

ニポカリマブ、全身型重症筋無力症に係る製造販売承認を申請

高い親和性で結合して FcRn を阻害し、免疫抗体の濃度を低下させる
ニポカリマブは、日本で初めての承認申請

本申請は、第 III 相 VIVACITY-MG3 試験の結果に基づく
全身型重症筋無力症患者さんを対象とし、FcRn のクラスにおいて、24 週間にわたる持続的症狀コントロールを示す

Johnson & Johnson（法人名：ヤンセンファーマ株式会社、本社：東京都千代田区、代表取締役社長：關口修平、以下「J&J」）は本日、FcRn を阻害するモノクローナル抗体であるニポカリマブについて、全身型重症筋無力症の治療薬として、製造販売承認申請を行いました。

重症筋無力症は、自己抗体により引き起こされる自己免疫疾患です。主な全身型重症筋無力症の症状は、変動を伴う骨格筋の筋力低下、四肢脱力、眼瞼下垂、複視、咀嚼困難、嚥下困難、発話困難、呼吸困難などがあります^{1,2,3,4,5}。日本国内で、全身型重症筋無力症患者さんは約 23,000 人⁶いると報告されています。

今回の申請は、全身型重症筋無力症の成人患者さんを対象に行われた国際共同第 III 相 VIVACITY-MG3 試験の結果に基づくものです。本試験においては、主要評価項目である 24 週間にわたるベースラインからの日常生活動作（Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living: MG-ADL）^a スコアの改善において、プラセボと標準治療の併用群（以下、プラセボ+標準治療）に対するニポカリマブと標準治療の併用群（以下、ニポカリマブ+標準治療）の優越性が検証されました⁷。試験に参加した患者さんの中には、全身型重症筋無力症患者さんの約 95%を占める抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体、抗筋特異的キナーゼ（MuSK）抗体、抗低密度リポ蛋白質受容体関連蛋白質 4（LRP4）抗体^b陽性の成人が含まれており、VIVACITY-MG3 試験はこれらのサブタイプにおける持続的症狀コントロールを示した、初めての臨床試験となります^{7,8}。なお、安全性と忍容性については、他のニポカリマブの試験の結果と一貫するものでした^{9,10,11,c}。

J&J Innovative Medicine Global Neuroscience Therapeutic Area Head の Bill Martin, Ph.D.は、次のように述べています。「ニポカリマブは、慢性疾患である全身型重症筋無力症患者さんに対し、症状を持続的にコントロールできる可能性があるかと期待しています。今回の承認申請は、J&J が神経疾患及び免疫領域で長年にわたり培ってきた専門知識を基に、自己免疫疾患の治療にイノベーションをもたらす第一歩となります。今後の承認取得に向け、当局と緊密に連携して参ります」

ニポカリマブ+標準治療では、プラセボ+標準治療と比較し、6 か月間にわたる隔週投与において MG-ADL スコアの改善が確認されました。ニポカリマブは持続的な症状コントロールを示した初めての FcRn 阻害剤となります^{7,12,d}。

用語の説明：

- MG-ADL（Myasthenia Gravis–Activities of Daily Living [重症筋無力症–日常生活動作]）は、日常生活動作に影響を及ぼす症状を患者さんの報告に基づいて迅速に臨床評価する指標です。合計スコアは 0～24 で、スコアが高いほど症状の重症度が高いことを示します¹³。
- 抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体、抗 LRP4 抗体陽性の全身型重症筋無力症患者さんが含まれています⁷。
- 有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発見割合は、プラセボ+標準治療と同様でした。具体的には、ニポカリマブ+標準治療を受けた患者さんでは 81.6%（n=80）が AE を経験し、プラセボ+標

準治療を受けた患者さんでは 82.7% (n=81)とほぼ同率でした。SAE においては、ニポカリマブ+標準治療では 9.2% (n=9)だったのに対し、プラセボ+標準治療では 14.3% (n=14)でした⁷。

