリマブの PK を評価する。 ・ IgG 濃度を評価することにより，日本人健康男女にニポカリマブを単回静脈内投与したときのニポカリマブの PD を評価する。	・ ニポカリマブの PK：AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，C_{eoi}，C_{max}，t_{last}，t_{max}，K_{el}，$t_{1/2}$，CL 及び Vd_z ・ PD：血清中総 IgG 濃度
探索的目的	探索的評価項目
・ 他の Ig 濃度，補体，血清中アルブミン値，サイトカイン及び炎症性マーカーを評価することにより，日本人健康男女にニポカリマブを単回静脈内投与したときのニポカリマブの PD を評価する。	・ IgA，IgM 及び IgE，並びに IgG サブタイプ（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）の血清中濃度，補体マーカー（CH50，C3 及び C4），サイトカイン，炎症性マーカー（IFNγ，TNFα，IL-2 及び IL-6）及び血清中アルブミン値

(6) 試験方法

本治験は，ランダム化，二重盲検（治験依頼者非盲検）プラセボ対照，単回用量漸増試験である。各 8 例の 3 コホートで 24 例の日本人健康成人男女が組み入れられた。各コホートで，ニポカリマブ投与に 6 例が，プラセボ投与に 2 例がランダムに割り付けられた。各被験者は 1 コホートのみに参加した。治験依頼者の判断で被験者の補充が認められた。

次の投与（ニポカリマブの次の用量）への移行は，前のコホートの安全性及び忍容性が十分であり，次のコホートへの移行が可能であると治験責任医師が判断するまで，行わなかった。前のコホートの Day 2 までの有害事象，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値の安全性評価に基づく判断を可能にするため，次のコホートの投与までの間隔をあけた。ニポカリマブのこれまでの

臨床経験から，血清中総 IgG 濃度が正常値を下回って低下すると予想され（一部の被験者ではベースラインから 85%低下する可能性があり），アルブミン濃度が約 25%低下すると予想された。低γグロブリン血症及び／又は低アルブミン血症は，中止基準に該当するとみなさず，臨床的随伴症状がない場合には重要な異常ではないと判断された。

被験者は，投与前日の CRU が特定した時期から，Day 5 の血液採取及び／又は試験手順の後まで，入院した。その後，Day 8（±1），Day 10（±1），Day 12（±1），Day 15（±2），Day 18（±2），Day 22（±2），Day 29（±3）及び Day 43 に来院し，試験手順を行った。

Day 43 に，安全性の最終（EOS 又は早期中止時）評価を行った。試験終了基準に合致する場合は，被験者は試験を終了した。試験終了基準に合致しなかった場合，被験者の追跡調査期間は，試験終了基準が満たされるまで Day 43 後の 14±3 日ごとの再来院（又は治験責任医師の判断でこれより頻回）に延長された。試験終了基準は，継続中の有害事象が認められないこと（又は治験責任医師の判断で安定又は軽快と判断された場合）及び／又は安全性評価項目である臨床検査値（該当する場合，特に血清中総 IgG 濃度及び血清中アルブミン値）が治験責任医師又は非盲検下の治験担当医師の判断で許容可能とみなされる値に回復したこととした。なお，試験終了基準として臨床検査値がベースラインまで回復することは求められなかった。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：日本人健康成人被験者 24 例［各コホート 8 例（ニポカリマブ 6 例及びプラセボ 2 例）で，3 コホート］を組み入れる。

解析時：試験に組み入れられた被験者全 24 例が試験を完了した。ニポカリマブが投与された 18 例を対象に，PK の解析を行った。試験に組み入れられ，ニポカリマブ又はプラセボが投与された 24 例を対象に，安全性，免疫原性及び PD の解析を行った。

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～64 歳，BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満，体重が 50 kg 以上 110 kg 以下の健康な日本人男女を組み入れることとした。

(9) 被験薬・対照薬の用量及び投与方法

ニポカリマブ 10，30 若しくは 60 mg/kg，又はプラセボを 30 分かけて単回静脈内投与した。

(10)試験期間

3 コホートいずれも，各被験者のスクリーニング期間を含めた総参加期間は約 56 日間であり，スクリーニング期間が最長 30 日間，入院期間が 6 日間であった。各コホートの投与期間は 1 日間とした。

(11)評価基準

1) 安全性

安全性は，臨床検査，身体検査，バイタルサイン，注射部位反応，12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

2）PK

血清中ニポカリマブ濃度測定用の血液検体は，各投与（コホート）の投与開始前，投与終了時，投与終了時から 0.083，0.25，1，2，8 及び 12 時間後，投与開始時から 24，48，72 及び 96 時間後，並びに Day 8（±1），Day 10（±1），Day 12（±1），Day 15（±2），Day 18（±2）及び Day 22（±2）の時点に採取した。血清中ニポカリマブ濃度はバリデートされた ELISA 法を用いて測定し，定量範囲は 0.150～1250 μg/mL であった。ノンコンパートメント PK 解析法を用いて，被験者ごとの血清中ニポカリマブ濃度－時間データ（Phoenix ® WinNonlin ® Version 8.1 を使用）を解析した。算出したニポカリマブの PK パラメータは，AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，C_{eoi}，C_{max}，t_{last}，t_{max}，K_{el}，$t_{1/2}$，CL 及び Vd_z であった。

3）PD

血清中総 IgG 濃度測定用の血液検体は，投与開始前，投与終了時，投与開始時から 24，48，72 及び 96 時間後，Day 8（±1），Day 10（±1），Day 12（±1），Day 15（±2），Day 18（±2），Day 22（±2）及び Day 29（±3），並びに EOS／早期中止時の時点に採取した。追跡調査時の検体も必要に応じて採取した。

探索的 PD 評価項目には，IgA，IgM，IgE 及び IgG サブタイプ（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）の血清中濃度，補体マーカー（CH50，C3 及び C4），サイトカイン，炎症性マーカー（IFNγ，TNFα，IL-2 及び IL-6）及び血清中アルブミン値が含まれた。これらの探索的 PD 評価項目測定用の血液検体は，投与開始前，投与終了時から 2 時間後，投与開始時から 24 及び 72 時間後，並びに Day 8（±1），Day 12（±1），Day 15（±2），Day 18（±2）及び Day 22（±2）の時点に採取した。

(12)統計手法

1）安全性

報告された全ての有害事象は MedDRA Version 22.0 を用いてコード化され，有害事象が報告された被験者数及びその割合を投与別及びニポカリマブ投与全体で要約した。また，有害事象の発現件数を要約した。併用薬は，被験者ごとに一覧に示し，WHO 医薬品辞書（Version 01 Mar 2019 B3 Global）を用いてコード化された。安全性データ及び必要に応じてベースラインからの変化量について，記述統計量（平均値，標準偏差，例数，中央値，最小値，最大値）を示した。アルブミン値について，ベースラインと投与後の各評価時期の結果（頻度）を比較するシフトテーブルを作成した。全ての安全性データを被験者ごとの一覧表に示した。

2）PK

規定された各評価時点で，測定数（n），定量下限を上回る測定数（n_ALOQ），算術平均値（平均値），標準偏差，CV%，平均値の標準誤差，最小値，中央値及び最大値等の記述統計量を算出した。用量比例性をパワーモデルを用いて評価した。PK パラメータ（AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max}）の自然対数変換値と投与量の対数変換値の統計学的な線形関連性を，回帰モデルを用いて評価した：$\ln(Y) = \beta 0 + \beta \ln \text{Dose} + \varepsilon$。β の 95%信頼区間が 1 を含む場合に用量比例性ありと判断した。

PK 解析対象集団の全ての被験者を対象に，血清中ニポカリマブの PK パラメータを一覧に示し，投与（コホート）別に要約した。血清中ニポカリマブの PK パラメータの記述統計量（n，算術平均値，標準偏差，CV%，平均値の標準誤差，最小値，中央値，最大値，幾何平均値及び幾何 CV%）を算出した。

3) PD

PD の主要な評価項目（総 IgG 濃度）は，総 IgG 濃度及びベースラインの総 IgG 濃度に対する割合（%）とした。PD 解析対象集団の全ての被験者を対象に，主要 PD 評価項目（総 IgG 濃度）及び探索的 PD 評価項目［IgA，IgM，IgE，IgG サブタイプ（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4），補体マーカー（CH50，C3 及び C4），サイトカイン，炎症性マーカー（IFNγ，TNFα，IL-2 及び IL-6）及び血清中アルブミン］の血清中濃度及びベースラインに対する割合（%）を一覧に示し，投与（コホート）別，併合プラセボ別及び評価時期別に要約した。全ての名目上の評価時期で，n，n_ALOQ，平均値，標準偏差，CV%，最小値，中央値，最大値，幾何平均値及び幾何 CV%等の記述統計量を算出した。PD 評価項目の濃度（算術平均値）－時間プロファイル及び濃度（算術平均値）のベースラインに対する割合（%）－時間プロファイルは，線形スケールのみで示した。

4) 免疫原性

PK 解析対象集団の全ての被験者を対象に，スクリーニング，確認検査及び中和抗体検査の結果を「陽性」又は「陰性」として示した。全ての名目上の評価時期で，「陽性」又は「陰性」の頻度及び割合（%）を投与別（併合プラセボを含む）に算出した。

2.7.6.5.2 結果

(1) 被験者の内訳

24 例が試験に組み入れられ，ニポカリマブ投与又はプラセボ投与にランダムに割り付けられた。各コホートでそれぞれ 6 例の被験者に，ニポカリマブ 10，30 若しくは 60 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与した。全 24 例が試験を完了した。

ニポカリマブの投与を受けた計 18 例を PK 解析対象集団とした。試験に組み入れられ，ニポカリマブ又はプラセボの投与を受けた計 24 例を安全性解析対象集団及び免疫原性解析対象集団とした。また，試験に組み入れられ，ニポカリマブ又はプラセボの投与を受け，PD 評価項目の測定値を少なくとも 1 つ有する全 24 例を PD 解析対象集団とした。

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

全例が日本人であり，2 例が男性，22 例が女性であった。年齢の平均値（標準偏差）はニポカリマブ群で 43.4（11.24）歳，プラセボ群で 49.0（13.91）歳であった。体重及び BMI の平均値はニポカリマブ群とプラセボ群で同程度であった。ニポカリマブ群及びプラセボ群の体重の平均値（標準偏差）は 58.67（8.764）kg 及び 59.67（4.421）kg，BMI の平均値（標準偏差）は 22.950（2.7154）kg/m^2 及び 23.283（3.3737）kg/m^2 であった。

(3) 安全性

- 日本人健康成人男女を対象に，ニポカリマブ 10～60 mg/kg を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。
- 死亡，重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 試験期間中，有害事象は 3 例［ニポカリマブ 30 mg/kg 投与後が 2 例（33%），ニポカリマブ 60 mg/kg 投与後が 1 例（17%）］で報告され，用量依存的な傾向は認められなかった。発現割合が最も高かった有害事象は，ニポカリマブ投与後に 2 例（11%）で報告された浮動性めまいであった。本治験で報告されたその他の有害事象は，各 1 例に報告された下痢，インフルエンザ様疾患及び注入に伴う反応であった。ニポカリマブ 30 mg/kg 投与中に報告され，投与中止に至った有害事象である注入に伴う反応 1 件は重症度が中等度（Grade 2）と判断され，治験薬との関連ありと判断された。その他の有害事象はいずれも重症度が軽度（Grade 1）で，治験薬との関連なしと判断された。全ての有害事象は試験完了までに消失した。
- バイタルサイン，臨床検査値，身体検査又は心電図を含む安全性データで，ニポカリマブの用量又は投与に関連した傾向は認められなかった。

(4) PK

血清中ニポカリマブ濃度プロファイルは全ての投与で類似した経時的変化を示した。ニポカリマブ 60 mg/kg を投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の中央値は，ニポカリマブ 30 mg/kg を投与したときの約 2 倍であった。全てのニポカリマブ投与で，ニポカリマブ濃度の中央値はほぼ単相性に低下し，ニポカリマブ 10 mg/kg 投与では Day 5 の時点（投与 96 時間後）まで，30 mg/kg 投与では Day 10 の時点（投与 216 時間後）まで，60 mg/kg 投与では Day 15 の時点（投与 336 時間後）まで，各投与の 6 例中 4 例以上でニポカリマブ濃度が検出可能であった。

ニポカリマブ 30 mg/kg を投与したときのニポカリマブの AUC（幾何平均値）及び C_{max}（幾何平均値）は，10 mg/kg を投与したときの 5.8～6.0 倍及び 3.2 倍であった。最高用量の 60 mg/kg を投与したときの AUC（幾何平均値）及び C_{max}（幾何平均値）は 30 mg/kg を投与したときの 2.9 倍及び 2.3 倍であった。60 mg/kg を投与したときの AUC（幾何平均値）及び C_{max}（幾何平均値）は，10 mg/kg を投与したときの 17 倍及び 7.2 倍であった。t_{max} の中央値は，10 mg/kg 投与で投与終了後 15 分，30 mg/kg 投与で投与終了後 1 時間 30 分，60 mg/kg 投与で投与終了後 38 分であった。$t_{1/2}$ の平均値は 10 mg/kg で 16 時間，60 mg/kg で 40 時間であり，10 mg/kg から 60 mg/kg への用量増加に伴って延長した。

評価した用量範囲での AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値の増加の程度から，実際の用量比を上回る曝露量の増加が推測された。用量比例性の検討の結果，AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} の傾きの 95%信頼区間の下限が 1 を上回ったことから，検討した用量範囲でニポカリマブの曝露量が用量比を上回って増加することが示唆された。

(5) PD

ニポカリマブの作用機序から予想されるように，ニポカリマブを静脈内投与したときの平均IgG 濃度はベースラインから低下し，用量が高いほど IgG 濃度の低下量が大きく，低下の持続期間が長かった。各用量での平均 IgG 濃度のベースラインに対する割合の最低値は，10 mg/kg 投与で 50.77%，30 mg/kg 投与で 31.15%，60 mg/kg 投与で 23.78%であった。

総 IgG 濃度の結果と同様に，IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 濃度は，ニポカリマブを投与したときにベースラインから一貫して低下し，高用量ほど低下量が大きかった。

平均アルブミン値は，ニポカリマブの高用量投与でベースラインからわずかに低下し，ベースラインに対する割合の最低値は 30 mg/kg 投与でベースラインの 89.06%，60 mg/kg 投与でベースラインの 91.60%であった。全ての平均アルブミン値が基準値下限（3.5 g/dL）より高い値を維持した。

IgA，IgM，IgE，補体マーカー（CH50，C3 及び C4），サイトカイン及び炎症性マーカー（IFNγ，TNFα，IL-2 及び IL-6）では，ニポカリマブを投与したときのベースラインからの変化量に，プラセボと比較して投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。

(6) 免疫原性

ニポカリマブ 60 mg/kg を投与した 1 例で，検出可能な抗ニポカリマブ抗体価が確認された。本被験者はその後に中和抗体分析で陰性が確認された。

2.7.6.5.3 結論

- 日本人健康成人男女に，ニポカリマブを 10～60 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。
- ニポカリマブの C_{max} 及び AUC はニポカリマブの用量比を上回って増加し，見かけの最終相半減期はニポカリマブの用量に伴って延長した。
- 用量漸増により，ニポカリマブに対する臨床的に重要な免疫反応は認められなかった。
- ニポカリマブの静脈内投与後，平均 IgG 濃度はベースラインから低下し，高用量ほど低下量が大きく，低下の持続期間が長かった。各用量での平均 IgG 濃度のベースラインに対する割合の最低値は，10 mg/kg 投与で 50.77%，30 mg/kg 投与で 31.15%，60 mg/kg 投与で 23.78%であった。

2.7.6.5.4　全ての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象

表 2.7.6.5 -1 全ての有害事象の発現例数及び発現割合

（安全性解析対象集団，MOM-M281-010 試験）

TE Adverse Event*	Nipocalimab IV Treatment 10 mg/kg	Nipocalimab IV Treatment 30 mg/kg	Nipocalimab IV Treatment 60 mg/kg	Nipocalimab Overall	Placebo
Number of Subjects Dosed	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	18 (100%)	6 (100%)
Number of Subjects With TE Adverse Events	0 (0%)	2 (33%)	1 (17%)	3 (17%)	0 (0%)
Number of Subjects Without TE Adverse Events	6 (100%)	4 (67%)	5 (83%)	15 (83%)	6 (100%)
Gastrointestinal disorders	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (6%)	0 (0%)
Diarrhoea	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (6%)	0 (0%)
General disorders and administration site conditions	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Influenza like illness	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Infusion related reaction	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Nervous system disorders	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (11%)	0 (0%)
Dizziness	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (11%)	0 (0%)

Note: * Adverse events (AEs) are classified according to MedDRA Version 22.0.
TE = Treatment-Emergent
Nipocalimab Overall = Nipocalimab dosed subjects pooled over all cohorts
Placebo = Matching placebo to Nipocalimab pooled over all cohorts
Program: /CA28802/sas_prg/stsas/tab/adam_tblae1a_auto.sas 12AUG2020 11:57

表 2.7.6.5 -2 重症度及び治験薬との関連別の全ての有害事象の発現例数及び発現割合

（安全性解析対象集団，MOM-M281-010 試験）

TE Adverse Event*	Nipocalimab IV Treatment	Number of Subjects with Adverse Events	Number of Adverse Events	Severity Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Relationship to Study Drug Related	Unrelated
Diarrhoea	60 mg/kg	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Dizziness	30 mg/kg	1	1	1	0	0	0	0	0	1
	60 mg/kg	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Influenza like illness	30 mg/kg	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Infusion related reaction	30 mg/kg	1	1	0	1	0	0	0	1	0
30 mg/kg		2	3	2	1	0	0	0	1	2
60 mg/kg		1	2	2	0	0	0	0	0	2
Nipocalimab Overall		3	5	4	1	0	0	0	1	4

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 22.0.
Severity: Grade 1 = Mild; Grade 2 = Moderate; Grade 3 = Severe; Grade 4 = Life-threatening consequences;
Grade 5 = Death
TE = Treatment-emergent
Nipocalimab Overall = Nipocalimab dosed subjects pooled over all cohorts
Placebo = Matching placebo to Nipocalimab pooled over all cohorts
Program: /CA28802/sas_prg/stsas/tab/adam_tblae4a_auto.sas 12AUG2020 11:57

2.7.6.6　海外臨床第 1 相試験（80202135EDI1002 試験，参考資料：5.3.3.1.3）

2.7.6.6.1　計画

(1) 治験の標題

中国人健康成人被験者を対象に，ニポカリマブを単回静脈内投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する逐次的非盲検単回投与試験

(2) 治験実施医療機関

1 施設（中国）

(3) 治験実施期間

2022 年 5 月 30 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 9 月 9 日（最後の被験者の最終観察日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 中国人健康成人被験者にニポカリマブを単回静脈内投与したときの PK を評価する。	・ ニポカリマブの PK：AUC_{last}，AUC_{∞}，C_{last}，C_{max}，t_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL，及び Vd_z
副次目的	副次評価項目
・ 中国人健康成人被験者にニポカリマブを単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，免疫原性及び PD を評価する。	・ 安全性及び忍容性：有害事象，重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象[a]を発現した被験者の割合，並びに身体所見，12 誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査値の変動 ・ 免疫原性：抗薬物抗体の発現割合 ・ PD：血清中総 IgG 濃度のベースラインからの経時的な変化量
追加の目的	追加の評価項目
・ 中国人健康成人被験者にニポカリマブを単回静脈内投与したときの RO プロファイルを評価する。	・ 全血中での FcRn RO のベースラインからの経時的な変化量

a: 抗感染症薬の静脈内投与若しくは侵襲的治療を要する，又は入院若しくは入院期間の延長を要する，重度，医学的に重要，又は直ちに生命を脅かす感染症，及びアルブミン値が 20 g/L 未満の低アルブミン血症

(6) 試験方法

本治験は，単一施設で実施した非ランダム化，逐次的，非盲検，単回投与第 1 相試験であり，30 例の中国人健康成人被験者が参加した。以下 3 つのいずれのコホートでも 8 例以上が治験を完了するように，各コホートで 10 例の被験者を組み入れた。

・ コホート 1：ニポカリマブ 15 mg/kg を単回静脈内投与（N=10）

・ コホート 2：ニポカリマブ 30 mg/kg を単回静脈内投与（N=10）

・ コホート 3：ニポカリマブ 45 mg/kg を単回静脈内投与（N=10）

ニポカリマブを投与後，被験者の安全性，忍容性，PK，PD 及び免疫原性を Day 57（±3）まで追跡調査した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：中国人健康成人被験者計 30 例

解析時：中国人健康成人被験者計 30 例

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳，BMI が 18～27.9 kg/m^2，体重が 50～110 kg の健康な男女を組み入れることとした。

(9) 被験薬・対照薬の用量及び投与方法

ニポカリマブを 15，30 及び 45 mg/kg の 3 つのコホートで単回静脈内投与した。

(10)試験期間

各被験者の総参加期間は 84 日間（12 週間）であり，スクリーニング期間が最長 28 日間，入院期間が 5 日間，追跡調査期間が 51 日間であった。

(11)統計手法

被験者数の決定

本治験では正式な被験者数及び検出力の算出は行わなかった。各コホートで計画した被験者数は，第 1 相試験での一般的な被験者数であり，中国人健康成人被験者でのニポカリマブの安全性及び忍容性の臨床的な判断，並びに PK プロファイルを評価できる被験者数と考えられた。

各コホートで 8 例以上が治験を完了するように，各 10 例を組み入れた。

PK

PK 評価可能集団は，治験薬の投与を 1 回完了し，PK パラメータの算出値が 1 つ以上得られた被験者と定義した。

実際のサンプリング時間に基づき，血清中濃度推移からノンコンパートメント解析を用いてニポカリマブの PK パラメータを算出した。PK 評価が可能な被験者を対象に，PK パラメータ及び血清中ニポカリマブ濃度をコホート別に要約した。

PD

血清中総 IgG 及び FcRn RO の経時的変化を適切な記述統計を用いて要約した。

免疫原性

ニポカリマブの投与を 1 回受け適切な検体が採取できた全ての被験者で，抗ニポカリマブ抗体の発現割合を要約した。

抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者については一覧を作成し，抗ニポカリマブ抗体の最高力価を要約した。

安全性

ニポカリマブの投与を受けた全ての被験者を対象に，ニポカリマブの安全性及び忍容性を，有害事象，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査），身体所見，バイタルサイン及び心電図により評価した。

治験薬投与前に完了した最後の評価を，全ての臨床検査，バイタルサイン及び心電図測定のベースラインと定義した。各コホート及び全体で治験薬投与後に発現した全ての有害事象をそれぞれ MedDRA Version 25.0 の SOC 及び PT 別に要約した。

2.7.6.6.2 結果

(1) 人口統計学的特性及びベースライン特性:

ニポカリマブの投与を受けた計 30 例（100.0%）を本治験の安全性解析対象集団とした。各コホートでそれぞれ 10 例の被験者に，ニポカリマブを 15，30 又は 45 mg/kg で単回静脈内投与した。Day 15 以降に追跡不能となり治験を中止した 15 mg/kg 静脈内投与コホートの 1 例を除き，29 例（96.7%）が治験を完了した。

治験実施計画書の規定に従い，全ての被験者は中国人であった。年齢の平均値（SD）は 31.0（6.15）歳，中央値（範囲）は 32.0（18～44）歳であった。性別は，男性の割合が高かった（28 例，93.3%）。体重の中央値（範囲）は 67.7（50.0～83.1） kg，BMI の中央値（範囲）は 23.2（18.1～27.8） kg/m^2 であった。体重，身長及び BMI の平均値は各コホートで同様であった。

(2) 曝露

各投与コホートで，ニポカリマブ 15 mg/kg の単回静脈内投与を 10 例，ニポカリマブ 30 mg/kg の単回静脈内投与を 10 例，ニポカリマブ 45 mg/kg の単回静脈内投与を 10 例が受けた。

(3) 安全性

- ニポカリマブを 15～45 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。
- 有害事象はニポカリマブの投与を受けた 30 例中 23 例（76.7%）で報告された。15 mg/kg 静脈内投与コホート及び 30 mg/kg 静脈内投与コホートでは各 8 例（80.0%），45 mg/kg 静脈内投与コホートでは 7 例（70.0%）で有害事象が報告された。
- 全被験者の 10%以上に発現した有害事象（PT）は，血中トリグリセリド増加（10 例，33.3%），血中ブドウ糖増加（6 例，20.0%），血中尿酸増加（6 例，20.0%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4 例，13.3%）であった。いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断され，ほとんどの有害事象は一過性の臨床検査値の上昇であり，軽度で治療なしで回復した。
- 有害事象の大部分は軽度であり，治験薬との関連なしと判断された。30 例中 2 例（6.7%，いずれも 45 mg/kg 静脈内投与コホート）で血中コレステロール増加及びリンパ球数減少が認められ，いずれも治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。
- 死亡，重篤な有害事象，治験参加中止に至った有害事象，重度の有害事象，注入に伴う反応，注射部位反応，MACE，及び COVID-19 に関連する有害事象は報告されなかった。

・ 特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

・ 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査パラメータのベースラインから試験終了時までの平均変化量に特記すべき変化は認められなかった。

・ ニポカリマブに起因する臨床的に重要なバイタルサイン，心電図及び身体検査所見は認められなかった。

(4) PK

ニポカリマブを 15，30 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与したときのニポカリマブの平均曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ニポカリマブの用量増加に伴い増加した。C_{max} はニポカリマブの用量に比例して増加し，AUC は用量比を上回って増加した。各用量でのニポカリマブの半減期の平均値は，9.3～14.3 時間であった。

(5) PD

ニポカリマブを単回静脈内投与したときのベースラインからの最大平均総 IgG 低下率（到達日）は，15 mg/kg で 60.0%（Day 8），30 mg/kg で 73.4%（Day 10）及び 45 mg/kg で 72.1%（Day 12）であった。Day 57 の総 IgG 値は，15 mg/kg でベースラインの 87.1%，30 mg/kg でベースラインの 83.6%，45 mg/kg でベースラインの 89.7%まで回復した。全ての用量で，FcRn の急速かつ完全な飽和（非占有率 10%未満）が認められた。

(6) 免疫原性

ニポカリマブを 15，30 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与した結果，全コホートの 30 例中 8 例（26.7%）で抗ニポカリマブ抗体が陽性であり，最高抗体価の範囲は 1:10～1:80 であった。

2.7.6.6.3 結論

・ 中国人健康成人被験者にニポカリマブを 15，30 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

・ 中国人健康成人被験者にニポカリマブを 15，30 及び 45 mg/kg で単回静脈内投与したときの平均曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ニポカリマブの用量増加に伴い増加した。C_{max} はニポカリマブの用量に比例して増加し，AUC は用量比を上回って増加した。

・ ニポカリマブを静脈内投与したときの平均総 IgG 値は，ベースラインから低下し，高用量では低下の持続時間が長かった。

・ 全ての用量で FcRn の急速かつ完全な飽和（非占有率 10%未満）が認められた。

・ 全コホート中，合計 8 例（26.7%）が抗ニポカリマブ抗体陽性であったが，抗体価は低く，PK 及び安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

2.7.6.7　海外臨床第 1 相試験（MOM-M281-001 試験，参考資料：5.3.4.1.1）

2.7.6.7.1　計画

(1) 治験の標題

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

(2) 治験実施医療機関

1 施設（オランダ）

(3) 治験実施期間

2016 年 5 月 9 日（最初の被験者のスクリーニング開始日）～2017 年 8 月 8 日（最後の被験者の最終観察日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

1) 目的

a) 主要目的

- 健康な男性及び女性被験者にニポカリマブを単回（パート 1，SAD パート）及び反復（パート 2，MAD パート）漸増静脈内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。

b) 副次目的

- ニポカリマブを単回及び反復投与したときの PK を評価する。
- 循環血中の単球及び顆粒球における FcRn 占有率を指標として，ニポカリマブを単回及び反復投与したときの標的結合を評価する。
- ニポカリマブを単回又は反復漸増投与したときの PD を評価する。主要な PD として循環血中総 IgG 濃度を評価する。その他の探索的 PD として，抗原特異的 IgG 濃度，並びに IgG1，IgG2，IgG3，IgG4，IgA，IgM 及び IgE の濃度を評価する。
- ニポカリマブの標的結合及び PD 作用の持続時間を評価する。
- 単回及び反復漸増投与で得られた受容体占有（RO），PD 及び忍容性データを検討することにより，以降の治験での至適用量及び投与間隔を決定する。単回投与（パート 1）から得られた情報を用いて，反復投与（パート 2）の至適用量及び投与間隔を再推定する。

2) 評価項目

a) 安全性

・ 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，パルスオキシメトリ，身体検査，血清中 ADA

b) PK

・ 血清中ニポカリマブ濃度

・ SAD パート及び MAD パート（Day 1）の PK パラメータ（ノンコンパートメント解析により算出）：C_{max}，t_{max}，K_{el}，$t_{1/2}$，AUC_{last}，$\%AUC_{\infty,ex}$，AUC_{∞}，CL 及び Vd_z

c) PD

・ 血清中総 IgG 濃度，循環血中の単球及び顆粒球の RO

d) 探索的 PD

・ 血清中総 IgM，IgA，IgE，IgG1，IgG2，IgG3，IgG4，抗原特異的 IgG，血清中アルブミン，CH50，C3，C4，サイトカイン及び炎症性マーカー（IFNγ，TNFα，IL-2 及び IL-6）濃度

(6) 試験方法，被験薬の用量及び投与方法

本治験は，健康成人被験者を対象に，単一施設で実施した 2 パート，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，2 群並行群間比較試験であり，ニポカリマブを単回及び反復漸増静脈内投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価した。同意取得後，本治験参加のためのスクリーニングを最長 4 週間実施した。投与前日にベースライン評価を行い，Day 1 に投与を開始して最終投与 8 週間後（SAD パート）～10 週間後（MAD パート）まで，安全性，PK 及び PD データを評価した。コホート間の用量漸増及び MAD パートの開始前に，安全性評価委員会が全ての安全性及び PD データを評価し，次の用量又は治験パートの承認前に異議がないことを示す用量漸増報告書を倫理委員会に送付した。

SAD パートでは，5 つのコホートでニポカリマブ［0.3 若しくは 3 mg/kg（各 3 例），又は 10，30，若しくは 60 mg/kg（各 6 例）の用量で漸増投与］又はプラセボ（各コホート 2 例）を 2 時間かけて単回静脈内投与した。最初の 2 つのコホートでは，それぞれ 5 例をニポカリマブ又はプラセボに 3:2 の比でランダムに割り付けた。残りのコホートでは，それぞれ 8 例をニポカリマブ又はプラセボに 6:2 の比でランダムに割り付けた。SAD パートでは，最初の 2 例（センチネル被験者）をニポカリマブ又はプラセボに 1:1 の比でランダムに割り付け，治験責任医師が 48 時間以上急性毒性を評価した後，残りの被験者に投与した。SAD パートでは，安全性，PK 及び PD を投与後 8 週間以上追跡調査した。また，ニポカリマブ 60 mg/kg 群の被験者では，IgG 濃度がベースラインの 80%以上又は 400 mg/dL 以上に 4 週間以上維持されるまで，IgG 濃度評価のために週 1 回来院することが求められた。当初，ニポカリマブ 30 mg/kg 群に続く用量は，ヒト以外の霊長類の PK/PD からの予測に基づき 100 mg/kg を予定していたが，SAD パートの最初の 4 つのコホートに基づき，20[redacted] 年 [redacted] 月に SAD パートの 5 番目のコホートの用量を 100 mg/kg から 60 mg/kg に減量した。

MAD パートでは，3 つのコホートでそれぞれ 8 例をニポカリマブ又はプラセボに 6:2 の比でランダムに割り付け，週 1 回 4 週間静脈内投与することとした。最初のコホートの被験者には，ニポカリマブ 30 mg/kg 又はプラセボを投与した。MAD パートでは，安全性，PK 及び PD を最終投与後 10 週間以上追跡調査し，IgG 濃度がベースラインの 80%以上又は 400 mg/dL 以上に 4 週間以上維持されるまで，IgG 濃度評価のために週 1 回来院することが求められた。安全性及び PD の中間データを安全性評価委員会が評価した結果，ニポカリマブ 30 mg/kg 投与時で完全な FcRn 占有及び IgG 濃度の最大低下率を達成したことが示された。このため，2 つ目のコホートの用量はニポカリマブ 15 mg/kg 又はプラセボとし，より低用量で完全な RO 及び IgG 濃度の最大低下率が達成できるかを評価した。3 つ目のコホートの組入れは行われなかった。

潜在的な中止基準として，IgG 濃度及び破傷風／*H.influenza* 抗体価が別々のデータセットとして非盲検下の医師（治験分担医師）に提供された。非盲検下の医師は，安全性データを盲検下で治験責任医師に提供し，治験実施計画書で規定した基準に該当した場合にのみ治験責任医師の盲検を解除した。安全性評価委員会が用量漸増に関する判断を行うためには，IgG 濃度及び抗体価の評価も必要であった。盲検化されたデータは治験依頼者から安全性評価委員会に提供された。提供されたデータには被験者の識別情報は含まれていなかったが，医療上その情報を得る必要がある場合（例：IgG 濃度及び抗体価データと有害事象報告との関連づけ）には，仮の識別子が提供された。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：健康成人被験者 64 例（SAD パート：40 例，MAD パート：24 例）の組入れを計画した。

解析時：健康成人被験者 50 例（SAD パート：34 例，MAD パート：16 例）が組み入れられた。

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳，BMI が 18～30 kg/m^2，体重が 50～110 kg の健康な男女を組み入れることとした。

(9) 試験期間

スクリーニングは SAD パートでは Day -28～-2、MAD パートでは Day -28～-1（投与前日）であった。

SAD パートでは，Day -1 から Day 8 まで入院，さらに 8 回来院［Day 10（コホート 4 及び 5 のみ），12 及び 15 の朝来院，Day 18，22，29，36 並びに 43］した。RO が 30%を超えていた場合，連続 2 回の RO がベースラインの 30%以下のレベルに回復するまで，3 日間隔で追加来院した。追跡調査の最終来院日は Day 57 であった。

MAD パートでは，各投与の投与前日から投与 48 時間後まで入院，さらに 14 回来院（初回投与の Day 29，31，36，39，43，47，50，53 及び 57 の朝来院，その後は Week 14 まで週 1 回来院），追跡調査の最終来院日は Day 99 であった。

(10)統計手法

1) 被験者数の決定

臨床的及び実用的な判断に基づいて被験者数を設定した。ニポカリマブ群の被験者が 6 例の場合，特定の安全性所見が 1 件以上みられる確率は以下のとおりであった。

有害事象の真の発現割合	1 件以上発現する確率
10%	46.9%
20%	73.8%
25%	82.2%
30%	88.2%
40%	95.3%

2) 安全性

ニポカリマブの安全性及び忍容性を，有害事象，バイタルサイン，パルスオキシメトリ，心電図，臨床検査，身体検査，体重，注入に伴う反応，免疫原性により評価した。報告された全ての有害事象は MedDRA Version 19.0 以上を用いてコード化された。

3) PK

ニポカリマブの PK パラメータについて，記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，幾何平均値及び CV%）を用いて要約した。SAD パートのニポカリマブの C_{max} 及び AUC を用いて，分散分析により用量比例性を評価した。さらに，用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{∞}（被験者ごとの値及び幾何平均値）の用量レベルに対するプロットを作成して，用量比例性を評価した。

4) PD

PD 評価項目の血清中濃度及びベースラインからの変化量について，記述統計量（例数，平均値，標準偏差，CV%，中央値，最小値及び最大値）を用いて要約した。

2.7.6.7.2 結果

(1) 被験者の内訳

160 例をスクリーニングし，そのうち 50 例を本治験に組み入れた。50 例中 44 例が本治験を完了した。MAD パートのニポカリマブ 30 mg/kg 群 3 例は，IgG 濃度が 200 mg/dL 未満（1 例はニポカリマブを 2 回投与され，1 例はニポカリマブを 3 回投与された）又は *H.influenza* 抗体価が 0.15 μg/mL 未満（ニポカリマブを 2 回投与された被験者 1 例）であることが確認された後，安全性に関する措置として 2 回投与後（2 例）又は 3 回投与後（1 例）に投与を中止した。さらに，MAD パートのニポカリマブ 15 mg/kg 群 3 例が一過性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現したため 3 回投与後に投与を中止した。これらの事象は軽度で治験薬と関連がある有害事象と判断された。このうち 1 例では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加も認められ，軽度で治験薬と関連がある有害事象と判断された。

(2) 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

男性が 28 例，女性が 22 例であり，年齢の範囲は 20～55 歳，BMI の範囲は 19.2～29.7 kg/m^2 であった。人種は白人が 41 例（82%），黒人が 4 例（8%），アジア人が 3 例（6%），その他が 2 例（4%）であった。全ての被験者が非ヒスパニック系又は非ラテン系民族であった。

SAD パートと MAD パートの間で，年齢，体重，BMI 及び人種に関して明らかな差は認められなかった。

(3) 安全性

全体として，ニポカリマブの忍容性は良好であり，いずれのパートでも死亡，重篤な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。また，SAD パートでは投与中止例は認められなかった。MAD パートのニポカリマブ 30 mg/kg 群 3 例がニポカリマブの 2 回目（2 例）又は 3 回目（1 例）の静脈内投与後に投与を中止した。このうち，2 例で IgG 濃度が 200 mg/dL 未満，他の 1 例で *H.influenza* 抗体価が 0.15 μg/mL 未満であった。ニポカリマブの作用機序（FcRn を介する IgG のリサイクリングの阻害）から IgG 濃度の低下は予想されたが，治験実施計画書では，感染のリスクが上昇する可能性があるため，IgG 濃度が 200 mg/dL 未満に低下した場合，又は破傷風若しくは *H.influenza* の抗体価が防御範囲外に低下した場合は必ず治験責任医師に連絡するよう規定していた。IgG 濃度の低下及び *H.influenza* 抗体価の低下が MAD パートのニポカリマブ 30 mg/kg 群でほぼ同時期に認められたため，他の臨床検査値異常，感染症，又は臨床徴候や症状を伴っていなかったが，治験責任医師は慎重に判断し，これら 3 例の投与を中止した。さらに，MAD パートのニポカリマブ 15 mg/kg 群 3 例が，ニポカリマブの 3 回目の投与後に，一過性で無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加により投与を中止した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は軽度で治験薬と関連ありと判断された。このうち 1 例では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（軽度，治験薬と関連がある有害事象）も認められた。

