

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

- [販 売 名] ①グロベニンーI10%静注 5 g/50mL、同10%静注10g/100mL、
同10%静注20g/200mL
②献血グロベニンーI10%静注2.5g/25mL、同10%静注 5
g/50mL、同10%静注10g/100mL
- [一 般 名] ①pH4 処理酸性人免疫グロブリン
②ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- [申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] ①令和 7 年10月29日
②令和 8 年 4 月10日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 10 年とされた。

審査報告書

令和 8 年 5 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①グロベニンーI10% 静注 5 g/50 mL、②同 10% 静注 10 g/100 mL、③同 10% 静注 20 g/200 mL
④献血グロベニンーI10% 静注 2.5 g/25 mL、⑤同 10% 静注 5 g/50 mL、⑥同 10% 静注 10 g/100 mL
- [一 般 名] ①～③：pH4 処理酸性人免疫グロブリン
④～⑥：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] ①～③：令和 7 年 10 月 29 日
④～⑥：令和 8 年 4 月 10 日¹⁾
- [剤形・含量] ①～③：1 瓶中に人免疫グロブリン G を 5 g、10 g 又は 20 g を含有する注射剤
④～⑥：1 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 を 2.5 g、5 g 又は 10 g を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号（R7 薬）第 710 号及び（R7 薬）第 711 号、令和 7 年 8 月 29 日付け医薬薬審発 0829 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の自己免疫性脳炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] ①～⑥

1. 無又は低ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用

1) 令和 7 年 10 月 29 日に新効能及び剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請されていたが、「献血グロベニンーI10% 静注 2.5 g/25 mL 他」が令和 8 年 2 月に承認されたことから、申請区分を新効能に係る医薬品として再申請された。

3. 免疫性血小板減少症（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）
4. 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）
5. 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
6. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
7. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
8. 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（ステロイド剤の効果不十分な場合）
9. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
11. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
12. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
13. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
14. 自己免疫性脳炎

（下線部追加）

〔用法及び用量〕 ①～⑥

本剤は、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

1. 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（2～6 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。
2. 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 2,500～5,000 mg（25～50 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（1～1.5 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。
3. 免疫性血小板減少症：通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg（2～4 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。
4. 川崎病の急性期：通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200 mg（2 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg（20 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。
5. 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（4 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。
6. 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）の運動機能低下の進行抑制：通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。
7. 天疱瘡：通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 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。

8. 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：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
9. 水疱性類天疱瘡：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
10. ギラン・バレー症候群：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
11. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：人免疫グロブリン G として初回は 300 mg (3 mL) /kg 体重、2 回目以降は 200 mg (2 mL) /kg 体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4 週間とする。
12. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善：通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。
13. 全身型重症筋無力症：通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。
14. 自己免疫性脳炎：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

(下線部追加)

審査報告(1)

令和8年4月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①グロベニン-I10%静注 5 g/50 mL、②同 10%静注 10 g/100 mL、③同 10%静注 20 g/200 mL
④献血グロベニン-I10%静注 2.5 g/25 mL、⑤同 10%静注 5 g/50 mL、⑥同 10%静注 10 g/100 mL
- [一般名] ①～③：pH4 処理酸性人免疫グロブリン
④～⑥：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和7年10月29日
- [剤形・含量] ①～③：1 瓶中に人免疫グロブリン G を 5 g、10 g 又は 20 g を含有する注射剤
④～⑥：1 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 を 2.5 g、5 g 又は 10 g を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ①～⑥

1. 無又は低ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 免疫性血小板減少症（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）
4. 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）
5. 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
6. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
7. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
8. 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（ステロイド剤の効果不十分な場合）
9. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
11. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
12. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
13. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に

限る)

14. 自己免疫性脳炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] ①～⑥

本剤は、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

1. 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 (2～6 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。
2. 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 2,500～5,000 mg (25～50 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 (1～1.5 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。
3. 免疫性血小板減少症：通常、1日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg (2～4 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。
4. 川崎病の急性期：通常、1日に人免疫グロブリン G として 200 mg (2 mL) /kg 体重を 5日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg (20 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。
5. 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 (4 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。
6. 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）の運動機能低下の進行抑制：通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg (10 mL) /kg 体重を 1日」又は「500 mg (5 mL) /kg 体重を 2日間連日」を 3週間隔で点滴静注する。
7. 天疱瘡：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 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。
8. 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：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5日間連日点滴静注する。
9. 水疱性類天疱瘡：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5日間連日点滴静注する。
10. ギラン・バレー症候群：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5日間連日点滴静注する。
11. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：人免疫グロブリン G として初回は 300 mg (3 mL) /kg 体重、2回目以降は 200 mg (2 mL) /kg 体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4週間とする。
12. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善：通常、成人には 1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5日間点滴静注する。
13. 全身型重症筋無力症：通常、成人には 1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5日間点滴静注する。
14. 自己免疫性脳炎：通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5日間連日点滴静注する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

自己免疫性脳炎は、自己免疫機序によって生じる急性又は亜急性の脳の炎症性疾患である。初発症状は、興奮・健忘・妄想等の様々な精神症状が発現し、その後痙攣、意識障害、四肢麻痺等の重篤な神経症状を呈する。

自己免疫性脳炎の治療は、海外では、第一選択としてステロイドパルス療法、IVIG療法及び血漿交換療法が、第二選択としてリツキシマブ（遺伝子組換え）やシクロホスファミドが推奨されている（Lancet Neurol 2013; 12: 157-65 等）。本邦では、2013年10月～2016年9月に実施された全国疫学調査において、自己免疫性脳炎患者の初回治療では、ステロイドパルス療法が92.3%、IVIG療法が6.2%で実施されていたことが確認されている（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に関する研究班 自己免疫性脳炎の全国調査（2次調査結果）」）が、自己免疫性脳炎を効能又は効果として承認されているIVIG製剤はない。

