目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AE	autoimmune encephalitis〔自己免疫性脳炎〕
AMPAR	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
EEG	electroencephalography〔脳波検査〕
FAB	Frontal Assessment Battery〔前頭葉機能検査〕
FAS	full analysis set〔最大の解析対象集団〕
$GABA_BR$	gamma-aminobutyric acid B receptor
GCP	Good Clinical Practice〔医薬品の臨床試験の実施に関する基準〕
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
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MMSE-J	Mini-Mental State Examination-Japanese〔精神状態短時間検査－改訂日本版〕
MOG	myelin-oligodendrocyte glycoprotein
MRI	magnetic resonance imaging〔核磁気共鳴画像法〕
mRS	modified Rankin Scale
NA	not applicable〔該当なし〕
NMDAR	N-methyl D-aspartate receptor
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） 注：「5%（凍結乾燥）製剤」ともいう。
NPB-01-ME	NPB-01 の対照薬として使用するメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
PPS	per-protocol analysis set〔治験実施計画書に適合した集団〕
PT	preferred term〔基本語〕
Run-in AE	run-in adverse event〔前治療期に発現した有害事象〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SMQ	standardised MedDRA queries〔MedDRA 標準検索式〕
TAK-961	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 10%静注） 注：「10%（液状）製剤」ともいう。
TEAE	treatment-emergent adverse event〔治験薬投与下の有害事象〕
TPO	thyroid peroxidase〔甲状腺ペルオキシダーゼ〕
VGKC	voltage-gated potassium channel〔電位依存性カリウムチャネル〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

TAK-961（一般名：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）は国内献血血漿を原料とし、Cohn の低温エタノール分画法、ポリエチレングリコール 4000 処理及び陰イオン交換体処理法を組み合わせて分画精製した完全分子型の IVIG 製剤（10%液状製剤）である。TAK-961 は、近年の自己免疫性疾患に対する IVIG 大量療法のニーズの高まりや、利便性、患者の負担軽減を考慮し、既承認の IVIG 製剤（5%凍結乾燥製剤）である「献血グロベニン-I 静注用」（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）を改良して製剤開発された。TAK-961 は、献血グロベニン-I 静注用の「剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）」として、2026 年 2 月に製造販売承認を取得した。

自己免疫性脳炎の適応症に係る開発は、日本製薬株式会社〔現在の武田薬品工業株式会社（以下、当社）〕により開始され、「献血グロベニン-I 静注用」（開発成分記号：NPB-01）を用いた国内第 3 相試験（NPB-01-19/C-01 試験）を 2022 年 3 月に開始した。その後、TAK-961 が製剤開発されたため、NPB-01-19/C-01 試験成績を評価資料として、TAK-961 の自己免疫性脳炎の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更申請（本申請）を行うこととした。

なお、TAK-961 は海外では販売されていない。

また、TAK-961 は、2025 年 8 月に希少疾病用医薬品として指定〔（R7 薬）第 711 号〕を受けている。

2.5.1.2 申請する効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

2.5.1.2.1 効能又は効果（案）

本申請で申請する効能又は効果（案）は、「自己免疫性脳炎」である。

2.5.1.2.2 用法及び用量（案）

本申請で申請する用法及び用量（案）は、「通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（4mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。」である。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 自己免疫性脳炎の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.3.1.1 疾患概要

脳炎とは様々な原因によって生じる脳の炎症性疾患を指し、ウイルス等の病原体の直接的な脳実質内侵達により発現する一次性脳炎と、直接的な病原体の侵達はなく発現する二次性脳炎に大別される（高橋 他, 2016）。自己免疫性脳炎とは、この二次性脳炎のうち、自己免疫機序により発現する脳炎を指す。

自己免疫性脳炎の患者では、様々な自己抗体の検出が報告されており、現在、40 種類を超える自己抗体が同定されている。自己抗体は、標的である細胞表面又は細胞内のタンパク質を攻撃し、神経細胞やグリア細胞に損傷を与えることにより、多様な機能障害を引き起こし、また、治療反応性や予後の違いにも寄与する。細胞表面抗原抗体の最たるものは抗

NMDAR 抗体と抗 LGI1 抗体であり、一般的に、細胞表面抗原抗体を伴う自己免疫性脳炎の場合は、細胞内抗原抗体を伴う自己免疫性脳炎に比べ、症状の進行が早く、腫瘍合併頻度が低く、ステロイドや他の免疫療法に対する治療反応が良い傾向がある（Guasp et al., 2025）。一方で、自己抗体が検出されない症例も存在し、ときに腫瘍を合併して、腫瘍の遠隔効果として発症する傍腫瘍性脳炎も存在する（木村, 2021; Graus et al., 2016）。

自己免疫性脳炎の多くは、急性・亜急性の経過で興奮・健忘・妄想等、多彩な精神症状を生じ、その後に痙攣・意識障害、四肢麻痺等の重篤な神経症状を示す（田中, 2015）。また、記憶障害、言語障害、異常行動、小脳性運動失調等の症状を呈することも知られている（Lim et al., 2019）。

自己免疫性脳炎は、後遺症が残りやすく死亡例も散見されることが知られている。自己免疫性脳炎の中で最も多い抗 NMDAR 脳炎の死亡率は 7%～10%であり、10%～18%の患者が重度の後遺症を残すと報告されている（Titulaer et al., 2013; Dalmau et al. 2008）。

2.5.1.3.1.2 疫学

自己免疫性脳炎はまれな疾患あり、米国における発生率は 10 万人・年あたり 0.8 例、有病率は 10 万人あたり 13.7 例と報告されている（Dubey et al., 2018）。なお、自己免疫性脳炎の診断には自己抗体の確認が不可欠であるが、必ずしもすべての患者で自己抗体が検出されるわけではない。

国内では、自己免疫性脳炎の発生率及び有病率に関する直接的な報告はないものの、年間の患者数については、以下のとおり 659～2,376 例／年と推定される。

全国疫学調査からの推定

国内における自己免疫性脳炎・脳症の実態把握のため、2013 年 10 月 1 日～2016 年 9 月末の 3 年間にわたり、厚生労働省の研究班による全国疫学調査（神田 他, 2018）が実施された。この調査は一次調査及び二次調査からなり、一次調査では調査票を送付した全国 4,850 施設[1]中 2,377 施設から回答が得られ、そのうち 277 施設から 878 例[2]の患者が報告された。さらに二次調査では、一次調査で報告があった 878 例の患者の臨床像について質問票を送付したところ、198 施設から 584 例の回答が得られた。584 例の疾患の内訳は、最も多かった抗 NMDAR 脳炎が 180 例（47.9%）、VGKC 複合体抗体陽性脳炎が 63 例（10.8%）であり、自己抗体未同定で免疫療法が奏功した症例も 213 例（36.4%）認められた。

また、自己免疫性脳炎は重篤な疾患であるため、患者は比較的大規模な医療機関を受診すると考えられる。厚生労働省政策統括官（統計・情報政策担当）による医療施設動態調査（2019 年 10 月）によれば、100 床以上の医療機関は全国で 5,355 施設あるとされ、自己免

[1] 一次調査の対象施設は、自己免疫性脳炎・脳症患者を診る機会があると考えられる、神経内科、脳神経外科、精神科、内科又は小児科のいずれかを標榜する全医療機関から無作為に抽出された（抽出率20%）。

[2] 報告対象は、①感染症が否定されている、及び②確立された自己抗体（抗NMDAR抗体、抗VGKC抗体又は抗N末端α-エノラーゼ抗体）が検出されている、又は免疫治療が奏功するの2条件を満たした患者とされた。

疫性脳炎患者はこのような大規模施設に集まっている可能性がある。この仮定の下、上記全国疫学調査で回答が得られた施設数が 2,377 施設であり、そのうち 277 施設から 3 年間で 878 例の患者が報告されたことを踏まえると、自己免疫性脳炎の国内患者数は年間で 659 例〔｛(878/277)×(277/2,377)×5,355｝/3 年〕と推定された。

<u>診療データベースからの推定</u>

[redacted] が提供するデータベースから、2021～2023 年における自己免疫性脳炎患者数[3]を集計した。性別・年齢（5 歳単位：0～4、5～9、…、70～74 及び 75 歳以上の計 16 群）別に有病率[4]を算出し、該当年の日本人口に掛け合わせることで各年の推定患者数を算出した。その結果、2021～2023 年の国内患者数は年間で 2,376 例と推定された。

2.5.1.3.1.3 診断

自己免疫性脳炎の診断基準を定めた国内外の学会ガイドラインは存在しないが、Graus らが 2016 年に提唱した診断アルゴリズム（Graus et al., 2016）が実臨床で広く用いられている。この診断アルゴリズムは、自己免疫性脳炎の診断を Possible、Probable 及び Definite の 3 段階に分け、測定に時間のかかる抗体検査の結果を待たずに、抗体検査を含まない Possible の診断基準（表 2.5.1.3-1）を満たした時点で免疫療法の開始を推奨する等、免疫療法の早期導入を達成するために考案されたものである。自己免疫性脳炎は、より細かい複数の自己免疫性脳炎に類する疾患を含む総称であるため、この診断アルゴリズムでは最終的に 11 の診断（図 2.5.1.3-1）に分類される。

[3] 以下のいずれかの定義に該当する患者を集計した。
① 「抗NMDA受容体脳炎」、「自己免疫性辺縁系脳炎」、「自己免疫介在性脳炎・脳症」又は「橋本脳症」のいずれかの確定した傷病名を持ち、かつ傷病名の確定前後3ヵ月以内にステロイドパルス／IVIG／血漿交換／リツキシマブ／シクロホスファミドのいずれかが使用されている患者
② 「傍腫瘍性辺縁系脳炎」、「脳炎」又は「辺縁系脳炎」のいずれかの確定した傷病名を持ち、かつ傷病名の確定前後3ヵ月以内にステロイドパルス／IVIG／血漿交換／リツキシマブ／シクロホスファミドのいずれかが使用されている患者（ただし、傷病名の受信月の後6ヵ月以内に①及び②に含まれない脳炎に関する傷病名を持つ患者は除く）

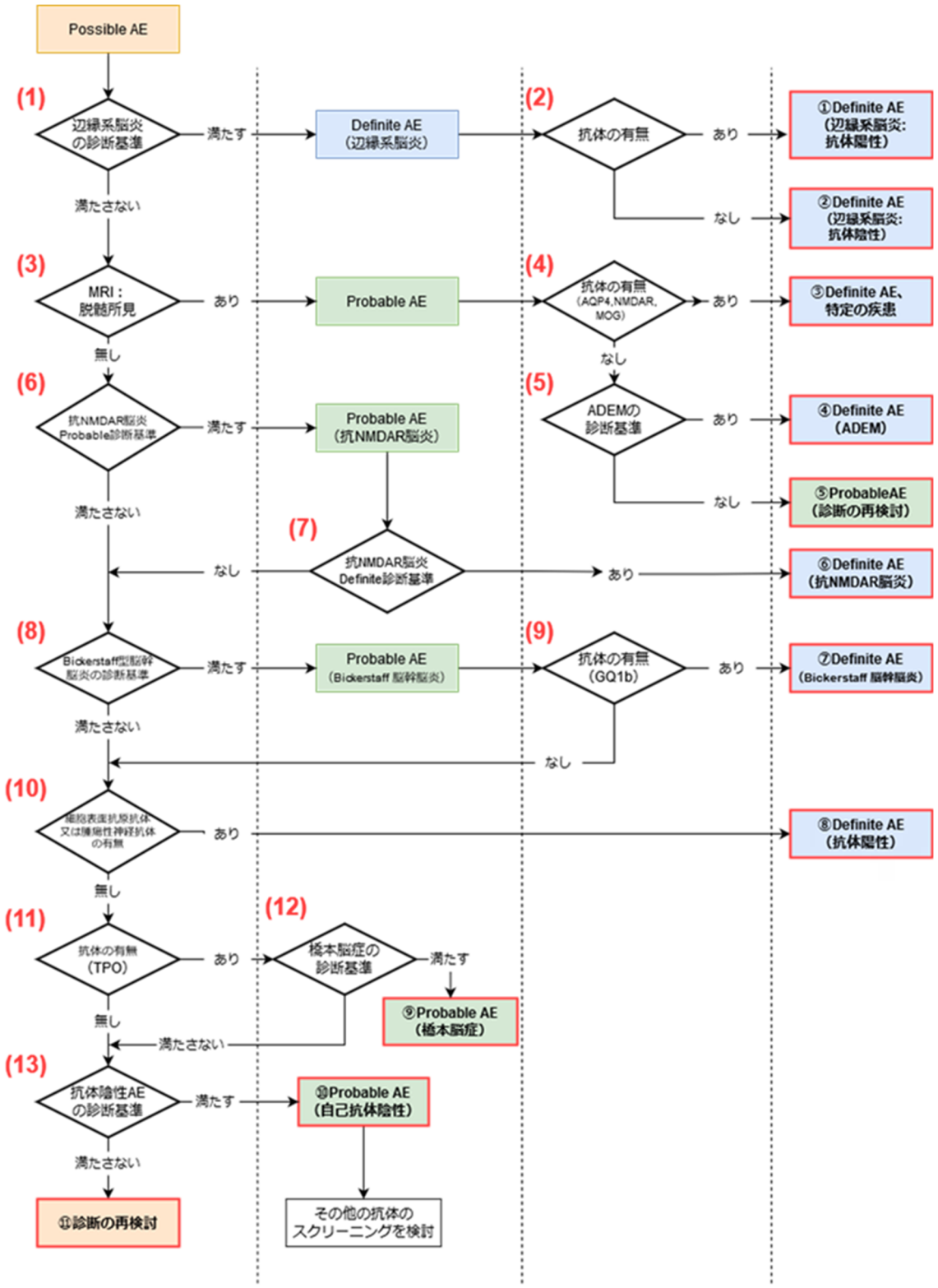
[4] [redacted]データベースにおける自己免疫性脳炎実患者数÷[redacted]母集団数。75歳以上の有病率は、70～74歳の有病率を外挿した。

表 2.5.1.3-1　自己免疫性脳炎の Possible の診断基準

以下の 3 つの基準すべてを満たす
1. 作業記憶障害（短期記憶障害）、精神状態変化（意識レベルの低下又は変化を含む）[注 1)]、又は精神症状の亜急性発症（3 ヵ月以内の急速な進行）
2. 少なくとも以下のいずれか 1 項目を認める。
   ・新規に出現した巣状中枢神経系所見
   ・既知のてんかん性疾患では説明できないてんかん発作
   ・髄液細胞数増加（白血球数>5/mm^3）
   ・脳炎を示唆する MRI 像[注 2)]（T2 強調／FLAIR 画像において辺縁系脳炎を示唆する片側性若しくは両側性の側頭葉内側に限局する高信号変化、又は脱髄若しくは炎症所見として合致する、灰白質、白質若しくはその両者の多巣性病変）
3. 他の原因となる疾患が合理的に除外できる

注 1：精神状態変化は、意識レベルの低下又は変化、嗜眠又は人格変化と定義する
注 2：片側若しくは両側の側頭葉内側に限局する T2/FLAIR 高信号、又は脱髄や炎症に合致する大脳皮質、白質、若しくは両者の多巣性病変

FLAIR：fluid attenuated inversion recovery
Source: Graus et al., 2016



Source: Graus et al., 2016（一部改変）
ADEM：急性散在性脳脊髄炎、AQP4：Aquaporin-4

図 2.5.1.3-1　自己免疫性脳炎の診断アルゴリズム

2.5.1.3.1.4 評価指標

自己免疫性脳炎の重症度を評価する指標についても統一されたものはないが、脳卒中患者の機能的独立度を評価する指標である mRS（表 2.5.1.3-2）が使われることが多い（He et al., 2024）。また、2019 年には自己免疫性脳炎の重症度を評価するための指標として、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 CASE スコア（表 2.5.1.3-3）が開発された（Lim et al., 2019）。

表 2.5.1.3-2　modified Rankin Scale（mRS）

スコア	modified Rankin Scale	参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行†、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行†、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

＊介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。
†歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具（杖、歩行器）の使用は介助には含めない。

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.1.1 Protocol Annex8

表 2.5.1.3-3　Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis（CASE）スコア

	点数	尺度
①てんかん発作	0	なし
	1	発作が制御されている状態
	2	発作が制御できていない状態
	3	てんかん重積状態
②記憶機能障害	0	なし
	1	軽度（日常生活への影響なし）
	2	中等度（日常生活に支障をきたす）
	3	重度（近時記憶が全くない又は意思疎通ができない）
③精神症状（妄想、幻覚、脱抑制、攻撃性）	0	なし
	1	軽度（日常生活への影響がないため医療介入を要さない）
	2	中等度（日常生活に支障を来すため医療介入を要する）
	3	重度（精神症状のため持続的な治療又は入院を要する）又は抑制できない
④意識	0	清明（自発的に目を覚ましている）
	1	傾眠（呼びかけで目を覚ます）
	2	昏迷（痛みで目を覚ます）
	3	昏睡（目を覚まさない）
⑤言語障害	0	なし
	1	軽度（ゆっくりではあるが文を話すことができる）
	2	中等度（完全な文を話すことができない）
	3	重度（意思疎通ができない）
⑥ジスキネジア/ジストニア	0	なし
	1	軽度ジスキネジア（日常生活への影響なし）
	2	中等度ジスキネジア（日常生活に支障をきたす）
	3	二次性医学的問題をもたらす重度ジスキネジア（自傷、横紋筋融解、拘束を要する、静脈ラインの損傷）
⑦歩行障害および運動失調	0	正常
	1	軽度、介助なしで歩行可能
	2	中等度、介助があれば歩行可能
	3	重度、歩行不能
⑧脳幹機能障害（症状数）	0	なし
	1	注視麻痺
	1	経管栄養
	1	中枢性低換気による人工呼吸器管理
⑨脱力（四肢の平均筋力スコア、四捨五入）	0	正常（グレード Ⅴ）
	1	軽度（グレード Ⅳ）
	2	中等度（グレード Ⅲ）
	3	重度（グレード Ⅱ以下）

