

(別添様式 1 - 2)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 （該当するものにチェックする。）	☒ 学会 （学会名；日本皮膚科学会） ☒ 患者団体 （患者団体名；スティーブンス・ジョンソン症候群患者会） ☐ 個人 （氏名；）	
要望する品目	成 分 名 （一 般 名）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
	関連企業名 （ある場合）	ファイザー株式会社
	国内関連学会	（選定理由）
	募集対象の分類 （必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）	☐ 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの ☒ 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 ☐ 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症の症状改善
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	エタネルセプト 50 mg/1.0 mL を皮下投与。再上皮化が完了するまで1週間隔で、最大3回投与。
	備 考	（特記事項等） ☐ 小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。）

希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 430 人 <推定方法> 「Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査－厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」において、全国の皮膚科専門医研修施設を対象に 2016 年～2018 年の 3 年間に経験された SJS/TEN の疫学的調査結果が以下のとおり記載されている（文献 1）。発症頻度は、人口 100 万人あたり SJS で年間 2.5 人、TEN で年間 1.0 人であった。上述の調査結果より、SJS/TEN の年間患者数は約 430 例と推測される。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) スティーヴンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome; SJS）/中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis; TEN）とは、主に薬剤によって引き起こされる致死的な重症薬疹であり、発熱などの全身症状と共に皮膚・粘膜に広範囲の紅斑・びらんをきたす。本邦では表皮剥離が体表面積の 10%未満は SJS、10%以上は TEN と定義されている。治療はステロイド全身療法や免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin; IVIg）などがあるが、2016 年～2018 年の全国調査においても致死率は 4.1%（SJS）、29.9%（TEN）（文献 1）と未だ高く、新規治療薬が望まれている。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☒ イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている (上記の基準に該当すると考えた根拠) 「重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン」により策定された「SJS 及び TEN 治療指針 2025」（文献 2）では以下のとおり記載されている。 「2016 年～2018 年の本邦の疫学調査において、SCORTEN スコアから予想される死亡率と実際の死亡率の比を治療法別に算出したところ、統計学的有意差をもって死亡率が低下したのは高用量ステロイド療法（rate : 0.40 ; 95%CI : 0.17～0.86）、次にステロイドパルス療法（rate : 0.52 ; 95%CI : 0.31～0.85）であり、両者の有効性が示された。他の治療法では SCORTEN スコアから予想される死亡

率と実際の死亡率の比で有意差を認めなかった。海外からの報告でもステロイド単独療法がサポーター療法より皮膚の上皮化を改善すること、SCORTEN スコアから予想される死亡率よりも実際の死亡率が低下することが報告されている。また、ステロイド療法と免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の併用療法が SJS/TEN 患者の予後を改善するという報告が散見されており、コンビネーション治療の効果が着目されている。」

しかしながら、既存の各治療法について現状では以下の問題点がある。

- ・全身ステロイド療法

ステロイド剤は SJS/TEN における第一選択薬である。ステロイド剤は、有効な治療法であるが、2 割死亡することもある (文献 3)。また、様々な副作用 (感染症の誘発・増悪、骨粗鬆症と骨折、糖尿病の誘発・増悪、白内障や緑内障、消化性潰瘍、精神障害など) を併発しうる。SJS/TEN は全身の皮膚多形紅斑、口唇・口腔、眼、鼻、外陰などの皮膚粘膜移行部のびらんを主症状とする粘膜障害をきたすことから、患者は易感染状態であり免疫を抑制するステロイド剤の使用は厳重な管理を要する。さらに長期的なステロイド剤投与を要する患者、手術中の抗生剤投与により SJS/TEN を発症する患者もあり、ステロイド剤を投与することのできない患者も存在する。

- ・IVIg 療法

免疫グロブリン大量静注はステロイド剤が無効、若しくは合併症のため投与困難な症例について用いられる治療法である (文献 4)。各種サイトカインや表皮細胞の壊死を誘導する Fas- FasL 結合を阻害することで治療効果を発現すると想定されている (文献 5)。一方、IgA 欠損症や血液粘稠度の上昇に伴う血栓症・塞栓症による重篤な脳・心血管障害、肝・腎機能障害、血小板減少を有する患者、血栓・塞栓症の危険性が高い患者では施行できない。さらに後述する血漿交換療法の直前には施行は避けられる。

