2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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。

2.7.2 臨床薬理試験

本申請において、臨床薬理に関する評価は行っていない。

目次

略号一覧表 3
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価計画 4
2.7.3.1.2 国内第 3 相比較試験（NPB-01-19/C-01 試験） 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 被験者の内訳 10
2.7.3.2.2 被験者背景 11
2.7.3.2.3 有効性成績 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.3.3.1 試験対象集団 30
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 39
2.7.3.4 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 45
2.7.3.4.1 IVIG 療法の実態 45
2.7.3.4.2 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 51
2.7.3.4.3 有効性試験結果の一般化可能性 58
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性 60
2.7.3.7 参考文献 61
2.7.3.8 付録 68

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価対象試験 4
表 2.7.3.1-2　副次評価項目の概要 9
表 2.7.3.2-1　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（抗体陽性集団、FAS） 12
表 2.7.3.2-2　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の主解析の結果（抗体陽性集団） 14
表 2.7.3.2-3　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の副解析の主な結果 15
表 2.7.3.2-4　各時点における CASE スコア及びベースライン時からの変化 （抗体陽性集団、FAS） 16
表 2.7.3.2-5　各時点における CASE スコア区分（抗体陽性集団、FAS） 17
表 2.7.3.2-6　各時点における mRS 及びベースライン時からの変化（抗体陽性集団、FAS） 19

表 2.7.3.2-7　ベースライン時の mRS が 3 以上であった被験者のうち、 治験薬投与開始後に mRS が 2 以下になった（改善の定義①を満たした）被験者の割合（抗体陽性集団、FAS） 21
表 2.7.3.2-8　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 点以上低下した（改善の定義②を満たした）被験者の割合（抗体陽性集団、FAS） 21
表 2.7.3.2-9　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 2 点以上低下した（改善の定義③を満たした）被験者の割合（抗体陽性集団、FAS） 22
表 2.7.3.2-10　各時点における GCS 及びベースライン時からの変化（FAS） 24
表 2.7.3.2-11　各時点における MMSE-J 及びベースライン時からの変化（FAS） 25
表 2.7.3.2-12　各時点における FAB 及びベースライン時からの変化（FAS） 26
表 2.7.3.2-13　各時点における CASE スコア（LOCF）及びベースライン時からの変化（FAS） 28
表 2.7.3.2-14　各時点における mRS（LOCF）及びベースライン時からの変化（FAS） 29
表 2.7.3.3-1　追加投与を受けた被験者の CASE スコア 33
表 2.7.3.3-2　追加投与を受けた被験者の mRS 36
表 2.7.3.3-3　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の自己抗体の種類別部分集団解析（抗体陽性集団） 41
表 2.7.3.3-4　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の治験終了時点での自己免疫性脳炎の診断内容別部分集団解析（FAS） 44
表 2.7.3.4-1　国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態調査の概要 48
表 2.7.3.4-2　研究施設に入院した患者 8 例の治療及び転帰 55
表 2.7.3.4-3　IVIG 療法を受けた海外の 15 歳未満の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査） 56
表 2.7.3.8-付録-1　IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査） 69
表 2.7.3.8-付録-2　未治療患者に対する IVIG 療法の有効性及び安全性を評価した臨床試験／研究報告（文献調査） 74

図

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略図（NPB-01-19/C-01 試験） 5

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〕
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
CTD	Common Technical Document〔コモン・テクニカル・ドキュメント〕
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
GAD	glutamic acid decarboxylase〔グルタミン酸脱炭酸酵素〕
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
Max	maximum〔最大〕
Min	minimum〔最小〕
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〕
Q1	1st quartile〔第 1 四分位〕
Q3	3rd quartile〔第 3 四分位〕
SAP	statistical analysis plan〔統計解析計画書〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
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。
TPO	thyroid peroxidase〔甲状腺ペルオキシダーゼ〕

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価計画

本モジュールでは、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）の自己免疫性脳炎の効能取得の裏付けとなる、有効性の評価結果を示す。

TAK-961 は、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）を改良した製剤（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て製剤開発され、献血グロベニン-I 静注用の剤形追加として、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、[redacted]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。しかし、その後、TAK-961 が製剤開発されたことを踏まえ、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。

本申請における有効性評価対象試験は NPB-01-19/C-01 試験（評価資料）1 試験のみであり、試験デザインの概略を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価対象試験

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

2.7.3.1.2 国内第 3 相比較試験（NPB-01-19/C-01 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）**

2.7.3.1.2.1 目的

本治験の目的は、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することである。

2.7.3.1.2.2 試験デザイン

本治験は、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。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-1 に示す。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[1]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、NPB-01（被験薬）又は NPB-01-ME（対照薬）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（用法・用量は表 2.7.3.1-1、設定根拠は 2.7.3.5 参照）。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。

計画被験者数は、治験薬投与例として 40 例（各群 20 例）であった。

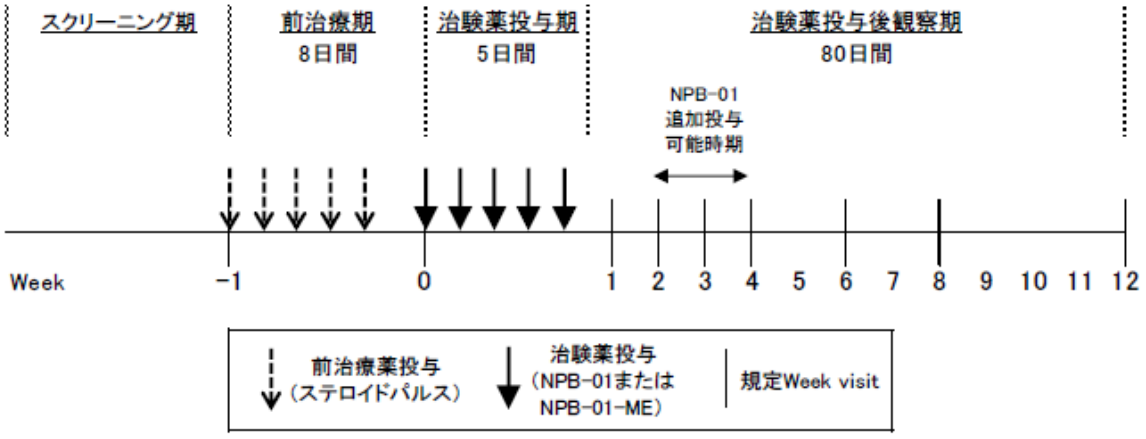


図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略図（NPB-01-19/C-01 試験）

NPB-01 追加投与（該当した場合）

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以下の「NPB-01 追加投与判断基準」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。なお、追加投与を行った被験者は、治験薬投与後観察期 4 週時における観察・検査の一部を実施不要とした。

＜NPB-01 追加投与判断基準＞

- 前治療期 8 日目と比較して CASE スコアが悪化、又は同一（悪化の定義：スコアが 1 点以上増加、同一の定義：スコアが同じ数字）
- 治験責任医師又は治験分担医師が更に NPB-01 の投与が必要と判断した

[1] 前治療期8日目に以下の基準をいずれも満たした場合、効果不十分と判断した。
- スクリーニング期と比較してCASEスコアが悪化、同一、又は10%未満の改善（悪化の定義：スコアが1点以上増加、同一の定義：スコアが同じ数字）
- 治験責任医師又は治験分担医師が更にIVIG療法又はステロイドパルス療法の実施が必要と判断

2.7.3.1.2.3 対象患者

本治験の対象患者は、同意取得時点で 15 歳以上の、ステロイドパルス療法では効果不十分な自己免疫性脳炎患者とした。

本治験では、対照群を設定する必要があったことを踏まえ、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。そのため、前治療期にステロイドパルス療法を実施し、その結果、効果不十分と判断された患者にのみ治験薬を投与することとした。

自己免疫性脳炎の診断基準は、実臨床で広く用いられている Graus らの文献（Graus et al., 2016）における診断基準（以下、「Graus らの診断基準」）（詳細は 2.5.1.3.1.3 参照）を用いた。一次登録では、Graus らの診断基準において免疫療法を早期に開始するための位置付けである Possible の基準を満たす患者を組み入れることとした。また、Graus らの診断基準では Possible よりも診断確度の高い Probable 又は Definite の基準も提唱されており、診断アルゴリズムを進めると最終的に 11 の診断に分類される。この 11 の診断に分類するには自己抗体の測定が必要であるが、通常、自己抗体の測定には時間がかかり、二次登録までの限られた期間内に測定結果を確認することは困難と考えられたことから、二次登録では、自己抗体の測定結果以外の Probable 又は Definite の基準を満たす患者を組み入れることとした。

また、自己免疫性脳炎の重症度については、有効性を適切に評価するため、スクリーニング期及び前治療期 8 日目の CASE スコアが 5～22 である者を対象とした。

その他の適格性基準は表 2.7.6.1-1 に示した。

2.7.3.1.2.4 有効性の評価方法

（1）評価項目及び解析方法

1）主要評価項目

主要評価項目は、CASE スコアにおける有効例の割合とした。有効例は、治験薬投与後観察期 4 週時における CASE スコアが前治療期 8 日目（ベースライン時）と比較して 40%以上改善した被験者と定義した。

主解析の解析対象集団は、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）のうち、本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）とした。

主解析では、治験薬投与後観察期 4 週時よりも前に NPB-01 追加投与を実施した被験者（追加投与例）及び治験中止に至った被験者（中止例）を非有効例（無効例）とみなす方法で解析を行い、有効例の割合及び 95% CI（Clopper-Pearson 法を用いて算出）を投与群ごとに示した。NPB-01 群における有効例の割合の点推定値が NPB-01-ME 群を上回った場合に、NPB-01 の有効性が確認できたと判断することとした。

また、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。

副解析では、①FAS、②PPS（FAS から重大な治験実施計画書違反例及び追加投与実施例を除いた集団）及び③FAS のうち治験終了時に自己免疫性脳炎と診断された集団を対象に、追加投与例及び中止例を一律に無効例とみなす方法（主解析と同じ方法）で解析を行っ

た。加えて、④FAS、⑤FAS のうち治験終了時に自己免疫性脳炎と診断された集団、⑥FAS のうち追加投与を受けた集団及び⑦抗体陽性集団のうち追加投与を受けた集団を対象に、追加投与例及び中止例を一律に無効例とみなさない方法（主解析の感度分析と同じ方法）でも解析を行った。

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に層別解析を行った。

さらに、その他の解析として、FAS から重大な品質イベント（治験期間中に禁止された検査を実施）があった被験者を除外した集団を対象に、主解析と同様の解析を行った。

主要評価項目の解析方法の詳細については、NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.9 の SAP に示した。

主要評価項目の設定根拠：

自己免疫性脳炎の症状は患者によって様々であり、実臨床では、意識レベル、精神症状、運動障害等を指標に治療効果を判定することが多いものの、確立された評価指標はない。CASE スコアは自己免疫性脳炎の症状を評価するために 2019 年に作成された、自己免疫性脳炎における 9 つの症状を包括的に評価可能な指標である（Lim et al., 2019; Cai et al., 2021; He et al., 2024）。実際に本指標を用いて評価された報告は少ないものの、比較的短期間でも症状の改善を検出しやすいと考えられたことから、本治験の有効性の主要評価項目に用いることとした。

CASE スコアにおける臨床的に意味のある改善割合（ベースライン時からの変化率）については、本治験実施前に脳神経内科の専門医による実臨床の患者データの評価シミュレーションを行い検討した。その結果、4 週時の CASE スコアについて担当医の判断で臨床的に意味のある改善が認められていた症例では、最低で 40.9%の改善がみられており、臨床的に意味のある改善が認められていない症例では最高で 22.2%の改善であった。これらの結果から、CASE スコアにおける臨床的に意味がある改善の閾値を「40%」と考え、これを有効例の定義とした。

主解析の対象は、自己免疫性脳炎の診断基準を満たしていても集団の定義が広いほど各病型により有効性にばらつきが生じやすくなることが懸念されたため、実施可能性も考慮し、特定の自己抗体が陽性の集団を主解析の対象とした。

また、CASE スコアにおける有効例の割合は、文献情報（Titulaer et al., 2013）や専門医の意見を踏まえると、NPB-01 群で 53.2%、NPB-01-ME 群で 20%～40%と想定されたが、自己免疫性脳炎の患者数は極めて少なく、投与群間で統計学的有意差を検出できるほどの患者数を組み入れることは現実的ではないと考えられた。そのため、NPB-01 の有効性の判定基準は、CASE スコアにおける有効例の割合において、点推定値で NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回ることとした。なお、治験開始前に行った検討では、本治験の計画被験者数である 40 例（各群 20 例）を組み入れた場合、主解析の対象である抗体陽性集団は 22 例（各群 11 例）になると推定され、CASE スコアにおける有効例の割合を上記の想定値と仮定してシミ

ュレーションすると、点推定値で NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回る確率は 66.3%～92.9%と算出された。

2）副次評価項目

副次評価項目の概要を表 2.7.3.1-2 に示した。副次評価項目の解析方法は、NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.9 の SAP に示した。

表 2.7.3.1-2 副次評価項目の概要

副次評価項目	解析対象集団	評価時点
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 2) 治験薬投与開始後の各時点における CASE スコアを 3 区分（0～4：excellent、5～9：moderate、10～27：poor）に分けた場合の変化 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 FAS 注：1)及び 2)は追加投与有無による層別解析も実施	BL、 Week 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12(a)
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 2) 治験薬投与開始後に mRS が改善（※）した被験者の割合 3) 治験薬投与開始後に mRS が改善（※）するまでの期間 ※改善は以下のように定義した。 ① mRS が 2 以下 ② mRS がベースライン時から 1 点以上低下 ③ mRS がベースライン時から 2 点以上低下		
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 2) 治験薬投与開始後の各時点における GCS を 3 区分（13～15：軽症、9～12：中等症、3～8：重症）に分けた場合の変化 3) 治験薬投与開始後に GCS が 13 以上になるまでの期間	FAS	
4. MMSE-J · 治験薬投与開始後の各時点における MMSE-J のベースライン時からの変化	FAS	BL、 Week 4, 8, 12(a)
5. FAB · 治験薬投与開始後の各時点における FAB のベースライン時からの変化		
6. EEG · 治験薬投与開始後の各時点において、ベースライン時にみられた EEG の異常所見が消失していた被験者の割合	FAS	BL、 Week 4, 12(a)
7. 頭部 MRI · 治験薬投与開始後の各時点において、ベースライン時にみられた頭部 MRI の異常所見が消失していた被験者の割合		
8. 髄液検査 1) 治験薬投与開始後の各時点において、髄液中細胞数が基準値内（5/μL 以下）に戻った被験者の割合 2) 治験薬投与開始後の各時点において、髄液中蛋白量が基準値内（15.0～45.0 mg/dL）に戻った被験者の割合		
9. 治験薬投与開始後の入院期間	FAS	NA
10. CASE スコアと mRS の相関関係	FAS	BL、 Week 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12(a)
11. 血清中 IgG 濃度	抗体陽性集団 FAS 注：追加投与有無による層別解析も実施	

BL：ベースライン（ここでは前治療期 8 日目）、NA：該当なし

(a) 追加投与時及び中止時のデータは、解析上、SAP で規定した各規定評価時点の許容範囲に基づき、いずれかの規定評価時点のデータとして集計した。

（2）事後解析

追加投与例及び中止例が結果の解釈に及ぼす影響を検討するため、盲検解除後に以下の事後解析を実施した。解析方法の詳細は、NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.9 の事後解析用 SAP に示した。

- FAS を対象に、ベースライン時及び治験薬投与後観察期の各時点（1、2、3 及び 4 週時）における CASE スコア及びそのベースライン時からの変化量を投与群ごとに要約した。なお、追加投与例及び中止例については、追加投与や中止をしなかった場合に 4 週時に得られたであろう CASE スコアを追加投与時又は中止時の CASE スコアと同じと仮定し、追加投与時又は中止時の CASE スコアにより後続時点のデータを補完（LOCF）した。
- FAS を対象に、ベースライン時及び治験薬投与後観察期の各時点（1、2、3 及び 4 週時）における mRS 及びそのベースライン時からの変化量を投与群ごとに要約した。追加投与例及び中止例の欠測データの補完方法は上記 CASE スコアと同様とした。
- FAS を対象に、治験薬投与後観察期 2 週時の CASE スコアにおける有効例（治験薬投与後観察期 2 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）の割合及び 95% CI（Clopper-Pearson 法を用いて算出）を投与群ごとに示した。2 週時以前の中止例は無効例とみなした。

その他、FAS を対象に、副次評価項目の一つである、治験薬投与開始後に mRS が改善した被験者の割合について、改善の定義を「mRS が 1 以下」とした場合の CTD 用解析も実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 被験者の内訳

治験参加の同意が得られた 77 例のうち、69 例（89.6%）が一次登録され、前治療期のステロイドパルス療法を受けた。さらに、そのうち 40 例（51.9%）が二次登録されて治験薬投与期に移行し、NPB-01 又は NPB-01-ME の投与を受けた〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.1.3〕。

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（被験者番号 [redacted]）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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.1.5〕。

治験薬投与後観察期を早期に中止した被験者は計 7 例（17.5%）であり、投与群別の内訳は、NPB-01 群 1 例（5.0%）及び NPB-01-ME 群 6 例（30.0%）であった。NPB-01 群 1 例の中止理由は同意撤回であり、NPB-01-ME 群の 6 例の中止理由は、併用禁止薬の使用又はその必要性あり（3 例）、並びに有害事象、治験開始後に判明した適格性不適合及び追跡不能（各 1 例）であった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.1.5〕。

なお、治験薬投与後観察期 4 週時より前に中止した被験者は、NPB-01 群では認められなかったものの、NPB-01-ME 群では 5 例認められた。NPB-01-ME 群の 5 例中 2 例は治験薬投与後観察期 2 週時より前に中止した[2]。

FAS 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。そのうち、抗体陽性集団は 10 例（NPB-01 群 7 例及び NPB-01-ME 群 3 例）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[3]〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.1.6.2.2.1〕。

2.7.3.2.2 被験者背景

抗体陽性集団及び FAS 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を表 2.7.3.2-1 に示した。

抗体陽性集団は各投与群の例数が少なかったため、投与群間でやや不均衡が認められた項目もあったが、FAS では概ね投与群間で均衡がとれていた。FAS 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 2.7.3.3.1.1 に示した。

[2] 治験薬投与後観察期2週時より前に中止した2例のうち1例は、除外基準に抵触していること（治験薬投与前8週間以内のIVIG投与）が判明したため、治験薬投与開始7日後に中止した。他の1例は、併用禁止薬の投与が必要となったため、治験薬投与開始10日後に中止した。

[3] PPSからの除外理由は次のとおり〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.3.2〕。
NPB-01群（10例）：追加投与を実施（7例）、治験期間中に禁止された検査を実施（3例）、投与コンプライアンスが事前規定値以下（1例）（重複あり）。
NPB-01-ME群（10例）：追加投与を実施（7例）、主要評価項目の欠測（5例）、治験期間中に禁止された検査を実施（2例）、選択基準違反（1例）（重複あり）。

表 2.7.3.2-1　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（抗体陽性集団、FAS）

Characteristic	<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>			<FAS>		
	NPB-01 (N=7)	NPB-01-ME (N=3)	Total (N=10)	NPB-01 (N=20)	NPB-01-ME (N=20)	Total (N=40)
Gender [n (%)]						
Male	5 (71.4)	1 (33.3)	6 (60.0)	8 (40.0)	9 (45.0)	17 (42.5)
Female	2 (28.6)	2 (66.7)	4 (40.0)	12 (60.0)	11 (55.0)	23 (57.5)
Age (years) (a)						
n	7	3	10	20	20	40
Mean	53.6	66.7	57.5	53.8	54.1	53.9
(SD)	(18.22)	(16.07)	(17.85)	(21.47)	(19.18)	(20.10)
Median	59.0	60.0	59.5	59.5	53.5	56.0
Q1, Q3	46.0, 67.0	55.0, 85.0	47.0, 67.0	39.0, 69.0	44.5, 65.5	44.5, 68.5
Min, Max	19, 73	55, 85	19, 85	15, 86	19, 95	15, 95
Age (years) [n (%)] (a)						
Min≤ - <65	5 (71.4)	2 (66.7)	7 (70.0)	13 (65.0)	15 (75.0)	28 (70.0)
65≤ - ≤Max	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (30.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	12 (30.0)
CASE score at baseline						
n	7	3	10	20	20	40
Mean (SD)	6.1 (1.21)	9.3 (4.16)	7.1 (2.69)	8.8 (3.89)	8.4 (3.25)	8.6 (3.54)
Median	6.0	8.0	6.5	8.0	7.5	8.0
Q1, Q3	5.0, 7.0	6.0, 14.0	5.0, 8.0	5.5, 10.0	6.0, 10.0	6.0, 10.0
Min, Max	5, 8	6, 14	5, 14	5, 18	5, 17	5, 18
CASE score at baseline [n (%)]						
5≤ - ≤9	7 (100)	2 (66.7)	9 (90.0)	14 (70.0)	14 (70.0)	28 (70.0)
10≤ - ≤16	0	1 (33.3)	1 (10.0)	5 (25.0)	5 (25.0)	10 (25.0)
17≤ - ≤22	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (5.0)
mRS at baseline						
n	7	3	10	20	20	40
Mean (SD)	3.0 (0.82)	4.0 (1.00)	3.3 (0.95)	3.7 (0.88)	3.8 (1.20)	3.7 (1.04)
Median	3.0	4.0	3.0	4.0	4.0	4.0
Q1, Q3	2.0, 4.0	3.0, 5.0	3.0, 4.0	3.0, 4.0	3.0, 5.0	3.0, 4.0
Min, Max	2, 4	3, 5	2, 5	2, 5	0, 5	0, 5
mRS at baseline [n (%)]						
Min≤ - ≤2	2 (28.6)	0	2 (20.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (7.5)
3≤ - ≤Max	5 (71.4)	3 (100)	8 (80.0)	18 (90.0)	19 (95.0)	37 (92.5)
Steroid pulse therapy performed for autoimmune encephalitis before the start of pre-treatment drug [n (%)]						
Yes	3 (42.9)	1 (33.3)	4 (40.0)	6 (30.0)	9 (45.0)	15 (37.5)
No	4 (57.1)	2 (66.7)	6 (60.0)	14 (70.0)	11 (55.0)	25 (62.5)
Unknown	0	0	0	0	0	0
Test result for autoantibodies [n (%)]						
Positive	7 (100)	3 (100)	10 (100)	9 (45.0)	10 (50.0)	19 (47.5)
Negative	0	0	0	11 (55.0)	10 (50.0)	21 (52.5)

表 2.7.3.2-1　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（抗体陽性集団、FAS）（続き）

Characteristic	<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>			<FAS>		
	NPB-01 (N=7)	NPB-01-ME (N=3)	Total (N=10)	NPB-01 (N=20)	NPB-01-ME (N=20)	Total (N=40)
Cell-surface antigen antibodies in participants who have tested positive [n (%)]						
Negative	0	0	0	13 (65.0)	17 (85.0)	30 (75.0)
Positive (b)	7 (100)	3 (100)	10 (100)	7 (35.0)	3 (15.0)	10 (25.0)
NMDAR [n (%)]	1 (14.3)	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (2.5)
AMPAR [n (%)]	0	0	0	0	0	0
$GABA_BR$ [n (%)]	0	1 (33.3)	1 (10.0)	0	1 (5.0)	1 (2.5)
LGI1 [n (%)]	4 (57.1)	0	4 (40.0)	4 (20.0)	0	4 (10.0)
Caspr2 [n (%)]	0	0	0	0	0	0
MOG [n (%)]	3 (42.9)	2 (66.7)	5 (50.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	5 (12.5)
DPPX [n (%)]	0	0	0	0	0	0
GAD [n (%)]	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (2.5)
TPO [n (%)]	2 (28.6)	0	2 (20.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	11 (27.5)
GQ1b [n (%)]	0	1 (33.3)	1 (10.0)	0	1 (5.0)	1 (2.5)
Other [n (%)] (c)	0	0	0	0	0	0

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.1.2.1、Table 15.1.2.2

(a) For age, the values obtained at the time of informed consent is used.

(b) For the cell-surface antigen antibodies, participant is counted once in every category that is tested positive. One participant (ID 14-01) in the NPB-01 group had 2 positive cell-surface antigen antibodies (NMDAR and MOG).

(c) A participant who tested positive for antibodies other than cell-surface antigen antibodies, GAD, TPO, or GQ1b antibodies.

2.7.3.2.3 有効性成績

2.7.3.2.3.1 主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）

（1）主解析

主要評価項目の主解析では、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。そのため、追加投与を受けた NPB-01 群の 3 例は無効例とみなされた。

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は、NPB-01 群で 57.1%（4/7 例）、NPB-01-ME 群で 0%（0/3 例）であった（表 2.7.3.2-2）。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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.1.1.1.2〕。

表 2.7.3.2-2　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の主解析の結果
（抗体陽性集団）

( ): Percent

Variable	Treatment Group	Responder	Non-responder	Total	95% CI	
					Lower	Upper
Proportion of responders based on the CASE score at Week 4 (a)(b)	NPB-01	4 (57.1)	3 (42.9)	7	18.405	90.101
	NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.1.1.1.1

(a) If the CASE score at Week 4 of the post-treatment observation period is improved by 40% or more compared to Pre-treatment (Baseline), the participant is defined as a responder.

(b) If a participant receives additional dosing or discontinues before the Week 4 assessment of the post-treatment observation period, the participant is considered a non-responder (i.e., a participant who did not show an improvement of 40% or more).

（2）主解析の感度分析

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.1.1.2.1 及び Table 15.2.1.1.2.2〕。

（3）副解析

①FAS、②PPS 及び③FAS のうち治験終了時に自己免疫性脳炎と診断された集団を対象に、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した場合、①～③のいずれの集団も、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の点推定値は、主解析と同様に、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた（表 2.7.3.2-3）。

なお、④FAS、⑤FAS のうち治験終了時に自己免疫性脳炎と診断された集団、⑥FAS のうち追加投与を受けた集団及び⑦抗体陽性集団のうち追加投与を受けた集団を対象に、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）方法で解析した場合、④及び⑤の集団では、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において NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回るという、上記と同様の傾向がみられた（⑥及び⑦の追加投与例では、両投与群ともに有効例が認められなかったため傾向の確認ができなかった）〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.1.1.3.1.1、Table 15.2.1.1.3.5.1、Table 15.2.1.1.3.6.1 及び Table 15.2.1.1.3.7.1〕。

表 2.7.3.2-3　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の副解析の主な結果

( ): Percent

<Analyses Set> Variable	Treatment Group	Responder	Non-responder	Total	95% CI	
					Lower	Upper
<FAS>	NPB-01	10 (50.0)	10 (50.0)	20	27.196	72.804
Proportion of responders based on the CASE score at Week 4 (a)	NPB-01-ME	5 (25.0)	15 (75.0)	20	8.657	49.105
<PPS>	NPB-01	9 (90.0)	1 (10.0)	10	55.498	99.747
Proportion of responders based on the CASE score at Week 4 (a)	NPB-01-ME	5 (50.0)	5 (50.0)	10	18.709	81.291
<All FAS Participants Who Were Diagnosed with Autoimmune Encephalitis at the End of the Study>	NPB-01	10 (52.6)	9 (47.4)	19	28.864	75.553
Proportion of responders based on the CASE score at Week 4 (a)	NPB-01-ME	5 (26.3)	14 (73.7)	19	9.147	51.203

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.1.1.3.2.1、Table 15.2.1.1.3.3.1、Table 15.2.1.1.3.4.1

(a) If a participant receives additional dosing or discontinues before the Week 4 assessment of the treatment period, the participant is considered a non-responder.

（4）部分集団解析

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.3.1.1.1～Table 15.2.3.1.1.4（抗体陽性集団）及び Table 15.2.3.2.1.1～Table 15.2.3.2.1.4（FAS）〕。

なお、自己抗体ごとの有効性、治験終了時点での自己免疫性脳炎の診断内容ごとの有効性については 2.7.3.3.3 に示した。

（5）その他の解析

FAS から重大な品質イベントがあった被験者を除外した集団（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 16 例）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。

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 50.0%〔8/16 例、95% CI（24.651, 75.349）〕、NPB-01-ME 群で 25.0%〔4/16 例、95% CI（7.266, 52.377）〕であった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.4.1.1〕。

2.7.3.2.3.2 副次評価項目

（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

抗体陽性集団及び FAS における、治験薬投与開始後の各時点の CASE スコア及びベースライン時からの変化を表 2.7.3.2-4 に示した。

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）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同程度〔それぞれ-2.3（1.89）点及び-2.3（1.53）点〕であったものの、中央値（範囲）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、平均値（SD）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群でそれぞれ-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。

なお、追加投与の有無別の結果は、NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.1.3.1.1.1 及び Table 15.2.2.1.3.1.1.2（抗体陽性集団）並びに Table 15.2.2.1.3.1.2.1 及び Table 15.2.2.1.3.1.2.2（FAS）に示した。

表 2.7.3.2-4 各時点における CASE スコア及びベースライン時からの変化
（抗体陽性集団、FAS）

	<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>				<FAS>			
	NPB-01 (N=7)		NPB-01-ME (N=3)		NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Pre-treatment (Baseline)								
N	7		3		20		20	
Mean	6.1		9.3		8.8		8.4	
(SD)	(1.21)		(4.16)		(3.89)		(3.25)	
Median	6.0		8.0		8.0		7.5	
Q1, Q3	5.0, 7.0		6.0, 14.0		5.5, 10.0		6.0, 10.0	
Min, Max	5, 8		6, 14		5, 18		5, 17	
Week 2								
N	7	7	3	3	20	20	18	18
Mean	4.3	-1.9	7.7	-1.7	6.8	-2.0	7.2	-1.6
(SD)	(2.14)	(1.86)	(2.52)	(2.08)	(4.47)	(2.18)	(4.36)	(3.13)
Median	5.0	-2.0	8.0	-1.0	6.5	-2.0	6.0	-1.0
Q1, Q3	2.0, 6.0	-4.0, 0.0	5.0, 10.0	-4.0, 0.0	3.5, 8.5	-3.5, 0.0	4.0, 10.0	-2.0, 0.0
Min, Max	1, 7	-4, 0	5, 10	-4, 0	1, 16	-6, 1	0, 18	-10, 4
Week 4								
N	7	7	3	3	20	20	15	15
Mean	3.9	-2.3	7.0	-2.3	6.3	-2.6	4.5	-3.5
(SD)	(2.04)	(1.89)	(3.00)	(1.53)	(4.76)	(2.70)	(3.16)	(2.88)
Median	4.0	-3.0	7.0	-2.0	5.0	-3.0	4.0	-3.0
Q1, Q3	2.0, 5.0	-4.0, 0.0	4.0, 10.0	-4.0, -1.0	2.5, 8.0	-4.0, 0.0	2.0, 7.0	-4.0, -2.0
Min, Max	1, 7	-4, 0	4, 10	-4, -1	1, 18	-7, 3	0, 10	-12, 0
Week 12								
N	7	7	3	3	18	18	14	14
Mean	2.7	-3.4	4.0	-5.3	5.4	-3.4	3.3	-4.9
(SD)	(1.50)	(2.15)	(1.00)	(4.04)	(4.78)	(2.81)	(2.70)	(3.30)
Median	3.0	-4.0	4.0	-3.0	3.5	-3.0	3.0	-5.0
Q1, Q3	1.0, 4.0	-4.0, -2.0	3.0, 5.0	-10.0, -3.0	2.0, 8.0	-5.0, -1.0	1.0, 5.0	-7.0, -2.0
Min, Max	1, 5	-7, 0	3, 5	-10, -3	0, 14	-10, 0	0, 8	-11, 1

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.1.1.1.1、Table 15.2.2.1.1.1.2

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

抗体陽性集団及び FAS における、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）を表 2.7.3.2-5 に示した。

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。

なお、追加投与の有無別の結果は、NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.1.3.3.1.1.1 及び Table 15.2.2.1.3.3.1.1.2（抗体陽性集団）並びに Table 15.2.2.1.3.3.1.2.1 及び Table 15.2.2.1.3.3.1.2.2（FAS）に示した。