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.1.1 Protocol Annex8

2.5.1.3.2 自己免疫性脳炎に対する治療の現状と問題点

2.5.1.3.2.1 治療法

（1）海外における治療法

自己免疫性脳炎の治療法については、海外文献（Shin et al.,2017; Zuliani et al., 2019）やドイツの研究ネットワーク（https://en.generate-net.de/how-do-we-treat-autoimmune-encephalitis.html）から、第一選択免疫療法としてステロイドパルス療法（メチルプレドニゾ

ロンパルス療法）、IVIG 療法及び血漿交換療法が、第二選択免疫療法としてリツキシマブやシクロホスファミドが推奨されている（表 2.5.1.3-4）。

また、自己免疫性脳炎の治療は、上記のような免疫療法を速やかに開始することが重要であり（Graus et al., 2016; Dalmau et al., 2011; Shin et al., 2017）、腫瘍が随伴している場合は、免疫療法に加え、早期に腫瘍切除を行うことで病勢が好転することが報告されている（高橋他, 2016）。

表 2.5.1.3-4　自己免疫性脳炎の治療法

治療（薬剤）	用法・用量
第一選択免疫療法	
ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン）	1 日あたり 1 g を 3～5 日間
IVIG 療法	1 日あたり 400 mg/kg を 5 日間
血漿交換療法	隔日で 5～7 サイクル
第二選択免疫療法	
リツキシマブ	1 週間あたり 375 mg/m^2 を 4 週間
シクロホスファミド	1 ヵ月あたり 750 mg/m^2 を 3～6 ヵ月

Source: Shin et al.,2017、Zuliani et al., 2019、ドイツの研究ネットワーク（https://en.generate-net.de/how-do-we-treat-autoimmune-encephalitis.html）

さらに、海外における自己抗体陽性の自己免疫性脳炎患者に対する治療実態として、複数のコホート研究をまとめた文献レビュー（Nosadini et al., 2015）が報告されている。この文献によれば、免疫療法は概ね 9 割以上の患者に実施されており、第一選択免疫療法については、ステロイド治療が 61.9%～89.5%、IVIG 療法が 38.1%～66.0%、血漿交換療法は 14.1%～31.1%の患者に実施され、ステロイドと IVIG 療法の併用は抗 NMDAR 脳炎患者の 44%に実施されていた。また、第二選択免疫療法は 13.4%～33.5%の患者に実施されていた。抗体の種類によって各治療の実施割合はやや異なるが、概ね抗体の種類を問わず同様の治療法が取られていることが読み取れる。

表 2.5.1.3-5　自己抗体陽性の自己免疫性脳炎患者に対して実施された治療法

抗体の種類		抗 NMDAR 抗体	抗 LGI1 抗体	抗 Caspr2 抗体	抗 AMPAR 抗体	抗 $GABA_BR$ 抗体
免疫療法全体		92.4% (766/829)	97.2% (103/106)	92.5% (37/40)	95.2% (40/42)	79.1% (53/67)
第一選択免疫療法	ステロイド	83.3% (634/761)	89.5% (94/105)	61.9% (13/21)	80.9% (34/42)	64.2% (43/67)
	IVIG 療法	66.0% (502/761)	50.0% (53/106)	38.1% (8/21)	52.4% (22/42)	43.3% (29/67)
	血漿交換療法	31.1% (244/761)	14.1% (15/106)	14.3% (3/21)	23.8% (10/42)	19.4% (13/67)
第二選択免疫療法		33.5% (229/684)	26.7% (28/105)	28.6% (6/21)	19.0% (8/42)	13.4% (9/67)
リツキシマブ		23.5% (195/828)	11.4% (12/105)	14.3% (3/21)	14.3% (5/42)	6.0% (4/67)
シクロホスファミド		14.5% (120/828)	1.9% (2/105)	4.8% (1/21)	7.1% (3/42)	4.5% (3/67)
他		8.9% (74/828)	19.0% (20/105)	18.0% (4/21)	2.4% (1/42)	4.5% (3/67)

Source: Nosadini et al., 2015

なお、自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の使用については、オーストラリアの免疫グロブリン使用のガイドライン（https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2612）において、自己抗体が特定されているか否かにかかわらず、自己免疫性脳炎に対しては IVIG 療法を用いることができる旨が記載されている。

また、イギリスの免疫グロブリン使用のガイドライン（https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf）においても、「Grey indications（患者数が少ないためにエビデンスの弱い疾患）」としながらも、「自己免疫性脳炎（NMDA 及び VGKC 抗体を含む）」が記載されている。

（2）国内における治療法

国内において、自己免疫性脳炎の学会ガイドラインは作成されておらず、確立された治療指針はないものの、国内文献（高橋 他, 2016; 飯塚, 2018; 亀井, 2020）から、概ね海外と同様の治療法が実施されていると考えられる。

実際、厚生労働省の研究班による全国疫学調査（神田 他, 2018）によれば、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。また、初回治療で効果不十分又は部分的有効であった患者に対する 2 回目の治療では、IVIG 療法が 47.0%、血漿交換療法が 32.3%、ステロイドパルス療法又はステロイド内服療法が 13.7%で実施されていた。

当社が外部調査機関に委託して実施した自己免疫性脳炎の治療に関する Web 調査（[redacted]）においても、実施されていた治療法は、概ね、上記と同様の傾向であった〔2.7.3.4.1.2（3）〕。

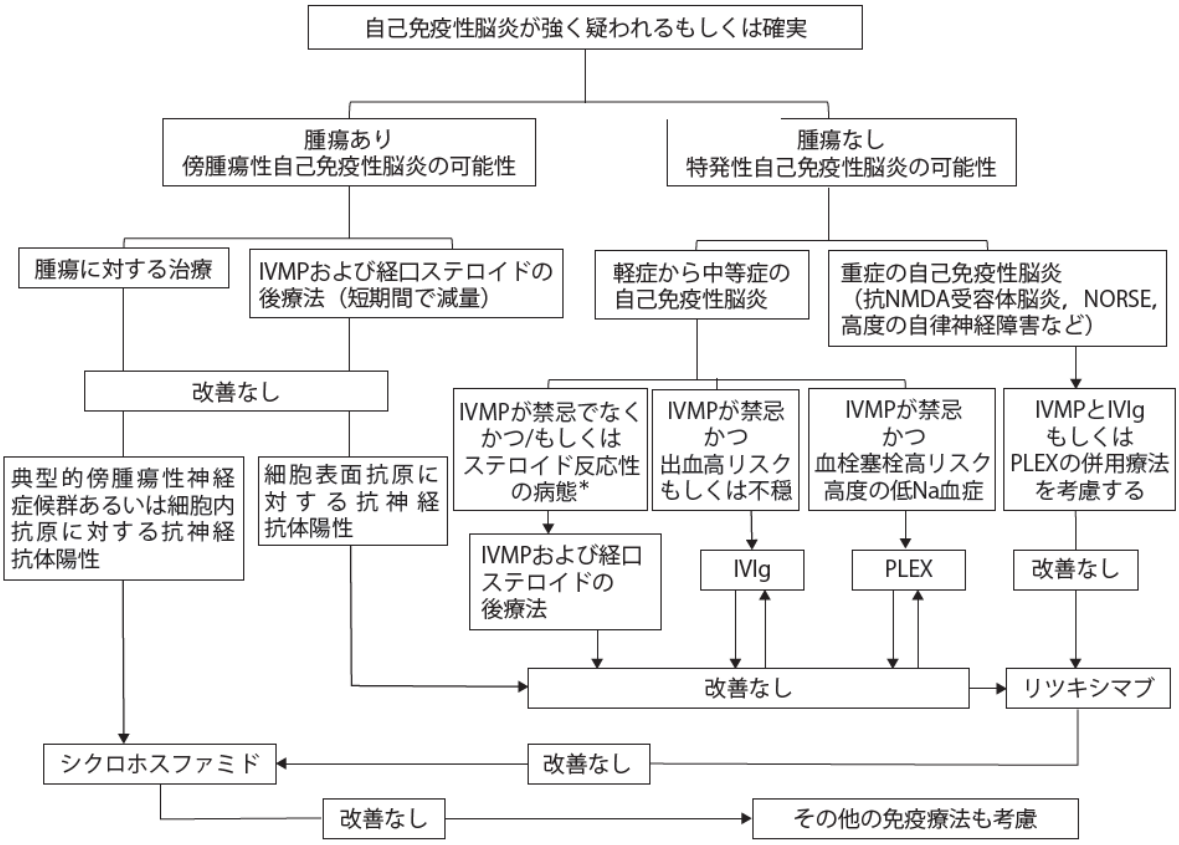
さらに、1200 の医療機関を含む DPC（Diagnosis Procedure Combination）データベースを用いたコホート研究（Shigemi et al., 2019）では、2010 年 7 月～2017 年 3 月に抗 NMDAR 脳炎と診断を受けた患者の治療として、第一選択免疫療法であるステロイドパルス療法が男性の 81.0%、女性の 83.0%で、IVIG 療法が男性の 56.9%、女性の 53.2%で、血漿交換療法が男性の 38.8%、女性の 21.3%で実施されていることが報告されている。また、第二選択免疫療法のシクロホスファミドは男性の 6.0%、女性の 12.8%で使用されていたが、リツキシマブは男女ともに使用されたデータはなかった。

以上より、国内でも海外と同様に、第一選択免疫療法としてステロイドパルス療法が最も広く用いられており、次に IVIG 療法、血漿交換療法が用いられていると考えられるが、第二選択免疫療法の実施は海外と比較して限定的と考えられる。

2.5.1.3.2.2 治療方針

自己免疫性脳炎の急性期治療のアルゴリズムを図 2.5.1.3-2 に示す。自己免疫性脳炎の治療では複数の治療法を併用又は順に使用することが多く、その際は、疾患の重症度や早期治療の重要性が考慮される（Titulaer et al., 2013）。各治療単独での有効性に関する報告は限られており、各治療法の有効性を比較した明確なデータはないが（Shin et al., 2017）、抗 NMDAR 脳炎のコホート研究において、3 つの第一選択免疫療法（ステロイド、IVIG 療法及び血漿交換療法）の全体的な改善率（4 週間以内に mRS 3 以下を達成）は 53.2%（251/472 例）と報告されている（Titulaer et al., 2013）。また、IVIG は単独よりもステロイドとの併用のほうが良好な転帰が得られることが報告されている（Kalra et al., 2025）。抗 NMDAR 脳炎では、ステロイドパルス療法単独に比べ、ステロイドパルス療法と IVIG の併用療法のほうが mRS が低下（改善）する傾向が認められている（Rittel et al., 2025）。

さらに、免疫療法の開始の遅れは、予後不良につながる可能性がある（Irani et al., 2010; Reid et al., 2009）。良好な予後に寄与する因子は、免疫療法の実施、早期の治療開始、第一選択免疫療法で効果不十分であった場合の第二選択免疫療法開始であると報告されている（Shin et al., 2017）。また、ある後ろ向きコホート研究では、早期に治療を受けた患者では、早期に治療を受けなかった患者に比べ、6 及び 12 ヵ月後の CASE スコアの改善度が高かったことが報告されている（White et al., 2022）。したがって、自己免疫性脳炎の診断後は、抗体検査の結果を待たず、速やかに免疫治療を開始することが重要とされる。



Source: 木村, 2021

CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids、FBDS: faciobrachial dystonic seizure、GFAP: glial fibrillary acidic protein、IVMP: intravenous methylprednisolone、NORSE: new-onset refractory status epilepticus、PLEX: plasma exchange

*ステロイド反応性の病態とは、抗 LGI1 抗体陽性患者でみられる FBDS、免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴う自己免疫性脳炎、中枢神経脱髄性疾患、自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー、CLIPPERS 症候群、橋本脳症等が該当する。

図 2.5.1.3-2　急性期治療のアルゴリズム

2.5.1.3.2.3 治療の問題点

現在の治療法の最も大きな問題点は、前述の免疫療法が国内外で使用されているにもかかわらず、保険適応された治療法が存在しないこと、及びいずれも臨床試験で確認された明確なエビデンスがないことである。自己免疫性脳炎の治療として、学会のガイドラインに定められたものもないため、前述の治療法の中から医師ごとに選択して適応外使用されている現状がある。

また、現在用いられている治療法には、それぞれ以下の問題点があると考えられる。

(1) ステロイドパルス療法

ステロイドパルス療法では、T 細胞の減少と比べ、B 細胞の減少が小さいために抗体価への影響も限定的であることが報告されており、自己抗体を伴う自己免疫性脳炎においては十分な効果が得られない可能性が指摘されている（Shin et al., 2017; Wiseman, 2016）。実際、自己免疫性脳炎患者の約 20%～50%は、ステロイドを含む第一選択免疫療法に適切に反応しないことが報告されている（Zhang et al., 2025）。また、ドイツの研究ネットワークにおける最近の後ろ向き研究では、抗 NMDAR 脳炎に対してステロイドパルス療法のみを受けた患者の 37%で退院時に mRS に変化がみられなかったことが示されている（Rittel et al, 2025）。

さらに、ステロイドパルス療法が禁忌の患者や、コントロールされていない高血圧や糖尿病、急性の消化性潰瘍を合併する患者等、安全性上の懸念からステロイドパルス療法が推奨されない患者も存在する（Abboud et al., 2021）。また、ステロイドは、自己免疫性脳炎における精神症状を悪化させる可能性も指摘されている（Shin et al., 2017）。

以上のことから、ステロイドパルス療法は、すべての患者にとって有効かつ安全な治療にはなっていない。

(2) 血漿交換療法

血漿交換療法は有効な治療法の 1 つと考えられており、米国のアフェレーシスのガイドライン（Padmanabhan et al., 2019）においては、抗 NMDAR 脳炎に対して、血漿交換療法及び免疫吸着療法が、カテゴリーI、グレード 1C のレベルで推奨されている。一方で、同ガイドラインでは、自己抗体産生と炎症性変化が髄腔内（血液脳関門の内側）で生じると考えられていることから、理論上は有効性が低い可能性があることも指摘されている。

安全性の観点では、血漿交換療法は大量の体外循環を伴うことから、患者の身体的及び精神的負担が大きく、小児や、症状により協力性の低い患者、自律神経が不安定な患者等では、実施困難となる（Dalmau et al., 2011）。特に自己免疫性脳炎における血漿交換療法においては、20%の患者で合併症が発生したという報告（Pham et al., 2011）もあり、必ずしもすべての患者で安全な治療であるとは言えない。また、血漿交換療法では一時的に血中の IgG 値が低下するため（富沢, 1988）、ステロイドや免疫抑制剤等の投与により易感染状態にある患者では、特に慎重な観察が必要とされる。

利便性の観点では、血漿交換療法は医療機関の人的（専門知識と技術）及び設備的要件が高度であるためすべての医療機関で普及しているとは言えず、実施可能な施設は限られている。また、血漿交換療法は複数回の実施が必要となり 1 コースの治療に 2～3 週間の長い期間を要することもあるため、患者の症状によっては治療を完遂できないこともあることを専門医から聴取している。

実際、自己免疫性脳炎患者における血漿交換療法の使用割合は、海外の報告では 14.1%～31.1%、国内の報告では 21.3%～38.8%にとどまっており（2.5.1.3.2.1）、国内外で広く用いられているとは言えない。

(3) 第二選択免疫療法（リツキシマブ、シクロホスファミド）

リツキシマブ等の免疫抑制剤による治療は第二選択として位置付けられており、第一選択免疫療法の後、効果が不十分であった場合に使用される位置付けにある。

しかし、これら第二選択免疫療法は使用経験が十分でなく（Nosadini et al., 2015; Shigemi et al., 2019）、安全性面において懸念があり、有効性においても第一選択免疫療法と比較するとエビデンスは少ない。

有効性に関しては、第一選択免疫治療で改善がみられず、第二選択免疫治療を受けた抗NMDAR 脳炎患者では、第二選択免疫治療を受けなかった患者よりも転帰が良好であったことが報告されているが（Titulaer et al., 2013）、一方で、重症度の違いは考慮すべきであるものの、第二選択免疫治療の使用率が高かった後ろ向き研究と使用率が低かった他の研究報告との比較において、良好な転帰がみられた患者の割合は同程度であったとの報告もあり（Zekeridou et al., 2015; Nosadini et al., 2015）、必ずしも一貫していない。

安全性に関しては、2014 年に報告された自己免疫疾患又は中枢神経系の炎症性疾患の小児集団に対してリツキシマブを使用した研究において、11/144 例（7.6%）の患者に感染性の有害事象が発生し、うち 2 例は死亡し、2 例は生命に関わる重篤な事象であったことが報告されている（Dale et al., 2014）。また、リツキシマブの投与は B 型肝炎等の慢性ウイルス感染の再活性化のリスクを高めることが、シクロホスファミドには、骨髄抑制、不妊症、出血性膀胱炎等の潜在的に深刻な副作用、悪性腫瘍のリスクの増加が知られており（Shin et al., 2017）、患者によっては使用できない可能性がある。

2.5.1.3.3 自己免疫性脳炎に対する IVIG の開発の妥当性

2.5.1.3.3.1 作用機序

IVIG の自己免疫性脳炎に対する作用機序は解明されていないものの、神経疾患に対する作用機序として以下の作用等が考えられている（Elovaara et al., 2008; Othy et al., 2013）。

- T 細胞増殖抑制作用
- 炎症性サイトカイン産生抑制作用
- 内因性免疫グロブリン産生抑制作用
- B 細胞分化抑制作用
- IgG 代謝促進作用
- 自己抗体中和作用
- 補体系への緩衝作用

