

献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用  
に関する資料

CTD 第2部

2.7.3 臨床的有効性

日本製薬株式会社

## 目次

2.7.3	臨床的有効性.....	3
2.7.3.1	背景及び概観.....	3
2.7.3.1.1	有効性を評価するために実施した臨床試験の構成及び概観 .....	3
2.7.3.1.1.1	NPB-01-07/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.2-1） .....	3
2.7.3.2	個々の試験結果の要約.....	7
2.7.3.2.1	NPB-01-07/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.2-1） .....	7
2.7.3.2.1.1	被験者の内訳.....	7
2.7.3.2.1.2	人口統計学的及び他の基準値の特性 .....	9
2.7.3.2.1.3	有効性の結果.....	12
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析 .....	51
2.7.3.4	予定用法・用量に関する臨床情報の解析 .....	51
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性.....	52
2.7.3.6	文献報告.....	52
2.7.3.7	付録.....	59

### 2.7.3 臨床的有効性

略号一覧表

略号	略号及び用語の定義
BNP	Brain natriuretic peptide
BUN	Blood urea nitrogen
DLST	Drug lymphocyte stimulation test : 薬剤リンパ球刺激試験
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice
IVIG	Intravenous immunoglobulin : 静注用人免疫グロブリン
NPB-01	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (商品名: 献血グロベニン-I 静注用)
PSL	Prednisolone
SCORTEN	A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis
SJS	Stevens-Johnson syndrome : スティーブンス・ジョンソン症候群
TEN	Toxic epidermal necrolysis : 中毒性表皮壊死症

## 2.7.3 臨床的有効性

## 2.7.3.1 背景及び概観

## 2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した臨床試験の構成及び概観

有効性の評価資料とするために実施した国内臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。  
本承認申請における有効性の評価資料として、下記の第Ⅲ相臨床試験（治験実施計画書番号 NPB-01-07/C-01）を実施した。

表 2.7.3.1-1 スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の  
有効性の評価のため実施した NPB-01 の臨床試験

相	試験名 (治験実施計画書番号)	目標症例数/ 治験薬投与 総症例数	実施期間	添付 資料 番号
Ⅲ	ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象とした NPB-01 のオープン試験 (NPB-01-07/C-01)	10 例/7 例	2012 年 11 月～ 被験者登録継続中*	5.3.5.2-1

※本承認申請は、20 年 月 日時点での集計結果に基づき行った。

## 2.7.3.1.1.1 NPB-01-07/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.2-1）

本承認申請において評価資料となる NPB-01-07/C-01 試験の骨子を表 2.7.3.1-2 に要約した。  
NPB-01-07/C-01 試験は、ステロイド全身療法により効果不十分なスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 又は中毒性表皮壊死症 (TEN) 患者を対象に NPB-01 を 5 日間連日投与 (400 mg/kg/日 × 5 日間) し、有効性及び安全性を確認することを目的とする第Ⅲ相、多施設共同・単群・オープン試験として実施した。

表 2.7.3.1-2 NPB-01-07/C-01 試験の概要

治験実施計画書番号	NPB-01-07/C-01
相	第Ⅲ相試験
標題	ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象とした NPB-01 のオープン試験
目的	ステロイド全身療法により効果不十分な SJS 又は TEN 患者を対象に、NPB-01 を 5 日間連日投与 (400 mg/kg/日 × 5 日間) し、有効性及び安全性を確認する。
治験デザイン	多施設共同・単群・オープン試験
治験方法	SJS 又は TEN と確定診断された患者で被験者本人又は代諾者から文書による同意取得後、治験薬投与期 1 日目の臨床症状観察時点で病勢評価スコアが 14 点以上で、ステロイド全身療法 [投与量 20 mg/日以上 (プレドニゾロン換算)] が 2 日間以上継続しており、治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分で更なる追加治療が必要と判断された患者を対象に、治験薬 NPB-01 を 5 日間連日静脈内点滴投与 [400 mg (8 mL) /kg/日] した。
被験者数	目標症例数：10 例 治験薬投与症例数：7 例、完了例数：7 例 (注：本承認申請後も被験者登録を継続することとし、20██年██月██日時点での完了 7 例の結果を以下にまとめた。)
	目標症例数の設定根拠 SJS 及び TEN の年間患者数は約 570 例と推定される。そのうち、ステロイド全身療法で効果不十分であり、本治験における選択基準・除外基準等を考慮し、実施可能性の観点から目標症例数を設定した。
前治療	本治験では、治験薬投与期 1 日目の臨床症状観察時点でステロイド全身療法 [投与量 20 mg/日以上 (プレドニゾロン換算)] が 2 日間以上継続している患者を対象とした。 また、次のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外した。 (1) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点前 2 日以内にステロイド全身療法の投与量が変更された患者 (ただし、合併症の悪化等で減量が必要な場合は除く) (2) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点前 2 日以内にステロイドパルス療法 (ミニパルス療法を含む) が実施された患者 (3) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点前 2 日以内に血漿交換療法が実施された患者 (4) 同意取得前 28 日間に IVIG 大量療法が実施された患者
用法・用量	投与量：NPB-01 400 mg (8 mL) /kg/日 投与期間：5 日間連日投与 投与方法：静脈内点滴投与 (自動輸液ポンプを使用) 投与速度：ショック等の副作用は初日の投与開始 1 時間以内、また、投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意することとした。

表 2.7.3.1-2 NPB-01-07/C-01 試験の概要（続き）

用法・用量 (続き)	<p>初日の投与開始から1時間は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよいものとした。ただし、0.03 mL/kg/分を超えないこととした。2日目以降は前日に耐容した速度で投与することとした。</p> <p>また、治験期間中の併用薬剤の制限は以下のとおりとした。</p>		
		治験薬投与期	治験薬投与後観察期
		1日目～5日目	6日目～7日目 <sup>a)</sup> 8日目～20日目
	治験薬 (IVIG)	5日間連日投与	
	ステロイド全身療法	原則投与量変更不可 <sup>c)</sup>	制限なし
	ステロイドパルス療法 <sup>b)</sup>	実施不可	制限なし
	血漿交換療法	実施不可	制限なし
	治験薬以外の IVIG 療法	実施不可	
	<p>a: 治験薬投与後観察期7日目の臨床症状観察終了時とする。</p> <p>b: ミニパルス療法を含む。</p> <p>c: 合併症の悪化等で減量が必要な場合は除く。</p>		
	<p>用法・用量の設定根拠</p> <p>海外の臨床文献によれば、IVIG療法の総投与量は2 g/kgが最も多かった。また海外ガイドライン（オーストラリア、カナダ、ヨーロッパ）では総投与量として2 g/kg又は3 g/kgが推奨されている。一方、本治験薬において総投与量2 g/kgを超える投与量で承認された効能効果はなく、安全性については確立されていない。したがって、IVIG療法の総投与量は2 g/kgとし、用法・用量については既承認効能の用法・用量である「400 mg/kg/日 × 5日間連日投与」と設定した。</p>		
評価項目及び評価基準	<p>1.有効性</p> <p>主要評価項目： 病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期7日目）</p> <p>副次評価項目： (1) 病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期10、20日目） (2) 病勢評価スコア (3) 病勢評価スコアの各項目のスコア (4) 皮膚剥離面積（%） (5) 紅斑の面積（%）</p> <p>2.安全性</p> <p>治験薬投与期から治験薬投与後観察期終了時までには観察された有害事象の発現を調査し、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。</p> <p>3.その他の評価項目</p> <p>転帰情報（死亡割合及び後遺症の発現割合等）を調査し、集計を行った。</p>		

表 2.7.3.1-2 NPB-01-07/C-01 試験の概要（続き）

解析方法	<p>1.有効性</p> <p>有効性の解析は FAS の集団について行った。</p> <p>主要評価項目：</p> <p>病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期 7 日目）</p> <p>治験薬投与後観察期 7 日目の病勢評価スコアにて有効性判定基準に基づき「有効」、「無効」を判断し、その割合を評価した。</p> <p style="text-align: center;">有効性判定基準</p>	
	有効	治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 6 点以上の低下
	無効	治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 5 点以下の低下
	<p>副次評価項目：</p> <p>(1) 病勢評価スコアを用いた有効率 （評価時点：治験薬投与期 4 日目、治験薬投与後観察期 10、20 日目） 治験薬投与期 4 日目及び治験薬投与後観察期 10、20 日目の各時点で、病勢評価スコアにて有効性判定基準に基づき「有効」、「無効」を判断し、その割合を評価した。</p> <p>(2) 病勢評価スコア 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点での病勢評価スコアを集計した。</p> <p>(3) 病勢評価スコアの各項目のスコア 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点で、病勢評価スコアの各項目のスコアを集計した。</p> <p>(4) 皮膚剥離面積（%） 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点での皮膚剥離面積（%）を集計した。</p> <p>(5) 紅斑の面積（%） 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点での紅斑の面積（%）を集計した。</p> <p>2.安全性</p> <p>治験薬投与期から治験薬投与後観察期終了までに観察された有害事象を調査し、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。</p> <p>3.その他の評価項目</p> <p>(1) 死亡割合及び後遺症の発現割合 転帰確認時の死亡割合及び後遺症の発現割合を集計した。</p> <p>(2) 角結膜上皮欠損 各評価時点について、症例ごとの一覧表を作成した。 なお、角結膜上皮欠損について以下の基準で評価した。</p>	

表 2.7.3.1-2 NPB-01-07/C-01 試験の概要（続き）

解析方法 (続き)	角結膜上皮欠損の評価方法	
	スコア 0	なし
	スコア 1	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 未満
	スコア 2	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 以上、1/2 未満
	スコア 3	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/2 以上
	解析方法：	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 計量値はそれぞれの測定時点ごとに要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。なお、測定値として「○を超える」、「△以上」の場合は○/△で処理した。また、「●未満」、「▲以下」の場合は 0（ゼロ）で処理した。</li> <li>● 計数値はそれぞれの測定時点ごとに頻度集計し、被験者数を解析対象被験者数で除した百分率（%）を算出した。</li> <li>● データの変換は実施せず、観察が行われなかった項目又は臨床検査値が参考値となった項目は欠測値として取り扱い、データの補間はしなかった。</li> <li>● 有意水準は両側 5%、信頼区間の信頼係数は両側 95%と定義した。</li> <li>● 統計解析プログラムは SAS の Version 9.2 を採用した。</li> </ul>	
実施医療機関	●●●●●●●●●● ほか、計 13 医療機関	
治験期間	2012 年 11 月～被験者登録継続中	

以下に、上記治験の結果を要約する。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

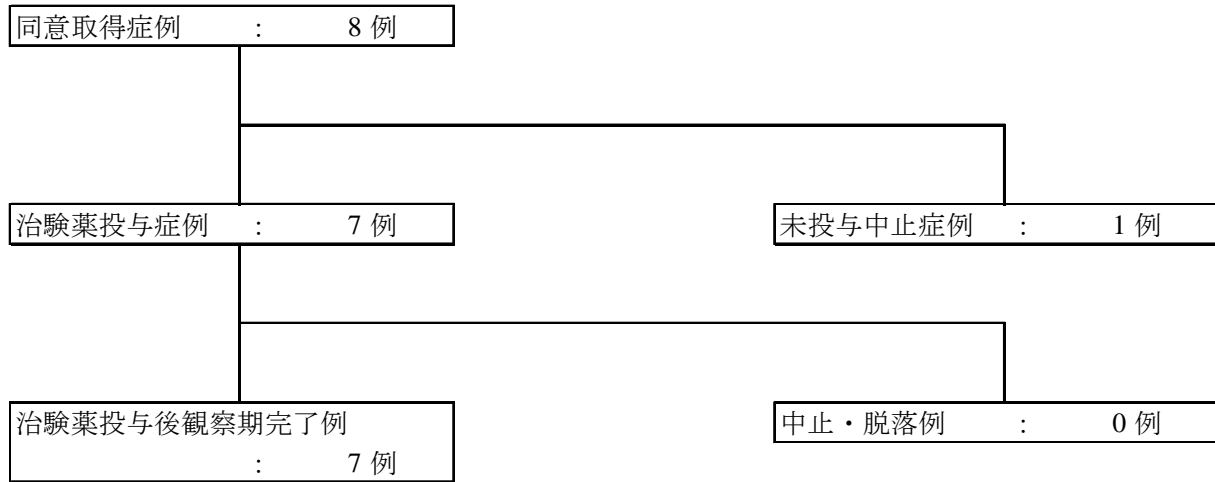
#### 2.7.3.2.1 NPB-01-07/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.2-1）

##### 2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示した。中止の内訳及び中止・脱落例一覧表を表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2 に添付した。

文書による同意を取得した被験者は 20●●年●●月●●日のデータ固定時では 8 例であった。そのうち 1 例（被験者識別コード：05-01）は治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬投与前に中止した。7 例は所定の観察及び検査を受け、治験薬が投与された。治験薬投与開始後、治験薬投与後観察期終了までに中止・脱落した被験者はなかった。





(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 10.1-1 を引用)

図 2.7.3.2-1 被験者の内訳

治験実施計画書から逸脱した症例数及び違反内容を表 2.7.3.2-1 に示した。治験実施医療機関別の治験実施計画書からの逸脱及び治験実施計画書からの逸脱症例一覧表を表 2.7.3.7-3 及び表 2.7.3.7-4 に添付した。

治験薬投与開始後、治験終了までに治験実施計画書から逸脱した被験者は 2 例（被験者識別コード：08-01、11-01）であり、適格性に関する違反はなかった。逸脱例の内容は、1 例（被験者識別コード：08-01）は、初回投与日（20■■年■■月 27 日）に、薬剤師は本来ならば本治験の治験薬 NPB-01（製造番号：SJS-001）を払い出すべきところ、当社が■■■■の■■■■で実施している他治験で使用している治験薬 NPB-01（製造番号：■■■■）を払い出し、投与した。本逸脱は薬剤師の払い出しミスによるものであったが、いずれの治験も単群・オープン試験でプラセボ群は設定しておらず、同一薬剤であった。逸脱内容については医薬品医療機器総合機構とも相談し、治験の継続については、治験薬の取り間違いによる逸脱であるが、取り間違えた治験薬は、本治験の治験薬と同一薬剤（NPB-01）であり、かつ被験者から継続の同意を得たことから、治験薬の投与を 5 日間継続した。被験者に対する本剤の有効性、安全性に影響はないと判断できるため、医学専門家と協議の上 FAS 採用とし、治験薬取り間違い後のデータも採用することとした。他の 1 例（被験者識別コード：11-01）は、「ステロイド投与量が 30 mg/日（20■■年■■月 16 日～同\*月 25 日）のところ、同\*月月 20 日は被験者の飲み忘れにより 25 mg/日となったこと」であり、併用薬剤及び併用療法の規定に違反した後の測定値については、被験者のステロイド剤の飲み忘れが原因であり医学的な判断で行われた変更ではないこと、またステロイド剤の飲み忘れは治験薬投与期 2 日目の 1 日のみで、1 日投与量 30 mg に対して 25 mg は服用されており、有効性の評価に影響しないと考え、併用薬違反時点後も有効性の解析に用いることとした。なお、症例検討会における医学専門家の見解も同様であった。また、医学専門家との協議の結果、最大の解析対象集団（FAS）に採用となった。したがって、FAS は 7 例、同意取得例は 8 例、治験薬投与例は 7 例となった。GCP 違反例及び中止例はなかった。

全症例（同意取得症例）から除外された症例（未登録症例）一覧表及び被験者の解析上の取扱い結果を表 2.7.3.7-5 及び表 2.7.3.7-6 に添付した。

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-1 治験実施計画書からの逸脱

解析対象集団：全症例（同意取得症例）

投与群	症例数	違反例	違反内容（重複集計）	
			適格性違反	治験実施計画書違反
NPB-01群	8	2	0	2

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 10.2-1 を引用)

## 2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性一覧表を表 2.7.3.2-2 に示した。治験薬投与期 1 日目の SCORTEN 一覧表を表 2.7.3.7-7 に添付した。

20 年 月 日時点の 7 例での集計による、人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に列記した。

- 性別の内訳は男性 5 例、女性 2 例であった。
- 病型の内訳は SJS 5 例、TEN 2 例であった。
- 年齢は 4 歳から 7 歳であった。
- 治験薬投与前に実施された治療法の内訳は SJS 症例でステロイドパルス療法を実施された症例が 1 例及び TEN 症例の 1 例であり、血漿交換療法を実施された症例の内訳は TEN 症例の 1 例であった。
- 同意取得時の SCORTEN の内訳は SJS 症例で 5 例とも 1 点、TEN 症例 2 点が 1 例、3 点が 1 例であった。
- 治験薬投与期 1 日目の病勢評価スコアの内訳は SJS 症例で 14 点が 2 例、15 点が 2 例、17 点が 1 例、TEN 症例で 23 点が 1 例、31 点が 1 例であった。
- 治験薬投与期 1 日目の皮膚剥離面積の内訳は SJS 症例で 0% が 2 例、0.1% が 1 例、9% が 2 例、TEN 症例で 18% が 1 例、50% が 1 例であった。
- 治験薬投与期 1 日目の紅斑の面積の内訳は SJS 症例で 25%、45%、50%、60%、75% が各 1 例、TEN 症例で 30% が 1 例、90% が 1 例であった。
- 治験薬投与期 1 日目のステロイド剤投与量（プレドニゾン換算）の内訳は SJS 症例で 20 mg/日が 1 例、30 mg/日が 3 例、60 mg/日が 1 例、TEN 症例で 40 mg/日が 1 例、78.1mg/日が 1 例であった。

組入れ被験者が前治療に対して効果不十分と判断された理由を表 2.7.3.2-3 に要約した。

その結果、いずれの被験者もステロイド全身療法 [投与量 20 mg/日以上（プレドニゾン換算）が 2 日間以上継続と規定した] が実施されたにもかかわらず病勢の悪化が認められ、本剤の投与が必要であった。

表 2.7.3.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	病型	治験薬投与前に実施された治療法			SCORTEN <sup>a)</sup>						同意取得時の年齢(歳)	治験薬投与前1日目(投与前)の体重	
					ステロイドパルス療法	血漿交換療法	その他の治療法	合計値	a1	a2	a3	a4	a5			a6
NPB-01群	06-01		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	5	82
	06-02		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	4	70
	07-01		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	7	57
	08-01		女	TEN	有	有	無	3	1	0	0	1	1	0	6	41
	09-01		男	TEN	無	無	無	2	1	0	0	0	1	0	5	52
	10-01		女	SJS	有	無	無	1	1	0	0	0	0	0	6	58
	11-01		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	5	63

a) a1：年齢(0=40歳未満、1=40歳以上)、a2：悪性腫瘍の合併(0=なし、1=あり)、a3：心拍数(拍/分)(0=120未満、1=120以上)、a4：血清BUN(mg/dL)(0=27未満、1=27以上)、a5：剥離した、あるいは障害を受けた体表面積(0=10%未満、1=10%以上)、a6：血清中のグルコース(mg/dL)(0=250未満、1=250以上)

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	治験薬投与前1日目(投与前)の病勢評価スコア														ステロイド剤投与量(mg/日)	合併症の有無	既往歴の有無
			合計	眼病変		口唇/口腔内病変		皮膚病変				全身所見							
				偽膜形成	結膜充血	血痂又は出血又は口腔内びらん	びらん/潰瘍部の滲出液	びらん/潰瘍部の出血	皮膚剥離面積スコア 実測値 (%)	紅斑の面積スコア 実測値 (%)	皮膚/粘膜の疼痛	経口摂取	倦怠感	発熱					
NPB-01群	06-01		14	0	1	3	0	0	0	0	5	45	2	1	2	0	60.0	有	有
	06-02		17	0	0	3	3	0	2	9	6	60	1	0	1	1	20.0	無	無
	07-01		15	0	1	1	0	0	0	0	6	75	2	3	2	0	30.0	有	有
	08-01		31	1	2	3	3	2	6	50	6	90	3	3	2	0	78.1	有	無
	09-01		23	2	2	3	1	1	4	18	4	30	2	2	2	0	40.0	有	無
	10-01		14	1	1	3	1	0	1	0.1	6	50	1	0	0	0	30.0	有	有
	11-01		15	0	1	1	3	1	2	9	3	25	2	0	1	1	30.0	有	有

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.2-1 を引用)

表 2.7.3.2-3 治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由

解析対象集団：FAS														
投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	治療法	治療開始日	治療終了日	投与量 単位	効果不十分と判断した理由					
NPB-01群	06-01	[REDACTED]	男	5	ステロイド全身療法					ステロイド(リンデロン)全身投与にも関わらず口腔粘膜疹の遷延、体の紅斑の新生を認め、病勢が沈静化していないと判断した。リンデロン注6mg/日 治験薬投与前2日および治験薬投与前1日 <sup>※</sup> に投与。 治験薬投与前4日 <sup>※</sup> 前医でプレドニゾン15mg内服開始。 治験薬投与前3日 <sup>※</sup> 効果なく、同、20mgへ増量し継続。 治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 病状悪化のため当科紹介受診。【・病変部が増悪傾向。(強い口腔内粘膜疹、全身の紅斑、水疱新生の多発。)・39℃台の発熱あり。】以上より、病勢が沈静化しておらず、TENへの移行を懸念して、プレドニゾン20mg内服では治療不十分で強力な追加治療が必要と考えた。 粘膜症状はやや軽快しているものの口唇びらん、口腔内びらんは依然としてあり、皮疹の範囲が拡大しており、灼熱感が出現している。 治験薬投与前2日 <sup>※</sup> ～水溶性プレドニン30mg/日投与。皮疹の範囲 治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 40%～50%→治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 75%				
					06-02	男	4	ステロイド全身療法					治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被疑薬と考える。	
					07-01	男	7	ステロイド全身療法					治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被疑薬と考える。	
					08-01	女	6	ステロイド全身療法					治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被疑薬と考える。	
							ステロイドパルス療法	20	21	20	23	PSL1	g/日	治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被疑薬と考える。
							血漿交換療法	20	23	20	24	2	回	治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被疑薬と考える。
					09-01	男	5	ステロイド全身療法						治験薬投与前の治療法 治験薬投与前4日 <sup>※</sup> プレドニン水溶性注20mg/日 治験薬投与前3日 <sup>※</sup> ～プレドニン水溶性注40mg/日 粘膜症状を含め全身症状が増悪したため本院転院となった。直ちにステロイド投与を行ったものの本院転院時と比較してびらんは拡大傾向であったため効果不十分と判断した。
					10-01	女	6	ステロイド全身療法						ステロイドパルス療法実施後、PSL40mg/日で治療を行った。様子をみた後にPSLを30mg/日に減量したところ、体幹部分は改善傾向であったが、四肢に新規の紅斑が出現したため、更なる追加治療が必要と考えた。 PSL40mg/日=治験薬投与前8日～4日 <sup>※</sup> 30mg/日=治験薬投与前3日 <sup>※</sup> 以降継続
							ステロイドパルス療法	20	19	20	21	1	g/日	ステロイドパルス療法実施後、PSL40mg/日で治療を行った。様子をみた後にPSLを30mg/日に減量したところ、体幹部分は改善傾向であったが、四肢に新規の紅斑が出現したため、更なる追加治療が必要と考えた。 PSL40mg/日=治験薬投与前8日～4日 <sup>※</sup> 30mg/日=治験薬投与前3日 <sup>※</sup> 以降継続
					11-01	男	5	ステロイド全身療法						治験薬投与前4日～2日 <sup>※</sup> プレドニン30mg投与 他覚所見では一部改善傾向であったが 陰部、鼠径部のびらんは悪化しており 自覚所見でもびらん部の疼痛の訴えも続いていた これらのことより効果不十分と判断した。

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.1-2 を引用)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.3.2.1.3 有効性の結果

- (1) 主要評価項目：病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期7日目）

病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与後観察期7日目）を表 2.7.3.2-4 に示した。  
病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与後観察期7日目）は 85.7%（6例/7例）であった。

表 2.7.3.2-4 病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期7日目）

解析対象集団：FAS

	治験薬投与後観察期7日目		
	n <sup>a)</sup> = 7		
	症例数	%	95%信頼区間
有効	6	85.7	42.1 ~ 99.6
無効	1	14.3	

a) 治験薬投与例数

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-1 を引用)

## (2) 副次評価項目

- 1) 病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期10、20日目）

病勢評価スコアを用いた有効率(治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期10及び20日目)を表 2.7.3.2-5 に示した。

病勢評価スコアを用いた有効率(治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期10及び20日目)は、治験薬投与期4日目及び治験薬投与後観察期10日目で 85.7%（6例/7例）、20日目で 100.0%（7例/7例）であった。

表 2.7.3.2-5 病勢評価スコアを用いた有効率  
(評価時点：治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期7、10及び20日目)

解析対象集団：FAS

	治験薬投与期4日目（投与前）			治験薬投与後観察期7日目			治験薬投与後観察期10日目			治験薬投与後観察期20日目		
	n <sup>a)</sup> = 7			n <sup>a)</sup> = 7			n <sup>a)</sup> = 7			n <sup>a)</sup> = 7		
	症例数	%	95%信頼区間	症例数	%	95%信頼区間	症例数	%	95%信頼区間	症例数	%	95%信頼区間
有効	6	85.7	42.1 ~ 99.6	6	85.7	42.1 ~ 99.6	6	85.7	42.1 ~ 99.6	7	100.0	59.0 ~ 100.0
無効	1	14.3		1	14.3		1	14.3		0	0.0	

a) 治験薬投与例数

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-2 を引用)

2) 病勢評価スコア（合計スコア）

病勢評価スコア（合計スコア）の推移を表 2.7.3.2-6、被験者別の病勢評価スコア（合計スコア）の推移図を図 2.7.3.2-2 に示した。

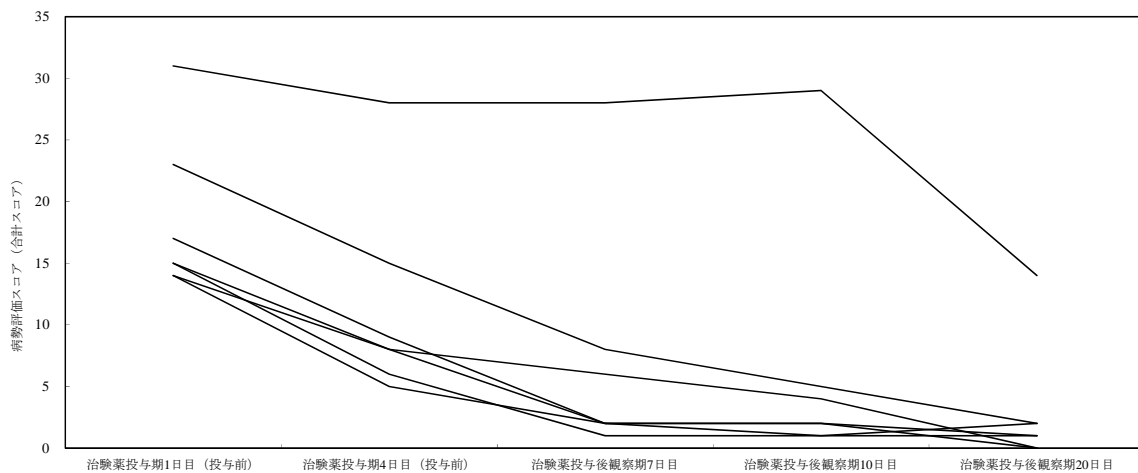
病勢評価スコア（合計スコア）は、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）（平均値 18.4 点、最大値 31 点、最小値 14 点）と比べて治験薬投与期 4 日目（平均値 11.3 点、最大値 28 点、最小値 5 点）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値 7.0 点、最大値 28 点、最小値 1 点）、10 日目（平均値 6.3 点、最大値 29 点、最小値 1 点）及び 20 日目（平均値 2.9 点、最大値 14 点、最小値 0 点）と 4 日目時点より速やかなスコアの減少が認められた。20 日目の時点では病勢評価スコアは平均 2.9 点となり、臨床症状はほぼ改善した。

加えて、病勢評価スコアの治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）を対照とした変化量は、治験薬投与期 4 日目（平均値-7.1 点、最大値-3 点、最小値-9 点）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値-11.4 点、最大値-3 点、最小値-15 点）、10 日目（平均値-12.1 点、最大値-2 点、最小値-18 点）、20 日目（平均値-15.6 点、最大値-13 点、最小値-21 点）の減少が認められており、7 日目時点までに大きな減少が認められた。

表 2.7.3.2-6 病勢評価スコア（合計スコア）

解析対象集団：FAS														
投与群	調査時期	経過日数	実測値					変化量						
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPB-01群	治験薬投与期	1日目（投与前）	7	18.4	6.4	14	15.0	31	-	-	-	-	-	-
		4日目（投与前）	7	11.3	8.0	5	8.0	28	7	-7.1	2.1	-9	-8.0	-3
	治験薬投与後観察期	7日目	7	7.0	9.6	1	2.0	28	7	-11.4	4.4	-15	-13.0	-3
		10日目	7	6.3	10.1	1	2.0	29	7	-12.1	5.1	-18	-14.0	-2
		20日目	7	2.9	5.0	0	1.0	14	7	-15.6	2.8	-21	-14.0	-13
	中止時		0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-3 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 14.2-1 を引用)

図 2.7.3.2-2 病勢評価スコア（合計スコア）の推移図

### 3) 病勢評価スコアの各項目のスコア

上記の病勢評価スコア（合計スコア）の基となった症状別の病勢評価スコアの結果を以下に要約した。

#### i) 病勢評価スコア（眼病変 偽膜形成）

病勢評価スコア（眼病変 偽膜形成）の推移を表 2.7.3.2-7 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、2 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 4 例であり、治験薬投与期 4 日目時点は 1 日目と同様であったが、治験薬投与後観察期 7 日目には 1 点が 1 例、0 点が 6 例、10 日目には 2 点が 1 例、0 点が 6 例、20 日目には 1 点が 1 例、0 点が 6 例であり、7 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

#### ii) 病勢評価スコア（眼病変 結膜充血）

病勢評価スコア（眼病変 結膜充血）の推移を表 2.7.3.2-8 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、2 点が 2 例、1 点が 4 例、0 点が 1 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、2 点が 1 例、1 点が 4 例、0 点が 2 例、治験薬投与後観察期 7 日目には 1 点が 4 例、0 点が 3 例、10 日目には 1 点が 3 例、0 点が 4 例、20 日目には 1 点が 1 例、0 点が 6 例であり、4 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

#### iii) 病勢評価スコア（口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん）

病勢評価スコア（口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん）の推移を表 2.7.3.2-9 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 5 例、1 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、3 点が 2 例、2 点が 1 例、1 点が 3 例、0 点が 1 例、治験薬投与後観察期 7 日目には 3 点が 2 例、2 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 3 例、10 日目は 3 点が 1 例、2 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 3 例、20 日目は 3 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には 1 例を除いてほぼ消失した。

#### iv) 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液）

病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液）の推移を表 2.7.3.2-10 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 3 例、1 点が 2 例、0 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、2 点が 1 例、1 点が 3 例、0 点が 3 例、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目には 2 点が 1 例、0 点が 6 例、20 日目には 7 例全例で 0 点となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には症状が消失した。

**v) 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血）**

病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血）の推移を表 2.7.3.2-11 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、2 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 4 例であったが、治験薬投与期 4 日目、7 日目、10 日目には、1 点が 1 例、0 点が 6 例、20 日目には 7 例全例で 0 点となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には症状が消失した。

**vi) 病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚剥離面積）**

病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚剥離面積）の推移を表 2.7.3.2-12 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、6 点が 1 例、4 点が 1 例、2 点が 2 例、1 点が 1 例、0 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、6 点が 1 例、3 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 3 例、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目は、6 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例、20 日目は 2 点が 1 例、0 点が 6 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には 1 例を除いて消失した。

**vii) 病勢評価スコア（皮膚病変 紅斑の面積）**

病勢評価スコア（皮膚病変 紅斑の面積）の推移を表 2.7.3.2-13 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、6 点が 4 例、5 点が 1 例、4 点が 1 例、3 点が 1 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、6 点が 1 例、5 点が 1 例、4 点が 1 例、3 点が 1 例、2 点が 2 例、1 点が 1 例、治験薬投与後観察期 7 日目は 6 点が 1 例、2 点が 2 例、1 点が 3 例、0 点が 1 例、10 日目は 6 点が 1 例、2 点が 1 例、1 点が 4 例、0 点が 1 例、20 日目は 1 点が 4 例、0 点が 3 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

**viii) 病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛）**

病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛）の推移を表 2.7.3.2-14 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 1 例、2 点が 4 例、1 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、3 点が 1 例、1 点が 4 例、0 点が 2 例、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目は 3 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例、20 日目は 1 点が 1 例、0 点が 6 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

**ix) 病勢評価スコア（全身所見 経口摂取）**

病勢評価スコア（全身所見 経口摂取）の推移を表 2.7.3.2-15 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 2 例、2 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 3 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、2 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が



5例、治験薬投与後観察期7日目、10日目及び20日目には3点が1例、0点が6例となり、1例を除いて速やかに症状が消失した。

**x) 病勢評価スコア（全身所見 倦怠感）**

病勢評価スコア（全身所見 倦怠感）の推移を表 2.7.3.2-16 に示した。

スコアは、治験薬投与期1日目（治験薬投与前）において、2点が4例、1点が2例、0点が1例であったが、治験薬投与期4日目には、2点が2例、1点が2例、0点が3例、治験薬投与後観察期7日目、10日目及び20日目には2点が1例、0点が6例となり、1例を除いて速やかに症状が消失した。

**xi) 病勢評価スコア（全身所見 発熱）**

病勢評価スコア（全身所見 発熱）の推移を表 2.7.3.2-17 に示した。

スコアは、治験薬投与期1日目（治験薬投与前）において、1点が2例、0点が5例であり、治験薬投与期4日目も、1点が2例、0点が5例、治験薬投与後観察期7日目は2点が1例、1点が1例、0点が5例、10日目は1点が1例、0点が6例、20日目は1点が2例、0点が5例となり、症状の変動はみられなかった。

表 2.7.3.2-7 病勢評価スコア（眼病変 偽膜形成）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
		1	0	2	0	0	2	1	1	0	0	2	1	0	1	0	2	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	4	2	1	0	7	6	1	0	0	7	6	0	1	0	7	6	1	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4.4 を引用)

表 2.7.3.2-8 病勢評価スコア（眼病変 結膜充血）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		1	1	3	0	0	4	2	2	0	0	4	3	1	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
		2	0	1	1	0	2	0	2	0	0	2	0	2	0	0	2	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	2	4	1	0	7	3	4	0	0	7	4	3	0	0	7	6	1	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4.5 を引用)

表 2.7.3.2-9 病勢評価スコア（口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	2	1	2	5	1	1	1	2	5	1	2	1	1	5	3	1	0	1	5	0	0	0	0	0
		計	1	3	1	2	7	3	1	1	2	7	3	2	1	1	7	5	1	0	1	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4.6 を引用)

表 2.7.3.2-10 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	2	1	0	3	2	0	1	0	3	2	0	1	0	3	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		計	3	3	1	0	7	6	0	1	0	7	6	0	1	0	7	7	0	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-7 を引用)

表 2.7.3.2-11 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
		1	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	6	1	0	0	7	6	1	0	0	7	6	1	0	0	7	7	0	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-8 を引用)

表 2.7.3.2-12 病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚剥離面積）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）							治験薬投与後観察期7日目							治験薬投与後観察期10日目							治験薬投与後観察期20日目							中止時								
			0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		2	0	2	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
計	3	2	0	1	0	0	7	5	1	0	0	0	1	7	5	1	0	0	0	1	7	6	0	1	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0			

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-9 を引用)

表 2.7.3.2-13 病勢評価スコア（皮膚病変 紅斑の面積）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）							治験薬投与後観察期7日目							治験薬投与後観察期10日目							治験薬投与後観察期20日目							中止時									
			計							計							計							計							計									
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6			
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		3	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	計	0	1	2	1	1	1	1	7	1	3	2	0	0	0	1	7	1	4	1	0	0	0	1	7	3	4	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-10 を引用)

表 2.7.3.2-14 病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時														
			計					計					計					計					計														
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計										
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	1	3	0	0	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	2	4	0	1	7	5	1	0	1	7	5	1	0	1	7	6	1	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-11 を引用)

表 2.7.3.2-15 病勢評価スコア（全身所見 経口摂取）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時													
			計					計					計					計					計													
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計									
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	1	0	1	0	2	1	0	0	1	2	1	0	0	1	2	1	0	0	1	2	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	5	1	1	0	7	6	0	0	1	7	6	0	0	1	7	6	0	0	1	7	6	0	0	1	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-12 を引用)

表 2.7.3.2-16 病勢評価スコア（全身所見 倦怠感）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	1	1	2	0	4	3	0	1	0	4	3	0	1	0	4	3	0	1	0	4	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	3	2	2	0	7	6	0	1	0	7	6	0	1	0	7	6	0	1	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-13 を引用)

表 2.7.3.2-17 病勢評価スコア（全身所見 発熱）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	4	1	0	0	5	4	0	1	0	5	5	0	0	0	5	3	2	0	0	5	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	1	1	0	0	2	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	5	2	0	0	7	5	1	1	0	7	6	1	0	0	7	5	2	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-14 を引用)

## 4) 皮膚剥離面積 (%)

皮膚剥離面積の推移を表 2.7.3.2-18 に、被験者別の皮膚剥離面積の推移図を図 2.7.3.2-3 に示した。

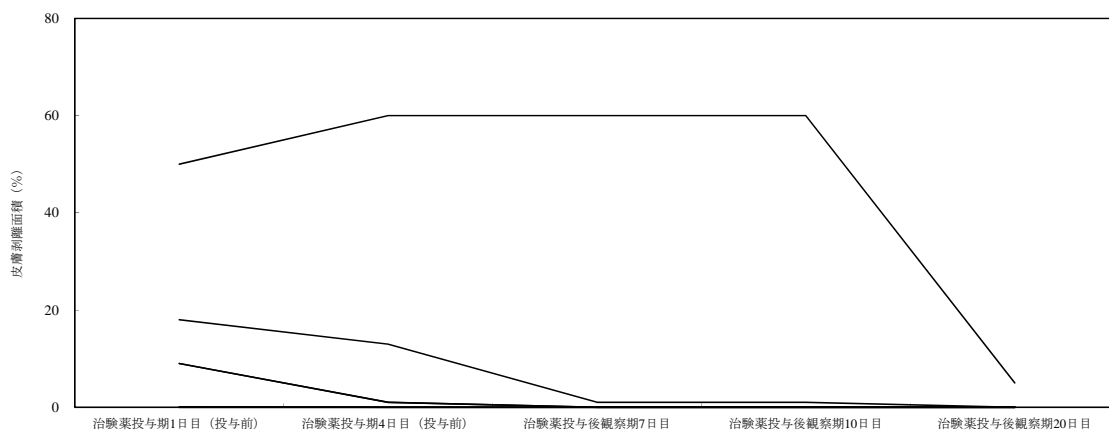
皮膚剥離面積は、治験薬投与期 1 日目 (治験薬投与前) (平均値 12.30%、最大値 50.0%、最小値 0.0%) と比べて治験薬投与期 4 日目 (平均値 10.71%、最大値 60.0%、最小値 0.0%)、治験薬投与後観察期 7 日目 (平均値 8.71%、最大値 60.0%、最小値 0.0%)、10 日目 (平均値 8.71%、最大値 60.0%、最小値 0.0%) 及び 20 日目 (平均値 0.71%、最大値 5.0%、最小値 0.0%) と 4 日目時点より速やかな減少が認められ、20 日目の時点では皮膚剥離面積はほぼ消失した。

治験薬投与期 1 日目 (治験薬投与前) を対照とした変化量は、治験薬投与期 4 日目 (平均値 -1.59%、最大値 10.0%、最小値 -8.0%)、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目 (平均値 -3.59%、最大値 10.0%、最小値 -17.0%)、20 日目 (平均値 -11.59%、最大値 0.0%、最小値 -45.0%) の減少が認められており、4 日目時点より減少が認められた。

表 2.7.3.2-18 皮膚剥離面積 (%)

解析対象集団: FAS														
投与群	調査時期	経過日数	実測値					変化量						
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPB-01群	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7	12.30	17.92	0.0	9.00	50.0						
		4日目 (投与前)	7	10.71	22.24	0.0	1.00	60.0	7	-1.59	6.26	-8.0	-0.10	10.0
	治験薬投与後観察期	7日目	7	8.71	22.62	0.0	0.00	60.0	7	-3.59	8.77	-17.0	-0.10	10.0
		10日目	7	8.71	22.62	0.0	0.00	60.0	7	-3.59	8.77	-17.0	-0.10	10.0
		20日目	7	0.71	1.89	0.0	0.00	5.0	7	-11.59	16.18	-45.0	-9.00	0.0
中止時		0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-15 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 14.2-2 を引用)