表 2.7.3.2-5　各時点における CASE スコア区分（抗体陽性集団、FAS）

	<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>		<FAS>	
Visit	NPB-01 (N=7)	NPB-01-ME (N=3)	NPB-01 (N=20)	NPB-01-ME (N=20)
Pre-treatment (Baseline)				
N	7	3	20	20
Excellent (0-4)	0	0	0	0
Moderate (5-9)	7 (100)	2 (66.7)	14 (70.0)	14 (70.0)
Poor (10-27)	0	1 (33.3)	6 (30.0)	6 (30.0)
Week 2				
N	7	3	20	18
Excellent (0-4)	3 (42.9)	0	7 (35.0)	5 (27.8)
Moderate (5-9)	4 (57.1)	2 (66.7)	10 (50.0)	8 (44.4)
Poor (10-27)	0	1 (33.3)	3 (15.0)	5 (27.8)
Week 4				
N	7	3	20	15
Excellent (0-4)	4 (57.1)	1 (33.3)	9 (45.0)	8 (53.3)
Moderate (5-9)	3 (42.9)	1 (33.3)	8 (40.0)	6 (40.0)
Poor (10-27)	0	1 (33.3)	3 (15.0)	1 (6.7)
Week 12				
N	7	3	18	14
Excellent (0-4)	6 (85.7)	2 (66.7)	10 (55.6)	10 (71.4)
Moderate (5-9)	1 (14.3)	1 (33.3)	4 (22.2)	4 (28.6)
Poor (10-27)	0	0	4 (22.2)	0

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.1.2.1.1、Table 15.2.2.1.2.1.2

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。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.1.4.1〕。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.1.4.2〕。

（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

抗体陽性集団及び FAS における、治験薬投与開始後の各時点の mRS 及びベースライン時からの変化を表 2.7.3.2-6 に示した。

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、平均値（SD）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群でそれぞれ-0.9（1.02）点及び-1.1（1.06）点、中央値（範囲）は両投与群ともに-1.0（-3～0）点であった。

なお、追加投与の有無別の結果は、NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.1.3.1.1.1 及び Table 15.2.2.1.3.1.1.2（抗体陽性集団）並びに Table 15.2.2.1.3.1.2.1 及び Table 15.2.2.1.3.1.2.2（FAS）に示した。

表 2.7.3.2-6　各時点における mRS 及びベースライン時からの変化（抗体陽性集団、FAS）

	<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>				<FAS>			
	NPB-01 (N=7)		NPB-01-ME (N=3)		NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Pre-treatment (Baseline)								
N	7		3		20		20	
Mean	3.0		4.0		3.7		3.8	
(SD)	(0.82)		(1.00)		(0.88)		(1.20)	
Median	3.0		4.0		4.0		4.0	
Q1, Q3	2.0, 4.0		3.0, 5.0		3.0, 4.0		3.0, 5.0	
Min, Max	2, 4		3, 5		2, 5		0, 5	
Week 2								
N	7	7	3	3	20	20	18	18
Mean	2.3	-0.7	4.0	0.0	3.0	-0.7	3.4	-0.6
(SD)	(1.25)	(0.76)	(1.00)	(0.00)	(1.45)	(0.88)	(1.38)	(0.98)
Median	3.0	-1.0	4.0	0.0	3.0	0.0	4.0	0.0
Q1, Q3	1.0, 3.0	-1.0, 0.0	3.0, 5.0	0.0, 0.0	1.5, 4.0	-1.5, 0.0	2.0, 5.0	-1.0, 0.0
Min, Max	1, 4	-2, 0	3, 5	0, 0	1, 5	-2, 0	1, 5	-3, 0
Week 4								
N	7	7	3	3	20	20	15	15
Mean	2.1	-0.9	3.7	-0.3	2.8	-0.9	2.8	-1.1
(SD)	(1.21)	(0.69)	(1.53)	(0.58)	(1.55)	(1.02)	(1.42)	(1.06)
Median	2.0	-1.0	4.0	0.0	3.0	-1.0	2.0	-1.0
Q1, Q3	1.0, 3.0	-1.0, 0.0	2.0, 5.0	-1.0, 0.0	1.0, 4.0	-1.5, 0.0	2.0, 4.0	-2.0, 0.0
Min, Max	1, 4	-2, 0	2, 5	-1, 0	0, 5	-3, 0	1, 5	-3, 0
Week 12								
N	7	7	3	3	18	18	14	14
Mean	1.7	-1.3	3.3	-0.7	2.4	-1.2	1.9	-1.9
(SD)	(1.25)	(0.95)	(1.15)	(0.58)	(1.72)	(1.20)	(1.54)	(1.21)
Median	2.0	-1.0	4.0	-1.0	2.0	-1.0	2.0	-2.5
Q1, Q3	1.0, 2.0	-2.0, -1.0	2.0, 4.0	-1.0, 0.0	1.0, 4.0	-2.0, 0.0	1.0, 4.0	-3.0, -1.0
Min, Max	0, 4	-3, 0	2, 4	-1, 0	0, 5	-3, 0	0, 4	-3, 0

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.2.1.1.1、Table 15.2.2.2.1.1.2

2）治験薬投与開始後に mRS が改善した被験者の割合

抗体陽性集団及び FAS における、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、①～③の結果をそれぞれ表 2.7.3.2-7、表 2.7.3.2-8 及び表 2.7.3.2-9 に示した。

なお、追加投与の有無別の結果は NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）に示した。

抗体陽性集団

ベースライン時の mRS が 3 以上であった被験者のうち、治験薬投与開始後に 2 以下となった（改善の定義①を満たした）被験者の割合は、NPB-01 群では 2、4 及び 12 週時でそれぞれ 20.0%、40.0%及び 80.0%と経時的に増加した。一方、NPB-01-ME 群では、2、4 及び 12 週でそれぞれ 0%、33.3%及び 33.3%であった（表 2.7.3.2-7）。

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 1 点以上の低下がみられた（改善の定義②を満たした）被験者の割合は、NPB-01 群では 2、4 及び 12 週時でそれぞれ 57.1%、71.4%及び 85.7%、NPB-01-ME 群では 0%、33.3%及び 66.7%であり、両投与群ともに経時的に増加した（表 2.7.3.2-8）。

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 2 点以上の低下がみられた（改善の定義③を満たした）被験者の割合は、NPB-01 群では 2、4 及び 12 週時でそれぞれ 14.3%、14.3%及び 28.6%であった。一方、NPB-01-ME 群では、治験薬投与開始後に 2 点以上低下した被験者はいなかった（表 2.7.3.2-9）。

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

ベースライン時の mRS が 3 以上であった被験者のうち、治験薬投与開始後に 2 以下となった（改善の定義①を満たした）被験者の割合は、NPB-01 群では 2、4 及び 12 週時でそれぞれ 27.8%、33.3%及び 50.0%、NPB-01-ME 群では 2、4 及び 12 週でそれぞれ 27.8%、53.3%及び 71.4%であった（表 2.7.3.2-7）。

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 1 点以上の低下がみられた（改善の定義②を満たした）被験者の割合は、NPB-01 群では 2、4 及び 12 週時でそれぞれ 40.0%、55.0%及び 61.1%、NPB-01-ME 群では 2、4 及び 12 週でそれぞれ 33.3%、66.7%及び 85.7%であった（表 2.7.3.2-8）。

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 2 点以上の低下がみられた（改善の定義③を満たした）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%、25.0%及び 33.3%、NPB-01-ME 群では 2、4 及び 12 週でそれぞれ 22.2%、33.3%及び 57.1%であった（表 2.7.3.2-9）。

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。

表 2.7.3.2-7　ベースライン時の mRS が 3 以上であった被験者のうち、
治験薬投与開始後に mRS が 2 以下になった（改善の定義①を満たした）被験者の割合（抗体陽性集団、FAS）

( ): Percent

		<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>					<FAS>				
		Improvement	No Improvement		95% CI		Improvement	No Improvement		95% CI	
Visit	Treatment Group	to a score of 2 or less	to a score of 2 or less	Total	Lower	Upper	to a score of 2 or less	to a score of 2 or less	Total	Lower	Upper
Week 2	NPB-01	1 (20.0)	4 (80.0)	5	0.505	71.642	5 (27.8)	13 (72.2)	18	9.695	53.480
	NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760	5 (27.8)	13 (72.2)	18	9.695	53.480
Week 4	NPB-01	2 (40.0)	3 (60.0)	5	5.274	85.337	6 (33.3)	12 (66.7)	18	13.343	59.007
	NPB-01-ME	1 (33.3)	2 (66.7)	3	0.840	90.570	8 (53.3)	7 (46.7)	15	26.586	78.733
Week 12	NPB-01	4 (80.0)	1 (20.0)	5	28.358	99.495	8 (50.0)	8 (50.0)	16	24.651	75.349
	NPB-01-ME	1 (33.3)	2 (66.7)	3	0.840	90.570	10 (71.4)	4 (28.6)	14	41.896	91.611

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.2.2.2.1.1、Table 15.2.2.2.2.2.1.2
Participants with a baseline mRS score of less than 3 are excluded from this analysis.

表 2.7.3.2-8　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 点以上低下した（改善の定義②を満たした）被験者の割合（抗体陽性集団、FAS）

( ): Percent

		<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>					<FAS>				
		Improvement	No Improvement		95% CI		Improvement	No Improvement		95% CI	
Visit	Treatment Group	in score by 1 or more	in score by 1 or more	Total	Lower	Upper	in score by 1 or more	in score by 1 or more	Total	Lower	Upper
Week 2	NPB-01	4 (57.1)	3 (42.9)	7	18.405	90.101	8 (40.0)	12 (60.0)	20	19.119	63.946
	NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760	6 (33.3)	12 (66.7)	18	13.343	59.007
Week 4	NPB-01	5 (71.4)	2 (28.6)	7	29.042	96.331	11 (55.0)	9 (45.0)	20	31.528	76.942
	NPB-01-ME	1 (33.3)	2 (66.7)	3	0.840	90.570	10 (66.7)	5 (33.3)	15	38.380	88.176
Week 12	NPB-01	6 (85.7)	1 (14.3)	7	42.128	99.639	11 (61.1)	7 (38.9)	18	35.745	82.701
	NPB-01-ME	2 (66.7)	1 (33.3)	3	9.430	99.160	12 (85.7)	2 (14.3)	14	57.187	98.221

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.2.2.2.2.1、Table 15.2.2.2.2.2.2.2
Participants with a baseline mRS score of less than 2 are excluded from this analysis.

表 2.7.3.2-9　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 2 点以上低下した（改善の定義③を満たした）被験者の割合（抗体陽性集団、FAS）

( ): Percent

		<All FAS Participants Who Tested Positive for Any Cell-Surface Antigen Antibodies>					<FAS>				
		Improvement	No Improvement		95% CI		Improvement	No Improvement		95% CI	
Visit	Treatment Group	in score by 2 or more	in score by 2 or more	Total	Lower	Upper	in score by 2 or more	in score by 2 or more	Total	Lower	Upper
Week 2	NPB-01	1 (14.3)	6 (85.7)	7	0.361	57.872	5 (25.0)	15 (75.0)	20	8.657	49.105
	NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760	4 (22.2)	14 (77.8)	18	6.409	47.637
Week 4	NPB-01	1 (14.3)	6 (85.7)	7	0.361	57.872	5 (25.0)	15 (75.0)	20	8.657	49.105
	NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760	5 (33.3)	10 (66.7)	15	11.824	61.620
Week 12	NPB-01	2 (28.6)	5 (71.4)	7	3.669	70.958	6 (33.3)	12 (66.7)	18	13.343	59.007
	NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760	8 (57.1)	6 (42.9)	14	28.861	82.339

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.2.2.2.3.1、Table 15.2.2.2.2.2.3.2

Participants with a baseline mRS score of less than 2 are excluded from this analysis.

3）治験薬投与開始後に mRS が改善するまでの期間

抗体陽性集団及び FAS を対象に、治験薬投与開始後に 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。

抗体陽性集団

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なかった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.2.5.2.1〕。

なお、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、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、両投与群ともに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推定できなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.2.5.1.1 及び Table 15.2.2.2.5.3.1〕。

FAS

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.2.5.1.2〕。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.2.5.2.2〕。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.2.5.3.2〕。

（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 における、治験薬投与開始後の各時点の GCS 及びベースライン時からの変化を表 2.7.3.2-10 に示した。

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両群とも小さく、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〕。

表 2.7.3.2-10 各時点における GCS 及びベースライン時からの変化（FAS）

	NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Pre-treatment (Baseline)				
N	20		20	
Mean (SD)	13.4 (1.95)		13.8 (1.59)	
Median	14.0		14.0	
Q1, Q3	13.0, 15.0		13.0, 15.0	
Min, Max	8, 15		9, 15	
Week 2				
N	20	20	18	18
Mean (SD)	13.7 (2.48)	0.3 (1.30)	13.9 (2.41)	0.3 (1.45)
Median	15.0	0.0	15.0	0.0
Q1, Q3	14.0, 15.0	0.0, 1.0	14.0, 15.0	0.0, 1.0
Min, Max	7, 15	-4, 2	7, 15	-4, 2
Week 4				
N	20	20	15	15
Mean (SD)	13.8 (2.36)	0.4 (1.31)	14.8 (0.41)	0.7 (0.90)
Median	15.0	0.0	15.0	0.0
Q1, Q3	14.0, 15.0	0.0, 1.0	15.0, 15.0	0.0, 2.0
Min, Max	7, 15	-4, 2	14, 15	0, 2
Week 12				
N	18	18	14	14
Mean (SD)	13.9 (2.15)	0.6 (1.50)	14.8 (0.43)	0.6 (1.09)
Median	15.0	0.5	15.0	0.0
Q1, Q3	14.0, 15.0	0.0, 2.0	15.0, 15.0	0.0, 1.0
Min, Max	7, 15	-4, 3	14, 15	-1, 3

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.3.1.1

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。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.3.2.1〕。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.3.3〕。

（4）MMSE-J

FAS における、治験薬投与開始後の各時点の MMSE-J 及びベースライン時からの変化を表 2.7.3.2-11 に示した。

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〕。

表 2.7.3.2-11　各時点における MMSE-J 及びベースライン時からの変化（FAS）

	NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Pre-treatment (Baseline)				
N	20		20	
Mean (SD)	19.3 (10.87)		19.1 (10.27)	
Median	23.5		22.0	
Q1, Q3	12.5, 28.0		12.5, 27.0	
Min, Max	0, 30		0, 30	
Week 4				
N	20	20	20	20
Mean (SD)	20.9 (11.39)	1.7 (2.60)	20.4 (11.32)	1.4 (8.80)
Median	27.0	1.0	26.0	1.0
Q1, Q3	13.5, 29.5	0.0, 4.0	14.0, 29.5	-0.5, 4.0
Min, Max	0, 30	-2, 6	0, 30	-27, 22
Week 12				
N	18	18	14	14
Mean (SD)	21.8 (10.87)	2.1 (2.29)	26.1 (6.68)	5.1 (6.59)
Median	26.0	2.0	29.0	3.5
Q1, Q3	19.0, 29.0	0.0, 4.0	26.0, 30.0	1.0, 5.0
Min, Max	0, 30	-2, 6	5, 30	-2, 22

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.4.1

（5）FAB

FAS における、治験薬投与開始後の各時点の FAB 及びベースライン時からの変化を表 2.7.3.2-12 に示した。

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〕。

表 2.7.3.2-12 各時点における FAB 及びベースライン時からの変化（FAS）

	NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Pre-treatment (Baseline)				
N	20		20	
Mean (SD)	11.0 (5.80)		10.9 (6.15)	
Median	12.5		12.5	
Q1, Q3	7.5, 16.0		7.0, 16.0	
Min, Max	0, 18		0, 18	
Week 4				
N	20	20	20	20
Mean (SD)	12.3 (6.65)	1.3 (2.23)	12.1 (6.21)	1.3 (4.52)
Median	15.5	1.0	15.0	1.0
Q1, Q3	8.5, 17.0	0.0, 2.5	7.0, 17.0	0.0, 2.5
Min, Max	0, 18	-3, 8	0, 18	-10, 15
Week 12				
N	18	18	14	14
Mean (SD)	12.9 (6.38)	1.4 (2.06)	15.0 (3.66)	3.0 (4.71)
Median	16.0	1.0	16.0	1.0
Q1, Q3	11.0, 17.0	0.0, 3.0	14.0, 17.0	1.0, 4.0
Min, Max	0, 18	-3, 6	4, 18	0, 18

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.5.1

（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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.6〕。

（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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.7〕。

（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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.8.1〕。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.2.8.2〕。

（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。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.9〕。

（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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Figure 15.2.2.10.1 及び Figure 15.2.2.10.2〕。

（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。一方、NPB-01-ME 群のベースライン時、4 及び 12 週時の血清 IgG 濃度の平均値（SD）はそれぞれ 983.7（126.69）mg/dL、1447.7（1113.17）mg/dL 及び 1135.3（230.56）mg/dL であった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.11.1.1〕。

FAS でも抗体陽性集団と同様の傾向がみられた〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.2.11.1.2〕。

2.7.3.2.3.3 事後解析

（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〕（表 2.7.3.2-13）。

表 2.7.3.2-13 各時点における CASE スコア（LOCF）及びベースライン時からの変化（FAS）

	NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Pre-treatment (Baseline)				
N	20		20	
Mean (SD)	8.8 (3.89)		8.4 (3.25)	
Median	8.0		7.5	
Q1, Q3	5.5, 10.0		6.0, 10.0	
Min, Max	5, 18		5, 17	
Week 2				
N	20	20	20	20
Mean (SD)	6.8 (4.47)	-2.0 (2.18)	6.8 (4.30)	-1.6 (3.03)
Median	6.5	-2.0	6.0	-1.0
Q1, Q3	3.5, 8.5	-3.5, 0.0	4.0, 9.0	-3.0, 0.0
Min, Max	1, 16	-6, 1	0, 18	-10, 4
Week 4				
N	20	20	20	20
Mean (SD)	6.3 (4.64)	-2.5 (2.61)	6.3 (4.69)	-2.1 (3.39)
Median	5.5	-2.5	6.0	-1.5
Q1, Q3	2.5, 8.5	-4.0, 0.0	2.0, 8.5	-4.0, 0.0
Min, Max	1, 16	-7, 1	0, 18	-12, 4

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 1.1

（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〕（表 2.7.3.2-14）。

表 2.7.3.2-14 各時点における mRS（LOCF）及びベースライン時からの変化（FAS）

	NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Pre-treatment (Baseline)				
N	20		20	
Mean (SD)	3.7 (0.88)		3.8 (1.20)	
Median	4.0		4.0	
Q1, Q3	3.0, 4.0		3.0, 5.0	
Min, Max	2, 5		0, 5	
Week 2				
N	20	20	20	20
Mean (SD)	3.0 (1.45)	-0.7 (0.88)	3.3 (1.52)	-0.6 (0.94)
Median	3.0	0.0	3.5	0.0
Q1, Q3	1.5, 4.0	-1.5, 0.0	2.0, 4.5	-1.0, 0.0
Min, Max	1, 5	-2, 0	0, 5	-3, 0
Week 4				
N	20	20	20	20
Mean (SD)	2.8 (1.54)	-0.9 (1.04)	3.1 (1.57)	-0.8 (1.07)
Median	3.0	-0.5	3.5	0.0
Q1, Q3	1.0, 4.0	-1.5, 0.0	2.0, 4.0	-1.5, 0.0
Min, Max	0, 5	-3, 0	0, 5	-3, 0

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 2.1

（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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Table 3.1〕。

（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〔Ad-hoc Analysis for CTD（5.3.5.3-1）Table 1.1〕。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請における有効性評価対象試験は NPB-01-19/C-01 試験（評価資料）1 試験のみであり、他試験を含めた結果の比較及び解析は行っていない。

本項では、NPB-01-19/C-01 試験の主要評価項目及び副次評価項目について、結果の一貫性を評価し、一貫性がみられなかった場合はその原因を検討した。

また、自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の実態を文献検索し、NPB-01 の有用性の裏付けとなる情報を 2.7.3.4 に要約した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

NPB-01-19/C-01 試験の 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（表 2.7.3.2-1）。

- 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。
- 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。
- 本治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 GAD 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。

なお、FAS のうち、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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Section 10.4.1〕。

2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

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（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。TAK-961 単独投与は、ステロイドパルス療法が禁忌である場合や安全性上の懸念からステロイドパルス療法が適切ではない場合に選択され、ステロイドパ

ルス療法との併用は、疾患の重症度が高い場合に選択される可能性が高いと考えられる〔2.5.1.3.3.2（2）〕。

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）〕、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もある。

以上のとおり、NPB-01-19/C-01 試験の対象集団に比べ、市販後はより広い患者層に TAK-961 が投与される可能性があるものの、自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の文献報告等を踏まえると、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る。この点については 2.7.3.4 に詳述した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、主に NPB-01-19/C-01 試験の主要評価項目及び副次評価項目について結果の一貫性を評価し、一貫性がみられなかった場合はその要因を検討した。

その結果、主要評価項目から、NPB-01 は自己抗体の有無にかかわらず自己免疫性脳炎患者に対して有効であることが示された。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。

詳細を以下に示した。なお、部分集団における結果の比較については 2.7.3.3.3 に示した。

2.7.3.3.2.1 主要評価項目の結果の一貫性

主要評価項目については、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。

抗体陽性集団を対象とした主解析では、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〔2.7.3.2.3.1（1）〕。

なお、解析対象である抗体陽性集団の実績例数（計 10 例：NPB-01 群 7 例、NPB-01-ME 群 3 例）は、試験計画時の想定例数〔計 22 例：各群 11 例、2.7.3.1.2.4（1）1）参照〕よりも少なかったため、NPB-01 群 7 例、NPB-01-ME 群 3 例の場合に NPB-01 群が NPB-01-ME 群を点推定値で上回る確率を改めてシミュレーション〔2.7.3.1.2.4（1）1）〕したところ、その確率は 65.1%～85.1%と算出され、想定例数の場合の確率（66.3%～92.9%）と大きく変わらなかった。

主解析の感度分析として、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様であった〔2.7.3.2.3.1（2）〕。

また、FAS や PPS 等の主解析と異なる解析対象集団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、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔2.7.3.2.3.1（3）〕。

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。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 は自己抗体の有無にかかわらず自己免疫性脳炎患者に対して有効であると考える。

2.7.3.3.2.2 副次評価項目の結果の一貫性

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。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では、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。

詳細を以下に示した。

（1）CASE スコア

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について、抗体陽性集団では、中央値（範囲）は主要評価項目と同様に NPB-01 群〔-3.0（-4～0）点〕が NPB-01-ME 群〔-2.0（-4～-1）点〕を上回っていたが、平均値（SD）は NPB-01 群〔-2.3（1.89）点〕及び NPB-01-ME 群〔-2.3（1.53）点〕で同程度であった。また、FAS では、中央値（範囲）は NPB-01 群〔-3.0（-7～3）点〕及び NPB-01-ME 群〔-3.0（-12～0）点〕で同程度であり、平均値（SD）は NPB-01 群と NPB-01-ME 群が逆転し、NPB-01-ME 群〔-3.5（2.88）点〕が NPB-01 群〔-2.6（2.70）点〕を上回っていた〔2.7.3.2.3.2（1）1）〕。

主要評価項目の結果と異なり、FAS における CASE スコアの変化量が、中央値では NPB-01 群と NPB-01-ME 群で同程度、平均値では NPB-01 群が NPB-01-ME 群を下回った要因として、1）追加投与の影響、2）NPB-01-ME 群における 4 週時以前の中止例の影響、3）鎮静剤の使用を終了した被験者の影響の 3 点が考えられた。各要因の詳細を以下に示した。

検討の結果、FAS における CASE スコアの変化量の成績は、NPB-01 の有効性の欠如を示すものではないと考えられた。

1）追加投与の影響

主要評価項目の主解析、主解析の感度分析及び副解析、並びに副次評価項目（CASE スコアの変化量）では、追加投与例の解析上の取扱いについて以下の差異があった。

- 主要評価項目の主解析（及び一部の副解析）：
  追加投与例は一律に無効例とみなす。
- 主要評価項目の主解析の感度分析（及び一部の副解析）：
  追加投与時のスコアを 4 週時のスコアとみなして有効例の判定を行う。
- 副次評価項目（CASE スコアの変化量）：
  追加投与後の各時点で得られたスコアを用いる。

FAS では、NPB-01 群 7 例、NPB-01-ME 群 7 例に NPB-01 の追加投与が行われた。表 2.7.3.3-1 のとおり、NPB-01 群の追加投与例ではベースライン時、2 及び 4 週時において CASE スコアの大きな変動はみられなかった。一方、NPB-01-ME 群の追加投与例では、追加投与前の 2 週時には CASE スコアの改善はみられていなかったものの、追加投与後の 4 週時には 4 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）で CASE スコアの改善がみられ、そのうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）でベースライン時と比較して 40%以上の改善が認められた。副次評価項目では、NPB-01 の追加投与後に改善がみられた上記被験者のデータにより、NPB-01-ME の有効性とは関係なく、NPB-01-ME 群の 4 週時のスコアが引き下げられたことが、主要評価項目と異なる結果に至った要因の一つであると考えられた。

表 2.7.3.3-1　追加投与を受けた被験者の CASE スコア

投与群	被験者番号	ベースライン時	2 週時	4 週時
NPB-01	[redacted]	18	16	15
		7	7	7
		15	16	18
		8	8	8(a)
		5	5	5
		9	9	8
		6	6	5
NPB-01-ME		7	7	2
		6	6	2
		10	10	8
		10	11	8
		7	7	7
		11	15	（治験中止）
		17	18	（治験中止）

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.2.6.2

(a) 被験者番号 [redacted] は 4 週時に追加投与を実施したため、当該被験者のみ、4 週時の欄に追加投与時の評価結果を示した。なお、他の被験者はいずれも 2 又は 3 週時に追加投与を実施したため、4 週時のデータは追加投与後の評価結果である。

なお、NPB-01-ME 群で改善がみられなかった被験者への NPB-01 追加投与（これらの被験者にとっては 1 コース目の NPB-01 投与）を行うことにより 4 週時にベースライン時と比

較して 40%以上の改善がみられた被験者がいたという結果は、主要評価項目の結果と一致しており、ステロイドパルス療法で効果不十分な患者に対する 1 コース目の NPB-01 投与の有効性を裏付けていると考えられる。

一方、NPB-01 群で改善がみられなかった被験者への NPB-01 追加投与（これらの被験者にとっては 2 コース目の NPB-01 投与）では、4 週時に CASE スコアが 40%以上改善した被験者はいなかった。しかし、NPB-01-19/C-01 試験での 2 コース目の NPB-01 投与は、NPB-01 群で 1 コース目の NPB-01 投与により改善がみられなかった被験者に対してのみ行っていたため、2 コース目の NPB-01 投与の有効性の解釈には限界があり、追加投与の有効性については更なる検討が必要と考えられた。

ただし、追加投与の結果については、前提として、追加投与の実施要否は治験責任医師又は治験分担医師の判断に委ねられており、NPB-01 追加投与判断基準（2.7.3.1.2.2 参照）を満たせば必ず追加投与が行われた訳ではなく、当該基準を満たしている場合でも追加投与が行われない場合もあったため、治験責任医師又は治験分担医師の間でばらつきが生じた可能性は否定できないことに留意する必要がある。

2）NPB-01-ME 群における 4 週時以前の中止例の影響

主要評価項目の主解析、主解析の感度分析及び副解析、並びに副次評価項目（CASE スコアの変化量）では、4 週時以前の中止例の解析上の取扱いについて以下の差異があった。

- 主要評価項目の主解析（及び一部の副解析）：
  中止例は一律に無効例とみなす。
- 主要評価項目の主解析の感度分析（及び一部の副解析）：
  中止時のスコアを 4 週時のスコアとみなして有効例の判定を行う。
- 副次評価項目（CASE スコアの変化量）：
  観測された値をそのまま用いる。すなわち、中止後の時点のスコアは欠測となる。

FAS において、4 週時以前の中止例は NPB-01 群では認められなかったが、NPB-01-ME 群では 5 例認められた。この NPB-01-ME 群 5 例のベースライン時の CASE スコア（個別値）は 5、6、9、11 及び 17 であり〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.6.2〕、FAS の NPB-01-ME 群全体のベースライン時の CASE スコア〔平均値（SD）8.4（3.25）、中央値（範囲）7.5（5～17）〕（表 2.7.3.2-1）と比べると、比較的スコアが高い被験者が多く含まれていた。副次評価項目では、これら比較的高スコアの被験者の 4 週時のデータが欠測となったことにより、NPB-01-ME の有効性とは関係なく、NPB-01-ME 群の 4 週時のスコアがベースライン時よりも引き下げられたことが、主要評価項目と異なる結果に至った要因の一つになったと考えられた。

なお、上記 1）及び 2）の考察に関連して、以下の補足的結果が得られており、これらの結果からも考察の妥当性が示唆されていると考えられた。

- 追加投与や中止例が有効性の結果に及ぼす影響を極力抑えるため、追加投与や中止をしなかった場合に 4 週時に得られたであろう CASE スコアを追加投与時又は中止時の CASE スコアと同じであると仮定し、追加投与時又は中止時の CASE スコアにより後続

時点のデータを補完する方法（LOCF）で事後解析を行った。その結果、FAS における 4 週時の CASE スコア（LOCF）のベースライン時からの変化量の中央値（範囲）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群でそれぞれ-2.5（-7～1）点及び-1.5（-12～4）点、平均値（SD）はそれぞれ-2.5（2.61）点及び-2.1（3.39）点であり、中央値及び平均値ともに NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔2.7.3.2.3.3（1）〕。

・治験薬投与後観察期 2 週時は、追加投与が可能になる前の評価時点であること、2 週時以前の中止例は NPB-01-ME 群の 2 例のみ（ベースライン時の CASE スコアが 5 及び 6 と比較的低値であった被験者）であったことから、追加投与や中止例による有効性への影響が比較的小さいと考えられる。抗体陽性集団及び FAS における 2 週時の CASE スコアのベースライン時からの変化量は、平均値及び中央値ともに NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた〔抗体陽性集団における平均値（SD）：それぞれ-1.9（1.86）点及び-1.7（2.08）点、中央値（範囲）：それぞれ-2.0（-4～0）点及び-1.0（-4～0）点。FAS における平均値（SD）：それぞれ-2.0（2.18）点及び-1.6（3.13）点、中央値（範囲）：それぞれ-2.0（-6～1）点及び-1.0（-10～4）点〕〔2.7.3.2.3.2（1）1）〕。

なお、NPB-01 群において治験薬投与後観察期 2 週時という早期に大きな改善がみられたという本結果は、免疫療法の開始の遅れが予後不良につながる可能性があるという自己免疫性脳炎の疾患特性（2.5.1.3.2.2）の観点からも、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。

3）鎮静剤の使用を終了した被験者の影響

NPB-01-ME 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）における前治療期 8 日目（ベースライン時）の CASE スコアは 13 であったが、治験薬投与後観察期 1 週時には 4 に低下するという本試験で最も顕著な改善が認められ、4 週時に 1 となった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.6.2〕。当該被験者は、前治療期 8 日目の時点ではフルニトラゼパム、ミダゾラム、プロポフォール等の多くの鎮静剤を併用していたが、治験薬投与開始後は鎮静剤をほとんど使用していなかった[4]〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.4.5〕。そのため、当該被験者は、ベースライン時は鎮静剤使用の影響により CASE スコアが高値となっていたものの、鎮静剤の使用を終了したことによりスコアが低値になった可能性が否定できず、それが NPB-01-ME 群の CASE スコアの結果に影響を与えた可能性があると考えられた。

（2）mRS

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について、抗体陽性集団では、平均値及び中央値ともに NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っており〔平均値

[4] 当該被験者の治験薬投与開始後の鎮静薬使用状況は次のとおり：デクスメデトミジン塩酸塩 200 μg（2日目）、同600 μg（3日目）及び同200 μg（4日目）、ジアゼパム10 mg（10日目）並びにプロポフォール50 mL（1及び3日目）。治験薬投与開始後にフルニトラゼパム及びミダゾラムの併用はなかった。

（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〕、主要評価項目の結果との一貫性が認められた。一方、FAS では、平均値（SD）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群でそれぞれ-0.9（1.02）点及び-1.1（1.06）点、中央値（範囲）は両投与群ともに-1.0（-3～0）点であり、主要評価項目の結果と異なり、投与群間で明確な差は認められなかった〔2.7.3.2.3.2（2）1）〕。

FAS における mRS の変化量で主要評価項目の結果との一貫性が認められなかった要因として、1）追加投与の影響、2）NPB-01-ME 群における 4 週時以前の中止例の影響、3）鎮静剤の使用を終了した被験者の影響の 3 点が考えられた。各要因の詳細を以下に示した。

検討の結果、FAS における mRS の変化量の成績は、NPB-01 の有効性の欠如を示すものではないと考えられた。

1）追加投与の影響

副次評価項目である CASE スコアの変化量と同様に、mRS の解析では各時点で得られたスコアを使用したため、FAS のうち追加投与が行われた NPB-01 群 7 例、NPB-01-ME 群 7 例については、追加投与後も、各時点で得られたスコアを用いて解析した。

表 2.7.3.3-2 のとおり、追加投与例のうち、ベースライン時と比べて 4 週時に mRS の低下がみられた被験者は、NPB-01 群では 1 例、NPB-01-ME 群では 2 例であった。追加投与によって mRS の改善がみられた被験者が NPB-01 群に比べ NPB-01-ME 群でやや多かったことが、主要評価項目と異なる結果に至った要因の一つになったと考えられた。