<u>SAD パートの有害事象</u>

ニポカリマブ群では 18 例（75.0%）に 54 件の有害事象が報告された。内訳は 0.3 mg/kg 群で 1 例（33.3%）に 5 件，3 mg/kg 群で 2 例（66.7%）に 4 件，10 mg/kg 群で 6 例（100%）に 21 件，30 mg/kg 群で 3 例（50%）に 11 件，60 mg/kg 群で 6 例（100%）に 13 件であった。プラセボ群では 7 例（70%）に 21 件の有害事象が報告された。

有害事象の大部分は軽度であった。中等度の有害事象はニポカリマブ群で 54 件中 3 件（6%），プラセボ群で 21 件中 1 件（5%）が報告された。重度の有害事象は認められなかった。有害事象の大部分［ニポカリマブ群で 54 件中 46 件（85%），プラセボ群で 21 件中 19 件（90%）］は，治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は認められず，有害事象により SAD パートを中止した被験者はいなかった。

SAD パート全体で 3 例以上に発現した PT 別の有害事象は，頭痛，口腔咽頭痛，ウイルス性上気道感染，カテーテル留置部位血腫，疲労及び悪心であった。これらの有害事象はニポカリマブ群のみで報告されたカテーテル留置部位血腫及び口腔咽頭痛を除き，ニポカリマブ群及びプラセボ群の両群で報告された。

MAD パートの有害事象

ニポカリマブ群では 11 例（91.7%）に 39 件の有害事象が報告された。内訳は 30 mg/kg 群で 6 例（100%）に 25 件，15 mg/kg 群で 5 例（83.3%）に 14 件であった。プラセボ群では 4 例（100%）に 22 件の有害事象が発現した。

有害事象の大部分は軽度であった。中等度の有害事象はニポカリマブ群で 39 件中 3 件（8%），プラセボ群で 22 件中 3 件（14%）が報告された。重度の有害事象は認められなかった。治験薬と関連がある有害事象はニポカリマブ群で 39 件中 16 件（41%），プラセボ群で 22 件中 10 件（45%）が報告された。重篤な有害事象は認められなかった。

MAD パート全体で 3 例以上に発現した PT 別の有害事象は，ウイルス性上気道感染，筋肉痛，頭痛，口腔咽頭痛，錯感覚及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。これらの有害事象は，ニポカリマブ 15 mg/kg 群でのみ報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除き，ニポカリマブ群及びプラセボ群の両群で報告された。

ニポカリマブの用量増加により循環血中 IgG 濃度が低下することが予想されたため，本治験では感染症に関連する有害事象を特に注目すべき有害事象とした。感染症および寄生虫症（SOC）のうち，SAD パートではウイルス性上気道感染 5 件及びインフルエンザ 1 件が報告された。MAD パートでは，ウイルス性上気道感染 7 件，胃腸炎 2 件，口腔ヘルペス 1 件及び鼻炎 1 件が報告された。感染症に関連する有害事象はニポカリマブ群及びプラセボ群の両群で報告された。

臨床検査

MAD パートの 15 mg/kg 群 3 例に臨床的に重要なクレアチンホスホキナーゼ増加が認められたが，無症候性で一過性であった。このうち 1 例では，臨床的に重要な ALT 増加も認められた。クレアチンホスホキナーゼ増加は Day 21（4 回目の投与前日の入院日）に発現した。これらの酵素上昇は有害事象として報告され，治験薬と関連ありと判断され，治験中止に至った。

アルブミン値は用量依存的に低下した。また，血清中総タンパク質濃度の用量依存的な低下が認められたが，これは IgG 濃度の低下によるものであり，アルブミン値の低下量は小さかった。尿検体にタンパクは認められず，血清中タンパク質濃度の低下は尿中への排出によるものではないことが示された。

その他の安全性評価項目

大部分の被験者では，試験期間中に注入に伴う反応（静脈内投与部位反応）は認められなかった。50 例中 6 例（ニポカリマブ投与 5 例及びプラセボ投与 1 例）に，投与用量と関連性のない Grade 1 の注入に伴う反応（疼痛を伴う又は伴わない投与部位の紅斑）が報告された。Grade 2 以上の注入に伴う反応は認められなかった。また，試験期間中に全身性の注入に伴う反応も認められなかった。

抗ニポカリマブ抗体の抗体価は 50 例中 9 例で 1 以上であった。SAD パートで 34 例中 4 例の抗体価は 2～8，MAD パートで 16 例中 5 例（31%）（プラセボ群 1 例を含む）の抗体価は 1～128 であった。SAD パートではいずれも中和抗体が検出されなかったが，MAD パートのニポカリマブ 15 mg/kg 群 4 例で中和抗体が検出された。

破傷風及び *H.influenza* の抗体価は，ニポカリマブ 30 mg/kg 又は 15 mg/kg の週 1 回投与（MAD パート）により，血清中総 IgG 濃度と同様の時間経過及び程度で低下した。破傷風及び

H.influenza の抗体価はいずれも最終投与後 1～2 週間以内に再び上昇し，追跡調査時にはベースラインに近い値に回復した。

バイタルサイン，心電図，パルスオキシメトリ，身体検査及び体重に関して，臨床的に重要な所見は認められなかった。

(4) PK

SAD パートでは，ベースライン（Day 1）の投与前に検体を採取し，Day 1 では 12 時間後まで頻回に採取し，その後は Day 8 又は 29 まで 1 日ごと又は 2～7 日ごとに採取した。MAD パートでは，ベースライン（Day 1）の投与前，次いで Day 1 の 2 時間後，トラフ時（その後の各治験薬投与前）及び追跡調査期は 2～7 日ごとに採取した。

SAD パートでは，ニポカリマブの AUC は用量比例性を上回って増加した。用量の増加に伴い，10 mg/kg から 60 mg/kg までで血清 CL は 50%近く低下する傾向がみられた。また，ニポカリマブの $t_{1/2}$ は用量の増加に伴って延長し，3 mg/kg で 8 時間，60 mg/kg で 34 時間であった。ニポカリマブ濃度が 10 μg/mL 未満［一部の評価時点では定量限界未満（0.150 μg/mL 未満）］では，消失速度は顕著に上昇した。全体的な PK プロファイルとして，低血清中濃度域で標的介在性の PK 特性を示した。10～60 mg/kg の用量では，AUC，CL 又は $t_{1/2}$ と性別又は体重との間に関連性は認められなかった。

SAD パートの一部の被験者及び MAD パートのニポカリマブ 15 mg/kg 群の 4 例で抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体が検出されたが（SAD パートでは抗ニポカリマブ抗体のみ），血清中濃度が定量限界未満に低下した後に抗ニポカリマブ抗体が検出されたため，ニポカリマブの PK に対する抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の影響は判断できなかった。

(5) PD

主な PD 作用として，ex vivo で循環血中の単球（及び顆粒球）で評価した FcRn 占有率に基づく RO 及び血清中 IgG 濃度を評価した。RO は，全てのコホートでベースライン（投与前日）及び投与後数時間以内に評価し，SAD パートでは 24 時間ごとから 4 日ごとに評価した。MAD パートでは，初回投与開始 2 時間後及び各週のトラフ時（投与前日），追跡調査期間中は 2～7 日ごとに RO がベースラインの 30%以下の安定したレベルに回復するまで評価した。IgG 濃度は，ベースライン（投与前日）に評価し，追跡調査期間中は 24 時間ごとから 14 日ごとに血清中 IgG 濃度がベースラインの 80%以上に回復するまで評価した。

SAD パート及び MAD パートでは，SAD パートのニポカリマブ 0.3 mg/kg 群を除いて，完全な RO（標的の完全飽和，受容体の非占有率が 10%未満）に投与開始 2～8 時間以内で到達した。SAD パートのニポカリマブ 0.3 mg/kg 群では，t_{max} の時点で RO 50%に一時的に到達した（C_{max} は 0.4 μg/mL だった）。RO の持続時間は，血清中ニポカリマブの濃度域が 10 μg/mL 超のときに用量の増加に伴って延長した。SAD パートの完全な RO の持続時間の範囲は，48 時間（ニポカリマブ 3 mg/kg 群）から最長 10～14 日間（ニポカリマブ 60 mg/kg 群）であった。RO の低下（つまり受容体の非占有率が 10%未満から 90%超への変化）は，1～2 日以内に急速に生じた（検体採取頻度の範囲内で測定）。この完全な RO からの急速な変化は，血清中ニポカリマブ濃度が 10 μg/mL 未満となった時期にみられた。MAD パートのニポカリマブ 30 mg/kg 群では，完全な RO は初回投与 2 時間後から最終投与約 10 日後（血清中ニポカリマブ濃度が 10 μg/mL 超の期

間）まで維持された。一方，ニポカリマブ 15 mg/kg 群では，PK にばらつきがあり血清中ニポカリマブ濃度が 10 μg/mL 付近又は未満の場合，トラフ時の RO の持続が達成されなかった。

ニポカリマブ投与により血清中 IgG 濃度が持続的かつ有意に低下したが，これはニポカリマブが IgG のリサイクリングを阻害すると考えられていることと一致していた。SAD パート及び MAD パートのいずれも，IgG 濃度の低下は静脈内投与後 1 日以内に認められ，全てのコホートで同程度の低下速度であった。SAD パートでは，用量増加に伴って IgG 濃度低下の持続時間及び程度が増加した。IgG 濃度の最大低下率は以下のとおりであった。

- ニポカリマブ 3 mg/kg 投与約 5 日後にベースラインの 75%
- ニポカリマブ 10 mg/kg 投与約 8 日後にベースラインの 45%
- ニポカリマブ 30 mg/kg 投与約 10 日後にベースラインの 25%
- ニポカリマブ 60 mg/kg 投与約 15 日後にベースラインの 20%

血清中 IgG 濃度は，10 mg/kg を超える全ての用量で IgG 濃度の最大低下率を達成した直後にベースラインへの回復傾向がみられた。

SAD パートの IgG 濃度低下の程度及び持続時間は用量依存的であったが，IgG 濃度のベースラインへの回復は用量依存的ではなく，各被験者のベースラインの IgG 濃度と相関していた。

ニポカリマブ 15 又は 30 mg/kg を週 1 回反復投与（MAD パート）したときの IgG 濃度の低下は SAD パートと同様の経過を示し，Day 1 に IgG 濃度の低下が認められ，2 回，3 回又は 4 回連続投与の有無にかかわらず，Day 14 から Day 21 の間に IgG 濃度は最大の低下を示した（ベースラインの約 15～20%，つまりベースラインから 80～85%の低下に相当）。ニポカリマブ 30 mg/kg 群では最終投与約 14 日後に IgG 濃度の回復が始まったのに対し，ニポカリマブ 15 mg/kg 群では最終投与約 7 日後に IgG 濃度の回復が始まった。ニポカリマブ最終投与 30～84 日後に IgG 濃度がベースラインの 80%以上に回復した。

ニポカリマブの PK，RO 及び IgG 濃度の動態は密接に相関していたことから，密接な PK-PD 関係が認められた。完全な RO の速やかな到達は t_{max} と一致し，その後，血清中 IgG 濃度が低下し始めた。IgG 濃度の低下又は最大低下率の維持は，完全な RO の持続時間を通して維持され，これはニポカリマブ濃度が 10 μg/mL 超であったことと一致していた。RO の低下及び血清中ニポカリマブ濃度が 10 μg/mL 未満となった直後に，IgG 濃度はベースラインに向けて回復し始めた。

探索的 PD

SAD パートでは，総 IgM，IgA，IgE，IgG1，IgG2，IgG3，IgG4，血清中アルブミン，CH50，C3，C4 又はサイトカイン，並びに炎症性マーカーである IFNγ，TNFα，IL-2 及び IL-6 の血清中濃度を，ベースライン（投与前日），Day 1 の投与 2 時間後に評価し，その後は Day 22 まで 1 日ごとから 4 日ごとに評価した。MAD パートでは，これらの探索的マーカーを，ベースライン（投与前日），各投与前 24 時間以内，その後は Week 14 又は追跡調査の最終来院まで 3～7 日ごとに評価した。

総 IgM，IgA，IgE，CH50，C3，C4，サイトカイン又は炎症性マーカーにニポカリマブに関連した変化は認められなかった。IgG1，IgG2，IgG3，IgG4［及び安全性バイオマーカーとして評価した抗原特異的 IgG（破傷風，*H.influenza* 抗体価）］濃度の低下及び回復は，総 IgG 濃度の低

下及び回復と同様の程度及び経過が認められた。SAD パートのニポカリマブ 30 mg/kg 群及び 60 mg/kg 群では，タンパク尿を伴わない無症候性の Grade 1 の血清中アルブミン値の用量依存的な低下が認められた。アルブミン値の最大の低下は SAD パートのニポカリマブ 60 mg/kg 群と MAD パートで同程度であり，最大の低下（平均）はベースラインの 75～80%の値（ベースラインから 20～25%の低下）であった。血清中アルブミン値の低下は投与直後に開始し，RO の低下と同時にベースライン方向に回復し始めた。これにより，血清中アルブミン値の低下及び回復と RO プロファイルとの関連が示唆された。SAD パートの 60 mg/kg 群及び MAD パートでは，血清中アルブミン値は，最終投与後 3～6 週間でベースラインに回復した。

2.7.6.7.3　結論

安全性

- 健康被験者にニポカリマブを 0.3 mg/kg から 60 mg/kg の用量範囲で単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。有害事象の大部分は軽度で一過性であり，治療なしで消失した。
- ニポカリマブを週 1 回反復投与したときの忍容性は大部分の被験者で良好であった。MAD パートの 30 mg/kg 群 3 例が本治験で規定した中止基準（IgG 濃度低値又は破傷風及び／又は *H.influenza* の抗体価低値）に該当したため，関連する有害事象は認められなかったが，予防措置として治験を中止した。
- MAD パートの 15 mg/kg 群で 6 例中 4 例に中和抗体が検出されたが，MAD パートのニポカリマブ 30 mg/kg 群では中和抗体が検出されなかった。これらの抗ニポカリマブ抗体の抗体価に関連する徴候又は症状は認められなかった。
- MAD パートのニポカリマブ 15 mg/kg 群 3 例が，一過性で無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加により投与を中止した。これらの事象は軽度で治験薬と関連がある有害事象と判断された。このうち 1 例では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加も認められ，軽度で治験薬と関連がある有害事象と判断された。
- バイタルサイン，心電図，パルスオキシメトリ，身体検査，注入に伴う反応又は感染症の頻度／重症度に関して，臨床的に重要な所見は認められなかった。
- 試験期間中に，死亡，重篤な有害事象及び重篤な感染症は報告されなかった。

PK

- ニポカリマブの PK パラメータは用量依存性を示し，標的介在性と考えられる PK が認められた。
- C_{max} は用量に比例して増加したが，AUC は用量比を上回って増加した。
- 用量の増加及び循環血中薬物濃度の増加に伴い，CL の低下及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。
- ニポカリマブの $t_{1/2}$ は，FcRn を介する IgG のリサイクリングの阻害から予想されたとおり，典型的な IgG モノクローナル抗体薬と比較して短かった。

- AUC，CL 又は $t_{1/2}$ と性別又は体重との間に関連性は認められなかった。
- ニポカリマブ 30 mg/kg を週 1 回投与したときのトラフ濃度は一貫しており，2 回目の投与後にみかけの定常状態に達した。
- ニポカリマブ 15 mg/kg を週 1 回投与したときのトラフ濃度にはばらつきがみられた。ニポカリマブを 15 mg/kg の用量で週 1 回投与したときの定常状態は，ニポカリマブの CL に依存した。

PD

- ニポカリマブの PD 反応として完全な RO が認められた。無症候性の回復可能な血清中総 IgG 濃度の低下が認められ，平均 IgG 濃度はベースラインの約 15～20%まで低下した。また，平均血清中アルブミン値がベースラインの 75～80%まで低下した。
- 全ての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）及び抗原特異的 IgG（破傷風，*H.influenza* 抗体価）は，血清中総 IgG 濃度と同様の低下及び回復を示した。
- 全ての用量で PD 作用（RO，IgG 濃度及びアルブミン値の低下）が速やかに認められ，密接な PK-PD 関係が認められた。
- IgG 濃度及びアルブミン値のベースラインへの回復は完全な RO の低下とともに始まり，最終投与後の回復時間は用量の増加に伴って延長した。
- ベースラインへの回復速度は，ベースラインの IgG 濃度と相関していた。
- 完全な RO の持続時間は用量の増加に伴って延長し，血清中ニポカリマブ濃度が 10 μg/mL 超を維持した時間と一致した。
- RO の低下は速やかであり，その低下時期はニポカリマブの CL が顕著に増加する，薬物濃度が 10 μg/mL 未満になると同時期であった。
- 総 IgM，IgA，IgE，CH50，C3，C4，サイトカイン又は炎症性マーカーにニポカリマブに関連した変化は認められなかった。

2.7.6.8　海外臨床第 1 相試験（80202135EDI1001 試験，参考資料：5.3.4.1.2）

2.7.6.8.1　計画

(1) 治験の標題

健康な男性及び女性被験者を対象に，ニポカリマブを皮下投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与試験

(2) 治験実施医療機関

1 施設（オランダ）

(3) 公表文献

なし

(4) 治験実施期間

2021 年 5 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 5 月 26 日（最後の被験者の最終観察日）

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 健康被験者にニポカリマブを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を皮下投与と静脈内投与とで比較する。	・ 有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連がある有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象[a]が発現した被験者の割合 ・ バイタルサイン，心電図，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の変動 ・ 皮下投与を受けた被験者のうち，注射部位反応が発現した被験者数及び割合
副次目的	副次評価項目
・ 健康被験者にニポカリマブを単回及び反復投与したときの PK を皮下投与と静脈内投与とで比較する。	・ 血清中ニポカリマブの PK パラメータである AUC_{last}，AUC_{∞}，C_{min}，C_{max}，t_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL 又は CL/F，Vd_z 又は Vd_z/F 及びバイオアベイラビリティ ・ ニポカリマブを投与された被験者での血清中ニポカリマブ濃度の平均値（標準偏差）
・ 健康被験者にニポカリマブを投与したときの PD（IgG）を皮下投与と静脈内投与とで比較する。	・ 血清中の免疫グロブリン（IgG，IgG サブクラス，IgM，IgA，IgE）濃度及びそのベースラインからの経時的変化の記述統計量による要約

目的	評価項目
・ 健康被験者にニポカリマブを投与したときの抗薬物抗体反応を皮下投与と静脈内投与とで比較する。	・ 抗薬物抗体の発現割合及び抗体価の記述統計量による要約
探索的目的	探索的評価項目
・ 健康被験者にニポカリマブを投与したときの受容体占有（RO）を皮下投与と静脈内投与とで比較する。	・ RO 及びそのベースラインからの経時的変化の記述統計量による要約
・ 健康被験者にニポカリマブを投与したときのアルブミンに対する影響を皮下投与と静脈内投与とで比較する。	・ 血清アルブミン値及びベースラインからの経時的変化の記述統計量による要約
・ 健康被験者にニポカリマブをシリンジポンプで皮下投与したときの PK を評価する。	・ 血清中ニポカリマブの PK パラメータである AUC_{last}，AUC_{∞}，C_{min}，C_{max}，t_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL 又は CL/F，Vd_z 又は Vd_z/F 及びバイオアベイラビリティ ・ ニポカリマブを投与された被験者での血清中ニポカリマブ濃度の平均値（標準偏差）

a: 抗感染症薬の静脈内投与若しくは侵襲的治療を要する，又は入院若しくは入院期間の延長を要する，重度，医学的に重要，又は直ちに生命を脅かす感染症，及びアルブミン値が 20 g/L 未満の低アルブミン血症

(7) 試験方法，被験薬の用量及び投与方法

本治験は，18 歳以上 60 歳以下の健康な男女被験者を対象に，単一施設で実施した第 1 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与試験である。

本治験の目的は，約 60 名の被験者をニポカリマブ又はプラセボのいずれかにランダムに割り付け，ニポカリマブの安全性，忍容性，PK，免疫原性及び PD を評価することであった。パート 1 では治験薬を単回皮下投与又は単回静脈内投与し，パート 2 では治験薬を週 1 回皮下投与で 4 回又は 2 週に 1 回皮下投与で 4 回投与した。被験者は，ニポカリマブ又はプラセボのいずれかにランダムに割り付けられた。

ニポカリマブの安全性，忍容性，PK 又は PD を明らかにするために追加データが必要と判断した場合は，各コホート及び追加コホートに被験者を追加し最大で 132 例（COVID-19 のパンデミック又はその他の理由による代替被験者は含まない）を本治験に組み入れることとした。

治験薬を，治験実施計画書で規定する治験実施スケジュールに従い，パート 1 では Day 1，パート 2 ではコホート 1 は Day 1，Day 8，Day 15 及び Day 22 並びにコホート 2 は Day 1，Day 15，Day 29 及び Day 43 で，入院期間及び外来期間中に投与した。集中的な検体採取期間中は被験者の入院を推奨した。

主な安全性評価項目は，有害事象，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床検査値（血液学的検査及び脂質検査を含む血液生化学検査）及びバイタルサインとした。治験実施計画書で規定した時点に血液検体を採取し，PK，免疫原性及び PD（FcRn の RO，血清 IgG 及びアルブミン濃度の変動）を評価した。

パート 1

被験者を以下のコホートにランダムに割り付けた。各コホートで 8 例（実薬 6 例及びプラセボ 2 例）を組み入れ，治験薬を単回投与した。コホート 7 及びコホート 8 の用量を，ニポカリマブを皮下投与したときの PK，PD 及び安全性データ（7 日間以上）の評価から PK/PD モデリングを用いて決定した。

- コホート 1：150 mg, SC
- コホート 2：300 mg, SC
- コホート 3：600 mg, SC
- コホート 4：1200 mg, SC
- コホート 5：300 mg, IV
- コホート 6：1200 mg, IV
- コホート 7：1875 mg，シリンジポンプによる SC
- コホート 8：3750 mg，シリンジポンプによる SC

パート 2

被験者を実薬：プラセボ＝10：2 でランダムに割り付け，治験薬を週 1 回 810 mg で 4 回（コホート 1）又は 2 週に 1 回 1200 mg で 4 回（コホート 2）皮下投与した。パート 2 で検討する用量を，パート 1 でニポカリマブを皮下投与したときの PK 及び PD を経時的に要約し，PK/PD モデリングを用いて決定した。ニポカリマブの用量を決定するためにパート 1 の安全性データ（7 日以上）も評価した。

IgG 及びアルブミン濃度

ニポカリマブの作用機序及び過去の臨床使用経験に基づき，血清中の総 IgG 濃度は正常範囲未満に低下し，一部の被験者ではベースラインから平均で最大 85%低下すると予測した。アルブミン濃度は最大 25%低下すると予測した。

IgG 及びアルブミンの臨床検査値は，盲検性が破られる可能性があるため，治験実施期間中は治験担当医師，治験依頼者及び被験者に結果が報告されなかった。被験者のアルブミン濃度が低アルブミン血症に該当する臨床検査基準値［20 g/L 未満（2.0 g/dL 未満）］に合致した場合は治験担当医師に通知され，これらの有害事象は重篤な有害事象と同様に取り扱うこととした。血清中 IgG 濃度の低下は，治験薬投与中止の基準には設定せず，臨床的な随伴症状を伴わない限り有害事象ではないと考えた。被験者が治験を終了するためには治験依頼者が許容可能と判断する血清中 IgG 及び血清アルブミン値に回復する必要があったが，退院基準としてベースラインまでの回復は不要とした。

必要に応じて治験依頼者内でデータレビュー委員会及び安全性管理チームを設置し，ニポカリマブの安全性を評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 60 例の被験者を組み入れ，必要に応じてコホートを追加し被験者を追加することで最大 132 例を登録可能とした。パート 1 では各コホートで 8 例（実薬 6 例及びプラセボ 2

例），パート 2 では各コホートで 12 例（実薬 10 例及びプラセボ 2 例）を組み入れることとした。

解析時：健康な男女 89 例（パート 1：65 例，パート 2：24 例）を本治験に組み入れ，ランダムに割り付けた。全ての被験者が治験薬を投与された。

パート 1

65 例の被験者を，コホート 1（150 mg SC），コホート 2（300 mg SC），コホート 3（600 mg SC），コホート 4（1200 mg SC），コホート 5（300 mg IV），コホート 6（1200 mg IV）又はコホート 8（3750 mg，シリンジポンプによる SC）に各 8 例（実薬 6 例，プラセボ 2 例），コホート 7（1875 mg，シリンジポンプによる SC）に 9 例（実薬 7 例，プラセボ 2 例）ランダムに割り付けた。65 例中 64 例（各コホート 8 例，98.5%）が治験を完了した。

パート 2

24 例の被験者を，コホート 1（週 1 回 810 mg SC で 4 回）又はコホート 2（2 週に 1 回 1200 mg SC で 4 回）に各 12 例（実薬 10 例，プラセボ 2 例）ランダムに割り付けた。24 例中 17 例［70.8%，併合プラセボ群：2 例（50.0%），コホート 1：7 例（70.0%），コホート 2：8 例（80.0%）］が治験を完了した。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18～60 歳，BMI が 18.0～30.0 kg/m^2，体重が 50.0～100.0 kg で，スクリーニング時及び Day -1 の血清アルブミン値が 30 g/L 以上であり，全ての選択基準を満たしいずれの除外基準にも抵触しない健康な男女を組み入れることとした。

(10)試験期間

治験参加期間は，スクリーニング期，治療期及び追跡調査期を含めてパート 1 では約 72 日，パート 2 のコホート 1 では約 94 日，コホート 2 では約 115 日であった。パート 1 では 8 泊 9 日の入院期間とその後 35 日間の外来期間を設けた。パート 2 ではコホート 1 で 66 日間，コホート 2 で 87 日間の入院期間及び外来期間を交互に設けた。

(11)統計手法

本治験は被験者数が限られた第 1 相 PK 試験であり，得られたデータは記述的なものであるため，正式な統計的仮説検定を計画しなかった。治験依頼者又はその管理下で統計解析を実施した。連続変数は，例数，平均値，標準偏差，変動係数，中央値及び範囲を，カテゴリー値は，例数及びその割合を必要に応じ要約した。

被験者数の決定

本治験では正式な被験者数及び検出力の算出は行わなかった。

本治験で決定した被験者数は同様のデザインである他の治験での例数と同様であり，ニポカリマブを健康被験者に皮下投与したときの安全性，忍容性及び PK を十分評価できる被験者数と判断した。被験者が有害事象に関連しない理由で治験を中止した場合は，治験依頼者の判断で被験者を追加で登録することとした。

安全性

ニポカリマブの安全性及び忍容性を，身体所見，心電図，臨床検査（IgG 及びアルブミン値を含む），バイタルサイン，併用薬及び有害事象により評価した。

その他の解析

PK

血清中ニポカリマブ濃度のデータが得られた被験者の一覧を投与群ごとに作成した。PK パラメータを被験者ごとの血清中ニポカリマブ濃度－時間データを用いてノンコンパートメント解析により算出した。ノンコンパートメント解析は，バリデートされた Phoenix™ WinNonlin® version 8.1（Certara L.P）ソフトウェアを用いて実施した。その他に，SAS（SAS Institute Inc.，米国ノースカロライナ州ケーリー）及び Microsoft Excel®（Microsoft，米国ワシントン州レドモンド）も使用した。PK パラメータを正確に評価できない（治験薬の投与が不完全であった，治験薬の投与及び検体採取時間の情報がない，PK パラメータの算出に十分な濃度データが得られなかった等）場合は，その被験者の全て又は一部の PK データを解析から除外した。

血清中濃度が定量下限未満又は欠測であった検体を全て PK データ一覧表又は SAS データセットに明示し，定量下限未満の濃度を 0 として記述統計量を算出した。解析から除外した被験者及び検体を全て記録した。

PK パラメータを各採取時点の血清中ニポカリマブ濃度を投与群別に記述統計量で要約し，評価した。

血清中ニポカリマブ平均濃度－時間推移を投与群ごとにプロットし，個々の血清中濃度－時間推移もオーバーレイグラフとともに作成した。また，用量で補正した箱ひげ図と無補正の箱ひげ図を作成した。

データが十分にある場合は，非線形混合効果モデルを用いて血清中ニポカリマブ平均濃度－時間の母集団 PK 解析を実施することとした。解析を実施した場合は，別途作成する報告書に結果を記載することとした。

免疫原性

ニポカリマブを 1 回以上投与し適切な検体が採取できた全ての被験者（ニポカリマブの初回投与後に 1 回以上検体を採取した被験者）で，抗ニポカリマブ抗体の発現割合を要約した。抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者では，抗ニポカリマブ抗体の最高力価を要約し，検体が採取できた場合は抗ニポカリマブ中和抗体の発現割合も要約した。免疫反応の特性を更に明らかにするため，その他の免疫原性解析も実施した。

PD

血清中の総 IgG，IgG サブクラス，IgA，IgM，IgE 及び血清アルブミン値並びにそれらのベースラインからの変化率を投与群別に経時的に要約した。RO 及びベースラインからの変化量を投与群別に経時的に要約した。

2.7.6.8.2　結果

(1) 人口統計及びその他のベースライン特性

パート 1：ランダムに割り付けた 65 例の被験者は，男性よりも女性の方が多かった［男性：23 例（35.4%），女性：42 例（64.6%）］。大多数は白人（57 例，87.7%）で非ヒスパニック系又は非ラテン系（63 例，96.9%）であった。ベースライン時点での年齢の中央値（範囲）は 24.0（18～57）歳で，BMI 及び体重の中央値（範囲）はそれぞれ，23.50（18.1～29.2）kg/m^2 及び 68.80（51.6～99.4）kg であった。

パート 2：ランダムに割り付けた 24 例の被験者は，男性よりも女性の方が多かった［男性：11 例（45.8%），女性：13 例（54.2%）］。大多数は白人（22 例，91.7%）で，非ヒスパニック系又は非ラテン系（23 例，95.8%）であった。ベースライン時点での年齢の中央値（範囲）は 27.0（18～58）歳で，BMI 及び体重の中央値（範囲）はそれぞれ，23.50（19.1～28.7）kg/m^2 及び 71.45（53.4～103.7）kg であった。

被験者の内訳

パート 1：65 例中 64 例（98.5%）が本治験を完了した［併合実薬群：48 例（98.0%），併合プラセボ群：16 例（100.0%）］。コホート 7（1875 mg，シリンジポンプによる SC）に割り付けられた 1 例（1.5%）は，治験開始 1 日目に治験薬を投与した後，治験開始 19 日目に軽度の COVID-19 感染により早期治験中止となった。当該被験者の代替被験者が組み入れられた。

パート 2：24 例をコホート 1（週 1 回 810 mg SC で 4 回）又はコホート 2（2 週に 1 回 1200 mg SC で 4 回）に各 12 例（実薬 10 例，プラセボ 2 例）割り付け，17 例（70.8%）が本治験を完了した［コホート 1 の実薬群：7 例（70.0%），コホート 2 の実薬群：8 例（80.0%），併合プラセボ群：2 例（50.0%）］。7 例（29.2%）が Day 1 の治験薬初回投与後に発現した有害事象により早期治験中止となった（コホート 1 の実薬群：3 例，コホート 2 の実薬群及び併合プラセボ群：各 2 例）。以下に詳細を示す。

- 各コホートでプラセボ群に割り付けられた 1 例（計 2 例）が有害事象により早期治験中止となった。1 例は軽度の発疹により Day 20 に，もう 1 例は軽度の COVID-19 感染により Day 53 に中止となった。
- コホート 1 で 3 例及びコホート 2 で 2 例の合計 5 例が軽度の COVID-19 感染により早期治験中止となった（中止日：コホート 1 では Day 36，Day 37 及び Day 57。コホート 2 では Day 36 及び Day 44）。

早期治験中止した 7 例の代替被験者は不要と判断された。

パート 1 で治験実施計画書からの重要な逸脱が 5 例報告された。以下に詳細を示す。

- 治験担当医師は，コホート 6（プラセボ群）の 1 例が広範な精神疾患を合併しているとの情報を，被験者のかかりつけ医より Day 21 に入手した。この病歴はスクリーニング時には報告されていなかった。治験期間中，当該被験者は多数の症状を訴えたが，治験で規定した身体検査及び／又は臨床検査の所見は正常であったため，治験担当医師は報告された被験者愁訴を再考した。当該被験者は治験実施計画書改訂第 1 版の除外基準 1 に該当したと考えられるため，スクリーニング時に当該病歴が判明していれば本治験へは組み入れられなかったと判断された。治験担当医師は，今後疾患を有する治験ボランティアが治験に参加しないように，かかりつけ医からも被験者情報の回答を求める旨を被験者スクリーニング／募集センターに要請した。当該被験者でのその他の治験実施計画書からの重要な逸脱として，カンジダ腟炎により併用禁止薬であるクロトリマゾール 500 mg が Day 7 に投与された。被験者は単回投与群に割り付けられており，追跡調査を経て予定どおり治験を完了した。

・ コホート 1 の 1 例で，治験実施計画書の許容用量（推奨用量：1 g/6 時間以下及び 3000 mg/日以下）を超えるアセトアミノフェン 4000 mg/日が投与された。また，持続的な膀胱炎により併用禁止薬であるイブプロフェンが Day 40（800 mg），Day 41（3200 mg）及び Day 42（1600 mg）に投与された。当該被験者は予定どおり治験を継続し完了した。

・ コホート 5 の 1 例で，頭痛により併用禁止薬であるイブプロフェン 400 mg が Day 27 に投与された。当該被験者は予定どおり治験を完了した。

・ コホート 7 の 1 例で，持続的な鼻炎により併用禁止薬であるセチリジン 10 mg が Day 21 に投与された。当該被験者は予定どおり治験を完了した。

・ コホート 8 の 1 例で，膀胱炎により併用禁止薬である nitrofurantoin 50 mg が Day 27 に単回投与された。当該被験者は予定どおり治験を完了した。

パート 2 で治験実施計画書からの重要な逸脱が 3 例報告された。以下に詳細を示す。

・ コホート 2 の 1 例（プラセボ群）で，片頭痛により併用禁止薬であるナプロキセン 550 mg が Day 18 に投与された。当該被験者は，COVID-19 感染により Day 53 に治験を中止した。

・ コホート 2 の 1 例で，筋性頚部痛により本治験で併用禁止薬であるイブプロフェン 200 mg が 1 日 1 回 5 日間（Day 73～77）投与された。当該被験者は予定どおり治験を完了した。

・ コホート 2 で治験実施計画書改訂第 1 版の選択基準 6 から逸脱する被験者が誤って登録された。当該被験者の体重は，スクリーニング時で 103.2 kg 及び Day 1 で 103.7 kg であり，治験実施計画書で許容する基準（100.0 kg 以下）を逸脱していた。当該逸脱は，スクリーニング期間の複数の段階で見落とされており，治験薬投与後の eCRF 記載中に初めて認識された。治験担当医師は，被験者の BMI が本治験の選択基準範囲内（28.0 kg/m^2）であり当該逸脱に関連する安全上の懸念はないことから，治験依頼者と協議の上で当該被験者の治験を継続した。治験実施医療機関は，除外値をより積極的に認識できるよう，原資料の再構成及びスクリーニング担当医師への再トレーニングを実施した。当該被験者は予定どおり治験を完了した。

パート 1 の 2 例（コホート 8 の実薬群及び併合プラセボ群の各 1 例）で COVID-19 に関連する治験実施計画書からの軽微な逸脱が報告された。パート 2 では COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱はなかった。

これらの逸脱は本治験の妥当性及び結果の解釈に影響しないと判断された。

<u>曝露</u>

パート 1 全体で，65 例に治験薬を 1 回以上投与した。投与を中止した被験者はいなかった。

パート 2 全体で，24 例に治験薬を 1 回以上投与した。各コホートで各 4 例が治験薬の皮下投与を完了しなかった。以下に詳細を示す。

・ コホート 1 の 1 例（プラセボ群）で，軽度の発疹（Day 9）により治験を中止した。治験薬の最終投与日は Day 8 であり，Day 15（Week 3）及び Day 22（Week 4）は投与を受けなかった。

・ コホート 1 の 3 例（実薬群）で，軽度の COVID-19 感染（それぞれ Day 5，Day 21，Day 21）により治験を中止した（それぞれ Day 37，Day 57，Day 36）。3 例ともニポカリマブ 810 mg を Day 1（week 1），Day 8（Week 2）及び Day 15（Week 3）に反復投与され，Day 22（Week 4）は投与を受けなかった。

・ コホート 2 の 1 例（プラセボ群）で，軽度の COVID-19 感染（Day 28）により治験を中止した。治験薬の最終投与は Day 15 であり，Day 29（Week 5）及び Day 43（Week 7）は治験薬の投与を受けなかった。

・ コホート 2 の 1 例（実薬群）で，軽度の COVID-19 感染により治験を中止した。Day 1（Week 1）でニポカリマブ 1200 mg の投与を受け，Day 15（Week 3），Day 29（Week 5）及び Day 43（Week 7）は投与を受けなかった。

・ コホート 2 の 1 例（実薬群）で，Day 1（Week 1），Day 15（Week 3）及び Day 29（Week 5）にニポカリマブ 1200 mg の投与を受けたが，軽度の COVID-19 感染（Day 42）により Day 43（Week 7）は投与を受けなかった。