- ・血漿交換療法

血漿交換療法は、原因薬剤、TNF- α などの各種サイトカイン、FasL の除去を目的とした有効な治療法である (文献 6)。しかし、大量の体外循環を伴うことから患者に対する身体的、精神的負担が大きく、高齢者や全身状態が不良な患者では実施できない場合がある。主な副作用として体外循環に伴う低血圧・ショック、血栓形成、カテーテルからの細菌感染、免疫グロブリンの低下などがある。上述したとおり SJS/TEN は全身の粘膜障害をきたしていること、ステロイド剤により免疫抑制されていることから易感染状態にあるこ

とが多く、血漿交換療法による更なる免疫抑制の結果、敗血症などを起こす危険性が高まる（文献 7）。さらに、血漿交換療法は医療機関の人的（専門知識と技術）及び設備的要件が高度であり、そのため全医療機関にまで普及しているとはいえず、実施できる施設は限られている。

TNF- α 阻害は、SJS/TEN において、グラニューライシンを介する表皮細胞死を抑制し、予後を改善することが期待される。ETN は完全ヒト型可溶性 TNF- α /LT α レセプター製剤であり、TNF- α 及び LT α を、おとりレセプターとして捕捉し、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、薬効を示すと考えられている（文献 8）。

諸外国では既にエタネルセプト による SJS/TEN の治療が施行されており、その有用性が報告されている。

台湾で行われた、エタネルセプト（25 mg 又は 50 mg、週 2 回、上皮化まで継続）とコルチコステロイドの効果を比較する SJS/TEN 96 症例の無作為化試験において、コルチコステロイドと比較して、エタネルセプト は、中等度から重度の SJS/TEN 患者の皮膚治癒時間を短縮した（完全上皮化までの日数の中央値：エタネルセプト 14 日、コルチコステロイド 19 日）。エタネルセプトは、SJS/TEN 患者の臨床転帰を改善した。エタネルセプトは 予後予測スコアである SCORTEN の予測死亡率も改善したが統計学有意差はなかった（予測率と観測率、それぞれ 17.7%と 8.3%、 $p=0.266$ ）。（文献 3）。

アメリカ・カナダでも、医師主導治験が予定されており（文献 9）、エタネルセプト療法は世界的に注目されている。

本邦においても、ステロイド全身療法により効果不十分であった SJS/TEN 患者を対象としたのエタネルセプト療法がおこなわれた（文献 10）（詳細は 3（1）項を参照）。

既報の IVIg の臨床治験データ（文献 4）と比較し、本治験の主要評価項目である「病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与後 7 日目）」において、IVIg とエタネルセプトはそれぞれ 85.7%（ $n=7$ ）、100%（ $n=8$ ）で統計学的有意差は認めなかった（ $p=0.467$ ）。しかしながら副次評価項目の「治験薬投与期 1 日目から観察期終了までの各時点での病勢評価スコア」において、7 日目のスコアが IVIg11.4（ $n=7$ ）に対しエタネルセプトで 7.6（ $n=8$ ）と統計学的有意差には至らなかったものの（ $p=0.108$ ）エタネルセプトでより良好な改善傾向が見られた。

以上より、既存治療、特に保険適応されている IVIg と比べて統計学的に有意差がみられなかったものの、本疾患が希少であり、症

	例数が非常に少ないという制約を踏まえると、有効性および安全性の両面からエタネルセプトは一貫して良好な結果を示していた。このことからエタネルセプトは既存治療と比べて臨床的に明らかに優れていると判断した。 この結果に基づき、「重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン補遺 追記 2025」（文献 1 1）の Clinical Question 「エタネルセプトは有効か？」の推奨文に「中等症～重症の SJS/TEN，またはステロイド単独療法で再上皮化不十分な症例において，エタネルセプトをステロイド併用で投与することは，再上皮化の促進，ステロイド総投与量低減，死亡率の低下につながる可能性があり，使用が推奨される．（推奨度；弱く推奨する，エビデンスレベル III）」と記載されている。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
備考	

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	☒ 未実施 ☐ 実施中 ☐ 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事	