IVIG 療法は国内外で自己免疫性脳炎に対して広く使用され、臨床研究／研究報告や症例報告等からその有効性が報告されている。

2.5.1.3.3.2 臨床上の必要性

（1）自己免疫性脳炎全般に対する IVIG 療法の必要性

自己免疫性脳炎に対して IVIG 療法が必要と考える根拠を以下に示した。

・自己免疫性脳炎に対しては免疫療法が実施されているものの、保険適応された治療法が存在しない（2.5.1.3.2.3）ため、適正使用の観点から、医療現場では治療法の開発が待ち望まれている。特に、IVIG は高額であることから開発の要望が大きい。
・第一選択免疫療法として用いられているステロイドパルス療法や血漿交換療法には 2.5.1.3.2.3 で述べたような問題点がある。したがって、特に、①ステロイドパルス療法では効果不十分な患者、②ステロイドパルス療法が禁忌の患者又は安全性上の懸念がある患者、③血漿交換療法を実施できない又は避けたい医療機関や患者に対しては、IVIG 療法の必要性が高いと考えられる。
・安全性の観点から、ステロイドパルス療法や血漿交換療法は免疫を抑制する治療法であるため、感染症等の発症が危惧される。一方、IVIG 療法は免疫を抑制しないため、他の治療と異なり治療後の感染症の発症リスクを軽減できることから、その医療上の必要性は高いと考えられる。
・当社が外部調査機関に委託して実施した自己免疫性脳炎の治療に関する Web 調査（[redacted]概要は表 2.7.3.4-1 参照）において、脳神経内科を対象に IVIG 療法の自己免疫性脳炎の適応追加の必要性について調査したところ、「やや必要だと思う」「必要だと思う」「非常に必要だと思う」の割合が約 89%を占めた（「やや必要だと思う」が約 25%、「必要だと思う」が約 43%、「非常に必要だと思う」が約 21%）のに対し、「全く必要と思わない」「必要と思わない」「あまり必要と思わない」「どちらでもない」の合計が約 11%であった。必要だと考える理由としては、「保険適応外の診療として実施する場合、入院中の実施の費用は病院からの持ち出しとなる事も多く、病院財政が赤字になりやすい」、「ステロイド大量投与静注療法では不十分な症例が多く、追加の免疫療法が必要になる症例が非常に多い」、「血漿交換より簡便」等の回答が挙げられた。

これらのことから、IVIG 療法は自己免疫性脳炎に対して適切に使用できる治療法の一つとして医療上の必要性は非常に高いと考える。

（2）未治療患者における IVIG 療法の必要性

IVIG 療法はステロイドパルス療法の次に使われることが多いという実態があるが（2.5.1.3.2.1）、ステロイドパルス療法、IVIG 療法及び血漿交換療法はいずれもが第一選択治療であり、これらの間における有効性の優劣は明確になっていない。

また、ステロイドパルス療法が禁忌の患者、又はコントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病、急性の消化性潰瘍、出血リスクがある等、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と考えられる患者では初回治療から IVIG 療法が推奨されている。また、抗 NMDAR 脳炎患者や、重度の自律神経失調症やてんかん重積状態等の臨床症状を呈している重症患者では初回治療からステロイドパルス療法と IVIG の併用が推奨されている（図 2.5.1.3-2）（木村, 2021; Abboud et al., 2021）。自己抗体別でみても、抗 NMDAR 脳炎患者に対しては初回治療からステロイドパルス療法と IVIG の併用が推奨されており（飯塚, 2018; Dalmau et al., 2011）、抗 LGI1 脳炎患者に対してはステロイドパルス療法、IVIG 療法又は血漿交換療法が初回治療として推奨されている（van Sonderen et al.,

2017）。また、ギラン・バレー症候群の類縁疾患である Bickerstaff 型脳幹脳炎では、ギラン・バレー症候群の治療法に倣い、ステロイドパルス療法ではなく最初から IVIG 療法が選択されている（古賀, 2022）。

これに加えて、複数の専門医の意見として、精神科疾患を背景に持つ患者（ステロイド精神病の副作用の懸念のため）、高齢者や他の感染性脳炎の可能性が完全に否定できない患者（誤嚥性肺炎を起こすリスクがあるため）、小児患者（成長ホルモンへの影響の懸念のため）等においてはステロイドパルス療法よりも IVIG を選択する場合が多いという意見を聴取している。また、臨床実態として、自己免疫性脳炎の重症例では鎮静剤を使っている、又は人工呼吸器管理下にある患者もおり、このような状況下ではステロイドパルス療法を最初に行ってもその効果が不十分かどうかの評価は不可能であるため、ステロイドパルス療法で効果不十分であることを確認してから IVIG を使用するという考え方自体が臨床実態にそぐわないケースがあるという意見も聴取している。また、IVIG と他治療の併用療法については、重症例以外に対しても、悪化や後遺症が残るリスクを考慮し、最初から併用療法を実施することも一般的であるという意見を聴取している。

当社が外部調査機関に委託して実施した自己免疫性脳炎の治療に関する Web 調査（[redacted]概要は表 2.7.3.4-1 参照）において、初回治療としての IVIG 療法は約 19%（単独：10.5%、併用：8.4%）の患者で使用されている実態がある。海外では、海外 17 ヵ国 68 名の臨床医による調査結果において、ステロイドパルス療法が禁忌である場合の治療選択肢として IVIG 療法が最も多く選択されており（41%）、また、自己免疫性脳炎の臨床像が抗 NMDAR 脳炎を示唆している場合は IVIG 療法単独又は IVIG 療法とステロイドパルス療法や他の免疫療法と組み合わせた急性期治療を選択すると 40%の臨床医が回答している（Abboud et al., 2021）。

このように、未治療患者に対する初回治療として IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）が推奨される患者が一定数存在し、実際に初回治療として IVIG 療法が使用されている実態がある。このことから、未治療患者に対しても IVIG 療法が使用できるようにすることは臨床上重要と考える。

（3）小児患者における IVIG 療法の必要性

小児の自己免疫性脳炎は、初期症状では、精神症状や行動症状に比べ、発作、運動障害及び限局性神経障害等の神経学的症状がより顕著であることが報告されているが、治療方針については、成人患者と同様、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（Hardy, 2022）。

国内の自己免疫性脳炎患者のうち、15 歳未満の小児の患者数は正確には不明であるが、[redacted] のデータベースを用いて 2021～2023 年の自己免疫性脳炎の小児／全年齢の患者数（集計対象者は 2.5.1.3.1.2 の脚注参照）を集計したところ、2021 年は 204/2,640 例（7.7%）、2022 年は 221/1,871 例（11.8%）、2023 年は 238/2,618 例（9.1%）であった。本結果から 15 歳未満の小児患者は約 10%の割合で存在しており、小児患者においても保険適用可能な治療薬は必要と考える。

また、当社が外部調査機関に委託して実施した自己免疫性脳炎の治療に関する Web 調査（[redacted]概要は表 2.7.3.4-1 参照）によれば、小児科で IVIG 療法が実施された患者（年齢の範囲は不明）の割合は、初回治療では約 36%（単独：17.8%、ステロイドパルス療法との併用：17.8%）、2 回目の治療では約 51%（単独：37.8%、ステロイドパルス療法との併用：13.3%）であった。また、同調査では、IVIG 療法を選択する割合は、神経内科よりも小児科の方が高い傾向にあったことが報告されている。これは、小児患者では特にステロイドの副作用に対する懸念が大きいことや、血漿交換療法を実施するための血管確保の問題が考えられ、小児患者においても IVIG 療法の必要性は高いと考える。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

国内では自己免疫性脳炎に対して有効性が検証された治療法はないことから、有効性が検証された治療法の開発が望まれている。また、適応外使用が行われているステロイドパルス療法や血漿交換療法等の免疫療法は、必ずしもすべての患者にとって有効かつ安全な治療とはなっていないことから、IVIG 療法に対する医療上の必要性は高いと考えられる。さらに、IVIG 療法は高額であり、保険適用がないために使用を躊躇するケースがあることを考慮すると、自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の開発は患者にとって有益であると考え、開発に着手した。当初の計画では、[redacted]ことを検討していたが、その後、10%液状製剤である TAK-961 を開発することとした。10%液状製剤の開発に伴い、[redacted]ことから、自己免疫性脳炎の開発は、5%凍結乾燥製剤を用いた臨床試験に基づき、10%液状製剤にのみ効能追加を行うこととした。

臨床試験開始に先立ち、試験計画について医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と相談するため、[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び[redacted]相談（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。その後、機構の助言を踏まえ、2022 年 3 月に自己免疫性脳炎患者を対象とした国内第 3 相試験（NPB-01-19/C-01 試験）を開始した。

当初、NPB-01-19/C-01 試験の治験依頼者は日本製薬株式会社であったが、2022 年 10 月に当社による日本製薬株式会社の吸収・分割が発生し、血漿分画製剤事業が承継されたため、当社が治験依頼者となって治験を継続した。

その後、NPB-01-19/C-01 試験の試験結果が得られたため、[redacted]相談（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、[redacted]について相談した。機構の助言を踏まえ、本申請を行うこととした。

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージは NPB-01-19/C-01 試験（評価資料）1 試験のみである。当該試験は GCP 及び国内要件を遵守して実施した。

臨床データパッケージの概略を表 2.5.1.4-1 に示した。

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージ

試験番号 実施国 評価／参考資料 添付資料番号	治験デザイン	対象	投与群（例数） 用法・用量	治験実施期間 医療機関数
NPB-01-19/C-01 日本 評価資料 5.3.5.1-1	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験	自己免疫性脳炎患者（同意取得時点で 15 歳以上）	· **NPB-01 群**（20 例）：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 400 mg/kg/日を 5 日間連日で静脈内点滴投与 · **NPB-01-ME 群**（20 例）：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg/kg/日（最大 1 g/日）を 5 日間連日で静脈内点滴投与	2022 年 3 月～2024 年 8 月 36 施設

なお、NPB-01-19/C-01 試験では、前治療期にステロイドパルス療法を実施して効果不十分と判断された被験者を対象に NPB-01 の有効性及び安全性の評価を行ったが、2.5.1.3.3.2（2）のとおり、IVIG 療法は、未治療の自己免疫性脳炎患者に対してもニーズがある。また、2.5.1.3.3.2（3）のとおり、小児の自己免疫性脳炎患者に対するニーズもある。さらに、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった自己抗体を有する自己免疫性患者等も含め、市販後はより広い患者層に TAK-961（単独又はステロイドパルス療法との併用）が投与される可能性がある。

そのため、本申請資料では、臨床試験で得られなかったデータに関しては文献報告等で補完し、自己免疫性脳炎患者全般に対する TAK-961 の有用性について評価した。

2.5.1.4.2 治験相談

2.5.1.4.2.1 [redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

主な相談内容及び相談結果は以下のとおりであった。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.2 [redacted]相談（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]相談で[redacted]について相談した。

主な相談内容及び相談結果は以下のとおりであった。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.3 [redacted]相談（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

主な相談内容及び相談結果は以下のとおりであった。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.5 参考文献

Abboud, H., Probasco, J.C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D.R., Bradshaw, M., et al. 2021. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 92(7), 757-68. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300.（添付あり）

Dale, R.C., Brilot, F., Duffy, L.V., Twilt, M., Waldman, A.T., Narula, S., et al. 2014. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology,* 83(2), 142-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570.（添付あり）

Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M.R. and Balice-Gordon, R. 2011. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol,* 10(1), 63-74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.（添付あり）

Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., Rossi, J.E., Peng, X., Lai, M., et al. 2008. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol,* 7(12), 1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.（添付あり）

Dubey, D., Pittock, S.J., Kelly, C.R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Lennon, V.A., et al. 2018. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol,* 83(1), 166-77. doi: 10.1002/ana.25131.（添付あり）

Elovaara, I., Apostolski, S., van Doorn, P., Gilhus, N.E., Hietaharju, A., Honkaniemi, J., et al. 2008. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol,* 15(9), 893-908. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x.（添付あり）

Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., et al. 2016. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol,* 15(4), 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.（添付あり）

Guasp, M. and Dalmau, J. 2025. Autoimmune Encephalitis. *Med Clin North Am,* 109(2), 443-61. doi: 10.1016/j.mcna.2024.09.001.（添付あり）

Hardy, D. 2022. Autoimmune encephalitis in children. *Pediatr Neurol,* 132, 56-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.004.（添付あり）

He, Y., Li, F., Yang, A., Yu, C., Wang, Y., Zhao, J., et al. 2024. Validation of the clinical assessment scale for autoimmune encephalitis in a severe autoimmune encephalitis cohort. *Front Immunol,* 15:1490804.doi: 10.3389/fimmu.2024.1490804.（添付あり）

Irani, S.R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M.S., et al. 2010. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a

predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain,* 133(Pt 6), 1655-67. doi: 10.1093/brain/awq113.（添付あり）

Kalra, A., Mackay, O., Thomas-Jones, E., Solomon, T. and Foscarini-Craggs, P. 2025. Does the use of intravenous immunoglobulin improve clinical outcomes in adults with autoimmune encephalitis? A systematic review. *Brain Behav,* 15(5), e70491. doi: 10.1002/brb3.70491.（添付あり）

Lim, J.A., Lee, S.T., Moon, J., Jun, J.S., Kim, T.J., Shin, Y.W., et al. 2019. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol,* 85(3), 352-58. doi: 10.1002/ana.25421.（添付あり）

Nosadini, M., Mohammad, S.S., Ramanathan, S., Brilot, F. and Dale, R.C. 2015. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother,* 15(12), 1391-419. doi: 10.1586/14737175.2015.1115720.（添付あり）

Othy, S., Hegde, P., Topçu, S., Sharma, M., Maddur, M.S., Lacroix-Desmazes, S., et al. 2013. Intravenous gammaglobulin inhibits encephalitogenic potential of pathogenic T cells and interferes with their trafficking to the central nervous system, implicating sphingosine-1 phosphate receptor 1-mammalian target of rapamycin axis. *J Immunol,* 190(9), 4535-41. doi: 10.4049/jimmunol.1201965.（添付あり）

Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., Balogun, R.A., Klingel, R., Meyer, E., et al. 2019. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue. *J Clin Apher,* 34(3), 171-354. doi: 10.1002/jca.21705.（添付あり）

Pham, H.P., Daniel-Johnson, J.A., Stotler, B.A., Stephens, H. and Schwartz, J. 2011. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher,* 26(6), 320-5. doi: 10.1002/jca.20311.（添付あり）

Reid, J.M., Foley, P. and Willison, H.J. 2009. Voltage-gated potassium channel-associated limbic encephalitis in the West of Scotland: case reports and literature review. *Scott Med J,* 54(4), 27-31. doi: 10.1258/rsmsmj.54.4.27.（添付あり）

Rittel, J.C., Hudasch, D., Doppler, K., Bergh, F.T., Lesser, M., Aktas, O., et al. 2025. Intravenous immunoglobulin as first-line acute treatment in adults with autoimmune encephalitis caused by antibodies to NMDAR, LGI1 and CASPR2. *J Neurol,* 272(4), 287. doi: 10.1007/s00415-025-13032-0.（添付あり）

Shigemi, D., Matsui, H., Fushimi, K. and Yasunaga, H. 2019. Recent overview of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis using a national inpatient database in Japan. *Ann Clin Epidemiol,* 1(1), 11-7. doi: 10.37737/ace.1.1_11.（添付あり）

Shin, Y.W., Lee, S.T., Park, K.I., Jung, K.H., Jung, K.Y., Lee, S.K., et al. 2017. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord,* doi: 10.1177/1756285617722347.（添付あり）

Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., et al. 2013. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol,* 12(2), 157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.（添付あり）

van Sonderen, A., Petit-Pedrol, M., Dalmau, J. and Titulaer, M.J. 2017. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol,* 13(5), 290-301. doi: 10.1038/nrneurol.2017.43.（添付あり）

White, L., Halliday, A., Gillinder, L. and D'Souza, W. 2022. Effect of delay to first-line immunotherapy on outcomes in autoimmune encephalitis. *BMJ Neurol Open,* 4(Suppl 1), A1–A68. doi: 10.1136/bmjno-2022-ANZAN.128.（添付あり）

Wiseman, A.C. 2016. Immunosuppressive medications. *Clin J Am Soc Nephrol,* 11(2), 332-43. doi: 10.2215/CJN.08570814.（添付あり）

Zekeridou, A., Karantoni, E., Viaccoz, A., Ducray, F., Gitiaux, C., Villega, F., et al. 2015. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol,* 262(8), 1859-66. doi: 10.1007/s00415-015-7781-9.（添付あり）

Zhang, L.M., Xing, X.L., Zhang, B.R., Zhang, Q.J., Zhu, Y.L., Gao, S.J., et al. 2025. Efficacy of rituximab as second-line therapy for autoimmune encephalitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon,* 11(2), e41747. doi: 10.1016/j.heliyon.2025.e41747.（添付あり）

Zuliani, L., Nosadini, M., Gastaldi, M., Spatola, M., Iorio, R., Zoccarato, M., et al. 2019. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci,* 40(10), 2017-30. doi: 10.1007/s10072-019-03930-3.（添付あり）

飯塚 高浩. 2018. 自己免疫性脳炎における早期診断と早期治療の重要性. *神経治療,* 35(3), 231-6.（添付あり）

[redacted]

（添付あり）

亀井 聡. 2020. 自己免疫性脳炎の発展. *神経治療,* 37(3), 225-31.（添付あり）

神田 隆, 渡邊 修, 栗山 長門, 中村 幸志, 中村 好一. 2018. 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）. Available from: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2018/182051/201811053A_upload/201811053A0007.pdf.（添付なし）

木村 暁夫. 2021. 自己免疫性脳炎の診断と治療. *日本内科学会雑誌,* 110(8), 1601-10.（添付あり）

古賀 道明. 2022. Bickerstaff 脳幹脳炎. *日本臨床,* 80(増刊号 5), 324-7.（添付あり）

高橋 幸利, 木水 友一, 小池 敬義, 堀野 朝子. 2016. 自己免疫性脳炎/脳症. *神経治療学,* 33(1), 19-26.（添付あり）

田中 恵子. 2015. 自己免疫性脳炎・脳症：概論. *日本臨床,* 73(増刊号 7), 595-602.（添付あり）

富沢 修一. 1988. 血漿交換療法による IgG サブクラスの変化と γ-グロブリン製剤の補充について. *日本輸血学会雑誌,* 34(5), 521-5.（添付あり）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において、生物薬剤学に関する評価は行っていない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請において、臨床薬理に関する評価は行っていない。

2.5.4 有効性の概括評価

本申請を支持する有効性成績は、国内第 3 相試験である NPB-01-19/C-01 試験（評価資料）1 試験から得られた。本項では NPB-01-19/C-01 試験の有効性成績について要約した。

