

## 新たな FcRn 阻害剤「アイマービー®（一般名：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取得 幅広い全身型重症筋無力症の患者さんに持続的な症状コントロールを提供

アイマービー®は、成人及び 12 歳以上の小児という幅広い患者さんに対する初めての FcRn 阻害剤

アイマービー®は、成人及び小児を対象とする 2 つのピボタル試験で、全身型重症筋無力症の発症原因の 1 つである循環免疫グロブリン G (IgG) 抗体濃度の迅速かつ持続的な減少を示す

ピボタル試験である Vivacity-MG3 及び現在進行中の非盲検継続試験において、アイマービー®で治療を受けた患者さんは、72 週にわたる持続的な症状コントロール及び症状緩和を示した

Johnson & Johnson（日本における医療用医薬品事業の法人名：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：クリス・リーガー、以下「J&J」）は 19 日、ヒト FcRn 阻害モノクローナル抗体「アイマービー®点滴静注 1200mg」、「同 300mg」〔一般名：ニポカリマブ（遺伝子組換え）、以下「アイマービー®」〕について、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を効能又は効果として、製造販売承認を取得しました。

アイマービー®は、日本国内において希少疾病用医薬品の指定を受けており、この度の承認取得により、成人及び 12 歳以上の小児の全身型重症筋無力症（generalized myasthenia gravis : gMG）患者さんにおける持続的な症状コントロールが期待できる新たな治療選択肢となります。

全身型重症筋無力症は、慢性の自己抗体疾患であり、持続的な疾患コントロールをもたらす、かつ安全性プロファイルが確認された新しい治療選択肢に対するアンメットニーズの高い疾患です<sup>1,2</sup>。全身型重症筋無力症患者さんの約 95%が IgG 抗体陽性で、それ以外は陰性です<sup>3</sup>。そして、陰性の患者さんにおいては、神経筋接合部抗体値が低いもしくはその可能性があることが明らかになっています<sup>4</sup>。アイマービー®は、免疫グロブリン G (IgG)（有害な IgG 自己抗体を含む）を減少させるように設計された治療薬であり、他の適応免疫機能及び自然免疫機能に対し影響は及ぼしません<sup>5</sup>。

今回の承認取得は、現在進行中の国際共同第 III 相 Vivacity-MG3 試験と第 II/III 相 Vibrance-MG 試験の結果に基づくものです。Vivacity-MG3 試験は、成人の gMG 患者さんを対象に FcRn 阻害剤を検証するために登録された試験の中で、主要評価項目を評価するにあたり、最長のデータを有しています。主な Vivacity-MG3 試験の結果は以下の通りです<sup>3</sup>。

- 日常生活動作（Myasthenia Gravis - Activities of Daily Living: MG-ADL）<sup>a</sup> 総スコアのベースラインからの平均変化量において、アイマービー®と標準治療の併用群（以下、アイマービー®+標準治療）では、プラセボと標準治療の併用群（以下、プラセボ+標準治療）と比較し、24 週間の二重盲検期間において有意な改善が認められました<sup>3</sup>。これは、咀嚼、嚥下、発話及び呼吸などの基本的な機能が改善したことを意味しています<sup>3</sup>。
- また現在進行中の非盲検継続試験において、アイマービー®+標準治療群は、追跡期間 48 週まで症状の改善を示しました<sup>6</sup>。アイマービー®は、初回投与から 24 週間のモニタリング期間を通して、IgG 抗体濃度を迅速にかつ持続的に最大 75%低下させました<sup>3</sup>。
- 有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）及び治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ+標準治療と同様でした。具体的には、アイマービー®+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、アイマービー®+標準治療では 9.2% (n=9) であり、プラセボ+標準治療では 14.3% (n=14)でした<sup>7</sup>。

国際医療福祉大学医学部脳神経内科学教授（代表）の村井弘之先生<sup>b</sup>は次のように述べています。「アイマービーによる臨床試験は、全身型重症筋無力症の治療において重要なマイルストーンを達成しました。Vivacity-MG3 試験においては、症状緩和と持続的な疾患コントロールが認められました。これは日常機能の改善につながり、24 週間にわたりその効果が持続していました。このような持続的な症状の安定をもたらすことが期待できる治療薬が登場したことは、全身型重症筋無力症のように複雑で予測不能な疾患をマネジメントする上で、意義ある一歩です。また AChR、MuSK 及び LRP4 陽性及び陰性の成人患者さん及び 12 歳以上の小児患者さんという、より幅広い範囲の患者さんに新たな FcRn 阻害剤を提供することになります」