	項)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)		
	中間解析又は最終解析結果の概要		
	備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕 ※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。		
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		
	根拠とする論文等の名称	Kimura H, et al. Efficacy and Safety of Etanercept in Japanese Patients with Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Unresponsive to Systemic Steroid Therapy: A Multicenter, Open-label, Single-arm Study. Journal of Dermatology. 2025 Oct;52(10):1536-1544. (文献 10)	
	臨床試験登録 I D	jRCTs031210325	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) 患者を対象とするエタネルセプト療法	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	エタネルセプト 50 mg/1.0 mL を皮下投与。再上皮化が完了するまで 1 週間隔で、最大 3 回投与。 【設定根拠】 研究計画書作成時 (2022 年)、海外論文 (15 報) の総症例数 141 例の SJS/TEN 患者に対して エタネルセプト療法が施行されているが、そのうち 57 例で 1 回 50	

		mg、単回投与が行われている（文献 13、14、15、16、17、18、19、20、24）。全例で臨床症状の改善を認めており、この投与量で SJS/TEN に対する有効性が期待される。アメリカ・カナダの治療（文献 9）においても週 1 回 50 mg 投与となっている。一方、国内において、1 回 50 mg を超える投与量で承認された効能効果は無く、安全性については確立されていない。関節リウマチに対して 1 回 50mg の場合、週に 1 回投与が承認されており、本研究においても安全性の面から ETN 療法は 1 回 50 mg で週に 1 回と設定した。	
	試験成績の概要	SJS/TEN は生命を脅かす重篤な疾患であり、倫理的観点からプラセボ対照を設定することは困難である。過去データとの比較から有効性を検討することは可能と考えられ、非盲検単群試験と設定した。 SJS/TEN は急激な経過をとることが多く、発症数日のうちに進行する。しかしながらガイドラインに基づく既存の治療に対して奏効が見られない症例も多くある。 SJS/TEN のステロイド投与で病勢が収まらない場合、追加治療が十分な効果が得られないことが多く、肺炎や敗血症などを併発し予後の悪化に繋がる。そのため、本研究では、2 日以上 SST (PSL 換算 20 mg/日以上) で効果不十分であった SJS/TEN 患者を対象とした。 登録症例数：8 例（男性 5 例/女性 3 例、平均年齢 63.4 ± 20.74 歳、SJS 5 例/TEN 3 例） 投与回数：1 回が 1 例（12.5%）、2 回が 4 例（50.0%）、3 回が 3 例（37.5%）であった。 主要評価項目：再上皮化完了（表皮剥離面積 0%）までの期間（日）の中央値は 10.0 日、平均値は 12.8 ± 5.52 日であった。 病勢評価スコアの総合スコア（平均値 ± 標	

		準偏差) (文献 4) は、投与前 15.1 ± 6.96 点、4 日目 11.8 ± 6.54 点、8 日目 7.6 ± 4.66 点、15 日目 1.9 ± 1.89 点、22 日目 0.4 ± 0.74 点で 29 日目 0.1 ± 0.38 点であった。 有害事象：有害事象は 6 例 (75.0%) に認めたが、全ての事象において研究薬との因果関係はなかった。重症度はいずれも軽度または中等度であった。死亡例や投与中止に至った症例はなかった。	
	特に優れた試験成績と判断した理由	日本において SJS/TEN に対して治験を行い保険適応になったものは IVIg のみである (献血グロベニン®-I)。この臨床治験データ (文献 4) と比較したところ、この治験における主要評価項目である「病勢評価スコアを用いた有効率 (評価時点：治験薬投与後観察期 7 日目)」において、IVIg とエタネルセプトはそれぞれ 85.7% (n=7)、100% (n=8) で $p=0.467$ で有意差はなかった。しかしながら副次評価項の「病勢評価スコア：治験薬投与期 1 日目から治験薬投与後観察期終了までの各時点での病勢評価スコア」において、7 日目のスコアは IVIg 11.4 (n=7)、エタネルセプト 7.6 (n=8) で $p=0.108$ と統計的な有意差はなかったがエタネルセプトで改善傾向が見られた。 本試験成績は皮膚科領域のトップジャーナルである Journal of Dermatology 誌にも掲載されており、特に優れた試験成績であると考ええる。	
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合に記載する。)	先行する厚生労働科学研究により、本症の対象となる患者は年間我が国で約 400 人の発症である。治療対象となる患者総数も同数の 400 人前後と考えられ、希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断した。	
	備考		

先進医療 B での実績	☒ 未実施 ☐ 実施中	
	〔先進医療 B の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	実績の概要 (結果が得られている場合)	
備考		