また、IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告及び使用実態調査、並びに NPB-01-19/C-01 試験の対象ではない、未治療の自己免疫性脳炎患者や小児患者における 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を評価した臨床試験／研究報告及び症例報告から得られた有効性情報も示した。

NPB-01-19/C-01 試験の概要を表 2.5.1.4-1 に示した。なお、有効性評価結果の詳細は 2.7.3 に示した。

2.5.4.1 有効性の結果

2.5.4.1.1 国内第 3 相試験（NPB-01-19/C-01 試験）

試験デザイン：

NPB-01-19/C-01 試験は、ステロイドパルス療法で効果不十分であった自己免疫性脳炎患者を対象として、NPB-01 を投与した場合の有効性及び安全性をステロイドパルス療法を再実施した場合と比較する、国内第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験である。

本試験は、スクリーニング期、前治療期（8 日間）、治験薬投与期（5 日間）及び治験薬投与後観察期（80 日間）で構成された。スクリーニング期の後、一次登録時の適格性基準（表 2.7.6.1-1 参照）を満たした被験者を前治療期に移行させ、ステロイドパルス療法〔30 mg/kg/日（最大 1 g/日）〕を 5 日間実施した。さらに、前治療期 8 日目の CASE スコアで効果不十分と判断され、二次登録時の適格性基準（表 2.7.6.1-1 参照）を満たした被験者を治験薬投与期に移行させ、以下のいずれかの治験薬を二重盲検下で 5 日間連日投与した。

- NPB-01 群（20 例）：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 400 mg/kg/日を 5 日間連日で静脈内点滴投与
- NPB-01-ME 群（20 例）：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg/kg/日（最大 1 g/日）を 5 日間連日で静脈内点滴投与

その後、治験薬投与後観察期の評価として 12 週時（治験薬投与開始日から起算して 85±3 日目）まで所定の観察・検査を行った。

また、治験薬投与開始日から起算して 15～28 日目に、治験責任医師又は治験分担医師が「NPB-01 追加投与判断基準」（2.7.3.1.2.2 参照）をすべて満たすと判断した場合は、投与群にかかわらず、追加投与として NPB-01 を投与できることとした。投与を行う際は、治験薬の初回投与時と同様に投与前に所定の観察・検査を行ったうえで、NPB-01 を 5 日間連日投与した。

被験者の内訳及び解析対象集団：

治験薬投与期に移行した 40 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 20 例）のうち 39 例（NPB-01 群 19 例及び NPB-01-ME 群 20 例）が 5 日間の治験薬投与を完了したが、NPB-01 群の 1 例は 5 日目の治験薬投与を中止した。40 例全例が治験薬投与後観察期に移行し、そのうち 14 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 7 例）が治験薬投与開始後 15～28 日目に

NPB-01 の追加投与を受けた。12 週時までの治験薬投与後観察期を完了した被験者は 33 例（82.5%）であり、投与群別の内訳は、NPB-01 群 19 例（95.0%）及び NPB-01-ME 群 14 例（70.0%）であった。

FAS（治験薬を少なくとも 1 回投与され、かつ重大な GCP 違反がなかった集団）には、治験薬投与期に治験薬投与を受けた 40 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 20 例）全例が採用された。

FAS のうち治験で測定した細胞表面抗原抗体（抗 NMDAR、AMPAR、$GABA_BR$、LGI1、Caspr2、MOG 又は DPPX 抗体）のいずれかが陽性であった集団（以下、抗体陽性集団）は 10 例（NPB-01 群 7 例及び NPB-01-ME 群 3 例）であり、この抗体陽性集団が主要評価項目の主解析の解析対象集団であった。

また、PPS には、FAS から重大な治験実施計画書違反例及び追加投与例を除いた 20 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 10 例）が採用された。

主な被験者背景：

FAS 全体における人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の主な所見は、以下のとおりであった（詳細は表 2.7.3.2-1 参照）。

- 性別は、男性（17 例、42.5%）よりも女性（23 例、57.5%）が多かった。
- 年齢の平均値（SD）は 53.9（20.10）歳、中央値は 56.0（分布範囲：15～95）歳であった。被験者の大半が 65 歳未満（28 例、70.0%）であったが、65 歳以上も 12 例（30.0%）含まれていた。
- ベースライン時の CASE スコアの平均値（SD）は 8.6（3.54）、中央値は 8.0（分布範囲：5～18）であり、CASE スコア区分別の被験者数は、5～9、10～16 及び 17～22 でそれぞれ 28 例（70.0%）、10 例（25.0%）及び 2 例（5.0%）であった。
- ベースライン時の mRS の平均値（SD）は 3.7（1.04）、中央値は 4.0（分布範囲：0～5）であり、3 例（7.5%）が 2 以下で、残りの被験者（37 例、92.5%）は 3 以上であった。

2.5.4.1.1.1 主要評価項目の結果

主要評価項目は、CASE スコアにおける有効例の割合（治験薬投与後観察期 4 週時における CASE スコアがベースライン時と比較して 40%以上改善した被験者の割合）であった。解析方法の概要を 2.7.3.1.2.4（1）1）に示した。

主要評価項目である CASE スコアにおける有効例の割合は、主解析、主解析の感度分析、副解析で一貫して、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた。また、部分集団解析におけるほとんどの層でも、NPB-01 群は NPB-01-ME 群を上回っていた。

主要評価項目の結果の概要を以下に示した。

- 主解析では、抗体陽性集団を対象に、追加投与例及び中止例を一律に無効例とみなす方法で解析を行ったところ、治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアにおける有効例の割合は、NPB-01 群で 57.1%（4/7 例）、NPB-01-ME 群で 0%（0/3 例）であった。有効例の割合の点推定値は、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っており、群間差（95% CI）は 57.1%（-22.884, 90.570）であった〔2.7.3.2.3.1（1）〕。

・主解析の感度分析では、抗体陽性集団を対象に、追加投与例及び中止例を一律に無効例とみなさない（すなわち、追加投与時又は中止時の CASE スコアを治験薬投与後観察期 4 週時のスコアとみなして有効例の判定を行う）方法で解析を行ったが、結果は主解析の結果と同一であった〔2.7.3.2.3.1（2）〕。
・細胞表面抗原抗体陰性の患者も含めた FAS や PPS 等を対象とした副解析でも、治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアにおける有効例の割合は、主解析と同様に、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔2.7.3.2.3.1（3）〕。
・主要評価項目の部分集団解析では、抗体陽性集団及び FAS を対象に、性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ベースライン時の CASE スコア区分（5～9、10～16、17～22）、前治療期開始以前のステロイドパルス療法歴の有無、いずれかの自己抗体の陽性の有無、自己抗体の種類別、治験終了時点での自己免疫性脳炎の診断内容別の層別解析を行った。治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアにおける有効例の割合の点推定値は、概ねいずれの層においても、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔2.7.3.2.3.1（4）〕。

上記の結果から、ステロイドパルス療法に効果不十分な自己免疫性脳炎患者に NPB-01 を投与することにより、対照群（ステロイドパルス療法）を上回る有効性が示された。加えて、細胞表面抗原抗体陽性の患者だけでなく、細胞表面抗原抗体陰性の患者を含む自己免疫性脳炎患者全般に対して NPB-01 が有効であることが示唆された。

2.5.4.1.1.2 副次評価項目の結果

副次評価項目の結果については、主要評価項目の結果と傾向が同じものもある一方、一部の副次評価項目では、主要評価項目との間に傾向の差異が認められた。しかし、その要因は主に、NPB-01 追加投与の影響、NPB-01-ME 群における 4 週時以前の中止例の影響、鎮静剤の使用を終了した被験者の影響等、NPB-01 の有効性とは直接関係がないものであると考えられた（詳細は 2.7.3.3.2.2 参照）。また、NPB-01 追加投与後のデータ及び 4 週時以前に中止した被験者の中止後データの取扱いを変更して検討した事後解析の結果（2.5.4.1.1.3）は、主要評価項目の結果と傾向が一致していた。そのため、これらの要因によって生じた傾向の差異は NPB-01 の有効性の欠如を示すものではなく、副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持していると考えられた。

副次評価項目の結果の概要を以下に示した。

（1）CASE スコア

1）治験薬投与開始後の各時点における CASE スコアのベースライン時からの変化

治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアのベースライン時からの変化量を評価した〔2.7.3.2.3.2（1）1）〕。

・抗体陽性集団における治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアのベースライン時からの変化量は、平均値（SD）では NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同程度であったものの〔それぞれ-2.3（1.89）点及び-2.3（1.53）点〕、中央値（範囲）では NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔それぞれ-3.0（-4～0）点及び-2.0（-4～-1）点〕。

・FAS における治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアのベースライン時からの変化量は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群において、平均値（SD）はそれぞれ-2.6（2.70）点及び-3.5（2.88）点、中央値（範囲）はそれぞれ-3.0（-7～3）点及び-3.0（-12～0）点であった。

2）治験薬投与開始後の各時点における CASE スコア区分の変化

治験薬投与開始後の各時点の CASE スコア区分（0～4：excellent、5～9：moderate、10～27：poor）別の被験者の割合を評価した〔2.7.3.2.3.2（1）2）〕。

・抗体陽性集団の NPB-01 群では、ベースライン時は 7 例（100%）が moderate であったが、治験薬投与後観察期 4 週時は 4 例（57.1%）が excellent、3 例（42.9%）が moderate であった。また、NPB-01-ME 群では、ベースライン時は 2 例（66.7%）が moderate、1 例（33.3%）が poor であったが、治験薬投与後観察期 4 週時は 1 例（33.3%）が excellent、1 例（33.3%）が moderate、1 例（33.3%）が poor であった。

・FAS の NPB-01 群では、ベースライン時は 14 例（70.0%）が moderate、6 例（30.0%）が poor であったが、治験薬投与後観察期 4 週時は 9 例（45.0%）が excellent、8 例（40.0%）が moderate、3 例（15.0%）が poor であった。また、NPB-01-ME 群では、ベースライン時は 14 例（70.0%）が moderate、6 例（30.0%）が poor であったが、治験薬投与後観察期 4 週時は 8 例（53.3%）が excellent、6 例（40.0%）が moderate、1 例（6.7%）が poor であった。

3）治験薬投与開始後に CASE スコアが 4 以下になるまでの期間

抗体陽性集団及び FAS を対象に、治験薬投与開始後に CASE スコアが 4 以下になるまでの期間を Kaplan-Meier 法を用いて推定した〔2.7.3.2.3.2（1）3）〕。

・抗体陽性集団において、治験薬投与開始後に CASE スコアが 4 以下になるまでの期間の中央値は、NPB-01 群では 20.0 日〔95% CI（8.0, NA）〕と推定された。一方、NPB-01-ME 群では、治験薬投与開始後に CASE スコアが 4 以下になった被験者が少数であり、該当被験者の累積割合が 50%に満たなかったため、CASE スコアが 4 以下になるまでの期間の中央値を推定できなかった。

・FAS において、治験薬投与開始後に CASE スコアが 4 以下になるまでの期間の中央値は、NPB-01 群では 29.0 日〔95% CI（13.0, NA）〕、NPB-01-ME 群では 29.0 日〔95% CI（11.0, NA）〕と推定された。

（2）mRS

1）治験薬投与開始後の各時点における mRS のベースライン時からの変化

治験薬投与後観察期 4 週時の mRS のベースライン時からの変化量を評価した〔2.7.3.2.3.2（2）1）〕。

・抗体陽性集団における治験薬投与後観察期 4 週時の mRS のベースライン時からの変化量は、平均値及び中央値ともに NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔平均値（SD）：それぞれ-0.9（0.69）点及び-0.3（0.58）点、中央値（範囲）：それぞれ-1.0（-2～0）点及び 0.0（-1～0）点〕。

・FAS における治験薬投与後観察期 4 週時の mRS のベースライン時からの変化量は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群において、平均値（SD）はそれぞれ-0.9（1.02）点及び-1.1（1.06）点、中央値（範囲）はともに-1.0（-3～0）点であった。

2）治験薬投与開始後に mRS が改善した被験者の割合

治験薬投与開始後に mRS が改善した被験者の割合を解析した。改善は、①mRS が 2 以下、②mRS がベースライン時から 1 点以上低下、③mRS がベースライン時から 2 点以上低下の 3 通りで定義した〔2.7.3.2.3.2（2）2）〕。

・抗体陽性集団では、①～③のいずれの定義においても、2、4 及び 12 週の各時点における改善例の割合は、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた。

・FAS では、①～③のいずれの定義においても、2、4 及び 12 週の各時点での改善例の割合は NPB-01 群が NPB-01-ME 群を下回っていたが、両投与群ともに改善例の割合は経時的に増加した。

3）治験薬投与開始後に mRS が改善するまでの期間

治験薬投与開始後に mRS が改善するまでの期間を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

改善は、①mRS が 2 以下、②mRS がベースライン時から 1 点以上低下、③mRS がベースライン時から 2 点以上低下の 3 通りで定義した〔2.7.3.2.3.2（2）3）〕。

・抗体陽性集団において、ベースライン時の mRS が 2 以上であった被験者の mRS が 1 点以上低下する（改善の定義②を満たす）までの期間の中央値は、NPB-01 群では 17.0 日〔95% CI（8.0, NA）〕と推定された。一方、NPB-01-ME 群では、該当被験者が少数であり、累積割合が 50%に満たなかったことから期間の中央値を推定できず、同様の理由から、ベースライン時の mRS が 3 以上であった被験者の mRS が 2 以下になる（改善の定義①を満たす）までの期間の中央値、並びにベースライン時の mRS が 2 以上であった被験者の mRS が 2 点以上低下する（改善の定義③を満たす）までの期間の中央値も推定できなかった。

・FAS において、ベースライン時の mRS が 3 以上であった被験者の mRS が 2 以下になる（改善の定義①を満たす）までの期間の中央値は、NPB-01 群では 45.0 日〔95% CI（15.0, NA）〕、NPB-01-ME 群では 29.0 日〔95% CI（16.0, NA）〕と推定され、NPB-01 群では NPB-01-ME 群よりも改善までの期間が長かった。

・FAS において、ベースライン時の mRS が 2 以上であった被験者の mRS が 1 点以上低下する（改善の定義②を満たす）までの期間の中央値は、NPB-01 群では 24.0 日〔95% CI（13.0, NA）〕、NPB-01-ME 群では 21.0 日〔95% CI（15.0, NA）〕と推定された。

・FAS において、ベースライン時の mRS が 2 以上であった被験者の mRS が 2 点以上低下する（改善の定義③を満たす）までの期間の中央値は、NPB-01 群では 60.0 日〔95% CI（15.0, NA）〕と推定された。一方、NPB-01-ME 群では該当被験者が少数であり、累積割合が 50%に満たなかったことから期間の中央値を推定できなかった。

（3）GCS

1）治験薬投与開始後の各時点における GCS のベースライン時からの変化

FAS において、治験薬投与後観察期 4 週時の GCS のベースライン時からの変化量は小さく、変化量の平均値及び中央値は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同程度であった〔平均値（SD）：それぞれ 0.4（1.31）点及び 0.7（0.90）点、中央値（範囲）：それぞれ 0.0（-4～2）点及び 0.0（0～2）点〕〔2.7.3.2.3.2（3）1）〕。

2）治験薬投与開始後の各時点における GCS 区分の変化

FAS において、治験薬投与開始後の各時点の GCS を 3 区分（13～15：軽症、9～12：中等症、3～8：重症）に分けて解析した〔2.7.3.2.3.2（3）2）〕。

NPB-01 群では、ベースライン時は 17 例（85.0%）が軽症、2 例（10.0%）が中等症、1 例（5.0%）が重症であったが、治験薬投与後観察期 4 週時は 17 例（85.0%）が軽症、1 例（5.0%）が中等症、2 例（10.0%）が重症であった。

NPB-01-ME 群では、ベースライン時は 17 例（85.0%）が軽症、3 例（15.0%）が中等症であったが、治験薬投与後観察期 4 週時は 15 例（100%）が軽症であった。

3）治験薬投与開始後に GCS が 13 以上になるまでの期間

FAS では、NPB-01 群 20 例中 17 例、NPB-01-ME 群の 20 例中 17 例がベースライン時に GCS が 13 以上であった。いずれの投与群も、ベースライン時の GCS が 12 以下で治験薬投与開始後に 13 以上になった被験者は少数であり、該当被験者の累積割合が 50%に満たなかったため、治験薬投与開始後に GCS が 13 以上になるまでの期間を推定できなかった〔2.7.3.2.3.2（3）3）〕。

（4）MMSE-J

FAS における治験薬投与後観察期 4 週時の MMSE-J のベースライン時からの変化量は、平均値及び中央値ともに、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同程度であった〔平均値（SD）：それぞれ 1.7（2.60）点及び 1.4（8.80）点、中央値（範囲）：それぞれ 1.0（-2～6）点及び 1.0（-27～22）点〕〔2.7.3.2.3.2（4）〕。

（5）FAB

FAS における治験薬投与後観察期 4 週時の FAB のベースライン時からの変化量は、平均値及び中央値ともに、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同程度であった〔平均値（SD）：それぞれ 1.3（2.23）点及び 1.3（4.52）点、中央値（範囲）：それぞれ 1.0（-3～8）点及び 1.0（-10～15）点〕〔2.7.3.2.3.2（5）〕。

（6）EEG

FAS では、NPB-01 の群 20 例中 16 例、NPB-01-ME 群の 20 例中 15 例でベースライン時に EEG の異常がみられた。このうち、NPB-01 群の 4 例、NPB-01-ME 群の 2 例は、治験薬投与後観察期 4 週時に EEG の正常化が認められた。なお、治験薬投与後観察期 4 週時に新たに EEG の異常が確認された被験者はいなかった〔2.7.3.2.3.2（6）〕。

（7）頭部 MRI

FAS では、NPB-01 群の 20 例中 20 例、NPB-01-ME 群の 20 例中 19 例でベースライン時に頭部 MRI の異常がみられた。このうち、NPB-01 群の 4 例、NPB-01-ME 群の 1 例は、治験薬投与後観察期 4 週時に頭部 MRI の正常化が認められた。なお、治験薬投与後観察期 4 週時に新たに頭部 MRI の異常が確認された被験者はいなかった〔2.7.3.2.3.2（7）〕。