図 2.7.3.2-3 皮膚剥離面積の推移図

5) 紅斑の面積 (%)

紅斑の面積の推移を表 2.7.3.2-19 に、被験者別の紅斑の面積の推移図を図 2.7.3.2-4 に示した。

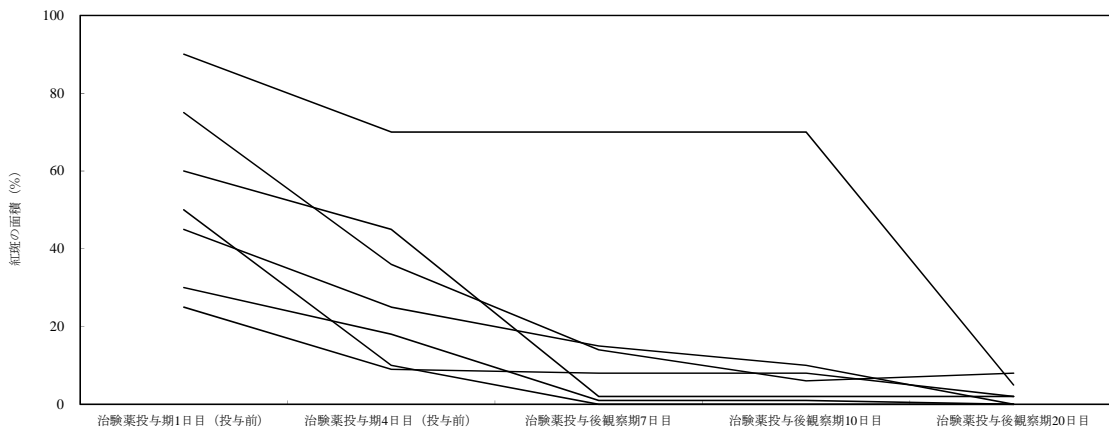
紅斑の面積は、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）（平均値 53.6%、最大値 90%、最小値 25%）と比べて治験薬投与期 4 日目（平均値 30.4%、最大値 70%、最小値 9%）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値 15.7%、最大値 70%、最小値 0%）、10 日目（平均値 13.9%、最大値 70%、最小値 0%）及び 20 日目（平均値 2.4%、最大値 8%、最小値 0%）と 4 日目時点より速やかな減少が認められ、20 日目の時点では紅斑はほぼ消失した。

治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）を対照とした変化量は、治験薬投与期 4 日目（平均値 -23.1%、最大値 -12%、最小値 -40%）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値 -37.9%、最大値 -17%、最小値 -61%）、10 日目（平均値 -39.7%、最大値 -17%、最小値 -69%）、20 日目（平均値 -51.1%、最大値 -23%、最小値 -85%）の減少が認められており、7 日目時点で大きく減少し、10 日目以降は緩やかに減少した。

表 2.7.3.2-19 紅斑の面積 (%)

投与群	調査時期	経過日数	実測値					変化量						
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPB-01群	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7	53.6	23.4	25	50.0	90						
		4日目 (投与前)	7	30.4	21.9	9	25.0	70	7	-23.1	11.5	-40	-20.0	-12
	治験薬投与後観察期	7日目	7	15.7	24.7	0	8.0	70	7	-37.9	18.2	-61	-30.0	-17
		10日目	7	13.9	25.0	0	6.0	70	7	-39.7	19.7	-69	-35.0	-17
		20日目	7	2.4	3.0	0	2.0	8	7	-51.1	21.3	-85	-50.0	-23
中止時		0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-16 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 14.2-3 を引用)

図 2.7.3.2-4 紅斑の面積の推移図

## (3) 有効性の成績の被験者ごとの表示

有効性の各評価項目の経過を被験者ごとに表示した。被験者ごとの有効性一覧表を表 2.7.3.7-8 及び表 2.7.3.7-9 に添付した。

## 1) 被験者識別コード：06-01

被験者識別コード：06-01 の臨床症状の推移及び治療経過（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積、治療の経過及び有害事象）を表 2.7.3.2-20 及び図 2.7.3.2-5 に示した。また、主要病変部の写真を図 2.7.3.2-6 に示した。

病型	SJS
年齢・性別	5歳・男性
合併症	脊髄症、末梢性ニューロパチー、手根管症候群、胃炎、喉頭炎
治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由（症例報告書記載内容）	ステロイド（リンデロン）全身投与にもかかわらず口腔粘膜疹の遷延、体の紅斑の新生を認め、病勢が沈静化していないと判断した。 リンデロン注 6 mg/日：治験薬投与前 2 日*及び治験薬投与前 1 日*に投与。
治験薬投与開始日	20/22
臨床症状の推移	病勢評価スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）14 点であり、治験薬投与期 4 日目は 8 点（-6 点：投与期 1 日目からの変化量、以下同様）、治験薬投与後観察期 7 日目は 6 点（-8 点）、10 日目は 4 点（-10 点）、20 日目は 0 点（-14 点）と 4 日目より速やかな減少が認められ、20 日目時点では症状は改善した。 皮膚剥離面積は、1 日目 0%と症状は認めておらず、その後も症状は認めなかった。 紅斑の面積は、1 日目 45%であり、4 日目は 25%（-20%）、7 日目は 15%（-30%）、10 日目は 10%（-35%）、20 日目は 0%（-45%）と 4 日目より速やかな減少が認められ、20 日目時点では消失した。 皮膚剥離面積及び紅斑の面積以外の個々の病勢評価スコアをみると、1 日目に点数が高かった項目は「口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん」であった。スコアは 1 日目 3 点であり、4 日目から 7 日目が 3 点、10 日目は 2 点、20 日目は 0 点で症状の改善は他の項目に比べて時間を要したが、20 日目には消失した。
治療経過	治験薬投与期 1 日目にステロイド剤が 60 mg/日（プレドニゾン換算）投与されていた。臨床症状の改善に伴い、投与開始後 8 日目には 40 mg/日に減量され、11 日目には 25 mg/日、17 日目には 20 mg/日とステロイド剤は速やかに減量された。また、ステロイドパルス療法、血漿交換療法等の追加治療の実施はなかった。
予後	後遺症は認めておらず、投与開始後 19 日目に退院となった。

※新薬承認情報提供時に置き換え



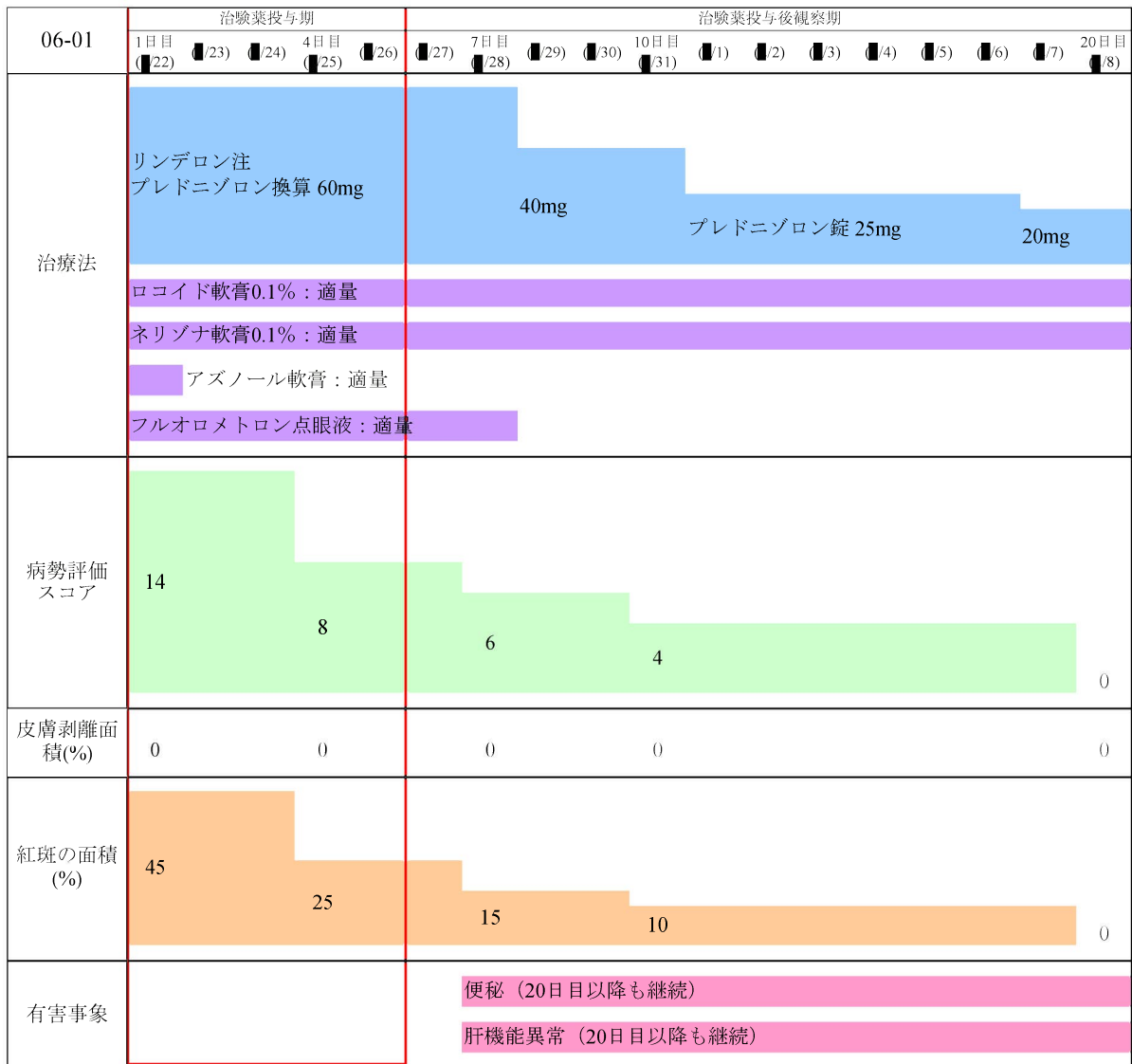
2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.2-20 被験者識別コード：06-01 臨床症状の推移

被験者識別コード	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計スコア	合計スコア変化量	皮膚剥離面積(%)		紅斑面積(%)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			実測値	変化量	実測値	変化量
06-01	1日目	20███/22	0	1	3	0	0	0	5	2	1	2	0	14		0		45	
	4日目	20███/25	0	1	3	0	0	0	3	0	1	0	0	8	-6	0	0.0	25	-20
	7日目	20███/28	0	1	3	0	0	0	2	0	0	0	0	6	-8	0	0.0	15	-30
	10日目	20███/31	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	4	-10	0	0.0	10	-35
	20日目	20███/08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-14	0	0.0	0	-45

a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、10: 全身所見 倦怠感、11: 全身所見 発熱

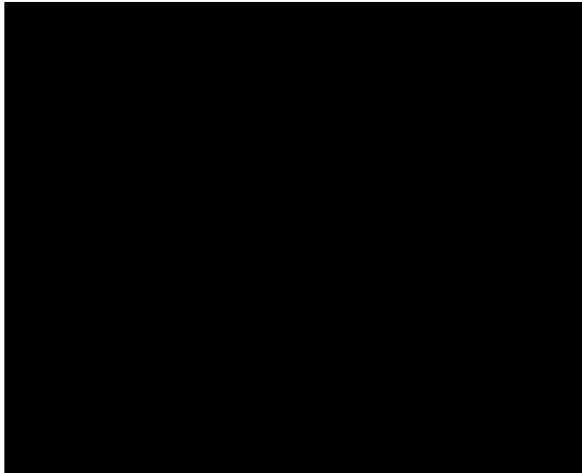
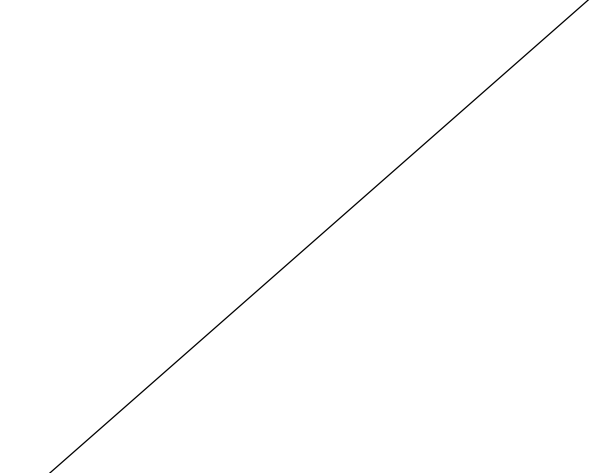
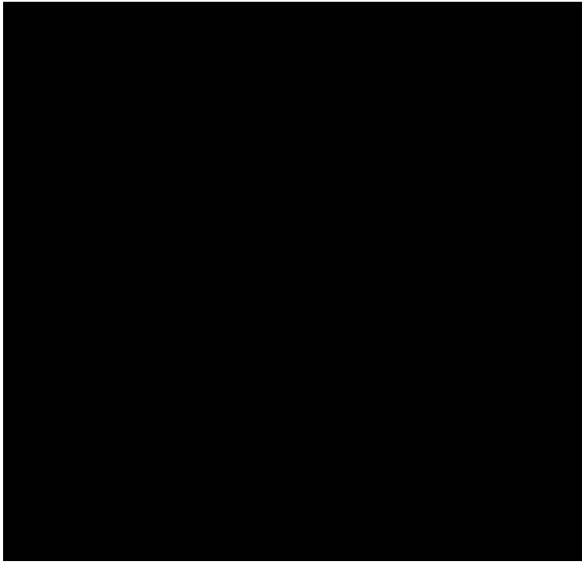

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-17 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-2 を引用)

図 2.7.3.2-5 被験者識別コード：06-01 治療経過

2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与期 1 日目	治験薬投与期 4 日目
	
治験薬投与後観察期 7 日目	治験薬投与後観察期 20 日目
	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-3 を引用)

図 2.7.3.2-6 被験者識別コード : 06-01 主要病変部の写真

## 2) 被験者識別コード：06-02

被験者識別コード：06-02 の臨床症状の推移及び治療経過（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積、治療の経過及び有害事象）を表 2.7.3.2-21 及び図 2.7.3.2-7 に示した。また、主要病変部の写真を図 2.7.3.2-8 に示した。

病型	SJS
年齢・性別	4歳・男性
合併症	無
治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由（症例報告書記載内容）	治験薬投与前4日※ 前医でプレドニゾロン 15 mg 内服開始。 治験薬投与前3日※ 効果なく、20 mg へ増量し継続。 治験薬投与前1日※ 病状悪化のため当科紹介受診[①病変部が増悪傾向。(強い口腔内粘膜疹。全身の紅斑、水疱新生の多発。) ②39℃台の発熱あり。] 以上より、病勢が沈静化しておらず、TEN への移行を懸念して、プレドニゾロン 20 mg 内服では治療不十分で強力な追加治療が必要と考えた。
治験薬投与開始日	20/16
臨床症状の推移	病勢評価スコアは、治験薬投与期1日目（治験薬投与前）17点であり、治験薬投与期4日目は9点（-8点：投与期1日目からの変化量、以下同様）、治験薬投与後観察期7日目は2点（-15点）、10日目は2点（-15点）、20日目は1点（-16点）と4日目より速やかな減少が認められ、20日目時点では症状はほぼ改善した。 皮膚剥離面積は、1日目は9%であり、4日目は1%（-8.0%）、7日目以降は0%（-9.0%）と4日目より速やかな減少が認められ、7日目以降症状は消失した。 紅斑の面積は、1日目60%であり、4日目は45%（-15%）、7日目以降は2%（-58%）と、4日目より速やかな減少が認められ、7日目以降症状はほぼ消失した。 皮膚剥離面積及び紅斑の面積以外の個々の病勢評価スコアをみると、1日目に点数が高かった項目は「口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん」、「皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液」であった。どちらのスコアも1日目3点であったが、4日目は1点、7日目は0点で症状は消失し、その後も認めなかった。
治療経過	治験薬投与期1日目にステロイド剤が20 mg/日（プレドニゾロン換算）投与されていた。臨床症状の改善に伴い、投与開始後11日目には15 mg/日に減量され、比較的少ない用量でのステロイド剤の併用にて治療が可能であった。また、ステロイドパルス療法、血漿交換療法等の追加治療の実施はなかった。
予後	後遺症は認めておらず、投与開始後13日目に退院となった。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3 臨床的有効性

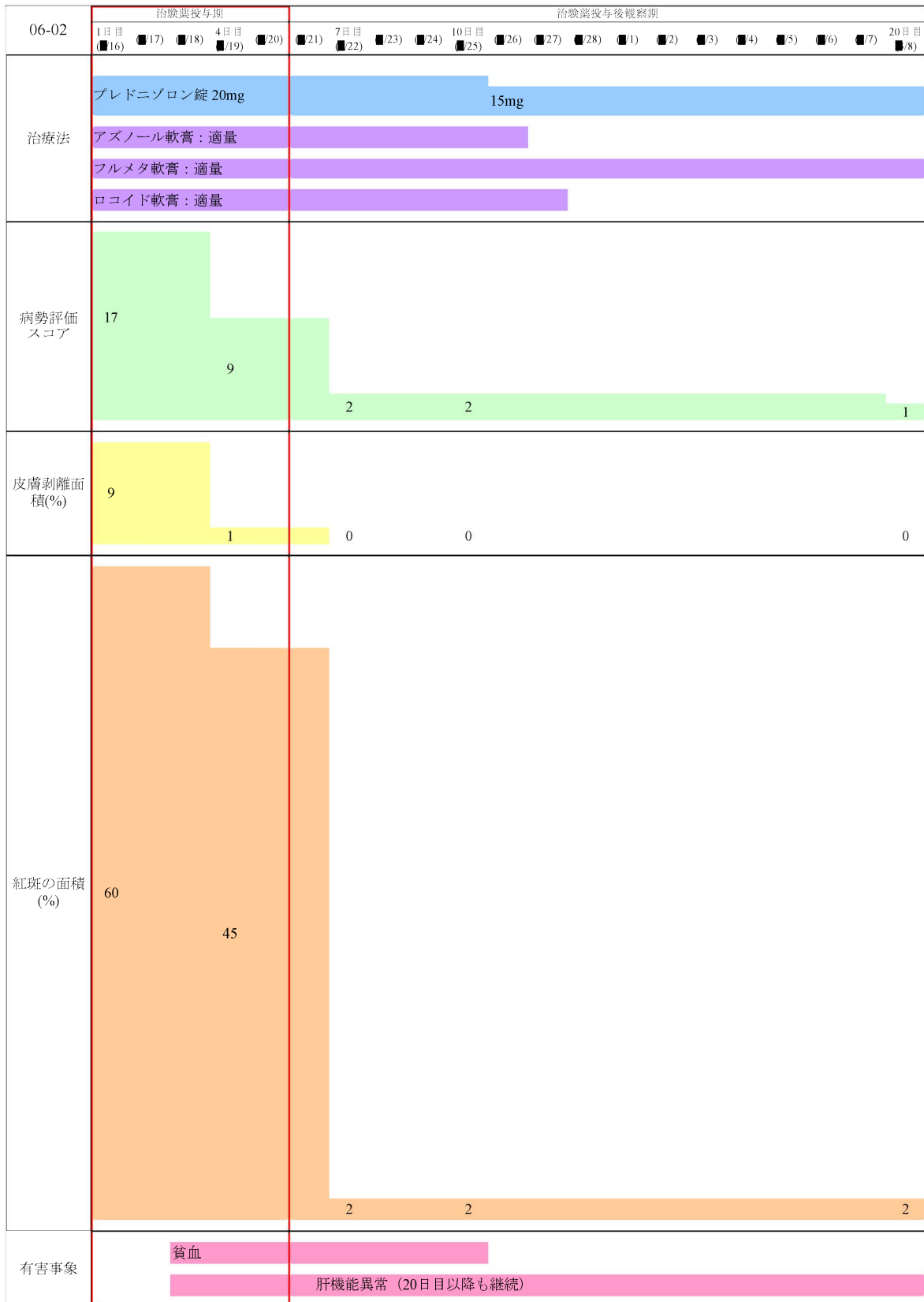
表 2.7.3.2-21 被験者識別コード：06-02 臨床症状の推移

被験者識別 コード	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計 スコア	合計 スコア 変化量	皮膚剥離面積 (%)		紅斑面積 (%)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			実測値	変化量	実測値	変化量
06-02	1日目	20■■■16	0	0	3	3	0	2	6	1	0	1	1	17		9		60	
	4日目	20■■■19	0	0	1	1	0	1	5	1	0	0	0	9	-8	1	-8.0	45	-15
	7日目	20■■■22	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	-15	0	-9.0	2	-58
	10日目	20■■■25	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	-15	0	-9.0	2	-58
	20日目	20■■■08	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-16	0	-9.0	2	-58

a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-18 を引用)

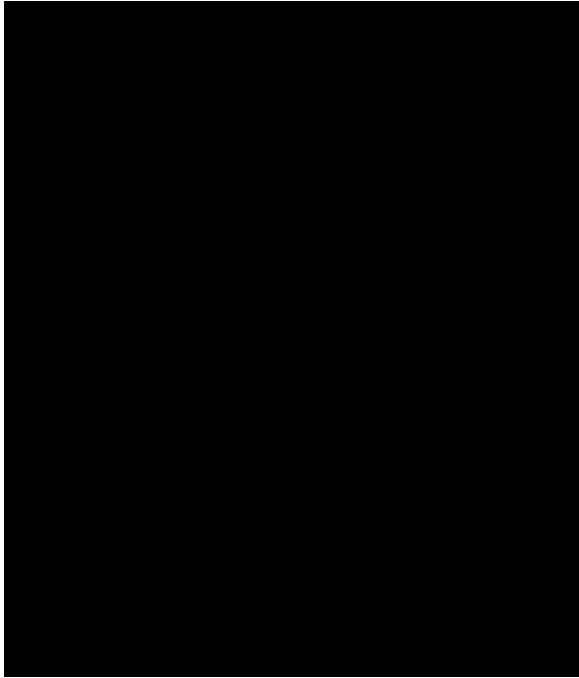
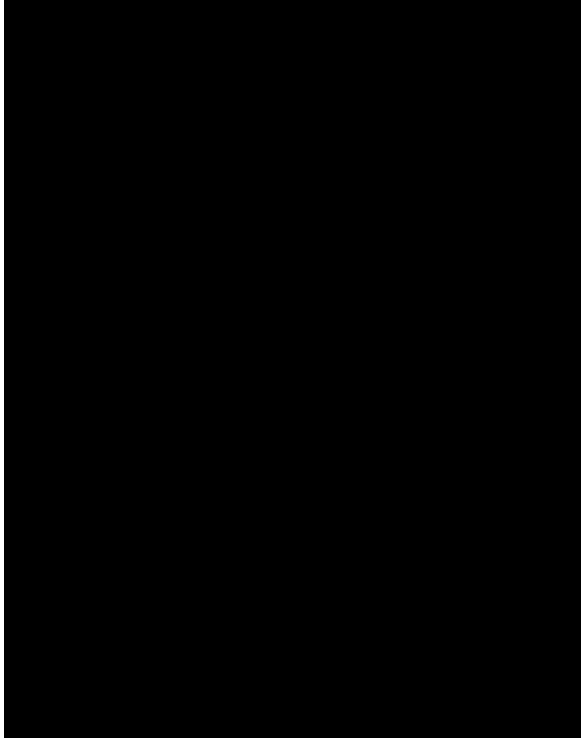
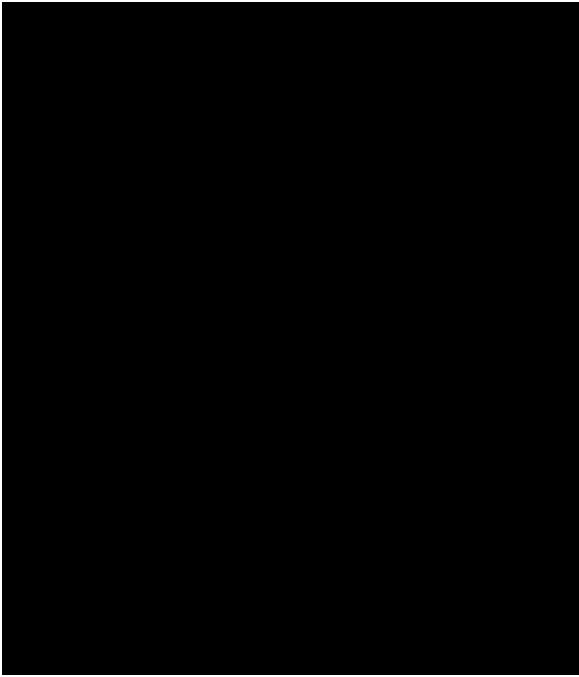
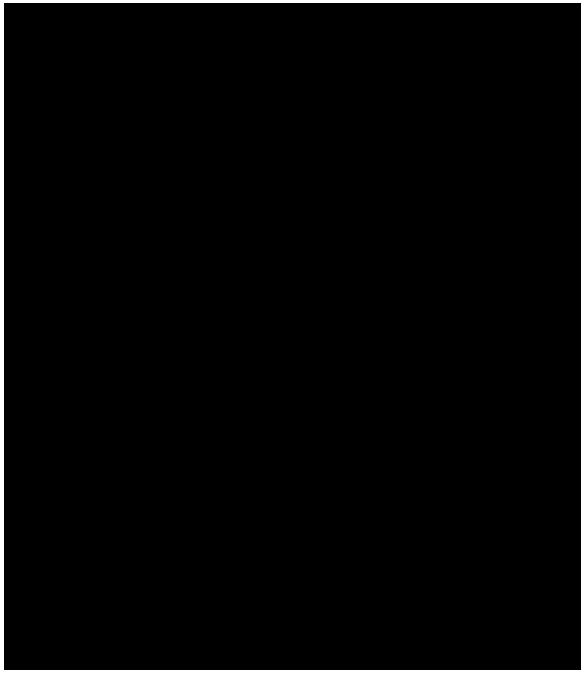
### 2.7.3 臨床的有効性



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-4 を引用)

図 2.7.3.2-7 被験者識別コード：06-02 治療経過

2.7.3 臨床の有効性

治験薬投与期 1 日目	治験薬投与期 4 日目
	
治験薬投与後観察期 7 日目	治験薬投与後観察期 20 日目
	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-5 を引用)

図 2.7.3.2-8 被験者識別コード : 06-02 主要病変部の写真

## 3) 被験者識別コード：07-01

被験者識別コード：07-01 の臨床症状の推移及び治療経過（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積、治療の経過及び有害事象）を表 2.7.3.2-22 及び図 2.7.3.2-9 に示した。また、主要病変部の写真を図 2.7.3.2-10 に示した。

病型	SJS
年齢・性別	7歳・男性
合併症	肝障害、皮脂欠乏性湿疹
治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由（症例報告書記載内容）	粘膜症状はやや軽快しているものの口唇びらん、口腔内びらは依然としてあり、皮疹の範囲が拡大しており、灼熱感が出現している。 治験薬投与前2日*～水溶性プレドニン 30 mg 投与。
治験薬投与開始日	20██/██/2
臨床症状の推移	病勢評価スコアは、治験薬投与期1日目（治験薬投与前）15点であり、治験薬投与期4日目は8点（-7点：投与期1日目からの変化量、以下同様）、治験薬投与後観察期7日目は2点（-13点）、10日目は1点（-14点）、20日目は2点（-13点）と4日目より速やかな減少が認められ、20日目時点では症状はほぼ改善した。 皮膚剥離面積は、1日目0%と症状は認めておらず、その後も認めなかった。 紅斑の面積は、1日目75%であり、4日目は36%（-39%）、7日目は14%（-61%）、10日目は6%（-69%）、20日目は8%（-67%）と、4日目より速やかな減少が認められ、7日目まで大きく減少し、その後緩やかに減少した。 皮膚剥離面積及び紅斑の面積以外の個々の病勢評価スコアをみると、1日目に点数が高かった項目は「全身所見 経口摂取」であった。スコアは1日目は3点であったが、4日目は0点で消失し、その後も認めなかった。
治療経過	治験薬投与期1日目にステロイド剤が30 mg/日（プレドニゾン換算）投与されていた。臨床症状の改善に伴い、投与開始後8日目には20 mg/日に減量され、10日目には10 mg/日、12日目にはステロイド服用終了となった。また、ステロイドパルス療法、血漿交換療法等の追加治療の実施はなかった。
予後	後遺症は認めておらず、投与開始後12日目に退院となった。

※新薬承認情報提供時に置き換え

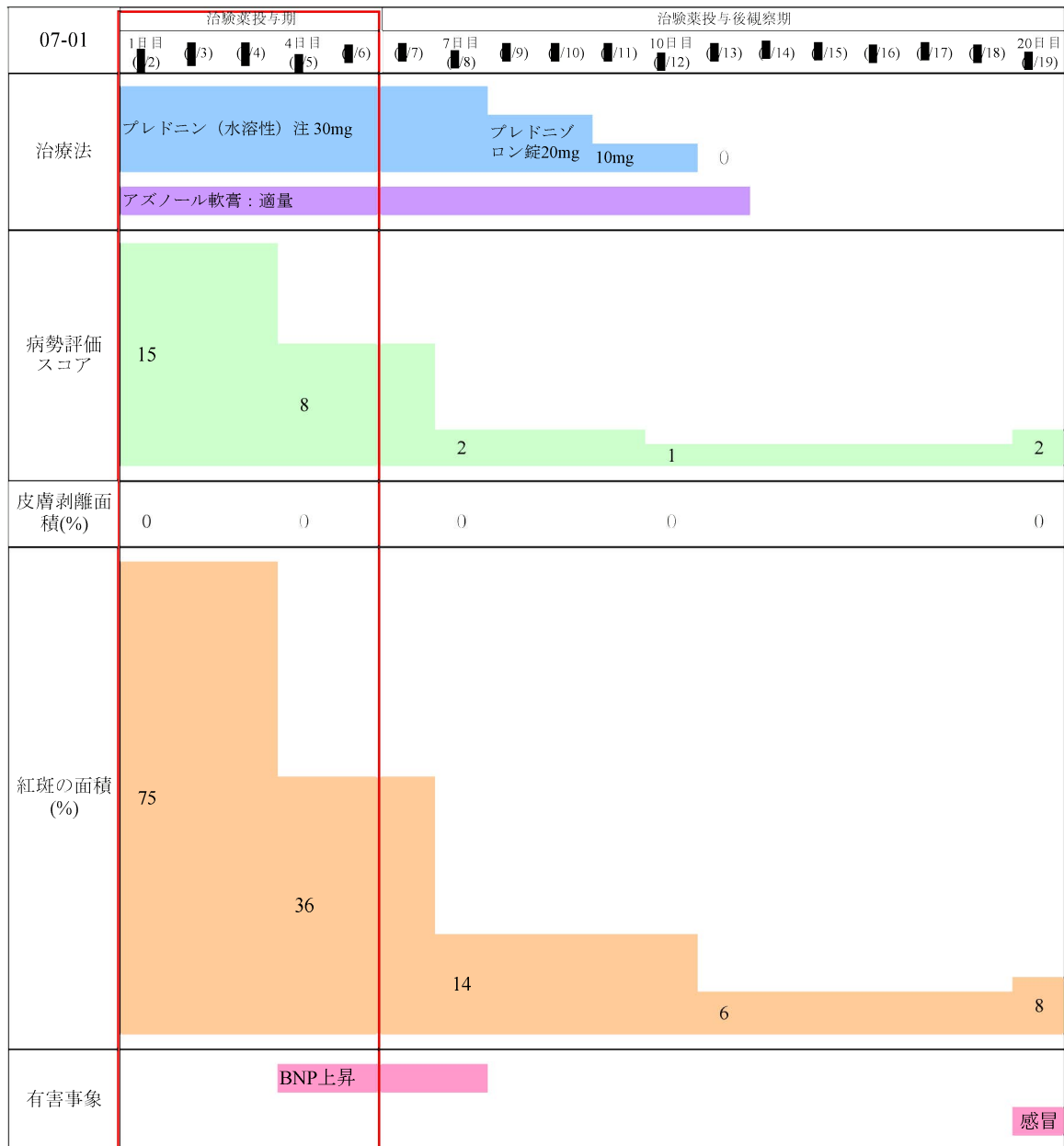
2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.2-22 被験者識別コード：07-01 臨床症状の推移

被験者識別コード	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計スコア	合計スコア変化量	皮膚剥離面積 (%)		紅斑面積 (%)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			実測値	変化量	実測値	変化量
07-01	1日目	20███02	0	1	1	0	0	0	6	2	3	2	0	15		0		75	
	4日目	20███05	0	1	1	0	0	0	4	1	0	1	0	8	-7	0	0.0	36	-39
	7日目	20███08	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	-13	0	0.0	14	-61
	10日目	20███12	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	0	0.0	6	-69
	20日目	20███19	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	-13	0	0.0	8	-67

a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、10: 全身所見 倦怠感、11: 全身所見 発熱

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-19 を引用)

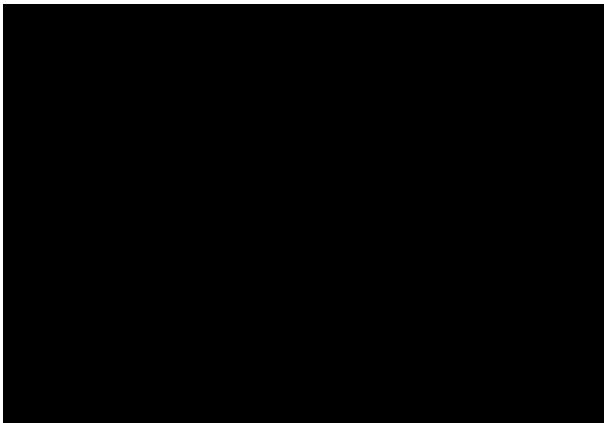
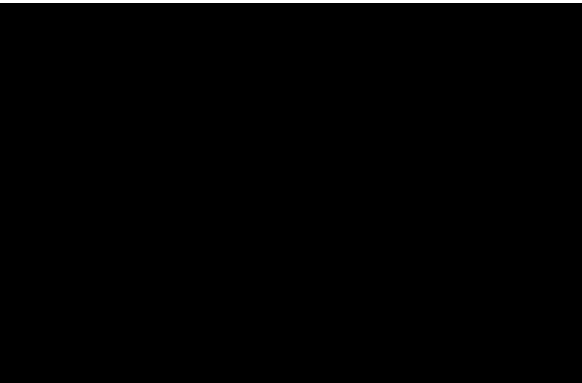
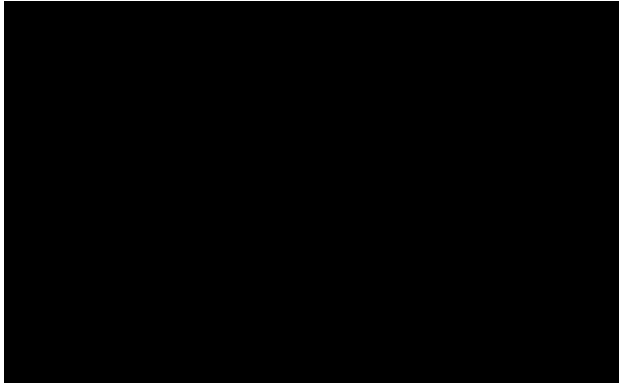
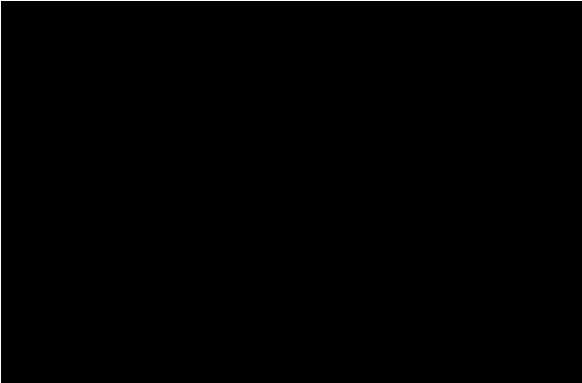


(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-6 を引用)

図 2.7.3.2-9 被験者識別コード：07-01 治療経過



2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与期 1 日目	治験薬投与期 4 日目
	
治験薬投与後観察期 7 日目	治験薬投与後観察期 20 日目
	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-7 を引用)

図 2.7.3.2-10 被験者識別コード : 07-01 主要病変部の写真

## 4) 被験者識別コード：08-01

被験者識別コード:08-01 の臨床症状の推移及び治療経過（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積、治療の経過及び有害事象）を表 2.7.3.2-23 及び図 2.7.3.2-11 に示した。また、主要病変部の写真を図 2.7.3.2-12 に示した。

病型	TEN
年齢・性別	6歳・女性
合併症	腎発育不全、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、便秘、高ナトリウム血症、高血糖、腎機能障害
治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由（症例報告書記載内容）	<p>治験薬投与前の治療法</p> <p>治験薬投与前 6 日～4 日※ ステロイドパルス療法 1g/日</p> <p>治験薬投与前 4 日～3 日※ 血漿交換療法</p> <p>治験薬投与前 3 日※ ソルメルコート注 500mg</p> <p>治験薬投与前 2 日※ ソルメルコート注 250mg</p> <p>治験薬投与前 1 日※ ソルメルコート注 125mg</p> <p>治験薬投与前 2 日※時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前 1 日※時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。</p> <p>アロプリノールを被疑薬と考える。</p>
治験薬投与開始日	20/27
臨床症状の推移	<p>病勢評価スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）31 点であり、治験薬投与期 4 日目は 28 点(-3 点:投与期 1 日目からの変化量、以下同様)、治験薬投与後観察期 7 日目は 28 点 (-3 点)、10 日目は 29 点 (-2 点)、20 日目は 14 点 (-17 点) と 4 日目にスコアの減少傾向がみられ、その後小康状態であったが、20 日目に大きく改善が認められた。</p> <p>皮膚剥離面積は、1 日目は 50%であり、4 日目、7 日目及び 10 日目は 60% (+10.0%)、20 日目は 5% (-45.0%) と 4 日目に皮膚剥離面積が増加したが、10 日目までは皮膚剥離面積の進展は認めず同じ値で推移し、20 日目には大きく改善が認められた。</p> <p>紅斑の面積は、1 日目 90%であり、4 日目、7 日目及び 10 日目は 70% (-20%)、20 日目は 5% (-85%) と、4 日目に速やかに減少が認められ、7 日目、10 日目は小康状態であったが、20 日目に大きく改善が認められた。</p> <p>皮膚剥離面積及び紅斑の面積以外の個々の病勢評価スコアをみると、1 日目に点数が高かった項目は「口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん」、「皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液」、「皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛」及び「全身所見 経口摂取」であった。</p> <p>「口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん」のスコアは 1 日目 3 点であり、治験期間中に改善は認められなかった。</p>

※新薬承認情報提供時に置き換え

### 2.7.3 臨床的有効性

	<p>「皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液」のスコアは1日目3点であり、4日目から10日目は2点、20日目は0点で症状は消失した。</p> <p>「皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛」のスコアは1日目3点であり、4日目から10日目も3点、20日目は1点で推移した。</p> <p>「全身所見 経口摂取」のスコアは1日目3点であり、4日目は2点となったが、7日目以降は3点と改善は認められなかった。</p>
治療経過	<p>治験薬投与期1日目にステロイド剤が78.1mg/日（プレドニゾロン換算）投与されていた。臨床症状の改善に伴い、投与開始後16日目には60mg/日に減量された。なお、臨床症状の改善は認められたが、更なる改善が必要であったため、投与開始後9日目に血漿交換療法が施行された。</p>
予後	<p>データ固定時点（20■■年■■月■■日）において退院日が未定であったことから、転帰情報を入手できていない。</p>