「献血グロベニン-I 静注用 500 mg 他」（一般名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）はIVIG製剤の1つであり、本邦において、1984年10月に「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」の効能又は効果で製造販売承認を取得した後、「免疫性血小板減少症（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）」等、これまでに計13の効能又は効果で承認されている。また、「献血グロベニン-I 静注用 500 mg 他」の剤形追加として、2025年7月に「グロベニン-I10% 静注 5 g/50 mL 他」（一般名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン）、2026年2月に「献血グロベニン-I10% 静注 2.5 g/25 mL 他」（一般名：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）が承認されている。

今般、申請者は、「献血グロベニン-I 静注用 500 mg 他」を用いて、自己免疫性脳炎患者を対象とした国内臨床試験を実施し、安全性及び有効性が確認されたとし、「グロベニン-I10% 静注 5 g/50 mL 他」及び「献血グロベニン-I10% 静注 2.5 g/25 mL 他」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、「グロベニン-I10% 静注 5 g/50 mL 他」は2005年4月に米国で承認されて以降、2026年3月現在、60以上の国又は地域で承認されているが、自己免疫性脳炎の効能・効果で承認されている国又は地域はない。また、「献血グロベニン-I10% 静注 2.5 g/25 mL 他」は、2026年3月現在、承認されている国又は地域はない。

なお、「グロベニン-I10% 静注 5 g/50 mL 他」及び「献血グロベニン-I10% 静注 2.5 g/25 mL 他」は、いずれも「自己免疫性脳炎」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R7薬）第710号及び（R7薬）第711号、令和7年8月29日付け医薬薬審発0829第1号）。

以下、本審査報告書では、臨床試験に用いた「献血グロベニン-I 静注用 500 mg 他」、申請された「グロベニン-I10% 静注 5 g/50 mL 他」及び「献血グロベニン-I10% 静注 2.5 g/25 mL 他」を合わせて「本剤」と記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、自己免疫性脳炎における動物モデルが確立されておらず、実臨

床でヒト免疫グロブリン製剤が自己免疫性脳炎の治療に使用されている実態を踏まえ、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表1に示す臨床試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NPB-01-19/C-01 5.3.5.1-1 (jRCT2061210070)	III	自己免疫性脳炎患者	40	本剤群 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg/日を1日1回5日間連日で点滴静注 対照群 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾン相当量として 30 mg/kg (最大1g/日)を1日1回5日間連日で点滴静注	有効性 安全性

7.1 国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPB-01-19/C-01 試験<2022年3月~2024年8月>)

15歳以上の自己免疫性脳炎患者(目標症例数40例、各群20例²⁾)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が36施設で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング期に自己免疫性脳炎の Possible と診断後、前治療期8日目に自己免疫辺縁系脳炎の Definite の診断基準、MRI所見において脱髄が認められる(Probableの自己免疫性脳炎)、抗NMDAR脳炎の Probable の診断基準、Bickerstaff型脳幹脳炎の Probable の診断基準、橋本脳症の診断基準又は自己抗体陰性であるが Probable となる自己免疫性脳炎の診断基準のいずれかを満たすこととされ、スクリーニング期及び前治療期8日目の CASE スコア³⁾が5~22のステロイドパルス療法で効果不

2) 実施可能性を考慮し、目標症例数として40例(各群20例)の被験者を登録することとした。なお、全体集団の目標症例数を40例(各群20例)と設定した場合、主要評価項目の主要解析の解析対象集団である自己抗体陽性集団の症例数は、全体集団の55%であると仮定し、22例(各群11例)と算出された。当該解析対象集団において、主要評価項目である後観察期4週時におけるCASEスコアがベースライン時(前治療期8日目)から40%以上改善した被験者の割合の期待値として、本剤群を53.2%、対照群を20~40%と仮定した場合、本剤群の達成割合の点推定値が対照群を上回る確率は、シミュレーション上、66.3~92.9%であった。

3) 自己免疫性脳炎の症状を評価するスコアであり(Ann Neurol 2019; 85: 352-8)、9つの症状(てんかん発作、記憶機能障害、精神症状(妄想、幻覚、脱抑制、攻撃性)、意識、言語障害、ジスキネジア/ジストニア、歩行障害・運動失調、脳幹機能障害及び脱力(四肢の平均筋力スコア)について、それぞれ0~3の4段階で医師が評価する指標。

十分⁴⁾の患者とされた。なお、診断基準は、公表文献（Lancet Neurol 2016; 15: 391-404）に基づき、医学専門家に意見聴取の上、一部改変したものをを用いた。

試験の概略を図1に示す。本試験では、前治療期、投与期及び後観察期が設定され、治験薬投与による有効性及び安全性の評価は投与期及び後観察期に行われた。同意取得時から後観察期終了までは、他の免疫療法（副腎皮質ステロイド剤、血漿交換療法、免疫抑制剤）の併用及び腫瘍が随伴している場合の腫瘍切除術は禁止されたが、後観察期4週時終了以降は治験担当医師の判断によりこれらの薬剤の使用又は治療は可能とされた。