表 2.7.3.3-2　追加投与を受けた被験者の mRS

投与群	被験者番号	ベースライン時	2 週時	4 週時
NPB-01	[redacted]	5	5	5
		3	3	3
		5	5	5
		4	4	4(a)
		4	4	4
		4	4	4
		3	3	2
NPB-01-ME		4	4	3
		3	3	2
		5	5	5
		4	4	4
		4	4	4
		5	5	（治験中止）
		5	5	（治験中止）

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.2.6.3

(a)　被験者番号 [redacted] は 4 週時に追加投与を実施したため、当該被験者のみ、4 週時の欄に追加投与時の評価結果を示した。なお、他の被験者はいずれも 2 又は 3 週時に追加投与を実施したため、4 週時のデータは追加投与後の評価結果である。

2）NPB-01-ME 群における 4 週時以前の中止例の影響

副次評価項目である CASE スコアの変化量と同様に、mRS の解析では各時点で得られたスコアを使用したため、FAS のうち 4 週時以前に中止した NPB-01-ME 群 5 例の中止後のスコアは欠測とされた（NPB-01 群は 4 週時以前の中止例なし）。

この NPB-01-ME 群の中止例 5 例のベースライン時の mRS（個別値）は 0、3、4、5 及び 5 であり〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.6.3〕、FAS の NPB-01-ME 群全体のベースライン時の mRS〔平均値（SD）3.8（1.20）、中央値（範囲）4.0（0～5）〕（表 2.7.3.2-1）と比べると、比較的スコアが高い被験者がやや多く含まれていた。mRS の解析では、これら比較的高スコアの被験者の 4 週時のデータが欠測となったことにより、NPB-01-ME の有効性とは関係なく、NPB-01-ME 群の 4 週時のスコアがベースライン時よりも引き下げられたことが、主要評価項目と異なる結果に至った要因の一つになったと考えられた。

なお、上記 1）及び 2）の考察に関連して、以下の補足的結果が得られており、これらの結果からも考察の妥当性が示唆されていると考えられた。

・追加投与や中止例が有効性の結果に及ぼす影響を極力抑えるため、追加投与や中止をしなかった場合に 4 週時に得られたであろう mRS を追加投与時又は中止時の mRS と同じであると仮定し、追加投与時又は中止時の mRS により後続時点のデータを補完する方法（LOCF）で事後解析を行った。その結果、FAS における 4 週時の mRS（LOCF）のベースライン時からの変化量の平均値（SD）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群でそれぞれ-0.9（1.04）点及び-0.8（1.07）点、中央値（範囲）はそれぞれ-0.5（-3～0）点及び 0.0（-3～0）点であり、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〔2.7.3.2.3.3（2）〕。

・治験薬投与後観察期 2 週時は、追加投与が可能になる前の評価時点であること、2 週時以前の中止例は NPB-01-ME 群の 2 例のみ（ベースライン時の mRS が 0 及び 3 と比較的低値であった被験者）であったことから、追加投与や中止例による有効性への影響が比較的小さいと考えられる。抗体陽性集団及び FAS における 2 週時の mRS のベースライン時からの変化量は、概ね、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〔抗体陽性集団における平均値（SD）：それぞれ-0.7（0.76）点及び 0.0（0.00）点、中央値（範囲）：それぞれ-1.0（-2～0）点及び 0.0（0～0）点。FAS における平均値（SD）：それぞれ-0.7（0.88）点及び-0.6（0.98）点、中央値（範囲）：それぞれ 0.0（-2～0）点及び 0.0（-3～0）点〕〔2.7.3.2.3.2（2）1）〕。

3）鎮静剤の使用を終了した被験者の影響

前治療期 8 日目の時点で多くの鎮静剤を併用していたものの、治験薬投与開始後は鎮静剤をほとんど使用しなかった NPB-01-ME 群の 1 例〔被験者番号 [redacted]、2.7.3.3.2.2（1）3）参照〕におけるベースライン時の mRS は 5 であったが、治験薬投与後観察期 1 週時には 2 に低下するという短期間での顕著な改善が認められ、4 週時も 2 であった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.6.3〕。当該被験者は、ベースライン時は鎮静剤併用の影響により mRS が高値となっていたものの、鎮静剤の使用を終了したことによりスコアが低値になった可能性が否定できず、それが NPB-01-ME 群の mRS の結果に影響を与えた可能性があると考えられた。

（3）GCS

FAS における 4 週時の GCS のベースライン時からの変化量は極めて小さく、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）〕。

両投与群で GCS の変化量が小さかった要因として、本治験ではベースライン時点で強い意識障害がみられた被験者を除外しており、かつ治験期間中に意識状態が大きく悪化した被験者もいなかったためと考えられた。

（4）MMSE-J 及び FAB

FAS における 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）〕。

また、4 週時の FAB のベースライン時からの変化量についても、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）〕。

MMSE-J 及び FAB の変化量において投与群間で明確な差が認められなかった要因として、前述の CASE スコア〔2.7.3.3.2.2（1）1）〕や mRS〔2.7.3.3.2.2（2）1）〕と同様に、追加投与によりスコアが改善した NPB-01-ME 群の被験者の影響が考えられた。また、前治療期 8 日目の時点で多くの鎮静剤を併用していたものの、治験薬投与開始後は鎮静剤をほとんど使用しなかった NPB-01-ME 群の 1 例〔被験者番号 [redacted]、2.7.3.3.2.2（1）3）参照〕の影響も考えられた。当該被験者のベースライン時の MMSE-J 及び FAB はそれぞれ 8 及び 0 であったが、4 週時はそれぞれ 30 及び 15 となり、いずれも NPB-01-ME 群で最大の改善がみられた。当該被験者は、ベースライン時は鎮静剤併用の影響により MMSE-J 及び FAB が低値となっていたものの、鎮静剤の使用を終了したことによりスコアが改善した可能性が否定できないと考えられた。

また、これらの指標は CASE スコアや mRS と異なり、精神症状や認知機能などに関する自己免疫性脳炎における一部の症状のみを評価するものであり、該当する症状が発現していなかった被験者も含めて解析しているため、解釈には限界があると考えられた。

（5）EEG 及び頭部 MRI

FAS において、ベースライン時に EEG の異常がみられたものの 4 週時に正常化が認められた被験者の割合は、NPB-01 群（4/16 例）が NPB-01-ME 群（2/15 例）を上回っており、主要評価項目の結果との一貫性が認められた。

また、ベースライン時に頭部 MRI の異常がみられたものの 4 週時に正常化が認められた被験者の割合も、NPB-01 群（4/20 例）が NPB-01-ME 群（1/19 例）を上回っており、主要評価項目の結果との一貫性が認められた。

（6）髄液検査

FAS において、ベースライン時に髄液中細胞数（基準値：5/μL 以下）が基準値外であったものの 4 週時に正常化が認められた被験者の割合は、NPB-01 群で 1/4 例、NPB-01-ME 群で 2/7 例であった〔2.7.3.2.3.2（8）〕。

また、ベースライン時に髄液中蛋白量（基準値：15.0～45.0 mg/dL）が基準値外であったものの 4 週時に正常化が認められた被験者の割合は、NPB-01 群で 1/7 例、NPB-01-ME 群で 2/4 例であった〔2.7.3.2.3.2（8）〕。

これらの結果は、ベースライン時に異常がみられた被験者が少数であったことから結果の解釈には限界があり、必ずしも NPB-01 の有効性の欠如を示すものではないと考えられた。

（7）治験薬投与開始後の入院期間

NPB-01 群では、治験薬投与開始後に退院するまでの期間の中央値は 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ったため、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）〕。

また、治験薬投与開始後 29 日目時点で入院中の被験者は、NPB-01 群で 15 例、NPB-01-ME 群で 16 例であり、29 日目までに治験中止に至った NPB-01-ME 群の 2 例が打ち切りとなったため、29 日時点で入院中の被験者の累積割合は、NPB-01 群で 75.0%、NPB-01-ME 群で 89.4%であった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Section 11.1.2.9〕。

以上より、主要評価項目の結果との一貫性が認められた。

（8）CASE スコアと mRS の相関関係

CASE スコアと mRS の相関については、CASE スコアが比較的最近作成された指標であり、試験開始時点で CASE スコアを用いて評価したデータは少なかったことから、CASE スコアを主要評価項目としたことの適切性を検証するため、実臨床で自己免疫性脳炎の治療効果の評価に広く用いられている mRS との相関を評価することとした。その結果、FAS 全体における Spearman の順位相関係数（r）は、ベースライン時及び治験薬投与後観察期 4 週時でそれぞれ r=0.7583（p≤0.0001；n=40）及び 0.7693（p≤0.0001；n=35）であった〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Figure 15.2.2.10.3〕。また、投与群別では、NPB-01 群でそれぞれ r=0.8198（p≤0.0001; n=20）及び 0.8720（p≤0.0001; n=20）、NPB-01-ME 群でそれぞれ r=0.7239（p=0.0003; n=20）及び 0.6793（p=0.0054; n=15）であり〔2.7.3.2.3.2（10）〕、多くの時点で一般的にかなり強い正の相関があると考えられている 0.7（Rovetta, 2020）と同程度又は上回っていたことから、CASE スコアと mRS の間には強い正の相関があると考えられた。これは、文献上報告されている数値（r=0.86）（Lim et al., 2019）とも概ね一致しており、CASE スコアを主要評価項目としたことの適切性が裏付けられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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）〕

本項では、自己抗体の種類ごと、治験終了時点での自己免疫性脳炎の診断内容ごとの有効性について詳述した。

2.7.3.3.3.1 自己抗体ごとの有効性

主要評価項目について、抗体陽性集団を対象に、自己抗体ごとに部分集団解析した結果を表 2.7.3.3-3 に示した。

抗体陽性集団で認められた細胞表面抗原抗体は、NPB-01 群では抗 NMDAR 抗体（1 例）、抗 LGI1 抗体（4 例）及び抗 MOG 抗体（3 例）であり（重複あり）、NPB-01-ME 群では抗 $GABA_BR$ 抗体（1 例）及び抗 MOG 抗体（2 例）であった。

細胞表面抗原抗体ごとの有効性評価結果は以下のとおりであった。

- **抗 NMDAR 抗体**：
  抗 NMDAR 抗体の陽性例は NPB-01 群の 1 例のみであり、当該被験者は 4 週時に CASE スコアにおける有効例と判定されなかったが、NPB-01-ME 群に抗 NMDAR 抗体の陽性例がいなかったため、結果の解釈には限界があった。
- **抗 $GABA_BR$ 抗体**：
  抗 $GABA_BR$ 抗体の陽性例は NPB-01-ME 群の 1 例のみであり、NPB-01 群で抗 $GABA_BR$ 抗体の陽性例がいなかったため、NPB-01 の有効性は評価困難であった。
- **抗 LGI1 抗体**：
  抗 LGI1 抗体の陽性例は NPB-01 群の 4 例のみであり、4 週時の CASE スコアにおける有効例の割合は 50.0%（2/4 例）であった。この結果は、抗体陽性集団及び FAS における有効例の割合（それぞれ 57.1%及び 50.0%）と類似していたが、NPB-01-ME 群に抗 LGI1 抗体の陽性例がいなかったため、結果の解釈には限界があった。
- **抗 MOG 抗体**：
  抗 MOG 抗体の陽性例は NPB-01 群 3 例、NPB-01-ME 群 2 例であり、4 週時の CASE スコアにおける有効例の割合は、NPB-01 群〔66.7%（2/3 例）〕が NPB-01-ME 群〔0%（0/2 例）〕を上回っており、主解析の結果と類似していた。

以上より、細胞表面抗原抗体ごとの被験者数は少数であったため有効性の評価には限界があるものの、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。

表 2.7.3.3-3　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の自己抗体の種類別部分集団解析（抗体陽性集団）

( ): Percent

Variable	Item	Category	Treatment Group	Responder	Non-responder	Total	95% CI	
							Lower	Upper
Proportion of responders based on the CASE score at Week 4 (a)	Test result for autoantibodies	Positive	NPB-01	4 (57.1)	3 (42.9)	7	18.405	90.101
			NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760
		Negative	NPB-01	0	0	0	-	-
			NPB-01-ME	0	0	0	-	-
	Test result for autoantibodies / Cell-surface antigen antibodies in participants who have tested positive	Positive	NPB-01	4 (57.1)	3 (42.9)	7	18.405	90.101
			NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760
		Negative	NPB-01	0	0	0	-	-
			NPB-01-ME	0	0	0	-	-
	Test result for autoantibodies / Cell-surface antigen antibodies in participants who have tested positive: NMDAR	Positive	NPB-01	0	1 (100)	1	0.000	97.500
			NPB-01-ME	0	0	0	-	-
		Negative	NPB-01	4 (66.7)	2 (33.3)	6	22.278	95.673
			NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760
	Test result for autoantibodies / Cell-surface antigen antibodies in participants who have tested positive: $GABA_BR$	Positive	NPB-01	0	0	0	-	-
			NPB-01-ME	0	1 (100)	1	0.000	97.500
		Negative	NPB-01	4 (57.1)	3 (42.9)	7	18.405	90.101
			NPB-01-ME	0	2 (100)	2	0.000	84.189
	Test result for autoantibodies / Cell-surface antigen antibodies in participants who have tested positive: LGI1	Positive	NPB-01	2 (50.0)	2 (50.0)	4	6.759	93.241
			NPB-01-ME	0	0	0	-	-
		Negative	NPB-01	2 (66.7)	1 (33.3)	3	9.430	99.160
			NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760
	Test result for autoantibodies / Cell-surface antigen antibodies in participants who have tested positive: MOG	Positive	NPB-01	2 (66.7)	1 (33.3)	3	9.430	99.160
			NPB-01-ME	0	2 (100)	2	0.000	84.189
		Negative	NPB-01	2 (50.0)	2 (50.0)	4	6.759	93.241
			NPB-01-ME	0	1 (100)	1	0.000	97.500
	Test result for autoantibodies / GAD	Positive	NPB-01	0	0	0	-	-
			NPB-01-ME	0	0	0	-	-
		Negative	NPB-01	4 (57.1)	3 (42.9)	7	18.405	90.101
			NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760

表 2.7.3.3-3　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の自己抗体の種類別部分集団解析（抗体陽性集団）（続き）

( ): Percent

Variable	Item	Category	Treatment Group	Responder	Non-responder	Total	95% CI	
							Lower	Upper
Proportion of responders based on the CASE score at Week 4 (a)	Test result for autoantibodies / TPO	Positive	NPB-01	0	2 (100)	2	0.000	84.189
			NPB-01-ME	0	0	0	-	-
		Negative	NPB-01	4 (80.0)	1 (20.0)	5	28.358	99.495
			NPB-01-ME	0	3 (100)	3	0.000	70.760
	Test result for autoantibodies / GQ1b	Positive	NPB-01	0	0	0	-	-
			NPB-01-ME	0	1 (100)	1	0.000	97.500
		Negative	NPB-01	4 (57.1)	3 (42.9)	7	18.405	90.101
			NPB-01-ME	0	2 (100)	2	0.000	84.189

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.3.1.1.2

(a)　If a participant receives additional dosing or discontinues before the Week 4 assessment of the treatment period, the participant is considered a non-responder.

2.7.3.3.3.2 治験終了時点での自己免疫性脳炎の診断内容ごとの有効性

主要評価項目について、FAS を対象に、治験終了時点での自己免疫性脳炎の診断内容別に部分集団解析した結果を表 2.7.3.3-4 に示した。

治験終了時点での自己免疫性脳炎（AE）の診断内容及び投与群別の例数は、以下のとおりであった（例数は順に NPB-01 群、NPB-01-ME 群を示す）。

- Definite AE（辺縁系脳炎：抗体陽性）： 4 例、0 例
- Definite AE（辺縁系脳炎：抗体陰性）： 9 例、9 例
- Definite AE（特定の疾患）： 2 例、2 例
- Definite AE（急性散在性脳脊髄炎）： 2 例、1 例
- Probable AE（診断の再検討）： 1 例、1 例
- Definite AE（抗体陽性）： 1 例、1 例
- Probable AE（抗体陰性）： 0 例、5 例
- 診断の再検討： 1 例、1 例

なお、Graus らの診断基準では最終的に 11 の診断に分類され、そのうちの 8 つの診断は確認できたが、残る 3 つの診断〔Definite AE（抗 NMDAR 脳炎）、Definite AE（Bickerstaff 脳幹脳炎）及び Probable AE（橋本脳症）〕は本治験の被験者では確認できなかった。

診断内容ごとの被験者数が少数であったため、有効性の評価には限界があるものの、NPB-01 群で該当例数が 0 例であった診断を除き、有効例の割合において NPB-01 群が NPB-01-ME 群を下回っている診断はなく、診断内容によって NPB-01 の有効性に大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.3.3-4　主要評価項目（CASE スコアにおける有効例の割合）の治験終了時点での自己免疫性脳炎の診断内容別部分集団解析（FAS）

( ): Percent

Variable	Item Category	Treatment Group	Responder	Non-responder	Total	95% CI	
						Lower	Upper
Proportion of responders based on the CASE score at Week 4 (a)	Diagnosis at the end of the trial						
	Definite AE (Limbic Encephalitis: Antibody Positive)	NPB-01	3 (75.0)	1 (25.0)	4	19.412	99.369
		NPB-01-ME	0	0	0	-	-
	Definite AE (Limbic Encephalitis: Antibody Negative)	NPB-01	4 (44.4)	5 (55.6)	9	13.700	78.799
		NPB-01-ME	4 (44.4)	5 (55.6)	9	13.700	78.799
	Definite AE (Specific Disease)	NPB-01	1 (50.0)	1 (50.0)	2	1.258	98.742
		NPB-01-ME	0	2 (100)	2	0.000	84.189
	Definite AE (ADEM)	NPB-01	2 (100)	0	2	15.811	100.000
		NPB-01-ME	0	1 (100)	1	0.000	97.500
	Probable AE (Reconsider Diagnosis)	NPB-01	0	1 (100)	1	0.000	97.500
		NPB-01-ME	0	1 (100)	1	0.000	97.500
	Definite AE (Anti-NMDAR Encephalitis)	NPB-01	0	0	0	-	-
		NPB-01-ME	0	0	0	-	-
	Definite AE (Bickerstaff's Brainstem Encephalitis)	NPB-01	0	0	0	-	-
		NPB-01-ME	0	0	0	-	-
	Definite AE (Antibody Positive)	NPB-01	0	1 (100)	1	0.000	97.500
		NPB-01-ME	0	1 (100)	1	0.000	97.500
	Probable AE (Hashimoto's Encephalopathy)	NPB-01	0	0	0	-	-
		NPB-01-ME	0	0	0	-	-
	Probable AE (Autoantibody Negative)	NPB-01	0	0	0	-	-
		NPB-01-ME	1 (20.0)	4 (80.0)	5	0.505	71.642
	Reconsideration of Diagnosis	NPB-01	0	1 (100)	1	0.000	97.500
		NPB-01-ME	0	1 (100)	1	0.000	97.500
	Not Applicable	NPB-01	0	0	0	-	-
		NPB-01-ME	0	0	0	-	-

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.2.3.2.1.4

ADEM: acute disseminated encephalomyelitis

(a)　If a participant receives additional dosing or discontinues before the Week 4 assessment of the treatment period, the participant is considered a non-responder.

2.7.3.4 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

2.7.3.4.1 IVIG 療法の実態

2.7.3.3.1.2 のとおり、TAK-961 の市販後は、NPB-01-19/C-01 試験の対象集団に比べ、より広い患者層に TAK-961 が投与される可能性がある。

自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法については、これまでに国内外で多くの文献報告があることから、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 療法の実態を要約し、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。

2.7.3.4.1.1 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を以下の方法で調査した。

i）データベース：PubMed（検索日：2025 年 6 月 20 日）
- 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))
- 検索結果：57 件

ii）データベース：医学中央雑誌刊行会（医中誌）（検索日：2025 年 6 月 20 日）
- 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))
- 検索結果：33 件

上記計 90 報のうち、IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例情報が含まれているものは 48 報確認できた。また、上記以外の方法で入手した 3 報を合わせた計 51 報から、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。

また、IVIG 療法を受けた 62 例の全体的な概要を項目ごとに以下に示した。

（1）性別、年齢、体重

性別は、男性〔24/62 例（38.7%）〕よりも女性〔38/62 例（61.3%）〕が多かった。

年齢の平均値は 32.9 歳（n=60、範囲：11 ヵ月～81 歳。「20 歳代」及び「60 歳代」と報告されていた 2 例は除外）であり、成人（15 歳以上）は 37/62 例（59.7%）、小児（15 歳未満）は 25/62 例（40.3%）と、小児の症例も多く含まれていた。

体重は大部分の症例〔48/62 例（77.4%）〕で情報が示されなかったが、情報が得られた 14 例のうち、成人 5 例の平均体重は 45.5 kg（範囲：40～50.9）、小児 9 例の平均体重は 21.5 kg（範囲：9.4～40）であった。

（2）自己抗体に関する情報

何らかの自己抗体が陽性であった症例は 56/62 例（90.3%）、自己抗体陰性であった症例は 5/62 例（8.0%）、不明の症例は 1/62 例（1.6%）であった。陽性が最も多く報告された自己抗体は抗 NMDAR 抗体（30/62 例、48.4%）であり、次いで多かったのは抗 $GABA_BR$ 抗体及び抗 MOG 抗体（各 4/62 例、6.5%）、並びに抗 LGI1 抗体及び抗 IgLON5 抗体（各 3/62 例、4.8%）であった（重複あり）。ただし、自己抗体陰性の場合に比べ、自己抗体陽性の場合は自己免疫性脳炎の確定診断がつきやすく、症例報告の対象になりやすいという publication bias が想定されるため、上記の自己抗体陽性率は実態よりも高くなっている可能性がある。また、抗 NMDAR 抗体は国内の検査機関で測定可能であるが、他の抗体は測定可能な検査機関が限られるため、抗 NMDAR 抗体の陽性が判明するケースが多かったと考えられる。なお、自己抗体が治療開始前に判明していたかは不明である。

（3）IVIG の前治療

IVIG の前治療（IVIG 療法より前に実施したことが明確に確認できた免疫治療。複数ある場合は重複集計）で最も多く報告されたものはステロイドパルス療法（27/62 例、43.5%）であった。前治療なし（未治療）の症例も多くみられ、11/62 例（17.7%）が初回治療として IVIG 療法を受けていた。その他、前治療で多く報告されたものは血漿交換療法（9/62 例、14.5%）であった。

なお、21/62 例（33.9%）は文献上の記載から前治療の有無を明確に読み取ることができなかった。

（4）IVIG の用法・用量

IVIG 療法で実施したコース数の平均値は 1.2 コース（n=41、範囲：1～3）であった。内訳は、1 コースが 33/62 例（53.2%）、2 コースが 6/62 例（9.7%）、3 コースが 2/62 例（3.2%）であった。残りの症例（21/62 例、33.9%）はコース数が不明であった。

最も多くの症例で用いられた IVIG の 1 日投与量は 400 mg/kg（24/62 例、38.7%）、投与日数は 5 日間（26/62 例、41.9%）であった。なお、IVIG の 1 日投与量が不明の症例（20/62 例、32.3%）、IVIG の投与日数が不明の症例（24/62 例、38.7%）も多くみられた。

最も多くの症例で用いられていた IVIG のコース数、1 日投与量及び投与日数の組合せは「400 mg/kg×5 日間×1 コース」（19/62 例、30.6%）であり、これは自己免疫性脳炎以外の自己免疫疾患に対する IVIG の用法・用量として承認されているものと同じであった。

（5）IVIG と他の免疫治療との併用

IVIG と併用した免疫治療（前治療には該当せず、かつ併用が確認できた免疫治療。複数ある場合は重複集計）で最も多く報告されたものはステロイドパルス療法（36/62 例、58.1%。再発時にのみ使用された 1 例を含む）であった。また、27/62 例（43.5%）はステロイドパルス療法以外の他の免疫治療（投与経路が不明であったステロイドを含む）を併用していた。なお、ステロイドパルス療法を含む他の免疫治療を併用していなかった症例も 13/62 例（21.0%）みられた。

（6）IVIG の有効性

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。

（7）IVIG の安全性

2.7.4.6.1.1 参照。

（8）まとめ

国内の症例報告から抽出した限定的な情報であり、publication bias も考慮して解釈する必要があるが、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いた。前治療としてはステロイドパルス療法が最も多く報告されていたが、IVIG が初回治療であった症例も一定数報告されていた。IVIG の用法・用量は「400 mg/kg×5 日間×1 コース」が最も一般的であり、ステロイドパルス療法や他の免

疫治療と併用されることが多いものの、IVIG 療法を単独で受けた症例も一定数報告されていた。

有効性については、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。

2.7.3.4.1.2 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）

申請者（旧日本製薬株式会社、現武田薬品工業株式会社）の依頼に基づき外部調査機関が20[redacted]年に実施した、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（[redacted]以下「報告書」）の概要を表 2.7.3.4-1 に示した。

表 2.7.3.4-1　国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態調査の概要

調査目的	インタビュー調査の結果を元に、下記の情報を取得する · 自己免疫性脳炎の全般的な臨床実態把握と IVIG の使用実態把握 · IVIG の自己免疫性脳炎の効能追加のニーズ把握 · 治験設計のための参考情報の取得
調査方法	Web 調査
調査対象地域	全国（国内）
調査対象診療科	20 床以上の病院に勤務する脳神経内科（神経内科含む）、小児科
対象者条件	【スクリーニング調査】 · 標榜診療科が脳神経内科（神経内科含む）、小児科 【本調査】 · 標榜診療科が脳神経内科（神経内科含む）、小児科 · 直近 3 年間で自己免疫性脳炎を 1 名以上診療している
回収数	【スクリーニング調査】 · 計 581 件（脳神経内科 217 件、小児科 364 件） 【本調査】 · 計 165 件（脳神経内科 110 件、小児科 55 件）
調査パネル	ケアネット登録医
調査実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日
調査実施機関	[redacted]

使用実態調査の本調査で得られた、自己免疫性脳炎患者の年齢、自己抗体に関する情報、実施した免疫療法、IVIG の用法・用量、有効性及び安全性に関する情報等を以下に要約した。

（1）年齢

年齢の情報が得られた自己免疫性脳炎患者全体（689 例）において、18 歳以上は 74.0%、18 歳未満は 26.0%であった。診療科別にみた場合、脳神経内科（559 例）では 18 歳以上が 90.2%、18 歳未満が 9.8%であり、小児科（130 例）では 18 歳以上が 4.6%、18 歳未満が 95.4%であった（報告書 p102）。

（2）自己抗体に関する情報

自己免疫性脳炎のタイプについて、「①抗 NMDAR 抗体（腫瘍なし）」、「②抗 NMDAR 以外の抗体（腫瘍なし）」、「③傍腫瘍性（抗体問わず）」及び「④その他」の 4 分類で情報を収集した。

情報が得られた自己免疫性脳炎患者全体（763 例）において、自己免疫性脳炎のタイプ（上記①～④）別患者割合はそれぞれ①35.5%、②33.3%、③20.3%及び④10.9%であった。診療科別にみた場合、脳神経内科（628 例）ではそれぞれ①29.9%、②35.7%、③22.3%及び④12.1%であり、小児科（135 例）ではそれぞれ①61.5%、②22.2%、③11.1%及び④5.2%であった（報告書 p104）。

脳神経内科及び小児科のいずれにおいても、実臨床でみられる自己免疫性脳炎の患者は抗 NMDAR 脳炎の割合が高い傾向にあり、小児科ではその傾向がより顕著であった。

（3）実施した免疫療法

自己免疫性脳炎に対して最初又は次に実施した免疫療法について、「①ステロイドパルス療法（単独）」、「②IVIG 療法（単独）」、「③ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用（同日に実施）」、「④血漿交換療法」及び「⑤その他の免疫療法」の 5 分類で情報を収集した。

情報が得られた自己免疫性脳炎患者全体（763 例）において、最初に実施した免疫療法（上記①～④）別患者割合はそれぞれ①78.8%、②10.5%、③8.4%及び④2.4%であった（⑤は 0%）。診療科別にみた場合、脳神経内科（628 例）ではそれぞれ①82.0%、②8.9%、③6.4%及び④2.7%であり、小児科（135 例）ではそれぞれ①63.7%、②17.8%、③17.8%及び④0.7%であった（報告書 p61）。

また、次に実施した免疫療法が「②IVIG 療法（単独）」であった患者の割合は、最初に①ステロイドパルス療法（単独）を受けた患者（601 例）の 48.4%、最初に③ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用（同日に実施）を受けた患者（64 例）の 12.5%、最初に④血漿交換療法を受けた患者（18 例）の 16.7%であった。診療科別にみた場合、脳神経内科では、最初に①ステロイドパルス療法（単独）を受けた患者（515 例）の 46.8%、最初に③ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用（同日に実施）を受けた患者（40 例）の 17.5%、最初に④血漿交換療法を受けた患者（17 例）の 17.6%が次の治療で IVIG 療法（単独）を受けていた。小児科では、最初に①ステロイドパルス療法を受けた患者（86 例）の 58.1%、最初に③ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用（同日に実施）を受けた患者（24 例）の 4.2%が次の治療で IVIG 療法（単独）を受けていた（報告書 p65）。

自己免疫性脳炎に対する最初の免疫療法はステロイドパルス療法（単独）が最も多かったが、IVIG 療法（単独）を最初に実施した患者も約 1 割認められた。また、IVIG 療法（単独）を最初に実施した患者の割合は、脳神経内科よりも小児科で高かった。最初にステロイドパルス療法（単独）を受けた患者の多くが、次の免疫治療として IVIG 療法（単独）を受けていた。

（4）IVIG の用法・用量

1）用法・用量

自己免疫性脳炎に対する IVIG の用法・用量について、「①400 mg/kg×5 日間×1 クール」、「②400 mg/kg×5 日間×2 クール」、「③1 g/kg×1 日間×1 クール」、「④1 g/kg×1 日間×2 クール」、「⑤2 g/kg×1 日間×1 クール」及び「⑥その他」の 6 分類で情報を収集した。

最初の免疫療法が IVIG 療法であった患者（144 例）において、IVIG の用法・用量（上記①～⑤）別患者割合はそれぞれ①52.8%、②23.6%、③12.5%、④6.9%及び⑤4.2%であった（⑥は 0%）。診療科別にみた場合、脳神経内科（96 例）ではそれぞれ①57.3%、②29.2%、③3.1%、④5.2%及び⑤5.2%であり、小児科（48 例）ではそれぞれ①43.8%、②12.5%、③31.3%、④10.4%及び⑤2.1%であった（報告書 p64）。

次の免疫療法で IVIG 療法を実施した患者（412 例）において、IVIG の用法・用量（上記①～⑥）別患者割合はそれぞれ①74.8%、②10.7%、③6.1%、④4.4%、⑤3.9%及び⑥0.2%であり、最初の免疫療法で IVIG 療法を実施した場合と概ね同様の傾向であったものの、「①400 mg/kg×5 日間×1 クール」の割合がより高かった（報告書 p67）。

全体を通して、IVIG の用法・用量は「400 mg/kg×5 日間×1 クール」が最も多く用いられていた。

2）クール（コース）数に関する治療方針

最初の免疫療法として IVIG 療法を選択した医師（36 名）の治療方針は、「①効果に関わらず、初回治療を 2 クール以上実施する」が 28%、「②効果に関わらず、初回治療 1 クール後、別の治療を実施する」が 25%、「③初回治療 1 クール後、効果が不十分の場合、同じ治療をもう 1 クール実施する」が 28%、「④初回治療 1 クール後、効果が不十分の場合、別の治療を実施する」が 19%であった（報告書 p63）。

診療科による違いとして、脳神経内科では「②効果に関わらず、初回治療 1 クール後、別の治療を実施する」（36%）が比較的多く、小児科では「①効果に関わらず、初回治療を 2 クール以上実施する」（43%）が比較的多い傾向にあった。

全体を通して、クール（コース）数の判断に関する治療方針に明確な偏りはなく、その判断は医師ごとに異なっていると考えられた。

（5）有効性

有効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「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（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）。

（6）安全性

2.7.4.6.1.2 参照。

（7）まとめ

使用実態調査の結果から、脳神経内科及び小児科のいずれにおいても自己免疫性脳炎に対して IVIG は広く用いられていることが示された。

国内症例報告の文献調査結果（2.7.3.4.1.1）と同じく、自己免疫性脳炎のタイプとしては抗 NMDAR 脳炎が多く認められた。最初の免疫治療としてはステロイドパルス療法が最も多かったが、IVIG 療法を最初に実施した患者も一定数みられ、IVIG の用法・用量は「400 mg/kg×5 日間×1 コース」が最も多く用いられていた。

2.7.3.4.2 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

2.7.3.4.2.1 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（2.7.3.3.1.2）。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。

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（安全性については 2.7.4 参照）。

詳細を以下に示した。

（1）臨床試験／研究報告

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）の有効性及び安全性を評価した国内外の臨床試験／研究について、以下の方法で調査した。