2.7.3 臨床的有効性

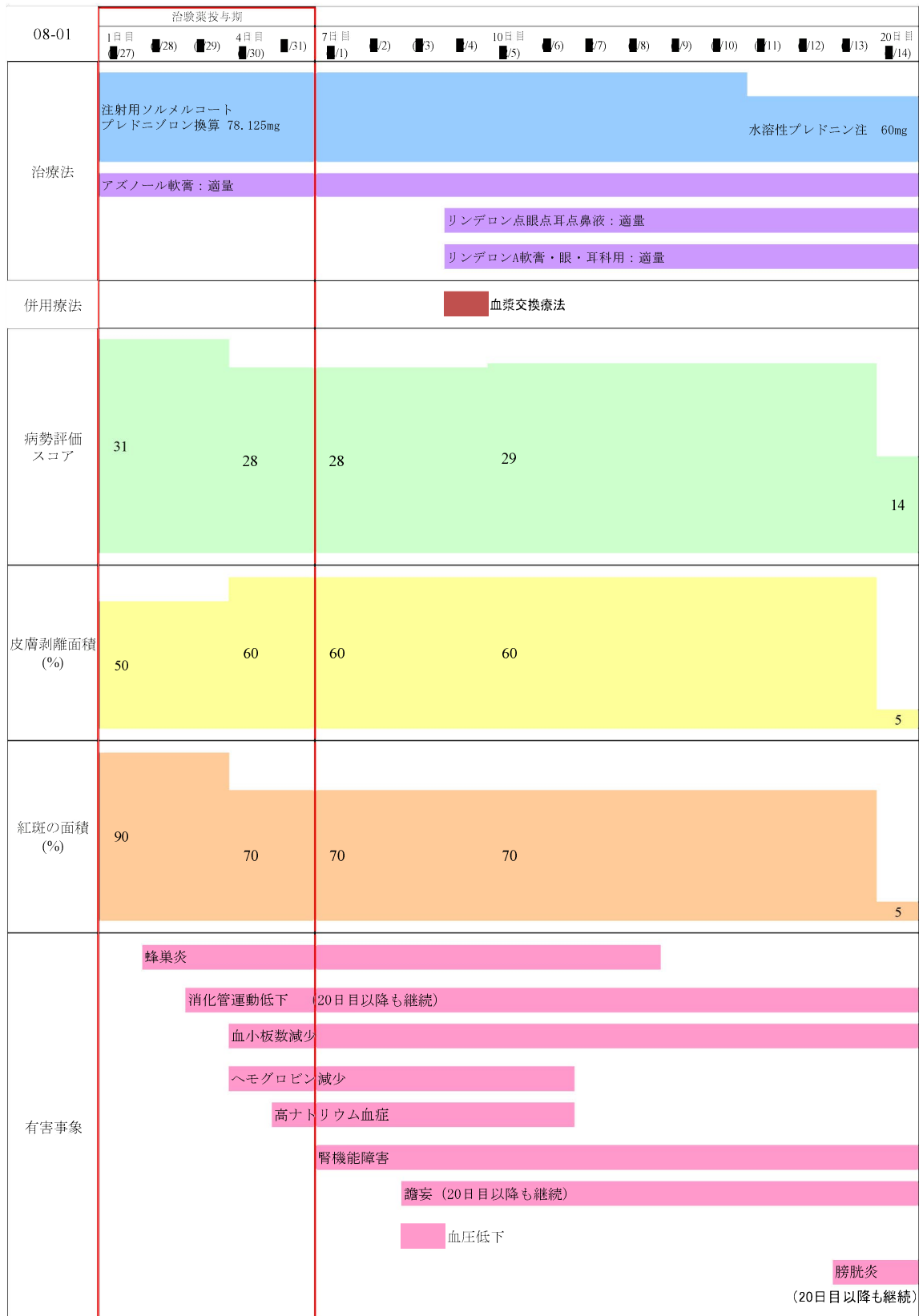
表 2.7.3.2-23 被験者識別コード：08-01 臨床症状の推移

被験者識別 コード	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計 スコア	合計 スコア 変化量	皮膚剥離面積 (%)		紅斑面積 (%)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			実測値	変化量	実測値	変化量
08-01	1日目	20███27	1	2	3	3	2	6	6	3	3	2	0	31		50		90	
	4日目	20███30	1	1	3	2	1	6	6	3	2	2	1	28	-3	60	10.0	70	-20
	7日目	20███01	1	1	3	2	1	6	6	3	3	2	0	28	-3	60	10.0	70	-20
	10日目	20███05	2	1	3	2	1	6	6	3	3	2	0	29	-2	60	10.0	70	-20
	20日目	20███14	1	1	3	0	0	2	1	1	3	2	0	14	-17	5	-45.0	5	-85

a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血腫又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、  
5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、  
10: 全身所見 倦怠感、11: 全身所見 発熱

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-20 を引用)

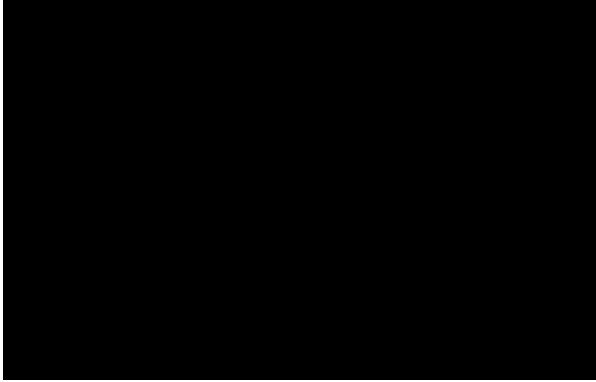
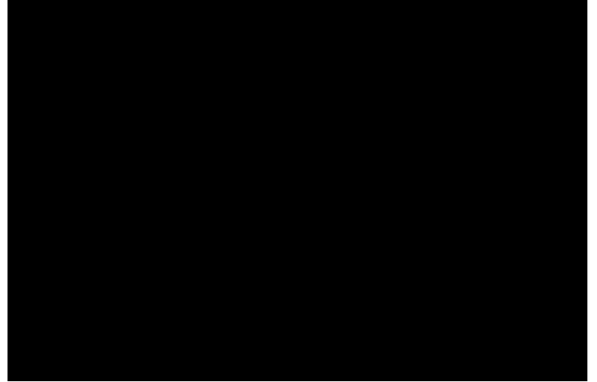

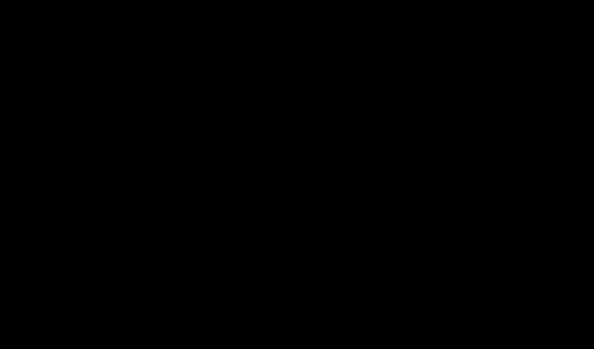
2.7.3 臨床的有効性



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-8 を引用)

図 2.7.3.2-11 被験者識別コード：08-01 治療経過

2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与期 1 日目	治験薬投与期 4 日目
	
治験薬投与後観察期 7 日目	治験薬投与後観察期 20 日目
	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-9 を引用)

図 2.7.3.2-12 被験者識別コード：08-01 主要病変部の写真

## 5) 被験者識別コード：09-01

被験者識別コード:09-01 の臨床症状の推移及び治療経過（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積、治療の経過及び有害事象）を表 2.7.3.2-24 及び図 2.7.3.2-13 に示した。また、主要病変部の写真を図 2.7.3.2-14 に示した。

病型	TEN
年齢・性別	5歳・男性
合併症	痛風、不眠症、身体疾患による精神障害
治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由（症例報告書記載内容）	治験薬投与前の治療法 治験薬投与前 4 日※ プレドニン水溶性注 20 mg/日 治験薬投与前 3 日※ プレドニン水溶性注 40 mg/日 粘膜症状を含め全身症状が増悪したため本院転院となった。直ちにステロイド投与を行ったものの本院転院時と比較してびらんは拡大傾向であったため効果不十分と判断した。
治験薬投与開始日	20██/██/27
臨床症状の推移	病勢評価スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）23 点であり、治験薬投与期 4 日目は 15 点（-8 点：投与期 1 日目からの変化量、以下同様）、治験薬投与後観察期 7 日目は 8 点（-15 点）、10 日目は 5 点（-18 点）、20 日目は 2 点（-21 点）と 4 日目より速やかな減少が認められ、20 日目時点では症状はほぼ改善した。 皮膚剥離面積は、1 日目は 18% であり、4 日目は 13%（-5.0%）、7 日目及び 10 日目は 1%（-17.0%）、20 日目は 0%（-18.0%）と 4 日目より速やかな改善が認められ、7 日目には症状はほぼ消失し、20 日目時点で消失した。 紅斑の面積は、投与期 1 日目は 30% であり、4 日目は 18%（-12%）、7 日目及び 10 日目は 1%（-29%）、20 日目は 0%（-30%）と 4 日目より速やかな改善が認められ、7 日目にはほぼ消失し、20 日目時点で消失した。 皮膚剥離面積及び紅斑の面積以外の個々の病勢評価スコアをみると、1 日目に点数が高かった項目は「口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん」であった。スコアは 1 日目は 3 点であったが、4 日目から 7 日目は 2 点、10 日目から 20 日目は 1 点で推移した。
治療経過	治験薬投与期 1 日目にステロイド剤が 40 mg/日（プレドニゾン換算）投与されていた。臨床症状の改善に伴い、投与開始後 8 日目には 30 mg/日、11 日目は 20 mg、15 日目は 15 mg、18 日目は 10 mg とステロイド剤は速やかに減量された。また、ステロイドパルス療法、血漿交換療法等の追加治療の実施はなかった。
予後	後遺症は認めておらず、投与開始後 21 日目に退院となった。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.2-24 被験者識別コード：09-01 臨床症状の推移

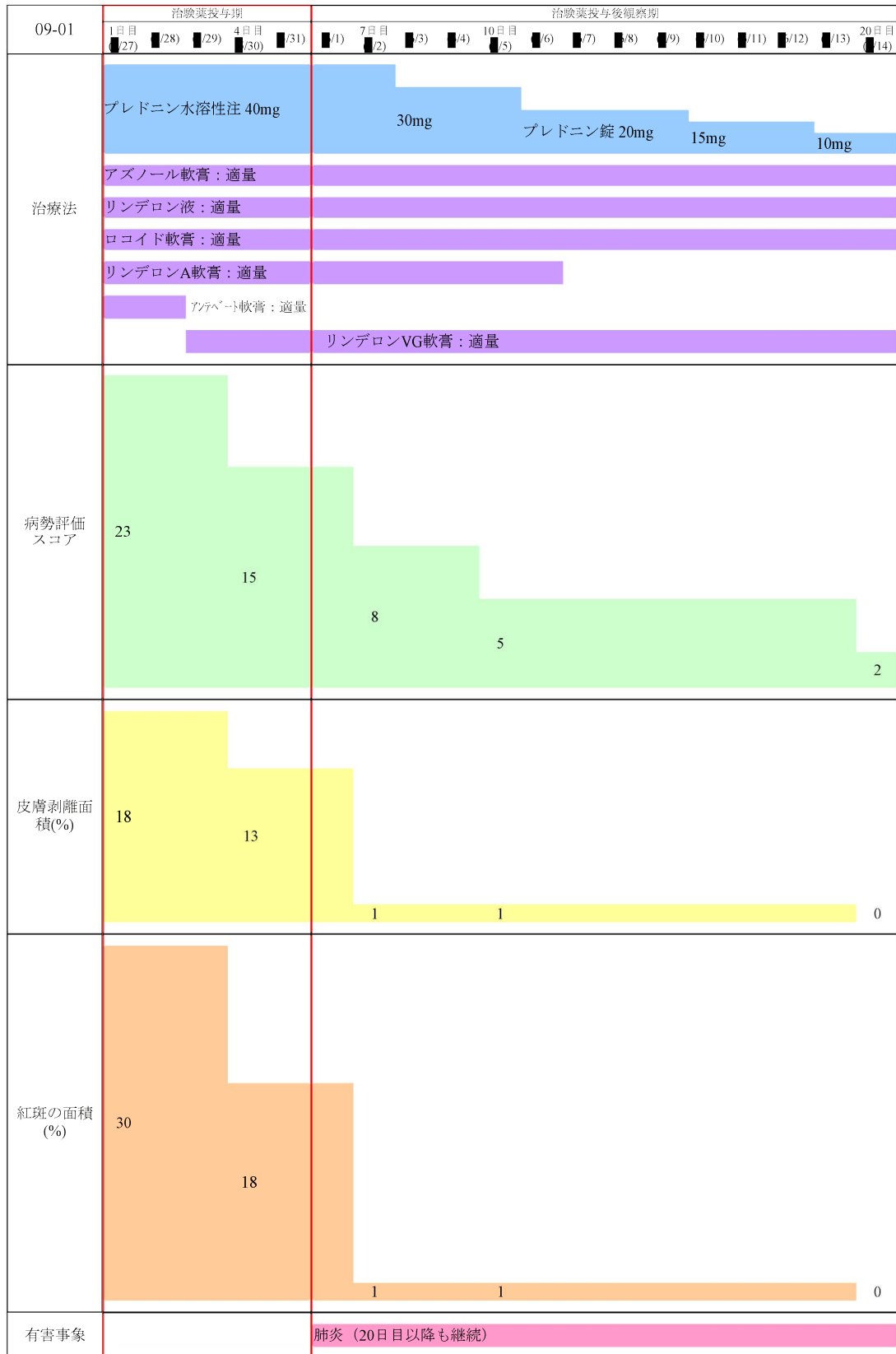
被験者識別 コード	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計 スコア	合計 スコア 変化量	皮膚剥離面積 (%)		紅斑面積 (%)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			実測値	変化量	実測値	変化量
09-01	1日目	20███/27	2	2	3	1	1	4	4	2	2	2	0	23		18		30	
	4日目	20███/30	2	2	2	1	0	3	2	1	0	2	0	15	-8	13	-5.0	18	-12
	7日目	20███/02	0	1	2	0	0	1	1	1	0	0	2	8	-15	1	-17.0	1	-29
	10日目	20███/05	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5	-18	1	-17.0	1	-29
	20日目	20███/14	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	-21	0	-18.0	0	-30

a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、  
5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、  
10: 全身所見 倦怠感、11: 全身所見 発熱

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-21 を引用)



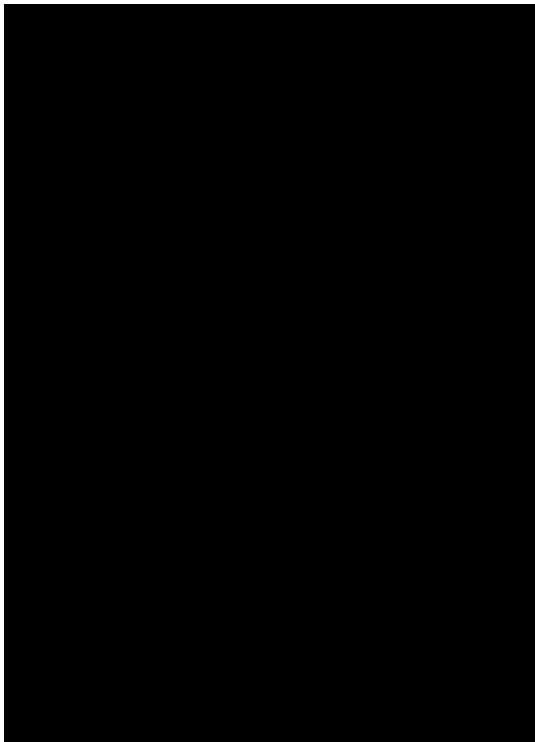

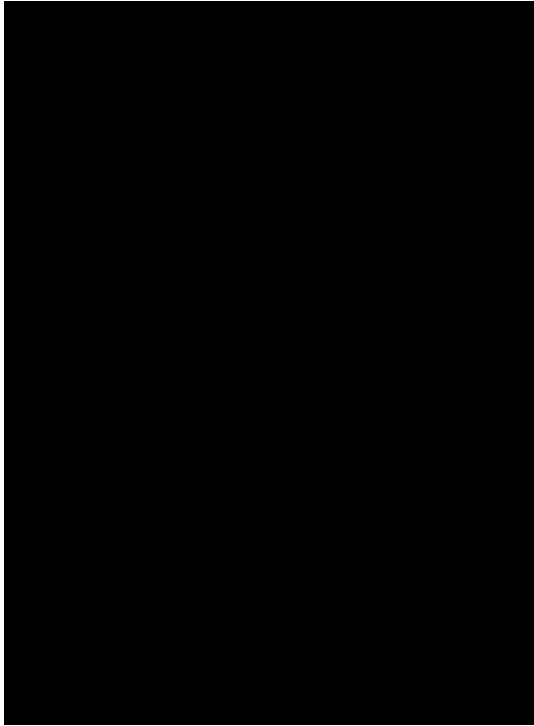
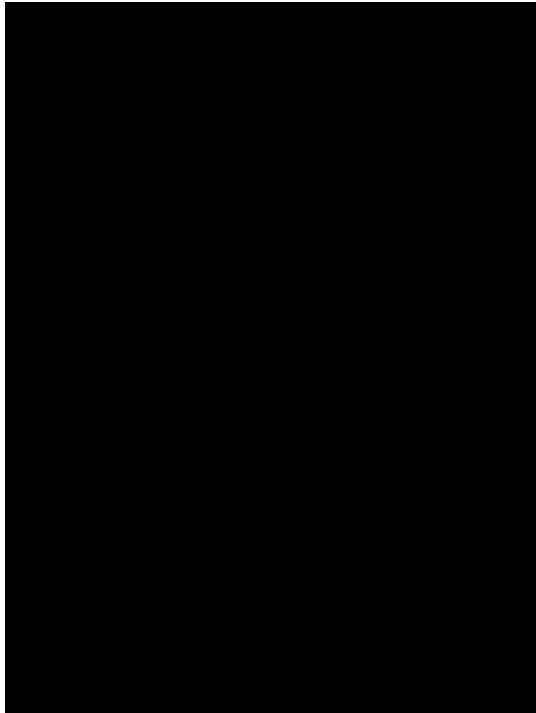
2.7.3 臨床的有効性



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-10 を引用)

図 2.7.3.2-13 被験者識別コード：09-01 治療経過

2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与期 1 日目	治験薬投与期 4 日目
	
治験薬投与後観察期 7 日目	治験薬投与後観察期 20 日目
	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-11 を引用)

図 2.7.3.2-14 被験者識別コード : 09-01 主要病変部の写真

## 6) 被験者識別コード：10-01

被験者識別コード：10-01 の臨床症状の推移及び治療経過（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積、治療の経過及び有害事象）を表 2.7.3.2-25 及び図 2.7.3.2-15 に示した。また、主要病変部の写真を図 2.7.3.2-16 に示した。

病型	SJS
年齢・性別	6歳・女性
合併症	高血圧
治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由（症例報告書記載内容）	ステロイドパルス療法実施後、PSL40 mg/日で治療を行った。様子をみた後に PSL を 30 mg/日に減量したところ、体幹部分は改善傾向であったが、四肢に新規の紅斑が出現したため、更なる追加治療が必要と考えた（PSL40 mg/日：治験薬投与前 8 日～4 日* 30 mg/日：治験薬投与前 3 日*以降継続投与）。
治験薬投与開始日	20/30
臨床症状の推移	<p>病勢評価スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）14 点であり、治験薬投与期 4 日目は 5 点（-9 点：投与期 1 日目からの変化量、以下同様）、治験薬投与後観察期 7 日目は 2 点（-12 点）、10 日目は 2 点（-12 点）、20 日目は 0 点（-14 点）と 4 日目より速やかな減少が認められ、20 日目時点では症状は改善した。</p> <p>皮膚剥離面積は、1 日目 0.1% とほぼ症状は認めておらず、4 日目には 0% と消失し、その後も認めなかった。</p> <p>紅斑の面積は、1 日目 50% であり、4 日目は 10%（-40%）、7 日目以降は 0.0%（-50%）と 4 日目より速やかな減少が認められ、7 日目以降症状は消失した。</p> <p>皮膚剥離面積及び紅斑の面積以外の個々の病勢評価スコアをみると、1 日目に点数が高かった項目は「口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん」であった。スコアは 1 日目は 3 点であり、4 日目から 10 日目が 1 点、20 日目には 0 点で消失した。</p>
治療経過	治験薬投与期 1 日目にステロイド剤が 30 mg/日（プレドニゾロン換算）投与されていた。臨床症状の改善に伴い、投与開始後 8 日目には 20 mg/日に、16 日目には 10 mg/日とステロイド剤は速やかに減量された。また、ステロイドパルス療法、血漿交換療法等の追加治療の実施はなかった。
予後	後遺症は認めておらず、投与開始後 12 日目に退院となった。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.2-25 被験者識別コード：10-01 臨床症状の推移

被験者識別コード	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計スコア	合計スコア変化量	皮膚剥離面積 (%)		紅斑面積 (%)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			実測値	変化量	実測値	変化量
10-01	1日目	20██/██/29	1	1	3	1	0	1	6	1	0	0	0	14		0.1		50	
	4日目	20██/██/03	1	1	1	0	0	0	2	0	0	0	5	-9	0.0	-0.1	10	-40	
	7日目	20██/██/06	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	-12	0.0	-0.1	0	-50	
	10日目	20██/██/10	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	-12	0.0	-0.1	0	-50	
	20日目	20██/██/19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-14	0.0	-0.1	0	-50	


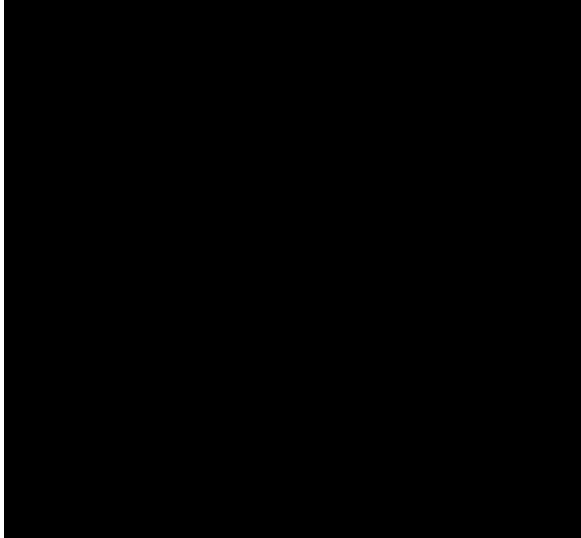
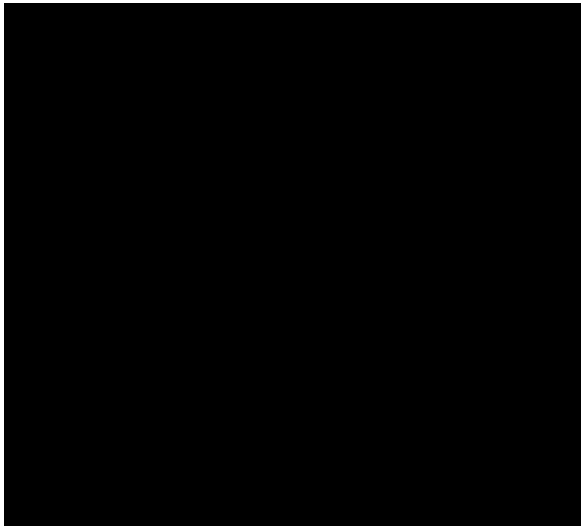
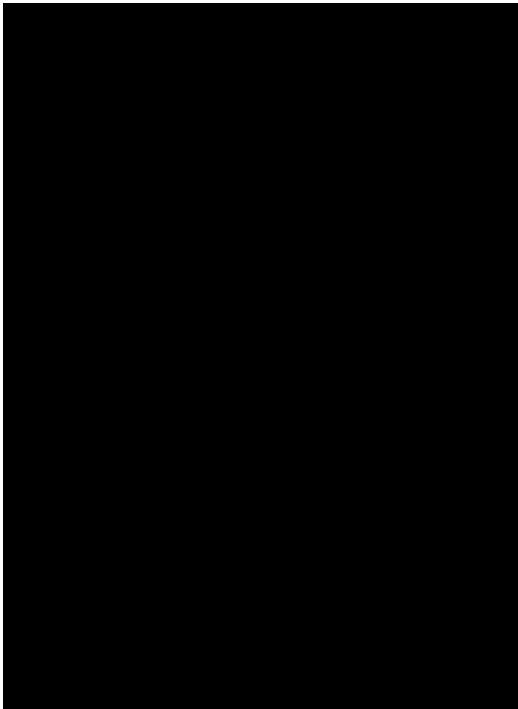
a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/結膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、10: 全身所見 倦怠感、11: 全身所見 発熱

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-22 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-12 を引用)

図 2.7.3.2-15 被験者識別コード：10-01 治療経過

治験薬投与期 1 日目	治験薬投与期 4 日目
	
治験薬投与後観察期 7 日目	治験薬投与後観察期 20 日目
	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-13 を引用)

図 2.7.3.2-16 被験者識別コード：10-01 主要病変部の写真

## 7) 被験者識別コード：11-01

被験者識別コード：11-01 の臨床症状の推移及び治療経過（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積、治療の経過及び有害事象）を表 2.7.3.2-26 及び図 2.7.3.2-17 に示した。また、主要病変部の写真を図 2.7.3.2-18 に示した。

病型	SJS
年齢・性別	5歳・男性
合併症	アスペルガー障害、うつ病、脂肪肝、ビタミン B 群欠乏、妄想性障害、葉酸欠乏、自己免疫性甲状腺炎、歯周炎、関節痛、便秘
治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由（症例報告書記載内容）	治験薬投与前 4 日～2 日* プレドニン 30 mg 投与。他覚所見では一部改善傾向であったが、陰部、鼠径部のびらんは悪化しており、自覚所見にてもびらん部の疼痛の訴えも続いていた。これらのことより効果不十分と判断した。
治験薬投与開始日	2019/11/19
臨床症状の推移	<p>病勢評価スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）15 点であり、治験薬投与期 4 日目は 6 点（-9 点：投与期 1 日目からの変化量、以下同様）、治験薬投与後観察期 7 日目から 20 日目は 1 点（-14 点）であり、4 日目より速やかな減少が認められ、7 日目で降症状はほぼ改善した。</p> <p>皮膚剥離面積は、1 日目は 9% であり、4 日目は 1%（-8.0%）、7 日目で降は 0%（-9.0%）と 4 日目より速やかな減少が認められ、7 日目で降は消失した。</p> <p>紅斑の面積は、1 日目 25% であり、4 日目は 9%（-16%）、7 日目及び 10 日目は 8%（-17%）、20 日目は 2%（-23%）と、4 日目で降速やかな減少が認められ、20 日目時点では症状はほぼ消失した。</p> <p>皮膚剥離面積及び紅斑の面積以外の個々の病勢評価スコアをみると、1 日目に点数が高かった項目は「皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液」であった。スコアは 1 日目は 3 点であったが、4 日目は 1 点、7 日目は 0 点で消失し、その後も認めなかった。</p>
治療経過	治験薬投与期 1 日目にステロイド剤が 30 mg/日（プレドニゾン換算）投与されていた。臨床症状の改善に伴い、投与開始後 8 日目には 20 mg/日に減量され、11 日目には 10 mg/日に減量され、15 日目には 7.5 mg/日に減量された（投与 2 日目に被験者の飲み忘れのため、1 日のみ 25 mg/日の投与量となった）。また、ステロイドパルス療法、血漿交換療法等の追加治療の実施はなかった。
予後 （症例報告書の記載内容）	<p>後遺症は認めなかった。</p> <p>SJS の治療として投与開始後 23 日*までステロイド内服、精神科での合併症治療のため入院は継続した。投与開始後 24 日*ステロイドオフ、四肢に表在性の毛嚢炎様皮疹、顔面紅斑が出現したため、また症状が徐々に悪化してきたため投与開始後 28 日* PSL20 mg/日で再開軽快したため、徐々に漸減していたが、漸減中に症状再燃するためデパケン R も中止とした。DLST にてデパケン R も陽性。その後、徐々に症状軽快、ステロイド減量して軽快してきたため、投与開始後 121 日*に転院。</p>

※新薬承認情報提供時に置き換え

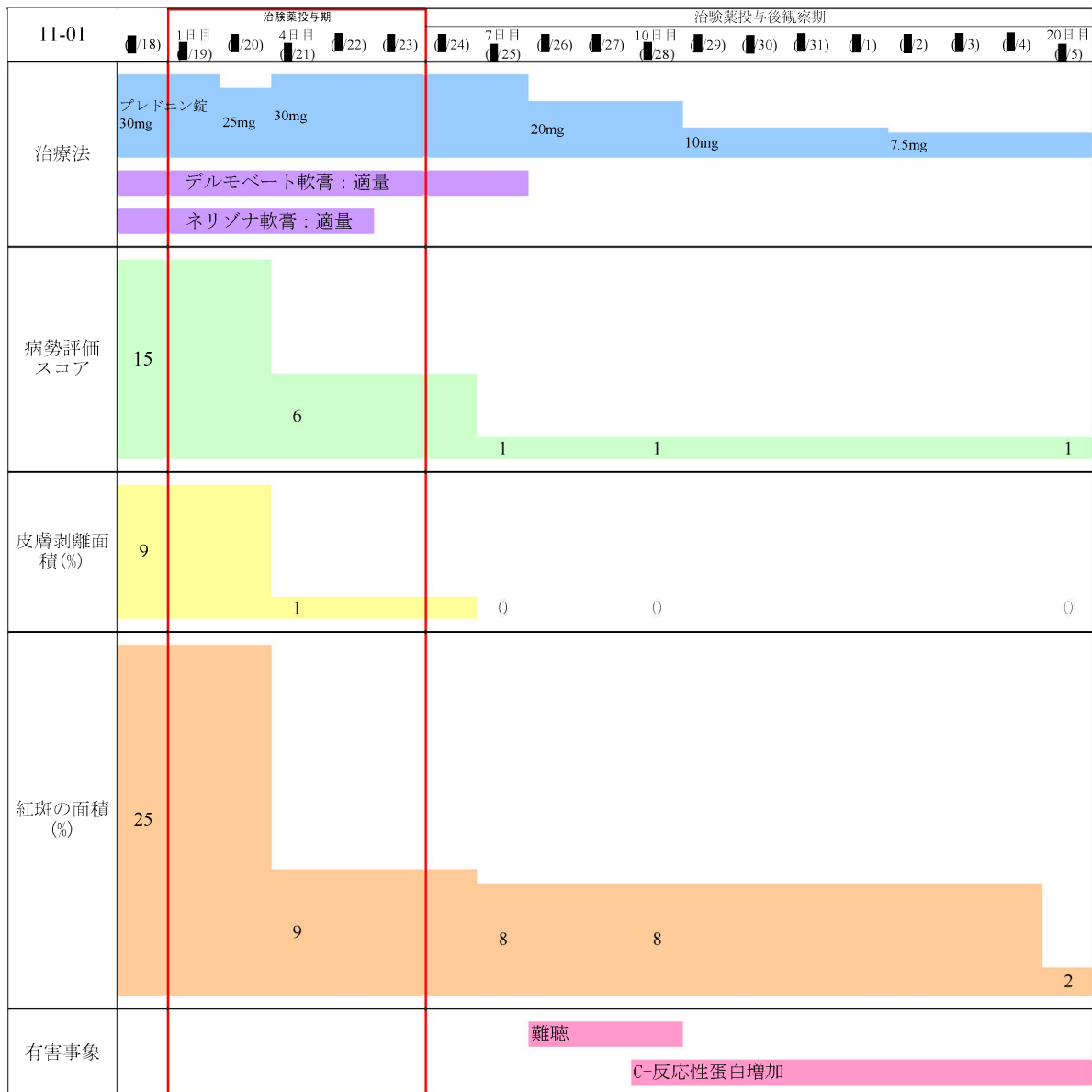
2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.2-26 被験者識別コード：11-01 臨床症状の推移

被験者識別コード	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計スコア	合計スコア変化量	皮膚剥離面積(%)		紅斑面積(%)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			実測値	変化量	実測値	変化量
11-01	1日目	20███/18	0	1	1	3	1	2	3	2	0	1	1	15		9		25	
	4日目	20███/21	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	6	-9	1	-8.0	9	-16
	7日目	20███/25	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	0	-9.0	8	-17
	10日目	20███/28	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	0	-9.0	8	-17
	20日目	20███/05	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	0	-9.0	2	-23

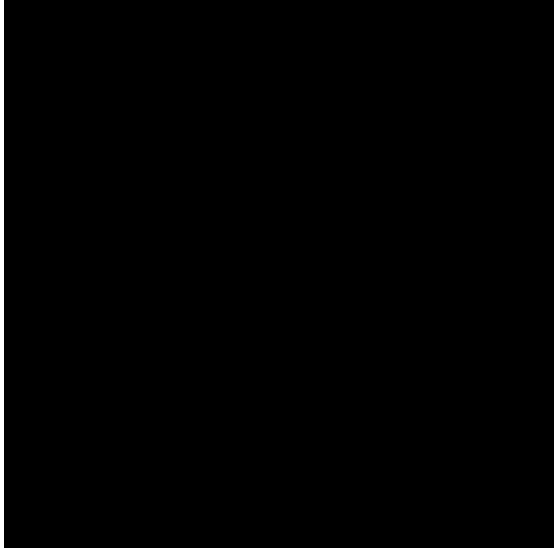
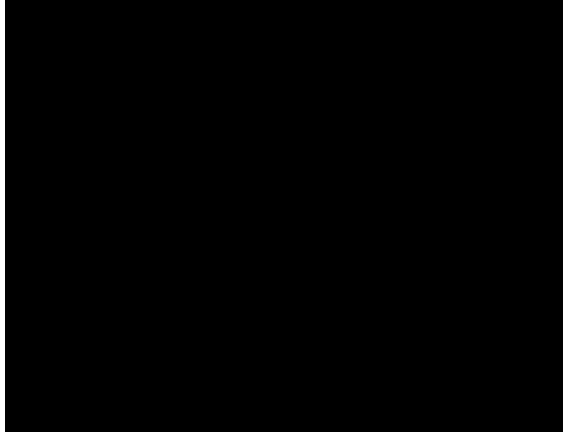


a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、10: 全身所見 倦怠感、11: 全身所見 発熱

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-23 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-14 を引用)

図 2.7.3.2-17 被験者識別コード：11-01 治療経過

治験薬投与期 1 日目	治験薬投与期 4 日目
	
治験薬投与後観察期 7 日目	治験薬投与後観察期 20 日目
	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 11.4-15 を引用)

図 2.7.3.2-18 被験者識別コード：11-01 主要病変部の写真



## (4) その他の評価項目

## 1) 死亡割合及び後遺症の発現割合

死亡割合及び後遺症の発現割合を表 2.7.3.2-27 に示した。

本治験において、死亡、後遺症はみられなかった。なお、1 例（被験者識別コード：08-01）は、データ固定時点（20██年██月██日）において退院日が未定であったことから、転帰情報を入手できていないため、転帰情報については 1 例（被験者識別コード：08-01）を除いた 6 例での集計結果である。

表 2.7.3.2-27 死亡割合及び後遺症の発現割合

解析対象集団：FAS

投与群	解析対象症例数		例数	%	95%信頼区間
NPB-01群	6	死亡	0	0.0	0.0 ~ 45.9
		生存	6	100.0	54.1 ~ 100.0
		後遺症 なし	6	100.0	54.1 ~ 100.0
		あり	0	0.0	0.0 ~ 45.9

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-24 を引用)

## 2) 角結膜上皮欠損

角結膜上皮欠損の一覧表を表 2.7.3.2-28 に示した。

角結膜上皮欠損のデータを取得した 7 症例において、角結膜上皮欠損を認めた症例は 1 例（被験者識別コード：09-01）のみであった。09-01 で治験薬投与期 1 日目においてスコアは 3 点であり、投与開始後 8 日目の時点も 3 点のままで推移し、それ以降の角結膜上皮欠損のデータは得られなかった。なお、09-01 については転帰情報確認時において後遺症は認められていない。

表 2.7.3.2-28 角結膜上皮欠損一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	時期	測定日	角結膜上皮欠損スコア <sup>a)</sup>
NPB-01群	06-01	[REDACTED]	男	5	同意取得～治験薬投与期5日目	20███/22	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20███/28	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20███/08	0
	06-02		男	4	同意取得～治験薬投与期5日目	20███/16	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20███/22	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20███/08	0
	07-01		男	7	同意取得～治験薬投与期5日目	20███/01	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20███/08	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20███/12	0
	08-01		女	6	同意取得～治験薬投与期5日目	20███/27	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目		
					治験薬投与後観察期10日目～20日目		
	09-01		男	5	同意取得～治験薬投与期5日目	20███/27	3
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20███/03	3
					治験薬投与後観察期10日目～20日目		
	10-01		女	6	同意取得～治験薬投与期5日目	20███/29	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20███/06	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20███/10	0
11-01	男	5	同意取得～治験薬投与期5日目	20███/18	0		
			治験薬投与後観察期6日目～9日目				
			治験薬投与後観察期10日目～20日目				

a) 0：(なし)、1：(角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の1/4未満)、2：(角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の1/4以上、1/2未満)、3：(角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の1/2以上)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-25 を引用)

### 3) 転帰情報 (参考情報)

転帰情報 (治験終了時から退院日又は転院日までに実施された治療内容) を表 2.7.3.2-29 に示した。

その結果、治験実施計画書に定めた観察期間終了後から退院 (又は転院) までの期間に、各被験者とも SJS 又は TEN の症状は改善し、かつ安全性上問題となるような所見は認めず、退院 (又は転院) となった。なお、1 例 (被験者識別コード：08-01) は、データ固定時点 (20███年███月███日) において退院日が未定であったことから、転帰情報を入手できていないため、転帰情報については 1 例 (被験者識別コード：08-01) を除いた 6 例での集計結果である。

表 2.7.3.2-29 転帰情報（治験終了時から退院日又は転院日までに実施された治療内容）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	転帰	後遺症	退院日又は転院日	治療開始日	治療終了日	治療内容	投与量または施行回数	単位	治療経過のコメント
NPB-01群	06-01		男	5■	生存	なし	20■■■/09	20■■■/08	20■■■/09	その他（プレドニゾン投与）	0.02	g/日	治験終了後、回復にて退院した。
	06-02		男	4■	生存	なし	20■■■/28						
	07-01		男	7■	生存	なし	20■■■/13						
	08-01		女	6■									
	09-01		男	5■	生存	なし	20■■■/16	20■■■/14	20■■■/16	その他（プレドニ錠10mg/日の投与）			TENはプレドニ錠10mg継続下改善傾向を維持しており、「有害事象:肺炎」も追跡不要な程度まで軽快したことから投与開始後21日 <sup>※</sup> で退院とした。
	10-01		女	6■	生存	なし	20■■■/11						
	11-01		男	5■	生存	なし	20■■■/17	20■■■/06	20■■■/08	その他（プレドニン5mg/日）			SJSの治療として投与開始後23日 <sup>※</sup> までステロイド内服、精神科での合併症治療のため入院は継続した。投与開始後24日 <sup>※</sup> ステロイドオフ、四肢に表在性の毛嚢炎様皮疹、顔面紅斑が出現したため、また症状徐々に悪化してきたため投与開始後28日 <sup>※</sup> PSL20mg/日で再開軽快したため、徐々に漸減していたが、漸減中に症状再燃するためデバケンRも中止とした。DLSTにてデバケンRも陽性。その後、徐々に症状軽快、ステロイド減量して軽快してきたため、投与開始後121日 <sup>※</sup> に転院。
							20■■■/09	20■■■/10	その他（プレドニン2.5mg/日）			SJSの治療として投与開始後23日 <sup>※</sup> までステロイド内服、精神科での合併症治療のため入院は継続した。投与開始後24日 <sup>※</sup> ステロイドオフ、四肢に表在性の毛嚢炎様皮疹、顔面紅斑が出現したため、また症状徐々に悪化してきたため投与開始後28日 <sup>※</sup> PSL20mg/日で再開軽快したため、徐々に漸減していたが、漸減中に症状再燃するためデバケンRも中止とした。DLSTにてデバケンRも陽性。その後、徐々に症状軽快、ステロイド減量して軽快してきたため、投与開始後121日 <sup>※</sup> に転院。	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.2-1 を引用)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

## 2.7.3.4 予定用法・用量に関する臨床情報の解析

NPB-01-07/C-01 試験において、本剤の予定用法・用量である「400 mg/kg/日、5日間連日静脈内点滴投与」による本剤の有効性及び安全性が確認された。

一方、SJS 及び TEN に対する IVIG の投与量について、海外のガイドライン（オーストラリア、カナダ<sup>3</sup>、ヨーロッパ）では表 2.7.3.4-1 のとおり記載されており、総投与量として 2 g/kg 又は 3 g/kg が推奨されている。

表 2.7.3.4-1 スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に対する IVIG の投与量に関する海外ガイドラインの記載

オーストラリア <sup>1,2</sup>	TEN 又は SJS/TEN 重複例の進行を抑制するために、病態初期段階（可能であれば診断後 24 時間内）に総投与量 2 g/kg を単回投与又は 3 日間分割連日投与を行う。
カナダ <sup>3</sup>	安全かつ十分に耐容性のある有効な治療法であるため、IVIG（1 g/kg/日 × 3 日間連日投与）が SJS/TEN 患者に対する治療選択肢となり得る。
ヨーロッパ <sup>4</sup>	推奨投与量は総投与量 3 g/kg の分割投与（3～5 日間）が通常推奨される。