・ コホート 2 の 1 例（実薬群）で，Day 1（Week 1）及び Day 15（Week 3）にニポカリマブ 1200 mg の投与を受けたが，軽度の COVID-19 感染により Day 29（Week 5）及び Day 43（Week 7）は投与を受けなかった。

(2) 安全性

パート 1：有害事象の発現状況は，全てのコホートで同様であった。

・ 治験薬の投与を受けた 65 例のうち，有害事象が報告されたのは 51 例（78.5%）であり，内訳は併合実薬群で 49 例中 38 例（77.6%），併合プラセボ群で 16 例中 13 例（81.3%）であった。このうち治験担当医師により治験薬との関連ありと判断されたのは 37 例（56.9%）であり，内訳は併合実薬群では 49 例中 29 例（59.2%），併合プラセボ群では 16 例中 8 例（50.0%）であった。

・ 全ての有害事象は治験担当医師により軽度又は中等度と判断された。軽度の有害事象は 40 例（61.5%）で報告され，内訳は併合実薬群で 49 例中 30 例（61.2%），併合プラセボ群で 16 例中 10 例（62.5%）であった。中等度の有害事象は 11 例（16.9%）で報告され，内訳は併合実薬群で 49 例中 8 例（16.3%），併合プラセボ群で 16 例中 3 例（18.8%）であった。

・ 追跡調査期間終了時に有害事象が継続中で未回復であった被験者は 9 例（13.8%）で，内訳は併合実薬群で 49 例中 5 例（10.2%），併合プラセボ群で 16 例中 4 例（25.0%）であった。

・ 治験期間中に，死亡した被験者，又は重篤な有害事象，重度の有害事象，MACE，若しくは特に注目すべき有害事象を発現した被験者はいなかった。

パート 1 で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。コホート 7（1875 mg，シリンジポンプによる SC）の 1 例で，Day 1 の治験薬投与後，Day 2 に軽度の COVID-19 感染により早期治験中止となった。当該被験者は補てんされた。

パート 1 全体で発現割合が高かった有害事象（SOC）は以下の 3 つであった。

・ 一般・全身障害および投与部位の状態：27 例，41.5%［併合実薬群：49 例中 20 例（40.8%），併合プラセボ群：16 例中 7 例（43.8%）］。有害事象の多くは注射部位と関連する事象であった。

・ 胃腸障害：24 例，36.9%［併合実薬群：49 例中 15 例（30.6%），併合プラセボ群：16 例中 9 例（56.3%）］

・ 神経系障害：20 例，30.8%［併合実薬群：49 例中 15 例（30.6%），併合プラセボ群：16 例中 5 例（31.3%）］

パート 1 全体で発現割合が高かった有害事象（PT）は以下の 3 つであった。

・ 頭痛：17 例，26.2%［併合実薬群：49 例中 13 例（26.5%），併合プラセボ群：16 例中 4 例（25.0%）］

・ 腹痛：12 例，18.5%［併合実薬群：49 例中 8 例（16.3%），併合プラセボ群：16 例中 4 例（25.0%）］

・ 口腔咽頭痛：7 例，10.8%［併合実薬群：49 例中 5 例（10.2%），併合プラセボ群：16 例中 2 例（12.5%）］

パート 2：有害事象の発現状況は，全てのコホートで同様であった。

・ 治験薬の投与を受けた 24 例のうち，有害事象が報告されたのは 23 例（95.8%）であり，内訳は併合実薬群で 20 例中 19 例（95.0%），併合プラセボ群で 4 例中 4 例（100.0%）であった。このうち治験担当医師により治験薬との関連ありと判断されたのは 21 例（87.5%）であり，内訳は併合実薬群では 20 例中 19 例（95.0%），併合プラセボ群では 4 例中 2 例（50.0%）であった。

・ 全ての有害事象は治験担当医師により軽度又は中等度と判断された。軽度の有害事象は 18 例（75.0%）で報告され，内訳は併合実薬群で 20 例中 16 例（80.0%），併合プラセボ群で 4 例中 2 例（50.0%）であった。中等度の有害事象は 5 例（20.8%）で報告され，内訳は併合実薬群で 20 例中 3 例（15.0%），併合プラセボ群で 4 例中 2 例（50.0%）であった。

・ コホート 2 の 1 例で，Day 85 に霰粒腫の持続的な有害事象が認められた。治験担当医師により当該事象は中等度で治験薬との関連なしと判断された。

・ 7 例（29.2%）が非重篤の有害事象（発疹及び COVID-19 に関連する事象を含む）により治験を中止した。内訳は併合実薬群では 20 例中コホート 1 で 3 例及びコホート 2 で 2 例の計 5 例（25.0%），併合プラセボ群では 4 例中 2 例（50.0%）であった。また，コホート 2 の 1 例が軽度の COVID-19 感染により治験薬の投与を中止した。

・ 治験期間中に，死亡した被験者，又は重篤な有害事象，重度の有害事象，MACE，若しくは特に注目すべき有害事象を発現した被験者はいなかった。

パート 2 全体で発現割合が高かった有害事象（SOC）は以下の 4 つであった。

・ 一般・全身障害および投与部位の状態：18 例，75.0%［併合実薬群：20 例中 17 例（85.0%），併合プラセボ群：4 例中 1 例（25.0%）］。有害事象の多くは注射部位と関連する事象であった。

・ 感染症および寄生虫症：11 例，45.8%［併合実薬群：20 例中 9 例（45.0%），併合プラセボ群：4 例中 2 例（50.0%）］。有害事象の多くは COVID-19 と関連する事象であった。

・ 胃腸障害：7 例，29.2%［併合実薬群：20 例中 6 例（30.0%），併合プラセボ群：4 例中 1 例（25.0%）］

・ 神経系障害：7 例，29.2%［併合実薬群：20 例中 5 例（25.0%），併合プラセボ群：4 例中 2 例（50.0%）］

パート 2 全体で発現割合が高かった有害事象（PT）は以下の 3 つであった。

・ 注射部位紅斑：18 例，75.0%［併合実薬群：20 例中 17 例（85.0%），併合プラセボ群：4 例中 1 例（25.0%）］

・ COVID-19：5 例，20.8%［併合実薬群：20 例中 4 例（20.0%）併合プラセボ群：4 例中 1 例（25.0%）］

・ 頭痛：5 例，20.8%［併合実薬群：20 例中 3 例（15.0%），併合プラセボ群：4 例中 2 例（50.0%）］

本治験全体で，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査では，肝酵素上昇を認めた 1 例を除き，臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった。パート 1 ではコホート 1 の 1 例で肝酵素上昇の有害事象が認められたが，この他に治験担当医師により臨床的に意義がある変動又は有害事象と判断された生化学検査パラメータはなかった。

・ 肝酵素上昇を認めた 1 例はコホート 1 に割り付けられ，スクリーニング時及びベースライン時の肝機能値は正常であった。Day 2（Day 1＋24 時間），Day 4（Day 1＋72 時間）及び Day 8 の ALT，AST 及び γ-GTP も正常範囲内であったが，Day 15 での検査値（ベースラインからの変動）は ALT：72(+27) U/L，AST：39(+10) U/L，γ-GTP：87(+36) U/L であり，治験担当医師により肝酵素上昇の有害事象であると評価された。ALT 増加は Day 22，Day 22 の規定外来院及び Day 29 まで継続し Day 36 で減少傾向に，AST 増加は Day 22 まで継続し Day 22 の規定外来院で減少傾向となった。γ-GTP 増加は Day 22，Day 22 の規定外来院，Day 29，Day 36 及び EOS まで継続的に認められた。ビリルビン及び ALP は治験期間を通して正常範囲内であった。当該事象は治験担当医師により軽度で治験薬との関連ありと判断され，当該被験者は治療なしで Day 36（治験薬の初回投与 22 日後）に回復した。また，当該事象に伴う治験薬に関する処置はなく，被験者は計画どおり治験を完了した。

血液学的検査及び尿検査で臨床的に重要と判断された有害事象はなかった。

本治験全体で，有害事象として報告されたアルブミンの変動はなく，臨床的に重要な傾向は認められなかった。Grade 2 以上の血清アルブミン値又はベースライン後に 20 g/L 未満のアルブミン値を認めた被験者はいなかった。また，妊娠検査，尿中薬物検査，又は尿中アルコール検査が陽性であった被験者はいなかった。

本治験全体で臨床的に意義のあるベースラインからの経時的な変動を認めたバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）はなかった。ベースライン後に，治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常値はなく，有害事象として報告されたバイタルサインの異常はなかった。

心電図パラメータは，ベースラインからの平均変化量が小さく，治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。臨床的に重要又は有害事象として報告された心電図の異常所見もなかったが，心臓関連の有害事象として，コホート 4（ニポカリマブ 1200 mg SC）に割り付けられた 1 例で，Day 22 に軽度の動悸を認め，当該事象は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。当該事象は Day 25 に消失した。

治験期間中に報告された身体検査異常のうち，治験担当医師により臨床的に重要又は有害事象として報告された事象はなかった。

注射に伴う反応及び注入部位反応

治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

パート 1：注射に伴う反応及び注入部位反応に関連する主な有害事象は，注射部位紅斑（4 例），注射部位疼痛（4 例）及び注入部位腫脹（3 例）であった。いずれも軽度かつ一過性であり，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。

パート 2：注射に伴う反応及び注入部位反応に関連する主な有害事象は，注射部位紅斑（18 例），注射部位そう痒感（4 例），注射部位疼痛（3 例）及び注射部位腫脹（2 例）であった。いずれも軽度かつ一過性であり，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。

(3) PK

1) パート 1 での PK

ニポカリマブの PK

パート 1 では，被験者にニポカリマブ 150～3750 mg を皮下投与又は静脈内投与した。

血清中ニポカリマブ濃度－時間プロファイル

ニポカリマブを皮下投与後，平均血清中濃度プロファイルは緩徐に上昇し，最終消失相では TMDD が認められた。静脈内投与したときの PK プロファイルは TMDD を認め，ニポカリマブの first-in-human 試験及びこれまでに実施された他の臨床試験での所見と一致した。

ニポカリマブの PK パラメータ

ニポカリマブを静脈内投与及び皮下投与したときの PK には，ニポカリマブの作用機序に起因する非線形性が認められ，また用量依存性及び TMDD が認められた。TMDD を示すことから，皮下投与時のバイオアベイラビリティは別途発行するテクニカルレポートに示したファーマコメトリクス・モデリング法を用いて約 70%と推定した。ニポカリマブの濃度は，1200 mg までの皮下投与コホートではおおむね投与後約 18～36 時間（t_{max} 中央値）で最高値に達した。一方，シリンジポンプで皮下投与した 2 コホート（1875 及び 3750 mg）の t_{max} は平均 96 時間であった。静脈内投与したコホートでの最終相 $t_{1/2}$ の平均値は約 7～8 時間であったが，皮下投与したコホートでの最終相 $t_{1/2}$ の平均値はコホート 2 を除きおおむね用量依存的で，15～30 時間の範囲であった（表 2.7.6.8-1）。

表 2.7.6.8-1 ニポカリマブを皮下投与及び静脈内投与したときの PK パラメータの要約
（PK データ解析対象集団：パート 1，80202135EDI1001 試験）

Pharmacokinetics of Nipocalimab (Part 1) (mean (SD), t_{max}: median (Min-Max))	Cohort 1 150 mg SC	Cohort 2 300 mg SC	Cohort 3 600 mg SC	Cohort 4 1200 mg SC	Cohort 5 300 mg IV	Cohort 6 1200 mg IV	Cohort 7 1875 mg SC via Syringe Pump	Cohort 8 3750 mg SC via Syringe Pump
n	6	6	6	6	6	6	6	6
C_{max} (µg/mL)	0.073 (0.067)	2.68 (3.53)	19.9 (22.5)	43.2 (27.8)	105 (18.3)	398 (56.1)	87.2 (24.4)	278 (117)
C_{last} (µg/mL)	0.017 (0.007)	0.018 (0.008)	0.019 (0.011)	0.020 (0.006)	4.03 (4.35)	0.021 (0.010)	0.016 (0.005)	42.7 (104)
t_{max} (h)	18.00 (12.00-36.00)	36.00 (35.80-48.00)	36.00 (24.00-72.00)	36.03 (36.00-48.00)	0.78 (0.78-0.83)	1.95 (0.77-2.02)	96.00 (36.00-120.10)	96.00 (36.00-120.02)
AUC_{last} (h*µg/mL)	3.50 (2.68)	96.2 (125)	1184 (1449)	3674 (2752)	2546 (511)	19777 (2787)	12813 (4529)	44608 (16178)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	[a]	108 (138)[b]	1185 (1449)	3675 (2752)	2619 (453)	19777 (2787)	12813 (4529)	46992 (19039)[c]
λ_z (1/h)	[a]	0.017 (0.012)[b]	0.038 (0.028)	0.045 (0.015)	0.129 (0.084)	0.105 (0.041)	0.045 (0.006)	0.028 (0.012)[c]
$t_{1/2}$ (h)	[a]	87.5 (81.7)[b]	29.0 (18.1)	17.1 (7.04)	8.07 (5.19)	7.74 (3.53)	15.7 (2.12)	30.0 (18.1)[c]
CL/F or CL (L/h)	[a]	10.0 (9.01)[b]	6.73 (13.0)	0.544 (0.464)	0.117 (0.018)	0.062 (0.009)	0.179 (0.115)	0.090 (0.037)[c]
Vd_z/F or Vd_z (L)	[a]	793 (836)[b]	394 (786)	13.4 (11.5)	1.44 (1.02)	0.672 (0.289)	4.29 (3.49)	3.32 (0.678)[c]
	[a]n=1, hence descriptive stats not calculated	[b]n=5						[c]n=4

2）パート 2 での PK

ニポカリマブの PK

パート 2 では，被験者にニポカリマブ 810 mg を週 1 回（コホート 1）又は 1200 mg を 2 週に 1 回（コホート 2）皮下投与した。

ニポカリマブの PK パラメータ

ニポカリマブ 810 mg を週 1 回（コホート 1）又は 1200 mg を 2 週に 1 回（コホート 2）反復皮下投与したときの t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は，単回投与時と同様であった。ニポカリマブの AUC 及び C_{max} の累積係数は，コホート 1 で約 6，コホート 2 で約 2 であった（表 2.7.6.8-2）。

表 2.7.6.8-2 コホート 1 及びコホート 2 でニポカリマブを皮下投与したときの
PK パラメータの要約（PK データ解析対象集団：パート 2，80202135EDI1001 試験）

Pharmacokinetics of Nipocalimab (Part 2) (mean (SD), t_{max}: median (Min-Max))	Cohort 1 (810 mg QW) SC (Day 1)	Cohort 1 (810 mg QW) SC (Day 22)	Cohort 2 (1200 mg Q2W) SC (Day 1)	Cohort 2 (1200 mg Q2W) SC (Day 43)
n	10	7	9	7
C_{max} (µg/mL)	25.8 (18.3)	29.8 (12.7)	34.0 (18.2)	56.2 (31.5)
C_{min} (µg/mL)	0.026 (0.021)	0.417 (0.607)	0.004 (0.007)	0.002 (0.006)
C_{trough} (µg/mL)	-	0.262 (0.390)	-	0.083 (0.136)
C_{last} (µg/mL)	0.067 (0.043)	0.223 (0.405)	0.884 (2.55)	3.15 (6.38)
t_{max} (h)	42.02 (24.00-72.00)	36.03 (36.00-48.05)	36.05 (36.00-120.00)	47.00 (36.00-72.00)

Pharmacokinetics of Nipocalimab (Part 2) (mean (SD), t_{max}: median (Min-Max))	**Cohort 1 (810 mg QW) SC (Day 1)**	**Cohort 1 (810 mg QW) SC (Day 22)**	**Cohort 2 (1200 mg Q2W) SC (Day 1)**	**Cohort 2 (1200 mg Q2W) SC (Day 43)**
AUC_{last} (h*µg/mL)	1837 (1395)	2414 (1183)	3380 (1818)	5737 (3772)
AUCτ (h*µg/mL)	1837 (1395)	2411 (1187)	3455 (1882)	5920 (4482)[a]
AUC_{∞} (h*µg/mL)	1980 (1401)[a]	2418 (1184)	3392 (1970)[b]	6883 (4264)[b]
λ_z (1/h)	0.068 (0.034)[a]	0.061 (0.035)	0.042 (0.016)[b]	0.045 (0.029)[b]
$t_{1/2}$ (h)	17.6 (18.8)[a]	21.4 (22.5)	19.1 (7.72)[b]	18.8 (7.07)[b]
CL/F (L/h)	4.24 (10.6)[a]	0.449 (0.302)	0.609 (0.642)[b]	0.293 (0.260)[c]
Vd_z/F (L)	196 (476)[a]	22.1 (35.6)	16.1 (14.3)[b]	5.61 (2.96)[c]
AR_{Cmax} (Ratio)	6.63 (n=7, Day22/Day1)	-	1.69 (n=7, Day43/Day1)	-
$AR_{AUC\tau}$ (Ratio)	6.22 (n=7, Day22/Day1)	-	1.99 (n=6, Day43/Day1)	-
$AR_{AUClast}$ (Ratio)	6.26 (n=7, Day22/Day1)	-	1.89 (n=7, Day43/Day1)	-
$AR_{AUC\infty}$ (Ratio)	5.92 (n=7, Day22/Day1)	-	2.06 (n=5, Day43/Day1)	-
	[a]n=9		[b]n=8	[a]n=6, [b]n=5, [c]n=4

(4) PD

1) パート 1 での PD

免疫グロブリン濃度

血清中 IgG 濃度を指標にニポカリマブの薬力学活性を評価し，その他の免疫グロブリン濃度も測定した。データは濃度で示し，各被験者の投与前ベースライン値で正規化したところ，投与後のベースラインからの IgG 変化率は用量依存的に低下し，ニポカリマブ投与後約 7～15 日に最大の変化率を示した。IgG は，ニポカリマブ低用量投与時ではおおむね投与後 6 週でベースライン値まで回復する傾向（ベースラインから 20%未満の減少）が認められたが，高用量（1200 mg 静脈内投与並びにシリンジポンプによる 1875 及び 3750 mg 皮下投与）時では投与後 6 週の時点ではベースライン値までの完全な回復は認められなかった。IgG サブクラスでも同様の用量依存的な低下及び経時的変化が認められた。ニポカリマブは，IgA，IgE 及び IgM の血清中濃度に顕著な影響を及ぼさなかった。

総 IgG 濃度の平均%CFB は，ニポカリマブ投与群ではコホート（用量）及び投与経路に応じて約-83～17.9%の範囲の値を示し，一方プラセボ群では約-7.15～6.71%であった。平均%CFB は皮下投与及び静脈内投与ともに用量の増大とともに変化率は増大し，コホート 8 の Day 15（投与後 336 時間）で最大の変化率（-83%）を示した（表 2.7.6.8-3）。IgG 濃度は，ニポカリマブを 150～600 mg で皮下投与又は静脈内投与したコホートでは Day 29 までにベースライン値まで回復した。

表 2.7.6.8-3 ニポカリマブを皮下投与及び静脈内投与したときの
IgG のベースラインからの平均変化率（%CFB）
（PD データ解析対象集団：パート 1，80202135EDI1001 試験）

Cohort	Cohort 1 150 mg SC	Cohort 2 300 mg SC	Cohort 3 600 mg SC	Cohort 4 1200 mg SC	Cohort 5 300 mg IV	Cohort 6 1200 mg IV	Cohort 7 1875 mg SC via Syringe Pump	Cohort 8 3750 mg SC via Syringe Pump
Max %CFB	-21.8%	-36.6%	-48.8%	-54.3%	-36.3%	-72%	-69.5%	-83%
Max %CFB observed on [Day (h)]	Day 7 (144 h)	Day 6 (120 h)	Day 8 (168 h)	Day 11 (240 h)	Day 6 (120h)	Day 8 (168 h)	Day 11 (240 h)	Day 15 (336 h)
%CFB at EOS (Day 43)	17.9%	-7.36%	-0.41%	-19.6%	-1.82%	-27.1%	-23.5%	-36.7%

血清アルブミン値

血清アルブミンの平均%CFB は，ニポカリマブ投与群ではコホート全体で約-12.7～11.2%及びプラセボ群では約-3.29～4.19%であった。血清アルブミン値の平均%CFB が最も低下（-12.7%）したのはコホート 8（3750 mg，シリンジポンプによる皮下投与）の Day 15（投与後 336 時間）であった。その他のコホートでは，血清アルブミンへの顕著な影響は認められなかった。

RO

RO は，非占有受容体の割合を表し（ベースライン時を 100%とする），%CFB で示した。完全 RO は，受容体への非占有率が 10%未満又は占有率が 90%超に相当するとした。全てのコホートで速やかな RO が認められ，コホート 1（150 mg 皮下投与），コホート 2（300 mg 皮下投与）及びコホート 3（600 mg 皮下投与）の 3 コホートを除く全てのコホートで完全 RO が認められた。完全 RO の持続時間は用量依存的であり，RO は見かけ上短時間で最大値からベースライン値まで回復した。

RO の平均%CFB は（ベースラインからの非占有受容体の平均減少率）は，ニポカリマブ投与後の経時推移においてコホート全体で約-95.6～21.4%の範囲の値を示したが，プラセボ群では約-9.95～4.86%であった。

RO の%CFB は，コホート 4 からコホート 8（1200 mg 以上の静脈内投与若しくは皮下投与又は 300 mg の静脈内投与）では-90%を超える変化率を示し，コホート 6（1200 mg 静脈内投与）の Day 3（投与後 48 時間）で最大の変化率（-95.6%）を示した。%CFB は用量依存的であり，ニポカリマブの投与後 4～36 日でベースライン値まで回復した（表 2.7.6.8-4）。

表 2.7.6.8-4 ニポカリマブを皮下投与及び静脈内投与したときの
RO のベースラインからの平均変化率（%CFB）の要約
（PD データ解析対象集団：パート 1，80202135EDI1001 試験）

Cohort	Cohort 1 150 mg SC	Cohort 2 300 mg SC	Cohort 3 600 mg SC	Cohort 4 1200 mg SC	Cohort 5 300 mg IV	Cohort 6 1200 mg IV	Cohort 7 1875 mg SC via Syringe Pump	Cohort 8 3750 mg SC via Syringe Pump
Max %CFB	-21.4%	-78.3%	-89.2%	-95.4%	-95.2%	-95.6%	-94.9%	-93.4%

Cohort	Cohort 1 150 mg SC	Cohort 2 300 mg SC	Cohort 3 600 mg SC	Cohort 4 1200 mg SC	Cohort 5 300 mg IV	Cohort 6 1200 mg IV	Cohort 7 1875 mg SC via Syringe Pump	Cohort 8 3750 mg SC via Syringe Pump
Max %CFB observed on [Day (h)]	Day 2 (36 h)	Day 2 (36 h)	Day 2 (36 h)	Day 4 (72 h)	Day 2 (24 h)	Day 3 (48h)	Day 6 (120 h)	Day 11 (240 h)
Time point when %CFB first return to baseline*	Day 4 (72 h)	Day 7 (144 h)	Day 11 (240 h)	Day 36 (840 h)	Day 6 (120 h)	Day 11 (240 h)	Day 15 (336 h)	Day 36 (840 h)

*Return to baseline defined as less than -10% reduction from baseline

2) パート 2 での PD

免疫グロブリン濃度

血清中 IgG 濃度を指標にニポカリマブの薬力学活性を評価し，その他の免疫グロブリン濃度も測定した。データは濃度で示し，各被験者の投与前ベースライン値で正規化したところ，定常状態でのベースラインからの平均 IgG 変化率はニポカリマブ 810 mg を週 1 回皮下投与及び 1200 mg を 2 週に 1 回皮下投与のいずれにおいても約-80%であった。IgG は，ニポカリマブの最終投与後 6 週でベースライン値の約 80%まで回復した。全ての IgG サブクラスで，総 IgG と同様の定常状態での低下及び経時変化を示した。ニポカリマブは，IgA，IgE 及び IgM の血清中濃度に顕著な影響を及ぼさなかった。

総 IgG 濃度の平均%CFB は，ニポカリマブ投与群ではコホート 1 及びコホート 2 で約-81.5～7.00%の範囲の値を示したが，プラセボ群では約-9.03～21.5%であった。総 IgG 濃度の最大変化率は，コホート 1 では Day 26（投与後 600 時間）に-78.2%，コホート 2 では Day 50（投与後 1176 時間）に-81.5%であった。IgG 濃度は，コホート 1 の EOS（Day 64）で-14.7%まで回復したが，コホート 2 の EOS（Day 85）では-21.7%までの回復であった（表 2.7.6.8-5）。

表 2.7.6.8-5 ニポカリマブを皮下投与したときの IgG のベースラインからの平均変化率（%CFB）（PD データ解析対象集団：パート 2，80202135EDI1001 試験）

Cohort	Cohort 1 (810 mg QW) SC	Cohort 2 (1200 mg Q2W) SC
Max %CFB	-78.2%	-81.5%
Max %CFB observed on [Day (h)]	Day 26 (600 h)	Day 50 (1176 h)
%CFB at EOS	-14.7% (Day 64)	-21.7% (Day 85)

血清アルブミン値

血清アルブミンの平均%CFB は，ニポカリマブ投与群ではコホート 1 で約-14.7～8.22%及びコホート 2 で-8.46～6.53%，並びにプラセボ群では約-2.4～5.06%であり，ニポカリマブによる血清アルブミンへの顕著な影響は認められなかった。

RO

RO の平均%CFB の経時推移においては，コホート 1 で約-93～0.066%及びコホート 2 で約-91.9～13.6%，並びにプラセボ群では約-3.9～5.10%の範囲の値を示した。

コホート 1（810 mg を週 1 回皮下投与）

RO の平均%CFB は，ニポカリマブ投与直後に完全 RO 又はそれに近い値に達した後に低下し始め，投与後 2 日（投与後 24 時間）及び 23 日（投与後 528 時間）でそれぞれ-86.4 及び-90.8%であった。トラフ時（投与後約 7 日）では約-60%であり，Day 7（投与後 144 時間），Day 22（投与後 504 時間）及び Day 29（投与後 672 時間）の RO は，それぞれ約-57，-66.5 及び-65.5%であった。RO は Day 64（投与後 1512 時間，EOS）でベースライン（0.066%）まで回復した。

コホート 2（1200 mg を 2 週に 1 回皮下投与）

RO の平均%CFB は，ニポカリマブ投与直後に完全 RO 又はそれに近い値に達した後に低下し始め，投与 2 日目（投与後 24 時間）で-91.5%及び 44 日目（投与後 1032 時間）で-89.3%であった。RO はトラフ時（投与後約 14 日）でベースライン値又はそれに近い値となり，Day 15（投与後 336 時間），Day 29（投与後 672 時間），Day 43（1008 時間）及び Day 57（投与後 1344 時間）では，それぞれ約-1.8，13.6，10.0 及び-0.785%であった。RO は Day 64（投与後 1512 時間）及び EOS 時でベースライン値を維持した。

(5) 免疫原性の評価

パート 1 全体でニポカリマブが投与され，適切な検体が得られた 49 例のうち，30 例（61.22%）で抗ニポカリマブ抗体が検出された。抗体価の範囲は 1:10～1:2560 であった。

パート 2 全体でニポカリマブが投与され，適切な検体が得られた 20 例のうち，15 例（75.00%）で抗ニポカリマブ抗体が検出された。抗体価の範囲は 1:10～1:640 であった。

2.7.6.8.3 結論

PK

- ニポカリマブを静脈内投与又は皮下投与したときの固定用量レジメンの PK を本治験で初めて検討した。皮下投与時のバイオアベイラビリティを，モデリングアプローチにより約 70%と推定した。ニポカリマブは非線形の PK であり TMDD を示すと考えられた。
- 単回投与コホート（パート 1）での平均最終相 $t_{1/2}$ は，静脈内投与コホートでは約 7～8 時間であったが，皮下投与コホートでは用量依存的で 15～30 時間であった。皮下投与後の吸収には平均 96 時間を要した。
- 反復皮下投与コホート（パート 2）でのニポカリマブの AUC 及び C_{max} の累積係数は，コホート 1（810 mg を週 1 回投与）で約 6，コホート 2（1200 mg を 2 週に 1 回投与）で約 2 であった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は，単回投与時と反復投与時で同様であった。

PD

- 免疫グロブリン（パート 1）：総 IgG の平均%CFB から，ニポカリマブは総 IgG を用量依存的に低下し，シリンジポンプで 3750 mg を皮下投与したとき（コホート 8）に最大の変化率を示した。IgG サブクラスでも同様の用量依存的な低下及び経時的変化が認められた。
- 免疫グロブリン（パート 2）：定常状態での総 IgG の平均%CFB は，ニポカリマブ 810 mg を週 1 回皮下投与又は 1200 mg を 2 週に 1 回皮下投与したときのいずれも約-80%であっ

た。全ての IgG サブクラスの定常状態で，総 IgG と同様の低下及び経時的変化が認められた。

- 免疫グロブリン（パート 1 及びパート 2）：ニポカリマブは，IgA，IgE 及び IgM の血清中濃度に顕著な影響を及ぼさなかった。
- 血清アルブミン（パート 1 及びパート 2）：ニポカリマブは，本治験で検討した用量及び投与経路では，血清アルブミン濃度に顕著な影響を及ぼさなかった。
- RO（パート 1）：全てのコホートで速やかな RO が認められ，完全 RO（受容体への非占有率が 10%未満又は占有率が 90%超に相当）は皮下投与時で 1200 mg 以上及び静脈内投与時で 300 mg 以上の用量で認められた。完全 RO の持続時間は用量依存的であった。
- RO（パート 2）：RO はニポカリマブの投与後速やかに認められ，全てのコホートで完全 RO を示した。

<u>免疫原性の評価</u>

- 単回投与コホート（パート 1）でニポカリマブが投与され，適切な検体が得られた 49 例のうち，30 例（61.22%）で抗ニポカリマブ抗体が検出された。抗体価の範囲は 1:10～1:2560 であった。
- 反復皮下投与コホート（パート 2）でニポカリマブが投与され，適切な検体が得られた 20 例のうち，15 例（75.00%）で抗ニポカリマブ抗体が検出された。抗体価の範囲は 1:10～1:640 であった。

<u>安全性</u>

- ニポカリマブを単回及び反復漸増皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であり，ニポカリマブに関連する安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.9　海外臨床第 1 相試験（80202135EDI1009 試験，参考資料：5.3.4.1.3）

2.7.6.9.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，ワクチン反応に及ぼすニポカリマブの影響を評価するランダム化非盲検試験

(2) 治験実施医療機関

1 施設（欧州）

(3) 治験実施期間

2023 年 4 月 12 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2023 年 10 月 4 日（主要解析における最後の患者の最終評価日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	**主要評価項目**
・ 健康被験者を対象に Week 4 で，Tdap ワクチン接種の抗体反応に及ぼすニポカリマブ投与の影響を評価する。	・ Week 4（ワクチン接種後）に抗 TT IgG 抗体陽性を示した被験者の割合。 抗 TT IgG 抗体陽性を以下のとおり定義する。 ・抗 TT IgG 濃度がワクチン接種前に 0.16 IU/mL 未満で，ワクチン接種後に 0.16 IU/mL 以上。 又は ・抗 TT IgG 濃度がワクチン接種前に 0.16 IU/mL 以上で，ワクチン接種後にワクチン接種前の 2 倍以上に上昇。
副次目的	**副次評価項目**
・ 健康被験者を対象に Week 16 までに，Tdap ワクチン接種の抗体反応に及ぼすニポカリマブ投与の影響を評価する。	・ ベースラインから Week 16（ワクチン接種後）までに抗 TT IgG 抗体陽性を示した被験者の割合。
・ 健康被験者を対象に，PPSV®23 ワクチン接種の抗体反応に及ぼすニポカリマブ投与の影響を評価する。	・ Week 16（ワクチン接種後）までの抗 PCP IgG 濃度のベースラインからの変化量の経時的変化。
・ 健康被験者を対象に，ワクチン接種後のニポカリマブ投与の安全性及び忍容性を評価する。	・ Week 16 までに有害事象及び重篤な有害事象が報告された被験者の割合。 ・ Week 16 までに特に注目すべき有害事象が報告された被験者の割合。
・ 健康被験者を対象に，ワクチン接種後のニポカリマブの血清中 PK 及び免疫原性を評価する。	・ ニポカリマブ投与前及び投与後の血清中ニポカリマブ濃度の経時的変化。 ・ Week 16 までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合。
・ 健康被験者を対象として，IgG 濃度に及ぼすニポカリマブ投与の PD の影響を評価する。	・ Week 16 までの IgG，IgG1，IgG2，IgG3，及び IgG4 の血清中濃度の経時的変化。

探索的目的	探索的評価項目
· 健康被験者を対象に，Tdap ワクチンと PPSV®23 ワクチンを併用接種したときのワクチン特異的 IgG 濃度に及ぼすニポカリマブ投与の影響を評価する。	· Week 16（ワクチン接種後）までに抗 TT IgG 濃度が 0.16 IU/mL 以上に到達した被験者の割合の経時的変化。 · Week 16（ワクチン接種後）までに抗 PCP IgG 抗体が陽性を示した被験者の割合の経時的変化。 · 抗 PCP IgG 濃度がベースラインの 2 倍以上に上昇した被験者の割合。

(6) 試験方法

本治験は，単一施設で実施したランダム化，非盲検，並行群間比較，介入試験であり，Tdap ワクチン及び PPSV®23 ワクチンに対する液性免疫応答の程度及び動態に及ぼすニポカリマブ投与の影響を評価した。

実薬群では，Week 0 にニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量を投与し，Day 3 に Tdap 及び PPSV®23 ワクチンを接種し，Week 2 及び Week 4 にニポカリマブ 15 mg/kg を投与した。対照群では，Day 3 に Tdap と PPSV®23 ワクチンを接種した。

被験者の安全性，忍容性，PK，PD 及び免疫原性を，Week 16 まで追跡調査した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：組入れ被験者数約 30 例（実薬群及び対照群各約 15 例）

解析時：

ランダム化解析対象集団 32 例（実薬群 17 例，対照群 15 例）

評価可能集団 31 例（実薬群 16 例，対照群 15 例）

完了被験者解析対象集団 29 例（実薬群 15 例，対照群 14 例）

安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団 31 例（実薬群 16 例，対照群 15 例）

PK 解析対象集団及び免疫原性解析対象集団 16 例（実薬群 16 例）

(8) 診断及び主な組入れ基準

過去 5 年以内に破傷風ワクチン（Tdap，Td）の接種を受けておらず，過去 10 年以内に肺炎球菌ワクチン（Prevnar 7，13，20，PPSV®23）の接種を受けていない，18～65 歳の健康な男女を組み入れることとした。

(9) 被験薬・対照薬の用量及び投与方法

実薬群では，Week 0 にニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量を静脈内投与し，Day 3 に Tdap 及び PPSV®23 ワクチンを筋肉内接種し，Week 2 及び Week 4 にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与した。

対照群では，Day 3 に Tdap 及び PPSV®23 ワクチンを筋肉内接種した。

(10)試験期間

スクリーニング期間 4 週間及び EOS を含む各被験者の試験期間は約 20 週間であった。

(11)統計手法

正式な統計学的仮説検定を計画しなかった。正式な仮説ではないが，対照群及び実薬群のいずれも健康被験者で抗 TT IgG 抗体陽性が認められる可能性があると想定した。統計解析は投与群別に実施した。連続変数は記述統計量（平均値，中央値，標準偏差，最小値，最大値等）を用いて要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。

1) 被験者数の決定

先に実施された試験（64232025ARA1001 試験）で，JNJ-64232025（免疫細胞活性及び機能の抑制作用を有する）投与後及び Tdap ワクチン接種後の抗 TT 抗体の抗体価が防御抗体レベルであった被験者の割合は 55%であった。試験期間中にワクチン接種する被験者は健康被験者であることから，対照群のレスポンダーの割合を 90%と仮定した。レスポンダーの割合が 1 つの群で 54%，もう 1 つの群で 90%と仮定すると，レスポンダーの割合の差（36%）の 95%信頼区間は，各群 13 例の場合に Wilson スコア検定（PASS 15 version 15 ソフトウェアを使用）で 1～62%となる。10%の脱落率を考慮して各群約 15 例の組入れを計画した。

本治験の被験者数は，同様な試験デザインと一致し，健康被験者を対象としたワクチン反応に及ぼすニポカリマブ投与の影響を記述的に評価するのに適切と判断した。さらにこの被験者数でニポカリマブの PK の評価が可能と判断した。

2) 主要解析（抗ワクチン抗体の解析）

主要評価項目は，Week 4（ワクチン接種後）に抗 TT IgG 抗体が陽性を示した被験者の割合とした。主要評価項目の解析は，評価可能集団及び完了被験者解析対象集団を対象に行った。

評価可能集団は，ワクチン接種を含む治験薬の部分的又は完全な投与（対照群ではワクチン接種のみ）を受けた被験者で，ワクチン抗体検出用の適切な検体が得られた全ての被験者を含めた。完了被験者解析対象集団は，ワクチン接種を含む完全な投与レジメンの治験薬の投与（対照群ではワクチン接種のみ）を受けた全ての被験者を含めた。

主要評価項目について，実薬群と対照群の差及び 95%信頼区間を要約した。カイ二乗検定を用いて，両側有意水準 0.05 で，Wilson スコア法に基づく信頼間隔により主要評価項目の実薬群と対照群との比較を行った。

3) 安全性

安全性解析対象集団を対象に，ニポカリマブの安全性及び曝露状況を解析した。安全性解析対象集団は，ランダムに割り付けられた被験者のうち，治験薬の部分的又は完全な投与を 1 回以上受けた被験者，又はワクチン接種を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。