- d. ニポカリマブ+標準治療を受けた患者さんにおいて、MG-ADL スコアの平均変化量は-4.70 (SE = 0.329) でした。プラセボ+標準治療を受けた患者さんにおいて、MG-ADL スコアの平均変化量は-3.25 (SE = 0.335) でした。その差 (LS) が -1.45 [0.470]; P=0.002 でした⁷。

全身型重症筋無力症 (gMG) について

重症筋無力症 (MG) は、免疫系が誤って各種の抗体 (抗アセチルコリン受容体 [AChR] 抗体、抗筋特異的キナーゼ [MuSK] 抗体、抗低密度リポ蛋白質受容体関連蛋白質 4 [LRP4] 抗体など) を産生する自己免疫疾患です。神経筋接合部のタンパク質を標的として、正常な神経筋シグナル伝達を遮断又は阻害することで、筋収縮を障害又は妨げます^{14,15,16}。MG は世界で約 70 万人の患者さんがいると推定されています¹。重症筋無力症は男女を問わず、あらゆる年齢や人種、民族において発症しますが、若い女性と高齢の男性に最も多くみられます¹⁷。重症筋無力症と診断された人の中では、約半分が女性で、そのうち、5 人に 1 人は妊娠可能な年齢でもあります^{18,19,20}。重症筋無力症の新規症例の約 10~15%が青年期 (12~17 歳) に診断されます^{21,22,23}。若年性 MG 患者さんは男性よりも女性のほうが多く、米国の小児 MG 症例の 65%以上が女性です。

初発症状は眼症状であることが多いものの、85%以上が全身型 (gMG) です。全身型重症筋無力症の症状としては、変動を伴う骨格筋の筋力低下で、四肢脱力、眼瞼下垂、複視、咀嚼困難、嚥下困難、発話困難、呼吸困難などが挙げられます^{1,2,3,4,5}。日本には、全身型重症筋無力症患者さんが 23,000 人⁶いると報告されています。全身型重症筋無力症は既存の標準治療法で対処できる場合もありますが、既存の治療法では十分な効果が得られない、もしくは現治療に対して忍容性がない患者さんのために、新たな治療薬の開発が必要とされています。日本では、青年期の全身型重症筋無力症患者さんに対して、根本的な原因に対処する可能性のある FcRn 阻害剤は承認されていません。

第 III 相 Vivacity-MG3 試験について

第 III 相 Vivacity-MG3 試験は、アンメットニーズの高いこの予測できない慢性疾患において、持続的な有効性と安全性を評価するためにデザインされました。現在の標準治療で十分な効果が得られない (MG-ADL ≥ 6)、抗体陽性または抗体陰性の gMG 成人患者さんを対象とし、199 人 (うち 153 人が抗体陽性者) が、24 週間の二重盲検、プラセボ対照試験に参加しました^{7,24}。患者さんは、現在の標準治療に加えてニポカリマブの静脈内投与 (30 mg/kg 負荷投与後、隔週で 15 mg/kg) または現在の標準治療に加えてプラセボの投与に、1 対 1 の割合で無作為に割り付けられました。ベースライン時の人口統計学的特性は、治療群間で均衡していました (ニポカリマブ群 77 人、プラセボ群 76 人)。主要評価項目は、抗体陽性患者さんでの、第 22 週、第 23 週、第 24 週にわたるベースラインからの MG-ADL スコアの平均変化量でした⁷。重要な副次評価項目としては、QMG スコアの変化量が含まれました⁷。長期的な安全性と有効性は、現在進行中の非盲検継続試験 (OLE) でさらに評価されています。

ニポカリマブ (nipocalimab) について

ニポカリマブは現在開発中のモノクローナル抗体であり、高い親和性で結合して FcRn を阻害し、循環免疫グロブリン G (IgG) 抗体の濃度を下げつつ、広範囲な免疫抑制を引き起こさずに免疫機能も維持するよう設計されています²⁵。その対象には、3 つの重要な自己抗体疾患である「希少な自己抗体疾患」、母体の同種抗体が介在する「母体胎児疾患」および「比較的罹患率の高いリウマチ性疾患」において複数の疾患の根本的な原因となっている自己抗体や同種抗体が含まれます^{25,26,27,28,29,30,31,32,33}。