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

Pubmed にて検索式：((Stevens-Johnson syndrome) OR (toxic epidermal necrolysis)) AND (etanercept)を用いて検索（2026 年 6 月検索）

抽出された文献数 1 0 7 報。症例報告を除くと 8 報であった。以下に全て記す。

<海外における臨床試験等>

1) He CX, Guo L, Qu T, Jin HZ. Tumor necrosis factor inhibitors enhance corticosteroid therapy for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis linked to immune checkpoint inhibitors: a prospective study. Front Immunol. 2024 Aug 7;15:1421684. (文献 2 1)

32 名の患者が登録され（SJS 21 名、TEN 11 名）、14 名がコルチコステロイドと TNF α 阻害薬（エタネルセプト 9 名、インフリキシマブ 5 名）併用療法

を受け、18 名がコルチコステロイド単独療法を受けた。エタネルセプトの用法・用量は 50mg 皮下注射、週 2 回、病勢が安定するまでであった。Immune-related epidermal necrolysis は通常、ICI 投与 1 サイクル後に発現し、潜伏期の中央値は 16 日であった。併用群では SCORTEN スコアが高かった (3 vs. 2, $p = 0.008$) にもかかわらず、これらの患者では再上皮化が速く (14 vs. 21 日, $p < 0.001$)、コルチコステロイド治療期間が短く (22 vs. 32 日, $p = 0.005$)、プレドニゾン累積投与量が少ない (1177 mg vs. 1594 mg, $p = 0.073$) ことが示された。主要な有害事象発生率は両群で同程度であった。

2) Tian CC, Ai XC, Ma JC, Hu FQ, Liu XT, Luo YJ, Tan GZ, Zhang JM, Li XQ, Guo Q, Zeng FQ, Shi ZR, Wang L. Etanercept treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Sep;129(3):360-365. (文献 2 2)

SJS/TEN 患者 41 名を後方視的に検討した。統合データを有する計 25 名が本研究の対象となり、そのうち 14 名は IVIG とコルチコステロイドによる治療を受け、11 名はエタネルセプトを追加投与された。

エタネルセプトの用法・用量は 25mg、または体重 65kg 以上の場合は 50mg を皮下注射した。初回投与から 2 日以内に皮膚病変が改善しない場合 2 回目投与された。(単回投与 7 名、2 回投与 4 名) 臨床的特徴、入院期間、高用量ステロイドへの曝露期間、および全身ステロイド総量を解析した。

結果： 従来療法と比較して、エタネルセプトとの併用により、SJS/TEN 患者における入院期間 (13.5 日 vs 19.0 日、 $P = .01$)、高用量ステロイドの曝露期間 (7.1 日 vs 14.9 日、 $P = .01$)、および全身ステロイドの総投与量 (925mg vs 1412.5mg、 $P = .03$) が短縮した。治療後 6 ヶ月間の追跡調査において、顕著な有害事象は認められなかった。

3) Zhang J, Lu CW, Chen CB, Wang CW, Chen WT, Cheng B, Ji C, Chung WH. Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 May;10(5):1295-1304. (文献 2 3)

2014 年から 2019 年にかけて、台湾および中国本土の SJS-TEN 患者を後ろ向きに登録した。登録患者は、コルチコステロイド単独療法、または IVIG もしくはエタネルセプトとの併用療法を受けた。これらの治療群における臨床的特徴、皮膚治癒期間、死亡率、および有害事象を解析した。エタネルセプトの用法・用量は 25mg または 50mg 皮下注射、週 2 回であった。

結果： 242 名の患者 (SJS または SJS と TEN の重複患者 187 名、TEN 患者 55 名) のうち、エタネルセプトとコルチコステロイドの併用療法を受けた患者は、コルチコステロイド単独療法を受けた患者および IVIG とコルチコステロイドの併用を受けた患者と比較して、実死亡率が低かった (それぞれ 0% vs 6.63% および 4.76%)。エタネルセプトとコルチコステロイドの併用では、コル