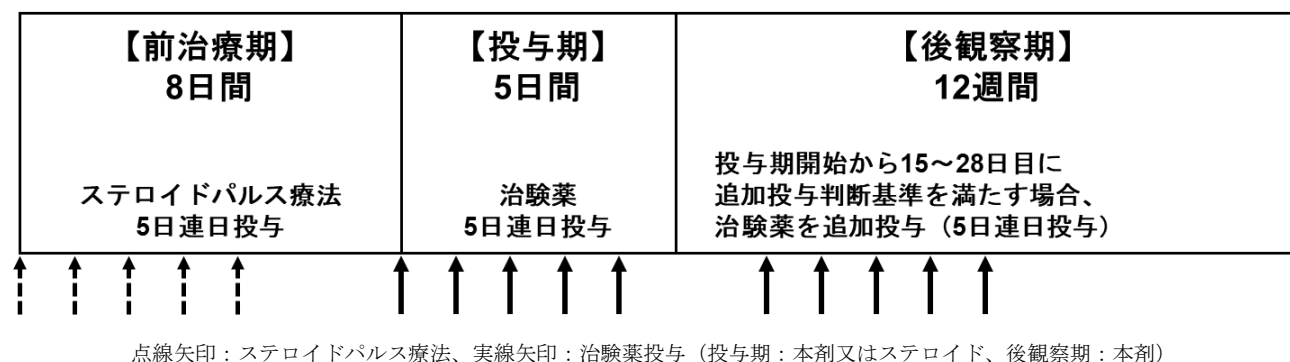


図1 試験の概略

前治療期のステロイドパルス療法は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロン相当量として30 mg/kg（最大1 g/日）を1日1回5日間連日点滴静注することとされた。投与期の本剤の用法・用量は1日1回400 mg（8 mL）/kg/日を5日間連日で点滴静注することとされ、対照群のステロイドパルス療法は前治療期と同一とされた。後観察期の15~28日目に、治験担当医師の判断により、本剤を投与期と同一の用法・用量で追加投与することが可能とされた。なお、投与速度は添付文書で注意喚起されている投与速度⁵⁾に準じることとされた。

前治療期に組み入れられた69例がステロイドパルス療法を受け、投与期移行前の二次登録時に不適格となった29例を除く40例⁶⁾が投与期に移行した。被験者を本剤群又は対照群に1:1の比で無作為⁷⁾に割り付けた後、二重盲検下の投与期で治験薬が投与された40例（本剤群20例、対照群20例、以下同順）がFull Analysis Set（FAS）及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。なお、FASのうち、抗体陽性⁸⁾であった10例（7例、3例）が主要有効性解析対象集団とされた。投与期中止例はいなかった。なお、14例（7例、7例）が後観察期で本剤の追加投与を受けた。

4) 前治療期8日目の評価時点にて以下の基準をいずれも満たす場合、効果不十分と判断された。

- ・スクリーニング期と比較してCASEスコアが悪化、不変又は10%未満の改善
- ・治験担当医師が追加のIVIG療法又はステロイドパルス療法の実施が必要と判断

5) 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。ただし、0.06 mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

6) 二次登録時点での診断内容は、自己免疫性辺縁系脳炎のDefiniteの診断基準を満たした18例（本剤群11例、対照群7例、以下同順）、MRI所見において脱髄が認められた（Probableの自己免疫性脳炎）3例（1例、2例）、抗NMDAR脳炎のProbableの診断基準を満たした8例（5例、3例）、Bickerstaff型脳幹脳炎のProbableの診断基準を満たした3例（1例、2例）、橋本脳症の診断基準を満たした2例（0例、2例）及び自己抗体陰性であるがProbableとなる自己免疫性脳炎の診断基準を満たした6例（2例、4例）であった。

7) スクリーニング時のCASEスコア（5-9点/10-16点/17-22点）を因子とした最小化法（割付確率90%）による割付けを実施。

8) 本試験では血清及び髄液を用いてNMDAR、AMPA、GABA_BR、LGII、Caspr2、MOG及びDPPXが測定され、いずれかの抗体が陽性であった被験者。

有効性について、主要評価項目である「後観察期 4 週時における CASE スコアがベースライン時（前治療期 8 日目）から 40%以上⁹⁾改善した被験者の割合」は表 2 のとおりであった。

表 2 後観察期 4 週時における CASE スコアがベースライン時（前治療期 8 日目）から 40%以上改善した被験者の割合

	本剤群	対照群	群間差
抗体陽性の被験者（主要有効性解析対象集団）			
割合 [95%CI] ^{a)}	57.1 (4/7 例) [18.4, 90.1]	0 (0/3 例) [0, 70.8]	57.1 [-22.9, 90.6]
抗体陽性及び陰性の被験者（FAS）			
割合 [95%CI] ^{a)}	50.0 (10/20 例) [27.2, 72.8]	25.0 (5/20 例) [8.7, 49.1]	25.0 [-5.9, 52.9]

割合（%）（40%以上改善した被験者数／評価例数）

後観察期 4 週より前に追加投与を実施した被験者及び中止基準に該当した被験者、並びに前治療期 8 日目又は後観察期 4 週時の CASE スコアの全部又は一部が欠測した被験者は non-responder の取扱いとした。

a) Clopper-Pearson 正確法による信頼区間

投与期の安全性について、全有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 3 全有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（投与期、安全性解析対象集団）

	本剤群 (20 例)	対照群 (20 例)
全有害事象	7 (35.0)	12 (60.0)
死亡	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (5.0)	0
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	1 (5.0)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象		
高血糖	0	2 (10.0)

発現例数（発現割合（%））

投与期における死亡は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群 1 例（腎盂腎炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（腎盂腎炎）及び対照群 1 例（潮紅）に認められ、本剤群の腎盂腎炎は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

後観察期の安全性について、全有害事象及び本剤が追加投与された被験者で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 4 のとおりであった。

9) 医学専門家による実臨床の患者の CASE スコアを用いた評価シミュレーションを行い、臨床的意義のある改善があると医師が判断した症例では CASE スコアの 40.9%以上の改善が認められ、臨床的意義のある改善がないと医師が判断した症例では CASE スコアは最大 22.2%の改善にとどまった。当該結果から、CASE スコアが 40%改善することは臨床的意義が大きいと考えられたことから設定された。