また、胎盤で IgG と FcRn の結合を阻害することで、母体の同種抗体が胎盤を介して胎児に移行することを防げるとも考えられています³³。

米国食品医薬品局 (FDA) および欧州医薬品庁 (EMA) は、ニポカリマブに対して以下の重要な指定を行っています。

- 2019 年 7 月に胎児新生児溶血性疾患 (HDFN) および温式自己免疫性溶血性貧血 (wAIHA)、2021 年 12 月に全身型重症筋無力症 (gMG)、2024 年 3 月に胎児・新生児同種免疫性血小板減少症 (FNAIT) に対する Fast Track 指定を FDA より受けました
- 2019 年 12 月に wAIHA、2020 年 6 月に HDFN、2021 年 2 月に gMG、2021 年 10 月に慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)、2023 年 12 月に FNAIT に対するオーファンドラッグ指定を FDA より受けました
- 2024 年 2 月に HDFN に対するブレイクスルーセラピー指定を FDA より受けました

- 2024年Q4にFDAより、全身型重症筋無力症の治療薬として優先審査の対象に指定されました
- EMAより2019年10月にHDFNに対するオーファンドラッグ指定を受けました

Johnson & Johnson について

Johnson & Johnson は、健康こそすべてだと考えています。ヘルスケアイノベーションにおける私たちの強みが、複雑な病を予防、治療、治癒し、治療をよりスマート化した、低侵襲なものに進化させ、一人ひとりの患者さんに合ったソリューションを提供することができる世界を築く力になります。Innovative MedicineとMedTechにおける専門性を生かし、将来の飛躍的な進化に向けてヘルスケアソリューションの幅広い領域でイノベーションを推し進め、人々の健康に大きなインパクトを与えています。

日本における Johnson & Johnson Innovative Medicine について

Johnson & Johnson Innovative Medicine は、米 J&J グループにおける医療用医薬品事業の名称です。日本では、1978年の設立以来、これまでヤンセンファーマ株式会社として、患者さんの治療に貢献する多くの医薬品をお届けしてきました。私たちは、アンメットニーズに基づく開発戦略のもと、注力疾患領域—がん、免疫疾患、精神・神経疾患、心・肺疾患、および眼疾患領域における学術および情報提供活動を強化しながら、私たちの薬剤を必要とする全ての患者さんが適切なタイミングでベストな治療を選択するための活動を続けています。私たちは、今後も医療の未来を切り拓き、日本の患者さんに革新的な医薬品をお届けしていきます。

Johnson & Johnson Innovative Medicine に関する詳しい情報は www.janssen.com/japan/ をご覧ください。また、www.facebook.com/JanssenJapan/ や <https://www.linkedin.com/company/jnjinnovativemedicine/> をフォローしてください。

【本件に関するお問合せ先】

Johnson & Johnson Innovative Medicine

コミュニケーション & パブリックアフェアーズ部

E-mail: JP-PR@its.jnj.com

TEL: 070-4099-8773 (イライザ・ハン)