データベース：PubMed（検索日：2025 年 6 月 20 日）

- 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)
- 検索結果：23 件

上記で抽出した 23 報のうち、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）の有効性又は安全性情報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。

各文献の概要を表 2.7.3.8-付録-2 に示した。

報告によって有効性の評価方法・指標・時期等が異なるものの、いずれの報告でも、IVIG 単独療法又はステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用により、多くの症例で臨床症状の改善がみられた。

（2）国内の症例報告

1）未治療患者に対する IVIG 単独療法

IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告（2.7.3.4.1.1）において、前治療なし（未治療）で、初回治療として IVIG 単独療法を受けた症例は 4 例認められた。

4 例の患者背景を以下に示した。

· 21 歳女性、抗 NMDAR 脳炎（抗 NMDAR 抗体陽性）
· 30 歳女性、抗 NMDAR 脳炎（抗 NMDAR 抗体陽性）
· 10 歳女性、Bickerstaff 型脳幹脳炎（抗 GQ1b 抗体及び抗 GT1a 抗体陽性）
· 11 歳男性、Bickerstaff 型脳幹脳炎（抗 GQ1b 抗体及び抗 GT1a 抗体陽性）

IVIG の用法・用量は、4 例のうち、文献中に用法・用量の記載があった 3 例で「400 mg/kg×5 日間×1 コース」であった。有効性は 4 例とも「有効」であった。

2）未治療患者に対するステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用

IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告（2.7.3.4.1.1）において、前治療なし（未治療）で、初回治療としてステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用を受けた症例は 7 例認められた（ただし、うち 1 例は再発時のみステロイドパルス療法を併用、3 例はステロイドパルス療法以外の免疫療法の併用あり）。

7 例の患者背景の概要を以下に示した。

· 年齢の平均値は 25.9 歳（範囲：3～79 歳）、7 例中 4 例が小児（15 歳未満）
· 7 例中 4 例が女性
· 7 例中 4 例が抗 NMDAR 抗体陽性

IVIG の用法・用量は 7 例中 3 例が「400 mg/kg×5 日間×1 コース」であった。有効性は、5 例が「有効」、1 例が「部分的に有効」、1 例が「無効」であり、多くの症例で臨床症状の改善がみられた。

2.7.3.4.2.2 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。

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（安全性については 2.7.4 参照）。

各文献の要約を以下に示した。

（1）抗 NMDAR 抗体

Nosadini et al., 2021

抗 NMDAR 脳炎患者 1,550 例を含む後ろ向き研究のメタアナリシスから、ステロイド単独療法後 12 ヵ月時点の転帰は良好であることが示されたが〔オッズ比：0.61、95% CI（0.22, 1.65）〕、ステロイドと IVIG を併用することにより、より高い効果が認められることが示された〔オッズ比：0.37、95% CI（0.15, 0.91）〕。

Rittel et al., 2025

抗 NMDAR 抗体、抗 LGI1 抗体又は抗 Caspr2 抗体を有する自己免疫性脳炎患者 388 例（抗 NMDAR 抗体陽性例 238 例、抗 LGI1 抗体陽性例 107 例、抗 Caspr2 抗体陽性例 43 例）を対象とした多施設共同研究（後ろ向き研究）では、初回治療の免疫療法（ステロイドパルス療法単独、ステロイドパルス療法+IVIG 療法の併用、ステロイドパルス療法+血漿交換療法の併用、又はステロイドパルス療法+血漿交換療法+IVIG 療法の併用）ごとの有効性について調査した。その結果、抗 NMDAR 脳炎患者 238 例において mRS に変化がみられなかった患者の割合は、ステロイドパルス療法単独で 37%であったのに対し、ステロイドパルス療法と IVIG 療法の併用では 25%であり、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 療法を併用したほうが mRS が改善しやすいことが示された〔オッズ比：2.34、95% CI（-0.59, 1.762）〕。

Tang et al., 2025

重症の抗 NMDAR 脳炎患者 53 例を対象とした単施設後ろ向き研究では、IVIG 療法を受けた 30 例において、治療後 30 日目及び 90 日目のいずれの時点でも mRS 及び CASE スコアの有意な減少が認められ、IVIG 療法は有効な治療法の一つである可能性が示された。

（2）抗 AMPAR 抗体

Laurido-Soto et al., 2019

抗 AMPAR 脳炎の症例報告のシステマティックレビューにより抽出された抗 AMPAR 脳炎患者 55 例の初回治療の内容の内訳（重複あり）は、ステロイドが 45 例（82%）、IVIG 療法が 35 例（64%）、血漿交換療法が 16 例（29%）であった。治療内容ごとの有効性は不明であるものの、概して転帰は良好であり、46 例（84%）がフォローアップ時まで生存していた。また、発症時とフォローアップ時の両方で mRS が報告された患者では、mRS の有意な改善がみられた。

Zhang et al., 2021

抗 AMPAR 脳炎の臨床症状、診断検査及び治療について検討した論文レビューにより抽出された抗 AMPAR 脳炎患者 66 例の初回治療の内容は、ステロイドパルス療法、IVIG 療法又は血漿交換療法であった。IVIG 療法を含む第一選択治療のみを行った場合、80%以上の患者で完全寛解又は部分寛解がみられた。

Höftberger et al., 2015

抗 AMPAR 脳炎と診断された患者 22 例を対象としたレトロスペクティブ・レビューでは、追跡調査が可能であった 21 例中 20 例が、初回治療としてステロイド、IVIG 療法又は血漿交換療法の単独又は併用を受けていた。IVIG 療法を受けたのは 12 例であり、いずれも腫瘍切除、ステロイド又は血漿交換療法の 1 つ以上との併用であった。最終フォローアップでは、IVIG 療法を受けた 12 例のうち、3 例が良好な改善（mRS 0～1）を示し、7 例が部分的改善（mRS 2～3）を示し（うち 1 例はその後再発）、2 例は治療反応不良又は無効であった。

（3）抗 LGI1 抗体／抗 Caspr2 抗体

Dubey et al., 2020

自己免疫性脳炎を含む自己免疫性てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験（前向き試験）では、抗 LGI1 抗体又は抗 Caspr2 抗体が陽性の自己免疫性てんかん患者 17 例に IVIG 又はプラセボを投与したときの有効性が評価された。

主要評価項目はてんかん発作頻度（日／回）が 50%以上低下した患者の割合であり、5 週時の有効率は、IVIG 群で 75.0%（6/8 例）、プラセボ群で 22.2%（2/9 例）であった。

なお、本試験は必ずしも自己免疫性脳炎患者を対象としたものではないため、IVIG 群の 1/9 例（有効例）、プラセボ群の 1/8 例（無効例）は自己免疫性脳炎の診断基準（詳細未記載）を満たしていなかった。自己免疫性脳炎の診断基準を満たす患者に限定した場合、有効率は IVIG 群で 71.4%（5/7 例）、プラセボ群で 25.0%（2/8 例）となる。

Rittel et al., 2025

抗 NMDAR 抗体、抗 LGI1 抗体又は抗 Caspr2 抗体を有する自己免疫性脳炎患者 388 例（抗 NMDAR 抗体陽性例 238 例、抗 LGI1 抗体陽性例 107 例、抗 Caspr2 抗体陽性例 43 例）を対象とした多施設共同研究（後ろ向き研究）では、初回治療の免疫療法（ステロイドパルス療法単独、ステロイドパルス療法+IVIG 療法の併用、ステロイドパルス療法+血漿交換療法の併用、又はステロイドパルス療法+血漿交換療法+IVIG 療法の併用）ごとの有効性について調査した。その結果、初回治療を受けた抗 NMDAR 抗体、抗 LGI1 抗体又は抗 Caspr2 抗体を有する自己免疫性脳炎患者では、受けた免疫療法の内容にかかわらず、発症時に比べ、退院時及び 12 ヵ月後の時点で mRS の有意な改善がみられた。

（4）抗 DPPX 抗体

Hara et al., 2017

抗 DPPX 抗体陽性の自己免疫性脳炎患者の症例情報に基づくレトロスペクティブ解析では、解析対象となった 9 例全例が免疫療法を受け、そのうち 7 例で IVIG 療法を含む治療が行われていた（治療順序、併用等の詳細は未記載）。追跡期間の中央値は 19 ヵ月（範囲：6～72 ヵ月）であり、9 例中 7 例で免疫療法への治療反応が認められた（mRS 0～1 が 4 例、mRS 2 が 3 例）。これは過去の研究から得られた治療反応率（67%）と同程度であった。

2.7.3.4.2.3 小児患者に対する IVIG の有効性

TAK-961 は、市販後、小児患者にも投与される可能性がある（2.7.3.3.1.2）。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 療法の有効性成績等が含まれる文献を調査した。

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、小児患者に対して IVIG が有効である可能性が示唆されていると考えられた。

詳細を以下に示した。

（1）小児患者に対する IVIG の有効性（文献調査）

1）18 歳以下の抗 NMDAR 脳炎患者

Florance et al., 2009

18 歳以下の抗 NMDAR 脳炎患者 32 例の臨床的特徴を調査した研究では、研究施設に入院した 8 例の臨床経過、及び他施設から提供された 24 例の臨床情報が得られた。

研究施設に入院した 8 例の治療内容及び転帰は表 2.7.3.4-2 のとおりであり、ステロイドパルス療法及び／又は IVIG 療法により、8 例全例で完全回復又は部分的回復がみられた。

また、他施設の 24 例も含めた合計 32 例のレビューでは、評価可能であった 31 例中 30 例（97%）でステロイドパルス療法、IVIG 療法又は血漿交換療法の組合せによる治療（詳細は未記載）が実施され、23/31 例（74%）で完全回復又は部分的回復がみられた。

表 2.7.3.4-2　研究施設に入院した患者 8 例の治療及び転帰

No	年齢	性別	治療内容	転帰 (a)
1	3	女	初回：ステロイドパルス療法、二次：IVIG	完全神経学的回復
2	2	女	初回：ステロイドパルス療法、 二次：IVIG＋ステロイドパルス療法	完全神経学的回復
3	16	女	IVIG＋ステロイドパルス療法	実質的改善
4	6	男	初回：ステロイドパルス療法、二次：IVIG、三次：IVIG	実質的改善
5	6	男	初回：ステロイドパルス療法、二次：IVIG	実質的改善
6	14	女	IVIG＋ステロイドパルス療法	実質的改善
7	16	女	初回：ステロイドパルス療法、二次：IVIG	実質的改善
8	9	男	初回：IVIG、二次：ステロイドパルス療法	限定的改善

(a)　神経症状発現から 3 ヵ月後に、すべての活動が元に戻った場合は「完全神経学的回復」、軽度の障害で退院し改善傾向にあった場合は「実質的改善」、自宅、病院又はリハビリテーション施設におり神経学的状態の変化がわずかであった場合は「限定的改善」とした。

2）15 歳未満の自己免疫性脳炎患者

IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例報告（2.7.3.4.1.1）において、15 歳未満の患者は計 25 例認められた。そのうち IVIG が「有効」であった症例の割合は 48.0%（12/25 例）であった。

上記の症例報告以外に、IVIG 療法を受けた海外の 15 歳未満の自己免疫性脳炎患者の症例報告 7 報から得られた、計 12 例の症例情報を表 2.7.3.4-3 に要約した。これらの症例の多くで著明改善又は部分的改善がみられた。

表 2.7.3.4-3　IVIG 療法を受けた海外の 15 歳未満の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査）

No.	国内／海外	年齢	性別	脳炎の種類	IVIG の用法・用量	経過及び転帰	出典
1	海外	4	女	抗 NMDAR 脳炎	1 g/kg/日×2 日間〔ステロイドパルス療法（30 mg/kg×3 日間）と併用〕	入院から 14 ヵ月後の知的能力は正常であり、神経学的障害は残らなかった。	Bashiri et al., 2017
2	海外	6	女	抗 NMDAR 脳炎	不明	当初、IVIG 療法では症状緩和を示さなかったが、ステロイド及びリツキシマブ投与後に著しい改善を認めた。症状発現から 10 ヵ月後、神経脱落症状なく通常のベースライン活動まで回復した。	
3	海外	10 ヵ月	女	抗 NMDAR 脳炎	不明（ステロイドパルス療法と併用）	治療後、運動障害が著しく改善した。月齢 30 ヵ月の時点で軽度の行動障害（多動性）は残るものの、歩行、食事及び社会的交流が可能となった。	
4	海外	1	男	橋本脳症	1 g/kg/日×2 日間	追跡調査後、抗甲状腺抗体値は明らかに減少、EEG 所見は正常となり、後遺症なく完全に回復した。	Ergul et al., 2018
5	海外	8 ヵ月	男	抗 NMDAR 脳炎	400 mg/kg/日×5 日間〔ステロイドパルス療法（30 mg/kg×5 日間）と併用〕	治療開始 2 ヵ月後、不随意運動は消失し、発達は正常であった。	Cantarín-Extremera et al., 2013
6	海外	4	女	抗 NMDAR 脳炎	1 g/kg/日×2 日間	発症 1 週後から IVIG を投与し、投与終了 24 時間後から行動の改善を示した。発症 6 週後、コミュニケーションや言語能力の有意な改善が認められ、認知能力及び睡眠の概日リズムは正常化した。	Safadieh et al., 2013
7	海外	5	男	抗 NMDAR 脳炎	用量不明、5 日間〔ステロイドの投与歴もあり（詳細不明）〕	1 ヵ月以内に回復した。	Sheikh et al., 2019
8	海外	1	女	抗 NMDAR 脳炎	用量不明、5 日間〔ステロイドの投与歴もあり（詳細不明）〕	1 ヵ月以内に回復した。	
9	海外	6	女	抗 NMDAR 脳炎	4 日間で合計 30 g〔ステロイドの投与歴（メチルプレドニゾロン 250 mg×3 日間、デカドロン 1 cc×2 日間）もあり〕	1 週間以内に回復した。	

表 2.7.3.4-3　IVIG 療法を受けた海外の 15 歳未満の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査）（続き）

No.	国内／海外	年齢	性別	脳炎の種類	IVIG の用法・用量	経過及び転帰	出典
10	海外	11	女	抗電位依存性カリウムチャネル抗体陽性脳炎	2 g/kg（投与日数不明） 〔ステロイドの投与歴（メチルプレドニゾロン 20 mg/kg/日×3 日間の後、経口プレドニゾン 1.5 mg/kg）もあり〕	半月の入院後退院し、1 年後の追跡調査時点では学校に通えるまでに回復した。	Li et al., 2018
11	海外	11	女	抗 NMDAR 脳炎	1 g/kg/日×2 日間 〔ステロイドの投与歴（メチルプレドニゾロン 20 mg/kg/日×5 日間の後、経口プレドニゾン）もあり〕	治療後、意識及びコミュニケーション等の改善を示すも、併発した腸管不全又は多臓器不全により約 3 ヵ月後に死亡した。	
12	海外	14	女	抗 NMDAR 脳炎	5 日間で 2 g/kg（ステロイドパルス療法 1 g/日×5 日間の後に実施） 再発時：4 日間で 2 g/kg（ステロイドパルス療法 1 g/日×5 日間の後に実施）	ステロイドパルス療法により部分的回復を認め、IVIG 投与により完全回復した。4 年後に再発が疑われた際もステロイドパルス療法による治療から開始したが悪化を認め、IVIG により回復した。	Mirabelli-Badenier et al., 2014

（2）NPB-01-19/C-01 試験に参加した 1[redacted] 歳の患者の治療成績

NPB-01-19/C-01 試験の対象患者は 15 歳以上であったため、15 歳未満の患者は組み入れられなかったものの、1[redacted] 歳の患者 1 例（被験者番号 [redacted]-[redacted]）が組み入れられた。

当該被験者は 1[redacted] 歳の女性であり、NPB-01 群に割り付けられた。自己抗体はすべて陰性であり、治験終了時点で「Definite AE（辺縁系脳炎：抗体陰性）」と診断された〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.4.2.2 及び Appendix 16.2.5.4〕。追加投与は受けなかった。

当該被験者の主な治療成績は以下のとおりであり、概して良好な有効性成績が得られた。

- 4 週時の CASE スコアにおいて有効例（ベースライン時と比較して CASE スコア 40%以上改善）と判定された〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.6.1〕。
- ベースライン時から 4 週時にかけて、CASE スコアは 8 から 2 に、mRS は 4 から 1 に、GCS は 14 から 15 に、MMSE-J は 28 から 30 に、FAB は 10 から 18 に、頭部 MRI は異常ありから異常なしにそれぞれ改善した〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.6.2～Appendix 16.2.6.7〕。

2.7.3.4.3 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（2.7.3.3.2）。

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であると考えられた。

- 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（2.7.3.4.2.1）。
- 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（2.7.3.4.2.2）。
- 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（2.7.3.4.2.3）。

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。

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

TAK-961 の添付文書（案）の「用法及び用量」は以下のとおりとした。

〈自己免疫性脳炎〉 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。

この用法及び用量は、NPB-01-19/C-01 試験における NPB-01 の用法・用量に基づいている。ただし、NPB-01 は 5%凍結乾燥製剤であるが、TAK-961 は 10%液状製剤であることから、剤形及び濃度の違いを踏まえ、投与液量の変更のみ行った。

NPB-01-19/C-01 試験における NPB-01 の用法・用量は、国内外の公表文献で推奨されていること（Asztely, et al. 2012; Dale et al., 2014; Lancaster, 2016; McKeon, 2013; Pham et al., 2011; Shin et al., 2017; Zuliani et al., 2019; 飯塚, 2018）、海外の IVIG ガイドラインで推奨されていること（Department of Health, 2011; Elovaara et al., 2008）、他効能における使用経験が豊富であること、及び実臨床で広く使用されている用法・用量であることを踏まえ、400 mg/kg の 5 日間連日投与とした。

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に対し、NPB-01 400 mg/kg を 5 日間連日静脈内点滴投与した。

有効性については、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（2.7.3.3.2）。安全性についても、大きな問題はみられなかった（2.7.4）。

以上の結果から、NPB-01-19/C-01 試験で設定した NPB-01 の用法・用量は、有効性及び安全の観点から妥当と考えられた。

また、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る。

文献調査や医師調査からは、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、NPB-01-19/C-01 試験と同様に 400 mg/kg×5 日間の用法・用量が汎用されていることが示されている（2.7.3.4.1）。この用法・用量での IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用を含む）については、当該試験で評価できなかった自己免疫性脳炎の患者集団（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を有する患者、小児患者等）に対しても有効であることが示唆されている（2.7.3.4.2）。

また、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を有する患者及び小児患者における IVIG の安全性に特段の懸念は認められず（2.7.4.6.3）、特に小児については、既存の製剤である「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への使用経験があるが、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これまでに確認されていない。なお、「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（2.7.4.5.1.2）。

さらに、400mg（8mL）/kg の 5 日間連日点滴静注という用法・用量は、「献血グロベニン-I 静注用」の多くの適応症〔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、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善並びに全身型重症筋無力症〕において既に広く用いられているが、「献血グロベニン-I 静注用」を 400mg（8mL）/kg の用量で 5 日間連日点滴静注したときの安全性プロファイルは良好であることを確認している。

以上を踏まえると、未治療患者や小児患者を含む、自己免疫性脳炎患者全体に対し、400 mg/kg の 5 日間連日投与という用法・用量は適切であると考えられた。

2.7.3.6 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、2.7.3.3.2.2（2）で述べたとおり、いくつかの要因が寄与した可能性が考えられ、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〔2.7.3.2.3.3（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。

2.7.3.7 参考文献

Asztely, F. and Kumlien, E. 2012. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand,* 126(6), 365-75. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01691.x.（添付あり）

Bashiri, F.A., Al-Rasheed, A.A., Hassan, S.M., Hamad, M.H.A., El Khashab, H.Y. and Kentab, A.Y., et al. 2017. Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports. *Paediatr Int Child Health,* 37(3), pp. 222-6. doi: 10.1080/20469047.2016.1191852.（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）

Cai, M.T., Lai, Q.L., Zheng, Y., Fang, G.L., Shen, C.H., Xu, Y.F., et al. 2022. First-line immunotherapy of neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis: Assessment of therapeutic effectiveness and cost-efficiency. *Mult Scler Relat Disord,* 66, 104071. doi:10.1016/j.msard.2022.104071.（添付あり）

Cai, M.T., Lai, Q.L., Zheng, Y., Fang, G.L., Qiao, S., Shen, C.H., et al. 2021. Validation of the Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis: A Multicenter Study. *Neurol Ther,* 10(2), 985-1000. doi: 10.1007/s40120-021-00278-9.（添付あり）

Cantarín-Extremera, V., Duat-Rodríguez, A., González-Gutiérrez-Solana, L., López-Marín, L. and Armangue, T. 2013. Clinical case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in an 8-month-old patient with hyperkinetic movement disorder. *Pediatr Neurol,* 48(5), 400-2. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.032.（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）

Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use: Second Edition Update (updated 15 November 2011). Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/682df684c054883884bff3c3/dh_131107-under-review-2025.pdf (accessed 2025/09/02)（添付なし）

Douma, B., Ben Younes, T., Benrhouma, H., Miladi, Z., Zamali, I., Rouissi, A., et al. 2021. Autoimmune encephalitis in Tunisia: Report of a pediatric cohort. *J Immunol Res,* 2021, 6666117. doi:10.1155/2021/6666117.（添付あり）

Dubey, D., Britton, J., McKeon, A., Gadoth, A., Zekeridou, A., Lopez Chiriboga, S.A., et al. 2020. Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy. *Ann Neurol,* 87(2), 313-23. doi: 10.1002/ana.25655.（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）

Ergul, A.B., Altuner Torun, Y., Altug, U., Mutlu, F.T., Celik, S.F. and Guven, A.S. 2018. Congenital hemophilia A presenting with Hashimoto's encephalopathy and myocarditis: The first reported case. *J Pediatr Hematol Oncol,* 40(7), e435–e438. doi: 10.1097/MPH.0000000000001045.（添付あり）

Florance, N.R., Davis, R.L., Lam, C., Szperka, C., Zhou, L., Ahmad, S., et al. 2009. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol,* 66(1), 11-8. doi: 10.1002/ana.21756.（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）

Hara, M., Ariño, H., Petit-Pedrol, M., Sabater, L., Titulaer, M.J., Martinez-Hernandez, E., et al. 2017. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology,* 88(14), 1340-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000003796.（添付あり）

Hatano, K., Fujimoto, A., Sato, K., Yamamoto, T., Sakuma, H. and Enoki, H. 2023. Unexplained progressive neurological deficits after corpus callosotomy may be caused by autoimmune encephalitis: A case of suspected postoperative anti-NMDAR encephalitis. *Brain Sci,* 13(1), 135. doi:10.3390/brainsci13010135.（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）

Höftberger, R., van Sonderen, A., Leypoldt, F., Houghton, D., Geschwind, M., Gelfand, J., et al. 2015. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology,* 84(24), 2403-12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001682.（添付あり）

Horita, T., Inoue, T., Kuki, I., Nagase, S., Yamamoto, N., Yamada, N., et al. 2022. A case of bilateral limbic and recurrent unilateral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positivity. *Brain Dev,* 44(3), 254-8. doi: 10.1016/j.braindev.2021.10.011.（添付あり）

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）

Iwao, K., Watanabe, M., Mukaino, T., Fujii, T., Yamasaki, R. and Isobe, N. 2023. A case report of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with chromosomally integrated human herpesvirus 6. *Neurol Clin Neurosci,* 11(1), 52-4. doi: 10.1111/ncn3.12681.（添付あり）

Kasahara, H., Sato, M., Nagamine, S., Makioka, K., Tanaka, K. and Ikeda, Y. 2019. Temporal changes on ^{123}I-iomazenil and cerebral blood flow single-photon emission computed tomography in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med,* 58(10), 1501-5. doi: 10.2169/internalmedicine.0987-18.（添付あり）

Kitazaki, Y., Shirafuji, N., Takaku, N., Yamaguchi, T., Enomoto, S., Ikawa, M., et al. 2021a. Autoimmune basal ganglia encephalitis associated with anti-recoverin antibodies: A case report. *eNeurologicalSci*, 25, 100382. doi:10.1016/j.ensci.2021.100382.（添付あり）

Kitazaki, Y., Ikawa, M., Kishitani, T., Kamisawa, T., Nakane, S., Nakamoto, Y., et al. 2021b. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)-like symptoms associated with anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies. *Intern Med,* 60(14), 2307-13. doi: 10.2169/internalmedicine.6419-20.（添付あり）

Kodama, S., Arai, N., Hagiwara, A., Kimura, A. and Takeuchi, S. 2018. A favorable outcome of intensive immunotherapies for new-onset refractory status epilepticus (NORSE). *J Intensive Care,* 6, 43. doi:10.1186/s40560-018-0315-7.（添付あり）

Kojima, G., Inaba, M. and Bruno, M.K. 2014. PET-positive extralimbic presentation of anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated encephalitis. *Epileptic Disord,* 16(3), pp. 358-61. doi: 10.1684/epd.2014.0666.（添付あり）

Kurimoto, J., Kawakita, R., Chiba, Y., Morishita, A., Masaki, T., Deguchi, K., et al. 2025. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in Turner syndrome with 45,X/46,X,idic(X)(p11.4) mosaics. *Intern Med,* 64(8), 1249-52. doi: 10.2169/internalmedicine.4196-24.（添付あり）

Lancaster, E. 2016. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol,* 12(1), 1-13. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1.（添付あり）

Laurido-Soto, O., Brier, M.R., Simon, L.E., McCullough, A., Bucelli, R.C. and Day, G.S. 2019. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *J Neurol,* 266(2), 450-60. doi: 10.1007/s00415-018-9153-8.（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）

Li, R., Jiang, L., Li, X.J., Hong, S.Q., Zhong, M. and Hu, Y. 2018. Analysis and discussion of the rare complication of autoimmune encephalitis: Two case reports. *Medicine (Baltimore),* 97(27), e11202. doi:10.1097/MD.0000000000011202.（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）

McKeon, A. 2013. Immunotherapeutics for autoimmune encephalopathies and dementias. *Curr Treat Options Neurol,* 15(6), 723-37. doi: 10.1007/s11940-013-0251-8.（添付あり）

Mirabelli-Badenier, M., Biancheri, R., Morana, G., Fornarino, S., Siri, L., Celle, M.E., et al. 2014. Anti-NMDAR encephalitis misdiagnosed as Hashimoto's encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol,* 18(1), 72-4. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.07.002.（添付あり）

Miya, K., Takahashi, Y. and Mori, H. 2014. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev,* 36(8), 645-52. doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.005.（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）

Nagai, K., Maekawa, T., Terashima, H., Kubota, M. and Ishiguro, A. 2019. Severe anti-GAD antibody-associated encephalitis after stem cell transplantation. *Brain Dev,* 41(3), 301-4. doi: 10.1016/j.braindev.2018.10.006.（添付あり）

Nishijima, H., Suzuki, C., Kon, T., Nakamura, T., Tanaka, H., Sakamoto, Y., et al. 2021. Bilateral thalamic lesions associated with atezolizumab-induced autoimmune encephalitis. *Neurology,* 96(3), 126-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000011297.（添付あり）

Nosadini, M., Eyre, M., Molteni, E., Thomas, T., Irani, S.R., Dalmau, J., et al. 2021. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 78(11), 1333-44. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3188.（添付あり）

Omae, T., Saito, Y., Tsuchie, H., Ohno, K., Maegaki, Y. and Sakuma, H. 2018. Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Dev,* 40(4), 361-5. doi: 10.1016/j.braindev.2017.12.007.（添付あり）

Ono, Y., Tadokoro, K., Yunoki, T., Yamashita, T., Sato, D., Sato, H., et al. 2024. Anti-IgLON5 disease as a differential diagnosis of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord,* 124, 106992. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.106992.（添付あり）

Ono, Y., Higashida, K., Takekoshi, A., Kimura, A. and Shimohata, T. 2023. Autoimmune encephalitis presenting with atypical parkinsonism: A case report and review of the literature. *Neurol Clin Neurosci,* 11(5), 271-5. doi: 10.1111/ncn3.12721.（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）

Qiao, S., Zhang, S.C., Wang, Z.H., Wang, L., Zhang, R.R., Li, H.Y., et al. 2022. Coexistence of multiple anti-neuronal antibodies in autoimmune encephalitis in China: A multi-center study. *Front Immunol,* 13, 858766. doi:10.3389/fimmu.2022.858766.（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）

Rovetta, A. 2020. Raiders of the Lost Correlation: A Guide on Using Pearson and Spearman Coefficients to Detect Hidden Correlations in Medical Sciences. *Cureus,* 12(11), e11794. doi: 10.7759/cureus.11794.（添付あり）

Sachs, N., Zohar-Dayan, E., Ben Zeev, B., Gilboa, T., Kurd, M., Latzer, I.T., et al. 2024. Autoimmune encephalitis in Israeli children – A retrospective nationwide study. *Eur J Paediatr Neurol,* 50, 1-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.03.001.（添付あり）

Safadieh, L. and Dabbagh, O. 2013. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis in a young Lebanese girl. *J Child Neurol,* 28(10), 1222-5. doi: 10.1177/0883073812456085.（添付あり）

Sekigawa, M., Okumura, A., Niijima, S., Hayashi, M., Tanaka, K. and Shimizu, T. 2010. Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography. *J Pediatr,* 156(1), 158-60. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.048.（添付あり）

Sheikh, S., Ahmad, A. and Ahmed, T.A. 2019. Anti NMDA receptor antibody encephalitis in Pakistan: Clinicopathological features and treatment outcomes. *J Pak Med Assoc,* 69(12), 1910-4. doi: 10.5455/JPMA.300185.（添付あり）

Shibata, T., Kawai, H., Sakamoto, S., Tsutsui, K., Kanbayashi, T., Tanaka, K., et al. 2021. Rituximab was effective for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in early adolescence in initially suspected dissociative disorder. *Clin Neuropharmacol,* 44(3), 99-100. doi: 10.1097/WNF.0000000000000443.（添付あり）

Shide-Moriguchi, Y., Yamamoto, N., Kuki, I., Sakuma, H. and Yoshida, S. 2024. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated cerebral cortical encephalitis with super-refractory status epilepticus. *Brain Dev,* 46(10), 383-7. doi: 10.1016/j.braindev.2024.09.001.（添付あり）

Shimoyama, K., Nakajima, A. and Minari, Y. 2024. The first report of Bickerstaff brainstem encephalitis induced by atezolizumab for metastatic breast cancer. *Acta Medica Okayama,* 78(5), 407-12. doi: 10.18926/AMO/67665.（添付あり）

Shimoyama, Y., Umegaki, O., Agui, T., Kadono, N. and Minami, T. 2016. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as an acute psychotic episode misdiagnosed as dissociative disorder: a case report. *JA Clin Rep,* 2(1), 22. doi:10.1186/s40981-016-0048-3.（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）

Shioda, M., Fujita, H., Onuma, H., Sakuramoto, H., Hamaguchi, M. and Suzuki, K. 2024. Gait instability, ophthalmoplegia, and chorea with orofacial dyskinesia in a man with anti-Ri antibodies: a case report. *Front Neurol,* 15, 1359781. doi:10.3389/fneur.2024.1359781.（添付あり）

Shobatake, R., Kumazawa, A., Koyama, N. and Takahashi, N. 2023. Autoimmune encephalitis associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-Hu antibodies successfully treated with carboplatin and etoposide for small-cell lung cancer. *Intern Med,* 62(3), 469-74. doi: 10.2169/internalmedicine.9707-22.（添付あり）

Tan, C., Jiang, Y., Zhong, M., Hu, Y., Hong, S., Li, X., et al. 2021. Clinical features and outcomes in pediatric autoimmune encephalitis associated with CASPR2 antibody. *Front Pediatr,* 9, 736035. doi:10.3389/fped.2021.736035.（添付あり）

Tang, X., Liu, Y., Zhou, G., Tu, E., Yu, C., Xiong, M., et al. 2025. Comparative efficacy of intravenous immunoglobulin and protein A immunoadsorption in severe anti-NMDAR encephalitis. *Front Immunol,* 16, 1602047. doi: 10.3389/fimmu.2025.1602047.（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）

Uchida, Y., Kato, D., Adachi, K., Toyoda, T. and Matsukawa, N. 2017. Passively acquired thyroid autoantibodies from intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis: Two case reports. *J Neurol Sci,* 383, 116-7. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.002.（添付あり）

Wang, J., Lin, J., Wang, M., Meng, Z., Zhou, D. and Li, J. 2021. High dose steroids as first-line treatment increased the risk of in-hospital infections in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Front Immunol,* 12, 774664. doi:10.3389/fimmu.2021.774664.（添付あり）

Watanabe, Y., Sano, F., Fukao, T., Shimizu, T., Sawanobori, E., Kobayashi, A., et al. 2022. Arterial spin labeling perfusion imaging in an infant with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case report. *Brain Dev,* 44(6), 405-9. doi: 10.1016/j.braindev.2022.03.001.（添付あり）