表4 全有害事象及び本剤が追加投与された被験者で2例以上に認められた有害事象の発現状況（後観察期、安全性解析対象集団）

投与群 ^{a)}	後観察期に本剤の追加投与あり			後観察期に本剤の追加投与なし		
	全体 (14例)	本剤群/ 本剤追加投与例 (7例)	対照群/ 本剤追加投与例 (7例)	全体 (26例)	本剤群/ 本剤追加なし (13例)	対照群/ 本剤追加なし (13例)
全有害事象	14 (100)	7 (100)	7 (100)	20 (76.9)	10 (76.9)	10 (76.9)
死亡	1 (7.1)	0	1 (14.3)	0	0	0
死亡以外の 重篤な有害事象	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (19.2)	2 (15.4)	3 (23.1)
投与中止に至った 有害事象	0	0	0	0	0	0
本剤が追加投与された被験者で2例以上に認められた有害事象						
深部静脈血栓症	3 (21.4)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (3.8)	1 (7.7)	0
発疹	3 (21.4)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
頭痛	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
肝機能異常	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (3.8)	1 (7.7)	0
尿路感染	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (3.8)	0	1 (7.7)
便秘	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
筋肉痛	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
発熱	2 (14.3)	0	2 (28.6)	1 (3.8)	1 (7.7)	0
口唇潰瘍	2 (14.3)	0	2 (28.6)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) 投与期の群/後観察期における本剤追加投与の有無

後観察期における死亡は、本剤が追加投与された1例（急性心不全¹⁰⁾）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、本剤が追加投与された被験者2例（菌血症、ブドウ球菌性菌血症、各1例）及び本剤が追加投与されなかった被験者5例（自己免疫性脳炎3例、出血性胃潰瘍、真菌感染・結腸癌、各1例）に認められ、出血性胃潰瘍は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び有効性等の評価方針について

申請者は、本剤の自己免疫性脳炎に係る臨床データパッケージ及び有効性等の評価方針について、以下のように説明した。

自己免疫性脳炎の多くは、急性・亜急性の経過で様々な精神症状を生じ、その後重篤な神経症状を呈する。完全な回復には長期間を要し、後遺症が残りやすく死亡に至る場合もある。IVIGは、海外では第一選択又は第二選択における治療選択肢の一つとして、自己抗体の有無又は種類を問わず推奨されており、本邦においても全国疫学調査において自己免疫性脳炎の治療にIVIGが用いられている臨床実態が確認されていることから、自己免疫性脳炎に対するIVIGの有用性が期待できると考え、自己免疫性脳炎患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相試験を実施した。

当該試験を実施するに当たって、自己免疫性脳炎の治療に係るIVIGの使用実態を把握する目的で国内使用実態調査を実施し、調査結果、実施可能性等を考慮して試験を計画した。国内使用実態調査の結果、IVIGは最初の免疫療法及び次に実施する免疫療法でも使用されていることが確認されたが、自己免疫性脳炎は早期の治療介入が重要であり、自己免疫性脳炎のPossibleと診断された段階で治験薬投与が

10) 91歳女性。高血圧、糖尿病等の既往歴を有し、投与期では対照群（ステロイドパルス療法）に割り付けられた。投与期のステロイドパルス療法後、後観察期の追加投与前の検査において、心不全徴候及び菌血症が認められた。喘鳴が認められたため胸部X線を実施したところ、うっ血傾向が認められたが、酸素化が保たれ発熱も認められなかったことから本剤の追加投与が行われた。追加投与中に喘鳴の増強が認められ身体所見が増悪したことから追加投与が中止された。同日急性心不全が発現し、追加投与から16日後に急性心不全により死亡した。治験担当医師により、急性心不全の増悪は本剤と因果関係ありと判断された。

必要であること、国内使用実態調査において、初回治療にステロイドパルスが行われた患者が多いことが確認されたこと等を踏まえ、1 クール目のステロイドパルス療法後、追加治療が必要と判断され、かつ、自己免疫性辺縁系脳炎の Definite の診断基準、MRI 所見において脱髄が認められる (Probable の自己免疫性脳炎)、抗 NMDAR 脳炎の Probable の診断基準、Bickerstaff 型脳幹脳炎の Probable の診断基準、橋本脳症の診断基準又は自己抗体陰性であるが Probable となる自己免疫性脳炎の診断基準のいずれかを満たした患者を対象に本剤を投与することとした。本剤の有効性を評価するために、ステロイドパルス療法を対照とする二重盲検並行群間比較試験として計画、実施した。主要評価項目で用いた CASE スコアは、自己免疫性脳炎に多くみられる 9 つの症状を複合的に評価するものであり³⁾、抗体や症状の種類にかかわらず、総合的に短期間の治療効果を評価可能である。その上で、副次評価項目に mRS¹¹⁾及び GCS¹²⁾を設定し、総合的に評価することとした。

小児の自己免疫性脳炎患者における IVIG の有効性及び安全性については、国内使用実態調査結果及び国内外の公表文献を確認することとした。

なお、本申請に用いた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告 (公表論文) は、PubMed 及び医学中央雑誌刊行会のデータベース (以下、「医中誌 Web」) を用いて検索した。PubMed では、検索式「("Autoimmune encephalitis") AND ((IVIG) OR (IGIV) OR (immunoglobulin)) AND ((Japanese) OR (Japan)) AND ((case report) OR (case series) OR (retrospective study) OR (retrospective analysis))」 (検索日: 2025 年 6 月 20 日) で検索し、57 報が抽出された。医中誌 Web では、検索式「((脳炎-抗 NMDA 受容体/TH or 自己免疫性脳炎/AL)) and ((免疫グロブリン製剤/TH or IVIG/AL))」 (検索日: 2025 年 6 月 20 日) で検索し、33 報が抽出された。これら計 90 報のうち、国内の自己免疫性脳炎に対する IVIG の使用実態に関する情報を含む 48 報を選定した。また、これらの検索結果には含まれていないが、症例報告が 3 報確認された。計 51 報において、国内の自己免疫性脳炎に対して IVIG が投与された症例計 62 例の情報が確認された。国内外の臨床試験及び臨床研究 (公表論文) は、PubMed を用いて、検索式「((Autoimmune[Title/Abstract] AND Encephalitis[Title/Abstract]) OR Autoimmune Encephalitis[Title/Abstract]) AND (first-line treatment OR initial treatment OR treatment-naive OR previously untreated) AND ((Intravenous[Title/Abstract] AND Immunoglobulins[Title/Abstract]) OR Intravenous Immunoglobulins[MeSH Terms]) AND (Clinical Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Clinical Trial[pt] OR retrospective OR prospective) (検索日: 2025 年 6 月 20 日) で検索し、23 報が抽出された。