また、海外文献によれば IVIG 療法の総投与量は 2 g/kg が最も多かった<sup>5</sup>。

一方、本剤（献血グロベニン-I 静注用）は既に国内において他の効能・効果で承認を取得し市販されており、それらの効能・効果及び用法・用量は表 2.7.3.4-2 のとおりとなっている。ただし、総投与量 2 g/kg を超える用法・用量で承認された効能・効果はなく、安全性については確立されていない。

表 2.7.3.4-2 「献血グロベニン-I 静注用」の承認取得済みの効能・効果及び用法・用量

効能・効果	用法・用量
無又は低ガンマグロブリン血症	通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg (4～12 mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。
重症感染症における抗生物質との併用	通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2500～5000 mg (50～100 mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg (2～3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。
特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)	通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg (4～8 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)	通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2000 mg (40 mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善	通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)	通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

以上のことより、本承認申請の予定用法・用量は「通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。」と設定した。

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

該当せず。

### 2.7.3.6 文献報告

SJS 及び TEN に対する IVIG 療法について、国内及び海外における文献調査を行った<sup>5</sup>。その結果、5 例以上の症例を含む海外文献報告は 31 件であり、538 例に対して IVIG 療法が施行されていた。5 例以上の症例を含む国内文献報告は 2 件であり、25 例に対して IVIG 療法が施行されていた。文献報告からみた有効性について以下に記載した。

## (1) 臨床症状の推移

調査した文献において、臨床症状の評価方法として、投与前値における皮膚剥離面積等の実測値の記載はあるものの、その後の経過について実測値が記載されたものは少なく、臨床症状の評価方法のほとんどは「改善までの期間」であった。皮膚剥離面積の実測値の変動について記載されていた3文献の内容を表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.6-1 皮膚病変部の変化について記載のあった3文献の記載内容

記載内容
<p>IVIG 群 15 例、コントロール群 11 例における入院後 14 日間の皮膚疾患の増悪を比較すると、IVIG 群では「増悪なし」が 7 例 (47%)、「わずかな増悪」が 6 例 (40%)、「深刻な増悪」が 2 例 (12%) でみられた。一方、コントロール群で「増悪なし」が 2 例 (18%)、「わずかな増悪」が 6 例 (55%)、「深刻な増悪」が 3 例 (27%) みられ、両群間で有意な差はみられなかった。</p>
<p>体表面積における病変部面積について、入院時からの最大変化量は、IVIG 実施例で 12.8%、IVIG 未実施例で 8.6% であり、両群間に有意差はみられなかった。</p>
<p>すべての症例 (SJS : 9 例、SJS-TEN : 5 例及び TEN : 20 例) は粘膜びらん及び平均 19% の皮膚剥離を伴っていた。</p> <p>IVIG 療法開始 3 日目の皮膚剥離面積は、平均 32% (入院時より 12.4% の増悪) であった。皮膚剥離面積の増悪は 22 例、消退は 4 例、不変は 7 例であった。生存者の 11 日目の皮膚剥離面積は平均 17%、入院後平均 18 日目に治癒が観察されている。</p>

「改善までの期間」が記載されていた文献は 31 文献中 25 文献であった。その内容を表 2.7.3.6-2 に記載した。すべて海外文献であり国内文献にはそれらの記載はなかった。

疾患の進行停止までの期間は平均 1.5~7.6 日の範囲であり、IVIG 投与後比較的早期に臨床症状の改善がみられた。また、上皮化又は寛解までの期間は平均 6.9~18 日の範囲 (No.19 は範囲記載のため除く) であり、入院期間は平均 12.5~36.5 日の範囲であった。

IVIG の投与量を NPB-01-07/C-01 試験と同様の投与量である 2g/kg に限定※してみると、疾患の進行停止までの期間は平均 2 日以内~7.6 日の範囲であり、全体でみた場合と同様に IVIG 投与後比較的早期に臨床症状の改善がみられた。また、上皮化又は寛解までの期間は記載がない文献が多いものの平均 7 日以内~18 日の範囲 (No.19 は範囲記載のため除く) であり、入院期間は平均 13.6~23.4 日の範囲であり、上皮化又は寛解までの期間及び入院期間とも全体でみた場合と同様の結果となった。

※ : No.2,3,4,5,9,14,18,19,23。No.14、18 及び 23 は 2g/kg 以下も数例含まれているが、多くが 2g/kg であったことから評価の対象とした。なお、2g/kg の投与が含まれていても、2g/kg の投与例数が全体の半分以下の文献は含めなかった。

SJS と TEN で比較してみると、SJS は 37 例、TEN (SJS-TEN を含む) は 345 例であり、その多くが TEN であったが、SJS と TEN で IVIG の効果に明確な違いはみられなかった。

臨床症状の改善について、NPB-01-07/C-01 試験の結果と比較した。

NPB-01-07/C-01 試験（7例、SJS：5例、TEN：2例）の結果では、病勢評価スコアの推移は、治験薬投与期1日目と比べて治験薬投与期4日目の時点より速やかなスコアの減少を認め、治験薬投与後観察期20日目の時点で臨床症状はほぼ改善した。治験薬投与期1日目と比べた変化量は、治験薬投与後観察期7日目までに大きな減少を認めていた。また入院期間はデータ固定時（20■■年■■月■■日）に転帰情報が入手できた6例中5例で治験薬投与開始後12～21日（5例、SJS：4例、TEN：1例）であり、残り1例は精神科での合併症治療のため、投与約4ヵ月後の転院であったが、SJSの治療は治験薬投与開始後23日目に終了していた。

文献報告と NPB-01-07/C-01 試験の結果の比較をまとめると、疾患の進行停止までの期間は文献報告では平均 1.5～7.6 日の範囲、NPB-01-07/C-01 試験でも治験薬投与期 4 日目より全例で病勢評価スコアの減少がみられており、両者ともに IVIG 投与後早期に改善が認められた。上皮化及び寛解までの期間は文献では平均 6.9～18 日の範囲、NPB-01-07/C-01 試験でも治験薬投与後観察期 20 日目には、病勢評価スコアはほぼ改善し、皮膚剥離面積もほぼ消失しており、両者間の違いはなかった。また、入院期間は文献報告では平均 12.5～36.5 日の範囲、NPB-01-07/C-01 試験でもデータ固定時（20■■年■■月■■日）に転帰情報が入手できた 6 例中 5 例は治験薬投与開始後 12～21 日、残り 1 例は投与 4 ヶ月後の転院であるが、SJS の治療は治験薬投与開始後 23 日目で終了しており、両者ともほぼ同様の期間であった。

上述したように、文献報告と NPB-01-07/C-01 試験結果に大きな違いはなかった。なお、NPB-01-07/C-01 試験では TEN の登録は 2 例であったが、文献報告から考察すると TEN に対する IVIG の有効性は SJS に対する有効性と違いはないと考えられた。

表 2.7.3.6-2 臨床症状改善までの期間

No.	IVIG 投与例数 (病型)	IVIG の 総投与量	疾患の進行停止 までの期間 (日) ※	上皮化又は寛解 までの期間 (日) ※	入院期間 (日) ※
1	18 (TEN)	0.2~0.5g/kg	3.94	8	13.33
2	2 (TEN)	<b>2g/kg</b>	2 日以内	7 日以内	—
3	39 (TEN)	<b>2g/kg</b>	7.6	—	22.6
4	3 (SJS) 1 (TEN)	<b>2g/kg</b>	2.7	—	23
5	8 (SJS) 12 (TEN)	<b>2g/kg</b>	4.29	9.57	19.71
			4.3	12.3	23.4
6	15 (SJS-TEN 又は TEN)	<b>7 例 : 2g/kg</b> 平均 2.3g/kg	46.4 時間	—	19.8
7	2 (SJS) 4 (TEN)	3g/kg	—	—	36.5
8	10 (TEN)	4g/kg	—	7.2	—
9	1 (SJS) 2 (SJS-TEN) 14 (TEN)	<b>2g/kg</b>	—	—	18.5
10	2 (SJS) 16 (SJS-TEN) 5 (TEN)	2.8g/kg	5	12.3	16.3
11	1 (SJS-TEN) 1 (TEN)	220g 270g	—	—	13.0
12	10 (TEN)	0.25~0.5g/kg	2.1	8.3	13.6
13	5 (TEN)	4.5g/kg	2.8	—	17.6
14	4 (SJS-TEN) 8 (TEN)	<b>10 例 : 2g/kg</b> 2 例 : 1.5g/kg	3.6	—	20.4
15	12 (TEN)	<b>3 例 : 2g/kg</b> 平均 3.6g/kg	2.83	7.33	12.5
16	16 (TEN)	平均 0.7±0.2g/kg を 平均 4.3±1.4 日 投与	—	—	34.9
17	24 (TEN)	1.6g/kg	—	17.8	15.6
18	9 (SJS) 5 (SJS-TEN) 20 (TEN)	<b>2g/kg(31 例)</b> 1g/kg (3 例)	—	18	—
19	10 (TEN)	<b>2g/kg</b>	48 時間以内	25~40	—
20	6 (SJS-TEN) 10 (TEN)	4g/kg (1 例の み 1.6g/kg)	3.75	8.50	20.31
21	48 (TEN)	<b>7 例 : 2g/kg</b> 平均 2.7g/kg	2.3	15	—
22	12(SJS)	<b>3 例 : 2g/kg</b> 平均 2.4g/kg	2.1	9.0	—
23	8(TEN)	<b>5 例 : 2g/kg</b> 平均 2.4g/kg	2.1	8.1	13.6
24	9(TEN)	平均 2.8g/kg	4.8	12	17
25	10(TEN)	平均 2.5g/kg	1.5	6.9	—

※ : 平均値

— : 文献に記載がない。



**(2) 死亡率**

SJS 及び TEN は生命を脅かす疾患であるため公表文献の多くは、死亡率による評価が行われている。国内外の文献の死亡率を表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-4 に記載した。なお、NPB-01-07/C-01 試験ではデータ固定時（20■■年■■月■■日）に転帰情報が入手できた 6 例では死亡例は認められなかった。

IVIG が投与された患者において、文献全体をみると死亡率（死亡例数/IVIG 全投与例数）は海外文献では 16.7%（90 例/538 例）、国内文献では 12.0%（3 例/25 例）であった。予測死亡率の記載がある 10 文献での集計結果では、予測死亡率（予測死亡数）と実際の死亡率（実際の死亡数）は各々 27.3%（56.5 人）及び 16.9%（35 人）であり、IVIG 投与により実際の死亡率が低下する傾向にあった。なお、予測死亡率の記載がある 10 文献のうち、実際の死亡率が予測死亡率を上回った報告は 1 文献（No.24）のみであった。

IVIG の投与量を NPB-01-07/C-01 試験と同様の投与量である 2g/kg に限定※してみると、死亡率は 19.9%（27 例/136 例）であり、文献全体でみた場合と大きな違いはなかった。

※：No.2,3,7,8,13,20,24,25,29。No.20、24 及び 29 は 2g/kg 以下も数例含まれているが、多くが 2g/kg であったことから評価の対象とした。なお、2g/kg の投与が含まれていても、2g/kg の投与例数が全体の半分以下の文献は含めなかった。

表 2.7.3.6-3 死亡率 海外文献

No.	IVIG 投与例数	IVIG の 総投与量	病型	予測死亡数 (人)	予測死亡率 (%)	実際の死亡数 (人)	実際の 死亡率 (%)
1	18	0.2~0.5g/kg	TEN	5.49	30.5	1	5.6
2	2	<b>2g/kg</b>	TEN	—	—	0	0
3	39	<b>2g/kg</b>	TEN	9.341	23.95	5	12.82
4	23	4g/kg	TEN	—	—	—	—
5	24	平均 2.7±1.5g/kg	SJS (9) TEN (15)	5.277	22.0	3	12.5
6	14	<b>4例 : 2g/kg</b> 平均 3.3g/kg	TEN	5	35.7	3	21.4
7	4	<b>2g/kg</b>	SJS (3) TEN (1)	—	—	1	25.0
8	20	<b>2g/kg</b>	SJS (8) TEN (12)	3.51	17.6	3	15.0
9	15	<b>7例 : 2g/kg</b> 平均 2.3g/kg	SJS/TEN TEN	—	—	3	20.0
10	6	3g/kg	SJS (2) TEN (4)	—	—	1	16.7
11	75	中央値 1.9g/kg	SJS (20) SJS/TEN (30) TEN (25)	—	—	19	25.3
12	10	4g/kg	TEN	—	—	1	10.0
13	17	<b>2g/kg</b>	SJS (1) SJS/TEN (2) TEN (14)	—	—	7	41.2
14	23	2.8g/kg	SJS (2) SJS/TEN (16) TEN (5)	8.244	35.8	6	26.1
15	2	220g 270g	SJS/TEN (1) TEN (1)	—	—	0	0
16	6	3g/kg	TEN	—	—	—	—
17	14	1.6~2.0g/kg	TEN	2.353	16.8	1	7.1
18	10	0.25~0.5g/kg	TEN	—	—	0	0
19	5	4.5g/kg	TEN	3.319	66.38	1	20.0
20	12	<b>10例 : 2g/kg</b> 2例 : 1.5g/kg	SJS/TEN (4) TEN (8)	—	—	1	8.3
21	12	<b>3例 : 2g/kg</b> 平均 3.6g/kg	TEN	—	—	0	0
22	16	平均 0.7±0.2g/kg を 平均 4.3±1.4 日投与	TEN	—	—	4	25.0
23	24	1.6g/kg	TEN	—	—	10	41.7

## 2.7.3 臨床的有効性

No.	IVIG 投与例数	IVIG の 総投与量	病型	予測死亡数 (人)	予測死亡率 (%)	実際の死亡数 (人)	実際の 死亡率 (%)
24	34	<b>2g/kg(31例)</b> 1g/kg (3例)	SJS (9) SJS/TEN (5) TEN (20)	8.2	24	11	32
25	10	<b>2g/kg</b>	TEN	—	—	1	10.0
26	16	4g/kg (1例のみ 1.6g/kg)	TEN	5.81	36.3	1	6.3
27	48	<b>7例：2g/kg</b> 平均 2.7g/kg	TEN	—	—	6	12.5
28	12	<b>3例：2g/kg</b> 平均 2.4g/kg	SJS	—	—	0	0
29	8	<b>5例：2g/kg</b> 平均 2.4g/kg	TEN	—	—	0	0
30	9	平均 2.8g/kg	SJS (1) TEN (8)	—	—	1	11.1
31	10	平均 2.5g/kg	TEN	—	—	—	—
合計 ※	207		SJS (28) SJS/TEN (21) TEN (158)	56.5	$56.5 \div 207$ $\times 100 =$ 27.3	35	$35 \div 207 \times$ 100 = 16.9
合計	538					90	16.7

—：文献に記載がない。

※予測死亡率の記載がある文献のみでの集計結果

表 2.7.3.6-4 死亡率 国内文献

文献 No.	IVIG 投与例数	IVIG の 総投与量	病型	予測死亡数 (人)	予測死亡率 (%)	実際の死亡数 (人)	実際の死亡率 (%)
1	11	30~60g	SJS (3) TEN (8)	—	—	2	18.2
2	14	0.22~1.2g/kg 5~100g	TEN	—	—	1	7.1
合計	25		SJS (3) TEN (22)			3	12.0

—：文献に記載がない。

## 2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 中止の内訳

解析対象集団：FAS

		NPB-01群
治験薬投与症例		7
治験薬投与後観察期完了症例		7 (100.0)
中止・脱落例		0 (0.0)
中止・脱落理由 (重複集計)	1.治験責任医師又は治験分担医師の判断による	0 (0.0)
	2.有害事象の発現により、治験の継続が困難になった	0 (0.0)
	3.被験者が死亡した	0 (0.0)
	4.治験開始後に選択／除外基準違反が判明した	0 (0.0)
	5.同意を撤回した	0 (0.0)
	6.治験期間中に併用禁止薬・療法を投与・実施する／した	0 (0.0)
	7.来院せず	0 (0.0)
	8.転院	0 (0.0)
	9.その他	0 (0.0)

( ) 治験薬投与症例数における構成比率%

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-1 を引用)

表 2.7.3.7-2 中止・脱落例一覧表

解析対象集団：全症例 (同意取得症例)

投与群	被験者識別 コード	治験実施医療機関名	性別	年齢 (歳)	同意取得日	治験中止・脱落日	治験期間 (日)	投与開始日	投与終了日	投与期間 (日)	発現した有害事象 (基本語)	処置	中止・脱落理由
NPB-01群	05-01		男	66	2019年11月13日	2020年11月14日	-	-	-	-	-	-	治験責任医師又は治験分担医師の判断による

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-2 を引用)

表 2.7.3.7-3 治験実施医療機関別の治験実施計画書からの逸脱

解析対象集団：全症例（同意取得症例）

医療機関	投与群	症例数	違反例	違反内容（重複集計）	
				適格性違反	治験実施計画書違反
	NPB-01群	1	1	0	1
	NPB-01群	1	1	0	1

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-3 を引用)

表 2.7.3.7-4 治験実施計画書からの逸脱症例一覧表

解析対象集団：全症例（同意取得症例）

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	不適格			逸脱					
			違反分類	違反項目	違反水準	違反分類	違反項目	違反水準	違反時点		
NPB-01群	08-01		-	-	-	有効性評価/安全性評価	その他	-	-	-	<逸脱内容>本治験患者の初回投与日（20■■年■■月27日）に、薬剤師は本来ならば本治験の治験薬NPB-01（製造番号：SJS-001）を払い出すべきところ■■■■にて実施している治験薬NPB-01（製造番号■■■■）を払い出し、投与した。（いずれの治験薬も実薬のみで、同一薬剤）<原因>薬剤師の払い出しミス  治験薬投与期1日目*
	11-01		-	-	-	有効性評価/安全性評価	併用薬剤規定に関する逸脱	-	-	-	<逸脱内容>ステロイド投与量が30mg/日（治験薬投与前3日～投与開始後7日*）のところ、投与開始後2日*は25mg/日であった。<原因>被験者の不注意による飲み忘れ  投与開始後2日*

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-4 を引用)

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.7-5 全症例（同意取得症例）から除外された症例（未登録症例）一覧表

解析対象集団：全症例（同意取得症例）

投与群	被験者識別 コード	治験実施医療機関名	不適格			逸脱			
			違反分類	違反項目	違反水準	違反分類	違反項目	違反水準	違反時点
NPB-01群	05-01*		-	-	-	-	-	-	-

\*：未投与中止例

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-5 を引用)

表 2.7.3.7-6 被験者の解析上の取扱い結果

解析対象集団：全症例（同意取得症例）

投与群	被験者識別 コード	治験実施医療機関名	性別	年齢 (歳)	解析対象集団		内容
					FAS	不採用理由	
NPB-01群	05-01		男	6	不採用	未投与中止	治験責任医師又は治験分担医師の判断
	06-01		男	5	採用		
	06-02		男	4	採用		
	07-01		男	7	採用		
	08-01		女	6	採用		
	09-01		男	5	採用		
	10-01		女	6	採用		
	11-01		男	5	採用		

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-6 を引用)

表 2.7.3.7-7 治験薬投与期1日目の SCORTEN 一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	時期	測定日	SCORTEN <sup>a)</sup>						
							合計スコア	a1	a2	a3	a4	a5	a6
NPB-01群	06-01		男	5■	治験薬投与期1日目(投与前)	20■■/■■/22	1	1	0	0	0	0	0
	06-02		男	4■	治験薬投与期1日目(投与前)	20■■/■■/16	1	1	0	0	0	0	0
	07-01		男	7■	治験薬投与期1日目(投与前)	20■■/■■/02	1	1	0	0	0	0	0
	08-01		女	6■	治験薬投与期1日目(投与前)	20■■/■■/27	3	1	0	0	1	1	0
	09-01		男	5■	治験薬投与期1日目(投与前)	20■■/■■/27	2	1	0	0	0	1	0
	10-01		女	6■	治験薬投与期1日目(投与前)	20■■/■■/30	1	1	0	0	0	0	0
	11-01		男	5■	治験薬投与期1日目(投与前)	20■■/■■/18	1	1	0	0	0	0	0

a) a1：年齢(0=40歳未満、1=40歳以上)、a2：悪性腫瘍の合併(0=なし、1=あり)、a3：心拍数(拍/分)(0=120未満、1=120以上)、a4：血清BUN(mg/dL)(0=27未満、1=27以上)、a5：剥離した、あるいは障害を受けた体表面積(0=10%未満、1=10%以上)、a6：血清中のグルコース(mg/dL)(0=250未満、1=250以上)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.1-1 を引用)



表 2.7.3.7-8 有効性一覧表 (1)

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	時期	測定日	病勢評価項目番号 <sup>a)</sup>											合計スコア	合計スコアの変動 <sup>b)</sup>	有効/無効
							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
NPB-01群	06-01		男	5	治験薬投与期1日目(投与前)	20██/22	0	1	3	0	0	0	5	2	1	2	0	14		
					治験薬投与期4日目(投与前)	20██/25	0	1	3	0	0	0	3	0	1	0	0	8	-6	有効
					治験薬投与後観察期7日目	20██/28	0	1	3	0	0	0	2	0	0	0	0	6	-8	有効
					治験薬投与後観察期10日目	20██/31	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	4	-10	有効
					治験薬投与後観察期20日目	20██/08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-14	有効
	06-02		男	4	治験薬投与期1日目(投与前)	20██/16	0	0	3	3	0	2	6	1	0	1	1	17		
					治験薬投与期4日目(投与前)	20██/19	0	0	1	1	0	1	5	1	0	0	0	9	-8	有効
					治験薬投与後観察期7日目	20██/22	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	-15	有効
					治験薬投与後観察期10日目	20██/25	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	-15	有効
					治験薬投与後観察期20日目	20██/08	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-16	有効
	07-01		男	7	治験薬投与期1日目(投与前)	20██/02	0	1	1	0	0	0	6	2	3	2	0	15		
					治験薬投与期4日目(投与前)	20██/05	0	1	1	0	0	0	4	1	0	1	0	8	-7	有効
					治験薬投与後観察期7日目	20██/08	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	-13	有効
					治験薬投与後観察期10日目	20██/12	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	有効
	08-01		女	6	治験薬投与後観察期20日目	20██/19	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	-13	有効
					治験薬投与期1日目(投与前)	20██/27	1	2	3	3	2	6	6	3	3	2	0	31		
					治験薬投与期4日目(投与前)	20██/30	1	1	3	2	1	6	6	3	2	2	1	28	-3	無効
					治験薬投与後観察期7日目	20██/01	1	1	3	2	1	6	6	3	3	2	0	28	-3	無効
	09-01		男	5	治験薬投与後観察期10日目	20██/05	2	1	3	2	1	6	6	3	3	2	0	29	-2	無効
					治験薬投与後観察期20日目	20██/14	1	1	3	0	0	2	1	1	3	2	0	14	-17	有効
治験薬投与期1日目(投与前)		20██/27			2	2	3	1	1	4	4	2	2	2	0	23				
治験薬投与期4日目(投与前)		20██/30			2	2	2	1	0	3	2	1	0	2	0	15	-8	有効		
10-01	女	6	治験薬投与後観察期7日目	20██/02	0	1	2	0	0	1	1	1	0	0	2	8	-15	有効		
			治験薬投与後観察期10日目	20██/05	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5	-18	有効		
			治験薬投与後観察期20日目	20██/14	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	-21	有効		
			治験薬投与期1日目(投与前)	20██/29	1	1	3	1	0	1	6	1	0	0	0	14				
11-01	男	5	治験薬投与期4日目(投与前)	20██/03	1	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	5	-9	有効		
			治験薬投与後観察期7日目	20██/06	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-12	有効		
			治験薬投与後観察期10日目	20██/10	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-12	有効		
			治験薬投与後観察期20日目	20██/19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-14	有効		
			治験薬投与期1日目(投与前)	20██/18	0	1	1	3	1	2	3	2	0	1	1	15				
			治験薬投与期4日目(投与前)	20██/21	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	6	-9	有効		
			治験薬投与後観察期7日目	20██/25	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	有効		
治験薬投与後観察期10日目	20██/28	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	有効					
治験薬投与後観察期20日目	20██/05	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-14	有効					

a) 1: 眼病変 偽膜形成、2: 眼病変 結膜充血、3: 口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん、4: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液、5: 皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血、

6: 皮膚病変 皮膚剥離面積、7: 皮膚病変 紅斑の面積、8: 皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛、9: 全身所見 経口摂取、10: 全身所見 倦怠感、11: 全身所見 発熱

b) 病勢評価合計スコア - 病勢評価合計スコア [治験薬投与期1日目(投与前)]

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.2-2 を引用)

表 2.7.3.7-9 有効性一覧表 (2)

解析対象集団 : FAS

投与群	被験者識別 コード	治験実施医療機関名	性別	年齢 (歳)	時期	測定日	皮膚剥離面積 (%)		紅斑面積 (%)	
							実測値	変化量	実測値	変化量
NPB-01群	06-01		男	5	治験薬投与期1日目 (投与前)	20███/22	0		45	
					治験薬投与期4日目 (投与前)	20███/25	0	0.0	25	-20
					治験薬投与後観察期7日目	20███/28	0	0.0	15	-30
					治験薬投与後観察期10日目	20███/31	0	0.0	10	-35
					治験薬投与後観察期20日目	20███/08	0	0.0	0	-45
	06-02		男	4	治験薬投与期1日目 (投与前)	20███/16	9		60	
					治験薬投与期4日目 (投与前)	20███/19	1	-8.0	45	-15
					治験薬投与後観察期7日目	20███/22	0	-9.0	2	-58
					治験薬投与後観察期10日目	20███/25	0	-9.0	2	-58
					治験薬投与後観察期20日目	20███/08	0	-9.0	2	-58
	07-01		男	7	治験薬投与期1日目 (投与前)	20███/02	0		75	
					治験薬投与期4日目 (投与前)	20███/05	0	0.0	36	-39
					治験薬投与後観察期7日目	20███/08	0	0.0	14	-61
					治験薬投与後観察期10日目	20███/12	0	0.0	6	-69
					治験薬投与後観察期20日目	20███/19	0	0.0	8	-67
08-01	女	6	治験薬投与期1日目 (投与前)	20███/27	50		90			
			治験薬投与期4日目 (投与前)	20███/30	60	10.0	70	-20		
			治験薬投与後観察期7日目	20███/01	60	10.0	70	-20		
			治験薬投与後観察期10日目	20███/05	60	10.0	70	-20		
			治験薬投与後観察期20日目	20███/14	5	-45.0	5	-85		
09-01	男	5	治験薬投与期1日目 (投与前)	20███/27	18		30			
			治験薬投与期4日目 (投与前)	20███/30	13	-5.0	18	-12		
			治験薬投与後観察期7日目	20███/02	1	-17.0	1	-29		
			治験薬投与後観察期10日目	20███/05	1	-17.0	1	-29		
			治験薬投与後観察期20日目	20███/14	0	-18.0	0	-30		
10-01	女	6	治験薬投与期1日目 (投与前)	20███/29	0.1		50			
			治験薬投与期4日目 (投与前)	20███/03	0	-0.1	10	-40		
			治験薬投与後観察期7日目	20███/06	0	-0.1	0	-50		
			治験薬投与後観察期10日目	20███/10	0	-0.1	0	-50		
			治験薬投与後観察期20日目	20███/19	0	-0.1	0	-50		
11-01	男	5	治験薬投与期1日目 (投与前)	20███/18	9		25			
			治験薬投与期4日目 (投与前)	20███/21	1	-8.0	9	-16		
			治験薬投与後観察期7日目	20███/25	0	-9.0	8	-17		
			治験薬投与後観察期10日目	20███/28	0	-9.0	8	-17		
			治験薬投与後観察期20日目	20███/05	0	-9.0	2	-23		

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.2-3 を引用)

献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用  
に関する資料

CTD 第2部

2.7.4 臨床的安全性

日本製薬株式会社

## 目次

2.7.4	臨床的安全性	4
2.7.4.1	医薬品への曝露	4
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	4
2.7.4.1.1.1	健康成人志願者を対象とした治験における安全性評価計画	4
2.7.4.1.1.2	SJS 及び TEN 患者を対象とした治験における安全性評価計画	4
2.7.4.1.1.3	安全性の統合解析における安全性評価計画	4
2.7.4.1.1.4	文献報告	4
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	5
2.7.4.1.2.1	治験薬の投与量、投与日数の要約	5
2.7.4.1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	5
2.7.4.2	有害事象	6
2.7.4.2.1	有害事象の解析	6
2.7.4.2.1.1	比較的良好とみられる有害事象	6
2.7.4.2.1.2	死亡	8
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象	8
2.7.4.2.1.4	他の重要な有害事象	11
2.7.4.2.2	被験者別有害事象の文章による説明	14
2.7.4.3	臨床検査値の評価	17
2.7.4.3.1	臨床検査値の評価	17
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	17
2.7.4.4.1	収縮期血圧/拡張期血圧	18
2.7.4.4.2	脈拍	18
2.7.4.4.3	体温	18
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	18
2.7.4.5.1	内因性要因	18
2.7.4.5.2	外因性要因	18
2.7.4.5.3	薬物相互作用	18
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	19
2.7.4.5.5	過量投与	19
2.7.4.5.6	薬物乱用	19
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	19
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	19
2.7.4.6	市販後データ	20
2.7.4.6.1	国内市販後データ	20
2.7.4.6.1.1	使用成績調査	20
2.7.4.6.1.2	使用成績調査の概要	21
2.7.4.6.1.3	製造販売後臨床試験	34

## 2.7.4 臨床的安全性

---

2.7.4.6.2	国外市販後データ .....	34
2.7.4.7	付録.....	34

略号一覧表

略号	略号及び用語の定義
ALP	Alkaline phosphatase
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BNP	Brain natriuretic peptide
BUN	Blood urea nitrogen
CRP	C-reactive protein
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computerized tomography
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transferase
Hb	Hemoglobin
Ht	Hematocrit
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura
IVIG	Intravenous immunoglobulin : 静注用免疫グロブリン
LDH	Lactate dehydrogenase
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J
MMN	Multifocal motor neuropathy
NPB-01	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (商品名 : 献血グロベニン-I 静注用)
PT	Preferred Term
RBC	Red Blood Cell
SJS	Stevens-Johnson syndrome : スティーブンス・ジョンソン症候群
SOC	System Organ Class
TEN	Toxic epidermal necrolysis : 中毒性表皮壊死症
WBC	White Blood Cell

## 2.7.4 臨床的安全性

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

## 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性の評価資料とするために実施した国内臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。本承認申請における安全性の評価資料として、下記の第Ⅲ相臨床試験（治験実施計画書番号 NPB-01-07/C-01）を実施した。

表 2.7.4.1-1 スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の安全性の評価のため実施した NPB-01 の臨床試験

相	試験名 (治験実施計画書番号)	目標症例数/ 治験薬投与 総症例数	実施期間	添付 資料 番号
Ⅲ	ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象とした NPB-01 のオープン試験 (NPB-01-07/C-01)	10 例/7 例	2012 年 11 月～ 被験者登録継続中※	5.3.5.2-1

※本承認申請は、2012 年 11 月 15 日時点での集計結果に基づき行った。

## 2.7.4.1.1.1 健康成人志願者を対象とした治験における安全性評価計画

該当せず。

## 2.7.4.1.1.2 SJS 及び TEN 患者を対象とした治験における安全性評価計画

安全性の評価資料は NPB-01-07/C-01 試験とした。当該治験において、本剤（「献血グロベニン-I 静注用」）の SJS 及び TEN 患者への投与時の安全性について評価した。安全性の評価項目は治験薬投与期から治験薬投与後観察期終了時までに観察された有害事象とし、重症度分類、因果関係等に関して集計した。また、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）並びにバイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）も併せて観察の上、安全性評価に加味することとした。

## 2.7.4.1.1.3 安全性の統合解析における安全性評価計画

本承認申請に際して実施した臨床試験は NPB-01-07/C-01 試験のみであった。したがって、臨床試験間の比較や統合は該当しない。

## 2.7.4.1.1.4 文献報告

SJS 及び TEN に対する IVIG 療法は、「2.5.1.6.2 海外における SJS 及び TEN に対する IVIG 療

法のガイドライン」で詳述したとおり、海外でも SJS 及び TEN に対して承認は取得されていないが、ガイドラインに記載されている治療法であり、エビデンスとして採用された多くの臨床論文が公表されている。これらの文献は本剤の安全性（及び有効性）の理解にも役立つ情報と考え、SJS 及び TEN に対する IVIG 療法について、国内及び海外における文献調査を行った<sup>5</sup>。その結果、5 例以上の症例を含む海外文献報告は 31 件であり、538 例に対して IVIG 療法が施行されていた。5 例以上の症例を含む国内文献報告は 2 件であり、25 例に対して IVIG 療法が施行されていた。海外文献報告のうち、副作用が記載された文献は 17 件であった。そのうち、副作用の発現が報告された文献は 5 件であり、副作用の内容は、発熱、悪寒、急性腎不全、低ナトリウム血症、頭痛、筋肉痛、吐気、好中球減少、溶血性貧血、胃腸障害であった。国内文献報告（2 件）には、副作用の記載はなかった。

文献報告で認められた副作用は、すべて本剤の使用成績調査等で認められている事象であった。

#### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

##### 2.7.4.1.2.1 治験薬の投与量、投与日数の要約

NPB-01-07/C-01 試験は、ステロイド全身療法により効果不十分であった SJS 又は TEN 患者を対象に、NPB-01 を 5 日間連日静脈内点滴投与 [400 mg (8 mL) /kg/日] した。本治験では 7 例に治験薬が投与された。治験薬の投与状況一覧表を表 2.7.4.1-2 に示した。全例が 5 日間投与された。治験薬の総投与量は、全例が予定投与量の 80%以上 120%以下であり、治験薬の投与状況に問題のあった症例はなかった。なお、1 例（被験者識別コード：08-01）の症例において治験薬投与期 1 日目のみ、他治験で使用されている本治験と同一製剤で製造番号が異なる治験薬 NPB-01（製造番号：██████）が投与された。

表 2.7.4.1-2 治験薬の投与状況一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験薬投与期（日）					投与開始日	投与終了日	投与日数	総投与量 (g/kg)	服薬率 (%)
		1	2	3	4	5					
NPB-01群	06-01	○	○	○	○	○	20███/22	20███/26	5	2.0	100.0
	06-02	○	○	○	○	○	20███/16	20███/20	5	2.0	100.0
	07-01	○	○	○	○	○	20███/02	20███/06	5	2.0	100.0
	08-01	○	○	○	○	○	20███/27	20███/31	5	2.0	100.0
	09-01	○	○	○	○	○	20███/27	20███/31	5	2.0	100.0
	10-01	○	○	○	○	○	20███/30	20███/04	5	2.0	100.0
	11-01	○	○	○	○	○	20███/19	20███/23	5	2.0	100.0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.3-1 を引用)

注：08-01 の治験薬投与期 1 日目に投与された治験薬は、他治験で使用されている本治験と同一製剤で製造番号が異なる治験薬 NPB-01 である。

##### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

FAS を対象とした、人口統計学的特性及びその他の特性は「2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性」に詳述した。なお、安全性の解析対象集団は FAS とした。



## 2.7.4.2 有害事象

### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

#### 2.7.4.2.1.1 比較的良好みられる有害事象

##### (1) 有害事象：器官別大分類及び基本語別集計

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-1、有害事象の一覧表を表 2.7.4.2-3 に示した。

有害事象の発現頻度は、7例（100.0%：7例/7例）19件、発現した有害事象は“貧血”及び“肝機能異常”が各2例（28.6%：2例/7例）、“蜂巣炎”、“膀胱炎”、“鼻咽頭炎”、“肺炎”、“高ナトリウム血症”、“譫妄”、“難聴”、“便秘”、“消化管運動低下”、“腎機能障害”、“血圧低下”、“C-反応性蛋白増加”、“ヘモグロビン減少”、“血小板数減少”及び“脳性ナトリウム利尿ペプチド増加”が各1例（14.3%：1例/7例）であった。重篤な有害事象は“肺炎”が1例（14.3%：1例/7例）であったが、治験薬との関連は否定された。

##### (2) 有害事象：因果関係別集計

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外を、副作用として取り扱った（臨床検査値の異常を含む）。副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-2、副作用の一覧表を表 2.7.4.2-4 に示した。

副作用の発現頻度は、6例（85.7%：6例/7例）7件、その内容は“貧血”及び“肝機能異常”が各2例（28.6%：2例/7例）、“腎機能障害”、“C-反応性蛋白増加”及び“脳性ナトリウム利尿ペプチド増加”が各1例（14.3%：1例/7例）であった。重篤な副作用はなかった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の発現頻度

解析対象集団 : FAS		
投与群	NPB-01 群	
解析対象症例数	7	
有害事象発現例数	7	
有害事象発現率 (%)	100.0	
有害事象発現件数	19	
有害事象器官別大分類		
基本語		
感染症および寄生虫症	3	(42.9)
蜂巣炎	1	(14.3)
膀胱炎	1	(14.3)
鼻咽頭炎	1	(14.3)
肺炎	1	(14.3)
血液およびリンパ系障害	2	(28.6)
貧血	2	(28.6)
代謝および栄養障害	1	(14.3)
高ナトリウム血症	1	(14.3)
精神障害	1	(14.3)
譫妄	1	(14.3)
耳および迷路障害	1	(14.3)
難聴	1	(14.3)
胃腸障害	2	(28.6)
便秘	1	(14.3)
消化管運動低下	1	(14.3)
肝胆道系障害	2	(28.6)
肝機能異常	2	(28.6)
腎および尿路障害	1	(14.3)
腎機能障害	1	(14.3)
臨床検査	3	(42.9)
血圧低下	1	(14.3)
C-反応性蛋白増加	1	(14.3)
ヘモグロビン減少	1	(14.3)
血小板数減少	1	(14.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(14.3)

( ) 発現率%

MedDRA/J version (15.1)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-2 を引用)

表 2.7.4.2-2 副作用の発現頻度

解析対象集団：FAS

投与群	NPB-01 群	
解析対象症例数	7	
副作用発現例数	6	
副作用発現率 (%)	85.7	
副作用発現件数	7	
副作用器官別大分類		
基本語		
血液およびリンパ系障害	2	(28.6)
貧血	2	(28.6)
肝胆道系障害	2	(28.6)
肝機能異常	2	(28.6)
腎および尿路障害	1	(14.3)
腎機能障害	1	(14.3)
臨床検査	2	(28.6)
C-反応性蛋白増加	1	(14.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(14.3)

( ) 発現率%

MedDRA/J version (15.1)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-3 を引用)

### (3) 有害事象：症状程度別集計

有害事象の程度の内訳は、中等度の事象が“鼻咽頭炎”、“肺炎”、“高ナトリウム血症”、“便秘”、“腎機能障害”、“ヘモグロビン減少”及び“血小板数減少”の各1例（14.3%：1例/7例）であり、それ以外はすべて軽度と判断された。

### (4) 副作用：症状程度別集計

副作用の程度は中等度の事象が“腎機能障害”の1例（14.3%：1例/7例）であり、それ以外はすべて軽度と判断された。

#### 2.7.4.2.1.2 死亡

治験期間中に死亡例はなかった。

#### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

治験期間中に発現したその他の重篤な有害事象は、“肺炎”（被験者識別コード：09-01）が1例

であった。程度は中等度であった。処置により軽快し、その後は「治験薬との因果関係が否定できること、及び本事象は軽快しており、臨床所見等から今後の悪化はないと考えられるため、治験での追跡は不要」と判断された。治験薬との関連は否定された。