Wu, H., Xu, F., Chen, Y., Ding, S., Li, W., Li, Q., et al. 2025. Low-dose rituximab for the treatment of anti-NMDAR encephalitis in children: a case series study. *Neurol Sci,* 46(8), 3813-8. doi:10.1007/s10072-025-08228-1.（添付あり）

Yamada, K., Yaguchi, H., Ishikawa, K., Tanaka, D., Oshima, Y., Mizushima, K., et al. 2024. Lambert-Eaton myasthenic syndrome complicated by anti-$GABA_B$ receptor encephalitis. *Intern Med,* 63(9), 1295-300. doi: 10.2169/internalmedicine.2569-23.（添付あり）

Yamada, N., Kuki, I., Hattori, T., Yamamoto, N., Nagase, S., Nukui, M., et al. 2022. Late relapse of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with amusia and transiently reduced uptake in ^{123}I-iomazenil single-photon emission computed tomography. *Brain Dev,* 44(8), 558-61. doi: 10.1016/j.braindev.2022.05.003.（添付あり）

Yasumoto, T., Onizawa, K., Mori, S., Obi, T., Keicho, M., Watanabe, S., et al. 2024. Acute cerebellar manifestations without limbic involvement in GABA(B) receptor autoimmune encephalitis: Case report and literature review. *Cerebellum,* 23(6), 2650-4. doi: 10.1007/s12311-024-01729-3.（添付あり）

Zhang, T.Y., Cai, M.T., Zheng, Y., Lai, Q.L., Shen, C.H., Qiao, S., et al. 2021. Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: A review. *Front Immunol,* 12, 652820. doi:10.3389/fimmu.2021.652820.（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）

大嶌 祐貴, 上床 尚, 矢口 裕章, 岩田 育子, 金子 仁彦, 高橋 利幸, 他. 2024. 自己免疫性脳炎の診断基準を満たすミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体関連疾患の 3 例の臨床的特徴. *神経治療,* 41(1), 64-8.（添付あり）

大野 陽哉, 東田 和博, 竹腰 顕, 木村 暁夫, 下畑 享良. 2022. 進行性核上性麻痺に類似する表現型を呈し、免疫療法が奏効した自己免疫性脳炎の 1 例. *神経治療,* 39(6), S235.（添付あり）

大橋 信彦, 上島 翔太, 渡部 理恵, 田澤 浩一. 2024. 末梢神経障害を合併した重症自己免疫性 glial fibrillary acidic protein（GFAP）アストロサイトパチーの 1 例. *臨床神経学*, 64(6), 403-7.（添付あり）

小川 慧子, 打田 佑人, 小林 晋, 高田 幸児, 寺田 清人, 松川 則之. 2021. 一過性てんかん性健忘で発症した抗 $GABA_B$ 受容体抗体陽性脳炎の 1 例. *臨床神経学*, 61(1), 6-11.（添付あり）

押田 達朗, 横溝 那々, 谷口 巧. 2025. 抗 NMDA 受容体脳炎に悪性症候群を合併した卵巣腫瘍摘出術の周術期経験. *麻酔*, 74(1), 52-5.（添付あり）

加藤 優, 長尾 美香, 生井 良幸. 2022. けいれん重積後に意識清明期を有した抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体脳炎の 4 歳女児. *小児科臨床*, 75(6), 955-60.（添付あり）

[redacted]（添付あり）

川原 美久, 上田 優樹, 古城 健, 石川 瞳, 田口 丈士, 木村 亮之, 他. 2023. COVID-19 感染症に伴った抗 NMDA 受容体脳炎の 16 歳女性例. *臨床神経学*, 63(11), 769.（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）

畔柳 初美, 江口 博人, 濃沼 崇博, 中谷 光良, 中島 明日香, 富施 敦仁, 他. 2024. COVID-19 感染を契機に発症した抗 SOX1 抗体陽性自己免疫性脳炎の 59 歳女性例. *臨床神経学*, 64(1), 55.（添付あり）

坂田 雄祐, 尾髙 真生, 坂本 正宗, 山本 亜矢子, 大山 宜孝, 武下 草生子, 他. 2023. Rituximab 投与を行った抗 N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎の小児 2 例の検討. *脳と発達*, 55(1), 52-7.（添付あり）

島田 浩平, 仲村 貞郎, 小谷 実華子, 名嘉山 賀子, 浜田 和弥, 兼次 拓也, 他. 2023. 不随意運動で発症し arterial spin labeling（ASL）画像で脳血流分布異常を認めた抗 NMDA 受容体脳炎の 1 歳男児例. *脳と発達*, 55(4), 289-93.（添付あり）

杉山 延喜, 浜野 晋一郎, 古賀 道明. 2003. 免疫グロブリン大量静注療法が奏効した Bickerstaff 型脳幹脳炎の小児例. *脳と発達*, 35(4), 327-30.（添付あり）

簗比地 彩香, 板垣 博也, 久保谷 託也, 岩田 成志, 志鎌 あゆみ, 田坂 暢崇, 他. 2023. 抗 NMDA 受容体抗体脳炎治療中に卵巣成熟奇形腫が顕在化した 1 例. *関東連合産科婦人科学会誌*, 60(1), 87-92.（添付あり）

中西 俊人, 蒲原 英伸, 新森 大佑, 田代 貴大, 小寺 厚志, 鷺島 克之, 他. 2015. 妊娠中に発症し、早期の腫瘍切除と IVIg が有効であった抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例. *日本集中治療医学会雑誌*, 22(Suppl), DP87-5.（添付あり）

長原 智子, 白井 謙太朗, 長原 慧, 中島 啓介, 高橋 孝治, 渡辺 章充, 他. 2024. 片側性けいれん、片麻痺、歩行障害を来し診断に時間を要した小児の抗 N-methyl-D-aspartate 受容体脳炎の 1 例. *脳と発達*, 56(6), 438-40.（添付あり）

西川 徹, 小川 加奈, 高野 智子, 田尻 仁, 石倉 照之. 2016. 経静脈的ガンマグロブリン大量療法が奏効した Bickerstaff 型脳幹脳炎の 10 歳女児例. *大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌*, 39(1), 59-62.（添付あり）

波種 真希, 木許 恭宏, 下田 貴史, 森 こずえ, 前田 謙一, 日高 倫子, 他. 2024. 経時的に髄液のサイトカイン定量を行った抗 N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎. *宮崎県医師会医学会誌*, 48(1), 82-7.（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）

茂呂 直紀, 中島 昌典, 所澤 任修, 永井 健太郎, 内堀 歩, 市川 弥生子. 2024. 当院で経験した leucine-rich glioma-inactivated 1（LGI1）抗体陽性脳炎の臨床的特徴. *臨床神経学*, 64(10), 714-8.（添付あり）

山中 冴, 金本 巨万, 大須賀 拓真, 鈴木 悠, 松村 直子, 松原 慕慶, 他. 2017. 抗 NMDA 受容体脳炎を疑い、腹腔鏡手術を施行した卵巣奇形種の 1 例. *天理医学紀要*, 20(1), 73-9.（添付あり）

芳野 正修, 岩見 昂亮, 石丸 誠己, 瀬尾 祥, 加納 崇裕, 保前 英希. 2023. 免疫治療が奏功した抗 AMPA 受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎の 1 例. 2023. *臨床神経学*, 63(11), 782.（添付あり）

吉村 賢二, 神吉 理枝, 中野 智. 2018. 抗 N-methyl D-aspartate（NMDA）受容体脳炎と類似した臨床像を呈したシェーグレン症候群関連辺縁系脳炎の 1 例. *臨床神経学*, 58(4), 229-34.（添付あり）

2.7.3.8 付録

表 2.7.3.8-付録-1　IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査）

症例No.	年齢	性別	体重	自己抗体に関する情報	IVIGの前治療（免疫治療）	IVIGの用法・用量			ステロイドパルスの併用	ステロイドパルス以外の併用免疫治療	有効性（文献中の記載を元に判断）	有効性の概要（改善した臨床症状、転帰等）	安全性	出典
						コース数	1日投与量	投与日数						
1	7	女	不明	NMDAR	ステロイドパルス	1	2g/kg	不明	なし	なし	無効	IVIGでは反応なし。その後、入院2ヵ月後に運動機能及び認知機能が徐々に改善したが、認知機能の障害（軽度の記憶障害及び学習障害）が残った。	副作用報告なし	Miya et al. 2014
2	54	女	不明	IgLON5	不明	不明	不明	不明	あり	なし	有効	嚥下障害の改善がみられた。	副作用報告なし	Ono et al. 2024
3	71	男	不明	IgLON5	不明	不明	不明	不明	なし	ステロイド（投与経路不明） 血漿交換 アザチオプリン	有効	球症状、睡眠障害、眼振、小脳性運動失調、自律神経障害の改善がみられた。	副作用報告なし	
4	72	女	不明	IgLON5	不明	不明	不明	不明	あり	なし	有効	酸素飽和度と換気状態が改善し、Babinski反射の正常化がみられた。	副作用報告なし	
5	67	女	不明	recoverin	経口ステロイド	1	400mg/kg	5	なし	経口ステロイド	有効	パーキンソン様症状は徐々に改善し、介助により歩行可能となった。最終的に意識は回復した。	副作用報告なし	Kitazaki et al. 2021a
6	59	男	不明	$GABA_BR$	ステロイドパルス	1	400mg/kg	不明	あり	なし	有効	IVIG追加後、小脳症状は徐々に改善した。	副作用報告なし	Yasumoto et al. 2024
7	6	女	18	NMDAR	不明	不明	2g/kgを2～5日で分割投与	10日以上（ステロイドパルスとの併用として）	あり	なし	無効	改善はみられなかった。	副作用報告なし	Wu et al. 2025
8	5	女	17	NMDAR	不明	不明	2g/kgを2～5日で分割投与	10日以上（ステロイドパルスとの併用として）	あり	なし	無効	改善はみられなかった。	副作用報告なし	
9	11	男	31	NMDAR	不明	不明	2g/kgを2～5日で分割投与	10日以上（ステロイドパルスとの併用として）	あり	なし	無効	改善はみられなかった。	副作用報告なし	
10	11	女	40	NMDAR	不明	不明	2g/kgを2～5日で分割投与	10日以上（ステロイドパルスとの併用として）	あり	なし	無効	改善はみられなかった。	副作用報告なし	
11	6	男	21.5	NMDAR	不明	不明	2g/kgを2～5日で分割投与	10日以上（ステロイドパルスとの併用として）	あり	なし	無効	改善はみられなかった。	副作用報告なし	
12	5	男	30	NMDAR	不明	不明	2g/kgを2～5日で分割投与	10日以上（ステロイドパルスとの併用として）	あり	なし	無効	改善はみられなかった。	副作用報告なし	
13	11	女	不明	MOG	不明	1	400mg/kg	5	あり	なし	有効	症状及びMRI異常は改善したが、2年後に両側内側側頭葉及び右後側頭葉における血流低下が示された。	副作用報告なし	Horita et al. 2022
14	11カ月	男	不明	NMDAR	不明	不明	不明	不明	あり	なし	無効	不随意運動及び自律神経障害は徐々に悪化した。	副作用報告なし	Watanabe et al. 2022
15	18	女	不明	NMDAR	ステロイドパルス	1	400mg/kg	5	なし	なし	有効	IVIG療法開始後すぐに発作と意識レベルが改善した。	副作用報告なし	Hatano et al. 2023
16	63	女	不明	NMDAR、Hu	ステロイドパルス	不明	不明	不明	なし	経口ステロイド	無効	一連の免疫療法にもかかわらず、意識障害は十分に改善しなかった。	副作用報告なし	Shobatake et al. 2023
17	19	女	不明	NMDAR	不明	1	400mg/kg	5	なし	血漿交換 ベタメタゾン	有効	治療後、徐々に改善した。	副作用報告なし	Shimoyama et al. 2016

表 2.7.3.8-付録-1　IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査）（続き）

症例No.	年齢	性別	体重	自己抗体に関する情報	IVIGの前治療（免疫治療）	IVIGの用法・用量			ステロイドパルスの併用	ステロイドパルス以外の併用免疫治療	有効性（文献中の記載を元に判断）	有効性の概要（改善した臨床症状、転帰等）	安全性	出典
						コース数	1日投与量	投与日数						
18	5	女	不明	GAD	不明	不明	不明	不明	あり	なし	部分的に有効（再発時：無効 維持療法：有効）	維持IVIG開始後、抗GAD抗体は減少し、5年間再発なし。ただし、重度の脳萎縮と機能障害が残存し、歩行や会話は不可。	副作用報告なし	Nagai et al. 2019
19	3	女	不明	NMDAR	未治療	3	1コース目：2 g/kg 2及び3コース目（再発時）：不明	不明	あり（再発時）	1コース目：なし 2、3コース目（再発時）：血漿交換、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル	無効	初回IVIG治療後、正常行動となったが再発した。再発語、IVIG療法とステロイドパルス療法を繰り返してもほとんど効果がなかった。再発後、シクロホスファミドとミコフェノール酸モフェチルにより完全回復。6歳時点でIQ 90、社会的機能も回復。	副作用報告なし	Omae et al. 2018
20	13	女	不明	NMDAR	不明	不明	不明	不明	あり	なし	有効	IVIGとステロイドパルスにより意識レベルが向上し、発作が止まった。その後、再発するもステロイドパルスにより症状改善した。	副作用報告なし	Yamada et al. 2022
21	31	男	不明	陰性	ステロイドパルス 血漿交換	1	400mg/kg	3	なし	なし	有効	治療後、徐々に意識が回復し、脳波によるてんかん異常波が減少し、麻酔を漸減できるようになった。	副作用報告なし	Kodama et al. 2018
22	74	男	43.8	$GABA_BR$	血漿交換	不明	20g	不明	あり	経口ステロイド	無効	改善は認められず、それ以上の免疫療法は行われなかった。	副作用報告なし	Yamada et al. 2024
23	21	女	不明	NMDAR	未治療	1	400mg/kg	5	なし	なし	有効	治療後、症状は改善した。	副作用報告なし	Uchida et al. 2017
24	66	男	不明	$GABA_BR$	不明	1	400mg/kg	5	あり	なし	有効	治療後、症状は改善した。	副作用報告なし	
25	50	女	50.9	$GABA_BR$	未治療	1	400mg/kg	5	あり	なし	有効	健忘症状は改善した。	副作用報告なし	小川 他. 2021
26	66	女	不明	GAD	ステロイドパルス	1	2 mg/kg（原文記載通り）	不明	あり	アザチオプリン	部分的に有効	長期免疫療法により神経学的に安定、MRI病変も完全に消失した。	副作用報告なし	Kojima et al. 2014
27	25	女	不明	SS-A	ステロイドパルス 血漿交換	1	400mg/kg	5	あり	プレドニゾロン	有効	HDS-R 27点、MMSE 25点まで改善、記憶障害は軽度残存、入院50日目に退院した。	症例は妊婦であり、帝王切開後に一時的な中枢性無呼吸あり (a)	吉村 他. 2018
28	79	男	不明	Ri	未治療	1	400mg/kg	5	あり	なし	部分的に有効	呼吸不全のため人工呼吸器管理が必要となり、がん治療は希望せず転院。明確な回復は記載なし。	副作用報告なし	Shioda et al. 2024
29	72	女	不明	陰性	不明	不明	不明	不明	なし	ステロイド（投与経路不明）	有効	寝たきり状態は継続していたが病変は縮小した。	副作用報告なし	Nishijima et al. 2021
30	46	女	不明	NMDAR	ステロイドパルス	1	400mg/kg	5	あり	経口ステロイド	有効	退院時modified Rankin Scale 2、9か月後に職場復帰、後遺症なし、再発なし。	ステロイドパルス中に誤嚥性肺炎を発現 (a)	Kurimoto et al. 2025
31	59	女	不明	gAChRα3	ステロイドパルス デキサメタゾン	1	400mg/kg	5	なし	経口ステロイド	有効	3か月の免疫治療で自律神経障害も改善し、2年間再発なし。	副作用報告なし	Kitazaki et al. 2021b

表 2.7.3.8-付録-1　IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査）（続き）

症例No.	年齢	性別	体重	自己抗体に関する情報	IVIGの前治療（免疫治療）	IVIGの用法・用量			ステロイドパルスの併用	ステロイドパルス以外の併用免疫治療	有効性（文献中の記載を元に判断）	有効性の概要（改善した臨床症状、転帰等）	安全性	出典
						コース数	1日投与量	投与日数						
32	13	女	不明	NMDAR	不明	2	1コース目：20g 2コース目：不明	1コース目：5 2コース目：5	あり	血漿交換 リツキシマブ	有効	1年後には完全に回復し、日常生活に復帰した。	副作用報告なし	Shibata et al. 2021
33	44	男	不明	GFAPα	不明	不明	不明	不明	あり	プレドニゾロン	有効	上肢の脊髄、末梢神経障害は概ね改善したが、下肢は双方の病態が残った状態。入院141日目にリハビリテーション継続のため回復期病院へ転院。	副作用報告なし	大橋 他. 2024
34	74	男	不明	LGI1	ステロイドパルス	1	不明	不明	あり	プレドニゾロン	無効	記憶障害が残存し、施設入所。	副作用報告なし	茂呂 他. 2024
35	54	男	不明	LGI1	ステロイドパルス	1	不明	不明	なし	プレドニゾロン	有効	短期記憶障害、頭部MRI所見ともに改善し、復職可能、再発なし。	副作用報告なし	
36	62	男	不明	LGI1	ステロイドパルス	1	不明	不明	なし	プレドニゾロン	有効	症状改善を認めるも記憶障害が軽度残存。日常生活の自立が可能。再発なし。	副作用報告なし	
37	45	男	不明	NMDAR	ステロイドパルス 血漿交換	1	400mg/kg	5	なし	経口プレドニゾロン	有効	完全回復し、後遺症なく退院。職場復帰し、3年間再発なし。	副作用報告なし	Kasahara et al. 2019
38	78	女	43	$GABA_AR$	ステロイドパルス プレドニゾロン（投与経路不明） 血漿交換	1	400mg/kg	5	あり	シクロホスファミド プレドニゾロン	有効	見当識障害が改善し、経口摂取可能に。認知機能低下は残存するも、再発なく回復期リハビリ病院へ転院。	IVIG後に敗血症性ショック（抗菌薬により改善）	深見 他. 2017
39	1歳10ヵ月 （22ヵ月齢）	女	不明	不明	ステロイドパルス	3	2g/kg	不明	なし	なし	有効	IVIG投与後、異常気質は落ち着き、数歩の歩行が可能となった。発症18ヵ月後に片麻痺はほぼ回復、右手の不随意運動は軽減、運動性失語は残存。発達指数は54。	副作用報告なし	Sekigawa et al. 2010
40	60歳代	女	不明	陰性	ステロイド（投与経路不明）	1	400mg/kg	5	あり	ステロイド（投与経路不明）	有効	IVIGの投与により意識はすぐに回復したが、重度の永続的な末梢神経障害が残った。	副作用報告なし	Shimoyama et al. 2024
41	2	男	不明	NMDAR	ステロイドパルス	1	不明	不明	あり	なし	有効	片麻痺は改善し、運動面で後遺症は残らなかったが、高次脳機能障害を来した。	副作用報告なし	長原 他. 2024
42	20歳代	女	50	NMDAR	ステロイドパルス 血漿交換	1	不明	1	なし	血漿交換	有効	発症から4ヵ月で徐々に意識状態は改善し、人工呼吸器からも離脱できた。	副作用報告なし	押田 他. 2025
43	28	女	不明	MOG	ステロイドパルス 血漿交換	1	25g	5	なし	なし	有効	JCS 0、GCS 15に回復し、自宅退院可能となった。	副作用報告なし	大嶌 他. 2024

表 2.7.3.8-付録-1　IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査）（続き）

症例No.	年齢	性別	体重	自己抗体に関する情報	IVIGの前治療（免疫治療）	IVIGの用法・用量			ステロイドパルスの併用	ステロイドパルス以外の併用免疫治療	有効性（文献中の記載を元に判断）	有効性の概要（改善した臨床症状、転帰等）	安全性	出典
						コース数	1日投与量	投与日数						
44	81	男	不明	陰性	不明	2	400mg/kg	5	あり	なし	有効	治療により、発熱、意識障害、振戦、筋強剛は徐々に改善し、ミオクローヌスは消失した。入院時は寝たきりであったが、免疫療法後には介助歩行が可能となった。	副作用報告なし	Ono et al. 2023
45	2	女	10	NMDAR	ステロイドパルス	1	1g/kg	2	あり	リツキシマブ	部分的に有効	発作は消失したがその他の症状は遷延した。	副作用報告なし	波種 他. 2024
46	59	女	不明	SOX1	ステロイドパルス	1	不明	5	なし	なし	有効	経度記銘力低下は残存するも、意識障害、神経学的所見は速やかに改善した。	副作用報告なし	畔柳 他. 2024
47	49	女	不明	AMPAR	ステロイドパルス 血漿交換	2	不明	不明	なし	なし	有効	歩行可能となり発症後第21週で自宅退院。	副作用報告なし	芳野 他. 2023
48	16	女	不明	NMDAR	ステロイドパルス	不明	不明	不明	なし	リツキシマブ	有効	人工呼吸器から離脱し、精神症状や不随意運動が改善した。	副作用報告なし	川原 他. 2023
49	30	女	不明	NMDAR	ステロイドパルス	1	20g	5	なし	なし	有効	わずかな短期記憶障害を除いて精神症状は完全に回復した。	副作用報告なし	Iwao et al. 2023
50	1	男	9.4	NMDAR	ステロイドパルス	2	400mg/kg	5	なし	なし	有効	治療開始後、徐々に右上下肢のジストニア、口部のジスキネジアは改善した。発症後1年の時点で再発なし。	副作用報告なし	島田 他. 2023
51	81	男	不明	陰性	不明	不明	不明	不明	あり	なし	有効	発熱、意識障害、振戦，筋強剛は改善し、ミオクローヌスは消失した。	副作用報告なし	大野 他. 2022
52	32	女	不明	NMDAR	不明	不明	不明	不明	あり	血漿交換	有効	人工呼吸器より離脱でき、意識レベル改善を認めたが、短期記憶障害や逆行性健忘は残存した。	副作用報告なし	築比地 他. 2023
53	4	女	16.5	NMDAR	未治療	1	1g/kg	1	あり	なし	有効	日常生活に支障なく、発症28日に退院した。	副作用報告なし	加藤 他. 2022
54	4	女	不明	NMDAR	ステロイドパルス	1	400mg/kg	5	なし	リツキシマブ	部分的に有効	RTX投与後に著明に改善し、後遺症なく退院。7ヵ月間再発なし。	副作用報告なし	坂田 他. 2023
55	13	男	不明	NMDAR、MOG	未治療	1	400mg/kg	5	あり	再発時：シクロフォスファミド、リツキシマブ）	有効	再発を繰り返したが、リツキシマブとミコフェノール酸モフェチル導入後は8ヵ月間再発なし。	副作用報告なし	
56	21	女	40	NMDAR	未治療	2	16 g/日	5	あり	プレドニゾロン内服 アザチオプリン	有効	術後50日目に自宅退院。日常生活可能なレベルまで回復。現在も外来で治療継続中。	副作用報告なし	山中 他. 2017
57	11	男	不明	NMDAR	ステロイドパルス	1	400mg/kg	5	なし	血漿交換、リツキシマブ、シクロホスファミド	無効	リツキシマブとシクロホスファミド投与後に症状改善し、252日目に退院。日常生活可能なレベルまで回復。	血漿交換中にショック（低血圧・徐脈）を発症し中止	Miyauchi et al. 2016

表 2.7.3.8-付録-1　IVIG 療法を受けた国内の自己免疫性脳炎患者の症例情報一覧（文献調査）（続き）

症例No.	年齢	性別	体重	自己抗体に関する情報	IVIGの前治療（免疫治療）	IVIGの用法・用量			ステロイドパルスの併用	ステロイドパルス以外の併用免疫治療	有効性（文献中の記載を元に判断）	有効性の概要（改善した臨床症状、転帰等）	安全性	出典
						コース数	1日投与量	投与日数						
58	30	女	不明	NMDAR	未治療	不明	不明	不明	なし	なし	有効	IVIG後から徐々に神経症状は改善し、最終的に妊娠を継続したまま自宅退院となった。	副作用報告なし	中西 他, 2015
59	9	男	不明	MOG	ステロイドパルス 血漿交換	不明	400mg/kg	5	あり	なし	有効	周期性放電及びてんかん性発作が消失した。	副作用報告なし	Shide-Moriguchi et al. 2024
60	10	女	不明	GQ1b、GT1a	未治療	1	400mg/kg	5	なし	なし	有効	IVIGの投与開始 10 日後には意識清明となり眼球運動が可能となった。投与開始 22 日後には自立歩行が可能となり、26 日後には退院した。	副作用報告なし	西川 他, 2016
61	11	男	不明	GQ1b、GT1a	未治療	1	400mg/kg	5	なし	なし	有効	発症 11 日目から IVIG 療法を開始し、16日目には食事の経口摂取が、20 日目には自立歩行が可能となり、40 日目には眼球運動制限も消失した。	副作用報告なし	杉山 他, 2003
62	11	男	不明	GluR	未治療	2	1コース目：250 mg/kg 2コース目：400mg/kg	1コース目：3 2コース目：5	あり	なし	有効	入院 12 日目からの IVIG 療法後、脳波検査スパイクはほぼ消失し、39 日目には完全に消失した。その後、脳炎後てんかん、運動亢進等の後遺症が残ったものの、一般的な中学校に通えるまでには回復した。	入院12日目に肝機能障害が認められたが、併用薬であるチアミラールナトリウムをフェノバルビタールに変更し治療を継続	Ito et al. 2005

Source: Miya et al., 2014、Ono et al., 2024、Kitazaki et al., 2021a、Yasumoto et al., 2024、Wu et al., 2025、Horita et al., 2022、Watanabe et al., 2022、Hatano et al., 2023、Shobatake et al., 2023、Shimoyama et al., 2016、Nagai et al., 2019、Omae et al., 2018、Yamada et al., 2022、Kodama et al., 2018、Yamada et al., 2024、Uchida et al., 2017、小川 他, 2021、Kojima et al., 2014、吉村 他, 2018、Shioda et al., 2024、Nishijima et al., 2021、Kurimoto et al., 2025、Kitazaki et al., 2021b、Shibata et al., 2021、大橋 他, 2024、茂呂 他, 2024、Kasahara et al., 2019、深見 他, 2017、Sekigawa et al., 2010、Shimoyama et al., 2024、長原 他, 2024、押田 他, 2025、大嶌 他, 2024、Ono et al., 2023、波種 他, 2024、畔柳 他, 2024、芳野 他, 2023、川原 他, 2023、Iwao et al., 2023、島田 他, 2023、大野 他, 2022、簗比地 他, 2023、加藤 他, 2022、坂田 他, 2023、山中 他, 2017、Miyauchi et al., 2016、中西 他, 2015、Shide-Moriguchi et al., 2024、西川 他, 2016、杉山 他, 2003、Ito et al., 2005

(a)　症例 No.27 及び 30 で報告された事象は IVIG 投与前に発現したものであり、IVIG の投与とは無関係であることが明らかなため、公表文献等に基づく安全性情報（2.7.4.6）には含めなかった。

表 2.7.3.8-付録-2　未治療患者に対する IVIG 療法の有効性及び安全性を評価した臨床試験／研究報告（文献調査）

試験デザイン	実施国	症例数	試験の概要・目的	対象患者	治療方法	IVIG単独療法の情報	IVIGとステロイドパルス療法の併用の情報	自己抗体	有効性	安全性	出典
多施設共同後ろ向き調査	ドイツ、オーストリア、スイス	388例 （ステロイドパルス+IVIG：83例）	NMDAR、LGI1、CASPR2抗体によって引き起こされる自己免疫性脳炎の成人における第一選択急性治療の影響を調べるための多施設後ろ向き調査	NMDAR、LGI1,CASPR2のいずれかが陽性の患者	本試験に含まれた患者は受けた治療方法により、ステロイドパルス単独治療、ステロイドパルス+IVIG、ステロイドパルス+血漿交換、ステロイドパルス+血漿交換+IVIG、免疫抑制治療なし、のいずれかに分類された。	なし	あり	全症例においては以下のとおり。 NMDAR：238例 LGI1：107例 CASPR2：43例 上記のうち、ステロイドパルス+IVIGの併用療法を受けたのは以下のとおり。 抗NMDAR：52例 LGI1/CASPR2：31例	抗NMDAR群238例のうち52例、LGI1/CASPR2群150例のうち31例がステロイドパルス+IVIGの併用療法で治療を受けた。 治療を受けた全ての群において退院時及び12ヵ月後に疾患発症時と比較してmRSの有意な改善がみられた。未治療の患者では有意な改善がみられなかった。 抗NMDAR群では、mRSに変化が見られなかった患者の割合は、ステロイドパルス+IVIGでは25%であり、これは他の治療群より低い又は同一であった（無治療50%、ステロイドパルス単独療法37%、ステロイドパルス+血漿交換+IVIG25%、ステロイドパルス+血漿交換26.25%）。抗LGI1/CASPR2群では、mRSの改善が見られなかった患者の割合は各群で類似していた（無治療36.4%、ステロイドパルス単独療法36.4%、ステロイドパルス+IVIG39.3%、ステロイドパルス+血漿交換39.5%、ステロイドパルス+血漿交換+IVIG33.3%）	記載なし	Rittel et al. 2025
単施設・単群・非盲検試験	韓国	23例	自己免疫性脳炎患者に対するIVIG単独療法の有効性及び安全性を評価する単施設・単群・非盲検試験	12歳以上の自己免疫性脳炎の疑いがある患者	全23例（ITT集団）がIVIG単独療法を受けた。23例中18例が中止・逸脱なく試験を完了した（PP集団）。 なお23例中6例は登録前にステロイドパルスを受けていた（※登録前のステロイドパルス治療の有無ごとによる結果は報告されていなかったため、以下は試験全体の結果を記載する）。	あり	なし	全症例においては以下のとおり。 血清陰性：20例 LGI1：2例 MOG：1例 なお自己免疫性脳炎の診断名としては以下のとおり。 血清陽性のDefinite AE：3例 Definite辺縁系脳炎6例 急性脱髄性脳脊髄炎2例 抗体陰性だが自己免疫性脳炎の可能性が高い症例：12例）	主要評価項目は、mRSの8日目及び29日目でのベースラインからの変化であり、ベースライン時、8日目及び29日目のmRSの平均値±標準偏差（SD）は、ITT集団で3.48±0.90（23例）、2.82±1.14（22例）及び1.90±1.45（21例）、PP集団で3.44±0.92（18例）、2.78±1.22（18例）及び1.78±1.11（18例）と、いずれの時点でも有意な改善を示した（p<0.01）。 副次評価項目であるmRSの改善（ベースラインから1点以上の改善）を示した患者の割合は、8日目に50%（ITT集団及びPP集団）、29日目に85.7%（ITT集団）及び88.9%（PP集団）であった。良好なmRS（0～2のスコアと定義）の患者の割合も、ベースラインと比較して8日目（50%（ITT集団）及び55.6%（PP集団））、15日目（71.4%（ITT集団）及び72.2%（PP集団））及び29日目（81.0%（ITT集団）及び83.3%（PP集団））で有意な改善を示した（p<0.01）。 その他の副次評価項であるCASE、GCS、CGI-S（Clinical Global Impression-Severity Scale）及びCGI-I（Clinical Global Impression-Improvement Scale）でも、ベースラインと比較して8日目、15日目及び29日目に有意な改善がみられた。 当該試験では、患者が8日目より前に悪化した場合、又は8日目にほとんど改善がみられなかった場合に、レスキュー治療として他の免疫療法が許容された。したがって、15日目及び29日目の結果は、IVIG療法とレスキュー治療の両方の治療効果を表している可能性がある。しかしながら、8日目でみられたmRS及びCASEスコアの有意な改善は、自己免疫性脳炎に対する初回治療としてのIVIG療法の早期有効性を裏付けているものと考える。	計36件の有害事象が報告された。36件中31件はnot relatedであり、残りの5件は、definitely relatedが2件（いずれも投与中の戦慄）、probably relatedが1件（投与中の胸部不快感）、unlikely relatedが1件（投与中の複視）であった。これらの事象はすべて一時的かつ軽度だった。Not relatedの31件のうち、1例が後天性血友病を発症し、出血傾向による脳内出血で死亡した。1例 IVIG投与開始前に深部静脈血栓症を発現し、IVIG投与中に診断された（IVIGとは関連なし）。他のNot relatedの事象は全て非重篤であった。血液検査では、IVIG投与後8、15、29日目において臨床的に重要な所見は観察されなかった。	Lee et al. 2022
単施設・後ろ向き観察研究	中国	6例	CASPR2抗体関連自己免疫脳炎と診断された小児を対象とした単一施設後ろ向き観察研究	小児の抗CASPR2抗体陽性の自己免疫性脳炎患者	・IVIG単独療法：1例 IVIG実施後のステロイドパルスの使用を保護者が拒否、その後、経口プレドニゾロンを使用。1ヵ月後にステロイドパルス+IVIGを投与。 ・ステロイドパルス+IVIG：5例 その後経口プレドニゾロンが使用された。2例は二次免疫治療を使用。	あり	あり	全症例においては以下のとおり。 CASPR2：6例	全例から得られた臨床追跡データ（中央値14か月、範囲7～23か月）の結果、ほとんどの症例において病状が進行してから半年以内に神経機能が安定した（中央値5.5か月、範囲1～9か月）。5例は免疫療法に対して良好な神経学的反応を示し、mRSスコアは0であった。1例は部分寛解を示しmRSスコアは2であった。経口プレドニゾンは、SLEのため長期の低用量維持療法を必要とした1例を除き、4～6か月かけて漸減された。最終追跡調査時点で再発は認められなかった。	記載なし	Tan et al. 2021
小児及び思春期患者を対象とした多施設共同後向き試験	イスラエル	16例 （ステロイドパルス+IVIG：3例）	小児における自己免疫性脳炎AEを疫学、臨床症状、治療、予後の観点から特徴づけ予後を予測できる因子の特定を目的とした後ろ向きの多施設研究	18歳以下の抗体陽性の自己免疫性脳炎患者	・ステロイドパルス+IVIG：3例 ・ステロイドパルス：8例 ・免疫治療なし：5例	なし	あり	ステロイドパルス療法とIVIG併用による初回治療を受けた3例については以下のとおり。 NMDA：3例	ステロイドパルス療法とIVIG併用による初回治療を受けた3例の結果は以下のとおり。 1例（Patient no.1）はその後の治療として血漿交換療法・リツキシマブを受けた。最終追跡調査時の臨床状態はNormalであった。 1例（Patient no.2）はその後の治療として血漿交換療法・リツキシマブを受けた。最終追跡調査時の臨床状態として、毎日頭痛に悩まされていた。 1例（Patient no.15）はその後の治療として血漿交換療法・リツキシマブを受けた。最終追跡調査時の臨床状態として、リハビリのため入院を継続しており、軽度の失行症と安静時振戦が残存していた。	記載なし	Sachs et al. 2024
後ろ向き単施設観察研究	中国	78例 （IVIG単独またはステロイドパルス+IVIG：67例）	神経表面抗体介在性自己免疫脳炎 に対する第一選択免疫療法の治療効果と費用対効果を評価する後ろ向き研究	第一選択免疫療法を受けた、神経表面抗体をもつdefiniteの自己免疫性脳炎患者	・IVIG単独療法：11例 ・ステロイドパルス+IVIG併用：56例 ・ステロイドパルス単独療法：11例	あり	あり	IVIG単独療法またはステロイドパルス+IVIGを受けた計67例については以下のとおり。 ・IVIG単独療法による初回治療：11例 NMDAR：6例 LGI1：2例 GABABR：3例 ・ステロイドパルス療法とIVIG併用による初回治療：56例 NMDAR：32例 LGI1：15例 GABABR：7例 CASPR2：1例 DPPX：1例	IVIG単独療法またはステロイドパルス+IVIGを受けた計67例において、mRSによる評価結果は以下のとおりであった。 〈短期的な効果（4週間後）〉 ・IVIG単独療法： Improvement 3 例、Stabilization 7例、Exacerbation 1例 ・ステロイドパルス+IVIG Improvement 20 例、Stabilization 32例、Exacerbation 4例 〈長期的な効果（1年後）〉 ・IVIG単独療法： Good 9 例、Poor 2例、Relapse 0例 ・ステロイドパルス+IVIG Good 51 例、Poor 5例、Relapse 2例	IVIGを受けた67例において、副作用の発現例は、IVIG単独療法例では発現例はおらず、ステロイドパルス療法+IVIG併用例では4例（7.1%）であった（副作用の詳細は報告されていない）。 副作用発現割合は、治療間で差は認められなかった。	Cai et al. 2022