治験薬投与後に発現した全ての有害事象をそれぞれ MedDRA Version 26.0 でコード化し，SOC 及び PT 別に要約した。

4) PK

PK 解析対象集団を対象に，血清中ニポカリマブ濃度の経時的推移を記述統計量及び図を用いて要約した。PK 解析対象集団は，ランダムに割り付けられた被験者のうち，ニポカリマブの完全な投与を 1 回以上受け，PK 解析用の評価可能な投与後の血液検体が 1 つ以上得られた全ての被験者を含めた。

5) PD

PD 解析対象集団及び完了被験者解析対象集団を対象に，IgG 及び IgG サブクラス濃度の変化量及び変化率%の経時的推移を投与群別に要約した。PD 解析対象集団は，治験薬の部分的又は完全な投与を 1 回以上受け，評価可能な投与後の PD 測定値が 1 つ以上得られた全ての被験者を含めた。

6) 免疫原性

免疫原性解析対象集団及び完了被験者解析対象集団を対象に，抗ニポカリマブ抗体の発現割合及び抗体価を被験者数及びその割合を用いて要約した。免疫原性解析対象集団は，ランダムに割り付けられた被験者のうち，ニポカリマブの部分的又は完全な投与を 1 回以上受けた被験者で，抗ニポカリマブ抗体解析用の適切な検体が得られた（ニポカリマブ初回投与後の評価可能な検体を 1 つ以上有する）全ての被験者を含めた。

抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者については一覧を作成し，抗ニポカリマブ抗体の最高抗体価を要約した。

2.7.6.9.2 結果

(1) 被験者の内訳

健康被験者 32 例を実薬投与又は対照投与にランダムに割り付けた（実薬群 17 例，対照群 15 例）。実薬群に割り付けられた被験者のうち，16 例がニポカリマブ投与を受けた。実薬群に割り付けられた 1 例（5.9%）は，投与開始前に被験者自身の都合により試験を中止した。治験実施計画書の規定に従って被験者を補充した。

ランダムに割り付けられた被験者のうち，本治験を完了した被験者数は，全体で 31 例（96.9%），実薬群で 16 例（94.1%），対照群で 15 例（100.0%）であった。

(2) 人口統計学的特性及び他のベースライン特性

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。ランダムに割り付けられた被験者のうち，男性と女性の割合は同じであり（50.0%），全ての被験者が白人（100.0%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（100.0%）であった。年齢の中央値（範囲）は 55.0（23～63）歳であった。BMI の中央値（範囲）は 26.15（21.2～30.2） kg/m^2 であった。

(3) 曝露

Day 3 に，全ての被験者に PPSV®23 ワクチンの単回接種（0.5 mL）と Tdap ワクチンの単回接種（0.5 mL）を行った。実薬群に割り付けられた 16 例のうち 15 例がニポカリマブの投与を計画とおりに完了した（Day 1 にニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量を静脈内投与，Day 17 及び 31 にニポカリマブ 15 mg/kg を静脈内投与）。

(4) 主要解析（抗ワクチン抗体の解析）

バイオマーカー解析は評価可能集団 31 例（実薬群 16 例，対照群 15 例）を対象に実施した。さらに，完了被験者解析対象集団 29 例（実薬群 15 例，対照群 14 例）を対象に解析を実施した。Week 4 に抗 TT IgG 抗体が陽性を示した被験者の割合は，対照群に比べて実薬群で低かった（実薬群 18.8%，対照群 53.3%）。Week 16 に抗 TT IgG 抗体が陽性を示した被験者の割合は，実

薬群と対照群で同程度であった（実薬群 43.8%，対照群 33.3%）。投与期間中の抗 PCP IgG 濃度は，対照群に比べて実薬群で数値的に低かったが，Week 16 のベースラインからの上昇量の中央値は実薬群と対照群で同程度であった。全ての被験者で，Week 16（ワクチン接種後）まで抗 TT IgG 濃度が 0.16 IU/mL 以上を維持した。Week 16（ワクチン接種後）までに抗 PCP IgG 濃度が 50 mg/L 以上に到達した被験者の割合は，実薬群と対照群で同程度であった。全ての被験者で，Week 16 に抗 PCP IgG 濃度がベースラインの 2 倍以上に上昇し，実薬群と対照群の間に差は認められなかった。

(5) 安全性

・ 有害事象の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。有害事象は実薬群で 11 例（68.8%），対照群の 5 例（33.3%）で報告された。重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は実薬群で 1 例報告された。報告された有害事象は全て軽度又は中等度と判定され，重度の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.9-1 有害事象の概要（安全性解析対象集団，80202135EDI1009 試験）

	Tdap+PPSV®23	Nipocalimab+Tdap+PPSV®23
Analysis set: Safety	15	16
Subjects with 1 or more:		
TEAEs	5 (33.3%)	11 (68.8%)
TEAEs Related to Nipocalimab	Not applicable	9 (56.3%)
TEAEs Related to Tdap	1 (6.7%)	4 (25.0%)
TEAEs Related to PPSV®23	2 (13.3%)	3 (18.8%)
TEAE by Maximum Severity		
Mild	3 (20.0%)	7 (43.8%)
Moderate	2 (13.3%)	4 (25.0%)
Severe	0	0
Persistent TEAEs[a]	0	1 (6.3%)
Serious TEAEs	0	0
TEAEs leading to death[b]	0	0
TEAEs leading to termination of study agent	0	1 (6.3%)
TEAEs leading to termination of study	0	0

Key: TEAE = Treatment emergent adverse event.
[a] If at End of Study Visit the outcome of an adverse event is Not Resolved/Not Recovered or Resolving/Recovering, and the adverse event is ongoing then the adverse event is persistent.
[b] TEAEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Percentages are calculated with corresponding safety count in the respective treatment as denominator.
[tsfae01.rtf] [PROD/jnj-80202135/edi1009/dbr_csr/re_csr/tsfae01.sas] 07DEC2023, 17:02

・ 治験薬と関連ありと判断された有害事象が 9 例（56.3%）に報告された。2 例以上で発現したニポカリマブと関連ありと判断された有害事象は，上咽頭炎（3 例，18.8%）であった。また，有害事象発現被験者数が実薬群で対照群と比較して 3 例以上多かった事象は上咽頭

炎のみであった。有害事象が報告された合計被験者数は対照群に比べて実薬群で多かったが，上咽頭炎を除き，PT 別の有害事象発現被験者数は同程度であった。

- 感染症は実薬群で 6 例（37.5%），対照群で 3 例（20.0%）に報告された。COVID-19（対照群 1 例）及び上咽頭炎（実薬群 2 例）が中等度であったが，大部分の感染症は軽度であった。実薬群の感染症はいずれも IgG 濃度が 3～6 g/L のときに発現したが，軽度の上咽頭炎 1 件のみ IgG 濃度が 1～3 g/L 未満のときに発現した。上咽頭炎は最も高頻度に発現した感染症であり，実薬群で 4 例，対照群で 1 例に報告された。感染症が報告された被験者数の合計は対照群に比べて実薬群で多かったが，上咽頭炎を除き，PT 別の感染症が報告された被験者数は同程度であった。
- ニポカリマブの注入に伴う反応が実薬群で 2 例に報告された。注入に伴う反応は，いずれも軽度と判断され，発現から 2 分～1 時間以内に処置なく消失し，投与中断又は投与速度の調節は不要であった。
- 軽度又は中等度の注射部位反応の有害事象が実薬群で 3 例，対照群で 3 例に報告された。注射部位反応は，いずれもワクチン 2 回接種の安全性プロファイルと一致していた。
- 実薬群の 1 例は，斑状丘疹状皮疹の有害事象の発現後に治験薬の投与を中止した。試験の全期間を中止した被験者はいなかった。

(6) PK

PK 解析対象集団には，Tdap 及び PPSV®23 とともにニポカリマブの投与を 1 回以上受け，解析に十分な PK 検体が得られた実薬群の被験者 16 例を含めた。Tdap と PPSV®23 ワクチン接種のみを受けた対照群の被験者は PK 評価から除外した。

ニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量を静脈内投与後，Week 2 及び 4 にニポカリマブ 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与した。Day 1 の投与前，並びにニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量の静脈内投与 1，24（Day 2），48（Day 3）及び 72（Day 4）時間後に，血清中ニポカリマブ濃度測定用の検体を採取した。Week 2 及び 4 にニポカリマブ 15 mg/kg 静脈内投与前及び投与後の検体を採取した。Week 4 の最終投与後，Week 8 及び 16 に血清中ニポカリマブ検体を採取した。血清中ニポカリマブ濃度（中央値）の推移を図 2.7.6.9-1 に示す。

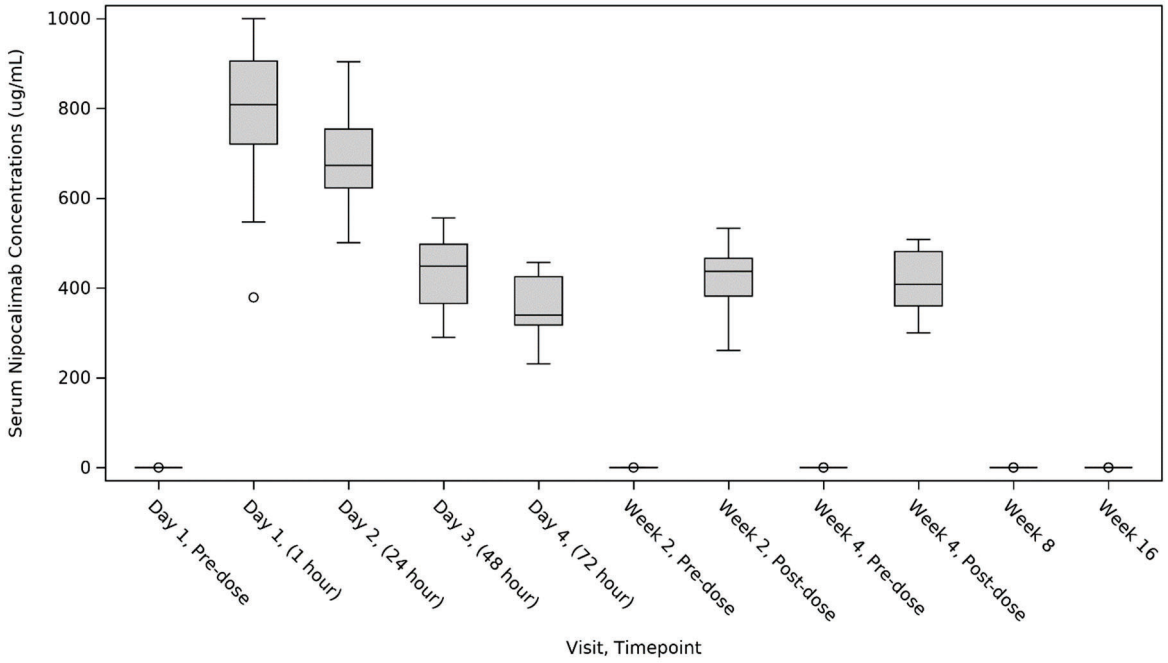


図 2.7.6.9-1 血清中ニポカリマブ濃度（μg/mL）［中央値（±IQ）］ー時間推移のボックスプロット（PK 解析対象集団，80202135EDI1009 試験）

Note: Nipocalimab dose regimen: 30 mg/kg IV on Day 1 followed by 15 mg/kg IV on Week 2 and Week 4.
Note: Day 3 samples were taken 2 hours prior to Tdap and PPSV®23 administration.
[gpkconc01.rtf] [PROD/jnj-80202135/edi1009/dbr_csr/re_csr/gpkconc01.sas] 11DEC2023, 15:42

(7) PD

PD バイオマーカー解析用の検体を全被験者から採取した。IgG，IgA 及び IgM の血清中濃度を測定し，ニポカリマブの PD 作用を評価した。完了被験者解析対象集団を対象とした Week 4 の IgG 濃度のベースラインからの変化率（投与前の最小値）の中央値は，実薬群では-65.9%（低下），対照群では 8.2%（上昇）であった。PD 解析対象集団を対象とした Week 4 の IgG 濃度のベースラインからの変化率（投与前の最小値）の中央値は，実薬群では-65.4%（低下），対照群では 8.5%（上昇）であった。IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）濃度は IgG 濃度と同様の動態を示した。

(8) 免疫原性

16 例中 1 例（6.3%）で抗ニポカリマブ抗体が陽性であり，最高抗体価は 1:40 であった。

2.7.6.9.3 結論

- 本治験では，T 細胞依存性ワクチン（Tdap）及び T 細胞非依存性ワクチン（PPSV®23）の両方を用いて，ワクチンに対する IgG 反応の程度及び動態に及ぼすニポカリマブの影響を評価した。
- Week 4 の抗 TT 及び抗 PCP 特異的 IgG 反応は，対照群に比べて実薬群で数値的に低かったが，その差は Week 8 には小さくなり，Week 16 までに同程度のレベルに達した。
- 全ての被験者で，抗 TT IgG 濃度は試験期間をとおして防御閾値を上回っていた。

・ 同様に，実薬群及び対照群とも，抗 PCP IgG 濃度は試験期間をとおして閾値の 50 mg/L を超えた値を維持し，ベースラインの 2 倍以上に上昇した。

以上から，T 細胞依存性及び T 細胞非依存性ワクチンに対する適切な反応の発現に対して，ニポカリマブ投与は影響を及ぼさないことが示唆された。

・ ニポカリマブはその作用機序と一致して，ニポカリマブ投与時に Week 8 まで血清中 IgG 濃度が低下した。

・ 血清中 IgM 及び IgA 濃度は，ニポカリマブによる影響を受けなかった。

・ ニポカリマブは非線形の PK を示し，2 週間の投与間隔終了時の濃度は定量限界未満であった。

・ 16 例中 1 例（6.3%）で抗ニポカリマブ抗体が陽性となり，抗体価は 1:40 であった。抗ニポカリマブ抗体は陽性であったが，抗体価が低いことを考慮すると PK へ及ぼす影響はないと判断された。本被験者に注入に伴う反応は報告されなかった。

・ ニポカリマブと Tdap 及び PPSV®23 の併用投与の安全性及び忍容性は良好であった。

・ 報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象又は新たな安全性シグナルは認められなかった。

・ 有害事象が報告された被験者数は対照群（5 例，33.3%）に比べて実薬群（11 例，68.8%）で多かったが，PT 別の有害事象発現被験者数は，上咽頭炎を除き，両群で同程度であった。

・ 感染症の発現割合及び重症度に投与群間で顕著な不均衡はなく，実薬群ではほとんどの感染症は IgG 濃度が 3～6 g/L のときに発現し，1 例（軽度の上咽頭炎）のみ IgG 濃度が 1～3 g/L 未満のときに発現した。IgG 濃度が 1 g/L 未満の被験者はいなかった。

・ 2 例にニポカリマブに対する注入に伴う反応が発現したが，重症度はいずれも軽度であり，投与中断や投与速度の調節を必要とすることなく，発現から 1 時間以内に処置なく消失した。

・ 注射部位反応は対応するワクチンの添付文書の情報と一致しており，実薬群と対照群の間に差は認められなかった。

2.7.6.10　海外臨床第 2 相試験（MOM-M281-004 試験，参考資料：5.3.5.1.1）

2.7.6.10.1　計画

(1) 治験の標題

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

(2) 治験実施医療機関

米国（14 施設），カナダ（5 施設），ドイツ（4 施設），イタリア（2 施設），ポーランド（3 施設），スペイン（7 施設），ベルギー（1 施設），英国（2 施設）

(3) 治験実施期間

2018 年 12 月 18 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 6 月 25 日（最後の被験者の最終観察日）

(4) 開発の相

第 2 相

(5) 目的及び評価項目

1) 目的

a) 主要目的

- 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。
- 継続中の標準治療に対して効果不十分な gMG 患者を対象に，ニポカリマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

b) 副次目的

- QMG スコア及び MG-QoL15r スコアの変化量を指標としてニポカリマブの有効性を評価する。
- ニポカリマブの PK を評価する。
- 血清中総 IgG 濃度に及ぼす影響を指標としてニポカリマブの PD 活性を評価する。

c) 探索的目的

- IgG1，IgG2，IgG3，IgG4，IgA，IgM 及び IgE の血清中濃度に及ぼす影響を指標としてニポカリマブの PD 活性を評価する。
- gMG に関連する病原性自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）の血清中濃度に及ぼす影響を指標としてニポカリマブの PD 活性を評価する。
- gMG に関連する病原性自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）とそれらの疾患修飾の可能性及び臨床状態との関連性を検討する。

- gMG 患者を対象として抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体の発現を測定することによりニポカリマブの免疫原性を評価する。
- レスキュー治療の実施，奏効までの時間，奏効期間及び MG の増悪回数など（ただし，これらに限定されない）の探索的有効性評価項目を指標として，gMG 患者でのニポカリマブの治療効果を評価する。
- 抗 AChR 抗体陽性の被験者のみを対象として，ニポカリマブを投与したときの MG-ADL スコアの変化量と抗 AChR 抗体価の変化との関連性を評価する。

2) 評価項目

- 有効性については，治験実施計画書に規定した時点で，トレーニングを受けた医療従事者が MG-ADL，QMG，MG-QoL15r，MGFA 臨床分類及び MGFA-PIS の特定項目の順に評価した。
- 安全性については，有害事象及び重篤な有害事象の収集，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査を含む），バイタルサイン，身体検査，心電図所見及び C-SSRS により評価した。
- CTCAE Version 5.0 で Grade 3 以上の重度の感染症及び低アルブミン血症を特に注目すべき有害事象と定義した。
- 血液検体を採取し，血清中ニポカリマブ濃度及び PD 指標（血清中総 IgG 濃度，抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の抗体価）を測定した。探索的 PD 解析では，IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4），IgA，IgM 及び IgE の血清中濃度の変化を評価した。追加の血液検体を採取し，gMG に関連する病原性自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）の特性を探索した。適宜，抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体を評価した。

(6) 試験方法，被験薬・対照薬の用量及び投与方法

本治験は，ニポカリマブを静脈内点滴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して評価する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。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（各群約 12 例）のいずれかに 1:1:1:1:1 の比で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 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。

- 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

投与期間中，被験者はベースライン（Day 1）から 8 週間，2 週に 1 回来院し，治験薬（プラセボ又はニポカリマブ）を投与され，安全性，有効性，PK，PD 及び免疫原性の評価を受けた。割り付けられた治療及び投与レジメンに関する試験の盲検性を維持するため，全ての被験者にプラセボ又はニポカリマブのいずれかを 2 週に 1 回，合計 5 回静脈内投与した。各投与の開始前及び投与後の治験実施計画書の治験評価スケジュールに規定された時点に PK 評価用検体を採取し，バイタルサイン及び心電図を測定した。最初の 3 回の投与までは投与直後の安全性を観察した。最初の 3 回の投与で治験薬投与と関連性のある臨床的に重要な有害事象が認められなかった場合，以降投与直後の安全性の観察を実施しないこととした。最終投与は Day 57 の来院時に行うこととした。追跡調査期間（最終投与後 8 週間）中，全ての被験者は Day 85 及び 113 に来院し，期待されるニポカリマブの長期効果を明らかにするために必要な追加の安全性，有効性，PK，PD 及び免疫原性の評価を行うこととした。また，血清中のバイオマーカーを探索的に評価した。COVID-19 パンデミックのため，2020 年春に治験が中断され，2020 年 4 月 17 日に治験薬の投与が中止された。一部の被験者は予定された投与を完了できず，一部の治験来院を完了しなかった。

Day 113 に治験を完了した被験者は，ニポカリマブを投与される別の非盲検継続投与試験（MOM-M281-005 試験）へ参加することを選択可能であった。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：組入れ被験者約 60 例（各群約 12 例）

解析時：ランダムに割り付けられ，治験薬が投与された被験者 68 例

各解析対象集団の被験者数を以下に示す。

	Placebo q2w	Nipocalimab					All Subjects
		5 mg/kg q4w	30 mg/kg q4w	60 mg/kg Single Dose	60 mg/kg q2w	Combined	
Randomized, n	14	14	13	13	14	54	68
Safety Population, n (%)[a]	14 (100)	14 (100)	13 (100)	13 (100)	14 (100)	54 (100)	68 (100)
ITT Population, n (%)[b]	14 (100)	14 (100)	13 (100)	13 (100)	14 (100)	54 (100)	68 (100)
mITT Population, n (%)[c]	13 (92.9)	14 (100)	13 (100)	13 (100)	14 (100)	54 (100)	67 (98.5)
PK Population, n (%)[d]	14 (100)	14 (100)	13 (100)	13 (100)	14 (100)	54 (100)	68 (100)
PP Population, n (%)[e]	13 (92.9)	13 (92.9)	10 (76.9)	12 (92.3)	13 (92.9)	48 (88.9)	61 (89.7)

a Safety Population included all subjects who received any amount of nipocalimab or placebo.
b Intent-to-Treat (ITT) Population included all randomized subjects.
c Modified Intent-to-Treat (mITT) Population included all randomized subjects who had at least 1 postbaseline efficacy assessment, and whose data were suitable for analysis (i.e., subject data from selected eCRFs had been entered and either source verified or remotely monitored).
d PK Population included all randomized subjects in the Safety Population with at least 1 evaluable serum concentration of nipocalimab.
e Per Protocol (PP) Population is a subset of the ITT Population and included subjects who completed the study with no major protocol deviations impacting safety, efficacy, or PD assessments.

(8) 診断及び主な組入れ基準

gMG の病歴及び gMG の臨床徴候又は症状を有し，gMG に関連する病原性自己抗体（抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体）の血清学的検査で陽性であることを確定診断された成人男女を組み入れることとした。スクリーニング時の MGFA 臨床分類はクラス II，III 又は IVa，スクリーニング時及びベースライン時の QMG スコアは 12 点以上，MG-ADL スコアは 4 点以上とした。スクリーニング時の血清中アルブミン値及び血清中カルシウム値は基準値範囲内であり，スクリーニン

グ時の血清中総 IgG 濃度は基準値下限以上（免疫調節薬が投与されている場合は基準値下限の75%以上）とした。

(9) 試験期間

各被験者の総参加期間は 20 週間であり，スクリーニング期間が最長 4 週間，投与期間が 8 週間，最終投与以降の追跡調査期間が 8 週間であった。

(10)統計手法

1) 被験者数の決定

計画した被験者数を 60 例（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付け），脱落率を 15%としたとき，有効性の主要評価項目の評価可能被験者数は約 50 例（各群 10 例）と考えられた。

2) 有効性

有効性解析対象集団はランダムに割り付けられた全ての被験者（ITT 集団）とした。主要評価項目は Day 57 におけるニポカリマブ群での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較することであり，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 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 スコア，投与群と週の交互作用及び自己抗体の種類を因子として，分散共分散構造を compound symmetry と仮定した。コルチコステロイドの用量，免疫抑制剤の使用，MG の診断からの期間等の共変量をモデルに追加し，様々な分散共分散構造を探索的に検討した。MMRM 解析では，第一種の過誤確率を 5%とした両側検定を用いた。

3) PK，PD 及び免疫原性

PK 解析対象集団は，安全性解析対象集団でランダムに割り付けられた全ての被験者のうち，評価可能な血清中ニポカリマブ濃度が 1 つ以上得られた全ての被験者とした。血清中ニポカリマブ濃度，PD パラメータ及び免疫原性の結果は，記述統計量を用いて要約した。選択した血清中バイオマーカーを分析し，臨床状態との関係を検討した。

4) 安全性

安全性解析対象集団は，ニポカリマブ又はプラセボを投与された全ての被験者とした。有害事象は MedDRA Version 21.1 を用いてコード化し，SOC 及び PT 別に集計表及び一覧表で示した。有害事象の重症度は，CTCAE Version 5.0 の基準を用いて治験担当医師が判定した。

2.7.6.10.2 結果

(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［併合ニポカリマブ群：52 例（96.3%），プラセボ群：13 例（92.9%）］。57 例（83.8%）が Day 57 までの投与を完了し［併合ニポカリマブ群：46 例（85.2%），プラセボ群：11 例（78.6%）］，11 例が治験薬の投与を中止した［併合ニポカリマブ群：8 例（14.8%），プ

ラセボ群：3 例（21.4%）］。投与中止の理由の内訳は，ニポカリマブ群では本治験と関連のない COVID-19 パンデミックによる試験の中断［7 例（13.0%）］及び治験実施計画書からの逸脱［1 例（1.9%）］，プラセボ群では有害事象［2 例（14.3%）］及び同意撤回［1 例（7.1%）］であった。

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT 集団の年齢の平均値（標準偏差）は 55.0（17.07）歳，中央値（範囲）は 58.0（24～83）歳であった。大多数は白人（92.6%）であり，非ヒスパニック系又は非ラテン系（85.3%）であった。女性の割合は 54.4%，男性の割合は 45.6%であった。

BMI の平均値は併合ニポカリマブ群で 31.3 kg/m^2，プラセボ群で 28.2 kg/m^2 であった。被験者の大部分が抗 AChR 抗体陽性であった（併合ニポカリマブ群：94.4%，プラセボ群：92.9%）。ベースラインの MG-ADL スコアの平均値の範囲は 7.3～8.1，QMG スコアの平均値の範囲は 15.9～17.6 であり，ニポカリマブ群とプラセボ群との間に顕著な差は認められなかった。

(3) 有効性

MG-ADL スコアは，プラセボ群を含む全ての投与群で経時的に減少した。有効性の主要評価項目である Day 57（最終投与前）における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）はニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群のいずれも-3.7 であり，最も大きく一貫した減少が認められた。しかし，ニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群とプラセボ群との最小二乗平均の差（-1.3）は統計学的に有意ではなかった。ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群でも，MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は Day 29（Week 4）に-3.9 まで大きく減少したが，Day 57 に-1.5 まで戻った。このことから，ニポカリマブの単回投与では，臨床的に意味のある効果は 1 カ月を超えて持続しない可能性が示された。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 スコアのベースラインからの変化量及び Day 57 におけるベースラインからの変化量の順位に統計学的に有意な線形傾向が認められた（p=0.0310 及び p=0.0042）。

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 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 2011）。連続 4 週以上，臨床的に意味のある MG-ADL スコアのベースラインから 2 点以上の改善を示すことを持続的な反応と定義した。Day 57 で持続的な反応を達成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一貫して高く，ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群及び 60 mg/kg q2w 群でプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0461 及び p=0.0183）。

Day 57 に MG-ADL 総スコアがベースラインから 2，3，4，5，6，7 又は 8 点以上改善した被験者の割合は，ニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群で最も高かったが，これらの群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

Day 85 及び 113 に，プラセボ群を含む全ての投与群で平均 MG-ADL 総スコアがベースラインから減少した。最も大きく一貫した減少はニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群で認められた。

試験に関連しない COVID-19 パンデミックの影響による QMG の欠測が 14 例で発生し，QMG 解析に影響した。QMG 総スコアは，プラセボ群を含む全ての投与群で治験薬投与後に経時的に

減少した。Day 57（最終投与前）における 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 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群で最も大きく減少した。しかし，Day 57 のニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群とプラセボ群との最小二乗平均の差（30 mg/kg q4w 群：-0.5，60 mg/kg q2w 群：-1.8）は，統計学的に有意ではなかった。ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群でも，QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は Day 15 に-4.1 で最大の減少を示し，Day 29（Week 4）まで大きく減少したが（-2.2），その後は増加に転じた。

Day 57 に QMG 総スコアがベースラインから 3，4，5，6，7 又は 8 点以上改善した被験者の割合は，ニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群で最も高かったが，これらの群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

Day 57 の最終投与後から Day 113 まで，平均 QMG 総スコアの減少はプラセボ群を含む全ての投与群で持続した。しかし，一貫した傾向又は用量比例的な傾向は認められなかった。

治験薬投与後に MG-QoL15r 総スコアは，プラセボを含む全ての投与群で経時的に減少した。Day 57（最終投与前）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。Day 57 のニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群とプラセボ群との最小二乗平均の差（-5.1）は統計学的に有意であったが（p=0.0054），ニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群とプラセボ群との最小二乗平均の差は統計学的に有意ではなかった。ニポカリマブ 60 mg/kg 単回群でも，平均 MG-QoL15r 総スコアは Day 29（Week 4）まで大きな減少が認められたが，その後は増加に転じた。

平均 MG-QoL15r 総スコアの経時的な減少は，プラセボを含む全ての投与群で Day 57 の最終投与後から Day 113 まで持続した。

Day 57 に MGFA 臨床分類が改善した被験者の割合は，ニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群及び 60 mg/kg q2w 群で最も高かったが，これらの群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

QMG の評価は一部，欠測していたが，事後解析の結果から，ベースラインの MG-ADL スコアと QMG スコアとの間に正の相関が認められ（p=0.0024），Day 57 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量と QMG スコアのベースラインからの変化量にも正の相関が認められた（p≤0.0001）。

抗ニポカリマブ抗体の有無は Day 113（Week 16）まで MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（中央値）に影響を及ぼさなかった。このことから，抗ニポカリマブ抗体の発現はニポカリマブの臨床的有効性の低下と関連しないことが示された。

(4) PK，PD 及び免疫原性

- 血清中ニポカリマブ濃度の平均値又は中央値は，投与終了時（すなわち，C_{eoi}）ではほぼ用量比例性を示したが，投与 2 週間後の投与前（すなわち，2 週に 1 回投与の場合は C_{trough}）では用量比例性を示さず，ニポカリマブの PK は非線形性を示した。
- ニポカリマブの C_{trough} の中央値は，ニポカリマブ 5 mg/kg q4w 群及び 30 mg/kg q4w 群では全ての時点で定量下限（0.15 μg/mL）未満であったが，ニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群では 4.01～36.33 μg/mL であった。

- 血清中ニポカリマブ濃度の経時的な蓄積は，いずれのニポカリマブ群でも認められなかった。
- 血清中総 IgG 濃度は用量依存的に低下した。IgG 濃度は初回投与 1 週間後に急速に低下した。IgG 濃度の最大（約 80%）かつ持続的な低下が，ニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群で認められた。
- 血清中総 IgG 濃度の低下と同様に，全ての IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）濃度の用量依存的な低下が全てのニポカリマブ群で認められた。
- 総 IgM，IgA 及び IgE 濃度の変化は，いずれのニポカリマブ群でも認められなかった。
- 総 IgG 濃度の低下と同様に，病原性自己抗体（binding 抗体，blocking 抗体及び modulating 抗体などの抗 AChR 抗体）の用量依存的な減少が全てのニポカリマブ群で認められた。
- ベースライン時に抗 MuSK 抗体が陽性であった被験者では，ニポカリマブ投与後に抗 MuSK 抗体の減少が認められた。
- Day 113（Week 16）までの抗ニポカリマブ抗体の総発現割合は併合ニポカリマブ群で 40.7%（22 例）であった。抗ニポカリマブ抗体の抗体価は低かった（いずれも最高抗体価は 1:16[1]以下であった）。
- 抗ニポカリマブ抗体陽性であった被験者 22 例中 8 例（36.4%）では，抗ニポカリマブ中和抗体が陽性であった。
- 血清中ニポカリマブ濃度（中央値）又は血清中 IgG 濃度（中央値）の経時的変化を抗ニポカリマブ抗体陽性被験者と抗ニポカリマブ抗体陰性被験者で比較（被験者間比較）した結果，抗ニポカリマブ抗体がニポカリマブの PK 又は IgG 濃度低下に及ぼす影響は認められなかった。

(5) 安全性

1) 全ての有害事象

有害事象は併合ニポカリマブ群で 54 例中 45 例（83.3%），プラセボ群で 14 例中 11 例（78.6%）に認められた。併合ニポカリマブ群の 5%以上の被験者に発現した有害事象（PT）は，下痢，頭痛及び上咽頭炎（各 6 例，11.1%），発疹（4 例，7.4%），並びに背部痛，浮動性めまい，高血圧，筋骨格痛及び末梢性浮腫（各 3 例，5.6%）であった。プラセボ群では，2 例（14.3%）に発現した MG の悪化又は増悪（PT：重症筋無力症）を除き，いずれの有害事象も 1 例（7.1%）のみで報告された。

2) Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は，ニポカリマブ群では報告されず，プラセボ群では 14 例中 4 例（28.6%）に計 6 件報告された。内訳は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラ

[1] 抗ニポカリマブ抗体にMRDを適用した結果（CSR Addendum 1），最高抗体価は1：480に修正された。

ギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例，虚血性脳卒中が 1 例，MG の増悪（PT：重症筋無力症）及び血圧上昇が 1 例，MG の悪化（PT：重症筋無力症）が 1 例であった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中に死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象は，ニポカリマブ 30 mg/kg q4w 群の 1 例（Grade 1 の筋骨格痛）及びプラセボ群の 2 例［Grade 3 の虚血性脳卒中及び Grade 3 の MG の悪化（PT：重症筋無力症）］で報告された。これらの有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連性なしと判断された。

4) 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は，ニポカリマブ群では報告されず，プラセボ群では 14 例中 2 例（14.3%）で報告された。内訳は，Grade 3 の筋無力症の増悪（PT：重症筋無力症）及び Grade 3 の MG の悪化（PT：重症筋無力症）が各 1 例であった。

5) 特に注目すべき有害事象

試験期間中に特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

6) 臨床的に注目すべき有害事象

a) 感染症

感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）の発現割合は併合ニポカリマブ群で 33.3%，プラセボ群で 21.4%であった。治療を必要とした感染症の発現割合は併合ニポカリマブ群で 18.5%，プラセボ群で 21.4%であった。報告された感染症はいずれも軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。重篤な感染症又は投与中止に至った感染症はなかった。報告された感染症の頻度，種類又は重症度と治験薬の種類（ニポカリマブ又はプラセボ）又はニポカリマブの投与量との間に明らかな関連性は認められなかった。併合ニポカリマブ群で最も多く報告された感染症（PT）は上咽頭炎（6 例，11.1%）であり，次いで帯状疱疹，インフルエンザ，上気道感染及び尿路感染（各 2 例，3.7%）であった。感染症の大部分は発現から約 3 週間以内に消失した。

b) 注入に伴う反応

注入に伴う反応（治験担当医師の判断に基づく）が 1 件以上報告された被験者の割合は併合ニポカリマブ群で 9.3%，プラセボ群で 0%であった。注入に伴う反応とニポカリマブの投与量との間に明らかな関連性は認められなかった。

注入に伴う反応はいずれも消失した。悪心，嘔吐及び頭痛は治験担当医師により治験薬と関連性ありと判断され，動悸及び血圧上昇は治験薬と関連性なしと判断された。

c) 浮腫又は腫脹

浮腫又は腫脹は，併合ニポカリマブ群では 6 例［Grade 1 の末梢性浮腫（3 例），Grade 2 の末梢腫脹（2 例），Grade 1 の皮膚腫脹（両側上肢の皮膚腫脹，1 例）］に報告されたが，プラセボ群では報告されなかった。試験完了時点で軽快していた Grade 2 の末梢腫脹（下肢腫脹）1 件を除き，浮腫又は腫脹はいずれも消失した。最高用量であるニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群 14 例中 4 例に Grade 1 又は 2 の浮腫又は腫脹が発現し，本 4 例には，Grade 1 のアルブミン減少も認められた。

7) その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目として，臨床検査値，バイタルサイン，身体検査，心電図及び C-SSRS の変動を評価した。高用量のニポカリマブ群で，アルブミン値（平均値）にベースラインからの軽微な減少が認められた。また，食後の総コレステロール値（平均値）にベースラインから最大 25%の増加が認められたが，この増加は無症候性で用量依存的かつ可逆的であった。これらの変動を除き，臨床検査値，バイタルサイン，身体検査，心電図及び C-SSRS の変動に好ましくない傾向は認められなかった。

(6) 試験の限界

本治験は，各投与群の被験者数が少なく，COVID-19 パンデミックにより試験が中断され，特に QMG 評価の欠測により解析結果に影響を及ぼした可能性がある。そのため，本治験の解釈に限界がある。

2.7.6.10.3 結論

- ニポカリマブを投与したときの MG に対する有効性（MG-ADL スコアのベースラインからの変化量）は用量依存的であり，有効性に関する母集団 PK/PD モデルから，IgG 濃度の低下に基づき MG に対する有効性が予測されることが裏付けられた。
- 全てのニポカリマブ投与群で，血清中総 IgG 濃度（平均値）の用量依存的な低下が認められた。
- ニポカリマブ 5 mg/kg を 4 週に 1 回投与，30 mg/kg を 4 週に 1 回投与，60 mg/kg を単回投与及び 60 mg/kg を 2 週に 1 回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 有効性，安全性及び忍容性の結果の包括的な解析，並びに用量-反応関係及び曝露-反応関係のモデリング解析の結果から，gMG の治療に対してニポカリマブの検証的試験を行うことは妥当と判断した。

2.7.6.10.4 CSR Addendum 1 に基づく結果

最初のデータベースロック（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後に実施した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（HDL のみ）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベースロック時の抗ニポカリマブ抗体の抗体価（MRD 適用），LDL，HDL 及びコレステロール，甲状腺パネル，抗横紋筋抗体，並びに補体タンパク（C3，C4，CH50，C1q 及び C3d）の解析結果を以下に示す。

(1) 結果

1) 有効性

抗ニポカリマブ抗体価に MRD を適用した結果，抗ニポカリマブ抗体の陽性／陰性別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は最初のデータベースロック時の結果と同じであった。

2) PK，PD 及び免疫原性

- 抗ニポカリマブ抗体価（neat）に MRD（×30）を適用した結果，抗ニポカリマブ抗体の最高抗体価が更新されたが，抗体価カテゴリー別の抗ニポカリマブ抗体の発現被験者数及び発現割合は最初のデータベースロック時の結果と同じであった。
- ベースラインの抗横紋筋抗体は，割り付けられた投与群又はベースラインの MG-ADL 総スコアにかかわらず，おおむね陰性であった。ただし，ベースラインの抗横紋筋抗体が陽性であった被験者 10 例で，ベースラインの MG-ADL スコアは 5 点以上であった。被験者ごとに評価した結果，いずれの投与群でも抗横紋筋抗体濃度の経時的変化に用量に依存した減少や傾向は認められなかった。
- 各投与群の被験者の大部分で，ベースラインの C3，C4 及び CH50 の濃度は正常範囲内であった。C3 のベースラインからの変化量（中央値）は，ニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群（Day 57 に最も改善）を除き，投与群間で同様でありほぼ変化はなかった。
- 被験者の大部分で，ベースラインの C1q 結合免疫複合体濃度が 1.2 μg Eq/mL 未満（陰性）及び C3d 結合免疫複合体濃度が 0.4 μg Eq/mL 未満（正常）であった。少数の被験者から得られた C1q 結合免疫複合体濃度に一貫した傾向は認められなかった。
- 検討したニポカリマブの全ての用量及び投与頻度で，ニポカリマブ投与により IgG 濃度が低下した。ニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群では，Day 57 に IgG 濃度の低下が維持されていたが，Day 113 に IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度はベースライン値まで回復した。

3) 安全性

- ニポカリマブ投与時に食後の総コレステロール，LDLc 及び HDL の平均値は増加したが，この増加は無症候性で用量依存的かつ可逆的であった。最高用量のニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群で，総コレステロール／HDL 比及び LDLc/HDL 比のベースラインからの最大変化率はそれぞれ 5%以下及び 12%未満であった。
- T3 値（中央値）のベースラインからの変化量は，ニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群で，プラセボ群及びその他のニポカリマブの用量群と比べて一貫して大きく減少し，TSH 値（中央値）のベースラインからの変化量は，ニポカリマブ 60 mg/kg q2w 群で，プラセボ群と比べて一貫して増加した。T4 値（中央値）のベースラインからの変化量は，わずか又はなしであった。

(2) 結論

更新された抗ニポカリマブ抗体の抗体価及び脂質プロファイル［コレステロール，HDL 及び LDLc］の結果から導かれた結論は変わらなかった。

2.7.6.10.5　Addendum 2 に基づく結果

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に追加でデータベースロックを行い，第 3 相試験で使用予定であった分析法と同様の方法で，PK（血清中ニポカリマブ濃度），抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体の再分析を行った。結果を以下に示す。

(1) 結果

特異的かつ感度の高い ECLIA 法を用いて得られた血清中ニポカリマブ濃度は，従来の ELISA 法を用いて得られた結果と比べて数値的に高かった。しかし，ニポカリマブの PK が非線形性を示すという結論は変わらなかった。

抗ニポカリマブ抗体の発現割合は，従来の ECLIA 法（40.7%）と比べて新規の感度が高い薬剤耐性 ECLIA 法（46.3%）でやや高かった。しかし，抗ニポカリマブ抗体の抗体価は低く（最高抗体価は 1:80 以下），抗ニポカリマブ抗体の発現がニポカリマブの PK，PD（IgG），有効性（MG-ADL スコア）及び安全性（注入に伴う反応）に及ぼす影響は認められなかった。

(2) 結論

PK，抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体について，本治験で保存した血清検体を新たな生体試料分析法を用いて再分析した結果，元の分析結果から導き出される結論と一貫していた。

2.7.6.10.6 参考文献

Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, MG Composite and MG-QoL15 Study Group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.