機構は、以下のように考える。

自己免疫性脳炎は急性疾患かつ希少疾患であること、自己免疫性脳炎は生命が脅かされる重篤な疾患であり、早期の治療介入が重要であること等を踏まえ、国内第Ⅲ相試験は実施可能性を考慮し、ステロイドパルス療法後、追加治療が必要と判断された成人自己免疫性脳炎患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討したことは理解可能である。当該試験成績に加えて、国内使用実態調査結果及び国内外の公表文献から、小児も含めた自己免疫性脳炎に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

11) 自己免疫性脳炎患者の転帰を 7 段階で評価する指標。

12) 自己免疫性脳炎患者で認められる症状のうち、意識障害を評価するために設定された。自己免疫性脳炎患者で認められる意識障害を、開眼 (1~4 点)、最良言語反応 (1~5 点) 及び最良運動反応 (1~6 点) の合計点で評価する指標。

7.R.2 有効性について

申請者は、自己免疫性脳炎患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。

① 国内第Ⅲ相試験における有効性に関する主な評価項目の結果について

主要評価項目である「後観察期 4 週時における CASE スコアがベースライン時（前治療期 8 日目）から 40%以上改善した被験者の割合」について、主要有効性解析対象集団（抗体陽性集団）及び FAS（抗体陽性及び陰性）のいずれの集団においても、対照群に対し本剤群が点推定値で上回った（表 2）。なお、抗体陽性集団を対象に、追加投与時及び中止時の CASE スコアを、後観察期 4 週時のスコアとみなして有効性の判定を行ったところ、主解析と同一の結果が示されたことから、主解析の結果の頑健性が示された。

また、主な副次評価項目の結果について、「治験薬投与開始後の各時点における CASE スコアの変化」、「治験薬投与開始後の各時点における mRS の変化」及び「治験薬投与開始後の各時点における GCS 変化」は表 5 のとおりであった。いずれの副次評価項目においても、本剤投与により改善傾向が認められた。

表 5 各時点における主な副次評価項目のベースライン時からの変化

		ベースライン ^{a)}	Week 2 ^{b)}	Week 4	
CASE スコア	抗体陽性の被験者（主要有効性解析対象集団）				
	本剤群	各時点の値	6.1±1.2 (7)	4.3±2.1 (7)	3.9±2.0 (7)
		ベースラインからの変化量	—	-1.9±1.9 (7)	-2.3±1.9 (7)
	対照群	各時点の値	9.3±4.2 (3)	7.7±2.5 (3)	7.0±3.0 (3)
		ベースラインからの変化量	—	-1.7±2.1 (3)	-2.3±1.5 (3)
	抗体陽性及び陰性の被験者（FAS）				
	本剤群	各時点の値	8.8±3.9 (20)	6.8±4.5 (20)	6.3±4.8 (20)
		ベースラインからの変化量	—	-2.0±2.2 (20)	-2.6±2.7 (20)
	対照群	各時点の値	8.4±3.3 (20)	7.2±4.4 (18)	4.5±3.2 (15)
		ベースラインからの変化量	—	-1.6±3.1 (18)	-3.5±2.9 (15)
mRS	抗体陽性の被験者（主要有効性解析対象集団）				
	本剤群	各時点の値	3.0±0.8 (7)	2.3±1.3 (7)	2.1±1.2 (7)
		ベースラインからの変化量	—	-0.7±0.8 (7)	-0.9±0.7 (7)
	対照群	各時点の値	4.0±1.0 (3)	4.0±1.0 (3)	3.7±1.5 (3)
		ベースラインからの変化量	—	0.0±0.0 (3)	-0.3±0.6 (3)
	抗体陽性及び陰性の被験者（FAS）				
	本剤群	各時点の値	3.7±0.9 (20)	3.0±1.5 (20)	2.8±1.6 (20)
		ベースラインからの変化量	—	-0.7±0.9 (20)	-0.9±1.0 (20)
	対照群	各時点の値	3.8±1.2 (20)	3.4±1.4 (18)	2.8±1.4 (15)
		ベースラインからの変化量	—	-0.6±1.0 (18)	-1.1±1.1 (15)
GCS	抗体陽性及び陰性の被験者（FAS）				
	本剤群	各時点の値	13.4±2.0 (20)	13.7±2.5 (20)	13.8±2.4 (20)
		ベースラインからの変化量	—	0.3±1.3 (20)	0.4±1.3 (20)
	対照群	各時点の値	13.8±1.6 (20)	13.9±2.4 (18)	14.8±0.4 (15)
ベースラインからの変化量		—	0.3±1.5 (18)	0.7±0.9 (15)	

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 前治療期 8 日目

b) 医師による追加投与の判断前

「治験薬投与開始後の各時点における CASE スコアの変化」、「治験薬投与開始後の各時点における mRS の変化」及び「治験薬投与開始後の各時点における GCS 変化」について、対照群においても、本剤群と同程度の改善傾向が認められたが、その一因として、後観察期では治験担当医師の判断により本剤を投与期と同一の用法・用量で追加投与することが可能とされたことから、後観察期の本剤の追加投与が対照群の有効性に影響を及ぼしたと考えられた。後観察期では、本剤群 7 例及び対照群 7 例に本剤の追加投与が行われ、追加投与例における CASE スコア等の推移は表 6 のとおりであった。本剤の追加投与により、対照群で Week 4 時点の CASE スコアは 7 例中 4 例で改善が認められ、そのうち 2 例は