また、抗 AChR 及び抗 MuSK 抗体陽性の 12～17 歳の患者さんを対象とした、現在実施中の第 III/III 相 Vibrance-MG 試験では、アイマービー®+標準治療群は、主要評価項目（24 週間で血清中総 IgG が 69%減少）及び副次評価項目（MG-ADL 及び QMG<sup>c</sup>スケールの改善）を達成したことが示されました<sup>8</sup>。

アイマービー®は、第 III 相 Vivacity-MG3 試験及び第 III/III 相 Vibrance-MG 試験において、一貫した安全性プロファイルを示しており、成人及び 12 歳以上の小児において、同程度の忍容性が示されています<sup>2,3</sup>。

J&J Innovative Medicine Japan の代表取締役社長であるクリス・リーガーは、次のように述べています。「今回の承認取得は、全身型重症筋無力症とともに生きる約 23,000 人の日本の患者さんにとって、重要なマイルストーンとなります。そして、また今回の承認取得は、アイマービーの研究開発における長年のコミットメント、コラボレーションと強い意志を持ち続けたことによる成果と言えます。私たちはこの新たな治療選択肢を、多くの全身型重症筋無力症の患者さんにお届けできることを誇りに思います」

現在、世界の複数の国や地域で、gMG の治療薬としてアイマービー®の承認申請を行っています。2025 年 4 月、米国食品医薬品局（FDA）は、gMG 治療薬としてアイマービー®を承認しました。

#### 用語の説明：

- a. 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<sup>9</sup>。
- b. 村井弘之先生は、J&J のメディア活動（本プレスリリース）にご協力いただいておりますが、報酬は発生しておりません。
- c. QMG (Quantitative Myasthenia Gravis：定量重症筋無力症スコア) は、医師が評価する 13 項目から成る重症筋無力症の重症度を測る指標です。合計スコアは 0～39 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<sup>8</sup>。

#### 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] 抗体など）を産生する自己抗体疾患です。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障害することで、筋収縮を障害又は妨げます<sup>1,10,11</sup>。MG は世界で 70 万人の患者さんがいると推定されています<sup>1</sup>。MG は男女を問わず、あらゆる年齢、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<sup>12</sup>。MG 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<sup>13,14,15</sup>。MG 新規症例の約 10～15%が青年期（12～17 歳）に診断されています<sup>16,17,18</sup>。

初発症状は眼症状であることが多く、MG 患者さんの 85%は、その後全身型重症筋無力症（gMG）に進行します。gMG の主な症状は、重度の骨格筋の筋力低下、発話困難、嚥下困難です<sup>19,20,21,22,23</sup>。日本には約 23,000 人の gMG 患者さんがいると推定されています<sup>24</sup>。小児患者さんのような脆弱な gMG 集団は、治療の選択肢がより限られています<sup>25</sup>。

#### 第 III 相 Vivacity-MG3 試験について

第 III 相 Vivacity-MG3 試験 ([NCT04951622](#)) は、アンメットニーズの高い予測不可能な gMG を対象に、継続投与によるアイマービー®の持続的な有効性と安全性を評価する試験です。現在の標準治療で十分な効果が得られない (MG-ADL  $\geq 6$ )、抗体陽性又は抗体陰性の成人 gMG 患者さんを対象とし、199 例 (うち 153 例が抗体陽性者) が、24 週間の二重盲検プラセボ対照試験に参加しました<sup>3,26</sup>。患者さんは、現在の標準治療に加えてアイマービー®の静脈内投与 (30 mg/kg 負荷投与後、隔週で 15 mg/kg) 又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<sup>3</sup>。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 (アイマービー®群 77 例、プラセボ群 76 例)<sup>3</sup>。主要評価項目は、両治療群での、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<sup>3</sup>。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。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<sup>25</sup>。