（8）髄液検査

髄液中細胞数（基準値：5/μL 以下）は、NPB-01 群の 20 例中 4 例、NPB-01-ME 群の 18 例中 7 例がベースライン時に基準値外の値を示した。このうち、NPB-01 群の 1 例、NPB-01-ME 群の 2 例は、治験薬投与後観察期 4 週時に基準値内に回復した。

髄液中蛋白量（基準値：15.0～45.0 mg/dL）は、NPB-01 群の 20 例中 7 例、NPB-01-ME 群の 18 例中 4 例がベースライン時に基準値外の値を示した。このうち、NPB-01 群の 1 例、NPB-01-ME 群の 2 例は、治験薬投与後観察期 4 週時に基準値内に回復した〔2.7.3.2.3.2（8）〕。

（9）治験薬投与開始後の入院期間

FAS を対象に、治験薬投与開始後の入院期間（退院するまでの期間）を Kaplan-Meier 法を用いて推定したところ、治験薬投与開始後に退院するまでの期間の中央値は、NPB-01 群では 62.0 日〔95% CI（22.0, 90.0）〕と推定された。一方、NPB-01-ME 群では、退院に至った被験者が少数であり、入院中の被験者の累積割合が常に 50%を超えていたため、退院するまでの期間の中央値を推定できなかった〔2.7.3.2.3.2（9）〕。

（10）CASE スコアと mRS の相関関係

FAS を対象に、ベースライン時、4 及び 12 週時の CASE スコアと mRS の相関を Spearman の順位相関係数（r）を用いて算出した。

いずれの投与群も CASE スコアと mRS の間に正の相関がみられた。NPB-01 群における CASE スコアと mRS の相関係数は、ベースライン時、4 及び 12 週時でそれぞれ r=0.8198（p≤0.0001; n=20）、0.8720（p≤0.0001; n=20）及び 0.9510（p≤0.0001; n=18）であった。また、NPB-01-ME 群ではそれぞれ r=0.7239（p=0.0003; n=20）、0.6793（p=0.0054; n=15）及び 0.8559（p≤0.0001; n=14）であった〔2.7.3.2.3.2（10）〕。

（11）血清中 IgG 濃度

NPB-01 群の血清 IgG 濃度は、治験薬投与後観察期 1 週時に最も上昇し、その後経時的に低下した。抗体陽性集団の NPB-01 群におけるベースライン時、4 及び 12 週時の血清 IgG 濃度の平均値（SD）は、それぞれ 705.3（150.21）mg/dL、2144.6（877.84）mg/dL 及び 975.4（346.58）mg/dL であった〔2.7.3.2.3.2（11）〕。

2.5.4.1.1.3 事後解析の結果

追加投与例及び中止例が結果の解釈に及ぼす影響等を検討するため、盲検解除後に事後解析を実施した。

事後解析の結果の概要を以下に示した。

（1）治験薬投与開始後の各時点における CASE スコア（LOCF）のベースライン時からの変化

FAS における治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコア（LOCF）のベースライン時からの変化量は、平均値及び中央値ともに NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔平均値（SD）：それぞれ-2.5（2.61）点及び-2.1（3.39）点、中央値（範囲）：それぞれ-2.5（-7～1）点及び-1.5（-12～4）点〕〔2.7.3.2.3.3（1）〕。

（2）治験薬投与開始後の各時点における mRS（LOCF）のベースライン時からの変化

FAS における治験薬投与後観察期 4 週時の mRS（LOCF）のベースライン時からの変化量は、平均値及び中央値ともに NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔平均値（SD）：それぞれ-0.9（1.04）点及び-0.8（1.07）点、中央値（範囲）：それぞれ-0.5（-3～0）点及び 0.0（-3～0）点〕〔2.7.3.2.3.3（2）〕。

（3）治験薬投与後観察期 2 週時の CASE スコアにおける有効例の割合

FAS を対象に、2 週時以前の中止例を一律に無効例とみなす方法で解析した場合、治験薬投与後観察期 2 週時の CASE スコアにおける有効例（CASE スコアがベースライン時と比較して 40%以上改善した被験者）の割合は、NPB-01 群で 40.0%（8/20 例）、NPB-01-ME 群で 15.0%（3/20 例）であった〔2.7.3.2.3.3（3）〕。

（4）治験薬投与開始後に mRS が改善した（mRS が 1 以下となった）被験者の割合

FAS においてベースライン時の mRS が 2 以上であった被験者のうち、治験薬投与開始後に mRS が 1 以下となった被験者の割合は、NPB-01 群では 2、4 及び 12 週時でそれぞれ 25.0%（5/20 例）、30.0%（6/20 例）及び 38.9%（7/18 例）、NPB-01-ME 群では 2、4 及び 12 週でそれぞれ 11.1%（2/18 例）、20.0%（3/15 例）及び 42.9%（6/14 例）であった〔2.7.3.2.3.3（4）〕。

2.5.4.2 公表文献等に基づく自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の使用成績

NPB-01-19/C-01 試験の対象患者はステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者であったが、TAK-961 の申請効能・効果は「自己免疫性脳炎」であり、市販後は未治療の自己免疫性脳炎患者に対して TAK-961 が単独又はステロイドパルス療法との併用投与として用いられる可能性がある。

また、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった自己抗体を有する自己免疫性脳炎患者に対し、TAK-961 が投与される可能性もある。

さらに、NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は 15 歳以上であったが、小児（15 歳未満）の自己免疫性脳炎患者に対しても IVIG 療法のニーズがあること〔2.5.1.3.3.2（3）〕から、小児患者に対し、TAK-961 が投与される可能性もある。

以上を踏まえ、本項では、公表文献等から得られた自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の有効性情報を要約し、NPB-01-19/C-01 試験に含まれない自己免疫性脳炎患者への試験結果の一般化可能性について検討した。

2.5.4.2.1 IVIG 療法の実態

2.5.4.2.1.1 IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告（文献調査）

IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告について、文献調査を実施した（調査方法の詳細は 2.7.3.4.1.1 参照）。

IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の情報が含まれる症例報告は 51 報確認でき、計 62 例の症例情報を得た。これら 62 例の性別、年齢、体重、自己抗体に関する情報、IVIG の前治療、用法・用量、有効性及び安全性に関する情報等を含む症例一覧を表 2.7.3.8-付録-1 に示した。

本項では IVIG の有効性に関する情報を要約した。

IVIG の有効性は、各文献中の記載に基づき、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や IVIG が有効であったと評価されている場合を「有効」、IVIG 投与後に改善がみられなかった旨や悪化した旨が報告されていた場合や IVIG が無効であったと評価されている場合を「無効」と判断した。ただし、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は「部分的に有効」と判断した。

全体的に、IVIG が「有効」であった症例の割合は 71.0%（44/62 例）、「部分的に有効」であった症例の割合は 8.1%（5/62 例）、「無効」であった症例の割合は 21.0%（13/62 例）であり、多くの症例で IVIG 投与後に臨床症状の改善がみられた。

また、「有効」であった症例の割合について、症例の背景因子等で層別したときの結果は以下のとおりであった。

- 年齢で層別した場合、成人では 86.5%（32/37 例）、小児では 48.0%（12/25 例）であった。
- 性別で層別した場合、男性では 66.7%（16/24 例）、女性では 73.7%（28/38 例）であった。
- 自己抗体の有無で層別した場合、何らかの自己抗体が陽性であった症例では 67.9%（38/56 例）、自己抗体陰性の症例では 100%（5/5 例）であった。
- 自己抗体の種類（重複集計）で層別した場合、抗 NMDAR 抗体陽性の症例では 56.7%（17/30 例）、抗 $GABA_BR$ 抗体陽性の症例では 75.0%（3/4 例）、抗 MOG 抗体陽性の症例では 100%（4/4 例）、抗 LGI1 抗体陽性の症例では 66.7%（2/3 例）、抗 IgLON5 抗体陽性の症例では 100%（3/3 例）であった。
- 前治療の内容（重複集計）で層別した場合、ステロイドパルス療法を受けた症例では 74.1%（20/27 例）、前治療なし（未治療）の症例では 81.8%（9/11 例）、血漿交換療法を受けた症例では 88.9%（8/9 例）であった。
- IVIG の用法・用量で層別した場合、「400 mg/kg×5 日間×1 コース」の組合せでは 84.2%（16/19 例）であった。

・併用した他の免疫治療の内容（重複集計）で層別した場合、ステロイドパルス療法との併用の場合は 61.1%（22/36 例）、ステロイドパルス療法以外の何らかの免疫治療（投与経路が不明であったステロイドを含む）との併用の場合は 70.1%（19/27 例）、併用なしの場合は 92.3%（12/13 例）であった。

以上より、多くの症例で IVIG 投与後に臨床症状の改善がみられた旨が報告されていた。また、症例の背景因子や他の免疫治療との併用有無等による有効性の明らかな違いは認められず、性別、年齢（成人・小児）、自己抗体の有無、前治療の有無、他の免疫治療との併用の有無等によらず、IVIG は良好な有効性を示すと考えられた（2.7.3.4.1.1）。

2.5.4.2.1.2 国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態（医師調査）

当社は、国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態等を把握するため、外部調査機関に委託して自己免疫性脳炎の治療に関する Web 調査を実施した。

当該調査では、有効性に関する直接的なデータは収集しなかったものの、自己免疫性脳炎に対する免疫療法の不満点について調査した。その結果、回答が得られた医師（165 名）において、ステロイドパルス療法、IVIG 療法及び血漿交換療法について「有効性が低い」と回答した医師の割合はそれぞれ 20%、15%及び 5%であった。なお、この結果に関して、診療科（脳神経内科及び小児科）による大きな違いはみられなかった（2.7.3.4.1.2）。

2.5.4.2.2 NPB-01-19/C-01 試験では評価できなかった集団に対する有効性

2.5.4.2.2.1 未治療の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG の有効性（文献調査）

TAK-961 は、市販後、未治療の自己免疫性脳炎患者にも投与される可能性があると考えられるが、NPB-01-19/C-01 試験の対象患者はステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者であったため、未治療患者に対する有効性データは得られていない。

そのため、未治療患者における IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）の有効性情報等が含まれる臨床試験／研究報告及び症例報告の調査を行った。

その結果、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）の有効性情報等が含まれている臨床試験／研究報告の文献は 8 報確認できた。これら 8 報はいずれも海外の報告であった。IVIG 単独療法の有効性は 8 報中 4 報で評価され、1 報が前向き試験、3 報は後ろ向き研究であった。ステロイドパルス療法と IVIG 療法を併用したときの有効性は 8 報中 7 報で評価され、7 報はいずれも後ろ向き研究であった。

また、IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告の文献調査（2.5.4.2.1.1）から、初回投与として IVIG 療法を受けた患者 11 例（IVIG 単独療法を受けた患者 4 例、ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用を受けた患者 7 例）の情報が確認できた。

各文献の概要は 2.7.3.4.2.1 に示した。

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、臨床試験／研究報告や症例報告から、未治療患者に対する IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）の有効性が示唆されていると考えられた。

2.5.4.2.2.2 自己抗体ごとの IVIG の有効性（文献調査）

NPB-01-19/C-01 試験結果から、細胞表面抗原抗体の種類によって NPB-01 の有効性に大きな違いはないと考えられたものの（2.7.3.3.3.1）、当該試験で検出されなかった抗体については有効性データが得られていない。

そのため、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった細胞表面抗原抗体を中心に、IVIG 療法の有効性について文献調査を行った。

各文献の概要は 2.7.3.4.2.2 に示した。

自己免疫性脳炎は自己抗体の種類により症状が一部異なることが知られているものの、文献の報告内容から、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった抗体についても、IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）は有効性を示すと考えられた。

2.5.4.2.2.3 小児患者における IVIG の有効性（文献調査）

NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は 15 歳以上であったため、15 歳未満の小児患者に対する有効性データは得られていないが、小児（15 歳未満）の自己免疫性脳炎患者に対しても IVIG 療法のニーズがあること〔2.5.1.3.3.2（3）〕から、TAK-961 は小児患者にも投与される可能性もある。

そのため、小児患者における IVIG 療法の有効性成績等が含まれる文献を調査した。

各文献の概要は 2.7.3.4.2.3 に示した。

文献の報告内容から、小児の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の有効性が示唆されていると考えられた。

また、NPB-01-19/C-01 試験結果から、試験に参加した 1[redacted] 歳の被験者の治療成績が良好であったことからも、小児患者に対する IVIG の有効性は推察可能と考えられた。

2.5.4.2.3 有効性試験結果の一般化可能性

NPB-01-19/C-01 試験の主要評価項目の結果から、NPB-01 は、ステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者において、自己抗体の有無にかかわらず、有効性を示した。また、副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持していると考えられた。

一方、NPB-01-19/C-01 試験はステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者を評価対象としたため、未治療患者に対する有効性は評価していない。また、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体も存在した。さらに、小児に対する有効性も評価していない。

しかし、NPB-01-19/C-01 試験で評価できなかった上記の患者に対しても、以下の根拠から NPB-01 は有効な治療選択肢になり得ると考えられた。

- 実臨床において、IVIG は自己免疫性脳炎に対し、性別、年齢（成人・小児）、自己抗体の有無や種類、前治療の有無等を問わず使用されていること（2.7.3.4.1.1 及び 2.7.3.4.1.2）。
- 臨床試験／研究報告や症例報告から、未治療患者に対する IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）の有効性が示唆されていること（2.5.4.2.2.1）。

・文献の報告内容から、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体についても、IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）は有効性を示すと考えられること（2.5.4.2.2.2）。
・文献の報告内容から、小児の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の有効性が示唆されていると考えられること（2.5.4.2.2.3）。

以上のことから、NPB-01-19/C-01 試験で得られた有効性成績は、NPB-01-19/C-01 試験に含まれない自己免疫性脳炎患者に対しても広く一般化できると考えられた。

2.5.4.3 効果の持続、耐薬性

厚生労働省の研究班による全国疫学調査によると、自己免疫性脳炎に対して何らかの初期治療を実施した患者の入院期間は平均 3.7 ヵ月であり、mRS は症状の極期では平均 4.7 であったのに対し、退院時では平均 1.8 まで回復していたことが報告されている（神田 他. 2018）。

この報告を踏まえ、NPB-01-19/C-01 試験では、ステロイドパルス療法による前治療期間があることも考慮し、治験薬投与開始後の観察期間を約 3 ヵ月（12 週間）と設定することにより、多くの症例で退院時までの評価が可能と考えた。また、NPB-01 投与による長期的な臨床的意義を評価するうえでは、副次評価項目の mRS 及び入院期間が有用と考えた。

mRS については、抗体陽性集団におけるベースライン時、4 及び 12 週時の mRS の中央値（範囲）は、NPB-01 群でそれぞれ 3.0（2～4）、2.0（1～4）及び 2.0（0～4）、NPB-01-ME 群でそれぞれ 4.0（3～5）、4.0（2～5）及び 4.0（2～4）であった〔2.7.3.2.3.2（2）1）〕。また、FAS におけるベースライン、4 及び 12 週時の mRS の中央値（範囲）は、NPB-01 群でそれぞれ 4.0（2～5）、3.0（0～5）及び 2.0（0～5）、NPB-01-ME 群でそれぞれ 4.0（0～5）、2.0（1～5）及び 2.0（0～4）であった〔2.7.3.2.3.2（2）1）〕。

mRS は 2 以下が良好な転帰とされることが多いことから（Titulaer et al., 2013）、NPB-01 投与による長期的な改善が認められた。また、投与群間で比較した場合、抗体陽性集団では NPB-01 群は NPB-01-ME 群よりも良好な mRS の推移を示したものの、FAS では NPB-01 群と NPB-01-ME 群との間に明確な差は認められなかった。ただし、4 週時に投与群間で明確な差がみられなかった点については、NPB-01 追加投与の影響、NPB-01-ME 群における 4 週時以前の中止例の影響、鎮静剤の使用を終了した被験者の影響が寄与した可能性が考えられ〔2.7.3.3.2.2（2）〕、追加投与や中止例の影響を考慮した事後解析では、4 週時の mRS（LOCF）のベースライン時からの変化量は、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔2.5.4.1.1.3（2）〕。また、本試験では、倫理的な観点から、4 週時以降は他の免疫治療の実施を許容していたため、併用薬が 12 週時の結果に影響を与えている可能性に留意する必要がある。

入院期間（退院するまでの期間の推定中央値）については、NPB-01 群では 62.0 日〔95% CI（22.0, 90.0）〕と推定されたが、NPB-01-ME 群では退院に至った被験者が少数であり、入院中の被験者の累積割合が常に 50%を超えていたため、退院するまでの期間の中央値を推定できなかった。全体的に、累積退院率は NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていたものの、本試験で収集した退院までの期間のデータは治験実施機関における退院までの期間で

あり、退院後の情報は収集していないこと、NPB-01-ME 群では 4 週時よりも前の中止例が多かったことが結果に影響を与えている可能性に留意する必要がある。

2.5.4.4 有効性の結論

NPB-01-19/C-01 試験では、ステロイドパルス療法に効果不十分な自己免疫性脳炎患者に NPB-01 を投与することにより、対照群（ステロイドパルス療法）を上回る有効性が示された。また、細胞表面抗原抗体陽性の患者だけでなく、細胞表面抗原抗体陰性の患者を含む自己免疫性脳炎患者全般に対して NPB-01 が有効であることが示唆された。

さらに、未治療の自己免疫性脳炎患者、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった細胞表面抗原抗体を伴う自己免疫性脳炎患者、NPB-01-19/C-01 試験では対象外であった 15 歳未満の小児患者における有効性についても文献調査を行ったところ、得られた文献の内容から、これらの患者に対する IVIG 療法の有効性が示唆されており、NPB-01-19/C-01 試験で得られた有効性成績は、NPB-01-19/C-01 試験に含まれない自己免疫性脳炎患者に対しても広く一般化できると考えられた。

以上のことから、TAK-961 は、自己免疫性脳炎に対する有効な治療選択肢になり得ると考えた。

2.5.4.5 参考文献

Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., et al. 2013. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol,* 12(2), 157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.（添付あり）