2.7.6.11　国際共同臨床第 3 相試験（MOM-M281-011 試験，評価資料：5.3.5.1.2）

2.7.6.11.1　計画

(1) 治験の標題

成人の gMG 患者を対象にニポカリマブの有効性，安全性，PK 及び PD を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

(2) 治験実施医療機関

計 81 施設，オーストラリア（1 施設），ベルギー（5 施設），カナダ（3 施設），中国（10 施設），チェコ共和国（3 施設），デンマーク（1 施設），フランス（3 施設），ドイツ（2 施設），イタリア（5 施設），メキシコ（2 施設），日本（14 施設），ポーランド（5 施設），韓国（3 施設），スペイン（7 施設），スウェーデン（2 施設），台湾（2 施設），米国（13 施設）

(3) 治験実施期間

2021 年 7 月 15 日（最初の被験者のスクリーニング日）～継続中

データカットオフ日：2023 年 11 月 17 日

(4) 開発の相

第 3 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ MG-ADL 総スコアを指標として，ニポカリマブの有効性をプラセボと比較する。	・ 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	主たる副次評価項目
・ QMG 総スコアを指標として，ニポカリマブの有効性をプラセボと比較する。	・ 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 総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 総スコアを指標として，ニポカリマブの負荷用量で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 総スコアを指標として，ニポカリマブの治療効果の持続性をプラセボと比較する。	・ 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 総スコアを指標として，ベースラインから 50%以上の症状改善を達成した被験者の割合をニポカリマブとプラセボで比較する。	・ 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

(6) 試験方法，被験薬・対照薬の用量及び投与方法

本治験は，gMG 患者を対象にニポカリマブの有効性，安全性，PK 及び PD を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験として，欧州，アジア，ラテンアメリカ及び北米の複数の施設で実施された。被験者を 1:1 の比でニポカリマブ群（初回投与は 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標準治療に加えてニポカリマブ又はプラセボを 2 週に 1 回静脈内投与した。

二重盲検期を完了した被験者は OLE 期に移行した。COVID-19 の影響で第 2 相試験（MOM-M281-004 試験又は MOM-M281-005 試験）の投与を中止した被験者は，MOM-M281-011 試験の OLE 期に組み入れることを可とした。OLE 期に組み入れられた全ての被験者は，OLE 期の Day 1 からニポカリマブ 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：血清自己抗体陽性の被験者 150 例（各群約 75 例）及び血清自己抗体陰性の被験者約 40 例

本治験に組み入れられた全被験者のうち，主要有効性解析対象集団に血清自己抗体（抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体又は抗 LRP4 抗体）陽性の被験者 150 例を組み入れることとした。さらに，血清自己抗体陰性の被験者約 40 例を組み入れ，血清自己抗体陰性の部分集団で，ニポカリマブの安全性及び有効性を評価することとした。

解析時：ランダムに割り付けられた被験者 199 例（二重盲検期のプラセボ群：99 例，ニポカリマブ群：100 例）

各解析対象集団の被験者数を以下に示す。

	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%)

(8) 診断及び主な組入れ基準

MGFA 臨床分類がクラス IIa/b，IIIa/b 又は IVa/b を満たし，安定した治療で MG が十分にコントロールされていない（又は不耐容若しくは有効性欠如のために MG の治療を中止した），成人の gMG 患者（18 歳以上）を組み入れることとした。スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコアは 6 点以上とした。

(9) 試験期間

スクリーニング期間を 4 週間，二重盲検期を 24 週間とした。その後に OLE 期を設けた。

(10)統計手法

1) 被験者数の決定

Week 24 の脱落率を 20%と仮定したとき，MG-ADL 総スコアに関する臨床試験シミュレーションで得られた群間差（1.7 以上）及び標準偏差（約 3）の推定値に基づく標準化効果量 0.57 を両

側有意水準 0.05 で検出するための検出力が 90%以上となるには，血清自己抗体陽性被験者数を各群 75 例とする必要があった。さらに，血清自己抗体陰性被験者も含めることとした。

2) 有効性

二重盲検期の有効性の評価項目の Estimand を以下に示す。中間事象としては，いずれの Estimand でもレスキュー薬使用開始以外の理由による治験薬のみの投与中止，レスキュー薬使用開始以外の理由による MG に対する背景治療薬及び治験薬両方の投与中止，レスキュー薬使用開始による治験薬のみの投与中止，レスキュー薬使用開始による MG に対する背景治療薬及び治験薬両方の投与中止，MG に対する背景治療薬の変更を定義した。

Estimand	解析対象集団	中間事象の取扱い	欠測・未測定値の取扱い	感度分析
米国/ROW の主要 Estimand	主要有効性解析対象集団（ランダムに割り付けられ，治験薬を投与された血清自己抗体陽性の被験者）	採用：中間事象前の観測値 除外：中間事象後の観測値は欠測とみなす	補完しない。MMRM により Missing at Random を想定する。	デルタ補正での多重補完を用いた Tipping point 解析
EU の主要 Estimand	主要有効性解析対象集団	中間事象がレスキュー治療の開始ではない又は中間事象が何らかの理由による gMG 治療の変更である場合 採用：中間事象前又は後の観測値 除外：なし	Copy Reference 法による多重補完	Jump to Reference 法による多重補完
		中間事象がレスキュー治療の開始である場合 採用：中間事象前の観測値 除外：中間事象後の観測値は欠測とみなす		
日本の主要 Estimand 1	主要有効性解析対象集団	採用：中間事象前の観測値 除外：中間事象後の観測値は欠測とみなす	補完しない。MMRM により Missing at Random を想定する。	デルタ補正での多重補完を用いた Tipping point 解析
日本の主要 Estimand 2	抗 AChR 陽性の有効性解析対象集団			
日本の主要 Estimand 3	最大の解析対象集団［ランダムに割り付けられ，治験薬を投与された被験者（血清自己抗体陽性及び陰性の被験者を含む）］			

上記の各 Estimand について，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，地域，週，及び投与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。ベースライン値は，スクリーニング時及び Day 1 の評価の算術平均値と定義した。無構造の分散共分散行列を用

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。

Week 22，23 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を，MG-ADL 総スコアの平均変化量と同じ方法で解析した。主たる副次評価項目である MG-ADL 総スコアのレスポンダー解析を，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。

米国及び ROW 並びに 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 1 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。5 つの主たる副次評価項目を逐次解析した。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。有効性の主要評価項目が統計学的に有意であった場合，上記の目的及び評価項目の表に記載した順序で主たる副次評価項目を評価した。

日本では，3 種類の統計学的仮説からなる 2 つの主要評価項目ファミリーを検定した。治験実施計画書の規定に従って治療を実施した場合，有効性の主要評価項目の 3 つの仮説で第 1 種の過誤は制御された。ファミリー1 は，血清自己抗体陽性被験者での Week 24 における MG-ADL 総スコアに基づく有効性及び抗 AChR 抗体陽性被験者での Week 24 における MG-ADL 総スコアに基づく有効性であった。ファミリー2 は，血清自己抗体陽性被験者及び陰性被験者での Week 24 における MG-ADL 総スコアに基づく有効性であった。シリアルゲートキーピング法で，2 つのファミリーの第 1 種の過誤を両側有意水準 0.05 で制御した。

3）PK

PK 解析対象集団は，二重盲検期又は OLE 期にニポカリマブを 1 回以上投与完了し，PK 評価可能なニポカリマブ投与後の血液検体が得られた全ての被験者とした。プラセボ／ニポカリマブ群，ニポカリマブ／ニポカリマブ群及び OLE 期のニポカリマブ群別に，ニポカリマブの PK データを要約した。血清中ニポカリマブ濃度を規定された時点別に記述統計量を用いて要約した。ベースラインの体重，年齢，自己抗体の状態（陽性又は陰性），特異的自己抗体の状態（抗 AChR 抗体陽性，抗 MuSK 抗体陽性，抗 LRP4 抗体陽性，陰性），性別，抗ニポカリマブ抗体の状態（陽性又は陰性）別に要約した。また，血清中ニポカリマブ濃度の中央値（±IQ 範囲）の経時変化を図示した。

4）PD

PD 解析対象集団は，二重盲検期又は OLE 期にニポカリマブ又はプラセボを 1 回以上投与し（部分的な投与を含む），PD 評価可能な投与後の血液検体が得られた全ての被験者とした。IgG，各 IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4），IgA，IgM 及び IgE の血清中濃度，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を規定された時点別に記述統計量を用いて要約した。IgG 及び各 IgG サブクラスの血清中濃度については，ベースラインからの変化量の中央値（±IQ 範囲）及びベースラインからの変化率も図示した。IgG と同様に，抗 AChR 抗体（結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体）について，血清中濃度，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を規定された時点別に記述統計量を用いて要約した。また，ベー

スラインからの変化率の中央値（±IQ 範囲）の経時変化を図示した。抗 MuSK 抗体及び抗 LRP4 抗体についても，ベースライン時に該当する自己抗体陽性被験者が 10 例以上の場合，同様の解析を実施することとした。

5) 免疫原性

免疫原性解析対象集団は，二重盲検期又は OLE 期にニポカリマブを 1 回以上投与し（部分的な投与を含む），抗ニポカリマブ抗体を評価可能な投与後の血清検体が得られた全ての被験者とした。抗ニポカリマブ抗体の発現割合及び抗体価を要約した。解析には，二重盲検期又は OLE 期（安全性の追跡調査来院を含む）の全ての免疫原性評価検体の採取時点で得られたデータを含めた。二重盲検期のプラセボ群のデータは除外した。

6) 安全性

安全性解析対象集団は，二重盲検期又は OLE 期のいずれかでニポカリマブ又はプラセボを 1 回以上投与された（部分的な投与を含む）全ての被験者とした。有害事象は MedDRA Version 26.1 を用いてコード化した。二重盲検期又は OLE 期ごとに，ニポカリマブ投与後に発現した有害事象，重篤な有害事象（治験薬と関連のある重篤な有害事象），治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象，重症度別の有害事象，治験薬との因果関係別の有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床的に重要な有害事象について要約した。特に注目すべき有害事象は，重度又は抗感染症薬の静脈内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は，注入に伴う反応，注入部位反応，日和見感染，過敏症反応の可能性，アナフィラキシー反応又は血清病様反応，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 とした。臨床検査については，評価時点別の記述統計量，ベースラインからの変化量，シフトテーブル及び顕著な異常値の発現割合を要約した。C-SSRS，バイタルサイン及び心電図については，記述的に要約した。

2.7.6.11.2　結果

(1) 被験者の内訳

ランダムに割り付けられた 199 例のうち，196 例がニポカリマブ又はプラセボを投与され，169 例（ニポカリマブ群 87 例，プラセボ群 82 例）が二重盲検期を完了した。27 例（ニポカリマブ群 11 例，プラセボ群 16 例）が投与を中止した。最も多い中止理由は，有害事象［ニポカリマブ群 4/98 例（4.1%），プラセボ群 7/98 例（7.1%）］であった。195 例が OLE 期に移行し，そのうち 176 例が二重盲検期，19 例が第 2 相試験からの移行であった。29 例（14.9%）が OLE 期の投与を中止し，最も多い中止理由は有効性欠如（10 例，5.1%）であった。

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

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（60.1%）及び白人（62.7%）であった。

主要有効性解析対象集団のベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた。MG-ADL 総スコアのベースラインの平均値（標準偏差）は 9.2（2.38），QMG 総スコアの平均値（標準偏差）は 15.4（4.85）であった。主要有効性解析対象集団の全被験者が治験実施計画書に

従い血清自己抗体陽性であり，被験者の割合は抗 AChR 抗体陽性が 87.6%，抗 MuSK 抗体陽性が 10.5%，抗 LRP4 抗体陽性が 2.0%であった。MGFA 臨床分類に基づく MG の重症度は，クラス I が 0.7%，IIa が 11.1%，IIb が 13.7%，IIIa が 41.2%，IIIb が 20.9%，IVa が 8.5%，IVb が 3.9%であった。MG の罹患期間の中央値は 6.0 年であった。ほとんどの被験者は安定した gMG 治療を受けており，その多くは抗コリンエステラーゼ薬単独（ニポカリマブ群 23.4%，プラセボ群 14.5%），抗コリンエステラーゼ薬とコルチコステロイドの併用（ニポカリマブ群 20.8%，プラセボ群 26.3%）又は抗コリンエステラーゼ薬，コルチコステロイド及び 1 種類の免疫抑制剤の併用（ニポカリマブ群 29.9%，プラセボ群 34.2%）であった。

(3) 有効性

標準治療に加えてニポカリマブを投与したとき，本治験の主要目的は達成された。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はニポカリマブ群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した。主要評価項目の結果を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 主要評価項目

	Estimand	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD+ 15 mg/kg q2w	Between-group difference (95% CI)	P-value
		LS Mean (SE)			
Average change from baseline in the MG-ADL total score over Weeks 22, 23, and 24	US/ROW/ Japan Estimand 1	-3.25 (0.335)	-4.70 (0.329)	-1.45 (-2.38, -0.52)	0.002
	EU	-3.29 (0.333)	-4.68 (0.324)	-1.39 (-2.31, -0.47)	0.003
	Japan Estimand 2	-3.44 (0.338)	-4.95 (0.351)	-1.51 (-2.48, -0.54)	0.003
	Estimand 3	-3.28 (0.302)	-4.45 (0.301)	-1.17 (-2.01, -0.33)	0.007

有効性の主たる副次目的の検証的解析では，Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量，並びに Week 22，23 及び 24 における 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に優れていた。Week 1 又は 2 のレスポンダー（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と定義）の割合に統計学的に有意な群間差は認められなかった。そのため，事前に規定した検定手順に従って，その後の主たる副次評価項目を正式に検定することはできなかった。しかし，残りの 2 つの評価項目でレスポンダー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（表 2.7.6.11-2）。日本での Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量に関する 3 つの Estimand での結果は，米国及び ROW 並びに EU で認められた結果と同様であり，プラセボ群と比較してニポカリマブ群で改善が認められた。

表 2.7.6.11-2 主たる副次評価項目（固定順序法を適用）

Key Secondary Endpoint	Estimand	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD+ 15 mg/kg q2w	Between-group difference (95% CI)	P-value[a]
Change from baseline in QMG total score over Weeks 22 and 24, LS mean (SE)	US/ ROW	-2.05 (0.499)	-4.86 (0.504)	-2.81 (-4.22, -1.41)	<0.001
	EU	-1.90 (0.491)	-4.77 (0.488)	-2.87 (-4.23, -1.50)	<0.001
Average change in MG-ADL over Weeks 22, 23, and 24 is at least a 2-point improvement, % of participants[b]		52.6%	68.8%	16.2 (0.9, 31.5)	0.021
At least 2-point improvement in MG-ADL total score at Week 1 and/or Week 2, % of participants[b]		53.9%	62.3%	8.4 (-7.2, 24.0)	0.234
At least 2-point improvement in MG-ADL total score at Week 4 through Week 24, with no more than 2 non-consecutive excursions from Week 6 to 23, % of participants[b]		26.3%	55.8%	29.5 (14.7, 44.4)	NA
Average change in MG-ADL over Weeks 22, 23, and 24 is at least 50% improvement, % of participants[b]		25.0%	46.8%	21.8 (7.0, 36.6)	NA

a: NA: Test not performed because a preceding comparison was not statistically significant at 2-sided alpha=0.05.
b: The estimands for the MG-ADL key secondary endpoints are applicable for all regions.

(4) PK

二重盲検期のニポカリマブ群で，定常状態における投与終了後の血清中ニポカリマブ濃度（C_{eoi}）の中央値は 421.5～449.0 μg/mL の範囲であった。定常状態における投与前の血清中ニポカリマブ濃度（C_{trough}）の中央値は全て定量下限未満（0.01 μg/mL 未満）であった。血清中ニポカリマブ濃度の経時的な蓄積は認められなかった。

(5) PD

- ニポカリマブ群で，IgG 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。二重盲検期の 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，ニポカリマブ群で-68.8（-75.3，-62.2）%，プラセボ群で-0.4（-5.0，5.4）%であった。IgG 濃度の低下率が大きい被験者ほど MG-ADL 総スコアの減少量が大きい傾向がみられた。
- 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 及び IgG4）の濃度も急速かつ持続的な低下が認められた。二重盲検期の Week 24 における IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 濃度のベースラインからの変化率（投与前の値）の中央値はニポカリマブ群でそれぞれ-67.5，-69.1，-57.1 及び-54.5%，プラセボ群でそれぞれ-1.8，0.5，2.4 及び-1.8%であった。

・ ニポカリマブ群のうち，ベースライン時に抗 AChR 自己抗体が陽性であった被験者で，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が認められた。二重盲検期の Week 24 における抗 AChR 結合型抗体価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，ニポカリマブ群で-65.1（-78.7，-38.4）%，プラセボ群で-10.1（-26.0，5.8）%であった。抗 AChR 結合型抗体価がより低下した被験者ほど，MG-ADL 総スコアの減少量が大きい傾向がみられた。

・ ニポカリマブ群のうち，ベースライン時に抗 MuSK 自己抗体が陽性であった被験者で，抗 MuSK 結合型抗体価の低下が認められた。二重盲検期の Week 24 における抗 MuSK 結合型抗体価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，ニポカリマブ群で-38.8（-49.4，4.0）%，プラセボ群で-4.4（-23.2，-3.9）%であった。

・ 二重盲検期の Week 2～24 まで，ニポカリマブ群及びプラセボ群の IgM，IgA 及び IgE 濃度に変化は認められなかった。

(6) 免疫原性

・ 免疫原性評価用にニポカリマブ群 97 例の被験者から投与後の血清検体が 1 つ以上得られた。分析には特異的かつ高感度の薬剤耐性 ECLIA 法を用いた。Week 24 の二重盲検期終了までに抗ニポカリマブ抗体が陽性の被験者の割合は 49.5%（48 例）であった。大部分の被験者（95.8%）で最高抗体価は 1:80 以下であり，抗体価は低かった。

・ 抗ニポカリマブ抗体が陽性の被験者 48 例中 17 例は，中和抗体も陽性であった。中和抗体はニポカリマブ群 97 例中 17 例（17.5%）に発現した。

・ 抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の有無が，ニポカリマブの PK，PD（IgG 及び抗 AChR 結合型抗体の濃度低下）及び有効性（MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）プロファイルに及ぼす影響は認められなかった。

・ 抗ニポカリマブ抗体又は中和抗体の発現は，注入に伴う反応及び注入部位反応の発現に関連しないと考えられた。

(7) 曝露

二重盲検期及び OLE 期を通して，ニポカリマブの投与期間の中央値（範囲）は 44.1（0～116）週間であり，これは 193.2 人年に相当する。データカットオフ時点で，ニポカリマブの総曝露期間は，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。

(8) 安全性

1) 二重盲検期

二重盲検期の有害事象の発現割合は，プラセボ群（82.7%）とニポカリマブ群（81.6%）で同程度であった。二重盲検期に 5%以上の被験者で報告された有害事象は以下のとおりであった。

・ ニポカリマブ群：頭痛，重症筋無力症，筋痙縮，COVID-19，末梢性浮腫，上咽頭炎，背部痛，発熱，咳嗽，下痢，上気道感染，尿路感染，浮動性めまい，悪心，四肢痛及び不眠症

・ プラセボ群：頭痛，重症筋無力症，COVID-19，上咽頭炎，上気道感染，背部痛及び関節痛

多く報告された有害事象の発現割合は投与群間で同程度であったが，尿路感染，浮動性めまい，下痢，悪心，筋痙縮，末梢性浮腫，発熱，咳嗽及び不眠症は，プラセボ群と比べてニポカリマブ群で多く（発現割合が 5%超かつプラセボ群の 2 倍以上）報告された。関節痛はニポカリマブ群と比べてプラセボ群で多く（発現割合が 5%超かつニポカリマブ群の 2 倍以上）報告された。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

死亡は，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 2 例（心停止及び心筋梗塞が各 1 例）報告された。ニポカリマブ群の 1 例で認められた重症筋無力症クリーゼは，治験薬との関連はなかった。重篤な有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群で 9.2%，プラセボ群で 14.3%であった。主な重篤な有害事象は，ニポカリマブ群では重症筋無力症（3.1%）及び肺炎（2.0%），プラセボ群では重症筋無力症（4.1%）及び重症筋無力症クリーゼ（2.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ニポカリマブ群（5.1%）とプラセボ群（7.1%）で同程度であった。特に注目すべき有害事象のうち，感染症（重度又は抗感染症薬の静脈内投与又は手術若しくは侵襲的介入を必要とする）の発現割合は低く，低アルブミン血症（20 g/L 未満）を発現した被験者はいなかった。

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。血小板減少症の既往歴があるニポカリマブ群の 1 例が，血小板減少症のため二重盲検期に投与及び試験を中止した。その他の臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。治験実施計画書の Hy's law 基準に該当する肝機能異常は認められなかった。

脂質増加に関連する有害事象の発現割合は両投与群で低く，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。ニポカリマブ群で Week 24 における空腹時 LDL 値の平均変化率は 8.3%であり（プラセボ群では-3.0%），HDL 値も同様に増加したが，総コレステロール／HDL 比に顕著な変化は認められなかった。総コレステロール／HDL 比の平均値は二重盲検期を通して 4 未満であった。

バイタルサインについて，臨床的に意味のある変化は認められなかった。MACE はニポカリマブ群で報告されなかったが，プラセボ群では 3 件報告された。

臨床的に重要な心電図異常は認められず，ベースライン後の QTcB 又は QTcF が 450 msec を超えた被験者の割合は低く，60 msec を超える変化を示した被験者はいなかった。

自殺念慮及び自殺行動の評価では，ベースラインからの変化に傾向は認められなかった。プラセボ群 1 例が高度の自殺企図及び中等度の自殺念慮のため入院したが，いずれの事象も消失した。

2) OLE 期

OLE 期の有害事象の発現割合（158/195 例，81.0%）は，二重盲検期と同程度であった。多く報告された有害事象は，二重盲検期に報告された有害事象とおおむね同様であった。重篤な有害事象は 33 例（16.9%），特に注目すべき有害事象は 8 例（4.1%），治験薬の投与中断に至った有害事象は 29 例（14.9%），治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（4.1%），試験中止に至っ

た有害事象は 8 例（4.1%）であり，これらの有害事象の発現割合は低かった。臨床的に重要な有害事象が 95 例（48.7%）に発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高齢被験者 3 例に MACE が 4 件報告された（心突然死が 2 例，不安定狭心症及び I 型心筋梗塞による非致死的入院が 1 例）。OLE 期中に 3 例が死亡した。死亡に至った有害事象の内訳は，血球貪食性リンパ組織球症，高血圧性心疾患及び心肺停止が各 1 例であった。このうち，血球貪食性リンパ組織球症は治験担当医師により治験薬との関連があると判断されたが，その他の事象は，治験薬との関連はないと判断された。OLE 期に新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.11.3　結論

ニポカリマブは成人 gMG 患者で臨床的有効性を示し，忍容性は良好であった。

(1) 二重盲検期

- ニポカリマブを 24 週間投与したとき，MG-ADL 総スコアはプラセボ投与と比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。
- 米国及び ROW，並びに EU 向けの解析では，多重性を調整したもとで副次評価項目の解析が実施され，以下の項目もプラセボ投与と比べてニポカリマブ投与で統計学的に有意な改善が認められた。
  - Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量
  - Week 22，23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのレスポンダー（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
- 投与開始 2 週間以内に奏効（MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善）が認められた被験者の割合は，ニポカリマブ群で 62.3%，プラセボ群で 53.9%であり，この差は統計学的に有意ではなかった。
- 正式な検定は行われなかったが，以下の項目について奏効が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 4～24 までの奏効（MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善）の持続
  - 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
- 部分集団解析の結果から，抗 AChR 抗体陽性被験者と抗 MuSK 抗体陽性被験者のいずれも一貫した有効性が示されたが，血清自己抗体陰性被験者では，Week 24 における MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量が，ニポカリマブ群とプラセボ群で同程度であった。
- その他の部分集団解析では，高齢者を除き，おおむねニポカリマブ群の方が優れた治療効果を示した。75 歳以上の部分集団では，より様々な反応が認められ，治療の群間差は小さかった。しかし，被験者数が少ないため，若年成人の部分集団での結果との間に差があるか否かを判断することはできない。

- ニポカリマブを静脈内投与したとき，投与前の IgG 濃度のベースラインからの変化率の中央値は-68.8%であった。Week 24 における IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 濃度にも，同様の低下が認められた。
- 病原性自己抗体価の低下も認められ，Week 24（投与前）における抗 AChR 結合型抗体価のベースラインからの変化率の中央値は-65.1%，Week 24（投与前）における抗 MuSK 結合型抗体価のベースラインからの変化率の中央値は-38.8%であった。
- 標準治療でコントロール不十分な gMG 患者にニポカリマブを投与したとき，忍容性は良好であり，良好な安全性プロファイルが認められた。ニポカリマブの投与により脂質増加がわずかに認められたが，臨床的意義は限定的であった。

(2) OLE 期

- 全投与群（プラセボ／ニポカリマブ群，ニポカリマブ／ニポカリマブ群及び OLE 期のニポカリマブ群）の血清自己抗体陽性被験者で，ベースラインから OLE 期まで MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が認められた。プラセボ／ニポカリマブ群及び OLE 期のニポカリマブ群でも，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。
- 全ての血清自己抗体陽性群で，MG-QoL15r，EQ-5D-5L，minimal symptom expression，及び Neuro-QoL-Fatigue の改善が認められた。
- 非盲検継続投与試験中に新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2.7.6.11.4　CSR Addendum 1 に基づく結果

新たなデータカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）までのデータを含む OLE 期の累積安全性を評価した。結果を以下に示す。

(1) 結果

最初のデータカットオフ時点（2023 年 11 月 17 日）から新たなデータカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）までに，OLE 期に新たな被験者は組み入れられなかった。OLE 期に組み入れられた 195 例中 36 例（18.5%）がニポカリマブの投与を中止し，159 例（81.5%）が継続中であった。

二重盲検期及び OLE 期を通して，ニポカリマブの投与期間の中央値（範囲）は 60.1（0～134）週間であった。これは 251.6 人年に相当し，最初のデータカットオフの結果と比べて 58.4 人年増加した。ニポカリマブの総曝露期間は，6 カ月以上が 178 例，12 カ月以上が 132 例，18 カ月以上が 76 例，24 カ月以上が 35 例であった。

OLE 期の有害事象の発現割合は 87.2%（170/195 例）であり，最初のデータカットオフ時点の結果［81.0%（158/195 例）］と同程度であった。曝露期間が長かったため，5%以上の被験者で報告された有害事象として，気管支炎，インフルエンザ，疲労，末梢性浮腫及び転倒が追加された。治験薬と関連があった有害事象の発現割合（35.9%）は，最初のデータカットオフ時点の結果（31.3%）と比べてわずかに高かった。最初のデータカットオフ時点から新たなデータカットオフ時点までに，1 例が心筋梗塞のため死亡したが，本事象と治験薬との関連はなかった。重篤

な有害事象の発現割合（21.0%）は，初回データカットオフの結果（16.9%）と比べて高かった。治験薬と関連があった重篤な有害事象は，最初のデータカットオフ時点から追加はなかった。

最初のデータカットオフ時点から新たなデータカットオフ時点までに，治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例に認められた。

なお，新たなデータカットオフ時点に基づく結果では，二重盲検期に 9 件の有害事象が追加され，PT が 2 件更新された。これらはいずれも非重篤の有害事象であり，高度の有害事象，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有害事象ではなかった。したがって，これらの有害事象の追加による安全性の結論への影響はなかった。

(2) 結論

成人の gMG 患者を対象にニポカリマブを投与したとき，忍容性及び安全性プロファイルは良好であり，OLE 期に新たな安全性シグナルは認められなかった。CSR Addendum 1 で示したデータカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）までの安全性データ（曝露期間は 58.4 人年増加）から得られた結論は，最初のデータカットオフ時点（2023 年 11 月 17 日）の安全性データから得られた結論と一貫していた。

2.7.6.11.5　全ての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象

表 2.7.6.11-3 治験薬との関連別の全ての有害事象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，MOM-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		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
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%)	36 (36.7%)	5 (5.1%)	42 (42.9%)	36 (36.7%)	6 (6.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2%)	10 (10.2%)	0	11 (11.2%)	11 (11.2%)	0
上咽頭炎	10 (10.2%)	10 (10.2%)	0	9 (9.2%)	8 (8.2%)	1 (1.0%)
上気道感染	8 (8.2%)	6 (6.1%)	2 (2.0%)	6 (6.1%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)
尿路感染	0	0	0	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0
肺炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)
気管支炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
コロナウイルス感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
胃腸炎	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
単純ヘルペス	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
帯状疱疹	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
咽頭炎	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
副鼻腔炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
耳感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
丹毒	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
インフルエンザ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
クレブシエラ感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
口腔ヘルペス	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
爪囲炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
歯髄炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
鼻炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
歯感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
急性副鼻腔炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
ボレリア感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
結膜炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
敗血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス性扁桃炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
神経系障害	33 (33.7%)	21 (21.4%)	12 (12.2%)	37 (37.8%)	24 (24.5%)	13 (13.3%)
頭痛	17 (17.3%)	6 (6.1%)	11 (11.2%)	14 (14.3%)	8 (8.2%)	6 (6.1%)
重症筋無力症	12 (12.2%)	12 (12.2%)	0	12 (12.2%)	11 (11.2%)	1 (1.0%)
浮動性めまい	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	5 (5.1%)	3 (3.1%)	2 (2.0%)
不随意性筋収縮	0	0	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)
感覚鈍麻	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)
錯感覚	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
振戦	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
動作時振戦	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
灼熱感	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
脳神経麻痺	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
頭部下垂症候群	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
嗅覚減退	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
片頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
重症筋無力症クリーゼ	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
坐骨神経痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
失神	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
中毒性脳症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
健忘	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
運動失調	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
平衡障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
脳出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
体位性めまい	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
構語障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
味覚不全	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
神経圧迫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
胃腸障害	14 (14.3%)	13 (13.3%)	1 (1.0%)	30 (30.6%)	24 (24.5%)	6 (6.1%)
下痢	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	7 (7.1%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)
悪心	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	4 (4.1%)
腹痛	0	0	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0
上腹部痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0
腹部不快感	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
齲歯	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
歯肉痛	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
歯痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
嘔吐	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
便秘	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
口内乾燥	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
鼓腸	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
食中毒	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
排便回数増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
歯肉腫脹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
舌炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
痔出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
嚥下痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
口腔障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
埋伏歯	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
慢性胃炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
便意切迫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
鼡径ヘルニア	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (20.4%)	19 (19.4%)	1 (1.0%)	27 (27.6%)	23 (23.5%)	4 (4.1%)
筋痙縮	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	12 (12.2%)	10 (10.2%)	2 (2.0%)
背部痛	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0	8 (8.2%)	7 (7.1%)	1 (1.0%)
四肢痛	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0
筋肉痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0
関節痛	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
筋拘縮	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
関節滲出液	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
関節腫脹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
頚部痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
顎痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腱痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋緊張	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋力低下	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
腱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (16.3%)	11 (11.2%)	5 (5.1%)	24 (24.5%)	14 (14.3%)	10 (10.2%)

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
末梢性浮腫	0	0	0	10 (10.2%)	4 (4.1%)	6 (6.1%)
発熱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	7 (7.1%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)
疲労	3 (3.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	4 (4.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)
医療機器関連合併症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
注入部位内出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
注入部位疼痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
倦怠感	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
疼痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
末梢腫脹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
適用部位内出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
無力症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
不快感	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
熱感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
注入部位溢出	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
異物感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
腫脹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
臨床検査	7 (7.1%)	5 (5.1%)	2 (2.0%)	16 (16.3%)	13 (13.3%)	3 (3.1%)
血圧上昇	0	0	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
好中球数増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
尿中蛋白陽性	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
白血球数増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
酸塩基平衡異常	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
皮膚生検	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
血中尿素増加	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
体重減少	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血中コレステロール増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
尿中血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
単球数減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
好中球数減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
血小板数減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
白血球数減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.2%)	8 (8.2%)	1 (1.0%)	14 (14.3%)	12 (12.2%)	2 (2.0%)
咳嗽	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	7 (7.1%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)
口腔咽頭痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)
発声障害	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
鼻漏	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
鼻出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
鼻閉	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
カタル	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
肺嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (13.3%)	8 (8.2%)	5 (5.1%)	13 (13.3%)	7 (7.1%)	6 (6.1%)
そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)
蕁麻疹	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
血管浮腫	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
湿疹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
紅斑	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
多汗症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
爪床出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
爪甲脱落症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
発疹	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
小水疱性皮疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
慢性色素性紫斑	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
汗疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
紫斑	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚灼熱感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (7.1%)	5 (5.1%)	2 (2.0%)	9 (9.2%)	9 (9.2%)	0
貧血	4 (4.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0
低色素性貧血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
白血球増加症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
リンパ球減少症	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
胸腺腫大	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
好中球減少症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
眼障害	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0	7 (7.1%)	7 (7.1%)	0
ドライアイ	0	0	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0
結膜出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
眼瞼痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
羞明	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
視力低下	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
動脈硬化性網膜症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
白内障	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
角膜びらん	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
眼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
霧視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
代謝および栄養障害	6 (6.1%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	6 (6.1%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)
高コレステロール血症	0	0	0	3 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)
脱水	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
高血糖	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
低カリウム血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
食欲減退	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
電解質失調	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
高脂血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
精神障害	10 (10.2%)	8 (8.2%)	2 (2.0%)	6 (6.1%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)
不眠症	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0
睡眠障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
感情障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
不安	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
全般性不安障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
リビドー亢進	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
悪夢	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
ストレス	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
自殺念慮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
自殺企図	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
心臓障害	7 (7.1%)	5 (5.1%)	2 (2.0%)	5 (5.1%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)
狭心症	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
心房細動	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
動悸	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
頻脈	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
第一度房室ブロック	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
心停止	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
心筋虚血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
血管障害	6 (6.1%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
高血圧	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
潮紅	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
血腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
蒼白	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
難聴	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
耳痛	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (13.3%)	13 (13.3%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
挫傷	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
熱射病	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
転倒	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
足骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚・皮下組織内異物	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
免疫反応	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
靭帯捻挫	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
肉離れ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
交通事故	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
瘢痕	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
創傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (4.1%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
腎症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
頻尿	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腎尿細管壊死	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
排尿困難	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
水腎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0

	Placebo			Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w		
		Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
水尿管症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
腎結石症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
蛋白尿	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
無月経	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
月経中間期出血	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
性器出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
前立腺腫大	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
食物アレルギー	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
アナフィラキシーショック	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腺癌	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
良性副甲状腺腫瘍	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
抜歯	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
内分泌障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
肝障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	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. The event experienced by the subject with the strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent 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 26.1.