チコステロイド単独療法および IVIG とコルチコステロイドの併用療法と比較して、中毒性表皮壊死融解症スコアに基づく標準化（観察/予測）死亡率（SMR）が低下する傾向が認められた（SMR [95% CI] 0 [1.80-3.59]、0.71 [0.83-2.64]、0.30 [0.68-6.22]、 $P = .006$ ）。エタネルセプトとコルチコステロイドの併用は、コルチコステロイド単独療法（13.0 [10.0-18.0] 日）および IVIG とコルチコステロイドの併用療法（13.5 [10.0-19.5] 日）と比較して皮膚治癒期間（中央値 12.0 [8.5-14.0] 日 [四分位範囲]）を短縮した。また、エタネルセプトとコルチコステロイドの併用は、コルチコステロイド単独療法と比較して、消化管出血を伴う有害事象の発現率が低く、特に TEN 患者においてその傾向が顕著だった（ $P = .001$ ）。

4) Paradisi A, Abeni D, Didona D, Ricci F, Canzona F, Didona B. A new case series on etanercept treatment for toxic epidermal necrolysis. *Eur J Dermatol*. 2020 Oct 1;30(5):561-568. (文献 1 6)

TNF- α 阻害剤であるエタネルセプトを 1 回投与された 17 人の TEN 患者を対象とした。

材料と方法：入院時に併存疾患および前月中に開始された薬物療法を記録した。エタネルセプトの用法・用量は 50mg を単回皮下注射であった。疾患の臨床的重症度は SCORTEN スケールを用いて算出した。期待死亡数は、各 SCORTEN スコアレベルに関連する死亡確率に基づいて算出した。治癒は完全な再上皮化と定義した。治癒までの時間は Kaplan-Meier 推定値を用いて解析した。

結果：SCORTEN スコアの最低値は 2 で、7 名の患者が最も重篤なリスクカテゴリー（すなわち、スコアが 5 以上）に分類された。観察された死亡数（17 名中 2 名）と予測死亡数（17 名中 10 名）の比較は統計的に有意だった（ $p=0.012$ ）。15 名の患者は治療に速やかに反応し、合併症や副作用なく完全な再上皮化を達成した（治癒までの期間の中央値：8.5 日）。観察された 2 名の死亡は、両患者とも再上皮化が始まっていたにもかかわらず、他の原因によるものだった。

5) Pham CH, Gillenwater TJ, Nagengast E, McCullough MC, Peng DH, Garner WL. Combination therapy: Etanercept and intravenous immunoglobulin for the acute treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2019 Nov;45(7):1634-1638. (文献 2 4)

13 例の SJS/TEN 患者がエタネルセプトによる治療を受けた。エタネルセプトの用法・用量は 50mg 皮下注射、単回投与であった。

エタネルセプト治療を受けなかった患者と比較して、エタネルセプト治療を受けた患者は、死亡率（15.4% vs. 10%、 $P=0.58$ ）、ICU 在室日数（6.9 vs. 15.1、 $P=0.08$ ）、入院期間（9.8 vs. 16.4、 $P=0.11$ ）、感染症（38.5% vs. 57.5%、 $P=0.58$ ）に有意差は認められなかった。

6) Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, Chang CJ, Su

SC, Hui RC, Chin SW, Huang LF, Lin YY, Chang WY, Fan WL, Yang CY, Ho JC, Chang YC, Lu CW, Chung WH; the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction (TSCAR) Consortium. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* 2018 Mar 1;128(3):985-996. (文献 3)

SJS-TEN 患者 96 名をランダム化試験に登録し、TNF- α 拮抗薬エタネルセプトと従来のコルチコステロイドの効果を比較した。エタネルセプトの用法・用量は 25mg、または体重 65kg 以上の場合は 50mg を皮下注射、週 2 回、皮膚症状が治癒までであった。

結果：エタネルセプトは SJS-TEN 患者の臨床転帰を改善した。エタネルセプトは SCORTEN に基づく予測死亡率を低下させた（予測死亡率および実測死亡率はそれぞれ 17.7% および 8.3%）。コルチコステロイドと比較して、エタネルセプトは中等度から重度の SJS-TEN 患者における皮膚治癒期間をさらに短縮した（皮膚治癒期間の中央値は、エタネルセプト群で 14 日、コルチコステロイド群で 19 日； $P=0.010$ ）。また、全 SJS-TEN 患者における消化管出血の発生率はエタネルセプト群で 2.6%、コルチコステロイド群で 18.2%； $P=0.03$ ）。