- ¹ Bubuic A, et al. The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of Medicine & Life* (2021). Jan-Mar;14(1):7-16. doi: 10.25122/jml-2020-0145
- ² Bever, C.T., Jr, Aquino, A.V., Penn, A.S., Lovelace, R.E. and Rowland, L.P. (1983), Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol.*, 14: 516-519. <https://doi.org/10.1002/ana.410140504>
- ³ Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2003 Feb;60(2):243-8. doi: 10.1001/archneur.60.2.243. PMID: 12580710.
- ⁴ Myasthenia gravis fact sheet. Retrieved April 2024 from https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/migrate-documents/myasthenia_gravis_e_march_2020_508c.pdf.
- ⁵ Myasthenia Gravis: Treatment & Symptoms. (2021, April 7). Retrieved April 2024 from <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17252-myasthenia-gravis-mg>.
- ⁶ Murai H, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014;5:84-91.
- ⁷ Antozzi, C et al., Efficacy and Safety of Nipocalimab in patients with Generalized Myasthenia Gravis- Top Line Results from the Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase 3 Vivacity-MG3 study. 2024 European Academy of Neurology Congress. June 2024.
- ⁸ J&J Data on file (RF-421587). Approximate incidence of seronegativity in generalised myasthenia gravis (gMG). Date of preparation: June 2024.
- ⁹ Kenneth J. Moise Jr., et al. Nipocalimab in Early-onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus & Newborn. *N Engl J Med.* 2024; DOI: 10.1056/NEJMoa2314466.
- ¹⁰ Efficacy and safety of nipocalimab, an anti-FcRn monoclonal antibody, in primary Sjogren's disease: results from a Phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (DAHLIAS). Late-breaking presentation at European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Annual Meeting; June 12–15, 2024. LBA0010
- ¹¹ Guptill et al. Vivacity-MG: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis (2157). *Neurology Journals.* April 13, 2021. https://doi.org/10.1212/WNL.96.15_supplement.2157
- ¹² Johnson & Johnson. Nipocalimab pivotal Phase 3 trial demonstrates longest sustained disease control in FcRn class. Available at: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/nipocalimab-pivotal-phase-3-trial-demonstrates-longest-sustained-disease-control-in-fcrn-class>. Last accessed: October 2024.
- ¹³ Wolfe GI Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology.* 1999;22:52(7):1487-9. doi: 10.1212/wnl.52.7.1487.
- ¹⁴ Chen J, Tian D-C, Zhang C, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific.* 2020;5(100063). <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100063>.
- ¹⁵ Bacci ED et al. Understanding side effects of therapy for myasthenia gravis and their impact on daily life. *BMC Neurol.* 2019;19(1):335.
- ¹⁶ Wiendl, H., et al., Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 16, 17562864231213240. <https://doi.org/10.1177/17562864231213240>. Last accessed: October 2024.
- ¹⁷ National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myasthenia Gravis. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myasthenia-gravis>. Last accessed: October 2024
- ¹⁸ Ye, Yun et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the United States. *Frontiers in neurology* vol. 15 1339167. 16 Feb. 2024, doi:10.3389/fneur.2024.1339167
- ¹⁹ Dresser, Laura et al. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of clinical medicine* vol. 10,11 2235. 21 May. 2021, doi:10.3390/jcm10112235.
- ²⁰ Johnson & Johnson Data on file. (RF-430993). MG: Proportion of Diagnosed Patients who are People of Child-bearing Potential (POCBP). Date of preparation: May 2024.
- ²¹ Evoli A, Batocchi AP, Bartocchini E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord.* 1998 Dec;8(8):561-7. doi: 10.1016/s0960-8966(98)00077-7.
- ²² Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol.* 2010 Oct;23(5):536-40. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833c32af.
- ²³ Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:404101. doi: 10.4061/2011/404101.
- ²⁴ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04951622. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951622>. Last accessed: October 2024.
- ²⁵ Ling LE., et al. M281, an anti-fcRn antibody: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety across the full range of IGG reduction in a first-in-human study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2018;105:4:1031–1039. <https://doi.org/10.1002/cpt.1276>.
- ²⁶ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05327114. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05327114>. Last accessed: October 2024
- ²⁷ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04119050. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050>. Last accessed: October 2024.
- ²⁸ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05379634. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379634>. Last accessed: October 2024.
- ²⁹ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05912517. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05912517>. Last accessed: October 2024
- ³⁰ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06028438. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028438>. Last accessed: October 2024.
- ³¹ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04968912. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968912>. Last accessed: October 2024.
- ³² ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04882878. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878>. Last accessed: October 2024.

³³ Roy S, Nanovskaya T, Patrikeeva S, et al. M281, an anti-FcRn antibody, inhibits IgG transfer in a human ex vivo placental perfusion model. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):498 e491-498 e499.