

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 9 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] リンヴォック錠7.5mg、同錠15mg
[一 般 名] ウパダシチニブ水和物
[申 請 者 名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和6年8月13日

[審 議 結 果]

令和7年6月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は4年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年5月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg
[一 般 名] ウパダシチニブ水和物
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和6年8月13日
[剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg 又は 15.4 mg（ウパダシチニブとして 7.5 mg 又は 15 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

乾癬性関節炎

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

巨細胞性動脈炎

アトピー性皮膚炎

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

乾癬性関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

アトピー性皮膚炎

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

~~通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。~~

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

(下線部追加、二重下線部及び二重取消線部は令和 6 年 9 月 24 日付けで変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 4 月 11 日

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

申請品目

[販 売 名] リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg
[一 般 名] ウパダシチニブ水和物
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和 6 年 8 月 13 日
[剤形・含量] 1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg 又は 15.4 mg（ウパダシチニブとして 7.5 mg 又は 15 mg）を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

乾癬性関節炎

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

巨細胞性動脈炎

アトピー性皮膚炎

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

乾癬性関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	24
10. その他	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」（本剤）の有効成分であるウパダシチニブ水和物は、米国 AbbVie 社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬であり、本邦では、2020 年 1 月に関節リウマチ（RA）に係る効能・効果で承認されて以降、現在までに乾癬性関節炎（PsA）、アトピー性皮膚炎、強直性脊椎炎（AS）、潰瘍性大腸炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）及びクローン病に係る効能・効果でも承認されている。

巨細胞性動脈炎（GCA）は、主に大動脈又はその主要分枝が侵される大型血管炎に分類される血管炎であり、通常 50 歳以上に発症する。炎症に伴い、発熱、倦怠感、多関節痛等の全身症状が生じるとともに、罹患血管の部位に応じて側頭部頭痛、頭皮痛、顎痛、視力・視野異常、跛行等が生じる。また、しばしば、肢帯の朝のこわばり又は痛みを特徴とするリウマチ性多発筋痛症（PMR）を合併する¹⁾。長期的には、GCA 患者であることは、大動脈瘤合併のリスク因子であるとされる。GCA の病因は不明であるものの、遺伝的要因を背景に、感染症等の環境因子が発症に関与することが報告されており、その病態には、IL-6、IFN γ を含む種々のサイトカインを介したマクロファージの活性化及び巨細胞形成が関与していると考えられている（血管炎症候群の診療ガイドライン（2017 年改訂版）厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 編（診療ガイドライン）、Autoimmun Rev 2023; 22: 103328）。2017 年度に行われた疫学調査から、本邦における発症年齢（中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数））は 74（67、79）歳、男女比は 1 : 1.9 と報告されている（Mod Rheumatol 2023; 34: 167-74）。指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号、告示番号 41）とされており、重症例を対象とした 2023 年度の特典医療費（指定難病）受給者証所持者数は 2,853 人であった（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>（最終確認日：2025 年 4 月 11 日））。

GCA に対する第一選択薬はコルチコステロイド（CS）である。GCA は治療が遅れると失明や不可逆的な神経障害の危険性が高まることから、疾患活動性の低減を目的に高用量 CS 投与が早期に開始される。2～4 週間の CS 投与により、多くの症例で臨床症状が軽快し、炎症マーカーが正常化するとされており、その後は CS の漸減が試みられる。多くは、1～2 年間で CS の中止が可能となるが、約半数の症例では再燃する。また、CS 抵抗性の患者に加え、副作用のため CS を早期に減量したい患者に対し、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブや、免疫抑制薬であるアザチオプリン、メトトレキサート等が併用される（診療ガイドライン）。