ベースライン時と比較して 40%以上の改善が認められた。mRS 及び GCS も同様の結果であった。検討された症例数に限りがあることに留意する必要があるが、対照群において本剤が追加投与されたことにより、改善傾向が認められたことが示唆された。なお、本剤群において本剤が追加投与された 7 例においては、追加投与により明らかな改善傾向は認められなかったが、投与期の本剤投与により改善が認められなかった被験者に対してのみ本剤の追加投与が行われたこと及び追加投与の実施要否は治験担当医師の判断に委ねられていたことから、追加投与の有効性の解釈には限界がある。

表 6 後観察期に本剤が追加投与された被験者における CASE スコア

	被験者番号	ベースライン ^{a)}	Week 2 ^{b)}	Week 4
本剤群	A	18	16	15
	B	7	7	7
	C	15	16	18
	D	8	8	8
	E	5	5	5
	F	9	9	8
	G	6	6	5
対照群	H	7	7	2
	I	6	6	2
	J	10	10	8
	K	10	11	8
	L	7	7	7
	M	11	15	— ^{c)}
	N	17	18	— ^{c)}

a) 前治療期 8 日目

b) 医師による追加投与の判断前

c) Week 4 の評価前に治験中止となった

② 国内第Ⅲ相試験における患者背景別の有効性について

主な患者背景別の「後観察期 4 週時における CASE スコアがベースライン時（前治療期 8 日目）から 40%以上改善した被験者の割合」は表 7 のとおりであり、患者背景別においても本剤群が対照群を点推定値で上回る傾向が認められた。各部分集団における症例数が限られていることに留意が必要であるが、特定の集団で有効性が劣る傾向は認められなかった。

表 7 主な患者背景別の後観察期 4 週時における CASE スコアがベースライン時（前治療期 8 日目）から 40%以上改善した被験者の割合（FAS）

		本剤群	対照群
性	男	50.0 (4/8 例)	33.3 (3/9 例)
	女	50.0 (6/12 例)	18.2 (2/11 例)
年齢	65 歳未満	61.5 (8/13 例)	26.7 (4/15 例)
	65 歳以上	28.6 (2/7 例)	20.0 (1/5 例)
ベースライン時の CASE スコア	5~9	50.0 (7/14 例)	28.6 (4/14 例)
	10~16	60.0 (3/5 例)	20.0 (1/5 例)
	17~22	0 (0/1 例)	0 (0/1 例)
自己抗体の種類	抗 NMDAR 抗体	0 (0/1 例)	—
	抗 GABA _B R 抗体	—	0 (0/1 例)
	抗 LGI1 抗体	50.0 (2/4 例)	—
	抗 MOG 抗体	66.7 (2/3 例)	0 (0/2 例)
自己抗体 ^{a)} の有無	陰性	45.5 (5/11 例)	20.0 (2/10 例)
	陽性	55.6 (5/9 例)	30.0 (3/10 例)

割合 (%) (40%以上改善した被験者数/評価例数)

後観察期 4 週より前に追加投与を実施した被験者及び中止基準に該当した被験者、並びに前治療期 8 日目又は後観察期 4 週時の CASE スコアの全部又は一部が欠測した被験者は non-responder の取扱いとした。

a) 細胞表面抗原抗体及び細胞内抗原抗体

機構は、①及び②の申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（NPB-01-19/C-01 試験）において、主要評価項目である「後観察期 4 週時における

CASE スコアがベースライン時（前治療期 8 日目）から 40%以上改善した被験者の割合」について、主要有効性解析対象集団である抗体陽性集団において、対照群と比較して本剤群で改善する傾向が示された。抗体陽性及び抗体陰性集団（FAS）においても同様の結果であることを確認した。副次評価項目の結果について、本剤投与により改善傾向が認められ、対照群と比較して劣る傾向は認められなかった。また、患者背景別の有効性について、症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに劣る傾向は認められていないことを確認した。

以上より、自己免疫性脳炎に対する本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験の投与期における有害事象の発現状況は表 3 のとおりであり、対照群と比較して本剤群で有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向はなかった。また、後観察期における有害事象の発現状況は表 4 のとおりであり、本剤の追加投与により特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。また、本剤の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている有害事象、医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項に設定されている有害事象を中心に検討を行った。症例数が限られることに留意する必要があるが、既承認効能・効果と比べて、自己免疫性脳炎患者において安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかった。

以上より、現時点では、現行添付文書における注意喚起に加えて、新たに注意喚起すべき事象はないと考える。なお、本剤の重要な特定されたリスクとして「無菌性髄膜炎」があるが、自己免疫性脳炎患者においては、本剤投与後に項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐又は意識混濁等の症状が認められた場合に、本剤による無菌性髄膜炎であるのか、自己免疫性脳炎の増悪による経過なのかの鑑別診断を考慮に入れた上で適切な処置を行う必要があるため、本剤の添付文書においてその旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において、臨床試験で検討された症例数は限られていることに留意する必要があるものの、対照群と比較して本剤群で有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向はないこと、既承認効能・効果と比べて自己免疫性脳炎患者において安全性プロファイルで大きく異なる傾向は認められていないことを確認した。本剤の添付文書において既承認効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用されることを前提とすれば、自己免疫性脳炎患者に投与した際の安全性は許容可能と考える。なお、無菌性髄膜炎と疑われる症状が認められた場合に、本剤による無菌性髄膜炎であるのか、自己免疫性脳炎の増悪による経過であるのかの鑑別診断を考慮した上で、適切な処置をするよう本剤の添付文書で注意喚起するとの申請者の対応は適切と考える。

7.R.4 小児について

申請者は、以下のように説明した。

小児の自己免疫性脳炎は、初期症状では、発作、運動障害及び限局性神経障害等の神経学的症状が顕著であり、治療方針については、成人患者と同様に、自己抗体の有無又は種類によらず、初回治療はステロイドパルス療法、IVIG 療法又は血漿交換療法を、単独又は組み合わせて実施することが一般的とされている（*Pediatr Neurol* 2022; 132: 56-66）。