当該重篤な有害事象に関して以下に叙述した。

## 2.7.4 臨床的安全性

被験者識別コード	09-01
病型	TEN
性別	男性
年齢	5歳
合併症	痛風、不眠症、身体疾患による精神障害
既往歴	無
重篤と判断した理由	有害事象治療のために入院又は入院期間の延長が必要
発現日	投与開始後 6 日*
経過	<p>治験薬投与前 4 日*：スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症を疑い、当院へ入院。プレドニン水溶性注（20 mg/日）開始。</p> <p>治験薬投与前 3 日*：プレドニン水溶性注（40 mg/日）増量。</p> <p>治験薬投与期 1 日目*：同意取得し、NPB-01 投与開始。</p> <p>投与開始後 5 日*：NPB-01 連続 5 日間投与終了。</p> <p>投与開始後 7 日*：TEN の症状安定してきた為、翌日からプレドニン水溶性注減量予定。</p> <p>投与開始後 8 日*：夜間 37 度台微熱、咳嗽、喀痰持続。CT 撮像の結果両肺多発結節影を認めた。呼吸器内科カンファレンスにて感染症を疑い血液培養検査、喀痰検査を行うこととなった。院内肺炎を疑いメロペンの投与を開始した。プレドニン水溶性注（40 mg/日→30 mg/日）。</p> <p>投与開始後 9 日*：体温 37.7 度、咳嗽、喀痰持続。メロペン継続投与。β-D-グルカン 2.4（基準値 11 以下）、エンドトキシン 1.9（基準値 5 以下）、プロカルシトニン 0.07（基準値 0.5 未満）であった。■/3 喀痰検査結果：抗酸菌陰性</p> <p>投与開始後 10 日*：血液培養検査 Negative。体温 36.3℃。翌日よりプレドニン錠（20 mg/日）内服へ変更。</p> <p>投与開始後 11 日*：咳嗽、喀痰改善傾向。抗生剤メロペンからセファメジン α へ変更した。</p> <p>投与開始後 15 日*：CT 撮像の結果両肺多発結節影は縮小傾向。右肺に新たな感染性変化を疑う。プレドニン錠（15 mg/日）へ減量。</p> <p>投与開始後 16 日*：咳、痰は減少。退院に向けて抗生剤を内服のオーグメンチン、サワシリンに変更した。</p> <p>投与開始後 18 日*：プレドニン錠（10 mg/日）へ減量。</p> <p>投与開始後 21 日*：退院</p>
程度	中等度
処置	有
治験薬との因果関係	関連なし
治験責任医師コメント	<p>今回の事象は原疾患（TEN）により皮膚のバリア機能障害があり、容易に細菌の外部感染を起こしやすい状態であった。またステロイド投与により免疫力低下も考えられる。</p> <p>敗血症等を疑い検査をおこなったが、いずれも否定的であり、今回は肺炎と診断した。治験薬との因果関係は否定できる。</p> <p>CT 撮像の結果、両肺多発結節影は縮小傾向である。肺に新たな感染性変化を疑うがこれらはいずれも一連の肺炎感染と考える。ステロイド投与中であることも考慮し今後の治療は外来通院にて抗生剤を 2 ヶ月間継続し、その後 CT フォローと考え、今回は軽快退院とする。</p>

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象

本剤の添付文書に重大な副作用として記載された「ショック、アナフィラキシー様症状」、「肝機能障害、黄疸 [AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸]」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎不全 (BUN、血清クレアチニン上昇等)」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」に関する有害事象を、他の重要な有害事象とした。

治験期間中に発現した他の重要な有害事象は、“肝機能異常”が2例（被験者識別コード：06-01及び06-02），“腎機能障害”及び“血小板数減少”が各1例（被験者識別コード：08-01）であった。因果関係は、“肝機能異常”がそれぞれ「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」、「腎機能障害」が「関連あるかもしれない」、「血小板数減少」が「関連なし」と判断された。程度は中等度の事象が「腎機能障害」及び“血小板数減少”が各1例であり、それ以外はすべて軽度と判断された。

各事象に関して以下に要約した。

## (1) 肝機能異常：被験者識別コード：06-01

被験者識別コード	06-01						
病型	SJS						
性別	男						
年齢	5■歳						
合併症	脊髄症、末梢性ニューロパチー、手根管症候群、胃炎、咽頭炎						
既往歴	肋骨骨折、脊椎靱帯骨化症、外科的脊椎固定						
経過	治験薬投与期1日目※ 治験薬投与開始 投与開始後5日目※ 治験薬投与終了 投与開始後7日目※ 有害事象発現 投与開始後38日目※ 転帰確認（消失）						
程度	軽度						
処置	無						
因果関係	関連あるかもしれない						
治験責任医師コメント	特記事項なし						
検査値 (AST、ALT) の推移		1日目	7日目	10日目	20日目	追跡 (23日目)	追跡 (28日目)
	AST (U/L)	30	50 (H)	70 (H)	51 (H)	41 (H)	23
	ALT (U/L)	70 (H)	85 (H)	134 (H)	113 (H)	85 (H)	50 (H)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## (2) 肝機能異常：被験者識別コード：06-02

被験者識別コード	06-02						
病型	SJS						
性別	男						
年齢	4歳						
合併症	無						
既往歴	無						
経過	治験薬投与期 1 日目※ 治験薬投与開始 投与開始後 3 日※ 有害事象発現 投与開始後 5 日※ 治験薬投与終了 投与開始後 28 日※ 転帰確認（消失）						
程度	軽度						
処置	無						
因果関係	おそらく関連あり						
治験責任医師コメント	特記事項なし						
検査値（AST、ALT）の推移		1 日目	追跡 (3 日目)	7 日目	10 日目	20 日目	追跡 (28 日目)
	AST (U/L)	29	42 (H)	73 (H)	67 (H)	31	19
	ALT (U/L)	44	53 (H)	120 (H)	144 (H)	67 (H)	47 (H)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## (3) 腎機能障害：被験者識別コード：08-01

被験者識別コード	08-01				
病型	TEN				
性別	女				
年齢	6歳				
合併症	腎発育不全、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、便秘、高ナトリウム血症、高血糖、腎機能障害				
既往歴	無				
経過	治験薬投与期 1 日目※ 治験薬投与開始 投与開始後 5 日目※ 治験薬投与終了 投与開始後 6 日目※ 有害事象発現 投与開始後 19 日目※ 転帰確認（消失）				
程度	中等度				
処置	透析				
因果関係	関連あるかもしれない				
治験責任医師コメント	特記事項なし				
検査値（クレアチニン、尿素窒素）の推移		1 日目	7 日目	10 日目	20 日目
	クレアチニン (mg/dL)	1.40 (H)	3.04 (H)	1.88 (H)	1.58 (H)
	尿素窒素 (mg/dL)	48 (H)	104 (H)	53 (H)	96 (H)

※新薬承認情報提供時に置き換え



## (4) 血小板数減少：被験者識別コード：08-01

被験者識別コード	08-01				
病型	TEN				
性別	女				
年齢	6歳				
合併症	腎発育不全、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、便秘、高ナトリウム血症、高血糖、腎機能障害				
既往歴	無				
経過	治験薬投与期 1 日目※ 治験薬投与開始 投与開始後 5 日目※ 治験薬投与終了 投与開始後 6 日目※ 有害事象発現 投与開始後 19 日目※ 転帰確認（消失）				
程度	中等度				
処置	濃厚血小板 輸血 オメプラール注用 20 中止				
因果関係	関連なし（併用薬剤「オメプラール注用 20」によるもの）				
治験責任医師コメント	特記事項なし				
検査値（血小板数）の推移		1 日目	7 日目	10 日目	20 日目
	血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	15.2	7.2 (L)	5.0 (L)	12.0

## 2.7.4.2.2 被験者別有害事象の文章による説明

被験者ごとの有害事象に関する一覧表を表 2.7.4.2-3、被験者ごとの副作用に関する一覧表を表 2.7.4.2-4 に示した。

治験期間中に死亡例はなかった。またその他の重篤な有害事象の報告は2.7.4.2.1.3に記載した。

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-3 有害事象一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	投与開始日	投与終了日	投与期間(日)	発現日	症例報告書記載	基本語(PT)	器官別大分類(SOC)	発現までの期間(日)	程度	処置	転帰	転帰日	転帰までの期間(日)	因果関係	判断理由 <sup>a)</sup>	重篤度	有害事象に関するコメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
NPB-01群	06-01		男	5	20███22	20███26	5	20███8	便秘症	便秘	胃腸障害	7	中等度	有	消失	20███18	22	関連なし	6	非重篤		
								20███28	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	7	軽度	無	消失	20███18	22	関連あるかもしれない		非重篤		
06-02			男	4	20███16	20███20	5	20███18	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	3	軽度	無	消失	20███25	8	関連あるかもしれない		非重篤		
								20███18	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	3	軽度	無	消失	20███15	26	おそらく関連あり		非重篤		
07-01			男	7	20███02	20███06	5	20███05	BNP上昇	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	臨床検査	4	軽度	無	消失	20███08	4	関連あるかもしれない		非重篤		
								20███19	感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	18	中等度	有	消失	20███22	4	関連なし	6	非重篤		
08-01			女	6	20███27	20███31	5	20███28	殿部特高織炎	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	2	軽度	有	消失	20███08	12	関連なし	1, 6	非重篤		
								20███29	腸管蠕動低下	消化管運動低下	胃腸障害	3	軽度	有	不変	20███19	22	関連なし	6	非重篤		
								20███30	ヘモグロビン値低下	ヘモグロビン減少	臨床検査	4	中等度	有	消失	20███06	8	関連なし	1	非重篤		
								20███30	血小板数減少	血小板数減少	臨床検査	4	中等度	有	消失	20███14	16	関連なし	3	非重篤		
								20███31	ステロイド性高Na血症の悪化	高ナトリウム血症	代謝および栄養障害	5	中等度	有	消失	20███06	7	関連なし	1	非重篤		
								20███01	腎機能低下の悪化	腎機能障害	腎および尿路障害	6	中等度	有	消失	20███14	14	関連あるかもしれない		非重篤		
								20███03	せん妄	譫妄	精神障害	8	軽度	有	不変	20███19	17	関連なし	6	非重篤		
20███03	血圧低下	血圧低下	臨床検査	8	軽度	有	消失	20███03	1	関連なし	3	非重篤										
20███13	膀胱炎	膀胱炎	感染症および寄生虫症	18	軽度	有	不変	20███19	7	関連なし	6	非重篤										
09-01			男	5	20███27	20███31	5	20███01	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	6	中等度	有	軽快	20███16	16	関連なし	1, 3	重篤		原因の明らかな偶発症であり、通常治療で回復が見込める軽度の症状であること、因果関係も否定的であることから、追跡不要と判断した。
10-01			女	6	20███30	20███04	5	20███06	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	7	軽度	無	不変	20███08	34	関連あるかもしれない		非重篤		臨床症状がなく被験者の安全性に問題ないため追跡不要と判断した。軽度の事象であり、処置も必要としておらず、検査結果の推移等から今後の悪化はないと考えられるため、治験での追跡は不要と判断した。
11-01			男	5	20███19	20███23	5	20███26	難聴	難聴	耳および迷路障害	8	軽度	有	消失	20███28	3	関連なし	6	非重篤		
								20███28	C-反応性蛋白増加	臨床検査	10	軽度	無	消失	20███05	9	関連あり		非重篤			

MedDRA/J version (15.1)

a) 1: 原疾患による事象である、2: 合併症による事象である、3: 併用薬剤による事象である、4: 併用療法による事象である、5: 他の有害事象による事象である、6: その他

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-4 を引用)

表 2.7.4.2-4 副作用一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	投与開始日	投与終了日	投与期間(日)	発現日	症例報告書記載	基本語(PT)	器官別大分類(SOC)	発現までの期間(日)	程度	処置	転帰	転帰日	因果関係	重篤度	有害事象に関するコメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
NPB-01群	06-01		男	5	2022-02-22	2022-02-26	5	2022-02-28	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	7	軽度	無	消失	投与開始後28日	※関連あるかもしれない	非重篤		
	06-02		男	4	2022-02-16	2022-02-20	5	2022-02-18	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	3	軽度	無	消失	投与開始後10日	※関連あるかもしれない	非重篤		
								2022-02-18	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	3	軽度	無	消失	投与開始後28日	※おそらく関連あり	非重篤		
	07-01		男	7	2022-02-02	2022-02-06	5	2022-02-05	B N P 上昇	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	臨床検査	4	軽度	無	消失	投与開始後7日	※関連あるかもしれない	非重篤		
	08-01		女	6	2022-02-27	2022-03-31	5	2022-03-01	腎機能低下の悪化	腎機能障害	腎および尿路障害	6	中等度	有	消失	投与開始後19日	※関連あるかもしれない	非重篤		
	10-01		女	6	2022-02-30	2022-03-04	5	2022-03-06	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	7	軽度	無	不変	投与開始後40日	※関連あるかもしれない	非重篤	臨床症状がなく被験者の安全性に問題ないため追跡不要と判断した。軽度の事象であり、処置も必要としておらず、検査結果の推移等から今後の悪化はないと考えられるため、治験での追跡は不要と判断した。	
	11-01		男	5	2022-02-19	2022-02-23	5	2022-02-28	C R P 増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	10	軽度	無	消失	投与開始後18日	※関連あり	非重篤		

MedDRA/J version (15.1)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-5 を引用)

※新薬承認情報提供時に置き換え

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 臨床検査値の評価

治験期間中の臨床検査値の一覧表（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）を表 2.7.4.7-1～表 2.7.4.7-3、臨床検査異常値（Low/High、以下 L/H と表記）の発現頻度を表 2.7.4.7-4 に示した。臨床検査異常値の発現症例一覧表を表 2.7.4.7-5 に示した。

臨床検査値については、治験責任医師又は治験分担医師が異常値と判断した場合、有害事象として取り扱った。

以下の項目で有害事象に伴う臨床検査値の変動がみられた。その他は有害事象に該当する変動はみられなかった。

【被験者識別コード：06-01】

AST、ALT：有害事象“肝機能異常”に伴う変動であり、“肝機能異常”の程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

【被験者識別コード：06-02】

赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値：有害事象“貧血”に伴う変動

AST、ALT：有害事象“肝機能異常”に伴う変動

どちらも程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

【被験者識別コード：08-01】

血色素量：有害事象“ヘモグロビン減少”に伴う変動。

血小板数：有害事象“血小板数減少”に伴う変動。

クレアチニン、尿素窒素：有害事象“腎機能障害”に伴う変動。

ナトリウム、クロール：有害事象“高ナトリウム血症”に伴う変動。

いずれも程度は中等度であるが、処置により治験期間中に改善しており問題ないと考えられた。

白血球数、CRP：有害事象“蜂巣炎”及び“膀胱炎”に伴う変動。

尿潜血：有害事象“膀胱炎”に伴う変動。

どちらも程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

【被験者識別コード：10-01】

赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値：有害事象“貧血”に伴う変動であり、“貧血”の程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

【被験者識別コード：11-01】

CRP：有害事象“C-反応性蛋白増加”として有害事象と判断されているが、程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

#### 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの一覧表を表 2.7.4.7-8 に示した。

## 2.7.4.4.1 収縮期血圧/拡張期血圧

被験者識別コード：08-01 で有害事象“血圧低下”が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されており、軽度の事象であった。その他は各被験者とも治験薬投与後に、有害事象に該当する変動はなく、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）と比較して大きな変動はなかった。

## 2.7.4.4.2 脈拍

各被験者とも治験薬投与後に、有害事象に該当する変動はなく、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）と比較して大きな変動はなかった。

## 2.7.4.4.3 体温

被験者識別コード：07-01 で有害事象“鼻咽頭炎”に伴う体温の変動、被験者識別コード：08-01 で有害事象“蜂巣炎”に伴う体温の変動、被験者識別コード：09-01 で有害事象“肺炎”に伴う体温の変動がみられたが、それ以外は有害事象に該当するほどの変動はなかった。

## 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

## 2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因の検討は実施しなかった。

## 2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因の検討は実施しなかった。

## 2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する検討は行っていないが、本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがあることから、添付文書（案）の使用上の注意「3.相互作用」の項に SJS 及び TEN を追加した。

3. 相互作用		
【併用注意】（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>非経口用 生ワクチン</b> （麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、こ	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるため、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヶ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 ヶ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病、	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

## 2.7.4 臨床的安全性

れら混合ワクチン、水痘ワクチン等)	多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に対する大量療法 (200 mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 ヶ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヶ月以上) 延期すること。	
-------------------	---	--

( \_\_\_\_\_ : 今回追加)

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤は、妊婦・産婦及び授乳婦患者を対象とした臨床試験は実施していない。

また、NPB-01-07/C-01 試験では、除外基準を設けて当該女性患者を組み入れなかったため、当該女性患者における安全性は確立していない。

したがって、添付文書 (案) の使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項は、現行の添付文書と同じ内容とした。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性がある。]

### 2.7.4.5.5 過量投与

NPB-01-07/C-01 試験の結果、全被験者が治験実施計画書の用法・用量を遵守したことにより、過量 (及び減量) 投与に該当する被験者は認めなかった。

### 2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物依存を示唆する有害事象は認めなかった。

### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を示唆する有害事象は認めなかった。

### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する、特記すべき有害事象は認めなかった。なお、本剤の対象となる SJS 及び TEN の発症中は、通常入院での加療・静養が

必要となるため、本剤投与期間中に自動車運転や機械操作に影響を与えることは想定しにくいと考えた。

#### 2.7.4.6 市販後データ

##### 2.7.4.6.1 国内市販後データ

本剤（献血グロベニン-I 静注用）は、生物学的製剤基準収載の「乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」として、「グロベニン-I」の製品名で昭和 59 年（1984 年）10 月 17 日に製造承認されたが、行政指導により、日本赤十字社の献血血液から製造されている製品については、そのことを明確にするため、平成 3 年（1991 年）7 月 10 日付で「献血グロベニン-I-ニチャク」として製造承認を取得し、平成 21 年（2009 年）6 月に医療事故防止を図るため、販売名を「献血グロベニン-I 静注用 500 mg」、「献血グロベニン-I 静注用 2500 mg」、「献血グロベニン-I 静注用 5000 mg」に変更した。

##### 2.7.4.6.1.1 使用成績調査

本剤の承認取得済みの以下の効能・効果に対する使用成績調査実施計画書は、次のとおり提出している。

- 無又は低ガンマグロブリン血症及び重症感染症における抗生物質との併用（1984 年 9 月 18 日提出済み）
- 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）（1986 年 3 月 20 日提出済み）
- 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）（1993 年 6 月 21 日提出済み）
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善（1999 年 4 月 19 日提出済み）
- 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）（2008 年 9 月 24 日提出済み）

また、天疱瘡を除く再審査結果及び自発報告書に基づき本剤の添付文書は 2011 年 4 月に改訂している（第 23 版）。本承認申請に際して、添付文書（第 23 版）を更に改訂すべき特記すべき安全性所見は、NPB-01-07/C-01 試験において得られていない。ただし、安全性解析対象が 7 例と少ないことから、本剤の SJS 及び TEN 患者における安全性について、副作用自発報告、文献情報収集に加え、重篤な副作用の発現状況を把握するための使用成績調査を行う必要があると考える。

## 2.7.4.6.1.2 使用成績調査の概要

## (1) 無又は低ガンマグロブリン血症及び重症感染症における抗生物質との併用

本剤では実施していないが、本剤と同種同効薬である当社製品「グロベニン-I」において使用成績調査を実施した。

- 「新医薬品等の副作用調査計画書」提出年月日：1984年9月18日
- 調査目的：製造販売後、有効性・安全性を確認するために使用実態下における使用成績等の調査を行った。
- 調査症例数：565例（予定：500例）
- 調査方法：本剤使用症例の調査票への記載を医師に依頼して調査した。
- 調査期間：1985年3月4日～1986年6月9日
- 再審査申請年月日：1986年9月9日
- 再審査結果通知年月日：1987年9月14日 [カテゴリー：1]

## (2) 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）

本剤では実施していないが、「グロベニン-I」において使用成績調査を実施した。

- 効能追加に伴う「新医薬品等の副作用調査計画書に関する念書」提出年月日：1986年3月20日
- 調査目的：特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP という）患者における本剤の有効性と安全性を確認するために使用実態下における使用成績調査を行った。
- 調査症例数：219例（予定：200例）
- 調査方法：ITP患者への本剤使用症例の調査票への記載を医師に依頼して調査した。
- 調査期間：1986年1月29日～1989年4月15日
- 再審査申請年月日：1989年7月14日
- 再審査結果通知年月日：2002年9月25日 [カテゴリー：1]

## (3) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

## 1) 「川崎病の急性期」の効能・効果取得に伴う再審査期間中の使用成績調査

本剤及び「グロベニン-I」の両剤で、同一の使用成績調査を実施した。

- 「新医薬品等の使用成績調査実施計画書」提出年月日：1993年6月21日
- 調査目的：川崎病の急性期患児における本剤の有効性並びに安全性を確認するために使用実態下における使用成績調査を行った。
- 調査症例数：743例（2製剤合計） [予定：500例（2製剤合計）]
- 調査方法：川崎病の急性期患児への本剤使用例の使用成績調査票への記載を依頼して調査した。
- 調査期間：1993年7月2日～1996年12月31日



- 「使用の成績等に関する調査実施計画書の変更届」

提出年月日：1994年3月17日の内容：

- ◇ 変更内容：「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドラインについて」（平成5年6月28日付薬安第54号）に基づき、全数調査方式で、一定期間3回繰り返す方式に調査方法を変更した。

- ◇ 調査期間：1994年4月1日～1996年6月30日

提出年月日：1996年6月28日の内容：

- ◇ 変更内容：上記全数調査方式による使用成績調査終了時に、収集症例が目標症例数に満たないことが予想されたので、更に6ヵ月間調査期間を延長した。

- ◇ 調査期間：1996年7月1日～1996年12月31日

- 再審査申請年月日：1997年9月30日

- 再審査結果通知年月日：2003年6月27日 [カテゴリー：1]

2) 「2 g/kg 単回投与、適宜減量」の用法・用量追加時の承認条件に基づく使用成績調査

本剤による使用成績調査を実施した。

- 「新医薬品等の市販後調査実施計画書（追加届）」提出年月日：2003年7月7日

- 調査目的：川崎病の急性期患児における本剤の分割投与及び2 g/kg 単回投与における安全性、並びに有効性を確認するために使用実態下における使用成績調査を行った。

- 調査症例数：1763例 [予定：870例]

- 調査方法：中央登録方式

- 調査期間：2003年8月1日～2006年7月31日

- 第4回安全性定期報告（最終）の提出年月日：平成18年（2006年）10月30日

(4) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善

本剤による使用成績調査を実施した。

- 新医療用医薬品の製造販売後調査基本計画書（追加届）提出年月日：1999年4月19日

- 調査目的：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）[多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む]の患者における本剤の安全性並びに有効性を確認するために使用実態下における使用成績調査を行った。

調査症例数：1980例

- 調査の方法：全例調査方式

本剤をCIDP、MMNに使用している施設と文書で契約して症例を収集し、使用実態下における安全性と有効性について調査した。

- 調査期間：平成11年（1999年）6月16日～平成20年（2008年）6月15日 [承認取得後9年間]

- 再審査結果通知年月日：平成22年（2009年）10月1日 [カテゴリー：1]

## (5) 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

- 新医療用医薬品の製造販売後調査基本計画書（追加届）提出年月日：平成20年（2008年）9月24日
- 調査目的：天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）の患者における本剤の安全性並びに有効性を確認するために使用実態下における使用成績調査を実施した。
- 調査症例数：371例
- 調査の方法：全例調査方式  
本剤を天疱瘡に使用している施設と文書で契約して症例を収集し、使用実態下における安全性と有効性について調査した。
- 調査期間：平成20年（2008年）10月16日～平成23年（2011年）10月15日〔承認取得後3年間〕
- 再審査申請年月日：平成25年（2013年）1月10日

本剤及び「グロベニン-I」（2製剤合計）の効能・効果別の使用成績調査での副作用発現状況を表2.7.4.6-1、本剤及び「グロベニン-I」（2製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」＋「使用成績調査」）を表2.7.4.6-2に示した。

全調査症例数10388例中1192例（11.47%）に副作用が認められた。多く認められた副作用（発現率が0.5%以上）は、“頭痛”2.47%、“発熱”1.50%、“アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加”1.42%、“アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加”1.29%、“発疹（皮疹を含む）”1.16%、“発汗障害（汗疱）”0.83%、“肝機能異常”0.78%、“白血球数減少”0.72%、“悪寒（戦慄を含む）”0.61%であった。

表 2.7.4.6-1 本剤及び「グロベニン-I」（2製剤合計）の効能・効果別の  
使用成績調査での副作用発現状況

効能・効果	小児	高齢者	妊産婦	肝・腎疾患の患者	全症例 <sup>a)</sup> における副作用発現症例率
無又は低ガンマグロブリン血症及び重症感染症における抗生物質との併用	1.92% (1例/52例)	1.39% (4例/287例)	—	0% (0例/27例)	1.42% (8例/565例)
特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）	16.33% (16例/98例)	6.45% (2例/31例)	7.69% (1例/13例)	11.11% (2例/18例)	15.53% (34例/219例)
川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） <sup>b)</sup>	7.52% (180例/2394例)	—	—	6.62% (9例/136例)	7.52% (180例/2395例)
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 <sup>c)</sup>	19.51% (24例/123例)	9.85% (183例/1858例)	0% (0例/5例)	12.50% (48例/384例)	13.94% (765例/5488例)
天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） <sup>d)</sup>	50.00% (2例/4例)	13.48% (48例/356例)	—	22.73% (10例/44例)	15.22% (126例/828例)
計	8.35% (223例/2671例)	9.36% (237例/2532例)	5.56% (1例/18例)	11.33% (69例/609例)	11.72% (1113例/9495例)

—：該当症例なし

a：安全性評価対象症例

b：対象症例は1例を除く症例が小児で、効能・効果取得に伴う再審査期間中の使用成績調査、「2g/kg単回投与、適宜減量」の用法・用量追加時の承認条件に基づく使用成績調査の累計

c：再審査期間中の使用成績調査（1999年6月16日から2008年1月9日までの集計成績）

d：再審査期間中の使用成績調査（2008年10月16日から2011年10月15日までの集計成績）

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」＋「使用成績調査」）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低ガンマグロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
調査施設数	156	251	21	273	143	234	1,078
調査症例数	869	5,587	41	961	375	2,555	10,388
副作用等の発現症例数	139	789	7	13	55	189	1,192
副作用等の発現件数	235	1,272	22	23	109	319	1,980
副作用等の発現症例率	16.00%	14.12%	17.07%	1.35%	14.67%	7.40%	11.47%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
<b>血液およびリンパ系障害</b>	4例（0.46）	8例（0.14）	0例（0.00）	0例（0.00）	1例（0.27）	3例（0.12）	16例（0.15）
貧血	0（0.00）	6（0.11）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.08）	8（0.08）
溶血性貧血	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.27）	0（0.00）	1（0.01）
*鉄欠乏性貧血	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
*リンパ球減少症	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
*汎血球減少症	2（0.23）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	4（0.04）
*出血性素因	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
*骨髓機能不全	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
<b>代謝および栄養障害</b>	3例（0.35）	3例（0.05）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	6例（0.06）
*アシドーシス（進行）	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
*食欲減退	2（0.23）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	5（0.05）
*低アルブミン血症	2（0.23）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.02）
*低ナトリウム血症	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
<b>精神障害</b>	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	4例（0.16）	4例（0.04）
不安	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	1（0.01）
不機嫌	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	3（0.12）	3（0.03）

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低ガンマグロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
神経系障害	19例 (2.19)	244例 (4.37)	0例 (0.00)	1例 (0.10)	13例 (3.47)	29例 (1.14)	306例 (2.95)
痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.27)	1 (0.04)	2 (0.02)
意識レベルの低下(意識混濁)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.27)	2 (0.08)	3 (0.03)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	1 (0.12)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
体位性めまい	0 (0.00)	3 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.03)
顔面神経麻痺	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	2 (0.02)
熱性痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.12)	3 (0.03)
頭痛	17 (1.96)	219 (3.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (3.20)	9 (0.35)	257 (2.47)
* 肝性脳症	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
* 知覚過敏	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.01)
感覚鈍麻(しびれ感)	0 (0.00)	5 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.05)
* 不眠症	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
髄膜炎	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
無菌性髄膜炎	0 (0.00)	21 (0.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (0.23)	27 (0.26)
振戦	0 (0.00)	4 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	10 (0.39)	15 (0.14)
眼障害	0例 (0.00)	3例 (0.05)	0例 (0.00)	0例 (0.00)	0例 (0.00)	0例 (0.00)	3例 (0.03)
* 眼瞼紅斑	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
* 眼痛	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
結膜充血	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低γグロブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
心臓障害	5例 (0.58)	10例 (0.18)	1例 (2.44)	0例 (0.00)	0例 (0.00)	26例 (1.02)	42例 (0.40)
狭心症	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
不整脈	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	2 (0.02)
*心房細動	2 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
二度房室ブロック	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.01)
*徐脈	0 (0.00)	4 (0.07)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.04)
心不全（急性心不全を含む）	1 (0.12)	3 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.04)
チアノーゼ	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	19 (0.74)	19 (0.18)
動悸	1 (0.12)	1 (0.02)	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.03)
頻脈	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (0.35)	9 (0.09)
*心室性期外収縮	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
血管障害	12例 (1.38)	17例 (0.30)	0例 (0.00)	1例 (0.10)	3例 (0.80)	18例 (0.70)	51例 (0.49)
アナフィラキシーショック	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	3 (0.03)
*大動脈乖離	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
*脳幹出血	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
*脳出血	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
脳梗塞	2 (0.23)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.04)
*鼻出血	1 (0.12)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	3 (0.03)
潮紅	0 (0.00)	4 (0.07)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.53)	1 (0.04)	7 (0.07)
*胃腸出血	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
腸間膜閉塞	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
心筋梗塞	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
蒼白	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.27)	11 (0.43)	12 (0.12)
末梢循環不全	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.01)
肺塞栓症	2 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
ショック	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	4 (0.16)	6 (0.06)
硬膜下血腫(増大)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
一過性脳虚血発作	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-1」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低ガンマグロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
* 血管炎	3 (0.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.03)
深部静脈血栓症	2 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
血管障害	2 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
ほてり	0 (0.00)	3 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.03)
末梢血管塞栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.01)
四肢静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2例 (0.23)	9例 (0.16)	0例 (0.00)	1例 (0.10)	0例 (0.00)	5例 (0.20)	17例 (0.16)
喘息	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
* 気管支痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
咳嗽	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
呼吸困難	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
* 鼻閉	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.01)
* 鼻咽頭炎(感冒症状)	3 (0.35)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.04)
* 閉塞性細気管支炎	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
* 肺炎	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
呼吸不全	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
* 鼻漏(鼻汁)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
頻呼吸	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.08)	2 (0.02)
喘鳴	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.12)	3 (0.03)
* 口腔咽頭不快感	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低カ <sup>+</sup> ンカ <sup>+</sup> ロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
胃腸障害	13例（1.50）	51例（0.91）	2例（4.88）	0例（0.00）	10例（2.67）	15例（0.59）	91例（0.88）
腹部不快感	2（0.23）	4（0.07）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	6（0.06）
腹痛（上腹部痛含む）	0（0.00）	4（0.07）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	4（0.16）	8（0.08）
*便秘	1（0.12）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.02）
下痢	4（0.46）	4（0.07）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.08）	10（0.10）
*胃潰瘍	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
*イレウス	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
悪心	10（1.15）	26（0.47）	3（7.32）	0（0.00）	10（2.67）	1（0.04）	50（0.48）
*耳下腺炎	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
嘔吐	1（0.12）	17（0.30）	0（0.00）	0（0.00）	4（1.07）	10（0.39）	32（0.31）
肝・胆道系障害	30例（3.45）	61例（1.09）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	9例（0.35）	100例（0.96）
肝機能異常	25（2.88）	47（0.84）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	9（0.35）	81（0.78）
*C型肝炎（悪化）	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
肝腫大	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	1（0.01）
肝障害	4（0.46）	13（0.23）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	17（0.16）
肝胆道系障害	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低ガンマグロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
皮膚および皮下組織障害	11例（1.27）	238例（4.26）	1例（2.44）	2例（0.21）	13例（3.47）	25例（0.98）	290例（2.79）
水疱	1（0.12）	18（0.32）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	19（0.18）
* 蜂巣炎	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
* アトピー性皮膚炎（増悪）	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
剥脱性皮膚炎	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
発汗障害（汗疱）	2（0.23）	84（1.50）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	86（0.83）
湿疹	0（0.00）	6（0.11）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	6（0.06）
紅斑	2（0.23）	16（0.29）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	18（0.17）
結節性紅斑	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
* 単純ヘルペス	3（0.35）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	4（0.04）
* 多汗症（発汗）	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
痒疹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
そう痒症（そう痒感を含む）	1（0.12）	16（0.29）	0（0.00）	0（0.00）	4（1.07）	3（0.12）	24（0.23）
紫斑	0（0.00）	5（0.09）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	5（0.05）
発疹（皮疹を含む）	0（0.00）	94（1.68）	1（2.44）	2（0.21）	6（1.60）	18（0.70）	121（1.16）
斑状皮疹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
丘疹	0（0.00）	5（0.09）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	5（0.05）
そう痒性皮疹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
小水疱性皮疹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
皮膚剥脱（皮膚落屑）	0（0.00）	5（0.09）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.27）	0（0.00）	6（0.06）
* 皮膚潰瘍	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
顔面腫脹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
蕁麻疹	1（0.12）	4（0.07）	0（0.00）	0（0.00）	5（1.33）	4（0.16）	14（0.13）
* 水痘	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
中毒性皮疹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
* 感染性表皮嚢腫	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）



表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低カ <sup>+</sup> ンカ <sup>+</sup> ロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
筋骨格系および結合組織障害	2例（0.23）	11例（0.20）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	13例（0.13）
関節痛	0（0.00）	5（0.09）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	5（0.05）
背部痛	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
* 痛風	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
関節腫脹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
筋骨格痛	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
筋肉痛（筋痛）	1（0.12）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	4（0.04）
四肢痛	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
項部硬直	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
腎および尿路障害	1例（0.12）	2例（0.04）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	0例（0.00）	3例（0.03）
乏尿	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
* 尿閉	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
* 尿路感染	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-1」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低カ <sup>+</sup> マグ <sup>+</sup> ロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
一般・全身障害および投与部位の状態	31例（3.57）	139例（2.49）	6例（14.63）	4例（0.42）	14例（3.73）	73例（2.86）	267例（2.57）
適用部位疼痛	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
胸部不快感（胸内苦悶、胸部圧迫感を含む）	0（0.00）	8（0.14）	1（2.44）	0（0.00）	1（0.27）	0（0.00）	10（0.10）
胸痛	0（0.00）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	4（0.04）
悪寒（戦慄を含む）	0（0.00）	15（0.27）	2（4.88）	5（0.52）	1（0.27）	40（1.57）	63（0.61）
* 冷汗	0（0.00）	1（0.02）	1（2.44）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.02）
異常感（気分不良を含む）	0（0.00）	2（0.04）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.27）	0（0.00）	3（0.03）
冷感	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	2（0.02）
熱感	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
全身性浮腫	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	1（0.01）
低体温	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.27）	24（0.94）	26（0.25）
* 注射部位紅斑	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
注射部位疼痛（血管痛）	0（0.00）	8（0.14）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	8（0.08）
* 注射部位静脈炎	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
* 局所反応（BCG接種痕の出血、腫脹、発赤）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	1（0.01）
倦怠感	18（2.07）	17（0.30）	1（2.44）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	37（0.36）
浮腫	0（0.00）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.08）	5（0.05）
末梢性浮腫	3（0.35）	4（0.07）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	7（0.07）
疼痛（増悪）	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
末梢冷感（四肢冷感）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	8（0.31）	8（0.08）
発熱	9（1.04）	99（1.77）	12（29.27）	3（0.31）	13（3.47）	20（0.78）	156（1.50）
* 注射部位腫脹	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低ガンマグロ ブリン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
臨床検査	51例（5.87）	255例（4.56）	0例（0.00）	5例（0.52）	21例（5.60）	50例（1.96）	382例（3.68）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ <sup>*</sup> 増加	8（0.92）	98（1.75）	0（0.00）	4（0.42）	17（4.53）	20（0.78）	147（1.42）
*アンモニア増加	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ <sup>*</sup> 増加	8（0.92）	82（1.47）	0（0.00）	5（0.52）	17（4.53）	22（0.86）	134（1.29）
血中ビリルビン増加	2（0.23）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	3（0.03）
血中クレアチン・ホスホキナーゼ <sup>*</sup> 増加	0（0.00）	11（0.20）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	11（0.11）
血中クレアチニン増加	2（0.23）	2（0.04）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.27）	0（0.00）	5（0.05）
*血中乳酸脱水素酵素減少	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
血中乳酸脱水素酵素増加	2（0.23）	4（0.07）	0（0.00）	1（0.10）	5（1.33）	1（0.04）	13（0.13）
*血中カルウム増加	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.08）	2（0.02）
血圧低下（低血圧を含む）	5（0.58）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	10（0.39）	18（0.17）
血圧上昇	7（0.81）	5（0.09）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	4（0.16）	16（0.15）
*血中ナトリウム減少	0（0.00）	2（0.04）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.02）
*血中尿素減少	0（0.00）	2（0.04）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.02）
血中尿素増加	0（0.00）	4（0.07）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	4（0.04）
*C-反応性蛋白増加	1（0.12）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	4（0.04）
CSF細胞数増加	0（0.00）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	3（0.03）
CSF蛋白増加	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
好酸球数増加	1（0.12）	13（0.23）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.27）	5（0.20）	20（0.19）
*フィブリン分解産物増加	0（0.00）	1（0.02）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ <sup>*</sup> 増加	5（0.58）	3（0.05）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	8（0.08）
尿中ブドウ糖陽性	0（0.00）	2（0.04）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.02）
顆粒球数減少	0（0.00）	2（0.04）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（0.02）
ヘマトクリット減少	1（0.12）	4（0.07）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	5（0.05）
ヘモグロビン減少	2（0.23）	5（0.09）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.04）	8（0.08）
心拍数減少	1（0.12）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.01）

表 2.7.4.6-2 本剤及び「グロベニン-I」（2 製剤合計）の効能・効果別の副作用の発現状況（「承認時まで」 + 「使用成績調査」）（続き）

	天疱瘡	慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	無又は低カ <sup>o</sup> ンカ <sup>o</sup> ロ プ <sup>o</sup> リン血症	重症感染症における抗 生物質との併用	特発性血小板減 少性紫斑病	川崎病	総計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（率；％）						
*リンパ <sup>o</sup> 球数減少	1 (0.12)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
*リンパ <sup>o</sup> 球数増加	0 (0.00)	3 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.03)
*単球数増加	0 (0.00)	3 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.03)
好中球数減少(症)	2 (0.23)	19 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	22 (0.21)
*好中球数増加	2 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
酸素飽和度低下	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.08)	2 (0.02)
血小板数減少	22 (2.53)	15 (0.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	38 (0.37)
赤血球数減少	1 (0.12)	13 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (0.13)
*白血球数減少	2 (0.23)	72 (1.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	75 (0.72)
*白血球数増加	1 (0.12)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	4 (0.04)
血小板数増加	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
*サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
*血中β-D-グルカン陽性	2 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
尿中蛋白陽性	0 (0.00)	5 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.05)
*脳性ナトリウム利尿ペ <sup>o</sup> チ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup> 増加	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
*血中アルカリホスファターゼ <sup>o</sup> 減少	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ <sup>o</sup> 増加	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.08)	4 (0.04)
尿量減少	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
肝酵素上昇	1 (0.12)	8 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.08)	11 (0.11)

\*使用上の注意に記載されていない副作用

MedDRA/J:15.0

2.7.4.6.1.3 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施していない。

2.7.4.6.2 国外市販後データ

該当せず。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 臨床検査値一覧表（血液学的検査）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別 コード	時期	治験薬投与期 からの 経過日数	赤血球数		血色素量		ヘマトクリット 値		白血球数		白血球分画								血小板数			
				( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	正異	(g/dL)	正異	(%)	正異	( $\mu\text{L}$ )	正異	好中球		リンパ球		単球		好酸球		好塩基球		( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	正異
												(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異
NPB-01群	06-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	455		14.1		40.7		8900		74.5	H	11.5	L	13	H	0	L	1		27.7	
			7日目	487		14.8		42.5		8500		71.7	H	16.5	L	11.7	H	0.1	L	0	L	30.6	
		治験薬投与後観察期	10日目	488		15.1		43.4		7600		76.2	H	16.4	L	7.1	H	0.1	L	0.2	L	27.3	
			20日目	452		14		40.4		6300		58.5		32.8		7.3	H	0.9		0.5		18.7	
	06-02	治験薬投与期	1日目（投与前）	475		15.1		43.7		6700		79.5	H	14	L	2.5	L	1		0.5		26.3	
			7日目	422		13.7	L	39.7	L	9300		53.8		35.8		8.3	H	1.5		0.6		39	
		治験薬投与後観察期	10日目	422		13.9		39.7	L	8400		48.5		40.2		9.4	H	1.3		0.6		36.6	
			20日目	457		14.5		42.8		7700		77.4	H	22.3	L	2.3	L	0.5	L	0.5		26.3	
	07-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	431		13.2	L	39.2	L	15130	H	86.9	H	6.6	L	6.5		0	L	0	L	10.6	L
			7日目	406	L	12.6	L	37.2	L	8520		69.4		16.1	L	14.1	H	0.1	L	0.3	L	30.4	
		治験薬投与後観察期	10日目	421		13.1	L	39	L	6270		58.4		25.7		15	H	0.3	L	0.6		34.1	
			20日目	416		13	L	38.4	L	6900		57.7		19.8	L	18.5	H	3		1		18.9	
08-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	314	L	9.9	L	30.4	L	5930		85.8	H	10.8	L	3.2	L	0	L	0.2		15.2		
		7日目	227	L	7.2	L	22.1	L	9500	H	93.2	H	5.3	L	1.5	L	0	L	0		7.2	L	
	治験薬投与後観察期	10日目	258	L	8.2	L	24.1	L	11740	H	90.4	H	7.8	L	0.9	L	0.7	L	0.2		5	L	
		20日目	285	L	9.2	L	26.3	L	17000	H	95	H	2.8	L	1.8	L	0.3	L	0.1		12		
09-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	427	L	13.8		44.3		7580		90.3	H	6.5	L	1.9	L	0.1		1.2		45.8	H	
		7日目	385	L	12.3	L	39.1	L	9420	H	80.8	H	15.8	L	3.2		0.1		0.1		37.4	H	
	治験薬投与後観察期	10日目	342	L	11	L	34.2	L	7700		73.3	H	22.2		4.2		0.3		0		37.3	H	
		20日目	384	L	12	L	39.5	L	8150		60.4		34.1		4.3		1		0.2		32		
10-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	377		11.9		34.8		9300		61.5		21.6		15.4	H	0.9		0.6		34.9		
		7日目	357	L	11.2	L	33.4		7100		61.2		28.5		9.9		0.1		0.3		23.7		
	治験薬投与後観察期	10日目	332	L	10.5	L	30.9	L	4300		49.4		38.9		10.9		0.5		0.3		18.6		
		20日目	345	L	11	L	32.4	L	5400		87	H	9.4		2.3		1.1		0.2		28.6		
11-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	391	L	12.1	L	36.7	L	13460	H	60.3		25.2		13.5	H	0.6		0.4		27.5		
		7日目	431		13.5		40.1	L	10820	H	59.6		33.3		6.1		0.4		0.6		30		
	治験薬投与後観察期	10日目	420	L	13.3	L	38.4	L	15080	H	80.9	H	13.4	L	5.1		0.3		0.3		22.2		
		20日目	449		13.6		43.1		8000		38.7	L	53.9		4.5		2.4		0.5		17.7		