[tsfae05d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final/re_csr1/programs/tsfae05d.r] 25MAR2024, 18:03

表 2.7.6.11-4 治験薬との関連別の全ての有害事象の発現例数及び発現割合：OLE 期（安全性解析対象集団，MOM-M281-011 試験，2024 年 3 月 31 日データカットオフ）

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
Analysis set: Safety (OL)	88			88			19			195		
Avg duration of follow-up (weeks)	53.78			53.25			98.57			57.90		
Avg exposure (number of administrations)	26.35			25.82			43.95			27.83		
Subjects with 1 or more AEs	77 (87.5%)			75 (85.2%)			18 (94.7%)			170 (87.2%)		
System organ class Preferred term												
感染症および寄生虫症	58 (65.9%)	46 (52.3%)	12 (13.6%)	57 (64.8%)	47 (53.4%)	10 (11.4%)	18 (94.7%)	14 (73.7%)	4 (21.1%)	133 (68.2%)	107 (54.9%)	26 (13.3%)
上気道感染	17 (19.3%)	14 (15.9%)	3 (3.4%)	17 (19.3%)	14 (15.9%)	3 (3.4%)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	39 (20.0%)	31 (15.9%)	8 (4.1%)
上咽頭炎	18 (20.5%)	17 (19.3%)	1 (1.1%)	13 (14.8%)	11 (12.5%)	2 (2.3%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	34 (17.4%)	31 (15.9%)	3 (1.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (10.2%)	9 (10.2%)	0	10 (11.4%)	10 (11.4%)	0	5 (26.3%)	5 (26.3%)	0	24 (12.3%)	24 (12.3%)	0
尿路感染	10 (11.4%)	7 (8.0%)	3 (3.4%)	8 (9.1%)	8 (9.1%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	21 (10.8%)	18 (9.2%)	3 (1.5%)
気管支炎	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	6 (6.8%)	4 (4.5%)	2 (2.3%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	13 (6.7%)	9 (4.6%)	4 (2.1%)
副鼻腔炎	6 (6.8%)	5 (5.7%)	1 (1.1%)	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	12 (6.2%)	11 (5.6%)	1 (0.5%)
インフルエンザ	5 (5.7%)	5 (5.7%)	0	5 (5.7%)	4 (4.5%)	1 (1.1%)	0	0	0	10 (5.1%)	9 (4.6%)	1 (0.5%)
肺炎	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	4 (4.5%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	8 (4.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
口腔ヘルペス	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	3 (15.8%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	7 (3.6%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
咽頭炎	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
帯状疱疹	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	4 (4.5%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	0	0	0	5 (2.6%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)
ウイルス感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	5 (2.6%)	5 (2.6%)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.1%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)

Confidential

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
膀胱炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
真菌感染	0	0	0	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
ウイルス性消化管感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
敗血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
医療機器関連感染	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
耳感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
歯肉炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
ヘリコバクター感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
単純ヘルペス	0	0	0	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
喉頭炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
口腔真菌感染	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
歯周炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
気道感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
皮膚感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
ウイルス性下痢	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
細菌性膣症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ボレリア感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性気管支炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
カンジダ感染	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
結膜炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
憩室炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
丹毒	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
真菌性足感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
泌尿生殖器感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Ｅ型肝炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヘルペス眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
限局性感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
下気道感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ノロウイルス感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
精巣炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外耳炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
中耳炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪囲炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎周囲膿瘍	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性咽頭炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
術後創感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯髄炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
鼻炎	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
癜風	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性扁桃炎	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
尿路性敗血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (33.0%)	26 (29.5%)	3 (3.4%)	32 (36.4%)	28 (31.8%)	4 (4.5%)	13 (68.4%)	12 (63.2%)	1 (5.3%)	74 (37.9%)	66 (33.8%)	8 (4.1%)
背部痛	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	11 (12.5%)	11 (12.5%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	17 (8.7%)	17 (8.7%)	0
関節痛	6 (6.8%)	5 (5.7%)	1 (1.1%)	6 (6.8%)	4 (4.5%)	2 (2.3%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	15 (7.7%)	12 (6.2%)	3 (1.5%)
筋痙縮	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	7 (8.0%)	6 (6.8%)	1 (1.1%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	12 (6.2%)	10 (5.1%)	2 (1.0%)
四肢痛	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	4 (4.5%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	0	10 (5.1%)	9 (4.6%)	1 (0.5%)
筋肉痛	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
変形性関節症	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.6%)	5 (2.6%)	0
関節炎	3 (3.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
関節腫脹	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
筋骨格系胸痛	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
頚部痛	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
滑液嚢腫	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
滑液包炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
関節滲出液	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
骨減少症	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
変形性脊椎症	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腱炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大転子疼痛症候群	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋肉内血腫	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板変性症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板突出	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脛骨内側過労性症候群	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋拘縮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋肉疲労	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足底筋膜炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乾癬性関節症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節リウマチ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
仙骨痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊柱変形	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎すべり症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腱障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腱痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腱鞘炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
弾発指	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
神経系障害	28 (31.8%)	22 (25.0%)	6 (6.8%)	28 (31.8%)	25 (28.4%)	3 (3.4%)	8 (42.1%)	7 (36.8%)	1 (5.3%)	64 (32.8%)	54 (27.7%)	10 (5.1%)
重症筋無力症	9 (10.2%)	8 (9.1%)	1 (1.1%)	16 (18.2%)	15 (17.0%)	1 (1.1%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)	0	30 (15.4%)	28 (14.4%)	2 (1.0%)
頭痛	16 (18.2%)	12 (13.6%)	4 (4.5%)	6 (6.8%)	5 (5.7%)	1 (1.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	24 (12.3%)	19 (9.7%)	5 (2.6%)
浮動性めまい	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
坐骨神経痛	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
重症筋無力症クリーゼ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
振戦	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
体位性めまい	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
片頭痛	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経痛	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
錯感覚	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
失神	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
緊張性頭痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
平衡障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ベル麻痺	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頚髄神経根障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
コリン作動性症候群	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
異常感覚	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
構語障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低血糖性痙攣	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭蓋内動脈瘤	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭蓋内腫瘤	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
記憶障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感覚異常性大腿神経痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不随意性筋収縮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
非てんかん性発作性イベント	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後頭神経痛	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嗅覚錯誤	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
失神寸前の状態	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
神経根痛	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
感覚障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
傾眠	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害	33 (37.5%)	33 (37.5%)	0	14 (15.9%)	11 (12.5%)	3 (3.4%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	50 (25.6%)	47 (24.1%)	3 (1.5%)
下痢	9 (10.2%)	9 (10.2%)	0	7 (8.0%)	5 (5.7%)	2 (2.3%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	19 (9.7%)	17 (8.7%)	2 (1.0%)
悪心	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	8 (4.1%)	8 (4.1%)	0
上腹部痛	5 (5.7%)	5 (5.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
便秘	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
歯痛	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
嘔吐	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
慢性胃炎	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
痔核	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
腹部膨満	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腹痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
鼓腸	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
裂孔ヘルニア	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
膵炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腹部症状	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
齲歯	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯不快感	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腸憩室	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
出血性腸憩室	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口内乾燥	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
細菌叢異常	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
消化不良	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
胃炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯肉不快感	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯肉痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯の知覚過敏	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
口の感覚鈍麻	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口唇障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口唇腫脹	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
粘液便	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
直腸出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
直腸ポリープ	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後腹膜血腫	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
後腹膜出血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (22.7%)	14 (15.9%)	6 (6.8%)	17 (19.3%)	9 (10.2%)	8 (9.1%)	12 (63.2%)	12 (63.2%)	0	49 (25.1%)	35 (17.9%)	14 (7.2%)
疲労	5 (5.7%)	4 (4.5%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	10 (5.1%)	7 (3.6%)	3 (1.5%)
末梢性浮腫	6 (6.8%)	3 (3.4%)	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	10 (5.1%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)
発熱	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	6 (6.8%)	2 (2.3%)	4 (4.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	8 (4.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)
末梢腫脹	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
無力症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.6%)	5 (2.6%)	0
インフルエンザ様疾患	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
炎症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
悪寒	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不快感	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
空腹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位溢出	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位血腫	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入部位出血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
注入部位疼痛	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
注入部位腫脹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
分泌物分泌	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
臨床検査	18 (20.5%)	13 (14.8%)	5 (5.7%)	20 (22.7%)	11 (12.5%)	9 (10.2%)	9 (47.4%)	7 (36.8%)	2 (10.5%)	47 (24.1%)	31 (15.9%)	16 (8.2%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.4%)	0	3 (3.4%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)
血中コレステロール増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
血圧上昇	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
体重減少	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
リンパ球数減少	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
単球数減少	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
好中球数増加	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
血小板数減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血小板数増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
総補体価低下	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
体重増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
血中クレアチンホスホキナーゼ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
駆出率	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心電図異常Ｔ波	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
免疫グロブリン減少	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
好中球数減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
セラチア検査陽性	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
総補体価上昇	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
関節超音波検査異常	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
超低比重リポ蛋白増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
白血球数減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	22 (25.0%)	22 (25.0%)	0	10 (11.4%)	10 (11.4%)	0	9 (47.4%)	8 (42.1%)	1 (5.3%)	41 (21.0%)	40 (20.5%)	1 (0.5%)
転倒	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	11 (5.6%)	11 (5.6%)	0
挫傷	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
免疫反応	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
靭帯捻挫	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
節足動物咬傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
損傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
四肢損傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
半月板損傷	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
肉離れ	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
皮膚裂傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
熱傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
上肢骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
創傷	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
動物による引っかき傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
足関節部骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
骨挫傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ドナー部位合併症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上顆炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
手骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
関節脱臼	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節損傷	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋断裂	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
処置による疼痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肋骨骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
瘢痕	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚擦過傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脛骨骨折	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
歯牙破折	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ワクチン接種合併症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (15.9%)	13 (14.8%)	1 (1.1%)	17 (19.3%)	16 (18.2%)	1 (1.1%)	10 (52.6%)	9 (47.4%)	1 (5.3%)	41 (21.0%)	38 (19.5%)	3 (1.5%)
咳嗽	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	5 (5.7%)	5 (5.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	9 (4.6%)	8 (4.1%)	1 (0.5%)
呼吸困難	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
鼻漏	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
鼻閉	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
口腔咽頭痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
肺腫瘤	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
上気道の炎症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
起坐呼吸	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
気胸	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
気道うっ血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
急性呼吸不全	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
失声症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喘息	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
気管支反応性亢進	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
発声障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
労作性呼吸困難	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
鼻出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喀血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
過換気	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
器質化肺炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸膜腫瘤	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
湿性咳嗽	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
呼吸不全	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
喘鳴	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (14.8%)	12 (13.6%)	1 (1.1%)	25 (28.4%)	17 (19.3%)	8 (9.1%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	40 (20.5%)	30 (15.4%)	10 (5.1%)
そう痒症	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	4 (4.5%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	0	0	0	7 (3.6%)	4 (2.1%)	3 (1.5%)
発疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)
蕁麻疹	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	5 (2.6%)	0
紅斑	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
皮膚炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
皮膚乾燥	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
斑状出血	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
脱毛症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
接触皮膚炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
薬疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
寝汗	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
爪破損	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
爪甲脱落症	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
丘疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
点状出血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乾癬	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
痂皮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚病変の炎症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚浮腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	14 (15.9%)	8 (9.1%)	6 (6.8%)	10 (11.4%)	7 (8.0%)	3 (3.4%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	28 (14.4%)	18 (9.2%)	10 (5.1%)
高脂血症	4 (4.5%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	4 (4.5%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	8 (4.1%)	3 (1.5%)	5 (2.6%)
高コレステロール血症	4 (4.5%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)
脂質異常症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
２型糖尿病	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
ビタミンＤ欠乏	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
アルコール不耐性	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲減退	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
糖尿病	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
高トリグリセリド血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低カルシウム血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
低脂血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
精神障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	7 (8.0%)	5 (5.7%)	2 (2.3%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	0	20 (10.3%)	18 (9.2%)	2 (1.0%)
うつ病	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
不安	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
不眠症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
大うつ病	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
パニック発作	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
攻撃性	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
幻嗅	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
初期不眠症	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
気分変化	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
落ち着きのなさ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
睡眠障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	8 (9.1%)	6 (6.8%)	2 (2.3%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	17 (8.7%)	15 (7.7%)	2 (1.0%)
白内障	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
ドライアイ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
眼痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
眼瞼腫脹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
深径覚の変化	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
結膜出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
複視	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
緑内障	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
黄斑円孔	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
羞明	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
視力障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	7 (8.0%)	5 (5.7%)	2 (2.3%)	5 (5.7%)	5 (5.7%)	0	3 (15.8%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	15 (7.7%)	12 (6.2%)	3 (1.5%)
貧血	4 (4.5%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	7 (3.6%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
鉄欠乏性貧血	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
肉芽腫性リンパ節炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
溶血性貧血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
白血球増加症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
特発性出血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
白血球障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
心臓障害	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	6 (6.8%)	6 (6.8%)	0	6 (31.6%)	6 (31.6%)	0	15 (7.7%)	15 (7.7%)	0
心房細動	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
急性左室不全	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
狭心症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
完全房室ブロック	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
徐脈	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心肺停止	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心原性ショック	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
冠動脈疾患	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
冠動脈狭窄	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
高血圧性心疾患	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
左室機能不全	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
左室肥大	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心筋梗塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心筋虚血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	6 (6.8%)	6 (6.8%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	15 (7.7%)	15 (7.7%)	0
高血圧	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	7 (3.6%)	7 (3.6%)	0
低血圧	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
末梢静脈疾患	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
静脈炎	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
大動脈瘤	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
大動脈狭窄	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血腫	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血管炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	7 (8.0%)	7 (8.0%)	0	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	11 (5.6%)	11 (5.6%)	0
血尿	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
腎結石症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
腎仙痛	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
膀胱痙縮	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
水腎症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
蛋白尿	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎不全	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	3 (3.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	9 (4.6%)	7 (3.6%)	2 (1.0%)
肝嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
脂肪肝	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝線維症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肝機能異常	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肝障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	8 (4.1%)	8 (4.1%)	0
乳房嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳房血腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
重度月経出血	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
不規則月経	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乳頭痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
希発月経	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
卵巣嚢胞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related
子宮ポリープ	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	4 (4.5%)	4 (4.5%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	7 (3.6%)	7 (3.6%)	0
基底細胞癌	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
悪性黒色腫	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
血管腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝臓血管腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腎過誤腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸腺腫	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
内分泌障害	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
甲状腺機能低下症	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
免疫系障害	3 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	6 (3.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
過敏症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
造影剤アレルギー	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.4%)	3 (3.4%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	5 (2.6%)	5 (2.6%)	0
耳鳴	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0
回転性めまい	0	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
耳漏	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外科および内科処置	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
白内障手術	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
抜歯	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
異所性灰白質	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Placebo/ Nipocalimab			Nipocalimab/ Nipocalimab			Nipocalimab (OL)			All Nipocalimab		
		Relationship			Relationship			Relationship			Relationship	
	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related	Total	Not Related	Related

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 strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent 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 26.1.

[tsfae05o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/m281_011/dbr_final2/re_csr/programs/tsfae05o.r] 19JUN2024, 03:00

Confidential

Confidential

2.7.6.11.6 死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細

本治験で認められた治験薬と関連がある死亡の個別症例詳細を示す。その他の死亡及び重篤な有害事象の個別症例詳細は，CSR に添付した。

(1) 被験者番号 MOM-M281-011-[redacted]

■ Reason for Narrative Selection

Serious Adverse Event

Death

■ Demographics and Baseline Characteristics

- Previous subject ID: -
- Country: JPN
- Site ID: [redacted]
- Race: ASIAN
- Age (yrs): 6[redacted]
- Sex: Female
- DB Safety Population Flag: Y
- OL Safety Population Flag: Y
- Baseline height (cm): [redacted]
- Baseline weight (kg): [redacted]
- Baseline BMI (kg/m2): 24.2
- First study drug intake: [redacted]20[redacted] (study day 1)
- Last study drug intake: [redacted]20[redacted] (study day 224)
- MGFA classification: IIIb
- COVID-19 vaccination: Y
- Date of most current vaccination: [redacted]20[redacted]

■ Disposition Information

- DB study agent administration status: COMPLETED
- Date of discontinuation of DB treatment period: N/A
- Reason for discontinuation of DB treatment period: N/A
- OL study agent administration status: DISCONTINUED
- Date of discontinuation of OL treatment period: [redacted]20[redacted]
- Reason for discontinuation of OL treatment period: ADVERSE EVENT
- End of study status: DISCONTINUED
- Date of discontinuation of study: [redacted]20[redacted]
- Reason for discontinuation of study: DEATH

■ Study Participation Status

- Date of informed consent: [redacted]20[redacted]
- Date of randomization: [redacted]20[redacted]
- Date of DB completion: [redacted]20[redacted]
- Enrolled in long term extension: Yes, entered long term extension

■ Fatal Adverse Events

Preferred AE Term (Reported AE Term)	Analysis Phase	Start date End date	Onset day/ Duration (days)	Severity/ Intensity	Relationship to Study Drug	Action Taken to Study Drug	Concomitant Treatment Started/ Outcome
血球貪食性リンパ組織球症 (EB VIRUS-ASSOCIATED HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS)	Open-label	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	224 18	SEVERE	RELATED	DRUG WITHDRAWN	Y FATAL

■ Serious Adverse Events

Preferred AE Term (Reported AE Term)	Analysis Phase	Start date End date	Onset day/ Duration (days)	Severity/ Intensity	Relationship to Study Drug	Action Taken to Study Drug	Concomitant Treatment Started/ Outcome
血球貪食性リンパ組織球症 (EB VIRUS-ASSOCIATED HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS)	Open-label	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	224 18	SEVERE	RELATED	DRUG WITHDRAWN	Y FATAL

■ Adverse Events of Special Interest

No Adverse Events of Special Interest reported

■ Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment

Preferred AE Term (Reported AE Term)	Analysis Phase	Start date End date	Onset day/ Duration (days)	Severity/ Intensity	Relationship to Study Drug	Action Taken to Study Drug	Concomitant Treatment Started/ Outcome
血球貪食性リンパ組織球症 (EB VIRUS-ASSOCIATED HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS)	Open-label	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	224 18	SEVERE	RELATED	DRUG WITHDRAWN	Y FATAL

■ All Adverse Events

Preferred AE Term (Reported AE Term)	Analysis Phase	Start date End date	Onset day/ Duration (days)	Serious AE/ Severity/ Intensity	Relationship to Study Drug	Action Taken to Study Drug	Concomitant Treatment Started/ Outcome
鼻炎 (RHINITIS)	Double-blind	[redacted]20[redacted] 20[redacted]	44 198	N MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
上咽頭炎 (COMMON COLD)	Double-blind	[redacted]20 20[redacted]	89 3	N MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED
低カリウム血症 (HYPOKALAEMIA)	Double-blind	[redacted]20 20[redacted]	114 15	N MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	N RECOVERED/RESOLVED
上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS)	Open-label	[redacted]20 20[redacted]	184 41	N MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED
蕁麻疹 (URTICARIAS(WHOLE BODY))	Open-label	[redacted]20 20[redacted]	221 21	N MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
血球貪食性リンパ組織球症 (EB VIRUS-ASSOCIATED HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS)	Open-label	[redacted]20 20[redacted]	224 18	Y SEVERE	RELATED	DRUG WITHDRAWN	Y FATAL
尿路感染 (URINARY TRACT INFECTIONS)	Open-label	[redacted]20 20[redacted]	224 18	N MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

■ General Medical History

Body System	Term (verbatim)	Status Indication
EYES	BLEPHAROSPASM	ONGOING
RESPIRATORY	CORONAVIRUS INFECTION	BEFORE
MUSCULOSKELETAL	HEADACHE	ONGOING
CARDIOVASCULAR	HYPERTENSION	ONGOING
HEMATOPOIETIC/LYMPHATIC	IRON DEFICIENCY ANEMIA	ONGOING
HEMATOPOIETIC/LYMPHATIC	LYMPHOEDEMA	ONGOING
NEUROLOGIC	MYASTHENIA GRAVIS	ONGOING
REPRODUCTIVE/BREAST	UTERINE MYOMA	BEFORE

■ COVID-19 Medical History

Body System	Term (verbatim)	Date
CONSTITUTIONALS	FATIGUE	[redacted]20[redacted]

■ Treatment Received

Analysis Phase	Analysis Visit	Start Date	Route
DOUBLE-BLIND	DB Day 1	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 2	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 4	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 6	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 8	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 10	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 12	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 14	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 16	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 18	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 20	[redacted]	INTRAVENOUS
DOUBLE-BLIND	DB Week 22	[redacted]	INTRAVENOUS
OPEN-LABEL	DB Week 24	[redacted]	INTRAVENOUS
OPEN-LABEL	OL Week 2	[redacted]	INTRAVENOUS
OPEN-LABEL	OL Week 4	[redacted]	INTRAVENOUS
OPEN-LABEL	OL Week 6	[redacted]	INTRAVENOUS
OPEN-LABEL	OL Week 8	[redacted]	INTRAVENOUS

■ Prior Medication

Prior Therapy	Start Date	End Date	Indication	Dose	Frequency/Route
ALENDRONATE SODIUM	[redacted]	[redacted]	PROPHYLAXIS	35 mg	1 TIME PER WEEK ORAL
ALFACALCIDOL	[redacted]	ongoing	PROPHYLAXIS	1 ug	QD ORAL
AMLODIPINE BESILATE	[redacted]	ongoing	MEDICAL HISTORY	5 mg	QD ORAL
AZILSARTAN	[redacted]	ongoing	MEDICAL HISTORY	20 mg	QD ORAL
BOTULINUM TOXIN TYPE A	[redacted]	[redacted]	MEDICAL HISTORY	16 U	PRN INTRAMUSCULAR
TOZINAMERAN	[redacted]	[redacted]	PROPHYLAXIS	0.3 mL	ONCE INTRAMUSCULAR
TOZINAMERAN	[redacted]	[redacted]	PROPHYLAXIS	0.3 mL	ONCE INTRAMUSCULAR
FUROSEMIDE	[redacted]	[redacted]	MEDICAL HISTORY	20 mg	QD ORAL
LANSOPRAZOLE	[redacted]	ongoing	PROPHYLAXIS	15 mg	QD ORAL
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	[redacted]	ongoing	MEDICAL HISTORY	60 mg	PRN ORAL
PREDNISOLONE	[redacted]	ongoing	MYASTHENIA GRAVIS	10 mg	QD ORAL
TACROLIMUS MONOHYDRATE	[redacted]	ongoing	MYASTHENIA GRAVIS	3 mg	QD ORAL

■ Concomitant Medication

Concomitant Therapy	Start Date	End Date	Indication or AE	Dose	Frequency/Route
ALENDRONATE SODIUM	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	PROPHYLAXIS	35 mg	1 TIME PER WEEK ORAL
ALFACALCIDOL	[redacted]20[redacted]	ongoing	PROPHYLAXIS	1 ug	QD ORAL
AMLODIPINE BESILATE	[redacted]20[redacted]	ongoing	MEDICAL HISTORY	5 mg	QD ORAL
ANTITHROMBIN GAMMA	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	OTHER	1800 IU	QD INTRAVENOUS
ANTITHROMBIN GAMMA	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	OTHER	1800 IU	QD INTRAVENOUS
ASCORBIC ACID	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	OTHER	500 mg	CONTINUOUS INTRAVENOUS
AZILSARTAN	[redacted]20[redacted]	ongoing	MEDICAL HISTORY	20 mg	QD ORAL
BEPOTASTINE BESILATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	10 mg	BID ORAL
BEPOTASTINE BESILATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	10 mg	BID ORAL
CEFDITOREN PIVOXIL	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	100 mg	TID ORAL
CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	1 g	ONCE INTRAVENOUS
CAFFEINE; CHLORPHENAMINE MALEATE; PARACETAMOL; SALICYLAMIDE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	1 g	PRN ORAL
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	5 mg	ONCE INTRAVENOUS
DEXAMETHASONE VALERATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	1 APPLICATION	PRN TOPICAL
DICLOFENAC SODIUM	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	25 mg	PRN RECTAL
FLUTICASONE FUROATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	55 ug	PRN NASAL
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	1.5 g	QD INTRAVENOUS
FUROSEMIDE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	MEDICAL HISTORY	20 mg	QD ORAL
HEPARINOID	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	1 APPLICATION	PRN TOPICAL
ALBUMIN HUMAN	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	5 g	QD INTRAVENOUS
L-CARBOCISTEINE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	500 mg	PRN ORAL
LANSOPRAZOLE	[redacted]20[redacted]	ongoing	PROPHYLAXIS	15 mg	QD ORAL
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	[redacted]20[redacted]	ongoing	MEDICAL HISTORY	60 mg	PRN ORAL
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	60 mg	PRN ORAL
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	1000 mg	QD INTRAVENOUS

Concomitant Therapy	Start Date	End Date	Indication or AE	Dose	Frequency/Route
MICAFUNGIN SODIUM	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	PROPHYLAXIS	50 mg	QD INTRAVENOUS
CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	20 mL	ONCE INTRAVENOUS
CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	40 mL	QD INTRAVENOUS
AMBROXOL HYDROCHLORIDE; CARBOCISTEINE; CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; PARACETAMOL; RIBOFLAVIN	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	0.96 g	TID ORAL
PREDNISOLONE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	20 mg	TID ORAL
PREDNISOLONE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	20 mg	TID ORAL
PREDNISOLONE	[redacted]20[redacted]	ongoing	MYASTHENIA GRAVIS	10 mg	QD ORAL
SODIUM CHLORIDE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	OTHER	20 mL	CONTINUOUS INTRAVENOUS
RISEDRONATE SODIUM	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	PROPHYLAXIS	17.5 mg	1 TIME PER WEEK ORAL
TACROLIMUS MONOHYDRATE	[redacted]20[redacted]	ongoing	MYASTHENIA GRAVIS	3 mg	QD ORAL
PIPERACILLIN; TAZOBACTAM	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	4.5 g	BID INTRAVENOUS
PIPERACILLIN; TAZOBACTAM	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	4.5 g	TID INTRAVENOUS
CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; THIAMINE DISULFIDE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	OTHER	1 VIAL	CONTINUOUS INTRAVENOUS
THROMBOMODULIN ALFA	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	12800 U	QD INTRAVENOUS
TIAPRIDE HYDROCHLORIDE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	MEDICAL HISTORY	25 mg	BID ORAL
TOLVAPTAN	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	MEDICAL HISTORY	3.75 mg	QD ORAL
TOLVAPTAN	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	MEDICAL HISTORY	7.5 mg	QD ORAL
BLOOD, WHOLE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	-	BID INTRAVENOUS
BLOOD, WHOLE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	ADVERSE EVENT	-	BID INTRAVENOUS

■ Physical Exam Findings

Body System	Datetime	Analysis Visit	Examination Finding
Abdomen	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Chest (inc. Breasts)	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Ears, Nose, Throat	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Eyes	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL

Body System	Datetime	Analysis Visit	Examination Finding
General Appearance	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Head, Neck, Thyroid	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Heart	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Lung	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Lymph Nodes	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Musculoskeletal	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Neurological	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL
Skin	[redacted]20[redacted]:[redacted]	DB Screening	NORMAL

■ Treatment-emergent Markedly Abnormal Laboratory Values

Category	Lab test	Date of Specimen Collection	Relative Day	Analysis Visit	Analysis Phase	Result in SI unit (Range) Indicator
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	226	-	Open-label	484 Enzyme U/L (4 - 43) HIGH
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	231	-	Open-label	508 Enzyme U/L (4 - 43) HIGH
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	-27	DB Screening	Double-blind Screening	11 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	1	Baseline	Double-blind Screening	9 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	Double-blind	11 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	Double-blind	11 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	58	DB Week 8	Double-blind	10 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	86	DB Week 12	Double-blind	10 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	114	DB Week 16	Double-blind	11 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	142	DB Week 20	Double-blind	11 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	170	DB Week 24	Double-blind	11 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	184	OL Week 2	Open-label	10 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	197	OL Week 4	Open-label	12 Enzyme U/L (4 - 43) NORMAL

Category	Lab test	Date of Specimen Collection	Relative Day	Analysis Visit	Analysis Phase	Result in SI unit (Range) Indicator
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	224	OL Week 8	Open-label	321 Enzyme U/L (4 - 43) HIGH
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	231	OL Week 8 UNS2	Open-label	547 Enzyme U/L (7 - 23) HIGH
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	233	OL Week 8 UNS3	Open-label	394 Enzyme U/L (7 - 23) HIGH
CHEMISTRY	Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	235	OL Week 8 UNS4	Open-label	970 Enzyme U/L (7 - 23) HIGH
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	226	-	Open-label	471 Enzyme U/L (35 - 104) HIGH
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	231	-	Open-label	577 Enzyme U/L (35 - 104) HIGH
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	-27	DB Screening	Double-blind Screening	44 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	1	Baseline	Double-blind Screening	38 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	Double-blind	39 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	Double-blind	40 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	58	DB Week 8	Double-blind	40 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	86	DB Week 12	Double-blind	43 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	114	DB Week 16	Double-blind	39 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	142	DB Week 20	Double-blind	40 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	170	DB Week 24	Double-blind	41 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	184	OL Week 2	Open-label	46 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	197	OL Week 4	Open-label	48 Enzyme U/L (35 - 104) NORMAL
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	224	OL Week 8	Open-label	375 Enzyme U/L (35 - 104) HIGH

Category	Lab test	Date of Specimen Collection	Relative Day	Analysis Visit	Analysis Phase	Result in SI unit (Range) Indicator
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	231	OL Week 8 UNS2	Open-label	574 Enzyme U/L (38 - 113) HIGH
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	233	OL Week 8 UNS3	Open-label	494 Enzyme U/L (38 - 113) HIGH
CHEMISTRY	Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	235	OL Week 8 UNS4	Open-label	424 Enzyme U/L (38 - 113) HIGH
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	226	-	Open-label	583 Enzyme U/L (8 - 40) HIGH
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	231	-	Open-label	277 Enzyme U/L (8 - 40) HIGH
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	-27	DB Screening	Double-blind Screening	12 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	1	Baseline	Double-blind Screening	11 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	Double-blind	11 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	Double-blind	11 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	58	DB Week 8	Double-blind	12 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	86	DB Week 12	Double-blind	12 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	114	DB Week 16	Double-blind	9 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	142	DB Week 20	Double-blind	10 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	170	DB Week 24	Double-blind	12 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	184	OL Week 2	Open-label	10 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	197	OL Week 4	Open-label	10 Enzyme U/L (8 - 40) NORMAL
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	224	OL Week 8	Open-label	272 Enzyme U/L (8 - 40) HIGH
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	231	OL Week 8 UNS2	Open-label	281 Enzyme U/L (13 - 30) HIGH

Category	Lab test	Date of Specimen Collection	Relative Day	Analysis Visit	Analysis Phase	Result in SI unit (Range) Indicator
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	233	OL Week 8 UNS3	Open-label	341 Enzyme U/L (13 - 30) HIGH
CHEMISTRY	Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	235	OL Week 8 UNS4	Open-label	2164 Enzyme U/L (13 - 30) HIGH
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	226	-	Open-label	52 umol/L (3 - 21) HIGH
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	231	-	Open-label	40 umol/L (3 - 21) HIGH
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	-27	DB Screening	Double-blind Screening	6 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	1	Baseline	Double-blind Screening	5 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	Double-blind	4 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	Double-blind	5 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	58	DB Week 8	Double-blind	5 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	86	DB Week 12	Double-blind	6 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	114	DB Week 16	Double-blind	6 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	142	DB Week 20	Double-blind	7 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	170	DB Week 24	Double-blind	6 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	184	OL Week 2	Open-label	LOW
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	197	OL Week 4	Open-label	5 umol/L (3 - 21) NORMAL
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	224	OL Week 8	Open-label	47 umol/L (3 - 21) HIGH
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	231	OL Week 8 UNS2	Open-label	42.75 umol/L (6.84 - 25.65) HIGH
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	233	OL Week 8 UNS3	Open-label	47.88 umol/L (6.84 - 25.65) HIGH
CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	[redacted]20[redacted]	235	OL Week 8 UNS4	Open-label	76.95 umol/L (6.84 - 25.65) HIGH
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	-27	DB Screening	Double-blind Screening	15 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	1	Baseline	Double-blind Screening	14 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	Double-blind	15 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	Double-blind	14 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL

Category	Lab test	Date of Specimen Collection	Relative Day	Analysis Visit	Analysis Phase	Result in SI unit (Range) Indicator
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	58	DB Week 8	Double-blind	13 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	86	DB Week 12	Double-blind	13 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	114	DB Week 16	Double-blind	13 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	142	DB Week 20	Double-blind	15 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	170	DB Week 24	Double-blind	14 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	184	OL Week 2	Open-label	12 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	197	OL Week 4	Open-label	19 Enzyme U/L (5 - 50) NORMAL
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	224	OL Week 8	Open-label	684 Enzyme U/L (5 - 50) HIGH
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	231	OL Week 8 UNS2	Open-label	1055 Enzyme U/L (9 - 32) HIGH
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	233	OL Week 8 UNS3	Open-label	938 Enzyme U/L (9 - 32) HIGH
CHEMISTRY	Gamma Glutamyl Transferase (Enzyme U/L)	[redacted]20	235	OL Week 8 UNS4	Open-label	814 Enzyme U/L (9 - 32) HIGH
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20	-27	DB Screening	Double-blind Screening	296 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20	1	Baseline	Double-blind Screening	280 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20	15	DB Week 2	Double-blind	251 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20	30	DB Week 4	Double-blind	256 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20	58	DB Week 8	Double-blind	250 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20	86	DB Week 12	Double-blind	213 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20	114	DB Week 16	Double-blind	242 10^9/L (130 - 394) NORMAL

Category	Lab test	Date of Specimen Collection	Relative Day	Analysis Visit	Analysis Phase	Result in SI unit (Range) Indicator
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	142	DB Week 20	Double-blind	259 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	170	DB Week 24	Double-blind	267 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	184	OL Week 2	Open-label	204 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	197	OL Week 4	Open-label	242 10^9/L (130 - 394) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	224	OL Week 8	Open-label	104 10^9/L (130 - 394) LOW
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	231	OL Week 8 UNS2	Open-label	222 10^9/L (158 - 348) NORMAL
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	233	OL Week 8 UNS3	Open-label	141 10^9/L (158 - 348) LOW
HEMATOLOGY	Platelets (10^9/L)	[redacted]20[redacted]	235	OL Week 8 UNS4	Open-label	64 10^9/L (158 - 348) LOW

■ Treatment-emergent Markedly Abnormal Vital Signs

Analysis Phase	Analysis date/time	Analysis Start Relative Day	Analysis Visit	Pulse Rate (bpm)	DPB (mmHg)	SBP (mmHg)	Temperature (C)
Double-blind Screening	[redacted]20[redacted]	-27	DB Screening	67	90	137	36.2
Double-blind Screening	[redacted]20[redacted]	1	Baseline	65	83	131	36.6
Double-blind	[redacted]20[redacted]	1	DB Day 1	85	70	118	36.5
Double-blind	[redacted]20[redacted]	1	DB Day 1	82	79	111	36.6
Double-blind	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	70	87	137	36.6
Double-blind	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	71	93	147	36.5
Double-blind	[redacted]20[redacted]	15	DB Week 2	78	77	119	36.7
Double-blind	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	72	81	128	36.6
Double-blind	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	75	82	119	36.6
Double-blind	[redacted]20[redacted]	30	DB Week 4	75	84	127	36.6
Double-blind	[redacted]20[redacted]	44	DB Week 6	70	84	129	36.7
Double-blind	[redacted]20[redacted]	44	DB Week 6	83	72	110	36.9
Double-blind	[redacted]20[redacted]	58	DB Week 8	66	83	133	36.5
Double-blind	[redacted]20[redacted]	58	DB Week 8	70	94	139	36.7
Double-blind	[redacted]20[redacted]	71	DB Week 10	72	78	122	36.7
Double-blind	[redacted]20[redacted]	71	DB Week 10	70	86	135	36.5

Confidential

Analysis Phase	Analysis date/time	Analysis Start Relative Day	Analysis Visit	Pulse Rate (bpm)	DPB (mmHg)	SBP (mmHg)	Temperature (C)
Double-blind	[redacted]	86	DB Week 12	71	77	123	36.5
Double-blind	[redacted]	86	DB Week 12	72	88	142	36.7
Double-blind	[redacted]	100	DB Week 14	74	77	114	36.7
Double-blind	[redacted]	100	DB Week 14	71	88	132	36.3
Double-blind	[redacted]	114	DB Week 16	66	88	122	36.6
Double-blind	[redacted]	114	DB Week 16	70	89	135	36.7
Double-blind	[redacted]	128	DB Week 18	71	86	141	36.5
Double-blind	[redacted]	128	DB Week 18	70	96	142	36.7
Double-blind	[redacted]	142	DB Week 20	65	92	141	36.5
Double-blind	[redacted]	142	DB Week 20	64	86	140	36.6
Double-blind	[redacted]	156	DB Week 22	65	85	136	36.2
Double-blind	[redacted]	156	DB Week 22	70	89	141	36.9
Double-blind	[redacted]	170	DB Week 24	65	86	140	36.4
Open-label	[redacted]	170	DB Week 24	73	94	143	36.4
Open-label	[redacted]	170	DB Week 24	64	91	138	36.4
Open-label	[redacted]	184	OL Week 2	67	79	120	36.8
Open-label	[redacted]	184	OL Week 2	77	90	144	36.7
Open label	[redacted]	184	OL Week 2	76	91	139	36.9
Open-label	[redacted]	197	OL Week 4	72	76	116	35.9
Open-label	[redacted]	197	OL Week 4	72	88	127	36.5
Open-label	[redacted]	197	OL Week 4	74	82	124	36.6
Open-label	[redacted]	211	OL Week 6	75	80	118	36.7
Open-label	[redacted]	211	OL Week 6	88	80	113	36.8
Open-label	[redacted]	224	OL Week 8	114	80	111	37.8
Open-label	[redacted]	224	OL Week 8	112	67	104	39.2