7) Ao S, Gao X, Zhan J, Ai L, Li M, Su H, Tang X, Chu C, Han J, Wang F. Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jun;86(6):1236-1245. (文献 2 5)

SJS/TEN 患者 25 例を対象に前向きに検討し、10 例にはメチルプレドニゾン単独療法、15 例にはエタネルセプト併用療法を施行した。用法用量は、エタネルセプトは 25 mg を皮下注射、週 2 回、ステロイド減量開始まで投与された。メチルプレドニゾンをプレドニゾン換算 1~1.5 mg/kg/日で静注した。

結果：エタネルセプト併用療法はステロイド単独療法と比較して、初期ステロイド投与期間、急性期持続期間、入院期間、および皮膚再上皮化期間を有意に短縮した。皮膚治癒期間の中央値は、エタネルセプト併用群で 12 日、ステロイド単独群で 16 日であった（ $P=0.0105$ ）。一方、粘膜病変の治癒期間および治療後感染症の発生率には有意差を認めなかった。全 25 例が後遺症なく治癒した。以上より、エタネルセプトの追加は全身性ステロイド治療の効果を高め、SJS/TEN 患者の臨床経過を改善することが示された。

<日本における臨床試験等※>

1) Kimura H, Oginezawa M, Hama N, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakajima S, Watanabe H, Abe R. Efficacy and Safety of Etanercept in Japanese Patients With Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Unresponsive to Systemic Steroid Therapy: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study. *J Dermatol.* 2025 Oct;52(10):1536-1544. (文献 1 0)

本研究ではステロイド全身投与により効果不十分であった SJS/TEN 患者を対象に、ETN0 50 mg を週 1 回投与し、有効性と安全性を検証した。同意取得し登録した全ての対象者 8 例（男性 5 例 {62.5%} / 女性 3 例 {37.5%}、平均年齢 63.4 ± 20.74 歳、SJS 5 例 {62.5%} / TEN 3 例 {37.5%}）に対してエタネルセプトを投与した。エタネルセプトの用法・用量は 50mg を皮下注射、週 1 回投与。投与期間は皮膚症状が治癒するまで、最大 3 回まで投与した。

結果、主要評価項目である再上皮化完了までの推定期間（Kaplan-Meier 法）の中央値は 10.0 日であった。再上皮化完了までの日数の平均値は 12.8 ± 5.52 日であった。

病勢評価スコアの総合スコア（平均値±標準偏差）（文献 4：Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Aihara M, et al. J Dermatol. 2015 Aug;42(8):768-77.）は、投与前 15.1 ± 6.96 点、4 日目 11.8 ± 6.54 点、7 日目 7.6 ± 4.66 点、15 日目 1.9 ± 1.89 点、22 日目 0.4 ± 0.74 点で 29 日目 0.1 ± 0.38 点であった。既報の IVIg の臨床試験データ（文献 4）と比較したところ、本試験の主要評価項目である「病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：試験薬投与後観察期 7 日目）」において、IVIg とエタネルセプトはそれぞれ 85.7% (n=7)、100% (n=8) で統計学的有意差は認めなかった (p=0.467)。しかしながら副次評価項目の「試験薬投与期 1 日目から試験薬投与後観察期終了までの各時点での病勢評価スコア」において、7 日目のスコアが IVIg 11.4 (n=7) に対しエタネルセプトで 7.6 (n=8) と統計学的有意差には至らなかったものの (p=0.108) IVIg よりもエタネルセプトでより良好な改善傾向が見られた。

死亡例や投与中止に至った症例はなかった。

有害事象は 8 例中 6 例 (75.0%) に認められたが、いずれも研究薬との因果関係は関連なしと判定された。重症度は、いずれも軽度又は中等度であり高度な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が 2 例 (25.0%) に認められたが、いずれも研究薬との因果関係は否定された。本研究において、SJS/TEN 患者に対するエタネルセプト投与は有効であり、少なくとも初回投与から 29 日目までの安全性が確認された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, Worley B, Ramsay T, Saavedra A, Parker R, Stewart F, Pardo Pardo J. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Mar 11;3(3):CD013130. (文献 2 6)

エタネルセプトとコルチコステロイドの比較を行った。エタネルセプト (25 mg (体重 65 kg を超える場合は 50 mg) を週 2 回、「皮膚病変が治癒するまで」投与) は、コルチコステロイド (プレドニゾロン 1~1.5 mg/kg/日を静脈内投