## 第 II/III 相 Vibrance-MG 試験について

第 II/III Vibrance-MG 試験 ([NCT05265273](#))は、全身型重症筋無力症の小児患者さんを対象に、アイマービー®を評価する現在進行中の非盲検試験です<sup>27</sup>。米国重症筋無力症財団 (MGFA) のクラス II から IV の診断を受け、既存の標準治療に対し効果不十分な 12~17 歳の 7 人が参加しています<sup>28</sup>。参加者は、抗 AChR 又は抗 MuSK 抗体いずれかが陽性でした。本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期間と、参加者が 2 週間に 1 回アイマービー®の投与を受ける 24 週間の非盲検治療期間及び長期追跡期間の 3 つのフェーズから構成されています。アイマービー®の最終投与から 8 週後に、安全性に関する評価が行われました<sup>26</sup>。主要評価項目は、IgG 低減効果、安全性及び忍容性、薬物動態で、主な副次評価項目は、24 週における MG-ADL スコア変化量及び GMQ スコア変化量です<sup>26,27</sup>。

## アイマービー®について

アイマービー®は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、gMG を引き起こす循環免疫グロブリン G (IgG) 抗体の濃度を下げつつ、他の適応免疫系及び自然免疫系にほとんど影響を与えないよう設計されています。アイマービー®は現在、成人及び 12 歳以上の小児を対象とする gMG 治療薬として承認されています。

アイマービー®は「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」及び「リウマチ性疾患」の 3 つの重要な自己抗体疾患を対象に研究開発が行われています<sup>25,29,30,31,32,33,34,35,36,37</sup>。このモノクローナル抗体は、高い親和性で結合して FcRn を阻害して循環免疫グロブリン G (IgG) 抗体及び同種抗体の濃度を下げつつ、他の適応免疫系及び自然免疫系にほとんど影響を与えないよう設計されています。

アイマービー®は、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) より、以下の重要な指定を受けています。

- 2019 年 10 月に胎児新生児溶血性疾患 (HDFN) に対するオーファンドラッグ指定を EMA より受けました。
- 2019 年 7 月に HDFN 及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)、2025 年 3 月にシェーグレン症候群 (SjD) 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 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、2024 年 11 月にシェーグレン症候群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。
- 2025 年 4 月、gMG 治療薬として FDA より承認を取得しました。

## Johnson & Johnson について

Johnson & Johnson (ジョンソン・エンド・ジョンソン、J&J) 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きます。

## 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、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 [innovativemedicine.jnj.com/japan/](https://innovativemedicine.jnj.com/japan/)をご覧ください。

## 将来に関する記述

このプレスリリースには、米国の 1995 年私的証券訴訟改革法で定義された「将来に関する記述」が含まれています。これらの記述は、製品開発及びアイマービー®の潜在的なベネフィット及び治療影響に関するものです。お読みの際には、これらの将来の見通しにのみ依拠しないよう、ご注意ください。これらの記述は、将来の事象に関する現時点での予測に基づいています。

基礎となる前提が不正確であると判明した場合、あるいは既知もしくは未知のリスクや不確実性が現実化した場合、実際の成果は、Janssen Research & Development, LLC、Janssen Biotech, Inc.、ヤンセンファーマ株式会社及び/又はジョンソン・エンド・ジョンソンの予測や見通しと大きく異なる可能性があります。

リスクと不確実性には、これらに限定されるものではありません。臨床的成功及び規制当局の承認取得の不確実性をはじめとする製品の研究開発に伴う課題や不確実性、商業的成功の不確実性、製造上の問題又は遅延、競合他社による特許取得、新製品開発、特許に対する異議申し立て、製品回収又は規制当局による措置につながる可能性、製品の有効性又は安全性に関する懸念、ヘルスケア製品及びサービスの購入者の行動や支出パターンの変化、世界的な医療改革などの適用される法律や規制の変更、医療費抑制への動きなどが含まれますが、これらに限定されるものではありません。

これらのリスクや不確実性、その他要因の詳細と一覧については、最新の会計年度の Form10-K に基づくジョンソン・エンド・ジョンソンの年次報告書の「将来予測に関する記述に関する注意事項 (Cautionary Note Regarding Forward-Looking Statements)」、や「リスク要因 (Item 1A)」のセクション、又はジョンソン・エンド・ジョンソンの四半期報告書 (Form 10-Q) 及び証券取引委員会へのその他の提出書類をご参照ください。