神田 隆, 渡邊 修, 栗山 長門, 中村 幸志, 中村 好一. 2018. 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）. Available from: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2018/182051/201811053A_upload/201811053A0007.pdf.（添付なし）

2.5.5 安全性の概括評価

本申請を支持する安全性成績は、国内第 3 相試験である NPB-01-19/C-01 試験（評価資料）1 試験から得られた。本項では、NPB-01-19/C-01 試験の評価結果について要約した。

また、IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告及び使用実態調査、並びに NPB-01-19/C-01 試験では評価できなかった、未治療の患者、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった自己抗体を有する患者及び小児患者における 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を評価した臨床試験／研究報告及び症例報告から得られた安全性情報も示した。

NPB-01-19/C-01 試験の概要を表 2.5.1.4-1 に示した。なお、安全性評価結果の詳細は 2.7.4 に示した。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

NPB-01-19/C-01 試験における治験薬の曝露状況及び NPB-01 の追加投与の曝露状況を以下に要約した。詳細は 2.7.4.1.2 に示した。

治験薬投与期に NPB-01 群の 20 例中 19 例（95.0%）及び NPB-01-ME 群の 20 例全例が治験薬を 5 日間投与された。ただし NPB-01-ME 群の 1 例で 5 日目の治験薬投与を中止した。各群 7 例が NPB-01 の追加投与を実施し、NPB-01 群の全例及び NPB-01-ME 群の 6 例（85.7%）で 5 日間投与された。

2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NPB-01-19/C-01 試験における FAS での人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を以下に要約した。詳細は 2.7.3.3.1 に示した。

- 性別は男性（17 例、42.5%）よりも女性（23 例、57.5%）が多かった。
- 年齢の平均値（SD）は 53.9（20.10）歳、中央値は 56.0（分布範囲：15～95）歳であった。被験者の大半が 65 歳未満（28 例、70.0%）であったが、65 歳以上も 12 例（30.0%）含まれていた。
- ベースライン時の CASE スコアの平均値（SD）は 8.6（3.54）、中央値は 8.0（分布範囲：5～18）であり、CASE スコア区分別の被験者数は、5～9、10～16 及び 17～22 でそれぞれ 28 例（70.0%）、10 例（25.0%）及び 2 例（5.0%）であった。
- 前治療期開始以前にステロイドパルス療法歴がある被験者は計 15 例（37.5%）であり、NPB-01 群（6 例、30.0%）では NPB-01-ME 群（9 例、45.0%）よりもやや少なかった。
- 本試験で測定した細胞表面抗原抗体のいずれかが陽性であった被験者は計 10 例（25.0%）であり、NPB-01 群（7 例、35.0%）では NPB-01-ME 群（3 例、15.0%）よりもやや多かった。NPB-01 群 7 例の細胞表面抗原抗体の内訳は、抗 LGI1 抗体（4 例）、抗 MOG 抗体（3 例）及び抗 NMDAR 抗体（1 例）であり（1 例は抗 MOG 抗体と抗 NMDAR 抗体の両方が陽性）、NPB-01-ME 群 3 例では、抗 MOG 抗体（2 例）及び抗 $GABA_BR$ 抗体（1 例）であった。
- 細胞表面抗原抗体以外の自己抗体も含めた場合、自己抗体のいずれかが陽性であった被験者は計 19 例（47.5%）であり、投与群別の内訳は、NPB-01 群 9 例（45.0%）、NPB-01-ME 群 10 例（50.0%）であった。FAS 全体での細胞表面抗原抗体以外の自己抗

体の内訳は、抗 TPO 抗体（計 11 例：NPB-01 群 4 例、NPB-01-ME 群 7 例）、並びに抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体及び抗 GQ1b 抗体（各 1 例、いずれも NPB-01-ME 群）であり、NPB-01-ME 群では NPB-01 群よりも抗 TPO 抗体陽性の被験者がやや多かった。

- 治験終了時点で自己免疫性脳炎と診断された被験者（Graus らの診断基準において Probable 又は Definite の基準を満たしていた被験者）は 38 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 19 例）であった。

2.5.5.3 有害事象の評価

NPB-01-19/C-01 試験における全体的な有害事象発現状況を以下に要約した。詳細は 2.7.4.2.1 に示した。

TEAE は NPB-01 群で 18 例（90.0%）に 66 件、NBP-01-ME 群で 19 例（95.0%）に 84 件認められた。治験薬との関連あり／関連なしの TEAE、重症度分類別の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、重篤な TEAE、治験薬との関連あり／関連なしの重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE のいずれのカテゴリーにおいても、TEAE の発現頻度は両投与群で同程度であった。

2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象

NPB-01-19/C-01 試験における比較的よくみられた有害事象について以下に要約した。詳細は 2.7.4.2.1.1 に示した。

15%以上の発現が認められた TEAE（PT）は、NPB-01 群では発疹、頭痛、深部静脈血栓症及び肝機能異常（各 15.0%）であり、NPB-01-ME 群では発疹、ざ瘡及び発熱（各 15.0%）であった。TEAE の発現頻度は、ざ瘡を除きいずれの事象も投与群間で明らかな差はなかった（ざ瘡のみ 15%の差、それ以外は 10%以下の差）。治験薬との関連ありと判定された TEAE は、NPB-01 群で 10 例（50.0%）、NPB-01-ME 群で 13 例（65.0%）に認められた。10%以上の発現が認められた治験薬との関連ありと判定された TEAE は、NPB-01 群では発疹、白血球数減少及び肝機能異常〔各 2 例（10.0%）〕、NPB-01-ME 群ではざ瘡〔3 例（15.0%）〕、発疹及び高血糖〔各 2 例（10.0%）〕であった。NPB-01 群で重度の腎盂腎炎が 1 件、NPB-01-ME 群で重度の急性心不全が 1 件認められたが、その他の TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった。NPB-01 群で発現した腎盂腎炎は重篤な TEAE であり、治験薬との関連ありと判定され、治験薬投与中止後に回復した（詳細は 2.5.5.3.3 参照）。NPB-01-ME 群で発現した急性心不全も重篤な TEAE であり、治験薬投与後観察期間中に発現し、治験薬との因果関係は否定されたが、最終的に死亡に至った。本事象は追加投与薬である NPB-01 との関連ありと判定された（詳細は 2.5.5.3.2 参照）。

前治療薬が投与された 69 例中 43 例（62.3%）に 1 件以上の run-in AE が認められた。5%以上の発現が認められた run-in AE は、高血糖〔11 例（15.9%）〕、血中ブドウ糖増加〔6 例（8.7%）〕、便秘〔5 例（7.2%）〕及び白血球数増加〔4 例（5.8%）〕であった。前治療期間中に 30 例（43.5%）に 1 件以上の前治療薬との関連ありと判定された run-in AE が認められ、このうち 5%以上の発現が認められた前治療薬との関連ありと判定された run-in AE は、高血糖〔11 例（15.9%）〕、血中ブドウ糖増加〔6 例（8.7%）〕及び白血球数増加〔4 例（5.8%）〕であった。

NPB-01 の追加投与を実施した被験者（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群各 7 例）において、NPB-01 の追加投与後に TEAE が、NPB-01 群で 5 例（71.4%）、NPB-01-ME 群で 7 例全例に認められた。2 例以上の被験者に認められた TEAE は、NPB-01-ME 群の発熱〔2 例（28.6%）〕のみであった。追加投与薬との関連ありと判定された TEAE は、NPB-01 群で 2 例（28.6%）、NPB-01-ME 群で 4 例（57.1%）に認められ、2 例以上に認められた追加投与薬との関連ありと判定された TEAE は、NPB-01-ME 群の発熱〔2 例（28.6%）〕のみであった。NPB-01 の追加投与（NPB-01 群の被験者は NPB-01 を 2 コース投与）により追加投与薬との関連ありと判定された特定の TEAE が増える傾向はみられなかった。NPB-01-ME 群で重度の急性心不全を発現した 1 例を除き、追加投与後に発現した有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

2.5.5.3.2 死亡

NPB-01-19/C-01 試験における死亡について以下に要約した。死亡例の一覧は表 2.7.4.2-4 に示した。

NPB-01 群では治験薬投与後の死亡は報告されなかった。NPB-01-ME 群では 1 例（5%）に死亡に至った TEAE である急性心不全が認められた。本被験者（被験者番号：[redacted]）は高血圧及び糖尿病等を合併する 9[redacted] 歳の女性であり、15 日目（治験薬投与開始日を 1 日目とする）に軽度の喘鳴があり、心不全兆候を認めた。また、一般細菌検査でグラム陽性菌が検出され、菌血症と診断し、本事象は重篤な有害事象と判定された。本事象は最終検査結果によりブドウ球菌性菌血症に変更された。16 日目に喘鳴があり、うっ血傾向ではあったが酸素化は保たれており、発熱もなかったことから、NPB-01 の追加投与を開始した。追加投与は 0.01 mL/kg/min（60 分間）及び 0.04 mL/kg/min（135 分間）で実施した。投与中、喘息増強がみられ、理学的所見が増悪したことから、追加投与を中止した。同日に急性心不全が発現した。32 日目（追加投与開始から 16 日後）に急性心不全により死亡した。治験責任医師は、追加投与前より心不全兆候があったため急性心不全の発現と追加投与薬との関連性は否定できるが、症状増悪には関連したと考えられることから、追加投与薬との因果関係は否定できないと判断した。

前治療期に 1 例が死亡した。本被験者は 9[redacted] 歳の女性であり、死亡に至った run-in AE は自己免疫性脳炎であり、前治療薬との関連なしと判定された（2.7.4.2.1.2）。

2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象

NPB-01-19/C-01 試験におけるその他の重篤な有害事象について以下に要約した。重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.2-5 に示した。

重篤な TEAE は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 4 例（20.0%）に認められた。内訳は、NPB-01 群で菌血症、自己免疫性脳炎、出血性胃潰瘍及び腎盂腎炎〔各 1 例（5.0%）〕、NPB-01-ME 群で自己免疫性脳炎〔2 例（10.0%）〕、真菌感染、結腸癌、ブドウ球菌性菌血症及び急性心不全〔各 1 例（5.0%）〕であった。

死亡した 2 例で発現した事象を除き、転帰は回復又は軽快であった。

NPB-01 群の 2 件の重篤な TEAE（出血性胃潰瘍及び腎盂腎炎）は治験薬との関連ありと判定された。6[redacted] 歳の女性被験者（被験者番号：[redacted]）で認められた出血性胃潰瘍は、前治

療薬及び非ステロイド性抗炎症薬の併用と関連ありと判断されたが、治験薬投与開始後に発現した事象であるため、治験責任医師は治験薬との因果関係も否定できないと判断した。5[redacted]歳の男性被験者（被験者番号：[redacted]）で認められた腎盂腎炎は、治験責任医師により前治療薬及び治験薬の両者と関連ありと評価された。治験責任医師は、治験薬がメチルプレドニゾロンであった場合、当該事象との因果関係は否定できないが、NPB-01 であった場合、当該事象の原因とは考えにくいとコメントした。その後、盲検解除後に治験薬はメチルプレドニゾロンではなく NPB-01 であることが確認された。その他の重篤な TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判定された。

NPB-01-ME 群の急性心不全は追加投与薬との関連ありと判定された（詳細は 2.5.5.3.2 参照）。

前治療期に 1 例に重篤な run-in AE が報告された。報告された重篤な run-in AE は、自己免疫性脳炎及び高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群であり、自己免疫性脳炎は前治療薬との因果関係は否定されたが死亡の転帰をたどり、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群は前治療薬との関連ありと判定された（2.7.4.2.1.3）。

2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象

NPB-01-19/C-01 試験におけるその他の重要な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象及び医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項で規定した有害事象について要約した。これらの事象についての詳細及びこれら以外のその他の重要な有害事象については 2.7.4.2.1.4 に示した。

2.5.5.3.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 1 例（5.0%）に認められ、内訳は NPB-01 群では腎盂腎炎、NPB-01-ME 群では潮紅であり、いずれも転帰は回復であった。

また、NPB-01-ME 群の 1 例に NPB-01 の追加投与の投与中止に至った TEAE として、急性心不全が発現した。本事象は重篤な TEAE であり、転帰は死亡であった。

2.5.5.3.4.2 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項で規定した有害事象

「献血グロベニン-I 静注用」の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項で規定した有害事象について以下に要約した。

「献血グロベニン-I 静注用」の重要な特定されたリスクに分類されるリスクとして「ショック、アナフィラキシー」、「血栓塞栓症」、「心不全」、「血小板減少」、「急性腎不全」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」「肺水腫」の 8 事項が、重要な潜在的リスクに分類されるリスクとして「原材料に由来する感染症の伝播」の 1 事項がある。各事項に関連する有害事象の定義は表 2.7.4.2-6 に示した。

「血栓塞栓症」に関連する TEAE は、NPB-01 群で 3 例（15.0%）及び NPB-01-ME 群で 1 例（5.0%）に認められ、内訳は深部静脈血栓症〔NPB-01 群 3 例（15.0%）、NPB-01-ME 群 1 例（5.0%）〕及びラクナ梗塞〔NPB-01 群 1 例（5.0%）〕であった。

「心不全」に関する TEAE は、NPB-01 群では認められず、NPB-01-ME 群の 1 例（5.0%）で認められ、内訳は心不全及び急性心不全であった。急性心不全は NPB-01 の追加投与後に認められた。

「急性腎不全」に関する TEAE は、NPB-01 群の 1 例（5.0%）に認められ、内訳は腎機能障害であった。NPB-01-ME 群では、「急性腎不全」に関する TEAE は認められなかった。

「肝機能障害、黄疸」に関する TEAE は、NPB-01 群で 4 例（20.0%）及び NPB-01-ME 群で 5 例（25.0%）に認められ、内訳は、肝機能異常〔NPB-01 群 3 例（15.0%）、NPB-01-ME 群 1 例（5.0%）〕、肝酵素上昇〔各群 1 例（5.0%）〕、薬物性肝障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査値上昇〔NPB-01-ME 群各 1 例（5.0%）〕であった。

「ショック、アナフィラキシー」、「血小板減少」、「無菌性髄膜炎」、「肺水腫」及び「原材料に由来する感染症の伝播」に関する TEAE は認められなかった。

2.5.5.4 その他の安全性評価

2.5.5.4.1 臨床検査値の評価

NPB-01-19/C-01 試験における臨床検査値の評価結果から、安全性に関する懸念は認められなかった（2.7.4.3）。

2.5.5.4.2 バイタルサイン及びその他の安全性評価

NPB-01-19/C-01 試験におけるバイタルサインの評価結果から、安全性に関する懸念は認められなかった（2.7.4.4）。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

2.5.5.5.1.1 性別、年齢別、ベースラインの CASE スコア別、ステロイドパルス療法実施の有無別、自己抗体の陽性／陰性別及び治験終了時の自己免疫性脳炎の診断別の安全性

NPB-01-19/C-01 試験における TEAE の発現頻度について、性別、年齢別（65 歳以上、65 歳未満）、ベースライン（前治療期 8 日目）の CASE スコア別（5～9、10～16、17～22）、前治療薬投与前の自己免疫性脳炎に対するステロイドパルス療法実施の有無別、自己抗体の陽性／陰性別、各細胞表面抗原に対する自己抗体の陽性／陰性別及び治験終了時の自己免疫性脳炎の診断別の層別解析を実施した。NPB-01 群及び NPB-01-ME 群ともに、各部分集団間で異なる傾向はみられなかった（2.7.4.5.1.1）。

2.5.5.5.1.2 小児患者に対する安全性

NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は 15 歳以上であったが、小児（15 歳未満）の自己免疫性脳炎患者に対しても IVIG 療法のニーズがあると考えられること〔2.5.1.3.3.2（3）〕、小児の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の有用性が報告されていること〔2.7.3.4.2.3（1）〕、NPB-01-19/C-01 試験に参加した 1[redacted] 歳の患者の治療成績は良好であったこと〔2.7.3.4.2.3（2）〕、小児に対する IVIG 療法の適切な用法及び用量は確立されていると考

えられることから、小児の自己免疫性脳炎患者に TAK-961 が使用される可能性が考えられる。

しかし、以下に示すとおり、NPB-01-19/C-01 試験に参加した NPB-01 群の 1[redacted] 歳の患者の治療成績は良好であったこと、主に他適用の使用経験から小児に対する IVIG 療法の安全性は確立されていること、文献において小児の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の安全性に関わる報告はほとんどないことから、小児に対する本剤の安全性に懸念はないと考えられる。

NPB-01-19/C-01 試験は 15 歳以上の患者を対象としたため、小児の定義（15 歳未満）を満たす患者は組み入れられなかったが、1[redacted] 歳の患者が 1 例組み入れられた。当該患者は NPB-01 群に割り付けられた。安全性については、TEAE は、鼻出血（軽度）、肝機能異常（軽度）及び上咽頭炎（中等度）の 3 件であり、関連ありと判定された TEAE は肝機能異常のみであった。いずれの事象も回復している（2.7.4.5.1.2）。

「献血グロベニン-I 静注用」は川崎病をはじめとする複数の適応症で小児に対する使用経験があり、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これまでに確認されていない。また、「献血グロベニン-I 静注用」について、当社の安全性データベースで 2014 年 1 月 10 日～2025 年 1 月 9 日の期間で使用目的が「自己免疫性脳炎」の 15 歳未満の日本人患者を検索した結果、該当は 10 例であり、いずれも「適応外使用」として報告されたのみで副作用の報告はなかった。

また、小児の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の安全性に関する文献調査の結果、4 報（4 例）に安全性に関する情報が含まれていた。いずれも、IVIG 投与後に認められた有害事象と IVIG 投与との因果関係については不明又は記載はなかった（2.5.5.6.2.3）。

2.5.5.5.2 外因性要因

外因性要因が TAK-961 の安全性に影響を及ぼす可能性について検討したデータは得られていない。

2.5.5.5.3 薬物相互作用

TAK-961 の薬物相互作用及び薬物疾患相互作用について検討したデータは得られていない。TAK-961 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。

2.5.5.5.4 妊娠及び授乳時の使用

TAK-961 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。NPB-01-19/C-01 試験では、妊娠は報告されておらず、当該女性患者における安全性は確立していない。