本剤は、JAK 阻害作用を介して、GCA 発症への関与が示唆されている IL-6 及び IFN γ のシグナル伝達を阻害することから、GCA に対する治療効果を期待して開発が進められた。GCA の臨床開発は 2019 年 2 月から開始され、今般、国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、2025 年 3 月現在、本剤の GCA に係る効能・効果は、チリで承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ GCA 患者の 30～60%に PMR が、PMR 患者の 16～21%に GCA が合併すると報告されている。GCA と PMR は、好発年齢及び男女比、両疾患を近い時期に発症する症例が一定数認められること、いずれの疾患も CS に対し短期間でよく反応すること等の臨床的特徴を共有することから、極めて近い疾患又は同一疾患の異なる病態であると捉える考えもある（診療ガイドライン、Lancet 2008; 372: 234-45）。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中ウパダシチニブ濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定された（定量下限：0.0505 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、母集団薬物動態解析結果等が提出された。なお、以降、本剤の用量はウパダシチニブとしての量を記載する。

6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.5.4-2）

GCA 患者を対象とした M16-852 試験の第 1 期（7.1 項参照）から得られた血漿中ウパダシチニブ濃度のデータ、並びに健康成人及び RA 患者のデータから構築された既存の母集団薬物動態モデル²⁾（令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.5.1）が実施された。

GCA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は既存のモデルにより記述された。GCA 患者に本剤 7.5 mg 又は 15 mg QD 経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータの推定値は表 1 のとおりであり、GCA 患者及び RA 患者との間に明らかな差異は認められなかった。

表 1 母集団薬物動態モデルを用いて推定した
GCA 患者及び RA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（ng/mL）

用法・用量	集団	例数	C _{avg,ss}	C _{max,ss}	C _{min,ss}
7.5 mg QD	GCA 患者	99	7.85 [5.54, 11.7]	22.8 [16.5, 30.3]	1.88 [0.909, 4.85]
	RA 患者	104 ^{a)}	8.75 [4.96, 15.2]	24.0 [18.0, 31.0]	2.40 [0.651, 7.67]
15 mg QD	GCA 患者	193	15.7 [10.9, 25.5]	45.3 [36.2, 56.8]	3.87 [1.56, 10.6]
	RA 患者	2,436	15.1 [8.96, 32.7]	41.1 [28.2, 56.0]	3.82 [1.28, 21.3]

中央値 [5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値]

a) 日本人のみ

また、日本人及び外国人 GCA 患者に本剤 7.5 mg 又は 15 mg QD 経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータの推定値は、表 2 のとおりであった。日本人 GCA 患者におけるウパダシチニブの C_{avg,ss}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss} の推定値の中央値は、外国人 GCA 患者と比較して高い傾

²⁾ 共変量として見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して健康成人か否か、クレアチニンクリアランス及び体重を、見かけの中央コンパートメントの分布容積（V_d/F）に対して体重をそれぞれ組み込んだ、ラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収を含む 2 コンパートメントモデル

向が認められたものの、個々の推定値の分布は重複しており、大きく異なるものではないと申請者は説明している。

表2 母集団薬物動態モデルを用いて推定した
日本人及び外国人 GCA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ (ng/mL)

用法・用量	集団	例数	C _{avg,ss}	C _{max,ss}	C _{min,ss}
7.5 mg QD	日本人 GCA 患者	5	10.9 [7.81, 13.5]	29.8 [23.4, 34.9]	2.57 [1.74, 5.07]
	外国人 GCA 患者	94	7.71 [5.51, 11.2]	22.6 [16.5, 29.5]	1.87 [0.897, 4.45]
15 mg QD	日本人 GCA 患者	10	20.1 [14.8, 25.7]	55.8 [44.6, 60.4]	5.49 [2.97, 9.50]
	外国人 GCA 患者	183	15.6 [10.9, 24.1]	44.6 [36.2, 54.1]	3.80 [1.56, 11.2]

中央値 [5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値]

6.2.2 曝露－反応解析 (CTD 5.3.5.4-2)