与、「皮膚病変が治癒するまで」投与）と比較して、疾患特異的死亡率を低下させる可能性がある（相対リスク 0.51、95%信頼区間 0.16～1.63、1 件の研究、参加者 91 名、確実性の低いエビデンス）。

2) Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, Wang HH, Huang YT, Chen CY, Cheng YC, Kuo PH, Huang YC, Tu YK. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2021 Feb;84(2):390-397. (文献 27)

シクロスポリンとエタネルセプトは有望な治療法であるが、より明確なエビデンスを得るにはさらなる研究が必要である。

3) Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Estrada R. Systemic therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a SCORTEN-based systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Jan;35(1):159-171. (文献 28)

SJS/TEN の治療におけるエタネルセプト療法が有効であった症例報告が多数発表されている。SJS/TEN（主に SJS を併発）患者を対象にエタネルセプトと全身ステロイド療法を比較した最近の無作為化試験では、死亡率に関して有意な結果は得られなかった。

（3）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

該当無し

（4）上記の（1）から（3）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 上記の臨床研究、国内での使用実態調査、国内外での文献調査などから、SJS/TEN に対するエタネルセプト皮下注射療法の有効性、安全性が明らかになったと考える。既に本症に IVIg 療法と血漿交換療法が保険適用されたが 2005～2007 年実施の第 1 回全国調査の死亡率（SJS 3%, TEN 10%）と比較して 2016～2018 年実施の第 2 回全国調査での死亡率（SJS 4%, TEN 30%）の有意な改善はみられていない（文献 1）。海外におけるエタネルセプト療法のプロスペクティブ介入研究はわずか 1 報である（文献 3）。我が国で厳格なプロトコルで行った研究においては、また症例数が少ないことが問題点として挙げられるが、年間の発症数および急激な発症と致死率の高さから考えて上限に近い症例数であり、現実的な施行症例数であると考え。エタネルセプトの投与により、これまでよりも死亡症例が減少し、後遺症に至る症例の減少も期待される。既存の保険診療で治療困難な本症に対する妥当な要望効能・効果と考える。

<要望用法・用量について>

1) エタネルセプト 50 mg/1.0 mL を皮下投与。再上皮化が完了するまで1週間隔で、最大3回投与。

【設定根拠】

現在まで（2026年6月）、海外論文（18報）において総症例数111例のSJS/TEN患者に対してエタネルセプト療法が施行されており、そのうち43例で1回50 mg投与が行われていた（文献15、16、17、18、19、20）。また、アメリカ・カナダにおける医師主導治験（文献9）でも50 mg投与が採用されている。一方、国内においてエタネルセプトは関節リウマチ等に対して1回50 mg週1回投与が承認されており、1回50 mgを超える投与量で承認された効能・効果はない。このため、国内で既に安全性情報が蓄積されている1回50 mgを上限とすることは、安全性の観点から妥当であると考えられる。

本用法・用量の妥当性については、国内多施設共同非盲検単群試験（文献10）の成績からも支持された。同試験では、ステロイド全身療法により効果不十分であったSJS/TEN患者8例に対し、エタネルセプト50 mgを1週間隔で、再上皮化完了まで最大3回投与した。その結果、投与回数は1回投与1例、2回投与4例、3回投与3例であり、全例で再上皮化が得られ、再上皮化完了までの期間の中央値は10.0日（平均 12.8 ± 5.52 日）であった。病勢評価スコアも投与前 15.1 ± 6.96 点から7日目 7.6 ± 4.66 点へ速やかに改善し、死亡例や投与中止例は認めなかった。また、有害事象は認められたものの、いずれも研究薬との因果関係は否定され、重症度も軽度または中等度であった。

投与間隔については、SJS/TENでは病勢進行が急速である一方、追加治療の効果判定は概ね1週間以内に可能であることから、1週間隔で追加投与の要否を判断することは臨床的に妥当であると考えられる。また、本試験では8例中7例（87.5%）で2～3回投与が行われており、最大3回投与の設定により十分な治療効果が得られた一方、3回を超える投与を要した症例は認められなかった。さらに、死亡例およびエタネルセプトに起因する重篤な有害事象は認められず、安全性も良好であった。