表 2.7.3.8-付録-2　未治療患者に対する IVIG 療法の有効性及び安全性を評価した臨床試験／研究報告（文献調査）（続き）

試験デザイン	実施国	症例数	試験の概要・目的	対象患者	治療方法	IVIG単独療法の情報	IVIGとステロイドパルス療法の併用の情報	自己抗体	有効性	安全性	出典
後ろ向き多施設観察研究	中国	22例 (ステロイドパルス+IVIG：20例)	自己免疫性脳炎における複数の抗神経抗体併発の臨床的特徴と臨床的意義を調査することを目的とした後ろ向き観察研究	血清/髄液において2つ以上の抗神経抗体が陽性である自己免疫性脳炎患者	・ステロイドパルス+IVIG：20例 ・Reject：1例 ・免疫治療なし：1例	なし	あり	IVIG投与を受けた20例については以下のとおり（重複あり）。 NMDAR：13例 CASPR2：4例 GABAB：3例 LGI1：3例 AMPAR1：3例 AMPAR2：1例 MOG：2例 Yo：4例 Ma2：3例 CV2：2例 Hu：2例 GFAP：2例 SOX1：1例	ステロイドパルス+IVIGによる治療を受けた20例のうち、18例において症状改善を示した。18例のうち2例は反応が不良であり二次治療を必要とした。18例のうち2例は治療後6ヵ月と12ヵ月時点で再発した。	記載なし	Qiao et al. 2022
後ろ向き診療記録レビュー	チュニジア	19例 (ステロイドパルス+IVIG：18例)	小児自己免疫性脳炎患者における臨床的、神経画像的、検査的特徴、治療、および結果について調査する後ろ向き研究	小児における自己免疫性脳炎の診断基準を満たす患者	・ステロイドパルス+IVIG：18例 このうち、7例にアザチオプリンが使用され、1例（死亡例）にリツキシマブが使用された。 ・ステロイドパルス単独療法：1例	なし	あり	IVIG投与を受けた18例については以下のとおり。 NMDAR：11例 Ma2：3例 GAD65：3例 SOX1：1例	ステロイドパルス療法とIVIG併用による治療を受けた18例のうち、9例がfull recovery、8例がpartial recoveryであった。残りの1例（抗GAD65脳炎の小児）は、発症から6か月後に重度の自律神経失調症のため死亡した。	記載なし	Douma et al. 2021
後ろ向き多施設観察研究	中国	278例 (IVIG単独またはステロイドパルス+IVIG：244例)	NMDAR 脳炎患者における高用量のステロイドの院内感染および神経学的転帰への影響を検討する後ろ向き研究	抗NMDAR脳炎の診断基準を満たす自己免疫性脳炎患者	・IVIG単独：84例 ・ステロイドパルス+IVIG：160例 ・ステロイドパルス単独：34例	あり	あり	全症例においては以下のとおり。 NMDAR：278例	ステロイドパルス+IVIG群の入院期間は、IVIG群と比較して有意に長かった（25 vs 18、P<0.001）。両群間でICU在院日数および死亡率に差は認められなかった。 入院時のmRSスコアは両群で同等であった（4、P = 0.378）が、退院時にはIVIG単独群のmRSスコアの方がステロイドパルス+IVIG群よりも低かった（2 vs. 3、P < 0.001）。さらに、退院時の予後良好群の割合はIVIG群の方が高かった（78.57% vs. 56.25%、P<0.001）。 ステロイドパルス単独群では、退院時のmRSスコアが入院時より高く（2対3、P< 0.05）、退院時に予後が悪かった症例は10人（29.41%）であった。	IVIG単独またはステロイドパルス+IVIGの244例のうち、174例（71.31%）に少なくとも1つのnoninfectious complicationが認められ、深部静脈血栓症/肺塞栓症、胃潰瘍、電解質異常、肝機能異常、腎機能異常、低アルブミン血症、多臓器不全症候群、呼吸不全、ステロイド誘発性大腿骨頭壊死などの合併症が含まれていた。	Wang et al. 2021

Source: Rittel et al., 2025、Lee et al., 2022、Tan et al., 2021、Sachs et al., 2024、Cai et al., 2022、Qiao et al., 2022、Douma et al., 2021、Wang et al., 2021

目次

略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 10
2.7.4.2.1 有害事象の解析 10
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 19
2.7.4.3 臨床検査値の評価 19
2.7.4.3.1 血液学的検査 19
2.7.4.3.2 血液生化学検査 19
2.7.4.3.3 尿検査 19
2.7.4.3.4 その他の臨床検査 19
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 20
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 20
2.7.4.5.1 内因性要因 20
2.7.4.5.2 外因性要因 22
2.7.4.5.3 薬物相互作用 22
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 22
2.7.4.5.5 過量投与 22
2.7.4.5.6 薬物乱用 22
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 22
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 23
2.7.4.6 公表文献等に基づく自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法に関する安全性情報の調査 23
2.7.4.6.1 国内の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法の使用実態 23
2.7.4.6.2 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 24
2.7.4.6.3 安全性試験結果の一般化可能性 28
2.7.4.7 市販後データ 29
2.7.4.8 参考文献 30
2.7.4.9 付録 31

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 4

表 2.7.4.1-2 NPB-01-19/C-01 試験における治験薬の曝露状況の要約 （治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団） 8
表 2.7.4.1-3 NPB-01-19/C-01 試験における NPB-01 の追加投与の曝露状況の要約 （治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団） 9
表 2.7.4.2-1 NPB-01-19/C-01 試験における TEAE の概略 （治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団） 10
表 2.7.4.2-2 NPB-01-19/C-01 試験におけるいずれかの投与群で 10%以上に発現した TEAE（SOC 及び PT 別）（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団） 11
表 2.7.4.2-3 NPB-01-19/C-01 試験における治験薬と関連ありと判定された TEAE （治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団） 13
表 2.7.4.2-4 NPB-01-19/C-01 試験における死亡例の一覧 15
表 2.7.4.2-5 NPB-01-19/C-01 試験における重篤な有害事象の一覧 16
表 2.7.4.2-6 献血グロベニン-I 静注用（NPB-01）の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に関連する有害事象 18
表 2.7.4.5-1 NPB-01-19/C-01 試験における各部分集団別のすべての TEAE の発現頻度（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団） 21

図

図 2.7.4.1-1 試験デザインの概略図（NPB-01-19/C-01 試験） 5

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
CTD	Common Technical Document〔コモン・テクニカル・ドキュメント〕
CASE	Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis
Caspr2	contactin-associated protein 2
DSUR	Development Safety Update Report〔治験安全性最新報告〕
FAS	full analysis set〔最大の解析対象集団〕
$GABA_AR$	gamma-aminobutyric acid A receptor
$GABA_BR$	gamma-aminobutyric acid B receptor
GAD	glutamic acid decarboxylase〔グルタミン酸脱炭酸酵素〕
Gluε2	glutamate receptor ε2
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use〔医薬品規制調和国際会議〕
IVIG	intravenous immunoglobulin〔静注用人免疫グロブリン〕
LGI1	Leucine-rich Glioma-Inactivated protein 1
Max	maximum〔最大〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
Min	minimum〔最小〕
MOG	myelin-oligodendrocyte glycoprotein
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
PT	preferred term〔基本語〕
Q1	1st quartile〔第 1 四分位〕
Q3	3rd quartile〔第 3 四分位〕
Run-in AE	run-in adverse event〔前治療期に発現した有害事象〕
SAP	statistical analysis plan〔統計解析計画書〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SMQ	standardised MedDRA queries〔MedDRA 標準検索式〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
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〕

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本モジュールでは、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）の自己免疫性脳炎の効能取得の裏付けとなる、安全性の評価結果を示す。

TAK-961 は、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）を改良した製剤（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て製剤開発され、献血グロベニン-I 静注用の剤形追加として、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、[redacted]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。しかし、その後 TAK-961 が製剤開発されたことを踏まえ、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。

本申請における安全性評価対象試験は、国内第 3 相試験である NPB-01-19/C-01 試験（評価資料）1 試験のみである。本試験の概要を表 2.7.4.1-1 に一覧で示した。

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の概要を 2.7.4.6 に示した。

TAK-961 の市販後データは得られていないものの、「献血グロベニン-I 静注用」の市販後の使用経験については、最新の DSUR〔データカットオフ日：2025 年 7 月 19 日（5.3.6-1）〕に示されている。DSUR に基づく安全性評価についても 2.7.4.7 に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

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	主な安全性 評価項目	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	有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、自己抗体	2022 年 3 月～2024 年 8 月 36 施設

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

国内第 3 相比較試験（NPB-01-19/C-01 試験）

添付資料番号：5.3.5.1-1（評価）

本試験は、同意取得時点で 15 歳以上の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。

試験デザインの概略図を図 2.7.4.1-1 に示す。スクリーニング期の後、一次登録時の適格性基準（2.7.6 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。前治療期 8 日目に効果不十分と判断され、二次登録の適格性基準（2.7.6 参照）を満たした場合、治験薬投与期に移り治験薬（NPB-01 又は NPB-01-ME）を二重盲検下で 5 日間投与した（治験薬の用法・用量は表 2.7.4.1-1 参照）。その後、治験薬投与後観察期として 12 週目まで所定の観察・観察を行った。15～28 日目（治験薬投与開始日を 1 日目とする）に、治験責任医師又は治験分担医師が以下の NPB-01 追加投与判断基準をすべて満たすと判断した場合、追加投与として投与群に関わらず NPB-01 を投与できることとした。

- 前治療期 8 日目と比較して CASE スコアが悪化、又は同一（悪化の定義：スコアが 1 点以上増加、同一の定義：スコアが同じ数字）
- 治験責任医師又は治験分担医師が更に NPB-01 の投与が必要と判断した

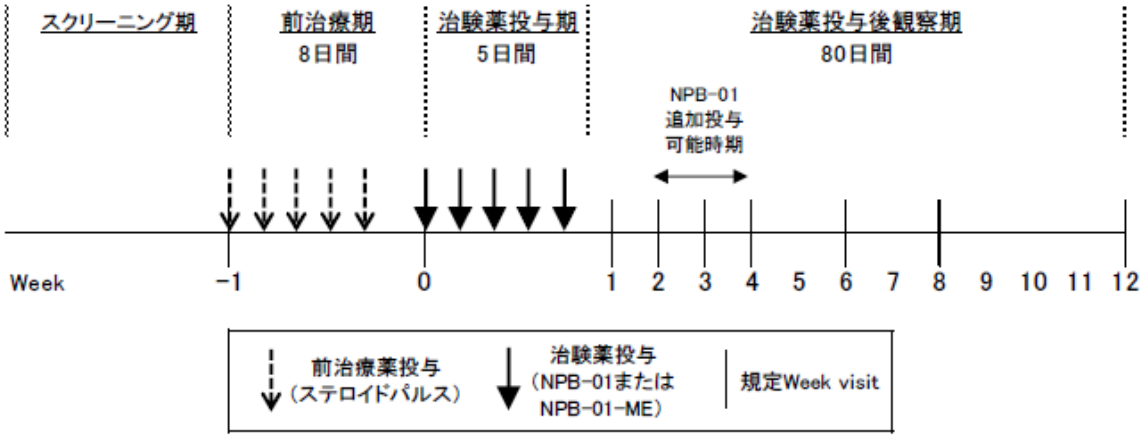


図 2.7.4.1-1　試験デザインの概略図（NPB-01-19/C-01 試験）

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

NPB-01-19/C-01 試験の安全性データの評価方法の概要を以下に示した。

（1）有害事象の評価

前治療期開始時から治験薬投与後観察期終了時／中止時までに発現した有害事象を収集した。

有害事象のうち、治験薬の初回投与開始後に発現した有害事象、又は治験薬投与開始前から存在する医学的状態で、重症度が治験薬の初回投与開始後に増加したものを TEAE と定

義した。前治療薬投与日を含め、前治療期に発現した有害事象を run-in AE と定義した。なお、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある異常値と判断した臨床検査値及び原疾患の悪化も有害事象として取り扱った。

治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象が発現した場合には、その内容、発現日、重篤区分（重篤、非重篤）、程度（軽度、中等度、重度）、処置及び転帰と転帰日等、並びに治験薬との因果関係について評価した。治験薬との因果関係は、「関連あり」「関連なし」の 2 段階で分類し、判定した。

有害事象の解析では、収集した有害事象を ICH MedDRA（Version 27.1）を用いてコード化し、SOC 及び／又は PT を用いて集計した。

解析は、特に注記しない場合、以下の要領で実施した。

- 解析対象について、run-in AE は前治療薬又は治験薬を 1 回以上投与された被験者（安全性評価対象集団）、TEAE は安全性評価対象集団のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。
- 同一被験者が同一の SOC 内で複数回の有害事象を発現した場合、その SOC において 1 回のみ計数した。同様に、同一被験者が、同一の PT で複数回の有害事象を発現した場合、その PT において 1 回のみ計数した。発現頻度は解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
- 因果関係別の有害事象の解析では、関連あり及び関連なしの両カテゴリーで有害事象が発現した被験者は、関連ありのカテゴリーにおいて、1 回のみ計数した。
- 重症度別の有害事象の解析では、同一被験者が、同一の SOC 又は PT の有害事象を発現した場合、最も重症度が高い有害事象について、1 回のみ計数した。
- 同一被験者が複数の期間にわたって有害事象を発現した場合、その有害事象が発現したすべての期間において当該被験者を計数した。ただし、各期間において、同一の SOC 又は PT 内で複数回の有害事象が発現した場合でも、当該被験者はその SOC 又は PT につき 1 回のみ計数した。各期間における発現頻度は、該当期間中又はその後の期間に曝露がある、又は TEAE が発現した被験者数を分母とした。分子は、該当期間内に少なくとも 1 件の有害事象の発現が認められた被験者数を用いた。
- 有害事象発現件数の要約において、同一の有害事象が複数回発現した場合、重複集計を行った。

上記の解析方法に従い、治験実施計画書又は統計解析計画書で規定した以下の事象について評価した。

- TEAE、run-in AE
- 治験薬との因果関係ありの TEAE、前治療薬との因果関係ありの run-in AE
- 重症度分類別の TEAE
- 死亡に至った重篤な TEAE
- 重篤な TEAE
- 投与中止に至った TEAE
- 発現時期別の TEAE
- 治験薬の投与速度別の TEAE
- 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項で規定した TEAE（2.7.4.2.1.4（4）参照）

また、前述の解析方法に従い、盲検解除後に以下の事象について CTD 用の追加解析を実施した。追加解析の対象は、安全性評価対象集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた被験者とした。

・追加投与後に発現した TEAE
・追加投与薬との因果関係ありの TEAE
・重症度分類別の追加投与後に発現した TEAE

（2）臨床検査値の評価

解析対象は治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団とした。

臨床検査値のうち連続変数については、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を用いて要約した。また、カテゴリカル変数については、ベースライン及びベースライン後の各評価時点の結果のシフトテーブルを作成した。

（3）バイタルサインの評価

解析対象は治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団とした。

バイタルサインは、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を用いて要約した。

2.7.4.1.2 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の要約及び NPB-01 の追加投与の曝露状況の要約を表 2.7.4.1-2 及び表 2.7.4.1-3 に示した。

治験薬投与期に NPB-01 群の 19 例（95.0%）及び NPB-01-ME 群の全例が治験薬を 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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.2.5 2 及び Appendix 16.2.7.1.2〕。

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%）が 5 日間投与された。

表 2.7.4.1-2　NPB-01-19/C-01 試験における治験薬の曝露状況の要約
（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）

Characteristic	NPB-01 (N=20)	NPB-01-ME (N=20)
Total Duration of Exposure to Trial Intervention (day)		
n	20	20
Mean (SD)	5.0 (0.22)	5.0 (0.00)
Median	5.0	5.0
Q1, Q3	5.0, 5.0	5.0, 5.0
Min, Max	4, 5	5, 5
Total Duration of Exposure to Trial Intervention (day) [n (%)]		
1 day	0	0
2 days	0	0
3 days	0	0
4 days	1 (5.0)	0
5 days	19 (95.0)	20 (100.0)
Dosing Rate (mL/kg/min) [n (%)] (a)		
0.001<= - <=0.010	20 (100)	20 (100)
0.010< - <=0.020	10 (50.0)	2 (10.0)
0.020< - <=0.030	12 (60.0)	9 (45.0)
0.030< - <=0.040	7 (35.0)	4 (20.0)
0.040< - <=0.050	7 (35.0)	6 (30.0)
0.050< - <=0.060	9 (45.0)	13 (65.0)
0.060< - <=Max	0	1 (5.0)
Total Dose of NPB-01 by Weight (mg/kg)		
n	20	-
Mean (SD)	2298.1 (266.34)	
Median	2316.8	
Q1, Q3	2073.9, 2527.5	
Min, Max	1760, 2773	
Compliance in Treatment period (%)		
n	20	20
Mean (SD)	103.3 (11.96)	100.8 (5.08)
Median	100.0	100.0
Q1, Q3	100.0, 105.0	100.0, 102.0
Min, Max	73, 139	85, 112
Compliance in Treatment period (%) [n (%)]		
Min<= - <80%	1 (5.0)	0
80%<= - <120%	18 (90.0)	20 (100)
120%<= - <=Max	1 (5.0)	0

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.4.2

(a) If the dosing rate changes once or more during administration, the participant is counted in all applicable categories.

表 2.7.4.1-3　NPB-01-19/C-01 試験における NPB-01 の追加投与の曝露状況の要約
（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）

Characteristic	NPB-01 (N=7)	NPB-01-ME (N=7)
Total Duration of Exposure to Additional Dosing of NPB-01 (day)		
n	7	7
Mean (SD)	5.0 (0.00)	4.4 (1.51)
Median	5.0	5.0
Q1, Q3	5.0, 5.0	5.0, 5.0
Min, Max	5, 5	1, 5
Total Duration of Exposure to Additional Dosing of NPB-01 (day) [n (%)]		
1 day	0	1 (14.3)
2 days	0	0
3 days	0	0
4 days	0	0
5 days	7 (100)	6 (85.7)
Total Dose of Additional Dosing of NPB-01 by Weight (mg/kg)		
N	7	7
Mean (SD)	2199.6 (203.70)	1962.9 (761.91)
Median	2143.8	2190.7
Q1, Q3	2017.8, 2394.1	1897.5, 2481.3
Min, Max	1989, 2458	300, 2495

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.4.3

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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 2.7.3.3.1（表 2.7.3.2-1）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

GAD 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。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

NPB-01-19/C-01 試験における TEAE の概略を表 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。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。

表 2.7.4.2-1　NPB-01-19/C-01 試験における TEAE の概略
（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）

	NPB-01 (N=20)		NPB-01-ME (N=20)	
Category	n (%)	m	n (%)	m
Any Events	18 (90.0)	66	19 (95.0)	84
Relationship of TEAEs to Trial Intervention (a), (c)				
Not Related	8 (40.0)	51	6 (30.0)	57
Related	10 (50.0)	15	13 (65.0)	27
Intensity of TEAEs (b), (c)				
Mild	0	22	1 (5.0)	25
Moderate	17 (85.0)	43	17 (85.0)	58
Severe	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
TEAEs Leading to Trial Intervention Discontinuation	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
Serious TEAEs	4 (20.0)	4	4 (20.0)	6
Relationship of Serious TEAEs to Trial Intervention (a), (c)				
Not Related	2 (10.0)	2	4 (20.0)	6
Related	2 (10.0)	2	0	0
Serious TEAEs Leading to Trial Intervention Discontinuation	1 (5.0)	1	0	0
TEAEs Resulting in Death	0	0	1 (5.0)	1

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.1

n = Number of participants, m = Number of Events.

Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the start of study drug administration.

(a) A participant with occurrences of TEAE in both categories (i.e., Related and Not Related) is counted once in the Related category.

(b) A participant with multiple occurrences of TEAE is counted once for the TEAE with the maximum intensity.

(c) A participant with multiple occurrences of TEAE is counted only once.

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1）SOC 及び PT 別の有害事象

1）TEAE

いずれかの投与群で 10%以上に認められた TEAE（SOC 及び PT 別）を表 2.7.4.2-2 に、すべての TEAE を表 2.7.4.9-付録-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（PT）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）。

表 2.7.4.2-2　NPB-01-19/C-01 試験におけるいずれかの投与群で 10%以上に発現した TEAE（SOC 及び PT 別）（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=20) n (%)	m	NPB-01-ME (N=20) n (%)	m
感染症および寄生虫症	6 (30.0)	6	11 (55.0)	13
尿路感染	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
皮膚および皮下組織障害	7 (35.0)	11	10 (50.0)	13
発疹	3 (15.0)	3	3 (15.0)	3
ざ瘡	-		3 (15.0)	3
皮膚乾燥	2 (10.0)	2	1 (5.0)	1
胃腸障害	5 (25.0)	8	9 (45.0)	13
下痢	2 (10.0)	2	1 (5.0)	1
悪心	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
口唇潰瘍	-		2 (10.0)	2
臨床検査	4 (20.0)	7	6 (30.0)	7
白血球数減少	2 (10.0)	2	-	
神経系障害	5 (25.0)	5	4 (20.0)	7
頭痛	3 (15.0)	3	2 (10.0)	3
自己免疫性脳炎	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
血管障害	4 (20.0)	5	4 (20.0)	4
深部静脈血栓症	3 (15.0)	3	1 (5.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	4	5 (25.0)	7
発熱	1 (5.0)	1	3 (15.0)	4
代謝および栄養障害	2 (10.0)	2	5 (25.0)	6
高血糖	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
低カリウム血症	-		2 (10.0)	2
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0)	3	4 (20.0)	4
肝胆道系障害	3 (15.0)	3	2 (10.0)	2
肝機能異常	3 (15.0)	3	1 (5.0)	1
血液およびリンパ系障害	-		3 (15.0)	3
貧血	-		2 (10.0)	2
傷害、中毒および処置合併症	3 (15.0)	5	-	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0)	2	-	

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.1
n = Number of participants, m = Number of Events.
Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the start of study drug administration.
Percentages are based on all participants in the All Safety Analysis Set Participants Who Received At Least One Dose of the Double-blind Study Drug within each column.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 27.1 was used.
A participant with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

2）Run-in AE

前治療期間中に発現したすべての run-in AE を表 2.7.4.9-付録-2 に示した。

前治療薬が投与された 69 例のうち、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。

3）追加投与後に発現した TEAE

CTD 用の追加解析で評価した、追加投与後に発現したすべての TEAE を表 2.7.4.9-付録-3 に示した。

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%）〕のみであり、NPB-01 の追加投与（NPB-01 群の被験者にとっては 2 コース目の NPB-01 投与）により特定の TEAE が増える傾向はみられなかった。

（2）因果関係別の有害事象

1）TEAE

治験薬との関連ありと判定されたすべての TEAE を表 2.7.4.2-3 に示した。

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、発現頻度は投与群間で同程度であった。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。

表 2.7.4.2-3 NPB-01-19/C-01 試験における治験薬と関連ありと判定された TEAE
（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=20) n (%)	m	NPB-01-ME (N=20) n (%)	m
Any Events	10 (50.0)	15	13 (65.0)	27
皮膚および皮下組織障害	2 (10.0)	2	6 (30.0)	8
発疹	2 (10.0)	2	2 (10.0)	2
ざ瘡	-		3 (15.0)	3
皮膚乾燥	-		1 (5.0)	1
紅斑	-		1 (5.0)	1
中毒性皮疹	-		1 (5.0)	1
胃腸障害	2 (10.0)	3	3 (15.0)	3
悪心	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
腹痛	-		1 (5.0)	1
下痢	1 (5.0)	1	-	
出血性胃潰瘍	1 (5.0)	1	-	
胃腸出血	-		1 (5.0)	1
臨床検査	2 (10.0)	2	3 (15.0)	4
白血球数減少	2 (10.0)	2	-	
血中ブドウ糖増加	-		1 (5.0)	1
血中カリウム増加	-		1 (5.0)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-		1 (5.0)	1
リンパ球数減少	-		1 (5.0)	1
感染症および寄生虫症	2 (10.0)	2	2 (10.0)	2
膀胱炎	1 (5.0)	1	-	
上咽頭炎	-		1 (5.0)	1
口腔ヘルペス	-		1 (5.0)	1
腎盂腎炎	1 (5.0)	1	-	
代謝および栄養障害	-		3 (15.0)	3
高血糖	-		2 (10.0)	2
低カリウム血症	-		1 (5.0)	1
血管障害	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
ほてり	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
潮紅	-		1 (5.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
悪寒	1 (5.0)	1	-	
発熱	-		1 (5.0)	1
肝胆道系障害	2 (10.0)	2	-	
肝機能異常	2 (10.0)	2	-	
神経系障害	1 (5.0)	1	1 (5.0)	2
頭痛	1 (5.0)	1	1 (5.0)	2
耳および迷路障害	-		1 (5.0)	1
耳鳴	-		1 (5.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	1	-	
四肢痛	1 (5.0)	1	-	
腎および尿路障害	-		1 (5.0)	1
水腎症	-		1 (5.0)	1

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.3

n = Number of participants, m = Number of Events.

Percentages are based on all participant s in the All Safety Analysis Set Participants Who Received At Least One Dose of the Double-blind Study Drug within each column.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

MedDRA dictionary version 27.1 was used.