国内のデータベースを用いた調査では、調査対象期間（2021～2023 年）において、1 年あたり 204～

238 例（全年齢の患者数に対する割合：7.7～11.8%）の小児患者が確認された。公表論文については、国内の自己免疫性脳炎に対して IVIG の投与がされた計 51 報の 62 例（7.R.1 参照）のうち、小児（15 歳未満）の症例報告は 25 例（11 カ月～13 歳）確認された。各公表文献の記載に基づき、「有効」¹³⁾、「部分的に有効」¹⁴⁾又は「無効」¹⁵⁾を判断した結果、48.0%（12/25 例）の症例で「有効」と判断された。また、海外の症例報告 23 報（7.R.1 参照）のうち、小児自己免疫性脳炎患者の症例報告は 7 報、計 12 例（8 カ月～14 歳）の情報が確認され、これらの症例の多くで著明改善又は部分的改善が認められた。安全性について、国内症例報告 2 報及び海外症例報告 2 報が確認された。文献中で報告されている情報は限られるため解釈には限界があるものの、小児の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の忍容性が示唆されていると考えられた。小児の自己免疫性脳炎患者における IVIG 療法の安全性に関する情報は限られることから、既承認効能・効果での使用成績調査及び特定使用成績調査の結果に基づき小児における本剤の安全性について検討した。本剤は「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）」等の複数の既承認効能・効果において小児に対して投与されているが、小児と成人との間で特段の安全性プロファイルの相違は確認されていないことを確認した。

用法・用量について、国内使用実態調査結果では 1 日 1 回 400 mg/kg を 5 日間点滴静注が最も多く、初回治療では 43.8%（21/48 例）、二次治療では 59.4%（41/69 例）の患者で確認された。また、国内外の小児自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の症例報告においても、1 日 1 回 400 mg/kg を 5 日間点滴静注の用法・用量で投与している症例が多く、当該用法・用量での小児患者に対する有効性は期待できると考える。

機構は、小児の自己免疫性脳炎患者の治療において IVIG 療法は重要な治療法であり、国内使用実態調査及び公表文献において、成人と同様の小児における使用実態が確認され、本剤の有効性が期待されること、また、小児に特有の安全性上の懸念は認められていないことから、小児の自己免疫性脳炎患者を本剤の投与対象に含めることは妥当と考える。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について以下のように説明した。

自己免疫性脳炎の治療に対して、海外では、IVIG 療法はステロイドパルス療法及び血漿交換療法と並んで第一選択の治療法とされている（Neurol Sci 2019; 40: 2017-30 等）。特に、重症の自己免疫性脳炎の場合は、ステロイドパルス療法と IVIG 療法又は血漿交換療法の併用が推奨されている（日本内科学会雑誌 2021; 110: 1602-10）。現時点で、本邦で自己免疫性脳炎に対して適応を有しているグロブリン製剤はない。

本剤は、国内第Ⅲ相試験において、自己免疫性脳炎患者に対する有効性が示され、安全性は許容可能と考えられたことから、自己免疫性脳炎の第一選択治療として位置付けられると考える。

また、国内第Ⅲ相試験では、治験実施可能性の観点から、前治療期にステロイドパルス療法を実施し、効果不十分と判断された被験者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価したが、ステロイドパルス療法が禁忌の患者、コントロール不良の高血圧等の安全性上の懸念によりステロイドパルス療法の投与が適切でない患者も存在する。国内使用実態調査において、自己免疫性脳炎の治療方針について医師に確認

13) IVIG 投与後に臨床症状が改善した旨が報告されていた場合、IVIG が有効であったと評価されている場合。

14) 部分的な改善であったことが文献中に明記されている場合。

15) IVIG 投与後に改善が認められなかった旨や悪化した旨が報告されていた場合、IVIG が無効であったと評価されている場合。

した結果、初回治療として IVIG 単独療法（治療方針について回答した医師 165 例のうち 10.5%）又はステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用（同 8.4%）が確認された。また、公表文献を確認した結果（7.R.1 参照）、未治療の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）の有効性及び安全性情報が含まれる臨床試験又は臨床研究の海外報告が 8 報確認され、有効性の評価方法、指標、評価時期等が異なるものの、IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）により多くの症例で臨床症状の改善が報告されている。その他、本邦における未治療の自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の症例報告として、IVIG 単独療法が 4 例、ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用を受けた症例が 7 例確認され、IVIG 単独療法では 4 例全例「有効」であり、ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用においては、5/7 例が「有効」、1/7 例が「部分的に有効」であった。安全性について、3 報（前向き研究 1 報、後ろ向き研究 2 報）及び症例報告 1 報（1 例）の情報が確認され、文献中で報告されている情報は限られるため解釈には限界があるものの、未治療の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の安全性が示唆されていると考えられた。

以上より、臨床試験では実施可能性の観点から未治療の自己免疫性脳炎患者を対象とすることはできなかったものの、未治療の自己免疫性脳炎患者においても本剤を投与する意義があると考えられる。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、本剤の自己免疫性脳炎に対する有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）ことから、本剤は自己免疫性脳炎患者に対する新たな治療選択肢として臨床現場に提供することは妥当と考える。国内第Ⅲ相試験では、試験実施可能性の観点から 1 クール目のステロイドパルス療法後、追加治療が必要と判断された患者を対象とせざるを得なかった（7.R.1 参照）ことは理解でき、国内外の臨床試験、症例報告等を踏まえると、未治療の自己免疫性脳炎患者も含めて本剤の投与対象とすることは可能である。したがって、本剤の効能・効果は、申請どおり「自己免疫性脳炎」とすることが妥当と考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は、国内外の自己免疫性脳炎に関する総説や公表文献における用法・用量（Lancet Neurol 2011; 10: 63-74、Acta Neurol Scand 2012; 126: 365-75、等）、海外のガイドライン¹⁶⁾において推奨されている用法・用量であること、国内使用実態調査結果を踏まえ、1 日 1 回 400 mg/kg を 5 日間連日で点滴静注することとした。国内第Ⅲ相試験において、本剤の有効性が期待され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）ことから、申請用法・用量とした。また、小児における用法・用量について、7.R.4 の検討を踏まえ、国内使用実態調査及び公表文献で報告されている用法・用量であり、かつ他の疾患で小児に対して承認されている用法・用量で安全性が確認されていること等を踏まえ、成人と同様の用法・用量を設定することは妥当と考えた。