異常値の場合、正異にL又はHを表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.4-1 を引用)

表 2.7.4.7-2 臨床検査値一覧表（血液生化学的検査）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	時期	治験薬投与期からの経過日数	総蛋白		アルブミン		尿素窒素		クレアチニン		AST		ALT		γ-GTP		ALP		LDH		CRP		総ビリルビン		グルコース		ナトリウム		カリウム		クロール		IgG		IgA												
				(g/dL) 正異	(g/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異															
NPB-01群	06-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	6.9	4.3	17	0.62	L	30	70	H	31	196	209	1.28	H	0.5	108	138	3.9	102	809	L	314																								
		治験薬投与後観察期	7日目	9	H	3.9	L	20	0.64	L	50	H	85	H	47	189	151	0.03	0.5	97	135	L	4.3	99	L	3617	H																					
			10日目	8.3		3.9	L	17	0.6	L	70	H	134	H	48	193	153	0.04	0.6	96	133	L	4.2	98	L	2815	H																					
			20日目	6.7	L	3.5	L	16	0.75		51	H	113	H	37	165	137	0.12	0.6	76	141		4.1	105		1714	H																					
06-02	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7.2	4.5	17	0.75		29	44	34	182	346	H	1.58	H	0.5	139	H	139	4.7	102	1191		188																								
		治験薬投与後観察期	7日目	7.7	3.4	L	8	0.74		73	H	120	H	33	133	179	0.18	0.5	96	138	4.3	105	3019	H																								
			10日目	7.4	3.6	L	10	0.72		67	H	144	H	36	134	151	0.1	0.5	96	139	4.3	102	2606	H																								
			20日目	7.9	4.3	14	0.75		31	67	H	34	139	135	0.04	0.5	121	H	139	4.6	104	2145	H																									
07-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	5.4	L	2.7	L	22	H	1.15	H	46	H	113	H	261	H	540	H	214	H	7.775	H	0.8	127	H	138	3.7	104	890		192																	
		治験薬投与後観察期	7日目	7.7	2.9	L	18	0.99		41	H	59	H	147	H	261	219	H	0.367	H	0.9	82	138	4.3	103	3158	H																					
			10日目	7.6	3.3	L	23	H	1	38	H	57	H	126	H	236	161	0.165	0.8	73	138	4.1	102	2772	H																							
			20日目	7.4	3.4	L	14	1	31	34	79	H	224	158	0.942	H	0.5	116	H	139	4.1	105	2164	H																								
08-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	4.5	L	2.1	L	48	H	1.4	H	32	H	42	H	34	H	160	211	0.6	H	0.5	79	148	H	3.2	L	108	549	L	138																		
		治験薬投与後観察期	7日目	6.8	1.3	L	104	H	3.04	H	21	43	H	91	H	216	271	H	3	H	0.3	157	H	156	H	4.2	117	H	1892	H																		
			10日目	5	L	2.3	L	53	H	1.88	H	51	H	41	H	23	197	252	H	0.9	H	0.4	172	H	145	H	4.5	108	1094																			
			20日目	4.8	L	1.9	L	96	H	1.58	H	22	74	H	72	H	351	310	H	3	H	0.3	268	H	138	4.7	106	828																				
09-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7.3	2.5	L	23	H	0.55	L	44	H	50	H	145	H	438	H	241	H	14.35	H	1	123	H	152	H	4	111	H	1329		303																
		治験薬投与後観察期	7日目	6.8	2.2	L	6	L	0.56	L	36	30	61	271	204	5.94	H	0.8	94	141	4	102	2728	H																								
			10日目	6.3	L	2	L	6	L	0.46	L	27	31	54	273	183	5.06	H	0.5	92	140	3.7	101	2358	H																							
			20日目	6.5	2.8	L	7	0.56	L	27	35	60	296	159	0.23	H	0.6	97	141	5	H	101	1720	H																								
10-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	6.3	L	3.8	L	15	0.74	H	21	54	H	35	H	179	243	H	0.2	H	0.5	64	139	4	102	949.2		155.3																					
		治験薬投与後観察期	7日目	8	3.4	L	17	0.78	H	25	37	H	29	149	200	0	0.7	61	137	3.8	100	3159.2	H																									
			10日目	6.9	3.3	L	18	0.79	H	38	H	59	H	31	H	139	204	0.1	0.8	68	136	L	4	101	2370.1	H																						
			20日目	7.4	4	11	0.83	H	28	37	H	22	164	274	H	0	0.6	93	135	L	4	99	1819.6	H																								
11-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	6.2	L	3.5	L	21.1	H	0.99	42	H	51	H	37	223	205	1.14	H	0.4	137	H	134	L	5.1	H	101	1141		275																			
		治験薬投与後観察期	7日目	7.7	3.1	L	25.5	H	0.84	38	55	H	37	204	138	0.08	0.4	82	135	L	4.6	99	3177	H																								
			10日目	7.5	3.3	L	27.2	H	0.92	33	50	H	34	220	172	7.28	H	0.5	107	136	L	4.5	102	2657	H																							
			20日目	7.3	3.4	L	17.5	0.86	45	H	29	26	211	301	H	0.22	H	0.5	78	138	4.9	105	2096	H																								

異常値の場合、正異にL又はHを表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.4-2 を引用)

表 2.7.4.7-3 臨床検査値一覧表（尿検査）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別 コード	時期	治験薬投与期 からの 経過日数	糖		蛋白		潜血	
				正異		正異		正異	
NPB-01群	06-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		—		—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		—		±	H
	06-02	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		—		—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		—		—	
	07-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		+	H	2+	H
		治験薬投与後観察期	7日目	—		±	H	—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		+	H	+	H
	08-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		2+	H	—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		+	H	3+	H
			10日目	—		2+	H	3+	H
			20日目	4+	H	2+	H	3+	H
	09-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		—		—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		—		—	
10-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		+	H	
	治験薬投与後観察期	7日目	—		—		2+	H	
		10日目	—		—		+	H	
		20日目	—		—		2+	H	
11-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		2+	H	
	治験薬投与後観察期	7日目	—		—		+	H	
		10日目	—		±	H	2+	H	
		20日目	—		—		±	H	

異常値にHを表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.4-3 を引用)



表 2.7.4.7-4 臨床検査異常 (L/H) の発現頻度

解析対象集団 : FAS

臨床検査項目		NPB-01群	
血液学的検査	赤血球数	5 / 7	(71.4)
	血色素量	6 / 7	(85.7)
	ヘマトクリット値	6 / 7	(85.7)
	白血球数	3 / 7	(42.9)
	好中球	6 / 7	(85.7)
	好酸球	4 / 7	(57.1)
	好塩基球	2 / 7	(28.6)
	リンパ球	6 / 7	(85.7)
	単球	4 / 7	(57.1)
	血小板数	2 / 7	(28.6)
血液生化学的検査	総蛋白	3 / 7	(42.9)
	アルブミン	7 / 7	(100.0)
	尿素窒素	4 / 7	(57.1)
	クレアチニン	5 / 7	(71.4)
	AST	6 / 7	(85.7)
	ALT	6 / 7	(85.7)
	γ-GTP	3 / 7	(42.9)
	ALP	0 / 7	(0.0)
	LDH	4 / 7	(57.1)
	CRP	4 / 7	(57.1)
	総ビリルビン	0 / 7	(0.0)
	グルコース	3 / 7	(42.9)
	ナトリウム	4 / 7	(57.1)
	カリウム	1 / 7	(14.3)
	クロール	2 / 7	(28.6)
IgG	7 / 7	(100.0)	
尿検査	糖 (定性)	1 / 7	(14.3)
	蛋白 (定性)	3 / 7	(42.9)
	潜血 (定性)	5 / 7	(71.4)

異常値発現症例数 / 検査症例数 (異常値発現率%)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.3-2 を引用)

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.7-5 臨床検査異常値の発現症例一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	項目	有害事象フラグ <sup>a)</sup>	治験薬投与期		治験薬投与後観察期					
				1日目	正異	7日目	正異	10日目	正異	20日目	正異
NPB-01群	06-01	好中球		74.5	H	71.7	H	76.2	H	58.5	
		好酸球		0	L	0.1	L	0.1	L	0.9	
		好塩基球		1		0	L	0.2	L	0.5	
		リンパ球		11.5	L	16.5	L	16.4	L	32.8	
		単球		13	H	11.7	H	7.1	H	7.3	H
		総蛋白		6.9		9	H	8.3		6.7	L
		アルブミン		4.3		3.9	L	3.9	L	3.5	L
		クレアチニン		0.62	L	0.64	L	0.6	L	0.75	
		AST	○	30		50	H	70	H	51	H
		ALT	○	70	H	85	H	134	H	113	H
		CRP		1.28	H	0.03		0.04		0.12	
		ナトリウム		138		135	L	133	L	141	
		クロール		102		99	L	98	L	105	
	IgG		809	L	3617	H	2815	H	1714	H	
	潜血（定性）		—		—		—		±	H	
	06-02	血色素量（Hb）	○	15.1		13.7	L	13.9		14.5	
		ヘマトクリット値（Ht）	○	43.7		39.7	L	39.7	L	42.8	
		好中球		79.5	H	53.8		48.5		77.4	H
		好酸球		1		1.5		1.3		0.5	L
		リンパ球		14	L	35.8		40.2		22.3	L
単球			2.5	L	8.3	H	9.4	H	2.3	L	
アルブミン			4.5		3.4	L	3.6	L	4.3		
AST		○	29		73	H	67	H	31		
ALT		○	44		120	H	144	H	67	H	
LDH			346	H	179		151		135		
CRP			1.58	H	0.18		0.1		0.04		
グルコース			139	H	96		96		121	H	
IgG			1191		3019	H	2606	H	2145	H	

異常値の場合、正異にL又はHを表示

a) 有害事象と判定された事象に○を表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-9 を引用)

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.7-6 臨床検査異常値の発現症例一覧表（続き）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	項目	有害事象フラグ <sup>a)</sup>	治験薬投与期		治験薬投与後観察期							
				1日目	正異	7日目	正異	10日目	正異	20日目	正異		
NPB-01群	07-01	赤血球数 (RBC)		431		406	L	421		416			
		血色素量 (Hb)		13.2	L	12.6	L	13.1	L	13	L		
		ヘマトクリット値 (Ht)		39.2	L	37.2	L	39	L	38.4	L		
		白血球数 (WBC)		15130	H	8520		6270		6900			
		好中球		86.9	H	69.4		58.4		57.7			
		好酸球		0	L	0.1	L	0.3	L	3			
		好塩基球		0	L	0.3	L	0.6		1			
		リンパ球		6.6	L	16.1	L	25.7		19.8	L		
		単球		6.5		14.1	H	15	H	18.5	H		
		血小板数		10.6	L	30.4		34.1		18.9			
		総蛋白		5.4	L	7.7		7.6		7.4			
		アルブミン		2.7	L	2.9	L	3.3	L	3.4	L		
		尿素窒素		22	H	18		23	H	14			
		クレアチニン		1.15	H	0.99		1		1.1	H		
		AST		46	H	41	H	38	H	31			
		ALT		113	H	59	H	57	H	34			
		γ-GTP		261	H	147	H	126	H	79	H		
		ALP		540	H	261		236		224			
		LDH		214	H	219	H	161		158			
		CRP		7.775	H	0.367	H	0.165		0.942	H		
		グルコース		127	H	82		73		116	H		
		IgG		890		3158	H	2772	H	2164	H		
		蛋白 (定性)		+	H	±	H	-		+	H		
		潜血 (定性)		2+	H	-		-		+	H		
			08-01	赤血球数 (RBC)		314	L	227	L	258	L	285	L
				血色素量 (Hb)	○	9.9	L	7.2	L	8.2	L	9.2	L
				ヘマトクリット値 (Ht)		30.4	L	22.1	L	24.1	L	26.3	L
				白血球数 (WBC)	○	5930		9500	H	11740	H	17000	H
好中球				85.8	H	93.2	H	90.4	H	95	H		
好酸球				0	L	0	L	0.7	L	0.3	L		
リンパ球				10.8	L	5.3	L	7.8	L	2.8	L		
単球				3.2	L	1.5	L	0.9	L	1.8	L		
血小板数	○			15.2		7.2	L	5	L	12			
総蛋白				4.5	L	6.8		5	L	4.8	L		
アルブミン				2.1	L	1.3	L	2.3	L	1.9	L		
尿素窒素	○			48	H	104	H	53	H	96	H		
クレアチニン	○			1.4	H	3.04	H	1.88	H	1.58	H		
AST				32	H	21		51	H	22			
ALT				42	H	43	H	41	H	74	H		
γ-GTP				34	H	91	H	23		72	H		
LDH				211		271	H	252	H	310	H		
CRP	○			0.6	H	3	H	0.9	H	3	H		
グルコース				79		157	H	172	H	268	H		
ナトリウム	○			148	H	156	H	145	H	138			
カリウム				3.2	L	4.2		4.5		4.7			
クロール	○			108		117	H	108		106			
IgG				549	L	1892	H	1094		828			
糖 (定性)				-		-		-		4+	H		
蛋白 (定性)				2+	H	+	H	2+	H	2+	H		
潜血 (定性)	○			-		3+	H	3+	H	3+	H		

異常値の場合、正異にL又はHを表示

a) 有害事象と判定された事象に○を表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-9 を引用)

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.7-7 臨床検査異常値の発現症例一覧表（続き）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	項目	有害事象 フラグ <sup>a)</sup>	治験薬投与期		治験薬投与後観察期					
				1日目	正異	7日目	正異	10日目	正異	20日目	正異
NPB-01群	09-01	赤血球数 (RBC)		427	L	385	L	342	L	384	L
		血色素量 (Hb)		13.8		12.3	L	11	L	12	L
		ヘマトクリット値 (Ht)		44.3		39.1	L	34.2	L	39.5	L
		白血球数 (WBC)		7580		9420	H	7700		8150	
		好中球		90.3	H	80.8	H	73.3	H	60.4	
		リンパ球		6.5	L	15.8	L	22.2		34.1	
		単球		1.9	L	3.2		4.2		4.3	
		血小板数		45.8	H	37.4	H	37.3	H	32	
		総蛋白		7.3		6.8		6.3	L	6.5	
		アルブミン		2.5	L	2.2	L	2	L	2.8	L
		尿素窒素		23	H	6	L	6	L	7	
		クレアチニン		0.55	L	0.56	L	0.46	L	0.56	L
		AST		44	H	36		27		27	
		ALT		50	H	30		31		35	
		γ-GTP		145	H	61		54		60	
		ALP		438	H	271		273		296	
		LDH		241	H	204		183		159	
		CRP		14.35	H	5.94	H	5.06	H	0.23	H
		グルコース		123	H	94		92		97	
		ナトリウム		152	H	141		140		141	
カリウム		4		4		3.7		5	H		
クロール		111	H	102		101		101			
IgG		1329		2728	H	2358	H	1720	H		
10-01		赤血球数 (RBC)	○	377		357	L	332	L	345	L
		血色素量 (Hb)	○	11.9		11.2	L	10.5	L	11	L
		ヘマトクリット値 (Ht)	○	34.8		33.4		30.9	L	32.4	L
		好中球		61.5		61.2		49.4		87	H
		単球		15.4	H	9.9		10.9		2.3	
		総蛋白		6.3	L	8		6.9		7.4	
		アルブミン		3.8	L	3.4	L	3.3	L	4	
		クレアチニン		0.74	H	0.78	H	0.79	H	0.83	H
		AST		21		25		38	H	28	
		ALT		54	H	37	H	59	H	37	H
		γ-GTP		35	H	29		31	H	22	
		LDH		243	H	200		204		274	H
		CRP		0.2	H	0		0.1		0	
		ナトリウム		139		137		136	L	135	L
		IgG		949.2		3159.2	H	2370.1	H	1819.6	H
潜血 (定性)		+	H	2+	H	+	H	2+	H		
11-01		赤血球数 (RBC)		391	L	431		420	L	449	
		血色素量 (Hb)		12.1	L	13.5		13.3	L	13.6	
		ヘマトクリット値 (Ht)		36.7	L	40.1	L	38.4	L	43.1	
		白血球数 (WBC)		13460	H	10820	H	15080	H	8000	
		好中球		60.3		59.6		80.9	H	38.7	L
		リンパ球		25.2		33.3		13.4	L	53.9	
		単球		13.5	H	6.1		5.1		4.5	
		総蛋白		6.2	L	7.7		7.5		7.3	
		アルブミン		3.5	L	3.1	L	3.3	L	3.4	L
		尿素窒素		21.1	H	25.5	H	27.2	H	17.5	
		AST		42	H	38		33		45	H
		ALT		51	H	55	H	50	H	29	
		LDH		205		138		172		301	H
		CRP	○	1.14	H	0.08		7.28	H	0.22	H
		グルコース		137	H	82		107		78	
		ナトリウム		134	L	135	L	136	L	138	
		カリウム		5.1	H	4.6		4.5		4.9	
		IgG		1141		3177	H	2657	H	2096	H
蛋白 (定性)		-		-		±	H	-			
潜血 (定性)		2+	H	+	H	2+	H	±	H		

異常値の場合、正異にL又はHを表示

a) 有害事象と判定された事象に○を表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-9 を引用)

表 2.7.4.7-8 バイタルサイン一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	時期	治験薬投与期からの経過日数	血圧 (収縮期)		血圧 (拡張期)		脈拍数		体温		
							(mmHg)	変化量	(mmHg)	変化量	(回/分)	変化量	(°C)	変化量	
NPB-01群	06-01	[REDACTED]	男	5	治験薬投与期	1日目 (投与前)	150		74		66		35.4		
						4日目 (投与前)	110	-40	71	-3	54	-12	36.6	1.2	
						治験薬投与後観察期	7日目	122	-28	74	0	57	-9	36.1	0.7
						10日目	110	-40	76	2	60	-6	36.5	1.1	
	20日目		118	-32	56	-18	66	0	36.2	0.8					
	06-02		男	4	治験薬投与期	1日目 (投与前)	123		62		78		35.8		
						4日目 (投与前)	110	-13	56	-6	66	-12	35.6	-0.2	
						治験薬投与後観察期	7日目	107	-16	69	7	65	-13	37.2	1.4
						10日目	97	-26	60	-2	63	-15	36.6	0.8	
	20日目		123	0	67	5	74	-4	36.7	0.9					
	07-01		男	7	治験薬投与期	1日目 (投与前)	120		72		75		36.4		
						4日目 (投与前)	104	-16	68	-4	78	3	36.2	-0.2	
治験薬投与後観察期		7日目				114	-6	64	-8	82	7	36.6	0.2		
10日目		114				-6	62	-10	62	-13	36.3	-0.1			
20日目	134	14	94	22	95	20	37	0.6							
08-01	女	6	治験薬投与期	1日目 (投与前)	143		61		84		36.8				
				4日目 (投与前)	145	2	56	-5	104	20	37.4	0.6			
				治験薬投与後観察期	7日目	121	-22	56	-5	110	26	36.7	-0.1		
				10日目	184	41	94	33	91	7	36.5	-0.3			
20日目	172	29	95	34	111	27	36.7	-0.1							
09-01	男	5	治験薬投与期	1日目 (投与前)	127		82		100		36.6				
				4日目 (投与前)	93	-34	56	-26	90	-10	36.6	0.0			
				治験薬投与後観察期	7日目	120	-7	68	-14	95	-5	37.7	1.1		
				10日目	108	-19	66	-16	92	-8	36.3	-0.3			
20日目	101	-26	70	-12	96	-4	37	0.4							
10-01	女	6	治験薬投与期	1日目 (投与前)	142		80		76		36				
				4日目 (投与前)	126	-16	68	-12	78	2	36.8	0.8			
				治験薬投与後観察期	7日目	126	-16	68	-12	78	2	36.3	0.3		
				10日目	132	-10	70	-10	72	-4	36	0.0			
20日目	134	-8	80	0	87	11	36.6	0.6							
11-01	男	5	治験薬投与期	1日目 (投与前)	109		68		75		37.2				
				4日目 (投与前)	122	13	78	10	88	13	37.3	0.1			
				治験薬投与後観察期	7日目	112	3	73	5	80	5	36.9	-0.3		
				10日目	97	-12	68	0	85	10	36.9	-0.3			
20日目	96	-13	69	1	73	-2	36.7	-0.5							

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.5-1 を引用)

献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用  
に関する資料

CTD 第2部

2.7.5 参考文献

日本製薬株式会社

### 2.7.5 参考文献

1. Smith SD, Dennington PM, Cooper A. The use of intravenous immunoglobulin for treatment of dermatological conditions in Australia: A review. *Australas J Dermatol* 2010;51:227-37.
2. National Blood Authority. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. 2nd ed. 2012 July. p.173-6.
3. Mydlarski PR, Ho V, Shear NH. Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2006;10(5):205-21.
4. Enk A; European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol* 2009;19(1):90-8.
5. 日本製薬株式会社. 「スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に対する静注用人免疫グロブリン療法に関する臨床文献まとめ（詳細版）2014年3月28日」. 社内資料.

献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用  
に関する資料

CTD 第2部

2.7.6 個々の試験のまとめ

日本製薬株式会社



目次

2.7.6	個々の試験のまとめ.....	3
2.7.6.1	NPB-01 臨床試験一覧表.....	3
2.7.6.2	ステロイド全身療法により効果不十分であったステイブンス・ジョンソン 症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象とした NPB-01 のオープン試験 (NPB-01-07/C-01) .....	3
2.7.6.2.1	試験方法.....	3
2.7.6.2.2	試験成績.....	11
2.7.6.2.2.1	被験者の構成及びデータの取扱い.....	11
2.7.6.2.2.2	有効性の解析.....	15
2.7.6.2.2.3	安全性の解析.....	29
2.7.6.2.3	結論.....	49

略号一覧表

略号	略号及び用語の定義
ALP	Alkaline phosphatase
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)
BNP	Brain natriuretic peptide
BUN	Blood urea nitrogen
CRP	C-reactive protein
CT	Computerized tomography
DIHS	Drug-induced hypersensitivity syndrome
DLST	Drug lymphocyte stimulation test : 薬剤リンパ球刺激試験
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice
γ-GTP	γ-glutamyl transferase
Hb	Hemoglobin
Ht	Hematocrit
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IVIG	Intravenous immunoglobulin : 静注用人免疫グロブリン
LDH	Lactate dehydrogenase
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J
NPB-01	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (商品名 : 献血グロベニン-I 静注用)
PSL	Prednisolone
PT	Preferred Term
RBC	Red blood cell
SCORTEN	A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis
SJS	Stevens-Johnson syndrome : スティーブンス・ジョンソン症候群
SOC	System Organ Class
TEN	Toxic epidermal necrolysis : 中毒性表皮壊死症
WBC	White blood cell

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.1 NPB-01 臨床試験一覧表

試験名 (治験実施計画書番号)	試験デザイン 実施医療機関 試験期間	目標症例数/ 治験薬投与 総症例数	用法・用量
第Ⅲ相臨床試験 (NPB-01-07/C-01) 5.3.5.2-1 評価資料	多施設共同・単群・オープン試験 13 医療機関 2012 年 11 月～ 被験者登録継続中※	10 例/7 例	5 日間連日静脈内点滴投与 被験薬：NPB-01 400 mg (8 mL) /kg/日

※本承認申請は、20 年 月 日時点での集計結果に基づき行った。

### 2.7.6.2 ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象とした NPB-01 のオープン試験 (NPB-01-07/C-01) . . . . . 添付資料番号 5.3.5.2-1 (評価資料)

ステロイド全身療法により効果不十分なスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS) 又は中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis : TEN) 患者を対象に、NPB-01 を 5 日間連日投与 (400 mg/kg/日 × 5 日間) し、有効性及び安全性を確認した。

## 2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ステロイド全身療法により効果不十分な SJS 又は TEN 患者を対象に、NPB-01 を 5 日間連日投与 (400 mg/kg/日 × 5 日間) し、有効性及び安全性を確認する。
試験の種類	多施設共同・単群・オープン試験
対象	<p><b>1. 対象</b> SJS 又は TEN と確定診断された患者で、本試験への参加に対する本人又は代諾者による文書同意が得られた患者を対象とした。</p> <p><b>2. 選択基準</b> 次の基準 (1) ~ (4) すべてを満たす患者を対象とする。</p> <p>(1) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点<sup>*</sup>で病勢評価スコア (表 2.7.6.2-2 参照) が 14 点以上の患者</p> <p>(2) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点<sup>*</sup>でステロイド全身療法 [投与量 20 mg/日以上 (プレドニゾロン換算)] が 2 日間以上継続している患者</p> <p>(3) 治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分で更なる追加治療が必要な患者</p> <p>(4) 同意取得時点の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>※: 観察時点の許容範囲: -1 日</p> <p><b>3. 除外基準</b> 次のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外した。</p> <p>(1) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察・検査時点<sup>*</sup>で SCORTEN (一部改変) が 4 以上の患者</p> <p>(2) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点<sup>*</sup>で多臓器不全を合併している患者</p> <p>(3) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点<sup>*</sup>で重篤な呼吸器疾患を合併している患者</p> <p>(4) 同意取得時点において薬剤性過敏症症候群 (DIHS) を合併している患者</p> <p>(5) 同意取得時点において治療中の悪性腫瘍を合併している患者</p> <p>(6) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点<sup>*</sup>前 2 日以内にステロイド全身療法の投与量が変更された患者 (ただし、合併症の悪化等で減量が必要な場合は除く)</p> <p>(7) 治験薬投与期 1 日目 (投与前) の臨床症状観察時点<sup>*</sup>前 2 日以内にステロイドパルス療法 (ミニパルス療法を含む) が実施された患者</p>

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（続き）

項目	内容																						
対 象 ( 続 き )	(8) 治験薬投与期 1 日目（投与前）の臨床症状観察時点*前 2 日以内に血漿交換療法が実施された患者																						
	(9) 同意取得前 28 日間に IVIG 大量療法が実施された患者																						
	(10) NPB-01 の成分に対しショック・過敏症の既往歴のある患者																						
	(11) IgA 欠損症の患者																						
	(12) 重篤な肝障害患者（ウイルス性肝炎を発症している患者・肝硬変と診断されている患者等）																						
	(13) 治験薬投与期 1 日目（投与前）の検査時点*で血清クレアチニン値が 2 mg/dL 以上の患者																						
	(14) 重篤な脳・心臓血管障害のある患者																						
	(15) 血栓・塞栓症の危険性の高い患者																						
	(16) 溶血性・失血性貧血の患者																						
	(17) 重篤な心機能の低下が認められる患者																						
	(18) 治験薬投与期 1 日目（投与前）の検査時点*で血小板数が 75000/ $\mu$ L 未満の患者																						
	(19) 妊娠中、妊娠が予想される（希望・計画のある）又は授乳中の患者																						
	(20) 本治験の併用禁止薬・禁止療法を使用する必要のある患者																						
	(21) 同意取得前 168 日（24 週）以内に他の治験薬投与を受けた患者																						
	(22) その他治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した患者																						
	※：観察・検査時点の許容範囲：-1 日																						
		SCORTEN（一部改変）																					
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">危険因子</th> <th style="width: 20%;">0</th> <th style="width: 20%;">1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢</td> <td>40 歳未満</td> <td>40 歳以上</td> </tr> <tr> <td>悪性腫瘍の合併</td> <td>なし</td> <td>あり</td> </tr> <tr> <td>心拍数（拍/分）</td> <td>120 未満</td> <td>120 以上</td> </tr> <tr> <td>血清 BUN（mg/dL）</td> <td>27 未満</td> <td>27 以上</td> </tr> <tr> <td>剥離した、あるいは障害を受けた体表面積</td> <td>10%未満</td> <td>10%以上</td> </tr> <tr> <td>血清中のグルコース（mg/dL）</td> <td>250 未満</td> <td>250 以上</td> </tr> </tbody> </table>	危険因子	0	1	年齢	40 歳未満	40 歳以上	悪性腫瘍の合併	なし	あり	心拍数（拍/分）	120 未満	120 以上	血清 BUN（mg/dL）	27 未満	27 以上	剥離した、あるいは障害を受けた体表面積	10%未満	10%以上	血清中のグルコース（mg/dL）	250 未満	250 以上
	危険因子	0	1																				
	年齢	40 歳未満	40 歳以上																				
	悪性腫瘍の合併	なし	あり																				
	心拍数（拍/分）	120 未満	120 以上																				
血清 BUN（mg/dL）	27 未満	27 以上																					
剥離した、あるいは障害を受けた体表面積	10%未満	10%以上																					
血清中のグルコース（mg/dL）	250 未満	250 以上																					

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（続き）

項目	内容																											
目標症例数及び設定根拠	<p>目標症例数：10例            治験薬投与症例数：7例、完了例数：7例            （注：本承認申請後も被験者登録を継続することとし、20■■年■■月■■日時点での完了7例の結果を以下にまとめた。）</p> <p>【設定根拠】            SJS及びTENの年間患者数は約570例と推定される。そのうち、ステロイド全身療法で効果不十分であり、本治験における選択基準・除外基準等を考慮し、実施可能性の観点から目標症例数を設定した。</p>																											
使用薬剤	1瓶中にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 5000 mgを含有する凍結乾燥製剤																											
投与方法	<p>1. 投与量            ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンGとして400 mg (8 mL) /kg/日</p> <p>2. 投与方法            静脈内点滴投与（自動輸液ポンプを使用）</p> <p>3. 投与期間            5日間連日投与</p>																											
併用禁止薬及び併用禁止療法	<p>治験薬投与期以降の併用禁止薬・禁止療法については、以下のとおり規定した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>治験薬投与期</th> <th colspan="2">治験薬投与後観察期</th> </tr> <tr> <th>1日目～5日目</th> <th>6日目～7日目<sup>a)</sup></th> <th>8日目～20日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験薬 (IVIG)</td> <td>5日間連日投与</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>ステロイド全身療法</td> <td colspan="2">原則投与量変更不可<sup>c)</sup></td> <td>制限なし</td> </tr> <tr> <td>ステロイドパルス療法<sup>b)</sup></td> <td colspan="2">実施不可</td> <td>制限なし</td> </tr> <tr> <td>血漿交換療法</td> <td colspan="2">実施不可</td> <td>制限なし</td> </tr> <tr> <td>治験薬以外の IVIG 療法</td> <td colspan="3">実施不可</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：治験薬投与後観察期7日目の臨床症状観察終了時とする。            b：ミニパルス療法を含む。            c：合併症の悪化等で減量が必要な場合は除く。</p>		治験薬投与期	治験薬投与後観察期		1日目～5日目	6日目～7日目 <sup>a)</sup>	8日目～20日目	治験薬 (IVIG)	5日間連日投与			ステロイド全身療法	原則投与量変更不可 <sup>c)</sup>		制限なし	ステロイドパルス療法 <sup>b)</sup>	実施不可		制限なし	血漿交換療法	実施不可		制限なし	治験薬以外の IVIG 療法	実施不可		
	治験薬投与期		治験薬投与後観察期																									
	1日目～5日目	6日目～7日目 <sup>a)</sup>	8日目～20日目																									
治験薬 (IVIG)	5日間連日投与																											
ステロイド全身療法	原則投与量変更不可 <sup>c)</sup>		制限なし																									
ステロイドパルス療法 <sup>b)</sup>	実施不可		制限なし																									
血漿交換療法	実施不可		制限なし																									
治験薬以外の IVIG 療法	実施不可																											
観察・検査・評価項目及び時期	観察・検査スケジュールを表 2.7.6.2-3 に示した。																											

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（続き）

項 目	内 容				
評価項目及び評価基準	<p><b>1. 有効性</b>            主要評価項目：            病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期 7 日目）            副次評価項目：            (1) 病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与期 4 日目、治験薬投与後観察期 10、20 日目）            (2) 病勢評価スコア            (3) 病勢評価スコアの各項目のスコア            (4) 皮膚剥離面積（%）            (5) 紅斑の面積（%）</p> <p><b>2. 安全性</b>            治験薬投与期から治験薬投与後観察期終了時まで観察された有害事象</p> <p><b>3. その他の評価項目</b>            転帰情報（死亡割合及び後遺症の発現割合等）</p>				
解析方法	<p><b>1. 有効性</b>            有効性の解析は FAS の集団について行った。            主要評価項目：            病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期 7 日目）            治験薬投与後観察期 7 日目の病勢評価スコアにて有効性判定基準に基づき「有効」、「無効」を判断し、その割合を評価した。</p> <p style="text-align: center;">有効性判定基準</p> <table border="1" data-bbox="432 1496 1377 1608"> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 1496 520 1547">有効</td> <td data-bbox="520 1496 1377 1547">治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 6 点以上の低下</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1547 520 1608">無効</td> <td data-bbox="520 1547 1377 1608">治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 5 点以下の低下</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目：            (1) 病勢評価スコアを用いた有効率            （評価時点：治験薬投与期 4 日目、治験薬投与後観察期 10、20 日目）            治験薬投与期 4 日目及び治験薬投与後観察期 10、20 日目の各時点で、病勢評価スコアにて有効性判定基準に基づき「有効」、「無効」を判断し、その割合を評価した。</p>	有効	治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 6 点以上の低下	無効	治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 5 点以下の低下
有効	治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 6 点以上の低下				
無効	治験薬投与期 1 日目（投与前）の病勢評価スコアと比較して 5 点以下の低下				

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（続き）

項目	内容								
解析方法 ( 続 き )	<p>(2) 病勢評価スコア 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点での病勢評価スコアを集計した。</p> <p>(3) 病勢評価スコアの各項目のスコア 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点で、病勢評価スコアの各項目のスコアを集計した。</p> <p>(4) 皮膚剥離面積 (%) 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点での皮膚剥離面積 (%) を集計した。</p> <p>(5) 紅斑の面積 (%) 治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点での紅斑の面積 (%) を集計した。</p> <p><b>2. 安全性</b> 治験薬投与期から治験薬投与後観察期終了までに観察された有害事象を調査し、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。</p> <p><b>3. その他の評価項目</b></p> <p>(1) 死亡割合及び後遺症の発現割合 転帰確認時の死亡割合及び後遺症の発現割合を集計した。</p> <p>(2) 角結膜上皮欠損 各評価時点について、症例ごとの一覧表を作成した。 なお、角結膜上皮欠損について以下の基準で評価した。</p> <p style="text-align: center;">角結膜上皮欠損の評価方法</p> <table border="1" data-bbox="464 1509 1350 1697"> <tbody> <tr> <td>スコア 0</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>スコア 1</td> <td>角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 未満</td> </tr> <tr> <td>スコア 2</td> <td>角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 以上、1/2 未満</td> </tr> <tr> <td>スコア 3</td> <td>角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/2 以上</td> </tr> </tbody> </table>	スコア 0	なし	スコア 1	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 未満	スコア 2	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 以上、1/2 未満	スコア 3	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/2 以上
スコア 0	なし								
スコア 1	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 未満								
スコア 2	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/4 以上、1/2 未満								
スコア 3	角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の 1/2 以上								
代表施設名 及び施設数	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; display: inline-block;"></div> ほか、計 13 医療機関								
医学専門家	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>								
試験期間	2012 年 11 月～被験者登録継続中								



表 2.7.6.2-2 病勢評価スコア

項目		スコア	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3	スコア 4	スコア 5	スコア 6
眼病変	偽膜形成		なし	わずかな偽膜形成	偽膜形成は存在するが開瞼可能	開瞼困難			
	結膜充血		なし	結膜血管の軽度の充血	結膜血管の中等度の充血	結膜血管の高度の充血			
口唇/口腔内病変	血痂又は出血又は口腔内びらん		なし	血痂、出血を伴わないびらん	口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん	口唇及び口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん			
皮膚病変	びらん/潰瘍部の滲出液		停止/なし	微量	少量	多量			
	びらん/潰瘍部の出血		停止/なし	軽度	中等度	重度			
	皮膚剥離面積		0%	5%未満	5%以上 10%未満	10%以上 15%未満	15%以上 20%未満	20%以上 30%未満	30%以上
	紅斑の面積		0%	10%未満	10%以上 20%未満	20%以上 30%未満	30%以上 40%未満	40%以上 50%未満	50%以上
	皮膚/粘膜の疼痛		なし	少しの痛みがある	かなりの痛みがある	耐えられないほどの痛みがあり、セデーションを要する			
全身所見	経口摂取		問題なし	食事に手を付けるが少し残す	食事に手を付けるが半分以上残す	食事に手を付けない(絶食中を含む)			
	倦怠感		なし	ときどき倦怠感を訴える	倦怠感を訴える	無気力あるいは耐え難い倦怠感を訴える			
	発熱		37.0℃未満	37.0℃以上 37.5℃未満	37.5℃以上 38.5℃未満	38.5℃以上			

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 9.3-1 を引用)

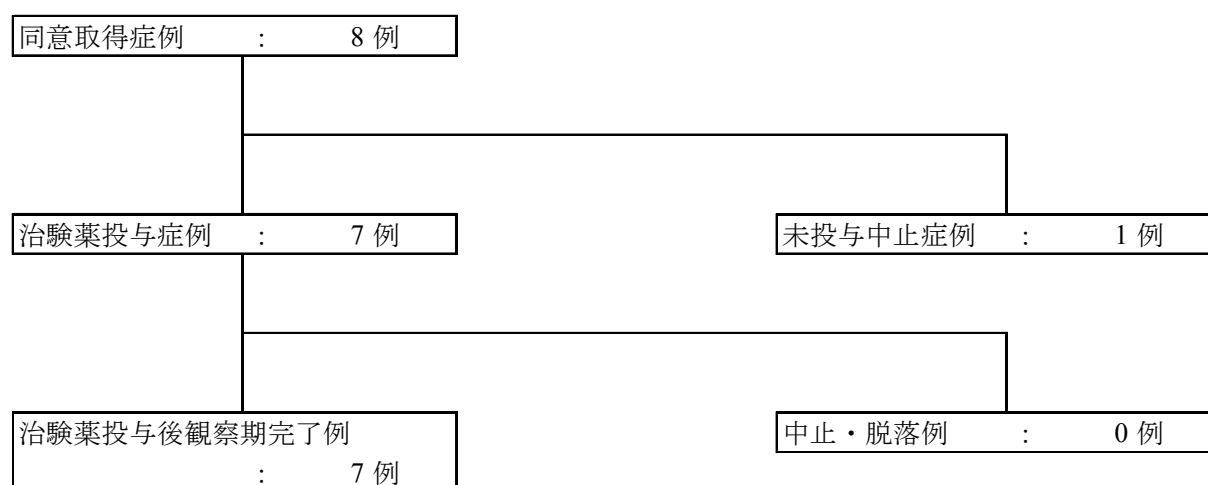


## 2.7.6.2.2 試験成績

## 2.7.6.2.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

## (1) 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。文書による同意を取得した被験者は20■■年■■月■■日のデータ固定時では8例であった。全例が所定の観察及び検査を受け、治験薬が投与された。治験薬投与開始後、治験薬投与後観察期終了までに中止・脱落した被験者は認めなかった。