2.5.5.5.5 過量投与

TAK-961 の過量投与に関するデータは得られていない。

2.5.5.5.6 薬物乱用

TAK-961 の薬物乱用に関するデータは得られていない。

2.5.5.5.7 離脱症状及び反跳現象

TAK-961 の離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは得られていない。

2.5.5.5.8 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

TAK-961 による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データは得られていない。

2.5.5.6 公表文献等に基づく自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の安全性

NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は、ステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者であったが、TAK-961 の申請効能・効果は「自己免疫性脳炎」であり、市販後は未治療の自己免疫性脳炎患者に対して TAK-961 が単独又はステロイドパルス療法との併用投与として用いられる可能性がある。

また、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった自己抗体を有する自己免疫性患者に対し、TAK-961 が投与される可能性もある。

さらに、NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は 15 歳以上であったが、小児（15 歳未満）の自己免疫性脳炎患者に対しても IVIG 療法のニーズがあること〔2.5.1.3.3.2（3）〕から、小児患者に対し、TAK-961 が投与される可能性もある。

以上を踏まえ、本項では、公表文献等から得られた自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の安全性情報を要約し、NPB-01-19/C-01 試験に含まれない自己免疫性脳炎患者への本試験結果の一般化可能性について検討した。

2.5.5.6.1 国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態

2.5.5.6.1.1 文献調査

国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態の把握のため、文献調査を実施した。調査方法の詳細は 2.7.3.4.1.1 参照。

国内における自己免疫性脳炎に対する IVIG の使用実態に関する情報が含まれている症例報告が 51 報（62 例）確認でき、このうち、3 報に 3 例の安全性に関する情報が含まれていた。IVIG 投与後に認められた有害事象として、肝機能障害（Ito et al., 2005）、敗血症性ショック（深見 他. 2017）及び血漿交換療法中のショック（低血圧及び徐脈）（Miyauchi et al., 2016）が各 1 例で報告されたが、いずれも IVIG 療法との因果関係についての記載はなかった。

2.5.5.6.1.2 2.医師調査

申請者（旧日本製薬株式会社、現武田薬品）の依頼に基づき外部調査機関により、20[redacted]年に国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態調査を実施した（[redacted]）。調査方法の詳細は 2.7.3.4.1.2 参照。

安全性に関する直接的なデータは収集していないものの、自己免疫性脳炎に対する免疫療法の不満点についての回答が得られた医師（165 名）において、ステロイドパルス療法、IVIG 療法及び血漿交換療法について「安全性が低い」と回答した医師の割合はそれぞれ 8%、2%及び 13%であった。また、「侵襲性が高い」と回答した医師の割合はそれぞれ 2%、0%及び 69%であった（報告書 p86）。診療科による大きな違いはみられなかった（報告書 p87～89）。全体的に、IVIG 療法については、安全性が高く、侵襲性が低いと感じている医師が多いと考えられた。

2.5.5.6.2 NPB-01-19/C-01 試験では評価できなかった集団に対する安全性

2.5.5.6.2.1 未治療患者に対する IVIG の安全性（文献調査）

TAK-961 は、市販後、未治療の自己免疫性脳炎患者にも投与される可能性がある（2.5.5.6）。しかし、NPB-01-19/C-01 試験の対象患者はステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者であったため、未治療患者に対する安全性データは得られていない。

そのため、未治療の自己免疫性脳炎に対する IVIG 単独療法又はステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用療法の安全性を評価した国内・海外の臨床試験／研究報告及び国内の症例報告について、文献調査を行った。その結果、臨床試験／研究報告については 8 報、症例報告は 11 報（11 例）確認され、このうち、試験 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、ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用）に安全性に関する情報が含まれていた。

各文献の概要は 2.7.4.6.2.1 に示した。

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、文献調査から、未治療患者に対する IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）の安全性が示唆されていると考えられた。

2.5.5.6.2.2 自己抗体ごとの IVIG の安全性（文献調査）

NPB-01-19/C-01 試験結果から、自己抗体の種類によって NPB-01 の安全性に大きな違いはないと考えられたものの（2.7.4.5.1.1）、当該試験で検出されなかった抗体については安全性のデータが得られていない。

そのため、当該試験で検出されなかった抗体を中心に IVIG 療法の安全性情報が含まれる文献を調査した。その結果、2.7.3.4.2.2 の自己抗体と IVIG 療法の有効性に関する文献のうち、9 報中 3 報（いずれも臨床試験又は臨床研究）に安全性に関する情報が含まれており、また、国内症例報告（2.5.5.6.1.1）のうち、何らかの自己抗体が陽性であり安全性に関する情報が含まれていたものが 51 報中 3 報（3 例）認められた。

各文献の概要は 2.7.4.6.2.2 に示した。

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、文献調査から、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった抗体についても、IVIG 療法の安全性が示唆されていると考えられた。

2.5.5.6.2.3 小児患者に対する IVIG の安全性（文献調査）

NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は 15 歳以上であったため、15 歳未満の小児患者に対する安全性データは得られていないが、小児（15 歳未満）の自己免疫性脳炎患者に対しても IVIG 療法のニーズがあること〔2.5.1.3.3.2（3）〕から、TAK-961 は小児患者にも投与される可能性もある。

そのため、小児患者における IVIG 療法の安全性成績等が含まれる文献を調査した。その結果、2.7.3.4.2.3（1）の小児患者に対する IVIG 療法の有効性に関する文献のうち、8 報中 2 報（いずれも症例報告、2 例）及び国内症例報告（2.5.5.6.1.1）のうち 51 報中 2 報（2 例）に安全性に関する情報が含まれていた。

各文献の概要は 2.7.4.6.2.3 に示した。

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、文献調査から、小児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。

また、NPB-01-19/C-01 試験結果から、試験に参加した 1[redacted] 歳の被験者の安全性に特段の懸念が認められなかったことからからも、小児患者に対する IVIG の安全性は推察可能と考えられた。

2.5.5.6.3 安全性試験結果の一般化可能性

NPB-01-19/C-01 試験の結果、ステロイドパルス療法で効果不十分であった自己免疫性脳炎患者に対する NPB-01 の安全性及び忍容性が確認された。

一方、NPB-01-19/C-01 試験はステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者を対象としたため、未治療患者に対する安全性は評価していない。また、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体も存在した。さらに、小児に対する安全性も評価していない。

しかし、実臨床において、IVIG は自己免疫性脳炎に対し、性別、年齢（成人・小児）、自己抗体を問わず使用されており（2.7.4.6.1.1 及び 2.7.4.6.1.2）、未治療患者、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体陽性患者、及び小児患者に対する IVIG 療法における文献調査（2.7.4.6.2.1、2.7.4.6.2.2 及び 2.7.4.6.2.3）の結果、IVIG 療法の安全性に特段の懸念は認められなかったこと、NPB-01-19/C-01 試験の NPB-01 群の 1[redacted] 歳の被験者においても、安全性に特段の懸念は認められなかったことから、NPB-01-19/C-01 試験で得られた安全性成績を NPB-01-19/C-01 試験に含まれない自己免疫性脳炎患者に対しても広く一般化できると考えられた。

2.5.5.7 市販後データ

TAK-961 は、2026 年 2 月に製造販売承認を取得したものの、2026 年 3 月時点で市販後データは得られていない。なお、TAK-961 は海外では販売されていない。

「献血グロベニン-I 静注用」は、1991 年 7 月 10 日に日本で初めて承認され、2025 年 7 月 19 日時点で日本においてのみ製造販売承認されている。

「献血グロベニン-I 静注用」の最初の承認日から 2025 年 7 月 19 日までの期間において、各適応症で投与量が異なることから、市販後に献血グロベニン-I 静注用の適応症ごとの累積患者数を推定する資料は存在しない。

「献血グロベニン-I 静注用」の既承認効能における副作用については、最新の DSUR〔データカットオフ日：2025 年 7 月 19 日（5.3.6-1）〕に示した。

これまでに得られた臨床試験における有効性データ、文献報告、臨床試験及び市販後に報告された有害事象等の安全性の累積データを評価した結果、「献血グロベニン-I 静注用」のベネフィット・リスクプロファイルは良好と考えられる。

2.5.5.8 安全性の結論

NPB-01-19/C-01 試験の結果、ステロイドパルス療法で効果不十分であった自己免疫性脳炎患者に対する「献血グロベニン-I 静注用」の安全性及び忍容性が確認された。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頻度は、NPB-01 群と NPB-01-ME 群とでいずれも同程度であり、個々の有害事象の発現頻度に懸念となるような顕著な群間差は認められなかった。また、これまでに報告されている「献血グロベニン-I 静注用」の安全性プロファイルと比較しても、新たな安全性の懸念は認められなかった。

さらに、未治療の自己免疫性脳炎患者、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった細胞表面抗原抗体を伴う自己免疫性脳炎患者、NPB-01-19/C-01 試験では対象外であった 15 歳未満の小児患者における安全性についても文献調査を行ったところ、得られた文献の内容から、これらの患者に対する IVIG 療法の安全性に特段の懸念が認められなかったことから、NPB-01-19/C-01 試験で得られた安全性成績は、NPB-01-19/C-01 試験に含まれない自己免疫性脳炎患者に対しても広く一般化できると考えられた。

以上のことから、TAK-961 は自己免疫性脳炎患者において良好な安全性プロファイルを有することが示唆された。

2.5.5.9 参考文献

Ito, H., Mori, K., Toda, Y., Sugimoto, M., Takahashi, Y. and Kuroda, Y. 2005. A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Gluepsilon2. *Brain Dev,* 27(7), 531-4. doi: 10.1016/j.braindev.2004.12.005.（添付あり）

Miyauchi, A., Monden, Y., Osaka, H., Takahashi, Y. and Yamagata, T. 2016. A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange. *Brain Dev,* 38(4), 427-30. doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.009.（添付あり）

[redacted]

（添付あり）

深見 祐樹, 岡田 弘明, 吉田 真理, 山口 啓二. 2017. 多巣性脳病変を呈し、免疫治療の併用により改善した抗 gamma aminobutyric acid (GABA)A 受容体抗体陽性脳炎の 1 例. *臨床神経学,* 57(8), 436-40.（添付あり）

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

脳炎とは様々な原因によって生じる脳の炎症性疾患を指し、ウイルス等の病原体の直接的な脳実質内侵達により発現する一次性脳炎と、直接的な病原体の侵達はなく発現する二次性脳炎に大別される（高橋 他, 2016）。自己免疫性脳炎とは、この二次性脳炎のうち、自己免疫機序により発現する脳炎を指す。

自己免疫性脳炎の患者では、様々な自己抗体の検出が報告されており、現在、40 種類を超える自己抗体が同定されている。自己抗体は、標的である細胞表面又は細胞内のタンパク質を攻撃し、神経細胞やグリア細胞に損傷を与えることにより、多様な機能障害を引き起こし、また、治療反応性や予後の違いにも寄与する。細胞表面抗原抗体の最たるものは抗 NMDAR 抗体と抗 LGI1 抗体であり、一般的に、細胞表面抗原抗体を伴う自己免疫性脳炎の場合は、細胞内抗原抗体を伴う自己免疫性脳炎に比べ、症状の進行が早く、腫瘍合併頻度が低く、ステロイドや他の免疫療法に対する治療反応が良い傾向がある（Guasp et al., 2025）。一方で、自己抗体が検出されない症例も存在し、ときに腫瘍を合併して、腫瘍の遠隔効果として発症する傍腫瘍性脳炎も存在する（木村, 2021; Graus et al., 2016）。

自己免疫性脳炎の多くは、急性・亜急性の経過で興奮・健忘・妄想等、多彩な精神症状を生じ、その後に痙攣・意識障害、四肢麻痺等の重篤な神経症状を示す（田中, 2015）。また、記憶障害、言語障害、異常行動、小脳性運動失調等の症状を呈することも知られている（Lim et al., 2019）。

自己免疫性脳炎は、後遺症が残りやすく死亡例も散見されることが知られている。自己免疫性脳炎の中で最も多い抗 NMDAR 脳炎の死亡率は 7%～10%であり、10%～18%の患者が重度の後遺症を残すと報告されている（Titulaer et al., 2013; Dalmau et al. 2008）。

2.5.6.1.2 現行の治療

国内外の複数の文献（飯塚, 2018; Shin et al. 2017; Zuliani et al., 2019）及びドイツの研究ネットワーク（https://en.generate-net.de/how-do-we-treat-autoimmune-encephalitis.html）から、自己免疫性脳炎の第一選択免疫療法としてステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンパルス療法）、IVIG 療法及び血漿交換療法が、第二選択免疫療法としてリツキシマブやシクロホスファミドが推奨されている。また、腫瘍が随伴している場合には、免疫療法に加えて早期に腫瘍の切除も実施される（高橋 他, 2016）。これらの自己免疫性脳炎に対する治療方針は、自己抗体の有無にかかわらず同様であり、治療方針は国内外で概ね共通している。

実際の治療では、複数の治療法を併用又順に使用することが多く、その際は、疾患の重症度や早期治療の重要性が考慮される（Titulaer et al., 2013）。各治療単独での有効性に関する報告は限られており、各治療法の有効性を比較した明確なデータはないが（Shin et al., 2017）、抗 NMDAR 脳炎のコホート研究において、3 つの第一選択免疫療法の全体的な改善率（4 週間以内に mRS 3 以下を達成）は 53.2%（251/472 例）と報告されている（Titulaer et al., 2013）。また、IVIG は単独よりもステロイドとの併用のほうが良好な転帰が得られることが報告されている（Kalra et al., 2025）。抗 NMDAR 脳炎では、ステロイドパルス単独療

法に比べ、ステロイドパルス療法と IVIG の併用療法のほうが mRS が低下（改善）する傾向が認められている（Rittel et al., 2025）。

さらに、免疫療法の開始の遅れは、予後不良につながる可能性がある（Irani et al., 2010; Reid et al., 2009）。良好な予後に寄与する因子は、免疫療法の実施、早期の治療開始、第一選択免疫療法で効果不十分であった場合の第二選択免疫療法開始であると報告されている（Shin et al., 2017）。また、ある後ろ向きコホート研究では、早期に治療を受けた患者では、早期に治療を受けなかった患者に比べ、6 及び 12 ヵ月後の CASE スコアの改善度が高かったことが報告されている（White et al., 2022）。したがって、自己免疫性脳炎の診断後は、抗体検査の結果を待たず、速やかに免疫治療を開始することが重要とされる。

現在の治療法の最も大きな問題点は、前述の免疫療法が国内外で使用されているにもかかわらず、保険適応された治療法が存在しないこと、及びいずれも臨床試験で確認された明確なエビデンスがないことである。自己免疫性脳炎の治療として、学会のガイドラインに定められたものもないため、前述の治療法の中から医師ごとに選択して適応外使用されている現状がある。

ステロイドパルス療法は強力な抗炎症作用があるために第一選択の中でも最初に使われることが多い一方で（Rittel et al., 2025）、T 細胞の減少と比べて B 細胞の減少が小さいために抗体価への影響が限定的であることが報告されており、自己抗体を伴う自己免疫性脳炎では治療が不十分となる可能性が指摘されている（Shin et al., 2017; Wiseman, 2016）。また、ステロイドパルス療法が禁忌の患者や、コントロールされていない高血圧や糖尿病、急性の消化性潰瘍を持つ患者等、安全性上の懸念からステロイドパルス療法が推奨されない患者も存在する（Abboud et al., 2021）。このため、すべての患者がステロイドパルス療法により有効かつ安全に治療が行われているとは言い難い状況である。このような患者に対して、IVIG 療法は重要な治療選択肢となり得ると考える。

また、IVIG 療法は免疫を抑制しないため、他の治療と異なり治療後の感染症の発症リスクを軽減できることからも、その医療上の必要性は非常に高いものと考える。ギラン・バレー症候群の類縁疾患である Bickerstaff 型脳幹脳炎では、ギラン・バレー症候群の治療法に倣い、ステロイドパルス療法ではなく最初から IVIG 療法が選択されている現状もある（古賀, 2022）。これらのことからステロイドパルス療法と比較した場合においても、IVIG 療法は自己免疫性脳炎に対する治療法の 1 つとしてベネフィットがあると考える。

さらに、抗 NMDAR 脳炎患者の他、重度の自律神経失調症やてんかん重積状態等の臨床症状を呈している重症患者では初回治療からステロイドパルス療法と IVIG の併用が推奨されているため（木村, 2021; Abboud et al., 2021）、このような併用療法においても IVIG 療法は重要となる。

以上より、自己免疫性脳炎に対して IVIG 療法を開発することは患者にとって有益であると考えた。特に、第一選択免疫療法であるステロイドパルス療法及び血漿交換療法を含め、国内で自己免疫性脳炎に対して有効性が検証された治療法はないことから、有効性が検証された治療法の開発が望まれている。また IVIG 療法は高額であり、保険適用がないために使用を躊躇するケースも存在するため、IVIG 療法の早期開発が求められている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 ステロイドパルス療法で効果不十分な患者に対する有効性

国内第 3 相試験（NPB-01-19/C-01 試験）では、ステロイドパルス療法で効果不十分であった自己免疫性脳炎患者を対象に、ステロイドパルス療法を対照群として NPB-01 の有効性及び安全性を比較検討した。

本試験の主要評価項目である、CASE スコアにおける有効例の割合（治験薬投与後観察期 4 週時における CASE スコアがベースライン時と比較して 40%以上改善した被験者の割合）は、主解析、主解析の感度分析、副解析で一貫した結果が得られた。

主解析では、抗体陽性集団を対象に、追加投与例及び中止例を一律に無効例とみなす方法で解析を行ったが、治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアにおける有効例の割合は、NPB-01 群で 57.1%〔4/7 例、95% CI（18.405, 90.101）〕、NPB-01-ME 群で 0%〔0/3 例、95% CI（0.000, 70.760）〕であり、NPB-01 群は NPB-01-ME 群を点推定値で上回っていた。主解析の感度分析では、抗体陽性集団を対象に、追加投与例及び中止例を一律に無効例とみなさない（すなわち、追加投与時又は中止時の CASE スコアを治験薬投与後観察期 4 週時のスコアとみなして有効例の判定を行う）方法で解析を行ったが、結果は主解析の結果と同一であった。また、細胞表面抗原抗体陰性の患者も含めた FAS や PPS 等を対象とした副解析でも、治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアにおける有効例の割合は、主解析と同様に、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた（2.5.4.1.1.1）。