A participant with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

2）Run-in AE

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 が認められた。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-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.3.2〕。

3）追加投与後に発現した TEAE

CTD 用の追加解析で評価した、追加投与後に発現したすべての追加投与薬との関連ありと判定された TEAE を表 2.7.4.9-付録-4 に示した。

NPB-01 の追加投与を実施した被験者において、NPB-01 の追加投与後に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%）に認められた。2 例以上に認められた TEAE は、NPB-01-ME 群の発熱〔2 例（28.6%）〕のみであり、NPB-01 の追加投与（NPB-01 群の被験者にとっては 2 コース目の NPB-01 投与）により関連ありの特定の TEAE が増える傾向はみられなかった。

（3）重症度分類別の有害事象

1）TEAE

NPB-01 群で重度の腎盂腎炎が 1 件、及び 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 群で発現した治験薬投与期間中の腎盂腎炎は重篤な 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 2.7.4.2.1.3 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 2.7.4.2.1.2 参照）〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.4、Appendix 16.2.7.1.1.1 及び Appendix 16.2.7.1.1.2〕。

2）追加投与後に発現した TEAE

CTD 用の追加解析で評価した、追加投与後に発現した重症度分類別の TEAE を表 2.7.4.9-付録-5 に示した。

NPB-01 の追加投与を実施した被験者において、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。

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡例の一覧を表 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 SAE 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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Section 15.3.3.1、Appendix 16.2.5.3 及び Appendix 16.2.7.1.4〕。

前治療期に 1 例が死亡した。死亡に至った run-in AE は自己免疫性脳炎であり、前治療薬と関連なしと判定された。

表 2.7.4.2-4　NPB-01-19/C-01 試験における死亡例の一覧

被験者番号	性別 年齢(a)	投与群	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日（Day）(b)	治験薬(c)／追加投与薬との因果関係	重症度	治験薬(c)／追加投与薬の処置	転帰
治験薬投与後の死亡例									
[redacted]	女性 9[redacted]	NPB-01-ME 群	急性心不全	2023/02/21（16）	2023/03/09（32）	関連なし／関連あり	重度	該当せず／投与中止	死亡
前治療期の死亡例									
[redacted]	女性 9[redacted]	NA	自己免疫性脳炎	2022/07/18	2022/07/18	関連なし／該当せず	重度	投与中止／該当せず	死亡

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.1、Appendix 16.2.7.1.4、Appendix 16.2.7.1.1.1、Appendix 16.2.7.1.1.2、Appendix 16.2.7.2.2.1 及び Appendix 16.2.7.2.2.2
(a) 年齢はスクリーニング時の年齢（単位：歳）を示す。
(b) 括弧内の Day は治験薬投与開始後の日数を示す。
(c) 前治療期の死亡例については、前治療薬を指す。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 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（表 2.7.4.2-1）。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定されたが、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判定された。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〔NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Section 15.3.3.1〕。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 1 件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 2.7.4.2.1.2 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との因果関係は否定されたが、死亡の転帰をたどり（2.7.4.2.1.2 参照）、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群は前治療との関連ありと判定された。

表 2.7.4.2-5　NPB-01-19/C-01 試験における重篤な有害事象の一覧

被験者番号	性別 年齢(a)	投与群	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日（Day）(b)	治験薬(c)／追加投与薬との因果関係	重症度	治験薬(c)／追加投与薬の処置	転帰
重篤な TEAE を発現した被験者									
[redacted]	女性 7[redacted]	NPB-01 群	菌血症	2022/10/19（13）	2022/11/18（43）	関連なし／関連なし	中等度	該当せず／変更せず	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	NPB-01 群	自己免疫性脳炎	2022/12/20（44）	Ongoing	関連なし／関連なし	中等度	該当せず／該当せず	軽快
[redacted]	女性 6[redacted]	NPB-01 群	出血性胃潰瘍	2022/04/26（8）	2022/06/30（73）	関連あり／関連なし	中等度	該当せず／該当せず	回復
[redacted]	男性 5[redacted]	NPB-01 群	腎盂腎炎	2023/09/29（4）	2023/10/17（22）	関連あり／関連なし	重度	投与中止／該当せず	回復
[redacted]	女性 8[redacted]	NPB-01-ME 群	真菌感染	2024/06/01（13）	2024/07/24（66）	関連なし／関連なし	中等度	該当せず／該当せず	回復
			結腸癌	2024/07/04（46）	2024/07/26（68）	関連なし／関連なし	中等度	該当せず／該当せず	回復
[redacted]	男性 1[redacted]	NPB-01-ME 群	自己免疫性脳炎	2023/05/08（62）	2023/05/30（84）	関連なし／関連なし	中等度	該当せず／該当せず	回復
[redacted]	女性 5[redacted]	NPB-01-ME 群	自己免疫性脳炎	2023/08/17（15）	2023/08/22（20）	関連なし／関連なし	中等度	該当せず／該当せず	回復
[redacted]	女性 9[redacted]	NPB-01-ME 群	ブドウ球菌性菌血症	2023/02/20（15）	2023/03/08（31）	関連なし／関連なし	中等度	該当せず／変更せず	回復
			急性心不全	2023/02/21（16）	2023/03/09（32）	関連なし／関連あり	重度	該当せず／投与中止	死亡
重篤な run-in AE を発現した被験者									
[redacted]	女性 9[redacted]	NA	自己免疫性脳炎	2022/07/18	2022/07/18	関連なし／該当せず	重度	投与中止／該当せず	死亡
			高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	2022/07/18	2022/07/18	関連あり／該当せず	中等度	投与中止／該当せず	未回復

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.7、Appendix 16.2.7.1.3.1、Appendix 16.2.7.1.3.2、Appendix 16.2.7.2.2.1 及び Appendix 16.2.7.2.2.2

(a) 年齢はスクリーニング時の年齢（単位：歳）を示す。

(b) 括弧内の Day は治験薬投与開始後の日数を示す。

(c) 前治療期の死亡例については、前治療薬を指す。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（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%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、NPB-01 群では腎盂腎炎、NPB-01-ME 群では潮紅であった。NPB-01 群で認められた腎盂腎炎は、重篤な TEAE であり、転帰は回復であった。NPB-01-ME 群で認められた潮紅の転帰は回復であった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.6 及び Appendix 16.2.7.1.2〕。

また、NPB-01-ME 群の 1 例に NPB-01 の追加投与薬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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.2.7.1.2〕。

（2）発現時期別の有害事象

発現時期別の TEAE は、1～7 日目（治験薬投与開始日を 1 日目とする）で NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で 7 例（35.0%）及び 12 例（60.0%）、8～14 日目で 10 例（50.0%）及び 13 例（65.0%）、15～21 日目で 4 例（20.0%）及び 9 例（47.4%）、22～28 日目で 4 例（20.0%）及び 5 例（31.3%）、29～42 日目で 5 例（25.0%）及び 5 例（33.3%）、43～56 日目で 7 例（36.8%）及び 5 例（33.3%）、57～70 日目で 4 例（21.1%）及び 4 例（26.7%）、71 日目以降で 4 例（21.1%）及び 3 例（21.4%）に認められた。全体を通して、いずれの時期においても、TEAE の発現頻度は NPB-01 群よりも NPB-01-ME 群のほうが高い、又は同程度であった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.8〕。

（3）治験薬の投与速度別の有害事象

本解析に使用した投与速度は、治験薬投与期間中の 5 日間に用いられた投与速度のうち、最も速いものとした。

治験薬の投与速度が 0.03 mL/kg/min 以下で TEAE を発現した被験者は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で各 3 例（100%）、0.03 超～0.06 mL/kg/min 以下で各 15 例（88.2%及び 93.8%）、0.06 mL/kg/min 超では NPB-01-ME 群で 1 例（100%）、NPB-01 群には 0.06 mL/kg/min 超で治験薬を投与された被験者はいなかった。いずれのカテゴリーにおいても TEAE を発現した被験者の割合は NPB-01 群と NPB-01-ME 群とで差はなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.9〕。

（4）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とその定義を表 2.7.4.2-6 に示す。NPB-01-19/C-01 試験では、表 2.7.4.2-6 に示す各安全性検討事項に関連する事象を評価した。

表 2.7.4.2-6　献血グロベニン-I 静注用（NPB-01）の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に関連する有害事象

安全性検討事項	定義
ショック、アナフィラキシー	MedDRA SMQ：アナフィラキシー反応（狭域）に該当する PT MedDRA SMQ：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
血栓塞栓症	MedDRA SMQ：動脈の塞栓および血栓（狭域）に該当する PT MedDRA SMQ：静脈の塞栓および血栓（狭域）に該当する PT MedDRA SMQ：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
心不全	MedDRA SMQ：心不全（狭域）に該当する PT
血小板減少	MedDRA SMQ：造血障害による血小板減少症（狭域）に該当する PT
急性腎不全	MedDRA SMQ：急性腎不全（狭域）に該当する PT
肝機能障害、黄疸	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
無菌性髄膜炎	MedDRA PT: 無菌性髄膜炎
肺水腫	MedDRA PT: 急性肺水腫 MedDRA PT: 非心原性肺水腫 MedDRA PT: 肺水腫
原材料に由来する感染症の伝播	MedDRA PT: 製品を介する感染因子の伝播

Source: NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1.9（SAP）

「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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.10.2〕。

「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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.10.3〕。急性心不全は NPB-01 の追加投与後に認められた（表 2.7.4.9-付録-3）。

「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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.10.5〕。

「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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.10.6〕。

「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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.10.1、Table 15.3.1.2.10.4、Table 15.3.1.2.10.7、Table 15.3.1.2.10.8 及び Table 15.3.1.2.10.9）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

SOC 及び PT 別の有害事象は、2.7.4.2.1.1（1）項に示した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例及びその他の重篤な有害事象の個別報告は NPB-01-19/C-01 CSR（5.3.5.1-1）Section 15.3.3.1 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

NPB-01-19/C-01 試験における臨床検査の結果の概要を示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

血液学的検査パラメータのベースラインからの変化の平均値について、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群ともに臨床的に問題となる所見は認められなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.2.1.1〕。

血液学的検査関連の TEAE として、白血球数減少〔NPB-01 群 2 例（10.0%）〕、リンパ球数減少及び白血球数増加〔各群 1 例（5.0%）〕並びに好中球数増加〔NPB-01 群 1 例（5.0%）〕が認められたが、いずれも軽度かつ非重篤であった〔Table 15.3.1.2.1、Appendix 16.2.7.1.1.1 及び Appendix 16.2.7.1.1.2〕。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

血清生化学的検査パラメータのベースラインからの変化の平均値について、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群ともに臨床的に問題となる所見はみられなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.2.1.2〕。

血液生化学検査関連の TEAE として、肝酵素上昇〔各群 1 例（5.0%）〕、血中ブドウ糖増加、血中カリウム増加、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%）〕が認められたが、いずれも軽度～中等度かつ非重篤であった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.1 Appendix 16.2.7.1.1.1 及び Appendix 16.2.7.1.1.2〕。

2.7.4.3.3 尿検査

尿検査パラメータのベースラインからの変化について、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群ともに臨床的に問題となる所見はみられなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.2.2〕。

尿検査関連の TEAE は認められなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.1〕。

2.7.4.3.4 その他の臨床検査

血清 IgG 及び自己抗体について、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群ともに臨床的に問題となる所見はみられなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.2.8.1.3 及び Appendix 16.2.8.1.5.1～16.2.8.1.5.4.〕

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

いずれのバイタルサインにおいても、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.3.1〕。

バイタルサイン関連の TEAE として、NPB-01 群の 1 例（5%）に血圧低下が認められたが、軽度かつ非重篤であった〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.2.7.1.1.1 及び Appendix 16.2.7.1.1.2〕。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 NPB-01-19/C-01 試験における部分集団解析

NPB-01-19/C-01 試験における TEAE の部分集団解析結果の概要を表 2.7.4.5-1 に示す。

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。

表 2.7.4.5-1　NPB-01-19/C-01 試験における各部分集団別のすべての TEAE の発現頻度
（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）

	NPB-01		NPB-01-ME	
Category	N	n (%)	N	n (%)
性別				
男性	8	8 (100.0)	9	8 (88.9)
女性	12	10 (83.3)	11	11 (100)
年齢(a)				
65 歳未満	13	12 (92.3)	15	14 (93.3)
65 歳以上	7	6 (85.7)	5	5 (100)
ベースラインの CASE スコア				
5～9	14	12 (85.7)	14	13 (92.9)
10～16	5	5 (100)	5	5 (100)
17～22	1	1 (100)	1	1 (100)
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				
あり	6	6 (100)	9	8 (88.9)
なし	14	12 (85.7)	11	11 (100)
自己抗体の陽性／陰性				
陽性	9	8 (88.9)	10	10 (100)
陰性	11	10 (90.9)	10	9 (90.0)
細胞表面抗原に対する自己抗体の陽性／陰性				
陽性	7	6 (85.7)	3	3 (100)
陰性	13	12 (92.3)	17	16 (94.1)
細胞表面抗原（LGI1）に対する自己抗体の陽性／陰性				
陽性	4	4 (100)	0	0
陰性	16	14 (87.5)	20	19 (95.0)
細胞表面抗原（MOG）に対する自己抗体の陽性／陰性				
陽性	3	2 (66.7)	2	2 (100)
陰性	17	16 (94.1)	18	17 (94.4)
自己抗体（TPO）の陽性／陰性				
陽性	4	4 (100)	7	7 (100)
陰性	16	14 (87.5)	13	12 (92.3)
治験終了時の診断				
Definite 自己免疫性脳炎（辺縁系脳炎：抗体陽性）	4	1 (25.0)	0	0
Definite 自己免疫性脳炎（辺縁系脳炎：抗体陰性）	9	8 (88.9)	9	9 (100)
Definite 自己免疫性脳炎（特定の疾患）	2	2 (100)	2	2 (100)
Probable 自己免疫性脳炎（自己抗体陰性）	0	0	5	5 (100)

Source: NPB-01-19/C-01 CSR Table 15.3.1.4
n = Number of participants.
Percentages are based on all participants in the All Safety Analysis Set Participants Who Received At Least One Dose of the Double-blind Study Drug within each column.
The subgroups with small sample sizes were not included.
(a) The values obtained at the time of informed consent is used.

2.7.4.5.1.2 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。

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〔NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Appendix 16.2.7.1.1.1 及び Appendix 16.2.7.1.1.2〕。

「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 投与後にみられた有害事象と IVIG 投与との因果関係については不明又は記載がなかった。（詳細は 2.7.4.6.2.3 参照）。

2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6 公表文献等に基づく自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 療法に関する安全性情報の調査

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、同試験の 15 歳以上であったが、小児の自己免疫性脳炎患者に TAK-961 が使用される可能性もある（2.7.4.5.1.2）。

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。

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

2.7.4.6.1.1 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（表 2.7.3.8-付録-1）。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。

2.7.4.6.1.2 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。

2.7.4.6.2 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

2.7.4.6.2.1 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（2.7.4.6）。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。調査方法の詳細は 2.7.3.4.1.1 及び 2.7.3.4.2.1（1）参照。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）確認された（表 2.7.3.8-付録-1 及び表 2.7.3.8-付録-2）。このうち、安全性に関する情報が含まれていた試験 3 報、症例報告 1 報（1 例）について以下に示す。

（1）臨床試験／臨床研究

1）前向き研究：IVIG 単独療法

Lee et al., 2022

初発の可能性と診断された 12 歳以上の自己免疫性脳炎患者に対する IVIG 単独療法の有効性及び安全性を評価する単施設、単群、非盲検試験が韓国で実施された。被験者はスクリーニング後、5 日間 10% IVIG（0.4 g/kg/日）を投与した。安全性評価項目は有害事象、バイタルサイン及び臨床検査であった。有害事象は Day 1～8、Day 15 及び Day 29（投与開始日を Day 1 とする）に収集した。有害事象は治験責任医師又は治験分担医師により、事前に定義されたカテゴリー〔関連あり（明らかに関連あり definitely、おそらく関連あり probably、関連があるかもしれない possibly、おそらく関連なし unlikely、分類不能 unassessable/unclassifiable）、又は関連なし not related〕に分類された。

合計 24 例の患者をスクリーニングし、23 例が IVIG を投与された。なお、23 例中 6 例は登録前にステロイドパルス療法を受けていた。登録前のステロイドパルス療法の有無ごとの結果は報告されておらず、以下は試験全体の結果を記載した。

合計 36 件の有害事象が報告されたが、そのうち、IVIG との関連ありと判定された有害事象は 5 件（注入中の戦慄 2 件、注入中の胸部不快感 2 件及び注入している間の複視 1 件）であり、いずれも重症度は軽度であり、非重篤であった。IVIG と関連のない 31 件の事象のうち、1 例が後天性血友病を発現し、出血傾向による脳内出血により死亡した。他の 1 例は IVIG 開始前に深部静脈血栓症を発現し、IVIG 使用中に診断された（IVIG と関連なしと判定された）。その他、重度の有害事象は認められなかった。血液検査では、Day 8、Day 15 及び Day 29 に IVIG 投与に関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

2）後ろ向き研究：IVIG 単独療法並びにステロイドパルス療法と IVIG 療法併用

Cai et al., 2022

2014 年 7 月～2020 年 7 月に自己免疫性脳炎と診断され、初回治療として第一選択の免疫療法を受けた、神経細胞表面抗原抗体をもつ definite の自己免疫性脳炎患者を対象

とした後ろ向き研究であり、免疫療法の内訳は、IVIG 単独療法が 11 例、ステロイドパルス単独療法が 11 例、及びステロイドパルス療法と IVIG 療法併用が 56 例であった。

副作用は、ステロイドパルス単独療法で 1 例、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用で 4 例に認められ、IVIG 単独療法では認められず、副作用の発現頻度に治療間で差は認められなかった。

Wang et al., 2021

2011 年～2020 年に抗 NMDAR 脳炎と診断され、第一選択の免疫療法を受けた中国の 3 つの病院の入院患者を対象とした後ろ向き研究であり、免疫療法の内訳は、IVIG 単独療法が 84 例、ステロイドパルス単独療法が 34 例、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用が 160 例であった。ステロイドパルス単独療法の患者は例数が限られることから、統計学的比較から除外した。

感染性合併症の発現頻度は、IVIG 単独療法で 39.29%、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用で 64.38%と、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用で有意に高かった。発現頻度の高い感染症は、肺炎（IVIG 単独療法で 34.52%、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用で 58.13%、以下同順）、尿路感染症（13.10%及び 18.13%）及び敗血症（1.19%及び 1.25%）であった。非感染性合併症の発現頻度は、IVIG 単独療法で 61.90%、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用で 76.25%と、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用で有意に高かった。治療間で統計学的な有意差が認められた合併症は、深部静脈血栓症／肺塞栓（IVIG 単独療法で 1.19%、ステロイドパルス療法と IVIG 療法併用で 8.75%、以下同順）、ストレス性胃潰瘍（4.76%及び 15.63%）、電解質異常（14.29%及び 32.50%）及び肝機能異常（10.71%及び 21.88%）であった。

（2）国内の症例報告

Ito et al., 2005

11 歳の男児が高熱、反復性発作、意識障害のため入院した。脳炎／脳症と診断され、初回治療として、IVIG 250 mg/kg/日、ステロイドパルス 25 mg/kg/日（いずれも Day 1～3）、グリセロール、アシクロビル、ミダゾラムなどを投与した。Day 12 に再び IVIG （400 mg/kg/日、5 日間）を投与した。入院 12 日目に肝機能障害が認められたが、IVIG は継続、併用薬であるチアミラールナトリウムをフェノバルビタールに変更し治療を継続した（肝機能障害の転帰については報告されていない）。その後、脳炎後てんかん、運動亢進等の後遺症が残ったものの、一般的な中学校に通えるまでには回復した。血液及び髄液検査では、Day 10 に Gluε2 抗体が陽性であり、Day 80 には陰性化していた。

2.7.4.6.2.2 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。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、安全性に関する情報が含まれていたもの（9 報中 3 報、いずれも臨床試験又は臨床研究）、及び国内症例報告（2.7.4.6.1.1）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（51 報中 3 報、3 例）について、以下に示した。

（1）抗 NMDAR 抗体

Nosadini et al., 2021（臨床試験／臨床研究）

抗 NMDAR 脳炎患者 1,550 例を含む後ろ向き研究のメタアナリシスであり、調査期間全体を通じて、免疫療法（IVIG 療法のみのデータはなし。IVIG は第一免疫療法実施例のうち 66.4%に実施されていた）は忍容性に優れており、治療に関連する重度の有害事象が報告されたのはわずか 3%のみであった。これらは ICU の寝たきりの患者に多く発生する傾向があった。ただし、有害事象に関する報告は不足していた可能性がある。

Tang et al., 2025（臨床試験／臨床研究）

2019 年 1 月～2024 年 12 月に IVIG 療法又はプロテイン A 免疫吸着療法を実施された重症の抗 NMDAR 脳炎患者を対象に、両療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした単施設後ろ向き研究であり、患者の内訳は IVIG 単独療法が 30 例、プロテイン A 免疫吸着療法が 23 例であった。全例ステロイドパルス療法を併用していた。

IVIG 群の 3/30 例（10%）にアレルギー反応が認められ、IVIG 療法と関連ありと判断された。プロテイン A 免疫吸着療法の有害事象の発現頻度は 17.4%（20/126 セッション）であった。プロテイン A 免疫吸着療法では、一過性低血圧が 20/126 セッション（15.8%）で認められ、輸液及び昇圧剤処置を要した。いずれの群においても重篤な有害事象及び治療に関連した死亡は認められなかった。

Miyauchi et al., 2016（症例報告）

11 歳の男児が高熱及び精神症状（錯乱、興奮、異常行動）の発現により来院した。血清及び髄液検査で抗 NMDAR 抗体陽性であったことから、抗 NMDA 受容体脳炎と診断された。初回治療として、ステロイドパルス 1000 mg/day（3 日間、3 サイクル、Day 5～Day 26）、IVIG 0.4 g/kg を 5 日間（Day 13～Day 17）投与したが、効果が認められなかった。症状が悪化し、血漿交換を開始したが、2 回目の血漿交換中にショック状態（低血圧及び徐脈）となったため中止した。その後、リツキシマブとシクロホスファミド投与後に症状が改善した。Day 252 に退院し、日常生活可能なレベルまで回復した。

（2）抗 Gluε2 抗体

Ito et al., 2005（症例報告）

2.7.4.6.2.1（2）参照

（3）抗 LGI1 抗体／抗 Caspr2 抗体

Dubey et al., 2020（臨床試験／臨床研究）

自己免疫性脳炎を含む自己免疫性てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験（前向き試験）では、抗 LGI1 抗体陽性患者の有害事象の発現頻度は、IVIG 群で 13%（1/8 例）、プラセボ群で 17%（1/6 例）であった。なお抗 Caspr2 抗体陽性患者は IVIG 群にいなかったため比較できなかった。抗 LGI1 抗体陽性のプラセボ群の 1 例は神経状態の悪化進行のため、治験を中止した。そのほか、有害事象として重篤な外傷を伴わない転倒が抗 LGI1 陽性の IVIG 群及び抗 Caspr2 陽性のプラセボ群でそれぞれ 1 例に認められ、これらは顔面上肢ジストニア発作に起因するものと考えられた。盲検 Phase では、これら以外に IVIG に関連した有害事象は認められなかった。Open Phase（盲検 Phase でプラセボ群に組み入れられ被験者に IVIG 療法を実施）では、IVIG に関連すると考えられる軽度から中等度の頭痛が 1 例認められた。そのほか、1 例に全身性の発疹が認められたが、レベチラセタムによるものと判断された。

自己免疫性てんかん患者において、IVIG 投与は抗てんかん薬で頻繁にみられる副作用と比較して良好な安全性プロファイルを示した。

（4）抗 $GABA_AR$ 抗体

深見 他. 2017（症例報告）

78 歳の女性で、亜急性に進行する意識障害で入院となった。ステロイドパルス療法により一旦改善が認められたため、退院した。その後、難治性てんかん重積状態で再入院となった。抗てんかん薬、ステロイドパルス、血漿交換及び IVIG 療法（400 mg/kg/day 5 日間）を実施した。血流感染から一時敗血症性ショックとなったが、抗菌薬投与により徐々に改善した。シクロフォスファミドパルス療法を実施し、皮質、白質病変の改善が認められ、見当識障害も改善した。後日、発症時の血清検査の結果、抗 $GABA_AR$ 抗体陽性脳炎と診断された。

2.7.4.6.2.3 小児患者に対する IVIG の安全性（文献調査）

TAK-961 は、市販後、小児患者にも投与される可能性がある（2.7.4.5.1.2）。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安全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 療法の安全性成績等が含まれる文献を調査した。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、安全性に関する情報が含まれていたもの（8 報中 2 報、2 例）、及び国内症例報告（2.7.4.6.1.1）のうち、小児患者における安全性に関する情報が含まれていたもの（51 報中 2 報、2 例）について以下に示した。

また、NPB-01-19/C-01 試験は 1[redacted] 歳の患者が 1 例組み入れられており、本被験者の安全性情報は 2.7.4.5.1.2 に示した。

Ergul et al., 2018（症例報告）

14 ヵ月男児で、意識障害、強直間代性けいれん、心不全を呈して救急受診した。心筋炎と脳症が疑われ、初期治療として IVIG 1 g/kg 2 日間が投与された。検査により橋本脳症と診断された。凝固系検査により、重症の先天性血友病 A と診断された。FVIII 補充療法が開始されたが、治療開始 1 ヵ月後に FVIII インヒビターが出現し、活性化プロトロンビン複合体によるバイパス療法が導入された。患者は人工呼吸管理を経て心機能・意識状態ともに回復し、神経学的後遺症は認められなかった。抗甲状腺抗体価も治療後に低下し、脳波所見も正常化した。

Ito et al., 2005（症例報告）

2.7.4.6.2.1（2）参照。

Li et al., 2018（症例報告）

11 歳の女児で、抗 NMDAR 脳炎と診断された。初期治療として、IVIG（1 g/kg/日 2 日間）並びにメチルプレドニゾロンが投与され、その後プレドニゾンが経口投与された。高熱、意識及びコミュニケーションの改善が認められたが、肝障害が発現し、その後薬剤性発疹も認められた。発疹と関連ありと考えられた薬剤はすべて投与中止とし、抗アレルギー薬が投与された。その後、IVIG（1 g/kg）が再投与され、肝保護剤も投与された。発疹は徐々に回復した。その後、腸管不全又は多臓器不全を併発し、約 3 ヵ月後に死亡した。

Miyauchi et al., 2016（症例報告）

2.7.4.6.2.2（1）参照。

2.7.4.6.3 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。

2.7.4.7 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。

2.7.4.8 参考文献

Cai, M.T., Lai, Q.L., Zheng, Y., Fang, G.L., Shen, C.H., Xu, Y.F. et al. 2022. First-line immunotherapy of neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis: Assessment of therapeutic effectiveness and cost-efficiency. *Mult Scler Relat Disord,* 66, 104071. doi:10.1016/j.msard.2022.104071.（添付あり）

Dubey, D., Britton, J., McKeon, A., Gadoth, A., Zekeridou, A., Lopez Chiriboga, S.A., et al. 2020. Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy. *Ann Neurol,* 87(2), 313-23. doi: 10.1002/ana.25655.（添付あり）

Ergul, A.B., Altuner Torun, Y., Altug, U., Mutlu, F.T., Celik, S.F. and Guven, A.S. 2018. Congenital hemophilia A presenting with Hashimoto's encephalopathy and myocarditis: The first reported case. *J Pediatr Hematol Oncol,* 40(7), e435–e438. doi: 10.1097/MPH.0000000000001045.（添付あり）

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）

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）

Li, R., Jiang, L., Li, X.J., Hong, S.Q., Zhong, M. and Hu, Y. 2018. Analysis and discussion of the rare complication of autoimmune encephalitis: Two case reports. *Medicine (Baltimore),* 97(27), e11202. doi:10.1097/MD.0000000000011202.（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）

Nosadini, M., Eyre, M., Molteni, E., Thomas, T., Irani, S.R., Dalmau, J., et al. 2021. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 78(11), 1333-44. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3188.（添付あり）

Tang, X., Liu, Y., Zhou, G., Tu, E., Yu, C., Xiong, M., et al. 2025. Comparative efficacy of intravenous immunoglobulin and protein A immunoadsorption in severe anti-NMDAR encephalitis. *Front Immunol*, 16, 1602047. doi:10.3389/fimmu.2025.1602047.（添付あり）

Wang, J., Lin, J., Wang, M., Meng, Z., Zhou, D. and Li, J. 2021. High dose steroids as first-line treatment increased the risk of in-hospital infections in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Front Immunol,* 12, 774664. doi:10.3389/fimmu.2021.774664.（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）

2.7.4.9 付録

表 2.7.4.9-付録-1 NPB-01-19/C-01 試験におけるすべての TEAE
（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=20) n (%)	m	NPB-01-ME (N=20) n (%)	m
Any Events	18 (90.0)	66	19 (95.0)	84
感染症および寄生虫症	6 (30.0)	6	11 (55.0)	13
尿路感染	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
COVID-19	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
膀胱炎	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
上咽頭炎	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
急性副鼻腔炎	-		1 (5.0)	1
菌血症	1 (5.0)	1	-	
体部白癬	-		1 (5.0)	1
真菌感染	-		1 (5.0)	1
ヘリコバクター感染	-		1 (5.0)	1
口腔ヘルペス	-		1 (5.0)	1
歯周炎	-		1 (5.0)	1
誤嚥性肺炎	-		1 (5.0)	1
腎盂腎炎	1 (5.0)	1	-	
ブドウ球菌性菌血症	-		1 (5.0)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (35.0)	11	10 (50.0)	13
発疹	3 (15.0)	3	3 (15.0)	3
ざ瘡	-		3 (15.0)	3
皮膚乾燥	2 (10.0)	2	1 (5.0)	1
褥瘡性潰瘍	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
皮脂欠乏症	1 (5.0)	1	-	
接触皮膚炎	-		1 (5.0)	1
おむつ皮膚炎	1 (5.0)	1	-	
薬疹	-		1 (5.0)	1
湿疹	1 (5.0)	1	-	
紅斑	-		1 (5.0)	1
汗疹	-		1 (5.0)	1
うっ滞性皮膚炎	1 (5.0)	1	-	
中毒性皮疹	-		1 (5.0)	1
蕁麻疹	1 (5.0)	1	-	
胃腸障害	5 (25.0)	8	9 (45.0)	13
下痢	2 (10.0)	2	1 (5.0)	1
悪心	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
便秘	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
口唇潰瘍	-		2 (10.0)	2
嘔吐	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
腹痛	-		1 (5.0)	1
肛門紅斑	-		1 (5.0)	1
バレット食道	1 (5.0)	1	-	
慢性胃炎	1 (5.0)	1	-	
軟便	-		1 (5.0)	1
出血性胃潰瘍	1 (5.0)	1	-	
胃腸出血	-		1 (5.0)	1
口腔粘膜びらん	-		1 (5.0)	1
歯の脱落	-		1 (5.0)	1
臨床検査	4 (20.0)	7	6 (30.0)	7
肝酵素上昇	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
リンパ球数減少	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
白血球数減少	2 (10.0)	2	-	
白血球数増加	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
血中ブドウ糖増加	-		1 (5.0)	1

表 2.7.4.9-付録-1 NPB-01-19/C-01 試験におけるすべての TEAE
（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=20) n (%)	m	NPB-01-ME (N=20) n (%)	m
血中カリウム増加	-		1 (5.0)	1
血圧低下	1 (5.0)	1	-	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-		1 (5.0)	1
肝機能検査値上昇	-		1 (5.0)	1
好中球数増加	1 (5.0)		-	
神経系障害	5 (25.0)	5	4 (20.0)	7
頭痛	3 (15.0)	3	2 (10.0)	3
自己免疫性脳炎	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
ジスキネジア	-		1 (5.0)	1
ラクナ梗塞	1 (5.0)	1	-	
末梢性ニューロパチー	-		1 (5.0)	1
血管障害	4 (20.0)	5	4 (20.0)	4
深部静脈血栓症	3 (15.0)	3	1 (5.0)	1
ほてり	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
血管痛	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
潮紅	-		1 (5.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	4	5 (25.0)	7
発熱	1 (5.0)	1	3 (15.0)	4
注入部位溢出	1 (5.0)	2	1 (5.0)	1
悪寒	1 (5.0)	1	-	
注射部位疼痛	-		1 (5.0)	1
穿刺部位そう痒感	-		1 (5.0)	1
代謝および栄養障害	2 (10.0)	2	5 (25.0)	6
高血糖	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
低カリウム血症	-		2 (10.0)	2
食欲減退	1 (5.0)	1	-	
高ナトリウム血症	-		1 (5.0)	1
低ナトリウム血症	-		1 (5.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0)	3	4 (20.0)	4
筋肉痛	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
関節周囲炎	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
関節痛	-		1 (5.0)	1
軟骨石灰化症	-		1 (5.0)	1
四肢痛	1 (5.0)	1	-	
肝胆道系障害	3 (15.0)	3	2 (10.0)	2
肝機能異常	3 (15.0)	3	1 (5.0)	1
薬物性肝障害	-		1 (5.0)	1
血液およびリンパ系障害	-		3 (15.0)	3
貧血	-		2 (10.0)	2
血球減少症	-		1 (5.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (15.0)	5	-	
挫傷	1 (5.0)	1	-	
転倒	1 (5.0)	1	-	
関節脱臼	1 (5.0)	1	-	
皮下血腫	1 (5.0)	1	-	
尿道損傷	1 (5.0)	1	-	
心臓障害	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
徐脈	1 (5.0)	1	-	
心不全	-		1 (5.0)	1
急性心不全	-		1 (5.0)	1

表 2.7.4.9-付録-1 NPB-01-19/C-01 試験におけるすべての TEAE
（治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=20) n (%)	m	NPB-01-ME (N=20) n (%)	m
腎および尿路障害	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
水腎症	-		1 (5.0)	1
腎機能障害	1 (5.0)		-	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0)	2	-	
鼻出血	1 (5.0)	1	-	
口腔咽頭痛	1 (5.0)	1	-	
耳および迷路障害	-		1 (5.0)	1
耳鳴	-		1 (5.0)	1
眼障害	1 (5.0)	1	-	
眼精疲労	1 (5.0)	1	-	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-		1 (5.0)	1
結腸癌	-		1 (5.0)	1
精神障害	1 (5.0)	1	-	
不眠症	1 (5.0)	1	-	
生殖系および乳房障害	1 (5.0)	1	-	
月経困難症	1 (5.0)	1	-	

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.2.1

n = Number of participants, m = Number of Events.

Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the start of study drug administration.

Percentages are based on all participants in the All Safety Analysis Set Participants Who Received At Least One Dose of the Double-blind Study Drug within each column.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

MedDRA dictionary version 27.1 was used.

A participant with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

表 2.7.4.9-付録-2　NPB-01-19/C-01 試験における前治療期間中に発現したすべての run-in AE
（安全性評価対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall (N=69) n (%)
Any Events	43 (62.3)
臨床検査	13 (18.8)
血中ブドウ糖増加	6 (8.7)
白血球数増加	4 (5.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)
血中免疫グロブリンG減少	1 (1.4)
フィブリンDダイマー増加	1 (1.4)
尿中蛋白陽性	1 (1.4)
胃腸障害	12 (17.4)
便秘	5 (7.2)
下痢	2 (2.9)
嘔吐	2 (2.9)
上腹部痛	1 (1.4)
胃腸障害	1 (1.4)
悪心	1 (1.4)
代謝および栄養障害	12 (17.4)
高血糖	11 (15.9)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1 (1.4)
低カリウム血症	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	7 (10.1)
ざ瘡	1 (1.4)
褥瘡性潰瘍	1 (1.4)
薬疹	1 (1.4)
湿疹	1 (1.4)
過角化	1 (1.4)
そう痒症	1 (1.4)
発疹	1 (1.4)
肝胆道系障害	4 (5.8)
肝機能異常	2 (2.9)
薬物性肝障害	1 (1.4)
肝障害	1 (1.4)
内分泌障害	3 (4.3)
クッシング症候群	1 (1.4)
クッシング様症状	1 (1.4)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	3 (4.3)
カンジダ感染	1 (1.4)
細菌性髄膜炎	1 (1.4)
鼻炎	1 (1.4)
眼障害	2 (2.9)
眼痛	1 (1.4)
強膜炎	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.9)
注入部位溢出	1 (1.4)
末梢性浮腫	1 (1.4)
神経系障害	2 (2.9)
自己免疫性脳炎	1 (1.4)
頭痛	1 (1.4)
精神障害	2 (2.9)
譫妄	1 (1.4)
不眠症	1 (1.4)

表 2.7.4.9-付録-2 NPB-01-19/C-01 試験における前治療期間中に発現したすべての run-in AE（安全性評価対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Overall (N=69)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.9)
鼻出血	1 (1.4)
口腔咽頭痛	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)
徐脈	1 (1.4)
免疫系障害	1 (1.4)
造影剤アレルギー	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)
筋肉痛	1 (1.4)
血管障害	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)

Source: NPB-01-19/C-01 CSR (5.3.5.1-1) Table 15.3.1.3.1

n = Number of participants.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

Run-in AEs are adverse events whose date of onset occurs during the pre-treatment period, including the days of run-in study drug administration.