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 10.1-1 を引用)

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳

症例の採否を表 2.7.6.2-4 に示した。最大の解析対象集団 (FAS) は、治験薬を投与した7例となった。すべての解析は、FAS を対象として行った。

表 2.7.6.2-4 解析対象集団：全症例（同意取得例）

解析対象集団：全症例（同意取得症例）

項目		NPB-01群	
同意取得症例		8	
FAS	採用	7	(87.5)
	不採用	1	(12.5)
	不採用の内訳		
未投与例		1	(12.5)

( ) 全症例における構成比率%

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.1-1 を引用)

## (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS を対象とした人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-5 に示した。

本承認申請時点の 7 例（注：本試験は現在も継続中であり、20 年 月 日時点での集計結果で本承認申請を行うものである）での集計による、人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に列記した。

- 性別の内訳は男性 5 例、女性 2 例であった。
- 病型の内訳は SJS 5 例、TEN 2 例であった。
- 年齢は 4 歳から 7 歳であった。
- 治験薬投与前に実施された治療法の内訳は SJS 症例でステロイドパルス療法を実施された症例が 1 例であり、TEN 症例でステロイドパルス療法及び血漿交換療法を実施された症例が 1 例であった。
- 同意取得時の SCORTEN の内訳は SJS 症例で 5 例とも 1 点、TEN 症例で 1 例が 2 点、1 例が 3 点であった。
- 治験薬投与期 1 日目の病勢評価スコアの内訳は SJS 症例で 14 点が 2 例、15 点が 2 例、17 点が 1 例、TEN 症例で 23 点が 1 例、31 点が 1 例であった。
- 治験薬投与期 1 日目の皮膚剥離面積の内訳は SJS 症例で 0%が 2 例、0.1%が 1 例、9%が 2 例、TEN 症例で 18%が 1 例、50%が 1 例であった。
- 治験薬投与期 1 日目の紅斑の面積の内訳は SJS 症例で 25%、45%、50%、60%、75%が各 1 例、TEN 症例で 30%が 1 例、90%が 1 例であった。
- 治験薬投与期 1 日目のステロイド剤投与量（プレドニゾン換算）の内訳は SJS 症例で 20 mg/日が 1 例、30 mg/日が 3 例、60 mg/日が 1 例、TEN 症例で 40 mg/日が 1 例、78.1mg/日が 1 例であった。

組入れ被験者が前治療に対して効果不十分と判断した理由を表 2.7.6.2-6 に要約した。

その結果、いずれの被験者も、ステロイド全身療法 [投与量 20 mg/日以上（プレドニゾン換算）が 2 日間以上継続と規定した]が実施されたにもかかわらず病勢の悪化が認められ、本剤の投与が必要であった。

表 2.7.6.2-5 人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	病型	治験薬投与前に実施された治療法			SCORTEN <sup>a)</sup>						同意取得時の年齢(歳)	治験薬投与前1日目(投与前)の体重	
					ステロイドパルス療法	血漿交換療法	その他の治療法	合計値	a1	a2	a3	a4	a5			a6
NPB-01群	06-01		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	5	82
	06-02		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	4	70
	07-01		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	7	57
	08-01		女	TEN	有	有	無	3	1	0	0	1	1	0	6	41
	09-01		男	TEN	無	無	無	2	1	0	0	0	1	0	5	52
	10-01		女	SJS	有	無	無	1	1	0	0	0	0	0	6	58
	11-01		男	SJS	無	無	無	1	1	0	0	0	0	0	5	63

a) a1：年齢(0=40歳未満、1=40歳以上)、a2：悪性腫瘍の合併(0=なし、1=あり)、a3：心拍数(拍/分)(0=120未満、1=120以上)、a4：血清BUN(mg/dL)(0=27未満、1=27以上)、a5：剥離した、あるいは障害を受けた体表面積(0=10%未満、1=10%以上)、a6：血清中のグルコース(mg/dL)(0=250未満、1=250以上)

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	治験薬投与前1日目(投与前)の病勢評価スコア															ステロイド剤投与量(mg/日)	合併症の有無	既往歴の有無
			合計	眼病変		口唇/口腔内病変		皮膚病変						全身所見						
				偽膜形成	結膜充血	血痂又は出血又は口腔内びらん	びらん/潰瘍部の滲出液	びらん/潰瘍部の出血	皮膚剥離面積スコア 実測値 (%)	紅斑の面積スコア 実測値 (%)	皮膚/粘膜の疼痛	経口摂取	倦怠感	発熱						
NPB-01群	06-01		14	0	1	3	0	0	0	0	5	45	2	1	2	0	60.0	有	有	
	06-02		17	0	0	3	3	0	2	9	6	60	1	0	1	1	20.0	無	無	
	07-01		15	0	1	1	0	0	0	0	6	75	2	3	2	0	30.0	有	有	
	08-01		31	1	2	3	3	2	6	50	6	90	3	3	2	0	78.1	有	無	
	09-01		23	2	2	3	1	1	4	18	4	30	2	2	2	0	40.0	有	無	
	10-01		14	1	1	3	1	0	1	0.1	6	50	1	0	0	0	30.0	有	有	
	11-01		15	0	1	1	3	1	2	9	3	25	2	0	1	1	30.0	有	有	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.2-1 を引用)

表 2.7.6.2-6 治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分と判断した理由

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	治療法	治療開始日	治療終了日	投与量	単位	効果不十分と判断した理由					
NPB-01群	06-01	[REDACTED]	男	5	ステロイド全身療法						ステロイド(リンデロン)全身投与にも関わらず口腔粘膜疹の遷延、体の紅斑の新生を認め、病勢が沈静化していないと判断した。 リンデロン注6mg/日 治験薬投与前2日および治験薬投与前1日 <sup>※</sup> に投与。 治験薬投与前4日 <sup>※</sup> 前夜でプレドニゾン15mg内服開始。 治験薬投与前3日 <sup>※</sup> 効果なく、同、20mgへ増量し継続。 治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 病状悪化のため当科紹介受診。【病変部が増悪傾向。(強い口腔内結核疹。全身の紅斑、水疱新生の多発。)・39℃台の発熱あり。】以上より、病勢が沈静化しておらず、TENへの移行を懸念して、プレドニゾン20mg内服では治療不十分で強力な追加治療が必要と考えた。				
			男	4	ステロイド全身療法							粘膜症状はやや軽快しているものの口唇びらん、口腔内びらんは依然としてあり、皮疹の範囲が拡大しており、灼熱感が出現している。 治験薬投与前2日 <sup>※</sup> ～水溶性プレドニン30mg/日投与。皮疹の範囲 治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 40%～50%→治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 75%			
			06-02		男	4	ステロイド全身療法					治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被験薬と考える。			
			07-01		男	7	ステロイド全身療法					治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被験薬と考える。			
			08-01		女	6	ステロイド全身療法					治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被験薬と考える。			
							ステロイドパルス療法	20	21	2	21	23	PSL1	g/日	治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被験薬と考える。
							血漿交換療法	20	23	2	24	24	2	回	治験薬投与前2日 <sup>※</sup> 時点で背部びらん面積拡大(15%程度)、治験薬投与前1日 <sup>※</sup> 時点でも十分な改善は認められず、効果不十分と判断した。 アロプリノールを被験薬と考える。
			09-01		男	5	ステロイド全身療法						治験薬投与前の治療法 治験薬投与前4日 <sup>※</sup> プレドニン水溶性注20mg/日 治験薬投与前3日 <sup>※</sup> ～プレドニン水溶性注40mg/日 粘膜症状を含め全身症状が増悪したため本院転院となった。直ちにステロイド投与を行ったものの本院転院時と比較してびらんは拡大傾向であったため効果不十分と判断した。		
			10-01		女	6	ステロイド全身療法						ステロイドパルス療法実施後、PSL40mg/日で治療を行った。様子を見た後にPSLを30mg/日に減量したところ、体幹部分は改善傾向であったが、四肢に新規の紅斑が出現したため、更なる追加治療が必要と考えた。 PSL40mg/日=治験薬投与前8日～4日 <sup>※</sup> 30mg/日=治験薬投与前3日 <sup>※</sup> 以降継続		
							ステロイドパルス療法	20	19	2	21	21	1	g/日	ステロイドパルス療法実施後、PSL40mg/日で治療を行った。様子を見た後にPSLを30mg/日に減量したところ、体幹部分は改善傾向であったが、四肢に新規の紅斑が出現したため、更なる追加治療が必要と考えた。 PSL40mg/日=治験薬投与前8日～4日 <sup>※</sup> 30mg/日=治験薬投与前3日 <sup>※</sup> 以降継続
	11-01		男	5	ステロイド全身療法						治験薬投与前4日～2日 <sup>※</sup> プレドニン30mg投与 他覚所見では一部改善傾向であったが 陰部、鼠径部のびらんは悪化しており、自覚所見にてもびらん部の疼痛の訴えも続いていた これらのことより効果不十分と判断した。				

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.1-2 を引用)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6.2.2.2 有効性の解析

- (1) 主要評価項目：病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期7日目）

病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与後観察期7日目）を表 2.7.6.2-7 に示した。  
病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与後観察期7日目）は 85.7%（6例/7例）であった。

表 2.7.6.2-7 病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与後観察期7日目）

解析対象集団：FAS

	治験薬投与後観察期7日目		
	n <sup>a)</sup> = 7		
	症例数	%	95%信頼区間
有効	6	85.7	42.1 ~ 99.6
無効	1	14.3	

## a) 治験薬投与例数

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-1 を引用)

## (2) 副次評価項目

- 1) 病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期10、20日目）

病勢評価スコアを用いた有効率(治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期10及び20日目)を表 2.7.6.2-8 に示した。

病勢評価スコアを用いた有効率(治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期10及び20日目)は、治験薬投与期4日目及び治験薬投与後観察期10日目で 85.7%（6例/7例）、20日目で 100.0%（7例/7例）であった。

表 2.7.6.2-8 病勢評価スコアを用いた有効率  
(評価時点：治験薬投与期4日目、治験薬投与後観察期7、10及び20日目)

解析対象集団：FAS

	治験薬投与期4日目（投与前）			治験薬投与後観察期7日目			治験薬投与後観察期10日目			治験薬投与後観察期20日目		
	n <sup>a)</sup> = 7			n <sup>a)</sup> = 7			n <sup>a)</sup> = 7			n <sup>a)</sup> = 7		
	症例数	%	95%信頼区間	症例数	%	95%信頼区間	症例数	%	95%信頼区間	症例数	%	95%信頼区間
有効	6	85.7	42.1 ~ 99.6	6	85.7	42.1 ~ 99.6	6	85.7	42.1 ~ 99.6	7	100.0	59.0 ~ 100.0
無効	1	14.3		1	14.3		1	14.3		0	0.0	

a) 治験薬投与例数

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-2 を引用)

2) 病勢評価スコア（合計スコア）

病勢評価スコア（合計スコア）の推移を表 2.7.6.2-9 に、被験者別の病勢評価スコア（合計スコア）の推移図を図 2.7.6.2-2 に示した。

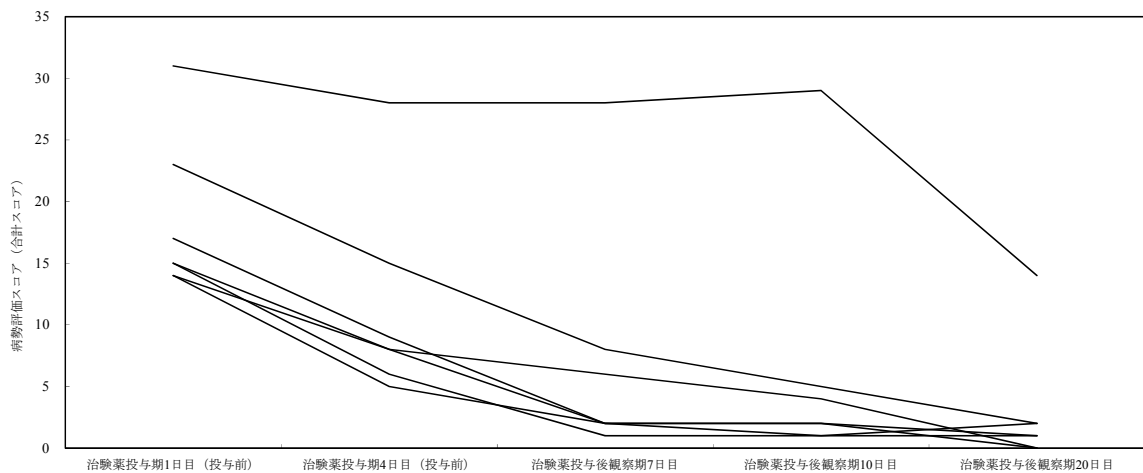
病勢評価スコア（合計スコア）は、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）（平均値 18.4 点、最大値 31 点、最小値 14 点）と比べて治験薬投与期 4 日目（平均値 11.3 点、最大値 28 点、最小値 5 点）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値 7.0 点、最大値 28 点、最小値 1 点）、10 日目（平均値 6.3 点、最大値 29 点、最小値 1 点）及び 20 日目（平均値 2.9 点、最大値 14 点、最小値 0 点）と 4 日目時点より速やかなスコアの減少が認められた。20 日目の時点では病勢評価スコアは平均 2.9 点となり、臨床症状はほぼ改善した。

加えて、病勢評価スコアの治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）を対照とした変化量は、治験薬投与期 4 日目（平均値-7.1 点、最大値-3 点、最小値-9 点）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値-11.4 点、最大値-3 点、最小値-15 点）、10 日目（平均値-12.1 点、最大値-2 点、最小値-18 点）、20 日目（平均値-15.6 点、最大値-13 点、最小値-21 点）の減少が認められており、7 日目時点までに大きな減少が認められた。

表 2.7.6.2-9 病勢評価スコア（合計スコア）

解析対象集団：FAS														
投与群	調査時期	経過日数	実測値					変化量						
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPB-01群	治験薬投与期	1日目（投与前）	7	18.4	6.4	14	15.0	31	-	-	-	-	-	-
		4日目（投与前）	7	11.3	8.0	5	8.0	28	7	-7.1	2.1	-9	-8.0	-3
	治験薬投与後観察期	7日目	7	7.0	9.6	1	2.0	28	7	-11.4	4.4	-15	-13.0	-3
		10日目	7	6.3	10.1	1	2.0	29	7	-12.1	5.1	-18	-14.0	-2
		20日目	7	2.9	5.0	0	1.0	14	7	-15.6	2.8	-21	-14.0	-13
	中止時		0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-3 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 14.2-1 を引用)

図 2.7.6.2-2 病勢評価スコア（合計スコア）の推移図



### 3) 病勢評価スコアの各項目のスコア

上記の病勢評価スコア（合計スコア）の基となった症状別の病勢評価スコアの結果を以下に要約した。

#### i) 病勢評価スコア（眼病変 偽膜形成）

病勢評価スコア（眼病変 偽膜形成）の推移を表 2.7.6.2-10 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、2 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 4 例であり、治験薬投与期 4 日目時点は 1 日目と同様であったが、治験薬投与後観察期 7 日目には 1 点が 1 例、0 点が 6 例、10 日目には 2 点が 1 例、0 点が 6 例、20 日目には 1 点が 1 例、0 点が 6 例であり、7 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

#### ii) 病勢評価スコア（眼病変 結膜充血）

病勢評価スコア（眼病変 結膜充血）の推移を表 2.7.6.2-11 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、2 点が 2 例、1 点が 4 例、0 点が 1 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、2 点が 1 例、1 点が 4 例、0 点が 2 例、治験薬投与後観察期 7 日目には 1 点が 4 例、0 点が 3 例、10 日目には 1 点が 3 例、0 点が 4 例、20 日目には 1 点が 1 例、0 点が 6 例であり、4 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

#### iii) 病勢評価スコア（口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん）

病勢評価スコア（口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん）の推移を表 2.7.6.2-12 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 5 例、1 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、3 点が 2 例、2 点が 1 例、1 点が 3 例、0 点が 1 例、治験薬投与後観察期 7 日目には 3 点が 2 例、2 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 3 例、10 日目は 3 点が 1 例、2 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 3 例、20 日目は 3 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には 1 例を除いてほぼ消失した。

#### iv) 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液）

病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液）の推移を表 2.7.6.2-13 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 3 例、1 点が 2 例、0 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、2 点が 1 例、1 点が 3 例、0 点が 3 例、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目には 2 点が 1 例、0 点が 6 例、20 日目には 7 例全例で 0 点となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には症状が消失した。

**v) 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血）**

病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血）の推移を表 2.7.6.2-14 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、2 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 4 例であったが、治験薬投与期 4 日目、7 日目、10 日目には、1 点が 1 例、0 点が 6 例、20 日目には 7 例全例で 0 点となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には症状が消失した。

**vi) 病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚剥離面積）**

病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚剥離面積）の推移を表 2.7.6.2-15 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、6 点が 1 例、4 点が 1 例、2 点が 2 例、1 点が 1 例、0 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、6 点が 1 例、3 点が 1 例、1 点が 2 例、0 点が 3 例、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目は、6 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例、20 日目は 2 点が 1 例、0 点が 6 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目には 1 例を除いて消失した。

**vii) 病勢評価スコア（皮膚病変 紅斑の面積）**

病勢評価スコア（皮膚病変 紅斑の面積）の推移を表 2.7.6.2-16 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、6 点が 4 例、5 点が 1 例、4 点が 1 例、3 点が 1 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、6 点が 1 例、5 点が 1 例、4 点が 1 例、3 点が 1 例、2 点が 2 例、1 点が 1 例、治験薬投与後観察期 7 日目は 6 点が 1 例、2 点が 2 例、1 点が 3 例、0 点が 1 例、10 日目は 6 点が 1 例、2 点が 1 例、1 点が 4 例、0 点が 1 例、20 日目は 1 点が 4 例、0 点が 3 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

**viii) 病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛）**

病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚/粘膜の疼痛）の推移を表 2.7.6.2-17 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 1 例、2 点が 4 例、1 点が 2 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、3 点が 1 例、1 点が 4 例、0 点が 2 例、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目は 3 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例、20 日目は 1 点が 1 例、0 点が 6 例となり、4 日目より症状は改善し、20 日目にはほぼ消失した。

**ix) 病勢評価スコア（全身所見 経口摂取）**

病勢評価スコア（全身所見 経口摂取）の推移を表 2.7.6.2-18 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、3 点が 2 例、2 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 3 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、2 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例、治験薬投与後観察期 7 日目、10 日目及び 20 日目には 3 点が 1 例、0 点が 6 例となり、

1 例を除いて速やかに症状が消失した。

**x) 病勢評価スコア（全身所見 倦怠感）**

病勢評価スコア（全身所見 倦怠感）の推移を表 2.7.6.2-19 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、2 点が 4 例、1 点が 2 例、0 点が 1 例であったが、治験薬投与期 4 日目には、2 点が 2 例、1 点が 2 例、0 点が 3 例、治験薬投与後観察期 7 日目、10 日目及び 20 日目には 2 点が 1 例、0 点が 6 例となり、1 例を除いて速やかに症状が消失した。

**xi) 病勢評価スコア（全身所見 発熱）**

病勢評価スコア（全身所見 発熱）の推移を表 2.7.6.2-20 に示した。

スコアは、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）において、1 点が 2 例、0 点が 5 例であり、治験薬投与期 4 日目も、1 点が 2 例、0 点が 5 例、治験薬投与後観察期 7 日目は 2 点が 1 例、1 点が 1 例、0 点が 5 例、10 日目は 1 点が 1 例、0 点が 6 例、20 日目は 1 点が 2 例、0 点が 5 例となり、症状の変動はみられなかった。

表 2.7.6.2-10 病勢評価スコア（眼病変 偽膜形成）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
		1	0	2	0	0	2	1	1	0	0	2	1	0	1	0	2	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	4	2	1	0	7	6	1	0	0	7	6	0	1	0	7	6	1	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4.4 を引用)

表 2.7.6.2-11 病勢評価スコア（眼病変 結膜充血）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		1	1	3	0	0	4	2	2	0	0	4	3	1	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
		2	0	1	1	0	2	0	2	0	0	2	0	2	0	0	2	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	2	4	1	0	7	3	4	0	0	7	4	3	0	0	7	6	1	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4.5 を引用)

表 2.7.6.2-12 病勢評価スコア（口唇/口腔内病変 血痂又は出血又は口腔内びらん）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	2	1	2	5	1	1	1	2	5	1	2	1	1	5	3	1	0	1	5	0	0	0	0	0
		計	1	3	1	2	7	3	1	1	2	7	3	2	1	1	7	5	1	0	1	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4.6 を引用)

表 2.7.6.2-13 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の滲出液）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	2	1	0	3	2	0	1	0	3	2	0	1	0	3	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		計	3	3	1	0	7	6	0	1	0	7	6	0	1	0	7	7	0	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-7 を引用)

表 2.7.6.2-14 病勢評価スコア（皮膚病変 びらん/潰瘍部の出血）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
		1	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	6	1	0	0	7	6	1	0	0	7	6	1	0	0	7	7	0	0	0	7	0	0	0	0	0

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-8 を引用)

表 2.7.6.2-15 病勢評価スコア（皮膚病変 皮膚剥離面積）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）							治験薬投与後観察期7日目							治験薬投与後観察期10日目							治験薬投与後観察期20日目							中止時								
			0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4	5	6	計	0	1	2	3	4
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		2	0	2	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
計	3	2	0	1	0	0	7	5	1	0	0	0	1	7	5	1	0	0	0	1	7	6	0	1	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0			

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-9 を引用)



表 2.7.6.2-19 病勢評価スコア（全身所見 倦怠感）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	1	1	2	0	4	3	0	1	0	4	3	0	1	0	4	3	0	1	0	4	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	3	2	2	0	7	6	0	1	0	7	6	0	1	0	7	6	0	1	0	7	0	0	0	0	0

（NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-13 を引用）

表 2.7.6.2-20 病勢評価スコア（全身所見 発熱）

解析対象集団：FAS

投与群	調査時期	病勢評価スコア	治験薬投与期4日目（投与前）					治験薬投与後観察期7日目					治験薬投与後観察期10日目					治験薬投与後観察期20日目					中止時				
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
NPB-01群	治験薬投与期 1日目（投与前）	0	4	1	0	0	5	4	0	1	0	5	5	0	0	0	5	3	2	0	0	5	0	0	0	0	0
		1	1	1	0	0	2	1	1	0	0	2	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	5	2	0	0	7	5	1	1	0	7	6	1	0	0	7	5	2	0	0	7	0	0	0	0	0

（NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-14 を引用）

4) 皮膚剥離面積 (%)

皮膚剥離面積の推移を表 2.7.6.2-21 に、被験者別の皮膚剥離面積の推移図を図 2.7.6.2-3 に示した。

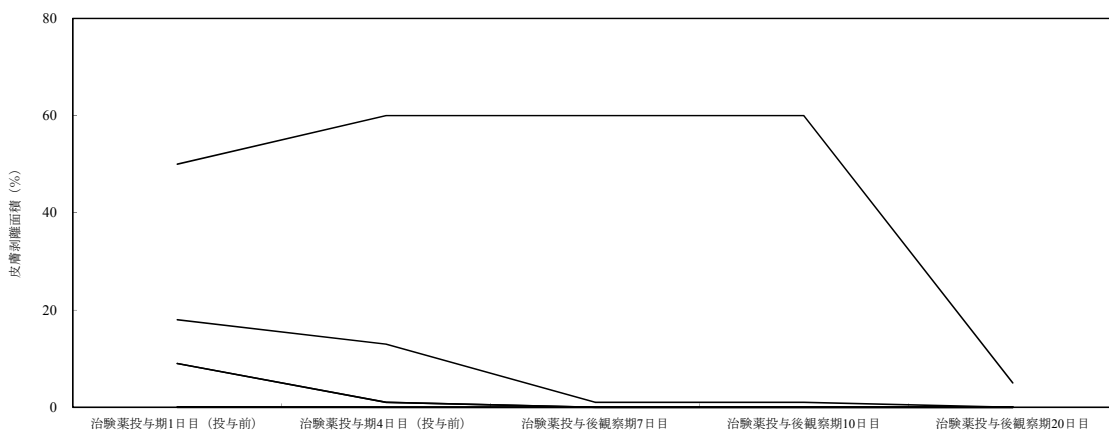
皮膚剥離面積は、治験薬投与期 1 日目 (治験薬投与前) (平均値 12.30%、最大値 50.0%、最小値 0.0%) と比べて治験薬投与期 4 日目 (平均値 10.71%、最大値 60.0%、最小値 0.0%)、治験薬投与後観察期 7 日目 (平均値 8.71%、最大値 60.0%、最小値 0.0%)、10 日目 (平均値 8.71%、最大値 60.0%、最小値 0.0%) 及び 20 日目 (平均値 0.71%、最大値 5.0%、最小値 0.0%) と 4 日目時点より速やかな減少が認められ、20 日目の時点では皮膚剥離面積はほぼ消失した。

治験薬投与期 1 日目 (治験薬投与前) を対照とした変化量は、治験薬投与期 4 日目 (平均値 -1.59%、最大値 10.0%、最小値 -8.0%)、治験薬投与後観察期 7 日目及び 10 日目 (平均値 -3.59%、最大値 10.0%、最小値 -17.0%)、20 日目 (平均値 -11.59%、最大値 0.0%、最小値 -45.0%) の減少が認められており、4 日目時点より減少が認められた。

表 2.7.6.2-21 皮膚剥離面積 (%)

投与群	調査時期	経過日数	実測値					変化量						
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPB-01群	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7	12.30	17.92	0.0	9.00	50.0						
		4日目 (投与前)	7	10.71	22.24	0.0	1.00	60.0	7	-1.59	6.26	-8.0	-0.10	10.0
	治験薬投与後観察期	7日目	7	8.71	22.62	0.0	0.00	60.0	7	-3.59	8.77	-17.0	-0.10	10.0
		10日目	7	8.71	22.62	0.0	0.00	60.0	7	-3.59	8.77	-17.0	-0.10	10.0
		20日目	7	0.71	1.89	0.0	0.00	5.0	7	-11.59	16.18	-45.0	-9.00	0.0
中止時		0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-15 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 14.2-2 を引用)

図 2.7.6.2-3 皮膚剥離面積の推移図



## 5) 紅斑の面積 (%)

紅斑の面積の推移を表 2.7.6.2-22 に、被験者別の紅斑の面積の推移図を図 2.7.6.2-4 に示した。

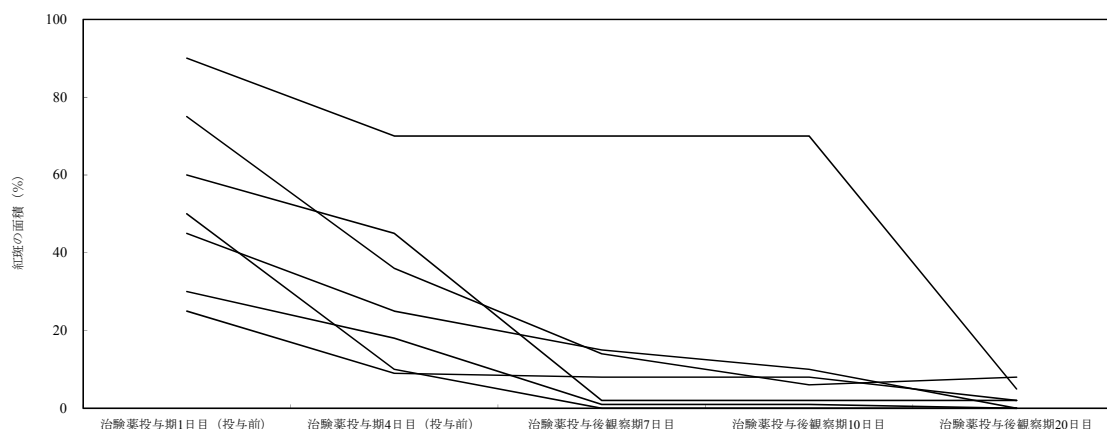
紅斑の面積は、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）（平均値 53.6%、最大値 90%、最小値 25%）と比べて治験薬投与期 4 日目（平均値 30.4%、最大値 70%、最小値 9%）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値 15.7%、最大値 70%、最小値 0%）、10 日目（平均値 13.9%、最大値 70%、最小値 0%）及び 20 日目（平均値 2.4%、最大値 8%、最小値 0%）と 4 日目時点より速やかな減少が認められ、20 日目の時点では紅斑はほぼ消失した。

治験薬投与期 1 日目（投与前）を対照とした変化量は、治験薬投与期 4 日目（平均値-23.1%、最大値-12%、最小値-40%）、治験薬投与後観察期 7 日目（平均値-37.9%、最大値-17%、最小値-61%）、10 日目（平均値-39.7%、最大値-17%、最小値-69%）、20 日目（平均値-51.1%、最大値-23%、最小値-85%）の減少が認められており、7 日目時点で大きく減少し、10 日目以降は緩やかに減少した。

表 2.7.6.2-22 紅斑の面積 (%)

投与群	調査時期	経過日数	実測値					変化量						
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPB-01群	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7	53.6	23.4	25	50.0	90						
		4日目 (投与前)	7	30.4	21.9	9	25.0	70	7	-23.1	11.5	-40	-20.0	-12
	治験薬投与後観察期	7日目	7	15.7	24.7	0	8.0	70	7	-37.9	18.2	-61	-30.0	-17
		10日目	7	13.9	25.0	0	6.0	70	7	-39.7	19.7	-69	-35.0	-17
		20日目	7	2.4	3.0	0	2.0	8	7	-51.1	21.3	-85	-50.0	-23
中止時		0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-16 を引用)



(NPB-01-07/C-01 総括報告書 図 14.2-3 を引用)

図 2.7.6.2-4 紅斑の面積の推移図

(3) その他の評価項目

1) 死亡割合及び後遺症の発現割合

本治験において、死亡、後遺症はみられなかった。なお、1例（被験者識別コード：08-01）は、データ固定時点（20██年██月██日）において退院日が未定であったことから、転帰情報を入手できていないため、転帰情報については08-01を除いた6例での集計結果である。

2) 角結膜上皮欠損

角結膜上皮欠損の一覧表を表 2.7.6.2-23 に示した。

角結膜上皮欠損のデータを取得した7症例において、角結膜上皮欠損を認めた症例は1例（被験者識別コード：09-01）のみであった。09-01で治験薬投与期1日目においてスコアは3点であり、投与開始後8日目の時点も3点のままで推移し、それ以降の角結膜上皮欠損のデータは得られなかった。なお、09-01については転帰情報確認時において後遺症は認められていない。

表 2.7.6.2-23 角結膜上皮欠損一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施施設医療機関名	性別	年齢(歳)	時期	測定日	角結膜上皮欠損スコア <sup>a)</sup>
NPB-01群	06-01	████████████████████	男	5	同意取得～治験薬投与期5日目	20██/██/22	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20██/██/28	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20██/██/08	0
	06-02	████████████████████	男	4	同意取得～治験薬投与期5日目	20██/██/16	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20██/██/22	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20██/██/08	0
	07-01	████████████████████	男	7	同意取得～治験薬投与期5日目	20██/██/01	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20██/██/08	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20██/██/12	0
	08-01	████████████████████	女	6	同意取得～治験薬投与期5日目	20██/██/27	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目		
					治験薬投与後観察期10日目～20日目		
	09-01	████████████████████	男	5	同意取得～治験薬投与期5日目	20██/██/27	3
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20██/██/03	3
					治験薬投与後観察期10日目～20日目		
	10-01	████████████████████	女	6	同意取得～治験薬投与期5日目	20██/██/29	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目	20██/██/06	0
					治験薬投与後観察期10日目～20日目	20██/██/10	0
	11-01	████████████████████	男	5	同意取得～治験薬投与期5日目	20██/██/18	0
					治験薬投与後観察期6日目～9日目		
					治験薬投与後観察期10日目～20日目		

a) 0：(なし)、1：(角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の1/4未満)、2：(角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の1/4以上、1/2未満)、3：(角結膜上皮欠損が角結膜全体面積の1/2以上)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 11.4-25 を引用)

3) 転帰情報（参考情報）

転帰情報（治験終了時から退院日又は転院日までに実施された治療内容）を表 2.7.6.2-24 に示した。

その結果、治験実施計画書に定めた観察期間終了後から退院（又は転院）までの期間に、

各被験者とも SJS 又は TEN の症状は改善し、かつ安全性上問題となるような所見は認めず、退院（又は転院）となった。なお、1 例（被験者識別コード：08-01）は、データ固定時点（20 年 月 日）において退院日が未定であったことから、転帰情報を入手できていないため、転帰情報については 08-01 を除いた 6 例での集計結果である。

表 2.7.6.2-24 転帰情報（治験終了時から退院日又は転院日までに実施された治療内容）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	転帰	後遺症	退院日又は転院日	治療開始日	治療終了日	治療内容	投与量または施行回数	単位	治療経過のコメント
NPB-01群	06-01		男	5	生存	なし	20■■■/09	20■■■/08	20■■■/09	その他（プレドニゾン投与）	0.02	g/日	治験終了後、回復にて退院した。
	06-02		男	4	生存	なし	20■■■/28						
	07-01		男	7	生存	なし	20■■■/13						
	08-01		女	6									
	09-01		男	5	生存	なし	20■■■/16	20■■■/14	20■■■/16	その他（プレドニゾン錠10mg/日の投与）			TENはプレドニゾン錠10mg継続下改善傾向を維持しており、「有害事象:肺炎」も追跡不要な程度まで軽快したことから投与開始後21日 <sup>※</sup> で退院とした。
	10-01		女	6	生存	なし	20■■■/11						
	11-01		男	5	生存	なし	20■■■/17	20■■■/06	20■■■/08	その他（プレドニゾン5mg/日）			SJSの治療として投与開始後23日 <sup>※</sup> までステロイド内服、精神科での合併症治療のため入院は継続した。投与開始後24日 <sup>※</sup> ステロイドオフ、四肢に表在性の毛嚢炎様皮疹、顔面紅斑が出現したため、また症状徐々に悪化したため投与開始後28日 <sup>※</sup> PSL20mg/日で再開軽快したため、徐々に漸減していたが、漸減中に症状再燃するためデバケンRも中止とした。DLSTにてデバケンRも陽性。その後、徐々に症状軽快、ステロイド減量して軽快してきたため、投与開始後121日 <sup>※</sup> に転院。
							20■■■/09	20■■■/10	その他（プレドニゾン2.5mg/日）			SJSの治療として投与開始後23日 <sup>※</sup> までステロイド内服、精神科での合併症治療のため入院は継続した。投与開始後24日 <sup>※</sup> ステロイドオフ、四肢に表在性の毛嚢炎様皮疹、顔面紅斑が出現したため、また症状徐々に悪化したため投与開始後28日 <sup>※</sup> PSL20mg/日で再開軽快したため、徐々に漸減していたが、漸減中に症状再燃するためデバケンRも中止とした。DLSTにてデバケンRも陽性。その後、徐々に症状軽快、ステロイド減量して軽快してきたため、投与開始後121日 <sup>※</sup> に転院。	

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.2-1 を引用)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6.2.2.3 安全性の解析

## (1) 有害事象

## 1) 比較的良好みられる有害事象

## i) 有害事象：器官別大分類及び基本語別集計

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.2-25 に示した。

有害事象の発現頻度は、7例（100.0%：7例/7例）19件、発現した有害事象は“貧血”及び“肝機能異常”が各2例（28.6%：2例/7例）、“蜂巣炎”、“膀胱炎”、“鼻咽頭炎”、“肺炎”、“高ナトリウム血症”、“譫妄”、“難聴”、“便秘”、“消化管運動低下”、“腎機能障害”、“血圧低下”、“C-反応性蛋白増加”、“ヘモグロビン減少”、“血小板数減少”及び“脳性ナトリウム利尿ペプチド増加”が各1例（14.3%：1例/7例）であった。重篤な有害事象は“肺炎”が1例（14.3%：1例/7例）であったが、治験薬との関連は否定された。

## ii) 有害事象：因果関係別集計

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外を、副作用として取り扱った（臨床検査値の異常を含む）。副作用の発現頻度を表 2.7.6.2-26 に示した。

副作用の発現頻度は、6例（85.7%：6例/7例）7件、その内容は“貧血”及び“肝機能異常”が各2例（28.6%：2例/7例）、“腎機能障害”、“C-反応性蛋白増加”及び“脳性ナトリウム利尿ペプチド増加”が各1例（14.3%：1例/7例）であった。重篤な副作用はなかった。

表 2.7.6.2-25 有害事象の発現頻度

解析対象集団：FAS

投与群	NPB-01 群	
解析対象症例数	7	
有害事象発現例数	7	
有害事象発現率 (%)	100.0	
有害事象発現件数	19	
有害事象器官別大分類		
基本語		
感染症および寄生虫症	3	(42.9)
蜂巣炎	1	(14.3)
膀胱炎	1	(14.3)
鼻咽頭炎	1	(14.3)
肺炎	1	(14.3)
血液およびリンパ系障害	2	(28.6)
貧血	2	(28.6)
代謝および栄養障害	1	(14.3)
高ナトリウム血症	1	(14.3)
精神障害	1	(14.3)
譫妄	1	(14.3)
耳および迷路障害	1	(14.3)
難聴	1	(14.3)
胃腸障害	2	(28.6)
便秘	1	(14.3)
消化管運動低下	1	(14.3)
肝胆道系障害	2	(28.6)
肝機能異常	2	(28.6)
腎および尿路障害	1	(14.3)
腎機能障害	1	(14.3)
臨床検査	3	(42.9)
血圧低下	1	(14.3)
C-反応性蛋白増加	1	(14.3)
ヘモグロビン減少	1	(14.3)
血小板数減少	1	(14.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(14.3)

( ) 発現率%

MedDRA/J version (15.1)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-2 を引用)

表 2.7.6.2-26 副作用の発現頻度

解析対象集団：FAS		
投与群	NPB-01 群	
解析対象症例数	7	
副作用発現例数	6	
副作用発現率 (%)	85.7	
副作用発現件数	7	
副作用器官別大分類		
基本語		
血液およびリンパ系障害	2	(28.6)
貧血	2	(28.6)
肝胆道系障害	2	(28.6)
肝機能異常	2	(28.6)
腎および尿路障害	1	(14.3)
腎機能障害	1	(14.3)
臨床検査	2	(28.6)
C-反応性蛋白増加	1	(14.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(14.3)

( ) 発現率%

MedDRA/J version (15.1)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-3 を引用)

### iii) 有害事象：症状程度別集計

有害事象の程度の内訳は、中等度の事象が“鼻咽頭炎”、“肺炎”、“高ナトリウム血症”、“便秘”、“腎機能障害”、“ヘモグロビン減少”及び“血小板数減少”の各1例（14.3%：1例/7例）であり、それ以外はすべて軽度と判断された。

### iv) 副作用：症状程度別集計

副作用の程度は中等度の事象が“腎機能障害”の1例（14.3%：1例/7例）であり、それ以外はすべて軽度と判断された。

## 2) 死亡

治験期間中に死亡例はなかった。

## 3) その他の重篤な有害事象

治験期間中に発現したその他の重篤な有害事象は、“肺炎”（被験者識別コード：09-01）が1例であった。程度は中等度であった。処置により軽快し、その後は「治験薬との因果関係が否定できること、及び本事象は軽快しており、臨床所見等から今後の悪化はないと考えられるため、治験での追跡は不要」と判断された。治験薬との関連は否定された。