さらに、種々の評価指標による副次評価項目及び事後解析の結果も、NPB-01 の有効性を裏付ける結果であった（2.5.4.1.1.2 及び 2.5.4.1.1.3）。また、NPB-01 群において治験薬投与後観察期 2 週時という早期に改善するという結果も示され、この結果は自己免疫性脳炎に対する免疫治療として望ましいものであると考えられた。

上記の結果から、ステロイドパルス療法に効果不十分な自己免疫性脳炎患者に NPB-01 を投与することにより、対照群（ステロイドパルス療法）を上回る有効性が示された。加えて、細胞表面抗原抗体陽性の患者だけでなく、細胞表面抗原抗体陰性の患者を含む自己免疫性脳炎患者全般に対して NPB-01 が有効であることが示唆された（2.5.4.4）。この点は、自己抗体陰性の自己免疫性脳炎患者において、IVIG 療法が様々な神経学的尺度で機能的改善を示したという報告（Lee et al., 2022）と一致しており、IVIG 療法等による初回治療の反応性は、自己抗体の陽性・陰性の間で有意な差がないという報告とも一致している（Berger et al., 2023）。

以上より、NPB-01 は、ステロイドパルス療法で効果不十分であった自己免疫性脳炎患者に対し、自己抗体の有無を問わず、有効であると考えた。

2.5.6.2.2 ステロイドパルス療法で効果不十分な患者に対する安全性

NPB-01-19/C-01 試験の結果、ステロイドパルス療法で効果不十分であった自己免疫性脳炎患者に対する NPB-01 の安全性及び忍容性が確認された。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頻度は、NPB-01 群と NPB-01-ME 群で同程度であり、個々の有害事象の発現頻度の群間差について、特段の懸念は認められなかった（2.5.5.8）。また、有害事象の発現頻度は、自己抗体の陽性／陰性にかかわらず同様であった（2.7.4.5.1.1）。

さらに、NPB-01-19/C-01 試験でみられた NPB-01 の安全性プロファイルは、これまでに報告されている「献血グロベニン-I 静注用」の安全性プロファイルと比較しても、新たな安全性の懸念は認められなかった（2.5.5.8）。

以上より、NPB-01 は、ステロイドパルス療法で効果不十分であった自己免疫性脳炎患者に対し、自己抗体の有無を問わず、良好な安全性プロファイルを示すと考えた。

2.5.6.2.3 未治療患者に対する有効性及び安全性

ステロイドパルス療法が禁忌の患者、又はコントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病、急性の消化性潰瘍、出血リスクがある等、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と考えられる患者においては、初回治療から IVIG 療法が用いられる可能性がある〔2.5.1.3.3.2（2）〕。

しかし、NPB-01-19/C-01 試験はステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者を対象としたため、未治療患者に対する有効性及び安全性は臨床試験データは得られていない。そのため、公表文献等に基づき、未治療患者における 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を調査した。

その結果、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、臨床試験／研究報告や症例報告から、未治療患者に対する IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）の有効性が示唆されていると考えられた（2.5.4.2.3）。また、安全性についても、問題となる報告はなかった（2.5.5.6.2）。

以上のことから、未治療の自己免疫性脳炎患者においても IVIG 療法は有用であり、TAK-961 は未治療患者に対しても、ステロイドパルス療法で効果不十分であった患者と同様に、有効かつ安全な治療選択肢になり得ると考えた。

2.5.6.2.4 自己抗体の種類を問わない有効性及び安全性

自己免疫性脳炎の治療では、自己抗体の検査結果を待たず、速やかに免疫治療を開始することが重要とされている（2.5.1.3.2.2）。国内で測定できる自己抗体は限られており、自己抗体の測定結果が判明していない状態で治療を開始することが一般的であるため、自己抗体の有無や種類を問わない、有効かつ安全な治療薬が求められている。

NPB-01-19/C-01 試験では細胞表面抗原抗体ごとに有効性評価を実施したところ、少数例での検討であったため結果の解釈には限界があるものの、抗体の種類による NPB-01 の有効性への影響はないと考えられた（2.7.3.3.3.1）。

しかし、試験で検出されなかった抗体については有効性データが得られていない。そのため、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった細胞表面抗原抗体を中心に、IVIG 療法の有効性及び安全性について文献調査を行った。

その結果、文献中の報告内容から、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった抗体についても、IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）は有効性を示すと考えられた（2.7.3.4.2.2）。また、安全性についても特段の懸念となる報告はなかった（2.7.4.6.2.2）

以上のことから、IVIG 療法は自己抗体の種類を問わず、自己免疫性脳炎に対して有用であり、TAK-961 は自己抗体の種類にかかわらず有効かつ安全な治療選択肢になり得ると考えた。

2.5.6.2.5 小児患者における有効性及び安全性

小児の自己免疫性脳炎は、初期症状では、精神症状や行動症状に比べ、発作、運動障害及び限局性神経障害等の神経学的症状がより顕著であることが報告されているが、治療方針については、成人患者と同様、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（Hardy, 2022）。

国内の自己免疫性脳炎患者のうち、15 歳未満の小児の患者数は正確には不明であるが、[redacted] のデータベースを用いて患者数を集計したところ、15 歳未満の小児患者は約 10%の割合で存在しており、小児患者においても保険適用可能な治療薬は必要と考えられる。

しかし、NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は 15 歳以上であったため、15 歳未満の小児患者に対する有効性データは得られていない。そのため、小児患者における IVIG 療法の有効性及び安全性について文献調査を行った。

その結果、文献の報告内容から、小児の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の有効性が示唆されていると考えられた（2.5.4.2.2.3）。また、安全性についても、問題となる報告はなかった〔2.5.5.6.2.3〕。

さらに、15 歳未満ではないものの、NPB-01-19/C-01 試験に参加した 1[redacted] 歳の被験者の治療成績が良好であったことからも〔2.7.3.4.2.3（2）〕、小児患者に対する IVIG の有効性は推察可能と考えられた。

加えて、「献血グロベニン-I 静注用」は川崎病をはじめとする複数の適応症で小児に対する使用経験があるが、これまでに小児と成人の間で安全性プロファイルの相違は確認されていない。また、当社の安全性データベースから、「献血グロベニン-I 静注用」の使用目的が「自己免疫性脳炎」である 15 歳未満の日本人患者を検索した結果、2014 年 1 月 10 日～2025 年 1 月 9 日の期間中の該当者は 10 例であり、いずれも「適応外使用」が報告されたのみで、副作用の報告はなかった（2.7.4.5.1.2）。

以上のことから、小児の自己免疫性脳炎患者においても IVIG 療法は有用であり、TAK-961 は小児患者に対しても、成人患者と同様に、有効かつ安全な治療選択肢になり得ると考えた。

2.5.6.3 リスク

NPB-01-19/C-01 試験では、NPB-01 について新たな安全性の懸念は認められず、その安全性プロファイルは、これまでに報告されている「献血グロベニン-I 静注用」の安全性プロファイルと同様と考えられた。

本項では、「献血グロベニン-I 静注用」の医薬品リスク管理計画書において安全性検討事項に設定していた、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、これまでに得られている情報及びリスクを管理するための方策を要約した。

2.5.6.3.1 重要な特定されたリスク

2.5.6.3.1.1 ショック、アナフィラキシー

NPB-01-19/C-01 試験においてショック、アナフィラキシー関連の有害事象[1]はみられていないが、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査又は製造販売後の自発報告においてショック、アナフィラキシー関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、ショック、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9.7 小児等」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.2 血栓塞栓症

NPB-01-19/C-01 試験において、血栓塞栓症関連の有害事象[2]は、NPB-01 群で 15.0%（3/20 例）、NPB-01-ME 群で 5.0%（1/20 例）に認められた。また、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査又は製造販売後の自発報告において血栓塞栓症関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.3 肝機能障害、黄疸

NPB-01-19/C-01 試験において、肝機能障害、黄疸関連の有害事象[3]は、NPB-01 群で 20.0%（4/20 例）、NPB-01-ME 群で 25.0%（5/20 例）に認められた。また、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査又は製造販売後の自発報告において肝機能障害、黄疸関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、肝機能障害、黄疸を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

---

[1] ショック、アナフィラキシー関連の有害事象：MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」に該当するPT

[2] 血栓塞栓症関連の有害事象：MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「静脈の塞栓および血栓（狭域）」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」に該当するPT

[3] 肝機能障害、黄疸関連の有害事象：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索（狭域）」に該当するPT

2.5.6.3.1.4 血小板減少

NPB-01-19/C-01 試験において血小板減少関連の有害事象[4]はみられていないが、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査又は製造販売後の自発報告において血小板減少関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、血小板減少を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.5 無菌性髄膜炎

NPB-01-19/C-01 試験において無菌性髄膜炎関連の有害事象[5]はみられていないが、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査又は製造販売後の自発報告において無菌性髄膜炎関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、無菌性髄膜炎を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.6 急性腎障害

NPB-01-19/C-01 試験において、急性腎障害関連の有害事象[6]は、NPB-01 群で 5%（1/20 例）に認められたが、NPB-01-ME 群では認められなかった（0/20 例）。また、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査又は製造販売後の自発報告において急性腎障害関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、急性腎障害を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.2 腎機能障害患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.7 肺水腫

NPB-01-19/C-01 試験において肺水腫関連の有害事象[7]はみられておらず、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査においても報告はないが、製造販売後の自発報告において肺水腫関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、肺水腫を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

---

[4] 血小板減少関連の有害事象：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当するPT

[5] 無菌性髄膜炎関連の有害事象：PT「無菌性髄膜炎」

[6] 急性腎障害関連の有害事象：MedDRA SMQ「急性腎不全（狭域）」に該当するPT

[7] 肺水腫関連の有害事象：PT「急性肺水腫」、PT「非心原性肺水腫」及びPT「肺水腫」

2.5.6.3.1.8 心不全

NPB-01-19/C-01 試験において、心不全関連の有害事象[8]は、NPB-01 群では認められず（0/20 例）、NPB-01-ME 群で 5%（1/20 例）に認められた。また、他の効能又は効果に対する献血グロベニン-I 静注用での臨床試験、使用成績調査又は製造販売後の自発報告において心不全関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、心不全を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2 重要な潜在的リスク

2.5.6.3.2.1 原材料に由来する感染症の伝播

TAK-961 はヒト血液を原料として製剤化したものである。本剤による感染症伝播の報告はない。ただし、原料となる血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているものの、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。

以上の理由により、原材料に由来する感染症の伝播を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「冒頭」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.5 妊婦」及び「20. 取扱い上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

自己免疫性脳炎の治療では、第一選択免疫療法としてステロイドパルス療法が最も広く用いられており、次に IVIG 療法、血漿交換療法が用いられていると考えられるが、これらの治療法には、いずれも臨床試験で確認された明確なエビデンスがない。また、国内において、自己免疫性脳炎の治療ガイドラインは作成されておらず、医師ごとの判断で治療法を選択し、適応外使用されている現状があるが、ステロイドパルス療法は、必ずしもすべての自己免疫性脳炎患者にとって有効かつ安全な治療選択肢にはなっていない。そのため、NPB-01-19/C-01 試験で得られた知見は、自己免疫性脳炎における治療のエビデンスとして非常に重要である。

NPB-01-19/C-01 試験では、ステロイドパルス療法に効果不十分な自己免疫性脳炎患者に NPB-01 を投与することにより、対照群（ステロイドパルス療法）を上回る有効性が示された。また、細胞表面抗原抗体陽性の患者だけでなく、細胞表面抗原抗体陰性の患者を含む自己免疫性脳炎患者全般に対して NPB-01 が有効であることが示唆された（2.5.6.2.1）。安全性に関しては、これまでに報告されている「献血グロベニン-I 静注用」の安全性プロファイ

[8] 心不全関連の有害事象：MedDRA SMQ「心不全（狭域）」に該当するPT

ルと比較しても、新たな安全性の懸念は認められなかった（2.5.6.2.2）。以上を踏まえると、NPB-01 のベネフィットは、リスクを上回ると考えられた。

また、NPB-01-19/C-01 試験では直接データは得られなかったものの、実臨床において、IVIG 療法が、未治療患者に対し、単独又はステロイドパルス療法との併用で用いられる場合があることを考慮すると、未治療患者に対しても IVIG 療法が使用できるようにすることは臨床上重要と考える。その観点から、公表文献に基づき、未治療患者における 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を調査したところ、未治療患者に対しても IVIG 療法のベネフィットは、リスクを上回ると考えられた（2.5.6.2.3）。

同様に、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった細胞表面抗原抗体を伴う自己免疫性脳炎患者や、NPB-01-19/C-01 試験では対象外であった 15 歳未満の小児患者における有効性及び安全性についても文献調査を行ったところ、これらの患者に対しても IVIG 療法は有用な治療選択肢になると考えられた（2.5.6.2.4 及び 2.5.6.2.5）。

以上より、IVIG 療法は自己免疫性脳炎患者に広く有用な治療法であり、TAK-961 は、有効かつ安全な治療選択肢になり得ると考えた。

一方、TAK-961 では、重要な特定されたリスクとして「ショック、アナフィラキシー」、「血栓塞栓症」、「肝機能障害、黄疸」、「血小板減少」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「肺水腫」及び「心不全」を、重要な潜在的リスクとして「原材料に由来する感染症の伝播」を設定しているが、これらのリスクは既存の「献血グロベニン-I 静注用」と同様であり、リスク最小化活動としての電子添文及び患者向医薬品ガイドでの注意喚起により、管理可能なリスクと考えられる。

結論として、TAK-961 のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、本申請により自己免疫性脳炎の効能を取得することは、より適切な治療を促すものになると考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 参考文献

Abboud, H., Probasco, J.C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D.R., Bradshaw, M., et al. 2021. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 92(7), 757-68. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300.（添付あり）

Berger, B., Hauck, S., Runge, K., Tebartz, van Elst L., Rauer, S. and Endres, D. 2023. Therapy response in seronegative versus seropositive autoimmune encephalitis. *Front Immunol,* 14, 1196110, doi: 10.3389/fimmu.2023.1196110.（添付あり）

Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., Rossi, J.E., Peng, X., Lai, M., et al. 2008. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol,* 7(12), 1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.（添付あり）

Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., et al. 2016. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol,* 15(4), 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.（添付あり）

Guasp, M. and Dalmau, J. 2025. Autoimmune Encephalitis. *Med Clin North Am,* 109(2), 443-61. doi: 10.1016/j.mcna.2024.09.001.（添付あり）

Hardy, D. 2022. Autoimmune encephalitis in children. *Pediatr Neurol,* 132, 56-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.004.（添付あり）

Irani, S.R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M.S., et al. 2010. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain,* 133(Pt 6), 1655-67. doi: 10.1093/brain/awq113.（添付あり）

Kalra, A., Mackay, O., Thomas-Jones, E., Solomon, T. and Foscarini-Craggs, P. 2025. Does the use of intravenous immunoglobulin improve clinical outcomes in adults with autoimmune encephalitis? A systematic review. *Brain Behav,* 15(5), e70491. doi: 10.1002/brb3.70491.（添付あり）

Lee, S.T., Lee, H.S., Lee, W.J., Cha, H.A., Kim, S.H., Shin, S.Y., et al. 2022. The safety and efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol,* 9(5), 610-21. doi: 10.1002/acn3.51540.（添付あり）

Lim, J.A., Lee, S.T., Moon, J., Jun, J.S., Kim, T.J., Shin, Y.W., et al. 2019. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol,* 85(3), 352-58. doi: 10.1002/ana.25421.（添付あり）

Reid, J.M., Foley, P. and Willison, H.J. 2009. Voltage-gated potassium channel-associated limbic encephalitis in the West of Scotland: case reports and literature review. *Scott Med J,* 54(4), 27-31. doi: 10.1258/rsmsmj.54.4.27.（添付あり）

Rittel, J.C., Hudasch, D., Doppler, K., Bergh, F.T., Lesser, M., Aktas, O., et al. 2025. Intravenous immunoglobulin as first-line acute treatment in adults with autoimmune encephalitis caused by antibodies to NMDAR, LGI1 and CASPR2. *J Neurol,* 272(4), 287. doi: 10.1007/s00415-025-13032-0.（添付あり）

Shin, Y.W., Lee, S.T., Park, K.I., Jung, K.H., Jung, K.Y., Lee, S.K., et al. 2017. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord,* doi: 10.1177/1756285617722347.（添付あり）

Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., et al. 2013. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol,* 12(2), 157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.（添付あり）

White, L., Halliday, A., Gillinder, L. and D'Souza, W. 2022. Effect of delay to first-line immunotherapy on outcomes in autoimmune encephalitis. *BMJ Neurol Open,* 4(Suppl 1), A1–A68. doi: 10.1136/bmjno-2022-ANZAN.128.（添付あり）

Wiseman, A.C. 2016. Immunosuppressive medications. *Clin J Am Soc Nephrol,* 11(2), 332-43. doi: 10.2215/CJN.08570814.（添付あり）

Zuliani, L., Nosadini, M., Gastaldi, M., Spatola, M., Iorio, R., Zoccarato, M., et al. 2019. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci,* 40(10), 2017-30. doi: 10.1007/s10072-019-03930-3.（添付あり）

飯塚 高浩. 2018. 自己免疫性脳炎における早期診断と早期治療の重要性. *神経治療,* 35(3), 231-6.（添付あり）

木村 暁夫. 2021. 自己免疫性脳炎の診断と治療. *日本内科学会雑誌,* 110(8), 1601-10.（添付あり）

古賀 道明. 2022. Bickerstaff 脳幹脳炎. *日本臨床,* 80(増刊号 5), 324-7.（添付あり）

高橋 幸利, 木水 友一, 小池 敬義, 堀野 朝子. 2016. 自己免疫性脳炎/脳症. *神経治療学,* 33(1), 19-26.（添付あり）

田中 恵子. 2015. 自己免疫性脳炎・脳症：概論. *日本臨床,* 73(増刊号 7), 595-602.（添付あり）

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.5 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.9 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載