MedDRA dictionary version 27.1 was used.

A participant with multiple occurrences of run-in AE within a SOC is counted only once in that SOC

A participant with multiple occurrences of run-in AE within a PT is counted only once in that PT.

表 2.7.4.9-付録-3　NPB-01-19/C-01 試験における追加投与後に発現したすべての TEAE
（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=7) n (%)	m	NPB-01-ME (N=7) n (%)	m
Any Events	5 (71.4)	16	7 (100)	25
皮膚および皮下組織障害	4 (57.1)	5	3 (42.9)	3
発疹	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
皮脂欠乏症	1 (14.3)	1	-	
接触皮膚炎	-		1 (14.3)	1
皮膚乾燥	1 (14.3)	1	-	
うっ滞性皮膚炎	1 (14.3)	1	-	
中毒性皮疹	-		1 (14.3)	1
蕁麻疹	1 (14.3)	1	-	
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	1	4 (57.1)	4
尿路感染	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
体部白癬	-		1 (14.3)	1
ヘリコバクター感染	-		1 (14.3)	1
歯周炎	-		1 (14.3)	1
神経系障害	2 (28.6)	2	2 (28.6)	2
頭痛	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
ジスキネジア	-		1 (14.3)	1
ラクナ梗塞	1 (14.3)	1	-	
胃腸障害	1 (14.3)	1	2 (28.6)	3
便秘	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
口唇潰瘍	-		1 (14.3)	1
口腔粘膜びらん	-		1 (14.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	-		3 (42.9)	4
発熱	-		2 (28.6)	3
注入部位溢出	-		1 (14.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	1	2 (28.6)	2
筋肉痛	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
関節周囲炎	-		1 (14.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (28.6)	3	-	
挫傷	1 (14.3)	1	-	
転倒	1 (14.3)	1	-	
関節脱臼	1 (14.3)	1	-	
臨床検査	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
肝酵素上昇	1 (14.3)	1	-	
白血球数増加	-		1 (14.3)	1
代謝および栄養障害	-		2 (28.6)	2
高ナトリウム血症	-		1 (14.3)	1
低カリウム血症	-		1 (14.3)	1
血液およびリンパ系障害	-		1 (14.3)	1
血球減少症	-		1 (14.3)	1
心臓障害	-		1 (14.3)	1
急性心不全	-		1 (14.3)	1
眼障害	1 (14.3)	1	-	
眼精疲労	1 (14.3)	1	-	
肝胆道系障害	-		1 (14.3)	1
肝機能異常	-		1 (14.3)	1
腎および尿路障害	-		1 (14.3)	1
水腎症	-		1 (14.3)	1

表 2.7.4.9-付録-3　NPB-01-19/C-01 試験における追加投与後に発現したすべての TEAE
（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=7) n (%)	m	NPB-01-ME (N=7) n (%)	m
血管障害	1 (14.3)	1	-	
深部静脈血栓症	1 (14.3)	1	-	

Source: NPB-01-19/C-01 追加解析 (5.3.5.3-1) Table 2.1

Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the start of study drug administration.

Treatment-emergent adverse events that occurred after additional dosing were summarized in this table.

Percentages are based on All Safety Analysis Set Participants Who Received At Least One Dose of the Double-blind Study Drug and Received Additional Dosing within each column.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

MedDRA dictionary version 27.1 was used.

A participant with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

表 2.7.4.9-付録-4　NPB-01-19/C-01 試験における追加投与後に発現した追加投与薬と関連ありと判定された TEAE

（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NPB-01 (N=7) n (%)	m	NPB-01-ME (N=7) n (%)	m
Any Events	2 (28.6)	2	4 (57.1)	8
一般・全身障害および投与部位の状態	-		2 (28.6)	3
発熱	-		2 (28.6)	3
神経系障害	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
頭痛	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
発疹	1 (14.3)	1	-	
中毒性皮疹	-		1 (14.3)	1
心臓障害	-		1 (14.3)	1
急性心不全	-		1 (14.3)	1
代謝および栄養障害	-		1 (14.3)	1
低カリウム血症	-		1 (14.3)	1
腎および尿路障害	-		1 (14.3)	1
水腎症	-		1 (14.3)	1

Source: NPB-01-19/C-01 追加解析 (5.3.5.3-1) Table 2.2

n = Number of subjects, m = Number of Events.

Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the start of study drug administration.

Treatment-emergent adverse events that occurred after additional dosing were summarized in this table.

TEAEs assessed as "related" to the additional dosing were included.

Percentages are based on All Safety Analysis Set Participants Who Received At Least One Dose of the Double-blind Study Drug and Received Additional Dosing within each column.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

MedDRA dictionary version 27.1 was used.

A participant with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

表 2.7.4.9-付録-5　NPB-01-19/C-01 試験における追加投与後に発現した重症度分類別の TEAE（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Severity	NPB-01 (N=7) n (%)	NPB-01-ME (N=7) n (%)
Any Events	Overall	5 (71.4)	7 (100)
	Mild	-	-
	Moderate	5 (71.4)	6 (85.7)
	Severe	-	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	Overall	4 (57.1)	3 (42.9)
	Mild	1 (14.3)	-
	Moderate	3 (42.9)	3 (42.9)
	Severe	-	-
発疹	Overall	1 (14.3)	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	1 (14.3)
	Severe	-	-
皮脂欠乏症	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
接触皮膚炎	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
皮膚乾燥	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
うっ滞性皮膚炎	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	1 (14.3)	-
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
中毒性皮疹	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
蕁麻疹	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
感染症および寄生虫症	Overall	1 (14.3)	4 (57.1)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	1 (14.3)	3 (42.9)
	Severe	-	-
尿路感染	Overall	1 (14.3)	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	1 (14.3)
	Severe	-	-
体部白癬	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
ヘリコバクター感染	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	-
	Severe	-	-

表 2.7.4.9-付録-5 NPB-01-19/C-01 試験における追加投与後に発現した重症度分類別の TEAE（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Severity	NPB-01 (N=7) n (%)	NPB-01-ME (N=7) n (%)
歯周炎	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
神経系障害	Overall	2 (28.6)	2 (28.6)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	2 (28.6)	1 (14.3)
	Severe	-	-
頭痛	Overall	1 (14.3)	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	1 (14.3)
	Severe	-	-
ジスキネジア	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
ラクナ梗塞	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
胃腸障害	Overall	1 (14.3)	2 (28.6)
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	2 (28.6)
	Severe	-	-
便秘	Overall	1 (14.3)	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	1 (14.3)
	Severe	-	-
口唇潰瘍	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
口腔粘膜びらん	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	Overall	-	3 (42.9)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	2 (28.6)
	Severe	-	-
発熱	Overall	-	2 (28.6)
	Mild	-	-
	Moderate	-	2 (28.6)
	Severe	-	-
注入部位溢出	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	-
	Severe	-	-

表 2.7.4.9-付録-5 NPB-01-19/C-01 試験における追加投与後に発現した重症度分類別の TEAE（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Severity	NPB-01 (N=7) n (%)	NPB-01-ME (N=7) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	Overall	1 (14.3)	2 (28.6)
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	2 (28.6)
	Severe	-	-
筋肉痛	Overall	1 (14.3)	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	1 (14.3)
	Severe	-	-
関節周囲炎	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
傷害、中毒および処置合併症	Overall	2 (28.6)	-
	Mild	2 (28.6)	-
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
挫傷	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	1 (14.3)	-
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
転倒	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	1 (14.3)	-
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
関節脱臼	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	1 (14.3)	-
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
臨床検査	Overall	1 (14.3)	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
肝酵素上昇	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
白血球数増加	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
代謝および栄養障害	Overall	-	2 (28.6)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
高ナトリウム血症	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
低カリウム血症	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-

表 2.7.4.9-付録-5 NPB-01-19/C-01 試験における追加投与後に発現した重症度分類別の TEAE（治験薬を 1 回以上投与され、追加投与を受けた安全性評価対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Severity	NPB-01 (N=7) n (%)	NPB-01-ME (N=7) n (%)
血液およびリンパ系障害	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
血球減少症	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
心臓障害	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	-
	Severe	-	1 (14.3)
急性心不全	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	-
	Severe	-	1 (14.3)
眼障害	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
眼精疲労	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
肝胆道系障害	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
肝機能異常	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	1 (14.3)
	Moderate	-	-
	Severe	-	-
腎および尿路障害	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
水腎症	Overall	-	1 (14.3)
	Mild	-	-
	Moderate	-	1 (14.3)
	Severe	-	-
血管障害	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-
深部静脈血栓症	Overall	1 (14.3)	-
	Mild	-	-
	Moderate	1 (14.3)	-
	Severe	-	-

Source: NPB-01-19/C-01 追加解析 (5.3.5.3-1) Table 2.3

n = Number of participants.

Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the start of study drug administration. Treatment-emergent adverse events that occurred after additional dosing were summarized in this table.

Percentages are based on All Safety Analysis Set Participants Who Received At Least One Dose of the Double-blind Study Drug and Received Additional Dosing within each column.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

MedDRA dictionary version 27.1 was used.

A participant with multiple occurrences of TEAE within a SOC or a PT is counted only once for the TEAE with the maximum intensity.

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.7 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.8 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 国内第 3 相比較試験（NPB-01-19/C-01 試験） 4
2.7.6.1.1 試験方法 4
2.7.6.1.2 試験成績 7

表

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要 4

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
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
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
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）
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〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
TEAE	treatment-emergent adverse event〔治験薬投与下の有害事象〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

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	目的	対象	投与群 用法・用量	被験者数 （無作為化例数）	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	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する。	自己免疫性脳炎患者（同意取得時点で 15 歳以上）	· NPB-01 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 5 日間連日で静脈内点滴投与 · NPB-01-ME 群： 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	計 40 例 · NPB-01 群：20 例 · NPB-01-ME 群：20 例	2022 年 3 月～ 2024 年 8 月 36 施設

2.7.6.1 国内第 3 相比較試験（NPB-01-19/C-01 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験名	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に NPB-01 の有効性及び安全性を評価する第 3 相比較試験（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）
目的	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する。
試験デザイン	本治験は、自己免疫性脳炎に対する NPB-01 の有効性及び安全性をステロイドパルス療法と比較する、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。本治験では、8 日間の前治療期間中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自己免疫性脳炎患者を評価対象とした。計画被験者数は、治験薬投与期の登録例数として 40 例であった。 本治験は、スクリーニング期（最大 28 日）、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。スクリーニング後、前治療期にステロイドパルス療法を 5 日間実施した。その結果、CASE スコアに基づき、ステロイドパルス療法では効果不十分と判断された被験者（スクリーニング期と比較して、CASE スコアが悪化、同一、又は 10%未満の改善を示した者）を治験薬投与期に移行させ、治験薬（NPB-01 又は NPB-01-ME）を二重盲検下で投与した。治験薬投与後は 12 週間にわたり観察を行った。 また、治験薬投与開始後 15～28 日目に、治験責任医師又は治験分担医師が以下の「NPB-01 追加投与判断基準」をすべて満たすと判断した場合、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。 · 前治療期 8 日目と比較して CASE スコアが悪化、又は同一（悪化の定義：スコアが 1 点以上増加、同一の定義：スコアが同じ数字） · 治験責任医師又は治験分担医師が更に NPB-01 の投与が必要と判断した
対象	選択基準は以下のとおりであった。 ＜一次登録時＞ 本治験への参加に対する文書同意が得られ、次の基準をすべて満たす患者を対象とした。 1. 自己免疫性脳炎の Possible の診断基準を満たす患者 2. スクリーニング期の CASE スコアが 5～22 点の患者 3. 自己免疫性脳炎が進行状態（活動性で治療介入が必要な状態）にある患者 4. IVIG 大量療法及びステロイドパルス療法を医師が必要と判断している患者 5. 同意取得時点の年齢が 15 歳以上の患者 ＜二次登録時＞ 一次登録された患者で、次の基準のすべてを満たす患者を対象とした。 1. 以下の a～f のいずれかを満たす患者 a. 自己免疫性辺縁系脳炎の Definite の診断基準 b. MRI 所見において脱髄が認められる（Probable の自己免疫性脳炎） c. 抗 NMDAR 脳炎の Probable の診断基準 d. Bickerstaff 型脳幹脳炎の Probable の診断基準 e. 橋本脳症の診断基準 f. 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 2. 前治療期 8 日目の CASE スコアが 5～22 点の患者 3. ステロイドパルス療法で効果不十分であった患者 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、効果不十分とした。 · スクリーニング期と比較して CASE スコアが悪化、同一、又は 10%未満の改善（悪化の定義：スコアが 1 点以上増加、同一の定義：スコアが同じ数字） · 治験責任医師又は治験分担医師が更に IVIG 療法又はステロイドパルス療法の実施が必要と判断した

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	主な除外基準は以下のとおりであった。 ＜一次登録時＞ · 同意取得前 8 週間において免疫グロブリン製剤が投与された患者 · 自己免疫性脳炎に関連する腫瘍を合併しており、治験期間中に切除が必要と判断されている患者 · 全身麻酔薬又は催眠鎮静薬を静脈内投与している患者 · 昏睡状態の患者（CASE スコア「④意識」において 3 点の患者） · 人工呼吸器を装着している患者（CASE スコア「⑧脳幹機能障害」において「中枢性低換気による人工呼吸器管理」に該当する患者） ＜二次登録時＞ · 一次登録時の除外基準のいずれかに該当する患者
治験薬、 用法及び用量	被験薬（NPB-01） 被験薬は、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 5000 mg を含有する凍結乾燥製剤のバイアル 1 瓶、及び添付溶解液（日本薬局方注射用水 100 mL）1 瓶で構成された。本治験における NPB-01 の投与では、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 日間連日静脈内投与した。 対照薬（NPB-01-ME） 対照薬は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1326.0 mg（メチルプレドニゾロン相当量として 1000 mg）を含有するバイアル 1 瓶、及び溶解用液（日本薬局方注射用水 16 mL）1 瓶で構成された。本治験における NPB-01-ME の投与では、メチルプレドニゾロン相当量として 30 mg/kg/日（最大 1 g/日）を 5 日間連日静脈内投与した。
評価項目	主要評価項目 · CASE スコアにおける有効例の割合： 治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアが、前治療期 8 日目（ベースライン時）と比較して 40%以上改善した被験者を有効例とした。 主解析は、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）のうち、本治験で測定した細胞表面抗原抗体（血清又は髄液中の抗 NMDAR、AMPAR、$GABA_BR$、LGI1、Caspr2、MOG 又は DPPX 抗体）のいずれかが陽性であった被験者（抗体陽性集団）を対象に実施した。 副次評価項目 1. CASE スコア： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点（1、2、3、4、6、8 及び 12 週時）における CASE スコアの変化について投与群間で比較した。また、CASE スコアを 3 区分（0～4：excellent、5～9：moderate、10～27：poor）に分けた場合の変化についても比較した。治験薬投与開始後に CASE スコアが 4 以下となるまでの期間も確認した。 2. mRS： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点（1、2、3、4、6、8 及び 12 週時）における mRS の変化について投与群間で比較した。また、mRS が 2 以下となった被験者の割合、1 点以上改善した被験者の割合、及び 2 点以上改善した被験者の割合についても比較した。治験薬投与開始後に mRS が改善（mRS が 2 以下、1 点以上改善又は 2 点以上改善）するまでの期間についても確認した。 3. GCS： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点（1、2、3、4、6、8 及び 12 週時）における GCS の変化について投与群間で比較した。また、GCS を 3 区分（13～15：軽症、9～12：中等症、3～8：重症）に分けた場合の変化についても比較した。治験薬投与開始後に GCS が 13 以上となるまでの期間も確認した。 4. MMSE-J： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点（4、8 及び 12 週時）における MMSE-J の変化について投与群間で比較した。 5. FAB： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点（4、8 及び 12 週時）における FAB の変化について投与群間で比較した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目 （続き）	6. EEG： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点における EEG の異常所見が消失した被験者の割合を投与群間で比較した。 7. 頭部 MRI： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点における頭部 MRI の異常所見が消失した被験者の割合を投与群間で比較した。 8. 髄液検査： ベースライン時と比較した、治験薬投与開始後の各時点における髄液中細胞数が基準値内（5/ μL 以下）に戻った被験者の割合、及び髄液中蛋白量が基準値内（15.0～45.0 mg/dL）に戻った被験者の割合を確認した。 9. その他： 治験薬投与開始後の入院期間を投与群間で比較した。CASE スコアと mRS の相関関係についても確認した。血清中 IgG 濃度も確認した。
統計手法	有効性の解析 · 主要評価項目： 本治験の主要評価項目は、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であった。有効例は、治験薬投与後観察期 4 週時の 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と定義した。4 週時までに追加投与を受けた被験者及び治験を中止した被験者は、無効例（すなわち、40%以上の改善を示さなかった被験者）とみなした。 · 主解析は、抗体陽性集団（定義は「評価項目」の項参照）を対象に実施した。投与群ごとに、有効例の割合（%）及びその両側 95% CI を Clopper-Pearson の正確法により算出した。NPB-01 群の有効例の割合が NPB-01-ME 群（ステロイドパルス療法群）の有効例の割合を点推定値で上回った場合、NPB-01 群において有効性を確認できたと判断することとした。また、4 週時の有効例の割合の投与群間差（NPB-01 群－NPB-01-ME 群）及びその 95% CI についても、正確法により算出した。 · 感度分析： 主解析と同様の解析を、抗体陽性集団を対象に実施した。ただし、4 週時の CASE スコアは、追加投与時点又は中止時点の CASE スコアを用いて解析を行った。 · 副解析： 上記の主解析と同様の解析を、FAS、PPS（FAS から重大な治験実施計画書違反例及び追加投与実施例を除いた集団）及び FAS のうち治験終了時に自己免疫性脳炎と診断された集団を対象に実施した。 上記の感度分析と同様の解析を、FAS、FAS のうち治験終了時に自己免疫性脳炎と診断された集団、抗体陽性集団のうち追加投与を受けた集団、FAS のうち追加投与を受けた集団を対象に実施した。 · 副次評価項目： · CASE スコア、mRS 及び血清中 IgG 濃度は、FAS 及び抗体陽性集団を対象に解析した。他の副次評価項目はいずれも FAS のみを対象に解析した。 · CASE スコア、mRS、GCS、MMSE-J、FAB 及び血清中 IgG 濃度については、投与群及び評価時点ごとに実測値及びベースライン時からの変化量を要約した。 · EEG 及び頭部 MRI の異常所見の有無別の被験者の割合については、投与群及び評価時点ごとに割合を算出した。前治療期 8 日目に異常所見がみられた被験者について、治験薬投与開始後以降の評価時点の結果を要約した。 · 髄液検査については、投与群及び治験薬投与開始後以降の評価時点ごとに、髄液中細胞数が基準値内（5/ μL 以下）に戻った被験者の割合、及び髄液中蛋白量が基準値内（15.0～45.0 mg/dL）に戻った被験者の割合を算出した。 · 入院期間については、Kaplan-Meier 法を用いて、投与群ごとに入院中の被験者の累積割合を推定した。 · CASE スコアと mRS の相関関係を確認した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
統計手法 （続き）	·事後解析： ·CASE スコア及び mRS、並びにそれらのベースラインからの変化量： FAS を対象に解析した。投与群及び評価時点ごとに実測値及びベースライン時からの変化量を示した。治験薬投与後観察期 4 週時までに追加投与を受けた被験者及び治験を中止した被験者については、LOCF 法により 4 週時のデータを補完した。 ·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 を対象に解析した。治験薬投与後観察期 2 週時の 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を有効例とした。2 週時までに治験を中止した被験者は、無効例とみなした。投与群ごとに、有効例の割合（%）及びその両側 95% CI を Clopper-Pearson の正確法により算出した。 安全性の解析 前治療期から治験薬投与後観察期終了時までに観察された有害事象を調査し、TEAE を重症度分類及び因果関係別に集計した。
試験期間	2022 年 3 月 3 日（最初の患者の同意取得日）～2024 年 8 月 15 日（最後の患者の最終来院日）

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 患者の内訳

本治験では、スクリーニングを受けた 77 例のうち、一次登録時の基準に不適合と判断された 8 例を除く 69 例が前治療期に組み入れられた。さらに、そのうち 29 例が二次登録時に不適格となった。その理由の内訳は、二次登録時の基準への不適合（25 例）、治験責任医師又は治験分担医師の判断（2 例）、同意撤回（1 例）及び被験者の死亡（1 例）であった。死亡した 1 例の死因は自己免疫性脳炎であり、本治験で行った前治療（ステロイドパルス療法）との因果関係は関連なしと治験責任医師又は治験分担医師に判断された。40 例が治験薬投与期に組み入れられ、40 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群各 20 例）全例が治験薬投与期を完了した。治験薬投与後観察期を完了した被験者は、NPB-01 群で 19 例（95.0%）、NPB-01-ME 群で 14 例（70.0%）であった。

FAS には 40 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群各 20 例）が採用された。PPS には 20 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群各 10 例）が採用された。抗体陽性集団には 10 例（NPB-01 群 7 例及び NPB-01-ME 群 3 例）が採用された。また、治験薬を 1 回以上投与された安全性評価対象集団は 40 例（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群各 20 例）であった。

2.7.6.1.2.2 患者背景

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、概ね投与群間で均衡がとれていた。

全体的に、性別は、男性よりも女性が多かった（それぞれ 42.5%及び 57.5%）。

年齢の平均値（SD）は 53.9（20.10）歳であった。65 歳未満の被験者が大半（28 例、70.0%）であり、65 歳以上の被験者は 12 例（30.0%）であった。

ベースライン時の CASE スコアの平均値（SD）は 8.6（3.54）であり、CASE スコアの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）であり、mRS が 3 以上の被験者が大半（37 例、92.5%）で、mRS が 2 以下の被験者は 3 例（7.5%）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 15 例（NPB-01 群 6 例、NPB-01-ME 群 9 例）であった。

本治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 10 例（25.0%）であった。細胞表面抗原抗体の内訳は、抗 NMDAR 抗体（1 例）、抗 $GABA_BR$ 抗体（1 例）、抗 LGI1 抗体（4 例）及び抗 MOG 抗体（5 例）であった（抗 NMDAR 抗体と抗 MOG 抗体との両方が陽性であった 1 例は重複集計）。本治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、NPB-01-ME 群（3 例、15.0%）よりも NPB-01 群（7 例、35.0%）でやや多かった。

FAS の 40 例のうち 38 例が治験終了時点で自己免疫性脳炎と診断された。

2.7.6.1.2.3 治験薬への曝露状況

本治験における前治療（ステロイドパルス療法）への曝露状況は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同じであり、全例が 5 日間の前治療を完了した。

治験薬（NPB-01 又は NPB-01-ME）への曝露状況は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で類似しており、ほとんどの被験者〔NPB-01 群 19 例（95.0%）及び NPB-01-ME 群 20 例（100%）〕が 5 日間の治験薬投与を完了した。

NPB-01 群及び NPB-01-ME 群の各 7 例が NPB-01 の追加投与を受け、そのほとんどの被験者〔NPB-01 群 7 例（100%）及び NPB-01-ME 群 6 例（85.7%）〕が 5 日間の NPB-01 の追加投与を完了した。

2.7.6.1.2.4 有効性の結果

本治験の結果から、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 NPB-01 400 mg/kg/日を 5 日間連日投与することにより、NPB-01-ME（ステロイドパルス療法）と比較して、臨床的ベネフィットがあることが確認された。

有効性の主な結果を以下に示した。

（1）主要評価項目

抗体陽性集団を対象とした主解析では、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）〕であった。投与群間差は 57.1〔95% CI（-22.884, 90.570）〕であり、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を点推定値で上回っていた。

抗体陽性集団を対象とした主解析の感度分析では、追加投与例及び中止例を一律に無効例とみなさない方法で解析を行ったところ、主解析と同様の結果が得られ、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、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた。

FAS を対象とした副解析でも主解析と同様の結果が得られ、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、NPB-01 群〔50.0%（10/20 例）、95% CI（27.196, 72.804）〕が NPB-01-ME 群〔25.0%（5/20 例）、95% CI（8.657, 49.105）〕を上回っていた。

部分集団解析でも全体的に主解析と同様の結果が得られ、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）副次評価項目

1）CASE スコア

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の中央値（範囲）は、NPB-01 群〔-3.0（-4～0）点〕が NPB-01-ME 群〔-2.0（-4～-1）点〕を上回っていた。

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の中央値（範囲）は、NPB-01 群で-3.0（-7～3）点、NPB-01-ME 群で-3.0（-12～0）点であった。また、治験薬投与後観察期 2 週時（追加投与が可能になる直前の評価時点）の CASE スコアのベースライン時からの変化量の中央値（範囲）は、NPB-01 群〔-2.0（-6～1）点〕が NPB-01-ME 群〔-1.0（-10～4）点〕を上回っていた。

2）mRS

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の中央値（範囲）は、NPB-01 群〔-1.0（-2～0）点〕が NPB-01-ME 群〔0.0（-1～0）点〕を上回っていた。

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の中央値（範囲）は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群ともに-1.0（-3～0）点であった。

3）GCS

FAS における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両投与群とも小さく、NPB-01 群の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 0.4（1.31）点及び 0.0（-4～2）点、NPB-01-ME 群の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 0.7（0.90）点及び 0.0（0～2）点であった。

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の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、NPB-01 群でそれぞれ 1.7（2.60）点及び 1.0（-2～6）点、NPB-01-ME 群でそれぞれ 1.4（8.80）点及び 1.0（-27～22）点であり、両投与群で同程度であった。

5）FAB

FAS における治験薬投与後観察期 4 週時の FAB のベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、NPB-01 群でそれぞれ 1.3（2.23）点及び 1.0（-3～8）点、NPB-01-ME 群でそれぞれ 1.3（4.52）点及び 1.0（-10～15）点であり、両投与群で同程度であった。

6）EEG

FAS においてベースライン時に EEG の異常所見がみられた被験者のうち、治験薬投与後観察期 4 週時に EEG の異常所見が消失した被験者は、NPB-01 群で 4/16 例、NPB-01-ME 群で 2/15 例であった。投与群間差はそれほど大きくないものの、治験薬投与後観察期 4 週時に EEG の異常所見が消失した被験者の割合は、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた。なお、ベースライン時に EEG が正常、かつ、治験薬投与後観察期 4 週時に異常所見がみられた被験者はいなかった。

7）頭部 MRI

FAS においてベースライン時に頭部 MRI の異常所見がみられた被験者のうち、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被験者は、NPB-01 群で 4/20 例、NPB-01-ME 群で 1/19 例であった。投与群間差はそれほど大きくないものの、治験薬投与後観察期 4 週時に頭部 MRI の異常所見が消失した被験者の割合は、NPB-01 群が NPB-01-ME 群を上回っていた。なお、ベースライン時に頭部 MRI が正常、かつ、治験薬投与後観察期 4 週時に異常所見がみられた被験者はいなかった。

8）髄液検査

FAS においてベースライン時に髄液中細胞数が基準値外であった被験者のうち、治験薬投与後観察期 4 週時に基準値内（5/ μL 以下）に戻った患者は、NPB-01 群で 1/4 例、NPB-01-ME 群で 2/7 例であった。また、ベースライン時に髄液中蛋白量が基準値外であった被験者のうち、治験薬投与後観察期 4 週時に基準値内（15.0～45.0 mg/dL）に戻った患者は、NPB-01 群で 1/7 例、NPB-01-ME 群で 2/4 例であった。いずれの投与群も、髄液検査の結果から明確な傾向は認められなかった。

9）入院期間

FAS における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。全体的に、NPB-01 群は NPB-01-ME 群よりも入院期間が短い傾向が認められた。

10）CASE スコアと mRS の相関関係

FAS 全体（NPB-01 群及び NPB-01-ME 群併合）での CASE スコアと mRS との Spearman 順位相関係数（r）は、ベースライン、4 及び 12 週時でそれぞれ r=0.7583（p≤0.0001；n=40）、0.7693（p≤0.0001；n=35）及び 0.9173（p≤0.0001；n=32）であった。CASE スコアと mRS との相関係数は評価時点によってばらつきがみられたものの、各投与群及び全体の相関係数は高く、CASE スコア及び mRS は臨床転帰の評価において同方向の結果を示すことが示唆された。

11）血清 IgG 濃度

抗体陽性集団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、NPB-01 群ではそれぞれ 705.3（150.21）mg/dL、2144.6（877.84）mg/dL 及び 975.4（346.58）mg/dL、NPB-01-ME 群ではそれぞれ 983.7（126.69）mg/dL、1447.7（1113.17）mg/dL 及び 1135.3（230.56）mg/dL であった。NPB-01 群では、治験薬投与後観察期 1 週時に血清 IgG 濃度が最も上昇し、その後経時的に低下する傾向が認められた。

（3）事後解析

1）CASE スコア（LOCF）のベースラインからの変化量

FAS において追加投与例及び中止例の欠測データを LOCF 法により補完した場合、治験薬投与後観察期 4 週時の CASE スコアの変化量の中央値（範囲）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群でそれぞれ-2.5（-7～1）点及び-1.5（-12～4）点、平均値（SD）はそれぞれ-2.5（2.61）点及び-2.1（3.39）点であった。

2）mRS（LOCF）のベースラインからの変化量

FAS において追加投与例及び中止例の欠測データを LOCF 法により補完した場合、治験薬投与後観察期 4 週時の mRS の変化量の中央値（範囲）は NPB-01 群及び NPB-01-ME 群でそれぞれ-0.5（-3～0）点及び 0.0（-3～0）点、平均値（SD）はそれぞれ-0.9（1.04）点及び-0.8（1.07）点であった。

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 を対象とした解析では、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。

2.7.6.1.2.5 安全性の結果

本治験の結果から、NPB-01 の安全性及び忍容性は良好であり、報告された TEAE は管理可能で概ね可逆的であった。

- TEAE の発現頻度は NPB-01 群〔18 例（90.0%）〕及び NPB-01-ME 群〔19 例（95.0%）〕で同程度であり、NPB-01 群で発現頻度の高かった TEAE は、発疹、頭痛、深部静脈血栓症及び肝機能異常〔各 3 例（15.0%）〕であった。
- NPB-01 群の 1 例で発現した重度の腎盂腎炎、NPB-01-ME 群の 1 例で発現した重度の急性心不全を除き、TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった。
- 治験薬との関連ありと判定された TEAE の発現頻度は、NPB-01 群〔10 例（50.0%）〕及び NPB-01-ME 群〔13 例（65.0%）〕で同程度であった。NPB-01 群で発現頻度の高かった関連ありの TEAE は、発疹、白血球数減少及び肝機能異常〔各 2 例（10.0%）〕であった。

・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 群の 1 例（5.0%）で死亡に至った TEAE（急性心不全）が報告された。

＜死亡に至った TEAE（急性心不全）の詳細＞：

被験者（被験者番号：[redacted]）は 9[redacted] 歳の女性であり、合併症として高血圧、口唇潰瘍、低カリウム血症、下痢、腸管蠕動低下、喀痰、褥瘡、糖尿病及び浮腫を有していた。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、追加投与を開始した。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、因果関係は否定できないと判断した。

・重篤な TEAE の発現頻度は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同程度であった〔各群 4 例（20.0%）〕。NPB-01 群で報告された 2 件の重篤な TEAE（出血性胃潰瘍及び腎盂腎炎）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

＜重篤な TEAE（出血性胃潰瘍）の詳細＞：

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定されたが、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。

＜重篤な TEAE（腎盂腎炎）の詳細＞：

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判定された。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。

・治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、NPB-01 群及び NPB-01-ME 群で同程度であった〔各群 1 例（5.0%）〕。

・臨床検査値及びバイタルサインの結果は両投与群で同様であり、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.1.2.6 結論

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への NPB-01 400 mg/kg/日の 5 日間連日投与において、臨床的ベネフィットが確認された。抗体陽性集団での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 群が NPB-01-ME 群を点推定値で上回っていた。また、FAS を含む異なる解析対象集団においても同様の傾向が認め

られた。さらに、種々の評価指標を用いた副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。全体として、NPB-01 のベネフィット／リスクプロファイルは良好であり、NPB-01 の安全性及び忍容性が示された。新たな安全性シグナルは特定されず、本治験で得られた結果はこれまでに確立された NPB-01 の安全性プロファイルと同様であった。