当該重篤な有害事象に関して以下に叙述した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

被験者識別コード	09-01
病型	TEN
性別	男性
年齢	5歳
合併症	痛風、不眠症、身体疾患による精神障害
既往歴	無
重篤と判断した理由	有害事象治療のために入院又は入院期間の延長が必要
発現日	投与開始後 6 日*
経過	<p>治験薬投与前 4 日*: スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症を疑い、当院へ入院。プレドニン水溶性注 (20 mg/日) 開始。</p> <p>治験薬投与前 3 日*: プレドニン水溶性注 (40 mg/日) 増量。</p> <p>治験薬投与期 1 日目*: 同意取得し、NPB-01 投与開始。</p> <p>投与開始後 5 日*: NPB-01 連続 5 日間投与終了。</p> <p>投与開始後 7 日*: TEN の症状安定してきた為、翌日からプレドニン水溶性注減量予定。</p> <p>投与開始後 8 日*: 夜間 37 度台微熱、咳嗽、喀痰持続。CT 撮像の結果両肺多発結節影を認めた。呼吸器内科カンファレンスにて感染症を疑い血液培養検査、喀痰検査を行うこととなった。院内肺炎を疑いメロペンの投与を開始した。プレドニン水溶性注 (40 mg/日→30 mg/日)。</p> <p>投与開始後 9 日*: 体温 37.7 度、咳嗽、喀痰持続。メロペン継続投与。β-D-グルカン 2.4 (基準値 11 以下)、エンドトキシン 1.9 (基準値 5 以下)、プロカルシトニン 0.07 (基準値 0.5 未満) であった。投与開始後 8 日*喀痰検査結果: 抗酸菌陰性</p> <p>投与開始後 10 日*: 血液培養検査 Negative。体温 36.3℃。翌日よりプレドニン錠 (20 mg/日) 内服へ変更。</p> <p>投与開始後 11 日*: 咳嗽、喀痰改善傾向。抗生剤メロペンからセファメジン α へ変更した。</p> <p>投与開始後 15 日*: CT 撮像の結果両肺多発結節影は縮小傾向。右肺に新たな感染性変化を疑う。プレドニン錠 (15 mg/日) へ減量。</p> <p>投与開始後 16 日*: 咳、痰は減少。退院に向けて抗生剤を内服のオージェメンチン、サワシリンに変更した。</p> <p>投与開始後 18 日*: プレドニン錠 (10 mg/日) へ減量。</p> <p>投与開始後 21 日*: 退院</p>
程度	中等度
処置	有
治験薬との因果関係	関連なし
治験責任医師コメント	<p>今回の事象は原疾患 (TEN) により皮膚のバリア機能障害があり、容易に細菌の外部感染を起こしやすい状態であった。またステロイド投与により免疫力低下も考えられる。</p> <p>敗血症等を疑い検査をおこなったが、いずれも否定的であり、今回は肺炎と診断した。治験薬との因果関係は否定できる。</p> <p>CT 撮像の結果、両肺多発結節影は縮小傾向である、肺に新たな感染性変化を疑うがこれらはいずれも一連の肺炎感染と考える、ステロイド投与中であることも考慮し今後の治療は外来通院にて抗生剤を 2 ヶ月間継続し、その後 CT フォローと考え、今回は軽快退院とする。</p>

※新薬承認情報提供時に置き換え



## 4) 他の重要な有害事象

本剤の添付文書に重大な副作用として記載された「ショック、アナフィラキシー様症状」、「肝機能障害、黄疸 [AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸]」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎不全 (BUN、血清クレアチニン上昇等)」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」に関する有害事象を、他の重要な有害事象とした。

治験期間中に発現した他の重要な有害事象は、“肝機能異常”が2例（被験者識別コード：06-01 及び 06-02），“腎機能障害”及び“血小板数減少”が各1例（被験者識別コード：08-01）であった。因果関係は、“肝機能異常”がそれぞれ「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」、「腎機能障害」が「関連あるかもしれない」、「血小板数減少」が「関連なし」と判断された。程度は中等度の事象が“腎機能障害”及び“血小板数減少”が各1例であり、それ以外はすべて軽度と判断された。

すべて軽度であり、処置なしで消失した。

各事象に関して以下に要約した。

## i) 肝機能異常：被験者識別コード：06-01

被験者識別コード	06-01						
病型	SJS						
性別	男						
年齢	5■歳						
合併症	脊髄症、末梢性ニューロパチー、手根管症候群、胃炎、咽頭炎						
既往歴	肋骨骨折、脊椎靭帯骨化症、外科的脊椎固定						
経過	治験薬投与期 1 日目※ 治験薬投与開始 投与開始後 5 日※ 治験薬投与終了 投与開始後 7 日※ 有害事象発現 投与開始後 38 日※ 転帰確認（消失）						
程度	軽度						
処置	無						
因果関係	関連あるかもしれない						
治験責任医師コメント	特記事項なし						
検査値（AST、ALT）の推移		1 日目	7 日目	10 日目	20 日目	追跡 (23 日目)	追跡 (28 日目)
	AST (U/L)	30	50 (H)	70 (H)	51 (H)	41 (H)	23
	ALT (U/L)	70 (H)	85 (H)	134 (H)	113 (H)	85 (H)	50 (H)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## ii) 肝機能異常：被験者識別コード：06-02

被験者識別コード	06-02						
病型	SJS						
性別	男						
年齢	4歳						
合併症	無						
既往歴	無						
経過	治験薬投与期 1 日目※ 治験薬投与開始 投与開始後 3 日※ 有害事象発現 投与開始後 5 日※ 治験薬投与終了 投与開始後 28 日※ 転帰確認（消失）						
程度	軽度						
処置	無						
因果関係	おそらく関連あり						
治験責任医師コメント	特記事項なし						
検査値（AST、ALT）の推移		1 日目	追跡 (3 日目)	7 日目	10 日目	20 日目	追跡 (28 日目)
	AST (U/L)	29	42 (H)	73 (H)	67 (H)	31	19
	ALT (U/L)	44	53 (H)	120 (H)	144 (H)	67 (H)	47 (H)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 腎機能障害：被験者識別コード：08-01

被験者識別コード	08-01				
病型	TEN				
性別	女				
年齢	6歳				
合併症	腎発育不全、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、便秘、高ナトリウム血症、高血糖、腎機能障害				
既往歴	無				
経過	治験薬投与期 1 日目※ 治験薬投与開始 投与開始後 5 日目※ 治験薬投与終了 投与開始後 6 日目※ 有害事象発現 投与開始後 19 日目※ 転帰確認（消失）				
程度	中等度				
処置	透析				
因果関係	関連あるかもしれない				
治験責任医師コメント	特記事項なし				
検査値（クレアチニン、尿素窒素）の推移		1 日目	7 日目	10 日目	20 日目
	クレアチニン (mg/dL)	1.40 (H)	3.04 (H)	1.88 (H)	1.58 (H)
	尿素窒素 (mg/dL)	48 (H)	104 (H)	53 (H)	96 (H)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 血小板数減少：被験者識別コード：08-01

被験者識別コード	08-01				
病型	TEN				
性別	女				
年齢	6歳				
合併症	腎発育不全、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、便秘、高ナトリウム血症、高血糖、腎機能障害				
既往歴	無				
経過	治験薬投与期 1 日目※ 治験薬投与開始 投与開始後 5 日目※ 治験薬投与終了 投与開始後 6 日目※ 有害事象発現 投与開始後 19 日目※ 転帰確認（消失）				
程度	中等度				
処置	濃厚血小板 輸血 オメプラール注用 20 中止				
因果関係	関連なし（併用薬剤「オメプラール注用 20」によるもの）				
治験責任医師コメント	特記事項なし				
検査値（血小板数）の推移		1 日目	7 日目	10 日目	20 日目
	血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	15.2	7.2 (L)	5.0 (L)	12.0

## 5) 被験者別有害事象の文章による説明

被験者ごとの有害事象に関する一覧表を表 2.7.6.2-27、被験者ごとの副作用に関する一覧表を表 2.7.6.2-28 に示した。

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2-27 有害事象一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	投与開始日	投与終了日	投与期間(日)	発現日	症例報告書記載	基本語(PT)	器官別大分類(SOC)	発現までの期間(日)	程度	処置	転帰	転帰日	転帰までの期間(日)	因果関係	判断理由 <sup>a)</sup>	重篤度	有害事象に関するコメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
NPB-01群	06-01		男	5	20■■■22	20■■■26	5	20■■■8	便秘症	便秘	胃腸障害	7	中等度	有	消失	20■■■18	22	関連なし	6	非重篤		
								20■■■28	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	7	軽度	無	消失	20■■■18	22	関連あるかもしれない		非重篤		
06-02			男	4	20■■■16	20■■■20	5	20■■■18	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	3	軽度	無	消失	20■■■25	8	関連あるかもしれない		非重篤		
								20■■■18	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	3	軽度	無	消失	20■■■15	26	おそらく関連あり		非重篤		
07-01			男	7	20■■■02	20■■■06	5	20■■■05	BNP上昇	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	臨床検査	4	軽度	無	消失	20■■■08	4	関連あるかもしれない		非重篤		
08-01			女	6	20■■■27	20■■■31	5	20■■■19	感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	18	中等度	有	消失	20■■■22	4	関連なし	6	非重篤		
								20■■■28	殿部蜂窩織炎	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	2	軽度	有	消失	20■■■08	12	関連なし	1, 6	非重篤		
								20■■■29	腸管蠕動低下	消化管運動低下	胃腸障害	3	軽度	有	不変	20■■■19	22	関連なし	6	非重篤	入院により、運動低下により蠕動が低下していると考えられる。症状は軽度であり、退院により回復が予想されること、治験薬と因果関係がないため、追跡不要とする。	
								20■■■30	ヘモグロビン値低下	ヘモグロビン減少	臨床検査	4	中等度	有	消失	20■■■06	8	関連なし	1	非重篤		
								20■■■30	血小板低下	血小板数減少	臨床検査	4	中等度	有	消失	20■■■14	16	関連なし	3	非重篤		
								20■■■31	ステロイド性高Na血症の悪化	高ナトリウム血症	代謝および栄養障害	5	中等度	有	消失	20■■■06	7	関連なし	1	非重篤		
								20■■■01	腎機能低下の悪化	腎機能障害	腎および尿路障害	6	中等度	有	消失	20■■■14	14	関連あるかもしれない		非重篤		
								20■■■03	せん妄	譫妄	精神障害	8	軽度	有	不変	20■■■19	17	関連なし	6	非重篤	ICU、入院治療の長期化によるものであり、ICU治療終了後改善が見込める程度の事象であること、治験薬との因果関係も否定的であることから、追跡不要と判断した。	
20■■■03	血圧低下	血圧低下	臨床検査	8	軽度	有	消失	20■■■03	1	関連なし	3	非重篤										
20■■■13	膀胱炎	膀胱炎	感染症および寄生虫症	18	軽度	有	不変	20■■■19	7	関連なし	6	非重篤	原因の明らかな偶発症であり、通常治療で回復が見込める程度の症状であること、因果関係も否定的であるため、追跡不要と判断した。									
09-01			男	5	20■■■27	20■■■31	5	20■■■01	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	6	中等度	有	軽快	20■■■16	16	関連なし	1, 3	重篤	治験薬との因果関係が否定できること、及び本事象は軽快しており、臨床所見等から、今後の悪化はないと考えられるため、治験での追跡は不要と判断した。	
10-01			女	6	20■■■30	20■■■04	5	20■■■06	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	7	軽度	無	不変	20■■■08	34	関連あるかもしれない		非重篤	臨床症状がなく被験者の安全性に問題ないため追跡不要と判断した。軽度の事象であり、処置も必要としておらず、検査結果の推移等から今後の悪化はないと考えられるため、治験での追跡は不要と判断した。	
11-01			男	5	20■■■19	20■■■23	5	20■■■26	難聴	難聴	耳および迷路障害	8	軽度	有	消失	20■■■28	3	関連なし	6	非重篤		
								20■■■28	C-RP増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	10	軽度	無	消失	20■■■05	9	関連あり		非重篤		

MedDRA/J version (15.1)

a) 1：原疾患による事象である、2：合併症による事象である、3：併用薬剤による事象である、4：併用療法による事象である、5：他の有害事象による事象である、6：その他

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-4 を引用)

表 2.7.6.2-28 副作用一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	治験実施医療機関名	性別	年齢(歳)	投与開始日	投与終了日	投与期間(日)	発現日	症例報告書記載	基本語(PT)	器官別大分類(SOC)	発現までの期間(日)	程度	処置	転帰	転帰日	因果関係	重篤度	有害事象に関するコメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由	
NPB-01群	06-01	[Redacted]	男	5	2022-02-22	2022-02-26	5	2022-02-28	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	7	軽度	無	消失	投与開始後28日	関連あるかもしれない	非重篤			
	06-02		男	4	2022-02-16	2022-02-20	5	2022-02-18	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	3	軽度	無	消失	投与開始後10日	関連あるかもしれない	非重篤			
								2022-02-18	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	3	軽度	無	消失	投与開始後28日	おそらく関連あり	非重篤			
	07-01		男	7	2022-02-02	2022-02-06	5	2022-02-05	B N P 上昇	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	臨床検査	臨床検査	4	軽度	無	消失	投与開始後7日	関連あるかもしれない	非重篤		
	08-01		女	6	2022-02-27	2022-03-31	5	2022-03-01	腎機能低下の悪化	腎機能障害	腎および尿路障害	腎および尿路障害	6	中等度	有	消失	投与開始後19日	関連あるかもしれない	非重篤		
	10-01		女	6	2022-02-30	2022-03-04	5	2022-03-06	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	血液およびリンパ系障害	7	軽度	無	不変	投与開始後40日	関連あるかもしれない	非重篤	臨床症状がなく被験者の安全性に問題ないため追跡不要と判断した。軽度の事象であり、処置も必要とせず、検査結果の推移等から今後の悪化はないと考えられるため、治験での追跡は不要と判断した。	
11-01	男	5	2022-02-19	2022-02-23	5	2022-02-28	C R P 増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	臨床検査	10	軽度	無	消失	投与開始後18日	関連あり	非重篤				

MedDRAJ version (15.1)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.2-5 を引用)

※新薬承認情報提供時に置き換え

## (2) 臨床検査値の評価

治験期間中の臨床検査値の一覧表（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）を表 2.7.6.2-29～表 2.7.6.2-31 に、臨床検査異常値（Low/High、以下 L/H と表記）の発現頻度を表 2.7.6.2-32 に示した。臨床検査異常値の発現症例一覧表を表 2.7.6.2-33 に示した。臨床検査値については、治験責任医師又は治験分担医師が異常値と判断した場合、有害事象として取り扱った。

以下の項目で有害事象に伴う臨床検査値の変動がみられた。その他は有害事象に該当する変動はみられなかった。

### 【被験者識別コード：06-01】

AST、ALT：有害事象“肝機能異常”に伴う変動であり、“肝機能異常”の程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

### 【被験者識別コード：06-02】

赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値：有害事象“貧血”に伴う変動

AST、ALT：有害事象“肝機能異常”に伴う変動

どちらも程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

### 【被験者識別コード：08-01】

血色素量：有害事象“ヘモグロビン減少”に伴う変動。

血小板数：有害事象“血小板数減少”に伴う変動。

クレアチニン、尿素窒素：有害事象“腎機能障害”に伴う変動。

ナトリウム、クロール：有害事象“高ナトリウム血症”に伴う変動。

いずれも程度は中等度であるが、処置により治験期間中に改善しており問題ないと考えられた。

白血球数、CRP：有害事象“蜂巣炎”及び“膀胱炎”に伴う変動。

尿潜血：有害事象“膀胱炎”に伴う変動。

どちらも程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

### 【被験者識別コード：10-01】

赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値：有害事象“貧血”に伴う変動であり、“貧血”の程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

### 【被験者識別コード：11-01】

CRP：有害事象“C-反応性蛋白増加”として有害事象と判断されているが、程度は軽度と判断されており、問題ないと考えられた。

表 2.7.6.2-29 臨床検査値一覧表（血液学的検査）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	時期	治験薬投与期からの経過日数	赤血球数		血色素量		ヘマトクリット値		白血球数		白血球分画								血小板数				
				( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	正異	(g/dL)	正異	(%)	正異	( $\mu\text{L}$ )	正異	好中球		リンパ球		単球		好酸球		好塩基球		( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	正異	
												(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異	(%)	正異	
NPB-01群	06-01	治験薬投与期 治験薬投与後観察期	1日目（投与前）	455		14.1		40.7		8900		74.5	H	11.5	L	13	H	0	L	1		27.7		
			7日目	487		14.8		42.5		8500		71.7	H	16.5	L	11.7	H	0.1	L	0	L	30.6		
			10日目	488		15.1		43.4		7600		76.2	H	16.4	L	7.1	H	0.1	L	0.2	L	27.3		
				20日目	452		14		40.4		6300		58.5		32.8		7.3	H	0.9		0.5	L	18.7	
	06-02	治験薬投与期 治験薬投与後観察期	1日目（投与前）	475		15.1		43.7		6700		79.5	H	14	L	2.5	L	1		0.5		26.3		
			7日目	422		13.7	L	39.7	L	9300		53.8		35.8		8.3	H	1.5		0.6		39		
			10日目	422		13.9		39.7	L	8400		48.5		40.2		9.4	H	1.3		0.6		36.6		
				20日目	457		14.5		42.8		7700		77.4	H	22.3	L	2.3	L	0.5	L	0.5	L	26.3	
	07-01	治験薬投与期 治験薬投与後観察期	1日目（投与前）	431		13.2	L	39.2	L	15130	H	86.9	H	6.6	L	6.5		0	L	0	L	10.6	L	
			7日目	406	L	12.6	L	37.2	L	8520		69.4		16.1	L	14.1	H	0.1	L	0.3	L	30.4		
			10日目	421		13.1	L	39	L	6270		58.4		25.7		15	H	0.3	L	0.6		34.1		
				20日目	416		13	L	38.4	L	6900		57.7		19.8	L	18.5	H	3		1		18.9	
08-01	治験薬投与期 治験薬投与後観察期	1日目（投与前）	314	L	9.9	L	30.4	L	5930		85.8	H	10.8	L	3.2	L	0	L	0.2		15.2			
		7日目	227	L	7.2	L	22.1	L	9500	H	93.2	H	5.3	L	1.5	L	0	L	0		7.2	L		
		10日目	258	L	8.2	L	24.1	L	11740	H	90.4	H	7.8	L	0.9	L	0.7	L	0.2		5	L		
			20日目	285	L	9.2	L	26.3	L	17000	H	95	H	2.8	L	1.8	L	0.3	L	0.1		12		
09-01	治験薬投与期 治験薬投与後観察期	1日目（投与前）	427	L	13.8		44.3		7580		90.3	H	6.5	L	1.9	L	0.1		1.2		45.8	H		
		7日目	385	L	12.3	L	39.1	L	9420	H	80.8	H	15.8	L	3.2		0.1		0.1		37.4	H		
		10日目	342	L	11	L	34.2	L	7700		73.3	H	22.2		4.2		0.3		0		37.3	H		
			20日目	384	L	12	L	39.5	L	8150		60.4		34.1		4.3		1		0.2		32		
10-01	治験薬投与期 治験薬投与後観察期	1日目（投与前）	377		11.9		34.8		9300		61.5		21.6		15.4	H	0.9		0.6		34.9			
		7日目	357	L	11.2	L	33.4		7100		61.2		28.5		9.9		0.1		0.3		23.7			
		10日目	332	L	10.5	L	30.9	L	4300		49.4		38.9		10.9		0.5		0.3		18.6			
			20日目	345	L	11	L	32.4	L	5400		87	H	9.4		2.3		1.1		0.2		28.6		
11-01	治験薬投与期 治験薬投与後観察期	1日目（投与前）	391	L	12.1	L	36.7	L	13460	H	60.3		25.2		13.5	H	0.6		0.4		27.5			
		7日目	431		13.5		40.1	L	10820	H	59.6		33.3		6.1		0.4		0.6		30			
		10日目	420	L	13.3	L	38.4	L	15080	H	80.9	H	13.4	L	5.1		0.3		0.3		22.2			
			20日目	449		13.6		43.1		8000		38.7	L	53.9		4.5		2.4		0.5		17.7		

異常値の場合、正異にL又はHを表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.4-1 を引用)



表 2.7.6.2-30 臨床検査値一覧表（血液生化学的検査）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	時期	治験薬投与期からの経過日数	総蛋白		アルブミン		尿素窒素		クレアチニン		AST		ALT		γ-GTP		ALP		LDH		CRP		総ビリルビン		グルコース		ナトリウム		カリウム		クロール		IgG		IgA				
				(g/dL) 正異	(g/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(U/L) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mEq/L) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異	(mg/dL) 正異							
NPB-01群	06-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	6.9	4.3	17	0.62	L	30	70	H	31	196	209	1.28	H	0.5	108	138	3.9	102	809	L	314																
		治験薬投与後観察期	7日目	9	H	3.9	L	20	0.64	L	50	H	85	H	47	189	151	0.03	0.5	97	135	L	4.3	99	L	3617	H													
		10日目	8.3		3.9	L	17	0.6	L	70	H	134	H	48	193	153	0.04	0.6	96	133	L	4.2	98	L	2815	H														
		20日目	6.7	L	3.5	L	16	0.75		51	H	113	H	37	165	137	0.12	0.6	76	141		4.1	105		1714	H														
	06-02	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7.2	4.5	17	0.75		29	44	34	182	346	H	1.58	H	0.5	139	H	139	4.7	102	1191		188															
		治験薬投与後観察期	7日目	7.7	3.4	L	8	0.74		73	H	120	H	33	133	179	0.18	0.5	96	138	4.3	105	3019	H																
10日目		7.4		3.6	L	10	0.72		67	H	144	H	36	134	151	0.1	0.5	96	139	4.3	102	2606	H																	
	20日目	7.9		4.3	L	14	0.75		31		67	H	34	139	135	0.04	0.5	121	H	139	4.6	104	2145	H																
07-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	5.4	L	2.7	L	22	H	1.15	H	46	H	113	H	261	H	540	H	214	H	7.775	H	0.8	127	H	138	3.7	104	890		192									
	治験薬投与後観察期	7日目	7.7		2.9	L	18	0.99		41	H	59	H	147	H	261	219	H	0.367	H	0.9	82	138	4.3	103	3158	H													
	10日目	7.6		3.3	L	23	H	1	38	H	57	H	126	H	236	161	0.165	0.8	73	138	4.1	102	2772	H																
	20日目	7.4		3.4	L	14	1	H	31		34	79	H	224	158	0.942	H	0.5	116	H	139	4.1	105	2164	H															
08-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	4.5	L	2.1	L	48	H	1.4	H	32	H	42	H	34	H	160	211	0.6	H	0.5	79	148	H	3.2	L	108	549	L	138										
	治験薬投与後観察期	7日目	6.8		1.3	L	104	H	3.04	H	21	43	H	91	H	216	271	H	3	H	0.3	157	H	156	H	4.2	117	H	1892	H										
	10日目	5	L	2.3	L	53	H	1.88	H	51	H	41	H	23	197	252	H	0.9	H	0.4	172	H	145	H	4.5	108	1094													
	20日目	4.8	L	1.9	L	96	H	1.58	H	22	74	H	72	H	351	310	H	3	H	0.3	268	H	138	4.7	106	828														
09-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	7.3	2.5	L	23	H	0.55	L	44	H	50	H	145	H	438	H	241	H	14.35	H	1	123	H	152	H	4	111	H	1329		303								
	治験薬投与後観察期	7日目	6.8		2.2	L	6	L	0.56	L	36	30	61	271	204	5.94	H	0.8	94	141	4	102	2728	H																
	10日目	6.3	L	2	L	6	L	0.46	L	27	31	54	273	183	5.06	H	0.5	92	140	3.7	101	2358	H																	
	20日目	6.5		2.8	L	7	0.56	L	27	35	60	296	159	0.23	H	0.6	97	141	5	H	101	1720	H																	
10-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	6.3	L	3.8	L	15	0.74	H	21	54	H	35	H	179	243	H	0.2	H	0.5	64	139	4	102	949.2		155.3													
	治験薬投与後観察期	7日目	8		3.4	L	17	0.78	H	25	37	H	29	149	200	0	0.7	61	137	3.8	100	3159.2	H																	
	10日目	6.9		3.3	L	18	0.79	H	38	H	59	H	31	H	139	204	0.1	0.8	68	136	L	4	101	2370.1	H															
	20日目	7.4		4		11	0.83	H	28	37	H	22	164	274	H	0	0.6	93	135	L	4	99	1819.6	H																
11-01	治験薬投与期	1日目 (投与前)	6.2	L	3.5	L	21.1	H	0.99	42	H	51	H	37	223	205	1.14	H	0.4	137	H	134	L	5.1	H	101	1141		275											
	治験薬投与後観察期	7日目	7.7		3.1	L	25.5	H	0.84	38	55	H	37	204	138	0.08	0.4	82	135	L	4.6	99	3177	H																
	10日目	7.5		3.3	L	27.2	H	0.92	33	50	H	34	220	172	7.28	H	0.5	107	136	L	4.5	102	2657	H																
	20日目	7.3		3.4	L	17.5	0.86	45	H	29	26	211	301	H	0.22	H	0.5	78	138	4.9	105	2096	H																	

異常値の場合、正異にL又はHを表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.4-2 を引用)

表 2.7.6.2-31 臨床検査値一覧表（尿検査）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別 コード	時期	治験薬投与期 からの 経過日数	糖		蛋白		潜血	
				正異		正異		正異	
NPB-01群	06-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		—		—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		—		±	H
	06-02	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		—		—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		—		—	
	07-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		+	H	2+	H
		治験薬投与後観察期	7日目	—		±	H	—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		+	H	+	H
	08-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		2+	H	—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		+	H	3+	H
			10日目	—		2+	H	3+	H
			20日目	4+	H	2+	H	3+	H
	09-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		—	
		治験薬投与後観察期	7日目	—		—		—	
			10日目	—		—		—	
			20日目	—		—		—	
10-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		+	H	
	治験薬投与後観察期	7日目	—		—		2+	H	
		10日目	—		—		+	H	
		20日目	—		—		2+	H	
11-01	治験薬投与期	1日目（投与前）	—		—		2+	H	
	治験薬投与後観察期	7日目	—		—		+	H	
		10日目	—		±	H	2+	H	
		20日目	—		—		±	H	

異常値にHを表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.4-3 を引用)

表 2.7.6.2-32 臨床検査異常 (L/H) の発現頻度

解析対象集団 : FAS

臨床検査項目	NPB-01群		
血液学的検査	赤血球数	5 / 7	(71.4)
	血色素量	6 / 7	(85.7)
	ヘマトクリット値	6 / 7	(85.7)
	白血球数	3 / 7	(42.9)
	好中球	6 / 7	(85.7)
	好酸球	4 / 7	(57.1)
	好塩基球	2 / 7	(28.6)
	リンパ球	6 / 7	(85.7)
	単球	4 / 7	(57.1)
	血小板数	2 / 7	(28.6)
血液生化学的検査	総蛋白	3 / 7	(42.9)
	アルブミン	7 / 7	(100.0)
	尿素窒素	4 / 7	(57.1)
	クレアチニン	5 / 7	(71.4)
	AST	6 / 7	(85.7)
	ALT	6 / 7	(85.7)
	γ-GTP	3 / 7	(42.9)
	ALP	0 / 7	(0.0)
	LDH	4 / 7	(57.1)
	CRP	4 / 7	(57.1)
	総ビリルビン	0 / 7	(0.0)
	グルコース	3 / 7	(42.9)
	ナトリウム	4 / 7	(57.1)
	カリウム	1 / 7	(14.3)
	クロール	2 / 7	(28.6)
IgG	7 / 7	(100.0)	
尿検査	糖 (定性)	1 / 7	(14.3)
	蛋白 (定性)	3 / 7	(42.9)
	潜血 (定性)	5 / 7	(71.4)

異常値発現症例数 / 検査症例数 (異常値発現率%)

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 14.3-2 を引用)

表 2.7.6.2-33 臨床検査異常値の発現症例一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別 コード	項目	有害事象 フラグ <sup>a)</sup>	治験薬投与期		治験薬投与後観察期					
				1日目	正異	7日目	正異	10日目	正異	20日目	正異
NPB-01群	06-01	好中球		74.5	H	71.7	H	76.2	H	58.5	
		好酸球		0	L	0.1	L	0.1	L	0.9	
		好塩基球		1		0	L	0.2	L	0.5	
		リンパ球		11.5	L	16.5	L	16.4	L	32.8	
		単球		13	H	11.7	H	7.1	H	7.3	H
		総蛋白		6.9		9	H	8.3		6.7	L
		アルブミン		4.3		3.9	L	3.9	L	3.5	L
		クレアチニン		0.62	L	0.64	L	0.6	L	0.75	
		AST	○	30		50	H	70	H	51	H
		ALT	○	70	H	85	H	134	H	113	H
		CRP		1.28	H	0.03		0.04		0.12	
		ナトリウム		138		135	L	133	L	141	
		クロール		102		99	L	98	L	105	
		IgG		809	L	3617	H	2815	H	1714	H
	潜血（定性）		—		—		—		±	H	
	06-02	血色素量（Hb）	○	15.1		13.7	L	13.9		14.5	
		ヘマトクリット値（Ht）	○	43.7		39.7	L	39.7	L	42.8	
		好中球		79.5	H	53.8		48.5		77.4	H
		好酸球		1		1.5		1.3		0.5	L
		リンパ球		14	L	35.8		40.2		22.3	L
単球			2.5	L	8.3	H	9.4	H	2.3	L	
アルブミン			4.5		3.4	L	3.6	L	4.3		
AST		○	29		73	H	67	H	31		
ALT		○	44		120	H	144	H	67	H	
LDH			346	H	179		151		135		
CRP		1.58	H	0.18		0.1		0.04			
グルコース		139	H	96		96		121	H		
IgG		1191		3019	H	2606	H	2145	H		

異常値の場合、正異にL又はHを表示

a) 有害事象と判定された事象に○を表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-9 を引用)

表 2.7.6.2-33 臨床検査異常値の発現症例一覧表（続き）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	項目	有害事象 フラグ <sup>a)</sup>	治験薬投与期		治験薬投与後観察期							
				1日目	正異	7日目	正異	10日目	正異	20日目	正異		
NPB-01群	07-01	赤血球数 (RBC)		431		406	L	421		416			
		血色素量 (Hb)		13.2	L	12.6	L	13.1	L	13	L		
		ヘマトクリット値 (Ht)		39.2	L	37.2	L	39	L	38.4	L		
		白血球数 (WBC)		15130	H	8520		6270		6900			
		好中球		86.9	H	69.4		58.4		57.7			
		好酸球		0	L	0.1	L	0.3	L	3			
		好塩基球		0	L	0.3	L	0.6		1			
		リンパ球		6.6	L	16.1	L	25.7		19.8	L		
		単球		6.5		14.1	H	15	H	18.5	H		
		血小板数		10.6	L	30.4		34.1		18.9			
		総蛋白		5.4	L	7.7		7.6		7.4			
		アルブミン		2.7	L	2.9	L	3.3	L	3.4	L		
		尿素窒素		22	H	18		23	H	14			
		クレアチニン		1.15	H	0.99		1		1.1	H		
		AST		46	H	41	H	38	H	31			
		ALT		113	H	59	H	57	H	34			
		γ-GTP		261	H	147	H	126	H	79	H		
		ALP		540	H	261		236		224			
		LDH		214	H	219	H	161		158			
		CRP		7.775	H	0.367	H	0.165		0.942	H		
		グルコース		127	H	82		73		116	H		
		IgG		890		3158	H	2772	H	2164	H		
		蛋白 (定性)		+	H	±	H	-		+	H		
		潜血 (定性)		2+	H	-		-		+	H		
			08-01	赤血球数 (RBC)		314	L	227	L	258	L	285	L
				血色素量 (Hb)	○	9.9	L	7.2	L	8.2	L	9.2	L
				ヘマトクリット値 (Ht)		30.4	L	22.1	L	24.1	L	26.3	L
				白血球数 (WBC)	○	5930		9500	H	11740	H	17000	H
好中球				85.8	H	93.2	H	90.4	H	95	H		
好酸球				0	L	0	L	0.7	L	0.3	L		
リンパ球				10.8	L	5.3	L	7.8	L	2.8	L		
単球				3.2	L	1.5	L	0.9	L	1.8	L		
血小板数	○			15.2		7.2	L	5	L	12			
総蛋白				4.5	L	6.8		5	L	4.8	L		
アルブミン				2.1	L	1.3	L	2.3	L	1.9	L		
尿素窒素	○			48	H	104	H	53	H	96	H		
クレアチニン	○			1.4	H	3.04	H	1.88	H	1.58	H		
AST				32	H	21		51	H	22			
ALT				42	H	43	H	41	H	74	H		
γ-GTP				34	H	91	H	23		72	H		
LDH				211		271	H	252	H	310	H		
CRP	○			0.6	H	3	H	0.9	H	3	H		
グルコース				79		157	H	172	H	268	H		
ナトリウム	○			148	H	156	H	145	H	138			
カリウム				3.2	L	4.2		4.5		4.7			
クロール	○			108		117	H	108		106			
IgG				549	L	1892	H	1094		828			
糖 (定性)				-		-		-		4+	H		
蛋白 (定性)				2+	H	+	H	2+	H	2+	H		
潜血 (定性)	○			-		3+	H	3+	H	3+	H		

異常値の場合、正異にL又はHを表示

a) 有害事象と判定された事象に○を表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-9 を引用)

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2-33 臨床検査異常値の発現症例一覧表（続き）

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別コード	項目	有害事象フラグ <sup>a)</sup>	治験薬投与期		治験薬投与後観察期					
				1日目	正異	7日目	正異	10日目	正異	20日目	正異
NPB-01群	09-01	赤血球数 (RBC)		427	L	385	L	342	L	384	L
		血色素量 (Hb)		13.8		12.3	L	11	L	12	L
		ヘマトクリット値 (Ht)		44.3		39.1	L	34.2	L	39.5	L
		白血球数 (WBC)		7580		9420	H	7700		8150	
		好中球		90.3	H	80.8	H	73.3	H	60.4	
		リンパ球		6.5	L	15.8	L	22.2		34.1	
		単球		1.9	L	3.2		4.2		4.3	
		血小板数		45.8	H	37.4	H	37.3	H	32	
		総蛋白		7.3		6.8		6.3	L	6.5	
		アルブミン		2.5	L	2.2	L	2	L	2.8	L
		尿素窒素		23	H	6	L	6	L	7	
		クレアチニン		0.55	L	0.56	L	0.46	L	0.56	L
		AST		44	H	36		27		27	
		ALT		50	H	30		31		35	
		γ-GTP		145	H	61		54		60	
		ALP		438	H	271		273		296	
		LDH		241	H	204		183		159	
		CRP		14.35	H	5.94	H	5.06	H	0.23	H
		グルコース		123	H	94		92		97	
		ナトリウム		152	H	141		140		141	
		カリウム		4		4		3.7		5	H
クロール		111	H	102		101		101			
IgG		1329		2728	H	2358	H	1720	H		
	10-01	赤血球数 (RBC)	○	377		357	L	332	L	345	L
		血色素量 (Hb)	○	11.9		11.2	L	10.5	L	11	L
		ヘマトクリット値 (Ht)	○	34.8		33.4		30.9	L	32.4	L
		好中球		61.5		61.2		49.4		87	H
		単球		15.4	H	9.9		10.9		2.3	
		総蛋白		6.3	L	8		6.9		7.4	
		アルブミン		3.8	L	3.4	L	3.3	L	4	
		クレアチニン		0.74	H	0.78	H	0.79	H	0.83	H
		AST		21		25		38	H	28	
		ALT		54	H	37	H	59	H	37	H
		γ-GTP		35	H	29		31	H	22	
		LDH		243	H	200		204		274	H
		CRP		0.2	H	0		0.1		0	
		ナトリウム		139		137		136	L	135	L
		IgG		949.2		3159.2	H	2370.1	H	1819.6	H
潜血 (定性)		+	H	2+	H	+	H	2+	H		
	11-01	赤血球数 (RBC)		391	L	431		420	L	449	
		血色素量 (Hb)		12.1	L	13.5		13.3	L	13.6	
		ヘマトクリット値 (Ht)		36.7	L	40.1	L	38.4	L	43.1	
		白血球数 (WBC)		13460	H	10820	H	15080	H	8000	
		好中球		60.3		59.6		80.9	H	38.7	L
		リンパ球		25.2		33.3		13.4	L	53.9	
		単球		13.5	H	6.1		5.1		4.5	
		総蛋白		6.2	L	7.7		7.5		7.3	
		アルブミン		3.5	L	3.1	L	3.3	L	3.4	L
		尿素窒素		21.1	H	25.5	H	27.2	H	17.5	
		AST		42	H	38		33		45	H
		ALT		51	H	55	H	50	H	29	
		LDH		205		138		172		301	H
		CRP	○	1.14	H	0.08		7.28	H	0.22	H
		グルコース		137	H	82		107		78	
ナトリウム		134	L	135	L	136	L	138			
カリウム		5.1	H	4.6		4.5		4.9			
IgG		1141		3177	H	2657	H	2096	H		
蛋白 (定性)		-		-		±	H	-			
潜血 (定性)		2+	H	+	H	2+	H	±	H		

異常値の場合、正異にL又はHを表示  
a) 有害事象と判定された事象に○を表示

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 16.2-9 を引用)

(3) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの一覧表を表 2.7.6.2-34 に示した。

1) 収縮期血圧/拡張期血圧

被験者識別コード：08-01 において、有害事象“血圧低下”が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されており、軽度の事象であった。その他は各被験者とも治験薬投与後に、有害事象に該当する変動はなく、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）と比較して大きな変動はなかった。

2) 脈拍

各被験者とも治験薬投与後に、有害事象に該当する変動はなく、治験薬投与期 1 日目（治験薬投与前）と比較して大きな変動はなかった。

3) 体温

被験者識別コード：07-01 で有害事象“鼻咽頭炎”に伴う体温の変動、被験者識別コード：08-01 で有害事象“蜂巣炎”に伴う体温の変動、被験者識別コード：09-01 で有害事象“肺炎”に伴う体温の変動がみられたが、それ以外は有害事象に該当するほどの変動はなかった。

表 2.7.6.2-34 バイタルサイン一覧表

解析対象集団：FAS

投与群	被験者識別 コード	治験実施医療機関名	性別	年齢 (歳)	時期	治験薬投与期 からの 経過日数	血圧 (収縮期)		血圧 (拡張期)		脈拍数		体温		
							(mmHg)	変化量	(mmHg)	変化量	(回/分)	変化量	(℃)	変化量	
NPB-01群	06-01	[REDACTED]	男	5	治験薬投与期	1日目 (投与前)	150		74		66		35.4		
						4日目 (投与前)	110	-40	71	-3	54	-12	36.6	1.2	
						治験薬投与後観察期	7日目	122	-28	74	0	57	-9	36.1	0.7
							10日目	110	-40	76	2	60	-6	36.5	1.1
	20日目		118	-32	56	-18	66	0	36.2	0.8					
	06-02		男	4	治験薬投与期	1日目 (投与前)	123		62		78		35.8		
						4日目 (投与前)	110	-13	56	-6	66	-12	35.6	-0.2	
						治験薬投与後観察期	7日目	107	-16	69	7	65	-13	37.2	1.4
							10日目	97	-26	60	-2	63	-15	36.6	0.8
	20日目		123	0	67	5	74	-4	36.7	0.9					
	07-01		男	7	治験薬投与期	1日目 (投与前)	120		72		75		36.4		
						4日目 (投与前)	104	-16	68	-4	78	3	36.2	-0.2	
治験薬投与後観察期		7日目				114	-6	64	-8	82	7	36.6	0.2		
		10日目				114	-6	62	-10	62	-13	36.3	-0.1		
20日目	134	14	94	22	95	20	37	0.6							
08-01	女	6	治験薬投与期	1日目 (投与前)	143		61		84		36.8				
				4日目 (投与前)	145	2	56	-5	104	20	37.4	0.6			
				治験薬投与後観察期	7日目	121	-22	56	-5	110	26	36.7	-0.1		
					10日目	184	41	94	33	91	7	36.5	-0.3		
20日目	172	29	95	34	111	27	36.7	-0.1							
09-01	男	5	治験薬投与期	1日目 (投与前)	127		82		100		36.6				
				4日目 (投与前)	93	-34	56	-26	90	-10	36.6	0.0			
				治験薬投与後観察期	7日目	120	-7	68	-14	95	-5	37.7	1.1		
					10日目	108	-19	66	-16	92	-8	36.3	-0.3		
20日目	101	-26	70	-12	96	-4	37	0.4							
10-01	女	6	治験薬投与期	1日目 (投与前)	142		80		76		36				
				4日目 (投与前)	126	-16	68	-12	78	2	36.8	0.8			
				治験薬投与後観察期	7日目	126	-16	68	-12	78	2	36.3	0.3		
					10日目	132	-10	70	-10	72	-4	36	0.0		
20日目	134	-8	80	0	87	11	36.6	0.6							
11-01	男	5	治験薬投与期	1日目 (投与前)	109		68		75		37.2				
				4日目 (投与前)	122	13	78	10	88	13	37.3	0.1			
				治験薬投与後観察期	7日目	112	3	73	5	80	5	36.9	-0.3		
					10日目	97	-12	68	0	85	10	36.9	-0.3		
20日目	96	-13	69	1	73	-2	36.7	-0.5							

(NPB-01-07/C-01 総括報告書 表 12.5-1 を引用)



### 2.7.6.2.3 結論

ステロイド全身療法により効果不十分であった SJS 及び TEN 患者を対象とした NPB-01 の 400 mg/kg/日・5 日間連日静脈内点滴投与は、病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積の早期の改善効果を認め、有効な治療法であると考えられた。安全性については重篤な副作用は発現しておらず、既承認効能の対象患者に対する安全性と違いはなく、新たに懸念すべき問題はないものと考えた。