Abnormality Criteria: SBP: Low: <=90 AND a decrease from baseline >=20; High: >=160 AND an increase from baseline >=20 DBP: Low: <=50 AND a decrease from baseline >=15; High: >=100 AND an increase from baseline >=15 Pulse: Low: <=50 AND A decrease from baseline >=15; High: >=120 AND an increase from baseline >=15 Temperature: Low: < 36 ; High: > 38

■ Treatment-emergent Markedly Abnormal ECG Findings

No Treatment-emergent Markedly Abnormal ECG Findings reported

■ Myasthenia Gravis Medical History

Question for Myasthenia Gravis Medical History	Result
1. How was the diagnosis of generalized myasthenia gravis confirmed?	AUTOANTIBODIES
	REPETITIVE NERVE STIMULATION STUDY
2. Has the participant had a CT scan to look for a thymoma?	Y
3. Did the participant experience any Myasthenia Gravis flares/exacerbations/worsening weakness in the past year?	N
4. Has the participant ever experienced any Myasthenia Gravis crises requiring hospitalization?	N
5. Historically, has the participant required a prolonged ICU stay for more than 6 weeks (42 days)	N
6. Has the participant been prescribed corticosteroids for their Myasthenia Gravis?	Y
6a. Was highest dose tolerable to the participant reached for this medication?	Y
6b. Was the highest dose not reached due to side effects?	N
6c. Was the treatment tried for at least 2 months?	Y
6d. Was the treatment not tried for that period due to side effects?	N
7. Has the participant been prescribed plasma exchange or immunoadsorption therapies for their Myasthenia Gravis?	Y
7a. Was the treatment tried for at least 5 sessions?	Y
7b. Was the treatment stopped due to side effects?	N
7c. Number of sessions	22
8. Has the participant been prescribed IVIG for their Myasthenia Gravis?	Y
8a. Was the treatment tried for at least 5 sessions?	Y
8b. Was the treatment stopped due to side effects?	Y
8c. Number of sessions	33
9. Has the participant been prescribed Azathioprine for their Myasthenia Gravis?	N
10. Has the participant been prescribed Mycophenolate for their Myasthenia Gravis?	N
11. Has the participant been prescribed Rituximab for their Myasthenia Gravis?	N
12. Has the participant been prescribed Eculizumab/Soliris for their Myasthenia Gravis?	Y
12a. Was highest dose tolerable to the participant reached for this medication?	Y
12b. Was the highest dose not reached due to side effects?	N
13. Has the participant been prescribed any other immunosuppressant?	Y
13a. Specify name of immunosuppressant(s)	TACROLIMUS HYDRATE
13b. Was highest dose tolerable to the participant reached for this medication?	Y
13c. Was the highest dose not reached due to side effects?	N
14. Why is the participant enrolling in this study?	MYASTHENIA GRAVIS IS SUB-OPTIMALLY CONTROLLED ON CURRENT MEDICATIONS

■ MG-ADL Total Score

Datetime	Analysis Visit	Total Score	Analysis Phase	Baseline Type
[redacted]	DB Screening	6	DOUBLE-BLIND SCREENING	-
-	Baseline	8	DOUBLE-BLIND SCREENING	Average
[redacted]	DB Day 1	10	DOUBLE-BLIND SCREENING	-
[redacted]	DB Week 1	8	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 2	8	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 3	8	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 4	9	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 6	7	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 8	5	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 12	6	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 16	6	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 20	8	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 22	9	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 23	9	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 24	7	DOUBLE-BLIND	-
-	Average Total Score at Week 22, 23, and 24 (DB)	8.3333333333	-	-
[redacted]	OL Week 2	7	OPEN-LABEL	-
[redacted]	OL Week 4	5	OPEN-LABEL	-
[redacted]	OL Week 6	6	OPEN-LABEL	-
[redacted]	OL Week 8	11	OPEN-LABEL	-

■ QMG Total Score

Datetime	Analysis Visit	Total Score	Analysis Phase	Baseline Type
[redacted]	DB Screening	17	DOUBLE-BLIND SCREENING	-
-	Baseline	18.5	DOUBLE-BLIND SCREENING	Average
[redacted]	DB Day 1	20	DOUBLE-BLIND SCREENING	-
[redacted]	DB Week 2	19	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 4	19	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 8	18	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 12	17	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 16	17	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 20	18	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 22	17	DOUBLE-BLIND	-
[redacted]	DB Week 24	17	DOUBLE-BLIND	-

Datetime	Analysis Visit	Total Score	Analysis Phase	Baseline Type
-	Average Total Score at Week 22 and 24 (DB)	17	-	-
[redacted]	OL Week 4	16	OPEN-LABEL	-
[redacted]	OL Week 8	25	OPEN-LABEL	-

■ Columbia-Suicide Severity Rating Scale

Analysis Phase	Date	Analysis Visit	Relative Day	Response	Suicidal Ideation and Behavior Category	Recall Period
Double-blind Screening	[redacted]	DB Screening	-27	0	No suicidal ideation or behavior	Life
Double-blind Screening	[redacted]	DB Screening	-27	0	No suicidal ideation or behavior	P_M/P_Y
Double-blind	[redacted]	Baseline	1	0	No suicidal ideation or behavior	-
Double-blind	[redacted]	DB Week 2	15	0	No suicidal ideation or behavior	-
Double-blind	[redacted]	DB Week 4	30	0	No suicidal ideation or behavior	-
Double-blind	[redacted]	DB Week 8	58	0	No suicidal ideation or behavior	-
Double-blind	[redacted]	DB Week 12	86	0	No suicidal ideation or behavior	-
Double-blind	[redacted]	DB Week 16	114	0	No suicidal ideation or behavior	-
Double-blind	[redacted]	DB Week 20	142	0	No suicidal ideation or behavior	-
Open-label	[redacted]	DB Week 24	170	0	No suicidal ideation or behavior	-
Open-label	[redacted]	OL Week 4	197	0	No suicidal ideation or behavior	-

■ Infusion Related Reaction Evaluation

Datetime	Analysis Visit	Timepoint	Type of Reaction
[redacted]	DB Day 1	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Day 1	1HR POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 2	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 2	1HR POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 4	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 4	1HR POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 6	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 8	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 10	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 12	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 14	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 16	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 18	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 20	30MIN POST	NO REACTION

Datetime	Analysis Visit	Timepoint	Type of Reaction
[redacted]	DB Week 22	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 24	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	DB Week 24	1HR POST	NO REACTION
[redacted]	OL Week 2	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	OL Week 2	1HR POST	NO REACTION
[redacted]	OL Week 4	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	OL Week 4	1HR POST	NO REACTION
[redacted]	OL Week 6	30MIN POST	NO REACTION
[redacted]	OL Week 8	30MIN POST	NO REACTION

2.7.6.12　海外臨床第 2 相試験（MOM-M281-005 試験，参考資料：5.3.5.2.1）

2.7.6.12.1　計画

(1) 治験の標題

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

(2) 治験実施医療機関

ドイツ，イタリア，ポーランド，スペイン，米国（計 24 施設）

(3) 治験実施期間

2019 年 2 月 11 日～2020 年 6 月 22 日

(4) 開発の相

第 2 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ gMG 患者を対象に，ニポカリマブの長期安全性及び忍容性を評価する。	・ 有害事象（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）の発現割合及び重症度，バイタルサイン，身体検査，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査を含む），心電図及び C-SSRS
副次目的	副次評価項目
・ ニポカリマブの長期的な有効性を評価する。	・ 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 ・ MG-ADL 総スコアがベースラインから 2，3，4，5，6，7 又は 8 点以上改善した被験者数の経時的変化 ・ QMG 総スコアのベースラインからの変化量の経時的変化 ・ MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの変化量の経時的変化 ・ CGI-S 評価及び CGI-I 評価のベースラインからの経時的変化 ・ MGFA 臨床分類のベースラインからの経時的変化
・ ニポカリマブの免疫原性を長期的に評価する。 ・ ニポカリマブの PD 活性を長期的に評価する。	・ ADA 及び中和抗体の発現割合の経時的変化 ・ 血清中の総 IgG 濃度及びベースラインからの変化量の経時的変化
探索的目的	探索的評価項目
・ 疲労及び身体活動レベルに及ぼすニポカリマブの影響を評価する。	・ Neuro-QoL-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の経時的変化 ・ 身体活動（定量的な測定値）及びベースラインからの変化量の経時的変化

目的	評価項目
· IgA，IgM 及び IgE の血清中濃度に及ぼすニポカリマブの PD 活性を長期的に評価する。 · gMG に関連する病原性自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）の血清中抗体価に及ぼすニポカリマブの PD 活性を長期的に評価する。	· IgA，IgM 及び IgE の血清中濃度及びベースラインからの変化量の経時的変化 · 血清中の抗 AChR 抗体価又は抗 MuSK 抗体価及びベースラインからの変化量の経時的変化
· ニポカリマブの長期的な効果と他の治療及び臨床状態との関係を評価する。	· gMG の標準治療として用いた併用薬の投与レジメンの経時的変化 · 試験期間中に免疫抑制剤の投与を中止した被験者数 · 経時的なレスキュー治療の必要性 · 臨床的悪化が認められた被験者数 · 入院又は ICU への移動を要した MG の増悪回数及び入院期間 · MGFA-PIS に基づく軽微症状及び状態の変化が認められた被験者の割合，並びに薬理学的寛解が認められた被験者の割合の経時的変化
· MG-ADL スコアの変化と抗 AChR 抗体濃度の変化との潜在的な関連を評価する。	· MG-ADL スコアのベースラインからの変化量について，血清中総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体価との関連を評価したモデリング解析（AChR 抗体価との関連の評価は抗 AChR 抗体陽性の被験者のみ）

(6) 試験方法，被験薬の用量及び投与方法

MOM-M281-005 試験は長期非盲検継続投与試験であり，MOM-M281-004 試験（POC 試験）を完了した被験者のうち，MOM-M281-004 試験で治験実施計画書に規定されたレスキュー治療以外の理由で試験期間中に治験薬投与を中止せず，かつ治験実施計画書に規定された治験薬最終投与後 8 週間の追跡調査を完了した被験者を対象とした。

MOM-M281-005 試験のスクリーニング期間は，MOM-M281-004 試験の Day 85 来院から MOM-M281-005 試験への組入れ時点までとした。MOM-M281-005 試験に対する適格性を評価し，MOM-M281-004 試験での最終の追跡調査来院時（Day 113 来院）に MOM-M281-005 試験への組入れを行った。適格性は，MOM-M281-004 試験の Day 85 来院時の臨床検査及び Day 113 来院時の評価，並びに MOM-M281-005 試験の Day 1 の投与前に実施する追加検査の結果に基づいて判断した。被験者は，MOM-M281-005 試験組入れ時の体重に基づき，ニポカリマブ 30 mg/kg の 4 週に 1 回静脈内投与を開始した。MOM-M281-004 試験の結果に基づき，以降のニポカリマブ開発のための最適用量が異なる（ただし，60 mg/kg の 2 週に 1 回を超えない用量）ことが明らかになった場合には，この開始用量及び投与頻度を変更することとした。MOM-M281-005 試験の少なくとも最初の 8 週間は，ニポカリマブの用量及び投与頻度を一定に維持した。その後，ニポカリマブの用量又は投与頻度は，被験者のニポカリマブに対する忍容性及び MG の状態に基づき，治験担当医師の判断及びメディカルモニターとの事前の協議の上で，個別に調整可能とした。

MOM-M281-005 試験の最初の 2 回の投与後に，各被験者の注入に伴う反応を観察した。被験者は初回投与 2，4 及び 8 週間後（Week 2，4 及び 8）に来院し，安全性，忍容性，有効性，PD 及び免疫原性の評価を受けた。血清中バイオマーカーも探索的に評価した。Week 8 以降は，被験者ごとに設定された投与頻度に応じて，ニポカリマブを 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与した。

投与頻度にかかわらず，安全性，忍容性，有効性，PD 及び免疫原性の評価を Week 12 及び以降は 12 週に 1 回ごとに実施した。被験者は最終投与から約 8 週間後に追跡調査評価のために来院した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：組入れ被験者約 68 例

解析時：37 例を組み入れ，全被験者がニポカリマブを投与された。内訳は，プラセボ-ニポカリマブ群（MOM-M281-004 試験でプラセボ群にランダムに割り付けられた被験者）が 7 例，ニポカリマブ-ニポカリマブ群（MOM-M281-004 試験でニポカリマブ群にランダムに割り付けられた被験者）が 30 例であった。

各解析対象集団の被験者数を以下に示す。

Number of Subjects in Each Analysis Set

	Placebo-Nipocalimab	Nipocalimab-Nipocalimab	All Nipocalimab
All enrolled	7	30	37
Full analysis set	7 (100.0%)	30 (100.0%)	37 (100.0%)
Safety analysis set	7 (100.0%)	30 (100.0%)	37 (100.0%)
Immunogenicity analysis set	6 (85.7%)	29 (96.7%)	35 (94.6%)

Participants in the Placebo-Nipocalimab received placebo in the POC study and those in the Nipocalimab-Nipocalimab group received nipocalimab in the POC study.

(8) 診断及び主な組入れ基準

MOM-M281-004 試験（POC 試験）を完了した成人男女を組み入れることとした。MGFA 臨床分類が IVb 又は V の患者，又は MOM-M281-004 試験で治験薬投与中止基準のいずれかに該当した患者，自殺念慮がある患者，非経口抗感染症薬又は入院を必要とする重篤又は臨床的に重要な感染症を有する患者，アルコール／薬物乱用／薬物依存のエビデンスが認められる患者，MOM-M281-005 試験の投与前 30 日以内に全血（480 mL 以上）又は投与前 14 日以内に血漿を提供又は顕著に喪失した患者，妊娠又は避妊の要件を満たさない患者は除外することとした。

(9) 試験期間

MOM-M281-005 試験の各被験者の参加期間は約 1 年間又は治験依頼者による中止時までと計画した。本治験は，COVID-19 パンデミックにより 2020 年 4 月に中断された。十分に検討した結果，被験者が SARS-CoV-2 に曝露される可能性を軽減するため，治験依頼者は全てのニポカリマブ投与及び来院を中断した。その後，COVID-19 のため治験の実施継続が世界的に困難であったことから，2020 年 12 月に治験依頼者は本治験を再開しないことを決定した。

(10)統計手法

1) 被験者数の決定

MOM-M281-005 試験の被験者数は MOM-M281-004 試験の組入れ状況に応じて設定した。MOM-M281-004 試験では，68 例がランダムに割り付けられた後，治験薬を 1 回以上投与され，65 例が Day 113 の来院を完了した。

2) 有効性

最大の解析対象集団を対象として，長期有効性を評価した。MG-ADL 総スコア，QMG 総スコア，MG-QoL15r 総スコア及び CGI-S について，各来院時のスコア及びベースラインからの変化

量の記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を被験者群別及び全体で示した。ベースライン後の各来院時に，MG-ADL 総スコアが 2，3，4，5，6，7 又は 8 点以上改善した被験者数及び割合を要約した。探索的評価項目は，最大の解析対象集団を用いて要約した。

3) PD

最大の解析対象集団を対象として，PD を評価した。血中の総 IgG，IgA，IgM，IgE 濃度，抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度並びにそれらのベースラインからの変化率を経時的に要約した。

4) 免疫原性

治験薬を 1 回以上投与され，投与後に抗ニポカリマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた全ての被験者を対象として，免疫原性を評価した。抗ニポカリマブ抗体の発現割合及び最高抗体価を要約した。また，ベースライン時に抗ニポカリマブ抗体陽性であった被験者及び治験薬投与後に抗ニポカリマブ抗体が陽性になった被験者の一覧を示した。本一覧では，抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者について，各被験者の IgG 濃度，MG-ADL スコア及び注入部位反応を適宜示した。

5) 安全性

安全性解析には，曝露，有害事象，特に注目すべき有害事象，その他の安全性評価項目（臨床検査，バイタルサイン及び身体検査，心電図，並びに C-SSRS）を含めた。CTCAE Version 5.0 で Grade 3 以上又は重篤な感染症及び Grade 3 以上の低アルブミン血症を特に注目すべき有害事象と定義した。

安全性解析対象集団は用量を問わずニポカリマブを投与された全ての被験者とした。全ての連続変数の安全性評価項目について，記述統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値）を被験者群別に算出した。カテゴリー変数は，頻度及び割合を用いて被験者群別に要約した。曝露は，治験薬を投与された被験者数及び割合で示した。有害事象は MedDRA Version 23.1 を用いてコード化し，SOC 及び PT 別に集計表及び一覧表で示した。

2.7.6.12.2 結果

(1) 被験者の内訳

本治験には 37 例が組み入れられ，このうち 7 例がプラセボ-ニポカリマブ群，30 例がニポカリマブ-ニポカリマブ群であった。全 37 例（100%）が試験を中止した。中止理由は，有害事象 1 例（2.7%）及びその他 36 例（97.3%）であった。その他の理由はいずれも COVID-19 パンデミックのため治験依頼者の判断による試験中止であった。

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

全体で，年齢の平均値（標準偏差）は 53.2（17.3）歳，中央値（範囲）は 58 歳（24 歳～83 歳）であった。女性は 22 例（59.5%），男性は 15 例（40.5%）であった。大多数は白人（34 例，91.9%）であり，非ヒスパニック系又は非ラテン系（33 例，89.2%）であった。

体重の平均値（標準偏差）は 89.07（28.481） kg，中央値（範囲）は 88.10（45.8～188.4） kg であった。BMI の平均値（標準偏差）は 31.2（9.09），中央値（範囲）は 31.5（18～52）であり，BMI が 30 以上の被験者は 20 例であった。

(3) 有効性

有効性の解析は最大の解析対象集団（プラセボ-ニポカリマブ群：7 例，ニポカリマブ-ニポカリマブ群：30 例）を対象に実施した。全体で，ベースラインの MG-ADL スコアの平均値は 5.6 であった。MG-ADL スコアのベースラインからの平均変化量は，10 例以上の被験者のデータが得られている Week 4，8，12，投与終了時及び追跡調査時でそれぞれ-0.4，-0.9，-1.0，-2.4 及び 0.9 であった。これらの結果から，MG-ADL スコアは経時的に改善（すなわち，減少）することが示された。

QMG スコアのベースラインからの平均変化量は，Week 4，8，12，24，投与終了時及び追跡調査時でそれぞれ-0.8，0.1，-1.0，-2.7，-2.4 及び-1.8 であった。これらの結果から，QMG スコアは経時的に改善（すなわち，減少）することが示された。

MG-QoL15r スコアのベースラインからの平均変化量は，10 例以上の被験者のデータが得られている Week 4，8，12，投与終了時及び追跡調査時でそれぞれ-1.6，-1.6，-2.9，-3.7 及び-0.2 であった。これらの結果から，MG-QoL15r スコアの結果も経時的に徐々に改善することが示された。

CGI スコアのベースラインからの平均変化量は，10 例以上の被験者のデータが得られている Week 4，8，12，投与終了時及び追跡調査時でそれぞれ-0.3，-0.7，-0.5，-0.7 及び-0.3 であった。改善（Much improved）又は著明改善（Very much improved）と評価された被験者の割合は，それぞれ Week 4 で 16.1%及び 3.2%，Week 8 で 41.7%及び 4.2%，Week 12 で 52.4%及び 4.8%であり，経時的に増加した。

(4) PD

血清中平均総 IgG 濃度は Week 2 に最も大きく低下し，ベースラインに対する割合の平均値は 31.47%であった。ベースラインに対する割合の平均値は Week 4 に増加し，投与終了時まで比較的一定の値を示した。病原性自己抗体である抗 AChR 抗体の抗体価を評価し，疾患修飾の可能性及び臨床的な疾患状態との関連を検討した。抗 AChR 抗体の抗体価の低下は Week 4 及び 12 に認められた。

(5) 免疫原性

ニポカリマブを投与され，血清中の抗ニポカリマブ抗体を評価可能であった被験者は 35 例であった。試験終了時までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 8.6%（3 例）であった。抗ニポカリマブ抗体の最高抗体価は 1:60（2 例）～1:7680（1 例）[1]の範囲であった。MOM-M281-004 試験と本治験の最高抗体価を比較すると，本治験で新たに抗ニポカリマブ抗体が認められたのは 1 例のみであり，本被験者での最高抗体価は 1:7680 であった。

[1] 抗ニポカリマブ抗体にMRDを適用した結果（CSR Addendum），最高抗体価は1:30～1:3840に修正された。

抗ニポカリマブ抗体の発現は，ニポカリマブの IgG 濃度低下及び臨床的有効性に影響を及ぼさないと考えられた。抗ニポカリマブ抗体が陽性であった被験者に注入部位反応は認められなかった。

(6) 曝露

37 例がニポカリマブの投与を受け，投与期間の平均値（標準偏差）は 98.7（68.31）日であった。投与回数の範囲は 1 回（3 例，8.1%）から 7 回以上（11 例，29.7%）であり，ニポカリマブの総投与量の平均値（標準偏差）は 15000.2（17310.29） mg であった。19 例（51.3%）は 90 日間以上投与された。最長投与期間は 253 日間であった。

全ての被験者が試験開始時にニポカリマブ 30 mg/kg の投与を受けた。最初の 8 週間は，全ての被験者の投与レジメンがニポカリマブ 30 mg/kg 4 週に 1 回投与であった。Week 8 以降のいずれかの時点で 5 例が 30 mg/kg 2 週に 1 回投与へ，2 例が 60 mg/kg 4 週に 1 回投与へ，1 例が 60 mg/kg 2 週に 1 回投与へ移行した。さらに，Week 12 に 2 例が 60 mg/kg 投与に移行したが，これは試験中断前の最終投与であった。

(7) 安全性

有害事象及びその他の安全性データは，治験薬が 1 回以上投与され，治験薬投与開始後の安全性データが得られた 37 例を対象に評価した。

1) 有害事象

有害事象は 22 例（59.5%）で報告された。10%以上の被験者に発現した有害事象は，血中免疫グロブリン G 減少（5 例，13.5%）及び末梢性浮腫（4 例，10.8%）であった。末梢性浮腫が報告された被験者のうち，血清中アルブミン値の異常が認められた被験者はいなかった。

2) 死亡

死亡に至った有害事象は 1 例で 1 件（左前頭葉の神経膠肉腫）報告された。本被験者は MOM-M281-005 試験のニポカリマブの初回投与から約 1 カ月後に神経膠肉腫と診断された。COVID-19 パンデミックのため，初回投与後にニポカリマブの投与を中断した。その後，治験依頼者が治験を中止してから約 3 カ月後に死亡した。治験依頼者は，PK，ニポカリマブの作用機序及び薬剤曝露に対する事象発現の時期に基づき，本事象を治験薬と関連性なしと評価した。

3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 5 例で報告された。重篤な有害事象の内訳は，重症筋無力症（2 例），コロナウイルス感染（1 例），COVID-19 肺炎（1 例）及び神経膠肉腫（1 例）であった。

4) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は 2 例（5.4%）で報告された。特に注目すべき有害事象の内訳は，COVID-19 肺炎及び肝酵素上昇（各 1 例，2.7%）並びにコロナウイルス感染（1 例，2.7%）であった。COVID-19 肺炎が報告された被験者では，臨床検査で Week 2 に正常値を下回る IgG 濃度の低下が認められたが，Week 12 までに正常値範囲内に回復した。コロナウイルス感染が認められた被験者では，Week 2 に IgG 濃度が正常値未満に低下し，Week 12 までその状態が持続した。

肝酵素上昇が認められた被験者では，Week 4 の来院時に顕著な ALT 上昇（ULN の 3 倍以上）及び AST 上昇（ULN の 5 倍以上）が認められた。本事象の転帰は軽快であった。

5) 臨床検査値

a) アルブミン

ニポカリマブの作用機序から，投与後にアルブミン値の低下が認められる可能性がある。ベースライン後の測定値を有する被験者 36 例中 2 例（5.6%）で，ベースライン時に正常範囲内であったアルブミン値が，ベースライン後の来院時に正常下限（35 g/L）未満に低下した。しかし，全被験者で，アルブミン値は 20 g/L 以上であった。

b) コレステロール

10 例以上の測定値が得られている時点では，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。36 例中 28 例（77.8%）で，ベースライン後のいずれかの時点でコレステロール値が ULN（5.18 mmol/L）を超えていた。このうち，17 例はベースラインのコレステロール値が正常範囲内であった。全 37 例の各被験者のコレステロールプロファイルから，大部分の被験者で，基準範囲外のコレステロール増加は一過性であり，基準値内に回復したことが示された。

6) その他の安全性評価

a) バイタルサイン

本治験で，臨床的に重要な変化は認められなかった。

b) 心電図

QTcB 又は QTcF 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 が 450 msec 以下であった 35 例中 2 例（5.7%）で，QTcF の最大値が 450 msec 超～480 msec に延長した。ベースライン後の QTcF の変化量は，ベースライン後の測定値で欠測がみられない 36 例中，4 例（11.1%）で 30 msec 超～60 msec であり，1 例（2.8%）で 60 msec を超えた。これらの異常値のうち，臨床的に重要と判断されたもの又は有害事象として報告されたものはなかった。

c) C-SSRS

自殺念慮に関する質問に Week 2 のみ「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時点でも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。自殺念慮の発現時に，本被験者は抑うつ気分を呈しており，抑うつ気分の転帰は未消失であった。

2.7.6.12.3 結論

- MG-ADL，QMG 及び MG-QoL15r スコアのベースラインからの変化量を含む MG の有効性評価項目は，全体としてニポカリマブ投与後に経時的に改善した。
- 有害事象，臨床検査値の変動（血清中アルブミン値の低下及び血清中総コレステロール値の一過性の上昇を含む）及びその他の安全性評価は，ニポカリマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。
- 試験終了時までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は低かった。MOM-M281-004 試験の最高抗体価と比較すると，新たに抗ニポカリマブ抗体が認められたのは 1 例のみであった。

・ ニポカリマブは安全かつ忍容性が良好であり，試験期間中に新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2.7.6.12.4 CSR Addendum に基づく結果

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に追加でデータベースロックを行い，第 3 相試験で使用予定であった分析法と同様の方法で，抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体の分析を行った。結果を以下に示す。

(1) 結果

感度が高い新規の薬剤耐性 ECLIA 法を用いた分析により，以下の結果が示された。

・ ニポカリマブ初回投与前の検体を対照検体としたとき，試験終了時までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 48.6%（17 例）であった。抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者 17 例中 16 例の抗体価は 1:80 以下でおおむね低かった。抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者 17 例中 4 例（23.5%）では中和抗体が陽性であった。

・ MOM-M281-004 試験の Day 113（MOM-M281-005 試験のベースライン）の検体を対照検体としたとき，試験終了時までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 14.3%（5 例）であった。抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者 5 例中 4 例の抗体価は 1:40 以下でおおむね低かった。抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者 5 例中 1 例（20.0%）では中和抗体が陽性であった。

・ MOM-M281-004 試験で最高抗体価を示した検体を対照検体としたとき，試験終了時までの抗ニポカリマブ抗体の発現割合は 5.7%（2 例）であった。抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者 2 例の抗体価は 1:10 及び 1:1280 であった。抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者 2 例中 1 例（50.0%）では中和抗体が陽性であった。

・ MOM-M281-005 試験の試験期間中に，抗ニポカリマブ抗体陽性の被験者のうち，注入部位反応を発現した被験者はいなかった。

(2) 結論

抗ニポカリマブ抗体及び中和抗体について，本治験で保存した血清検体を新たな生体試料分析法を用いて再分析した結果に基づく結論は，元の分析結果に基づくものと一貫していた。

2.7.6.13　国際共同臨床第 2/3 相試験（80202135MYG2001 試験，評価資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.13.1　計画

(1) 治験の標題

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

(2) 治験実施医療機関

15 施設（日本，米国，ポーランド及びオランダ）

(3) 治験実施期間

2022 年 7 月 20 日（最初の被験者のスクリーニング日）～継続中

データカットオフ日（コホート 1 に組み入れられた 7 例及び実薬投与期の Week 24 を完了したコホート 1 の 5 例に基づく）：2023 年 12 月 15 日

(4) 開発の相

第 2/3 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 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 被験者の血清中 IgG 濃度に対するニポカリマブの効果を評価する。	・ 実薬投与期終了時（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
・ 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（2 歳以上 12 歳未満）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）の gMG 被験者におけるニポカリマブ投与の安全性及び忍容性を評価する。	・ 有害事象，特定の感染性有害事象，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床検査（生化学検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査を含む），バイタルサイン，身体所見
・ 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（2 歳以上 12 歳未満）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）の gMG 被験者におけるニポカリマブの PK を評価する。	・ 経時的な血清中ニポカリマブ濃度
副次目的	副次評価項目
・ 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
・ 健康関連の生活の質に対する効果を評価する。	・ EQ-5D-Y
・ 疲労に対する効果を評価する。	・ Neuro-QoL-Pediatric Fatigue スコア ・ PGI-S ・ PGI-C
・ 安全性を評価する。	・ ADA 及び中和抗体の発現 ・ ワクチン抗体価

(6) 試験方法

本治験は，gMG を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，多施設共同で実施した非盲検，非対照，介入試験であり，治験実施計画書で許容される安定用量の標準治療に追加してニポカリマブを静脈内投与したときの PK，PD，安全性及び有効性を評価した。

本治験は，スクリーニング期，24 週間の実薬投与期及び長期継続投与期で構成される。実薬投与期は，2 つのコホート（コホート 1 及びコホート 2）で実施された。コホート 1 は 12 歳以上 18 歳未満の青年期 gMG 被験者を対象とした。コホート 1 の中間解析が完了した後，コホート 2（2 歳以上 12 歳未満の小児 gMG 被験者）の組入れを開始することとした。

実薬投与期の完了後，コホート 1 及び 2 の全被験者には，長期継続投与期への参加を選択することが可能とした。実薬投与期の完了時に長期継続投与期に参加しない被験者には，治験薬の最終投与から 8 週間後の安全性追跡調査来院を実施した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

年齢コホート（コホート 1 で 12 歳以上 18 歳未満の青年，コホート 2 で 2 歳以上 12 歳未満の小児）あたり 6 例以上の組入れを計画し，主要解析で評価可能な被験者として 12 例以上を目標とした。なお，コホート 1 の解析時にコホート 2 での組入れ症例は 0 例である。

コホート 1 解析時：

組入れ被験者（同意取得した全例）：8 例（100%）

評価可能集団：7 例（87.5%）

安全性解析対象集団：7 例（87.5%）

PD 解析対象集団：5 例（62.5%）

PK 解析対象集団：7 例（87.5%）

(8) 診断及び主な組入れ基準

年齢 2 歳以上 18 歳未満の男児又は女児で，gMG と診断され（スクリーニング時の MGFA 臨床分類でクラス II a/b，III a/b 又は IV a/b と定義），現行で安定している gMG の標準治療に対して臨床効果が不十分の患者が組み入れられた。組み入れられた被験者は，さらに gMG 関連病原性自己抗体（抗 AChR 抗体及び／又は抗 MuSK 抗体）の血清学的検査が陽性であることとした。

(9) 被験薬の用量及び投与方法

全ての被験者にニポカリマブを点滴静脈内投与した。コホート 1 の被験者には，ニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量を単回投与後，ニポカリマブ 15 mg/kg を 2 週に 1 回投与した。

24 週間の実薬投与期の終了時に，被験者は長期継続投与期への移行を選択できることとした。長期継続投与期のコホート 1 の被験者では，治験責任（分担）医師の判断に基づき，15 mg/kg の 2 週に 1 回投与を継続するか，30 mg/kg の 4 週に 1 回投与に移行するかのいずれかに変更可能であった。

コホート 2 の被験者の用量は，コホート 1 の PK，PD，安全性及び忍容性データに基づき決定することとした。

(10)試験期間

4 週間のスクリーニング期，24 週間の実薬投与期及び長期継続投与期の 3 期で構成される。ニポカリマブの投与を中止又は（実薬投与期で）終了した被験者は，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。本治験は継続中である。

(11)統計手法

1) 被験者数の決定

主要評価項目である血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率について，標準偏差を 7.8%，IgG 低下率を 70%と仮定すると，被験者 2 例では，一標本 t 検定に基づき，両側有意水準 0.05 で 90%以上の検出力が得られる。

2) PD（主要解析）

主要解析対象の PD 解析対象集団には，安全性解析対象集団のうち，評価可能な血清中 IgG 測定用の投与後検体が少なくとも 1 回得られた全ての被験者を含めた。

各年齢コホート（2 歳以上 12 歳未満又は 12 歳以上 18 歳未満）及び全体で，血清中 IgG 濃度，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を，評価時期（実薬投与期，長期継続投与期及び全体）ごとに記述統計量を用いて要約することとした。ベースラインからの変化率の両側 95%信頼区間を算出することとした。

3) 有効性

有効性の解析は評価可能集団を対象に行った。評価可能集団には，治験薬投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者を含めた。

有効性の評価項目について，各年齢コホート別及び全体で一覧を示し，要約した。

4) PK

PK の解析は，PK 解析対象集団を対象に行った。PK 解析対象集団には，安全性解析対象集団のうち，評価可能な血清中ニポカリマブ濃度用の投与後検体が少なくとも 1 回得られた全ての被験者を含めた。

血清中ニポカリマブ濃度を経時的に要約し，ニポカリマブの PK を評価した。血清中ニポカリマブ濃度について，規定採取時点ごとに，記述統計量（算術平均値，標準偏差，CV，中央値，最小値及び最大値等）を算出した。

5) 安全性

安全性解析対象集団には，治験薬投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者を含めた。

報告された全ての有害事象は MedDRA Version 26.1 を用いてコード化された。ニポカリマブの安全性を，有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体所見及び C-SSRS により評価した。

2.7.6.13.2 結果

(1) 被験者の内訳

本治験は継続中であり，コホート 1 の最初の 5 例が実薬投与期の Week 24 を完了した時点で解析を実施した。本項に記載したデータは，2023 年 12 月 15 日のデータカットオフ時点のものであ

る。データカットオフ時点までに 24 週間の非盲検下のニポカリマブ投与を完了した 5 例に加えて，2 例が組み入れられ，それぞれデータカットオフ時点直前の 2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日にニポカリマブの投与を 1 回受け，実薬投与期を継続していた。統計解析計画書で規定した解析対象集団の定義に基づき，これら 7 例のうち最初の 5 例は投与後の PD データが得られたため PD 解析対象集団に含め，全 7 例は治験薬であるニポカリマブの投与を 1 回以上受けたため安全性解析対象集団及び評価可能集団に含めた。

実薬投与期を完了した 5 例のうち，1 例は長期継続投与期に移行しないことを選択し，治験実施計画書に従い，安全性追跡調査期に移行した。データカットオフ時点で，4 例が長期継続投与期にニポカリマブの投与を受けていた。

規制当局の要請に基づき，12 例（各コホート 6 例）が 24 週間の実薬投与期を完了するよう，コホート 1 の組入れを継続中である。コホート 2 の組入れは 2024 年に開始する予定である。

(2) 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ニポカリマブを投与された 7 例のうち，4 例（57.1%）がアジア人，6 例（85.7%）が女性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 14.1（1.86）歳であり，12～16 歳の範囲であった。ベースライン時の MG-ADL 総スコアの中央値（範囲）は 3.50（2.5～9.5），QMG 総スコアの中央値（範囲）は 14.00（6.5～17.0）であった。MG の罹患期間の中央値は 3.4 年，MG 発症時の年齢の中央値は 11.1 歳であった。データカットオフ時点で，全 5 例の被験者が抗 AChR 抗体陽性であり，抗 MuSK 抗体陽性の被験者の組入れはなかった。

(3) 曝露

実薬投与期の 24 週間は 2 週に 1 回投与した。実薬投与期の投与期間の中央値は 22.1 週であり，投与回数の中央値は 12.0 回であった。5 例（71.4%）のニポカリマブの投与期間は 22 週間以上であった。

(4) PD

1) 主要解析

ニポカリマブ 30 mg/kg の負荷用量を投与後，ニポカリマブ 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与したときに血清中 IgG 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。

Week 24 の 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（標準偏差）は-69.0（7.6）%，95%信頼区間は（-78.4, -59.6）%であった。95%信頼区間の上限は 0%未満であったことから，青年期 gMG 患者にニポカリマブを静脈内投与したとき，血清中 IgG 濃度が統計学的に有意に低下すると結論付けられた。

Week 24 の 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，成人の gMG 患者を対象とした試験（MOM-M281-011 試験）のニポカリマブ群で認められた値［-68.8（-75.3, -62.2）%］と同程度であった。

血清中 IgG 濃度の低下と同様に，全ての血清中 IgG サブクラス（IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4）濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。Week 24 の IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 濃度のベースラインからの変化率（投与前の値）の中央値は，それぞれ-68.7，-68.5，-59.6 及び-38.6%であった。

2) 探索的解析（バイオマーカー）

血清中 IgG 濃度の低下と同様に，病原性抗 AChR 自己抗体（結合型抗体，阻害型抗体及び調節型抗体を含む）濃度の速やかな低下が認められ，特に抗 AChR 結合型自己抗体では持続的な低下がみられた。Week 24 の抗 AChR 結合型自己抗体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-47.5（-83.1, -12.3）%であった。

(5) 有効性

1) MG-ADL

実薬投与期では，Week 24 に MG-ADL 総スコアのベースラインから変化量の平均値（標準偏差）は-2.40（0.418）であった。レスポンダーを MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上の改善と定義した場合，全ての被験者がレスポンダーであり，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。

2) QMG

実薬投与期では，Week 24 に QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は-3.80（2.683）であった。