本剤の追加投与について、国内第Ⅲ相試験で本剤が追加投与された 7 例において、追加投与により明らかな改善傾向は認められなかったが（表 6）、投与期の本剤投与により改善がなかった被験者に対してのみ本剤の追加投与が行われ、追加投与の実施要否は治験担当医師の判断に委ねられていたことから、追加投与の有効性の結果解釈には限界がある。また、国内使用実態調査及び公表文献等の調査の結果、重症度の高い患者等に対して IVIG の追加投与症例が報告されている。したがって、本剤の再投与を可

16) Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Autoimmune encephalitis mediated by antibodies targeting cell surface antigens (AMAE).
Version: 3.1

能とした上で、添付文書において、再投与に当たっては治療上の有益性等を十分に考慮した上で判断すべきであること、再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適当と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験の結果、本剤の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）こと等から、本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験に準じて設定することは差し支えない。また、小児に対しても、国内使用実態調査及び公表文献報告されている用法・用量であり、かつ他の疾患で小児に対して承認されている用法・用量で安全性が確認されていること等を踏まえ、成人と同様の用法・用量を設定するとの申請者の方針は妥当である。追加投与について、国内第Ⅲ相試験において本剤追加投与による明らかな有効性の改善傾向は認められなかったものの、検討された症例は限られており結果解釈には限界があること、国内第Ⅲ相試験において再投与に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないこと、国内使用実態調査結果及び公表文献等において IVIG の追加投与が確認されていること等を踏まえると、追加投与を敢えて制限する必要はないと考える。国内第Ⅲ相試験において再投与した場合の有効性等は確認されていないことから、本剤の添付文書において、再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を、再投与効果が認められない患者に対しても漫然と投与されないよう注意喚起するとの申請者の対応は適切と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験成績及び本剤における製造販売後の安全性を踏まえると、製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動が必要となるような特段の懸念となる事象は認められていないことから、現時点で自己免疫性脳炎患者を対象とした製造販売後調査等の実施は不要と考えた。自己免疫性脳炎患者における本剤の安全性は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討する。

機構は、7.R.3 における検討及び上記の申請者の説明を踏まえると、現時点では製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視活動下で情報収集を行い、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後調査等の追加の実施を検討する方針は適切と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料

に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の自己免疫性脳炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は自己免疫性脳炎における治療選択肢の一つを提供するものである。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 8 日

申請品目

- [販 売 名] ①グロベニン-I10% 静注 5 g/50 mL、②同 10% 静注 10 g/100 mL、③同 10% 静注 20 g/200 mL
④献血グロベニン-I10% 静注 2.5 g/25 mL、⑤同 10% 静注 5 g/50 mL、⑥同 10% 静注 10 g/100 mL
- [一 般 名] ①～③：pH4 処理酸性人免疫グロブリン
④～⑥：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] ①～③：令和 7 年 10 月 29 日
④～⑥：令和 8 年 4 月 10 日¹⁷⁾

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、小児、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 効能・効果について

本剤の効能・効果について、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

[効能・効果]
自己免疫性脳炎

[効能・効果に関連する注意]

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

17) 令和 7 年 10 月 29 日に新効能及び剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請されていたが、「献血グロベニン-I10% 静注 2.5 g/25 mL 他」が令和 8 年 2 月に承認されたことから、申請区分を新効能に係る医薬品として再申請された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年と判断する。

[効能・効果]

1. 無又は低ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 免疫性血小板減少症（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）
4. 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）
5. 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
6. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
7. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
8. 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（ステロイド剤の効果不十分な場合）
9. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
11. 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
12. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
13. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
14. 自己免疫性脳炎

（下線部追加）

[用法・用量]

本剤は、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

1. 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200～600mg（2～6mL）/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。
2. 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2,500～5,000mg（25～50mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（1～1.5mL）/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。
3. 免疫性血小板減少症：通常、1日に人免疫グロブリンGとして200～400mg（2～4mL）/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。
4. 川崎病の急性期：通常、1日に人免疫グロブリンGとして200mg（2mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg（20mL）/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。

5. 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（4 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。
6. 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）の運動機能低下の進行抑制：通常、人免疫グロブリンGとして「1,000 mg（10 mL）/kg体重を1日」又は「500 mg（5 mL）/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。
7. 天疱瘡：通常、1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（4 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。
8. 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：通常、1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（4 mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。
9. 水疱性類天疱瘡：通常、1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（4 mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。
10. ギラン・バレー症候群：通常、1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（4 mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。
11. 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：人免疫グロブリンGとして初回は300 mg（3 mL）/kg体重、2回目以降は200 mg（2 mL）/kg体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4週間とする。
12. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善：通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（4 mL）/kg体重を5日間点滴静注する。
13. 全身型重症筋無力症：通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（4 mL）/kg体重を5日間点滴静注する。
14. 自己免疫性脳炎：通常、1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（4 mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor	—
CASE	Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis	—
Caspr2	contactin-associated protein 2	—
CI	Confidence interval	信頼区間
DPPX	dipeptidyl-peptidase-like protein-6	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GABA _B R	gamma-aminobutyric acid B receptor	—
GCS	Glasgow Coma Scale	—
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
LGI1	Leucine-rich Glioma-Inactivated protein 1	—
MOG	myelin-oligodendrocyte glycoprotein	—
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
mRS	modified Rankin Scale	—
NMDAR	N-methyl D-aspartate receptor	—
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
医中誌 Web	—	医学中央雑誌刊行会のデータベース
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構