これら書類は、オンライン ([www.sec.gov](http://www.sec.gov), [www.jnj.com](http://www.jnj.com)) でご覧いただくか、もしくはジョンソン・エンド・ジョンソン宛てにご請求ください。Janssen Research & Development, LLC、Janssen Biotech, Inc.、ヤンセンファーマ株式会社及び/又はジョンソン・エンド・ジョンソン及びジョンソン・エンド・ジョンソンは、新たな情報や今後の事象・変化などに基づいて、将来予測に関する記述を更新する義務を負いません。

## 【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](mailto:JP-PR@its.jnj.com)

---

<sup>1</sup> 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*. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-6065%2820%2930063-8>

<sup>2</sup> Law N, et al. The Lived Experience of Myasthenia Gravis: A Patient-Led Analysis. *Neurol Ther* (2021). 10:1103–1125. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00285-w>.

<sup>3</sup> Merrigoli 2012, Zhang 2012

<sup>4</sup> Hong 2017; Zhang 2012; Cortes Vincente 2016; Leite 2008; Lindstrom 2008

<sup>5</sup> Seth, N. P., Xu, R., DuPrie, M., Choudhury, A., Sihapong, S., Tyler, S., ... Ling, L. E. (2025). Nipocalimab, an immunoselective FcRn blocker that lowers IgG and has unique molecular properties. *mAbs*, 17(1). <https://doi.org/10.1080/19420862.2025.2461191>

<sup>6</sup> Antozzi, C et al., Long-Term Safety and Efficacy of Nipocalimab in Generalized Myasthenia Gravis: Vivacity-MG3 Open-Label Extension Phase Results. Abstract #022 for poster presentation at 2025 American Academy of Neurology Congress. April 2025

<sup>7</sup> Murai H, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014;5:84-91.

<sup>8</sup> Strober J et al. Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label Phase 2/3 Vibrance-MG clinical study. Presentation at American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting. October 2024.

<sup>9</sup> Wolfe GI Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999;22;52(7):1487-9. doi: 10.1212/wnl.52.7.1487.

<sup>10</sup> Bacci ED et al. Understanding side effects of therapy for myasthenia gravis and their impact on daily life. *BMC Neurol*. 2019;19(1):335.

- <sup>11</sup> 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: August 2025.
- <sup>12</sup> Bubuioc 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.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> J&J. Data on file.
- <sup>16</sup> Evoli A, Batocchi AP, Bartocconi 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.
- <sup>17</sup> Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. Curr Opin Neurol. 2010 Oct;23(5):536-40. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833c32af.
- <sup>18</sup> Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. Autoimmune Dis. 2011;2011:404101. doi: 10.4061/2011/404101.
- <sup>19</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myasthenia Gravis. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myasthenia-gravis>. Last accessed: August 2025.
- <sup>20</sup> 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>.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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](https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/migrate-documents/myasthenia_gravis_e_march_2020_508c.pdf).
- <sup>23</sup> Myasthenia Gravis: Treatment & Symptoms. (2021, April 7). Retrieved April 2024 from <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17252-myasthenia-gravis-mg>.
- <sup>24</sup> DRG EPI (2021) & Optum Claims Analysis Jan 2012-December 2020.
- <sup>25</sup> O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020 Jul 24;11:743. doi: 10.3389/fneur.2020.00743. PMID: 32793107; PMCID: PMC7393473.
- <sup>26</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04951622. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951622>. Last accessed: August 2025.
- <sup>27</sup> ClinicalTrials.gov. NCT05265273. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265273>. Last accessed: July 2025
- <sup>28</sup> Strober J et al. Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label Phase 2/3 Vibrance-MG clinical study. Presentation at American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting. October 2024.
- <sup>29</sup> ClinicalTrials.gov. NCT03842189. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03842189>. Last accessed: August 2025.
- <sup>30</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05327114. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05327114>. Last accessed: August 2025.
- <sup>31</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04119050. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050>. Last accessed: August 2025.
- <sup>32</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05379634. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379634>. Last accessed: August 2025.
- <sup>33</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05912517. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05912517>. Last accessed: August 2025.
- <sup>34</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04968912. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968912>. Last accessed: August 2025.
- <sup>35</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04882878. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878>. Last accessed: August 2025.
- <sup>36</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06449651. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06449651>. Last accessed: August 2025.
- <sup>37</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06533098 Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533098>. Last accessed: August 2025.