(6) PK

定常状態で，投与終了後の血清中ニポカリマブ濃度（C_{eoi}）の中央値の範囲は 370.00～404.00 µg/mL であり，投与前の血清中ニポカリマブのトラフ濃度（C_{trough}）の中央値は，いずれも定量下限（0.01 µg/mL）未満であった。血清中ニポカリマブ濃度の経時的な蓄積は認められなかった。

(7) 安全性

データカットオフ時点の結果は以下のとおりであった。

- 実薬投与期に，ニポカリマブを投与された 7 例中 5 例（71.4%）で有害事象が報告された。最もよくみられた有害事象は上咽頭炎［7 例中 3 例（42.9%）］であった。
- 重篤な有害事象，ニポカリマブの投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は報告されなかった。報告された有害事象はいずれも軽度であった。
- 死亡は報告されなかった。

実薬投与期にアルブミン値が基準値下限を下回った被験者はいなかった。空腹時 LDL の平均増加量は Week 24 で 0.20 mmol/L（10.6%）であり，HDL が同程度［0.21 mmol/L（9.9%）］増加した。総コレステロール／HDL 比に意味のある変化は認められなかった。

2 例以上に発現した有害事象（SOC 別）を表 2.7.6.13-1 に要約する。

表 2.7.6.13-1 SOC（2 例以上）及び PT 別の有害事象の発現被験者数：実薬投与期（安全性解析対象集団，80202135MYG2001 試験）

	Cohort 1 (aged 12-<18 years)
Analysis set: Safety	7
Avg duration of follow-up (weeks)	18.37
Avg exposure (number of administrations)	8.86
Subjects with 1 or more AEs	5 (71.4%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	4 (57.1%)
上咽頭炎	3 (42.9%)
細菌性膣症	1 (14.3%)
COVID-19	1 (14.3%)
上気道感染	1 (14.3%)
神経系障害	3 (42.9%)
頭痛	1 (14.3%)
片頭痛	1 (14.3%)
傾眠	1 (14.3%)

2.7.6.13.3 結論

青年期 gMG 患者を対象にニポカリマブを投与したとき，血清中 IgG 濃度の低下及び臨床症状の改善がみられ，忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。

- 青年期 gMG 患者（12 歳以上 18 歳未満）を対象にニポカリマブを投与したとき，24 週間の実薬投与期に血清中 IgG 濃度が急速かつ持続的に低下し，Week 24 の IgG 濃度のベースラインからの変化率（投与前の値）の中央値は-69.9%であった。
- 血清中 IgG1，IgG2，IgG3 及び IgG4 濃度の急速かつ持続的な低下が認められた。
- 定常状態で，投与終了後の血清中ニポカリマブ濃度（C_{eoi}）の中央値は 370.00～404.00 μg/mL の範囲であり，投与前の血清中ニポカリマブのトラフ濃度（C_{trough}）の中央値は，いずれも 0.01 μg/mL 未満であった。血清中ニポカリマブ濃度の経時的な蓄積は認められなかった。
- 青年期 gMG 患者を対象としたニポカリマブの忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。
- MG-ADL 総スコア，QMG 総スコア，EQ-5D-Y 及び疲労の改善が認められた。
- 病原性抗 AChR 抗体濃度の速やかな低下が認められ，特に抗 AChR 結合型自己抗体では持続的な低下がみられた。

2.7.6.13.4 CSR Addendum 1 に基づく結果

全 7 例を対象に，データカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）までの長期継続投与データを含む累積安全性データを評価した。結果を以下に示す。

(1) 結果

安全性解析対象集団 7 例で，実薬投与期及び長期継続投与期を含む全投与期間は 5.9 人年であり，3 例は投与期間が 56 週間以上であった。

コホート 1 に組み入れられた 7 例のうち，1 例は長期継続投与期に移行しないことを選択したため，試験に参加している被験者は 6 例であった。この 6 例のうち，2 例は実薬投与期を継続していた。同意取得後に本治験に組み入れられた 1 例は，データカットオフ時点で治験薬投与を受けていなかったため，評価可能集団及び安全性解析対象集団から除外された。

1) 実薬投与期

実薬投与期にニポカリマブを投与された全 7 例で有害事象が報告された。2 例（28.6%）の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。最初のデータカットオフ時点から，新たに COVID-19 関連の有害事象が 1 例報告された。発現割合が 15%以上の有害事象は，上咽頭炎［7 例中 3 例（42.9%）］及び COVID-19［7 例中 2 例（28.6%）］であった。重篤な有害事象，重症度が高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

実薬投与期の有害事象（SOC 及び PT 別）を表 2.7.6.13-2 に示す。

2) 長期継続投与期

長期継続投与期にニポカリマブを投与された 4 例中 3 例（75.0%）で有害事象が報告された。このうち，1 例（25.0%）に報告された下痢，注射部位腫脹，低比重リポ蛋白増加及び鼻閉の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。多く報告された有害事象はインフルエンザ［4 例中 2 例（50.0%）］であった。重篤な有害事象，重症度が高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

長期継続投与期の有害事象（SOC 及び PT 別）を表 2.7.6.13-3 に示す。

(2) 結論

データカットオフ時点（2024 年 3 月 31 日）までの青年期 gMG 患者を対象としたニポカリマブの忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。CSR Addendum で示した安全性の結論は，先に示したデータカットオフ時点（2023 年 12 月 15 日）までの結果と一致した。

2.7.6.13.5　全ての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象

表 2.7.6.13-2 治験薬との関連別の全ての有害事象の発現例数及び発現割合：実薬投与期（安全性解析対象集団，80202135MYG2001 試験，2024 年 3 月 31 日データカットオフ）

	Cohort 1 (aged 12-<18 years)		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: Safety	7		
Avg duration of follow-up (weeks)	22.43		
Avg exposure (number of administrations)	11.00		
Subjects with 1 or more AEs	7 (100.0%)	7 (100.0%)	2 (28.6%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	5 (71.4%)	5 (71.4%)	0
上咽頭炎	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0
細菌性膣症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
インフルエンザ	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
上気道感染	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
神経系障害	3 (42.9%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)
頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
片頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
傾眠	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
胃腸障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
上腹部痛	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
下痢	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
舌炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
悪心	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
嘔吐	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
顔面浮腫	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
疲労	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
貧血	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
免疫系障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
季節性アレルギー	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
血中コレステロール増加	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
白血球数増加	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
代謝および栄養障害	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
高コレステロール血症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
筋痙縮	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0

Key: AE = adverse event
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 strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent 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 26.1.

[tsfae07d.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final2/re_csr/programs/tsfae07d.r] 19JUN2024, 08:52

表 2.7.6.13-3 治験薬との関連別の全ての有害事象の発現例数及び発現割合：長期継続投与期（安全性解析対象集団，80202135MYG2001 試験，2024 年 3 月 31 日データカットオフ）

	Cohort 1 (aged 12-<18 years)		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: Safety	7		
Number of subjects entered LTE Phase	4		
Avg duration of LTE follow-up (weeks)	40.39		
Avg exposure (number of administrations)	14.25		
Subjects with 1 or more AEs	3 (75.0%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0
インフルエンザ	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0
癜風	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0
上気道感染	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0
胃腸障害	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
下痢	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
注射部位腫脹	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
臨床検査	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
低比重リポ蛋白増加	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
神経系障害	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0
片頭痛	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0
重症筋無力症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
鼻閉	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0
発疹	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0

Key: AE = adverse event
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 strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent 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 26.1.
Percentages are calculated using number of subjects entered LTE phase as denominator.

[tsfae07o.rtf][/adr/PROD/pharma/jnj-80202135/myg2001/dbr_final2/re_csr/programs/tsfae07o.r] 19JUN2024, 09:29

2.7.6.14　海外臨床第 2 相試験（MOM-M281-003 試験，参考資料：5.3.5.2.3）

2.7.6.14.1　計画

(1) 治験の標題

EOS-HDFN リスクの高い妊婦を対象に，ニポカリマブを投与したときの安全性，有効性，PK 及び PD を評価する第 2 相，多施設共同，非盲検試験

(2) 治験実施医療機関

オーストラリア，ベルギー，ドイツ，オランダ，スウェーデン，スペイン，カナダ，英国及び米国（スペイン及びカナダでは被験者の組入れなし）

(3) 治験実施期間

2019 年 4 月 23 日（最初の被験者の最初の評価日）～継続中

データカットオフ日：2022 年 11 月 1 日

(4) 開発の相

第 2 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
EOS-HDFN リスクの高い妊婦を対象に，ニポカリマブを投与したときの母体及び新生児・乳児での安全性を評価する。	・ 有害事象，重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合及び重症度 　・ 妊娠被験者及び新生児・乳児での抗感染症薬の経口又は静脈内投与を要する感染症 　・ CTCAE Version 5.0 で Grade 3 以上の妊娠被験者の低アルブミン血症 　・ 新生児・乳児での予測不能又は異常な小児疾患 　・ 新生児・乳児で IgG 濃度が生後 24～47 週に 200 mg/dL 未満，生後 48～96 週に 300 mg/dL 未満 ・ 心電図，臨床検査及びバイタルサインパラメータの測定値及びベースラインからの変化量 ・ 超音波評価に基づく子宮内胎児発育遅延の発現割合 　・ 推定胎児体重が 10 パーセンタイル未満 ・ 超音波検査に基づく羊水検査異常の発現割合 　・ 羊水最大深度が 2 cm 未満又は 8 cm 超 　・ amniotic fluid index（AFI）が 5 cm 未満又は 24 cm 超 ・ 身体検査及びアプガースコアの異常の発現割合（乳児） ・ 併用薬及び併用治療の使用
GA32 週以降に生児を出産し，妊娠期間を通して IUT を受けなかった被験者の割合を指標としてニポカリマブの有効性を評価する。	・ GA32 週以降に生児を出産し，妊娠期間を通して IUT を受けなかった被験者の割合

目的	評価項目
副次目的	
初回 IUT 時の GA，IUT の実施頻度及び生児出生割合を指標として，出生前の管理及び転帰に及ぼすニポカリマブの有効性を評価する。	・ 生児出生割合 ・ GA24 週までに IUT が実施されなかった被験者の割合 ・ 初回 IUT 時の GA ・ IUT の実施を必要とした回数及び割合 ・ 子宮内で胎児水腫又は出産後に新生児に水腫が認められた被験者の割合
生後 12 週までの高ビリルビン血症の重症度，光線療法，交換輸血及び単純輸血を指標として，出生後の管理及び転帰に及ぼすニポカリマブの有効性を評価する。	・ 出産時の GA ・ 光線療法を必要とした新生児の割合 ・ 交換輸血を必要とした新生児の割合 ・ 新生児で光線療法を必要とした日数 ・ 新生児で生後 12 週までに単純輸血を必要とした割合 ・ 新生児で生後 12 週までに必要とした単純輸血の回数
妊娠被験者の FcRn RO，並びに妊娠被験者及び新生児・乳児の IgG 濃度及び同種抗体価に及ぼす影響を指標として，ニポカリマブの PD 活性を評価する。	・ 妊娠被験者の血清中の FcRn RO ・ 胎児（臍帯穿刺血中）の FcRn RO ・ 臍帯血及び新生児の FcRn RO ・ 妊娠被験者の IgG 及びサブクラス（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4），IgA，IgM，並びに IgE の血清中濃度，ベースラインの同種抗体価，各来院時のベースラインからの変化，並びに ADA 及び中和抗体陽性の割合 ・ 胎児の IgG 濃度並びに新生児の IgG，IgA，IgM，IgE 濃度及び同種抗体価
ニポカリマブの PK を評価する。	・ 妊娠被験者の血清中並びに初乳及び母乳中のニポカリマブ濃度
	・ Ages and Stages Questionnaire（ASQ-3）及び Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）の総スコア及びサブスケールスコアを指標とした小児の神経発達

(6) 試験方法，被験薬の用量及び投与方法

本治験は，EOS-HDFN リスクの高い妊婦を対象に，ニポカリマブの安全性，有効性，PD 及び PK を評価する第 2 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。GA8 週からベースライン日［GA14 週（±6 日）］の 1 日前までに被験者のスクリーニングを実施した。組み入れた被験者に，ベースライン日から GA35 週までニポカリマブを週 1 回静脈内点滴投与した。

ニポカリマブは，30 mg/kg BLW，45 mg/kg BLW 及び 45 mg/kg TAW の用量で投与された。BLW ではベースライン来院時の体重に基づき，各来院時の用量を設定することとし，TAW では直近の 2 週に 1 回の来院時の被験者の体重に基づき用量を設定することとした。

試験は，ニポカリマブ 30 mg/kg BLW で開始された。その後，治験実施計画書が改訂され，必要に応じて RO の低下を伴わず投与間隔を 8 日間に延長できるよう，用量を 45 mg/kg BLW に増量した。さらに，妊娠中の体重増加を考慮して，用量を 45 mg/kg TAW に変更した。

GA14 週（±6 日）から GA36 週まで，ドップラー超音波検査を用いて MCA-PSV を週 1 回評価することにより胎児貧血をモニタリングした。現行の標準治療に従い，MCA-PSV が胎児の推定 GA の MCA-PSV（公表文献に基づく推定 GA の MCA-PSV の中央値）の 1.5 中央値倍数（MoM）

以上であった場合，胎児貧血の評価のため臍帯穿刺を実施することとした。胎児貧血が確定診断された場合，標準治療に従って IUT を実施することとした。

出産後，妊娠被験者の安全性を 24 週間モニタリングし，IgG 濃度，ニポカリマブ濃度，抗ニポカリマブ抗体及び FcRn RO を評価した。ニポカリマブの投与を中止した被験者は，ニポカリマブの最終投与後 2 週間以内に評価を完了し，安全性の追跡評価を継続することとした。新生児・乳児は生後 96 週間追跡調査することとした。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 15 例

解析時：妊娠被験者 13 例を組み入れ，全例がニポカリマブを投与された。全 13 例を有効性及び安全性の解析対象とした。1 例が連続した 2 回の妊娠で 2 回組み入れられたため，妊娠の件数は計 14 件であった。連続した 2 回の妊娠のうち 1 回目の妊娠は，HDFN と関連のない家族性遺伝性疾患である高シュウ酸尿症 1 型のため，GA17 週に選択的妊娠中絶に至った。本被験者の 1 回目の妊娠のデータは，有効性の解析に含めなかったが，曝露量，有害事象及び臨床検査値異常については考慮することとした。2 回目の妊娠のデータは該当する全ての解析に含めた。

(8) 診断及び主な組入れ基準

重度の胎児貧血，胎児水腫又は GA24 週以内に HDFN に関連した死産の既往歴があり，抗 D 抗体価が 32 以上又は抗 Kell 抗体価が 4 以上で，抗原陽性の胎児を妊娠している患者を組み入れることとした。現在の妊娠での子癇前症又は過去の妊娠での子癇前症の既往，現在の妊娠での妊娠高血圧症，現在の不安定高血圧，重度若しくは再発の腎盂腎炎又は過去の 1 年以内若しくは過去の妊娠での 5 回以上の下部尿路感染，又はその他の特定の活動性感染症を有する患者は本治験から除外することとした。

(9) 試験期間

妊婦（組入れ時）の試験期間は，妊娠被験者のスクリーニング期間最長約 6 週間，投与期間約 20 週間及び出産後の安全性追跡調査期間 24 週間の計約 50 週間であった。新生児・乳児の試験期間は，出生後の追跡調査期間約 96 週間であった。

(10)統計手法

1) 被験者数の決定

安全性，有効性，PD 及び PK データの解析の目標被験者数を，評価可能な被験者約 15 例とした。主要評価項目（GA32 週以降の生児出産かつ妊娠期間を通して IUT を受けない）を達成するニポカリマブを投与された被験者の真の割合を 0.4 以上，両側第 1 種の過誤確率を 0.05 未満とすると，評価可能な被験者 15 例としたとき，主要評価項目の成功割合が 10%（ヒストリカルデータに基づく閾値）以下であることを 78%以上の検出力で棄却できる。

MOM-M281-003 試験では，治験実施計画書で事前に規定した有効性の主要評価項目を達成した被験者数に達したこと（すなわち，GA32 週以降に生児を出産し，妊娠中に IUT を受けなかった被験者が 5 例以上であったこと），本治験で評価している 3 つのニポカリマブ投与レジメン（治験実施計画書で改訂）それぞれに 3 例以上の被験者が組み入れられたことを考慮して，被験者 13 例妊娠 14 件の時点で試験への組入れの中止を決定した。

2) ヒストリカルデータに基づく閾値

主要評価項目の仮説検定のためのヒストリカルデータを，公表文献から 51 件，EOS-HDFN の管理に関する専門知識を有する学術研究センターからのデータとして Children's Memorial Hermann Hospital Fetal Center（米国，テキサス州ヒューストン）から 2 件，オハイオ州立大学（米国，オハイオ州コロンバス）母体胎児内科から 4 件，Mount Sinai Hospital（カナダ，トロント）のトロント大学胎児医学プログラムから 12 件の計 69 件収集した。これらのデータから，EOS-HDFN を伴う妊娠歴がある妊婦の妊娠のうち，リスクの高いその後の妊娠で IUT を必要としない妊娠の割合は，69 件中 0 件であることが示された。Clopper-Pearson 法による 97.5%信頼区間の上限は 5.2%であるが，元のデータの正確性及び代表性が不確実であることを考慮して，より保守的な閾値として 10%を選択した。

3) 有効性

有効性の主要評価項目は，GA32 週以降に生児を出産し，妊娠期間を通して IUT を受けなかった被験者の割合とした。主要解析は，用量を問わずニポカリマブを投与された全ての被験者（最大の解析対象集団）を対象とした。正確法を用いた 1 標本検定に基づく p 値（帰無割合 10%との比較）を算出した。Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間も示した。

有効性の副次評価項目の解析は，妊娠被験者では最大の解析対象集団，新生児・乳児では新生児・乳児解析対象集団（妊娠中にニポカリマブを 1 回以上投与された妊娠被験者から出生した全ての生児）を対象とした。副次評価項目については，記述統計量又は被験者の割合（%）を示し，必要に応じて 95%信頼区間を示した。

4) 安全性

特記しない限り，安全性の解析は，妊娠被験者で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），新生児・乳児では，新生児・乳児解析対象集団を対象とした。

連続変数の全ての安全性評価項目については，記述統計量を示した。カテゴリー変数の安全性評価項目については，頻度数及び割合を用いて要約した。

2.7.6.14.2　結果

主要解析の結果には，最後の妊娠被験者の産後 28 日（産後 4 週）の来院までに得られた全ての被験者のデータを含めた。主要評価項目の最終評価日及びデータカットオフ日は 2022 年 11 月 1 日であった。産後 4 週より後に追跡調査データが得られた被験者（妊娠被験者及び新生児）については，データカットオフ日までに得られた全てのデータを含めた。

(1) 被験者の内訳

<u>妊娠被験者</u>

スクリーニングを受けた 23 例のうち，13 例が組み入れられ，ニポカリマブを投与された。13 例中，6 例（46.2%）がニポカリマブの投与を完了し，7 例（53.8%）が中止した。投与中止の理由は，有害事象（4 例，30.8%）及び治験実施計画書に規定された中止基準に該当（IUT 中止基準に抵触）（3 例，23.1%）であった。

新生児・乳児

生児 12 例を解析対象とした。全 12 例が生後 4 週の追跡調査来院を完了した。このうち 10 例（83.3%）が生後 24 週の追跡調査来院を，6 例（50.0%）が生後 48 週の追跡調査来院を，5 例（41.7%）が生後 96 週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%）が試験を完了し，6 例（50.0%）が試験継続中であり，1 例（8.3%）が試験を中止した。

(2) 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の大部分の人種は白人（92.3%）であり，民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系（92.3%）であった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 37.0（28～43）歳であり，BMI の平均値（標準偏差）は 26.4（6.2） kg/m^2 であった。ベースライン時の GA の中央値（範囲）は 14.14（13.14～15.43）週であった。

(3) 有効性

- 主要評価項目（GA32 週以降に生児を出産し，妊娠期間を通して IUT を受けなかった）を達成した妊娠被験者の割合は 53.8%（7/13 例）（95%信頼区間：25.1, 80.8%）であり，ヒストリカルデータに基づく閾値の 10%（p<0.001）と比べて統計学的に有意に高かった。
- 有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合は，ニポカリマブ 45 mg/kg を投与された被験者（BLW 及び TAW）（5/8 例）で，30 mg/kg（BLW）又は 30～45 mg/kg（BLW）を投与された被験者（2/5 例）と比べて高かった。
- 全体で妊娠被験者 12 例（92.3%）が生児を出産した（95%信頼区間：64.0, 99.8%）。
- 妊娠被験者 12 例（92.3%）は，GA24 週以前に IUT を受けずに生児を出産した（95%信頼区間：64.0, 99.8%）。
- IUT の実施の有無を問わず，出産転帰（生児出産又は胎児死亡）を問わない GA の中央値（範囲）は 36 週 4 日（23 週 6 日～37 週 3 日）であり，妊娠被験者 6 例（46.2%）が GA37 週以降の出産であった。
- IUT を受けた妊娠被験者で生児を出産した被験者 5 例では，初回 IUT 時の GA の中央値（範囲）は 28 週 3 日（24 週 1 日～31 週 5 日）であった。分娩転帰を問わない妊娠被験者 6 例では，初回 IUT 時の GA の中央値（範囲）は 27 週 1 日（22 週 5 日～31 週 5 日）であった。
- 胎児水腫が認められた妊娠被験者はいなかった（95%信頼区間：0.0, 26.5）。
- 試験時の妊娠と直近の適格妊娠を比較すると，試験時の妊娠では直近の適格妊娠と比べて生児出生に至る割合が高く（試験時の妊娠で 92.3%，直近の適格妊娠で 38.5%，以下同順），IUT を要した被験者の割合が低く（46.2%，84.6%），初回 IUT 時の GA の中央値が長く（27 週 1 日，20 週 4 日），出産時の GA の中央値が長かった（36 週 4 日，23 週 6 日）。直近の適格妊娠では，13 例中 7 例に胎児水腫が認められた。
- 事後解析として，生児を出産した全被験者での IUT の件数を検討した結果，IUT の回数の平均値（標準偏差）は，試験時の妊娠で 1.4（2.0）回，直近の適格妊娠で 5.6（3.3）回であ

った。IUT の回数の中央値（範囲）は，試験時の妊娠で 0（0～5）回，直近の適格妊娠で 5（2～11）回であった。

- 生後 12 週以内に，6 例（50%）の新生児が 1 回以上の単純輸血［中央値（範囲）：2（1～6）回］を必要とし，1 例の新生児・乳児が 1 回の交換輸血を必要とした。
- 新生児 12 例中 11 例が入院を必要とし，うち 9 例は EOS-HDFN 関連治療のために新生児集中治療室（NICU）への入院を必要とした。入院期間の中央値（範囲）は 7.0（3～64）日であった。入院に至った理由である HDFN 関連有害事象，標準治療の光線療法又は哺乳困難は各新生児で消失が認められた。

(4) PK

- 妊娠被験者では，GA14 週から GA35 週までの血清中ニポカリマブ濃度は 45 mg/kg（BLW 及び TAW）群で 30 mg/kg（BLW）群と比べて高かった。妊娠後期に向けて，血清中ニポカリマブ濃度の中央値は 45 mg/kg 群で高くなり，変動は小さくなる傾向が認められた。
- 妊娠被験者の出産時の血清中ニポカリマブ濃度の中央値は，午前中にニポカリマブの投与を受け，同日に出産した 1 例を除き，おおむね検出不能又は検出不能に近かった。産後 4 週の出産後最初の PK 評価時点までに，いずれの用量群でも血清中ニポカリマブ濃度は検出不能であった。
- 新生児の出生時（生後 0 日）の血清中ニポカリマブ濃度は，30～45 mg/kg（BLW）群の被験者から出生した新生児 1 例で，妊娠被験者への最終投与から 8 日後の出生時にのみ，検出可能（ニポカリマブ濃度：0.7 μg/mL）であった。この新生児では，出生時の評価時点（血清中ニポカリマブ濃度が検出可能であった時点）で完全な RO が認められず，観察された IgG 濃度が他の新生児と同程度であったことを考慮すると，この新生児で検出された出生時の血清中ニポカリマブ濃度に臨床的意義はないと考えられた。他の用量群では血清中ニポカリマブ濃度は検出不能であった。生後 4 週の出生後最初の PK 評価時点までに，全用量群の妊娠被験者から出生した新生児の血清中ニポカリマブ濃度は検出不能であった。
- 3 例の初乳検体（7 検体）及び 7 例の母乳検体（9 検体）からはニポカリマブ濃度は検出不能であった。初乳又は母乳中からニポカリマブ濃度が検出された 6 検体中 5 検体では，ニポカリマブ濃度は薬力学反応の閾値（10 μg/mL）を下回っていた。ニポカリマブ投与同日に出産した被験者 1 例では初乳中ニポカリマブ濃度が 68.4 μg/mL であったが，母乳栄養新生児の生後 4 週での血清中ニポカリマブ濃度は LLOQ 未満であったこと，IgG 濃度が各評価時点での新生児の週齢の正常値であったことから，臨床的意義はないと判断された。全体として，被験者数が少ないため，ニポカリマブが初乳及び母乳に及ぼす臨床的影響を確実に評価することはできない。

(5) PD

<u>妊娠被験者</u>

- ニポカリマブの投与開始後に速やかな標的への結合及び同種抗体価を含む母体中の IgG の減少が認められ，作用機序が裏付けられた。

・ 全体として，全用量群の全ての妊娠被験者で，GA16 週の最初の評価時点までに完全な RO が達成され，受容体の非占有率の平均値（標準偏差）はベースライン時の 100%から 2.12（4.103）%に達した。受容体の非占有率は休薬後約 2 週間以内に回復した。

・ 各用量群の妊娠被験者の IgG 濃度の中央値は，GA16 週及び 18 週にベースラインからそれぞれ約 80 及び 85%低下した。ニポカリマブ最終投与後の妊娠被験者の血清中 IgG 濃度は，7～10 週間以内に正常範囲に達し，IVIg を追加投与せずに約 11～32 週間で被験者のベースライン（GA14 週）の値に回復した。妊娠中又は出産時近くに IVIg を投与された妊娠被験者では，IgG 濃度の回復は速く，IgG 濃度はニポカリマブの投与中止及び IVIg 投与後 4 週までに正常範囲に達し，一部の被験者では産後 4 週までに，産後 24 週では全ての被験者でベースライン値までの回復が認められた。

・ 妊娠被験者の同種抗体価は，妊娠被験者の IgG 濃度と同様に，GA16 及び 18 週までにベースライン（GA14 週）の値の 4～32 倍に低下した。同種抗体価は休薬後に上昇した。IUT を受けなかった 3 例では，投与期間中の妊娠第 3 期後期に同種抗体価が 4 倍以上に上昇した。これはニポカリマブによる IgG 産生が抑制されること，妊娠後期に胎児母体間出血のリスクが増加し，同種免疫感作が認められることと一致した。このうち 2 例は抗体価の上昇にもかかわらず，IUT を必要としなかった（主要評価項目を満たした）。初回 IUT 後に認められた同種抗体価の顕著な上昇は，公表されている報告とも一致する。

<u>新生児・乳児</u>

・ 臍帯血中の出生時 IgG 濃度は，出生時に採取した新生児検体 10 検体中 9 検体で正常値未満であり，出産前 2～3 週間以内にニポカリマブを投与された妊娠被験者から出生した新生児の検体 7 検体中 6 検体で，治験実施計画書で IVIg の補充閾値とされている 200 mg/dL（2 g/L）を下回っていた。これは，ニポカリマブの予想される作用機序と一致していた。出生直後に IVIg を投与された新生児 6 例では，予想どおり生後 4 週の IgG 濃度が上昇した。全ての新生児で，生後 4～24 週に生理的最低値を示す正常な傾向が認められ，生後 48 又は 96 週の測定値を有する 2 例の新生児では，最低値からの上昇が認められた（1 例はその週齢での基準値下限を上回り，もう 1 例は基準値下限をわずかに下回った）。出生時の IgG 濃度，出生後に IVIg を投与されなかった又は IgG 濃度が 200 mg/dL 未満で IVIg の投与が不完全であった新生児の IgG 濃度を除き，大部分（15/22 検体）の IgG 濃度は正常範囲内であった。週齢及びその週齢に割り当てられた Jolliff の LLN に基づくと，乳児 8 例中 7 例が生後 24 週来院時に LLN を上回っていた。

・ いずれの用量群でも胎児及び新生児で完全な RO が認められなかったことは，ニポカリマブが母体から胎盤を介して胎児へ又は授乳を介して新生児へ移行するエビデンスがほぼないことと一致する。出生時にニポカリマブが検出された新生児 1 例で RO を測定したところ，出生時の受容体非占有率は 84.2%であり，完全な RO は認められなかった。

(6) 曝露

・ 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 例が投与期間を通してニポカリマブ 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］。45 mg/kg（TAW）群の 4 例中 2 例は，45 mg/kg（BLW）で投与を開始した。

- ニポカリマブの投与期間の中央値（範囲）は 20.143（5.00～21.86）週であった。ニポカリマブの投与回数の中央値（範囲）は 21.0（6～23）回であった。

(7) 安全性

妊娠被験者

- 妊娠被験者 13 例全例に有害事象が発現し，12 例（92.3%）にニポカリマブと関連性ありと判断された有害事象が発現した。
- 妊娠被験者で最も多く報告された（全用量群で妊娠被験者の 40%超に発現した）SOC 別の有害事象は，一般・全身障害および投与部位の状態（69.2%）であり，次いで胃腸障害（61.5%），感染症および寄生虫症（61.5%），妊娠，産褥および周産期の状態（61.5%），皮膚および皮下組織障害（53.8%）であった。
- 妊娠被験者で最も多く報告された（4 例以上に発現した）PT 別の有害事象は，末梢性浮腫（6 例，46.2%）であり，次いで悪心，背部痛及び低アルブミン血症が各 4 例（30.8%）に発現した。低アルブミン血症が認められた 4 例のうち，1 例には末梢性浮腫も発現したが，足，脚，腕及び顔面の両側の圧痕浮腫，腹壁浮腫，腹水，肺水腫又は胸水が報告された被験者はいなかった。
- 重篤な有害事象は妊娠被験者 5 例（38.5%）で報告された。最も多く報告された（2 例以上に発現した）PT 別の重篤な有害事象は胎児貧血であった。その他の PT はいずれも 1 例で報告された。ニポカリマブと関連性ありと判断された重篤な有害事象は 2 例（15.4%）に発現し，このうち 1 例に胎児発育不全，絨毛膜下血腫及び胎児一過性徐脈異常，もう 1 例に胎盤早期剥離が発現した。いずれの妊娠も生児出産に至った。
- 妊娠被験者の死亡は認められなかった。1 例に胎児死亡の重篤な有害事象が発現したが，これは胎児徐脈に至る IUT 合併症の後に発現し，IUT と関連性ありと判断された。
- 妊娠被験者 4 例（30.8%）にニポカリマブの投与中止に至った有害事象が発現した。ニポカリマブの投与中止に至った有害事象として，胎児発育不全及び絨毛膜下血腫，胎児死亡，胎児貧血，並びに胎動低下及び社交不安障害が各 1 例に認められた。
- 妊娠被験者で最も多く報告された（全用量群で 2 例以上に発現した）PT 別の特に注目すべき有害事象は尿路感染（15.4%）であった。その他の特に注目すべき有害事象は細菌尿，乳腺炎，レンサ球菌性尿路感染であり，いずれも各 1 例に発現した。このうち，尿路感染は妊娠中によくみられるが，乳腺炎は授乳中に比較的よくみられるものの妊娠中に発現することは稀である。4 例に低アルブミン血症の有害事象が発現した。このうち 3 例では，治験実施医療機関の検査室で得られた結果に基づくアルブミン値は 20 g/L 未満であった。中央検査機関で得られた結果に基づくアルブミン値は 20 g/L 超であったため，治験担当医師は

これらのアルブミン低値を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。低アルブミン血症の有害事象が発現したもう 1 例では，いずれの評価時点においてもアルブミン値（中央検査機関又は治験実施医療機関の検査室で得られた結果に基づく）は 20 g/L 未満ではなかった。

- 総コレステロール，LDL コレステロール及びトリグリセリドの臨床的に無症候性の増加が認められたが，ニポカリマブの投与終了後及び出産後にベースライン値に向かって減少し，出産後にベースライン値に近づいた。血清コレステロール又はトリグリセリド増加の管理のために併用薬を必要とした被験者はいなかった。総コレステロール，LDL コレステロール及びトリグリセリドの増加は，GA が長くなるにつれ妊娠に関連した脂質増加がみられるため，解釈が困難である。高コレステロール血症，高脂血症及び高トリグリセリド血症の有害事象は報告されず，MACE も報告されなかった。

<u>新生児・乳児</u>

- 新生児・乳児の 12 例全例に有害事象が発現し，7 例（58.3%）に母体のニポカリマブ曝露と関連性ありと判断された有害事象が発現した。
- 新生児・乳児で最も多く報告された（新生児・乳児の 40%超に発現した）SOC 別の有害事象は，肝胆道系障害（75.0%）であり，次いで血液およびリンパ系障害（58.3%），臨床検査（58.3%）並びに感染症および寄生虫症（50.0%）であった。
- 新生児・乳児で最も多く報告された（4 例以上に発現した）PT 別の有害事象は，血中免疫グロブリン G 減少，高ビリルビン血症，黄疸及び貧血であった。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される所見である。
- 新生児・乳児の 2 例以上に発現した母体のニポカリマブ曝露と関連性ありと判断された有害事象は，血中免疫グロブリン G 減少（5 例，41.7%）及び貧血（2 例，16.7%）であった。
- 新生児・乳児の死亡は認められなかった。重篤な有害事象は新生児 5 例（41.7%）で報告され，新生児貧血，黄疸及び新生児呼吸窮迫症候群が各 2 例並びに新生児高ビリルビン血症及び上気道感染が各 1 例に認められた。母体のニポカリマブ曝露と関連性ありと判断された重篤な有害事象は 2 例（16.7%）で報告され，新生児高ビリルビン血症及び新生児呼吸窮迫症候群が各 1 例であった（高ビリルビン血症は原因を特定するためのデータがなく，統計解析計画書に従って関連性ありと判断された）。重篤な新生児呼吸窮迫症候群が発現した 2 例の新生児はそれぞれ，GA29 週 2 日及び GA33 週 1 日に早産で出生した。
- 異常な又は予測できない小児疾患は認められなかった（治験担当医師の判断に基づく）。新生児・乳児で報告された感染症は，おおむね新生児期から乳児期によくみられる感染症であった。

2.7.6.14.3　結論

- EOS-HDFN リスクの高い妊婦を対象としてニポカリマブを投与したとき，検討した全ての用量群で，ニポカリマブの忍容性はおおむね良好であった。被験者の過半数で，重篤な有害事象は主に HDFN 又は妊娠に伴う様々な疾患に関連するものであり，特定の傾向やニポカリマブの用量との関連性は認められなかった。重篤な有害事象の胎児死亡が 1 例に認められ，IUT 合併症に関連すると判断された。重篤な有害事象の絨毛膜下血腫及び胎盤早期剥離は各 1 例に発現した。
- 全体として，ニポカリマブに曝露した妊娠被験者から出生した新生児・乳児で，異常な又は予測できない小児疾患（治験担当医師の判断に基づく）は認められなかった。新生児・乳児で報告された感染症は，おおむね新生児期から乳児期によくみられる感染症であった。乳児の追跡調査を実施中である。
- 有効性の主要評価項目（GA32 週以降に生児を出産し，妊娠期間を通して IUT を受けなかった被験者の割合）は事前に規定した閾値よりも高かった。
- 妊娠被験者の血清中ニポカリマブ濃度は GA14 週から上昇し，GA16 週までに全ての投与群で定常状態に達した。45 mg/kg（TAW）群では，45 mg/kg（BLW）群と比べて，血清中ニポカリマブ濃度の中央値が高い傾向が認められ，妊娠終了時にかけて（GA24 週以降）の変動が減少した。
- ニポカリマブの投与開始後に PD 作用が速やかに発現したことから，標的への速やかな結合及び同種抗体価を含む母体中の IgG の減少を示す作用機序が裏付けられた。全ての妊娠被験者で，GA16 週までに完全な RO に達し，投与期間中，最終投与後約 1～3 週間後まで完全な RO が持続した。全ての用量群の IgG 濃度の中央値は，GA16 及び 18 週にベースラインからそれぞれ約 80%及び 85%低下した。妊娠被験者の同種抗体価は，妊娠被験者の IgG 濃度と同様に，GA16 及び 18 週までにベースライン（GA14 週）の値の 4～32 倍に低下した。
- 出産前 2～3 週間以内にニポカリマブが投与された妊娠被験者から出生した新生児では，出生時の IgG 濃度は低く，これはニポカリマブの予想される作用機序と一致していた。出生直後に IVIg を受けた新生児では，生後 4 週での IgG 濃度が正常範囲まで上昇した。全ての新生児で，生後 4～24 週に生理的最低値を示す正常な傾向が認められ，生後 48 又は 96 週の測定値を有する 2 例の新生児では，最低値からの上昇が認められた。
- 45 mg/kg（BLW 及び TAW）群では，有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合（8 例中 5 例）が，30 mg/kg（BLW）群又は 30～45 mg/kg（BLW）群（5 例中 2 例）と比べて高かった。
- 投与間隔全体を通して 45 mg/kg（TAW）群の血清中ニポカリマブ濃度は，30 mg/kg（BLW）群，30～45 mg/kg（BLW）群又は 45 mg/kg（BLW）群と比べて，完全な FcRn RO に必要な血清中ニポカリマブ濃度の閾値を上回る濃度で一貫していた。

・ 本第 2 相試験の結果は，HDFN リスクの高い妊婦を対象としたニポカリマブのさらなる検討を支持するものである。