以上より、エタネルセプト50 mgを1週間隔で再上皮化完了まで投与し、投与回数を最大3回とする用法・用量は、有効性及び安全性の両面から妥当であり、申請用法・用量として適切であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 日本皮膚科学会の重重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン補遺 追記2025、で「中等症～重症のSJS/TEN、またはステロイド単独療法で再上皮化不十分な症例において、エタネルセプトをステロイド併用で投与することは、再上皮化の促進、ステロイド総投与量低減、死亡率の低下につながる可能性があり、使用が推奨される。」と記載されている（文献11）。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 一般的には多数の対象としたプロスペクティブな比較対象試験を行うことが望まれるが、本症は極めて希少であり、かつ急速に進行する重篤な疾患であることから、当該試験の実施は現実的に実施困難である。さらに、発症患者は重篤な全身状態にあることが多く、特定の実施施設への集約や搬送も困難な場合が多い。年間国内発症数430人と推定される本症としては、前向き比較試験による十分な症例集積は極めて困難であるため、さらなる有効性、安全性の確認は市販後調査などで行うしかないと考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

1. Sunaga Y, et al. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci. 2020;100(3):175-182.
2. 渡辺秀晃ら。重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン補遺 2025。日皮会誌：135（4），701-714，2025
3. Wang CW, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. J Clin Invest. 2018 Mar 1;128(3):985-996.
4. Aihara M, et al. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol. 2015;42(8):768-777.
5. Viard I, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science. 1998;282(5388):490-493.
6. Narita YM, et al. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? J Dermatol. 2011;38(3):236-245.
7. Yamada H, et al. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. Ther Apher Dial. 2008;12(5):355-359.
8. Tracey D, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008;117(2):244-279.
9. NATIENS: Optimal Management and Mechanisms of SJS/TEN (NATIENS). ClinicalTrials.gov ID: NCT02987257. [https://clinicaltrials.gov/study/NCT02987257?term=AREA%5BConditionSearch%5D\(Erythema%20multiforme%20major\)&rank=9](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02987257?term=AREA%5BConditionSearch%5D(Erythema%20multiforme%20major)&rank=9)
10. Kimura H, et al. Efficacy and Safety of Etanercept in Japanese Patients with

Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Unresponsive to Systemic Steroid Therapy: A Multicenter, Open-label, Single-arm Study. *Journal of Dermatology*. In press

11. 渡辺秀晃ら。重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン補遺 追記 2025。日皮会誌：135（13），2567-2568，2025

12. Famularo G, et al. Etanercept for toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother*. 2007;41(6):1083-4.

13. Didona D, et al. Successful use of etanercept in a case of toxic epidermal necrolysis induced by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):83-84.

14. So N, et al. The use of etanercept for treatment of toxic epidermal necrolysis when toxic shock syndrome is in the differential. *Dermatol Ther*. 2018 09;31(5):e12684

15. Wang R, et al. Rapid remission of Stevens-Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12832

16. Paradisi A, et al. A new case series on etanercept treatment for toxic epidermal necrolysis. *Eur J Dermatol*. 2020 Oct 1;30(5):561-568.

17. Paradisi A, et al. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):278-83.

18. Didona D et al. Successful use of etanercept in a case of toxic epidermal necrolysis induced by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):e83-e84.

19. Chahal D et al. Vaccine-induced toxic epidermal necrolysis: A case and systematic review. *Dermatol Online J*. 2018 Jan 15;24(1):13030/qt7qn5268s.

20. Dreyer SD et al. Efficacy of Etanercept in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cutis*. 2021 Jun;107(6):E22-E28.

21. He CX, et al. Tumor necrosis factor inhibitors enhance corticosteroid therapy for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis linked to immune checkpoint inhibitors: a prospective study. *Front Immunol*. 2024 Aug 7;15:1421684.

22. Tian CC, et al. Etanercept treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Sep;129(3):360-365.

23. Zhang J, et al. Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. *J Allergy Clin*

Immunol Pract. 2022 May;10(5):1295-1304.

24. Pham CH, et al. Combination therapy: Etanercept and intravenous immunoglobulin for the acute treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2019 Nov;45(7):1634-1638.

25. Ao S, et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun;86(6):1236-1245.

26. Jacobsen A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 11;3(3):CD013130.

27. Tsai TY, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):390-397.

28. Torres-Navarro I, et al. Systemic therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a SCORTEN-based systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jan;35(1):159-171.