M16-852 試験第 1 期 (7.1 項参照) の成績及び既存の母集団薬物動態モデルに基づくウパダシチニブの C_{avg,ss} の個別推定値を用いて、有効性及び安全性に係る曝露－反応解析が実施された。

有効性について、ウパダシチニブの C_{avg,ss} に係る四分位別の投与 52 週時の寛解維持割合及び完全寛解維持割合 (定義は 10 項参照) は表 3 のとおりであった。いずれの評価項目についても、第 4 四分位で最も高い値が示され、C_{avg,ss} に依存して増加する傾向が示唆された。

表3 ウパダシチニブの C_{avg,ss} に係る四分位別の投与 52 週時の寛解維持割合及び完全寛解維持割合

	本剤群				プラセボ群
	Q1	Q2	Q3	Q4	—
C _{avg,ss} の範囲 (ng/mL)	4.13 以上 9.30 未満	9.30 以上 13.6 未満	13.6 以上 17.4 未満	17.4 以上 37.3 以下	0
例数	79	79	79	79	112
投与 52 週時の寛解維持割合	38.0 (30)	39.2 (31)	43.0 (34)	50.6 (40)	28.6 (32)
投与 52 週時の完全寛解維持割合	27.8 (22)	27.8 (22)	30.4 (24)	41.8 (33)	16.1 (18)

% (例数)

Q1/2/3/4 : 第 1/2/3/4 四分位

安全性について、本剤を含む JAK 阻害薬の投与により一定の頻度で生じる可能性があると考えられる各事象³⁾のウパダシチニブの C_{avg,ss} に係る四分位別の発現割合は表 4 のとおりである。検討された事象のうち、帯状疱疹については C_{avg,ss} に依存して増加する傾向が示唆されたものの、明確な関連は認められなかった。

³⁾ 投与 52 週時のヘモグロビン値の治験薬投与開始時から 2 g/dL 超減少、Grade 3 以上 (血中ヘモグロビン 8.0 g/dL 未満) の貧血、Grade 3 以上 ($0.5 \times 10^9 /L$ 未満) のリンパ球数減少及び Grade 3 以上 ($1.0 \times 10^9 /L$ 未満) の好中球数減少、並びに投与 52 週時までの重篤な感染症、肺炎及び帯状疱疹について検討された (貧血、リンパ球数減少及び好中球数減少の Grade は、CTCAE ver.5.0 日本語訳 JCOG 版による)。

表 4 ウパダシチニブの C_{avg,ss} に係る四分位別の各事象の発現割合

	本剤群				プラセボ群
	Q1	Q2	Q3	Q4	—
C _{avg,ss} の範囲 (ng/mL)	4.13 以上 9.30 未満	9.30 以上 13.6 未満	13.6 以上 17.4 未満	17.4 以上 37.3 以下	0
例数	79	79	79	79	112
投与 52 週時のヘモグロビン値の治験薬投与開始時から 2 g/dL 超減少	2.5 (2)	2.5 (2)	3.8 (3)	10.1 (8)	10.1 (11) ^{a)}
投与 52 週時の Grade 3 以上のリンパ球数減少	1.3 (1)	0	3.8 (3)	0	0
重篤な感染症	6.3 (5)	8.9 (7)	5.1 (4)	6.3 (5)	11.6 (13)
肺炎	6.3 (5)	2.5 (2)	2.5 (2)	7.6 (6)	6.3 (7)
帯状疱疹	3.8 (3)	7.6 (6)	3.8 (3)	7.6 (6)	2.7 (3)

% (例数)

Q1/2/3/4 : 第 1/2/3/4 四分位

本剤群では、投与 52 週時に Grade 3 以上の貧血及び Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった

a) 治験薬投与開始時以降のヘモグロビン値が欠測であった 3 例を除く 109 例を対象に解析された

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、日本人 GCA 患者が参加した M16-852 試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す試験が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	投与例数	用法・用量 ^{a)} の概略 (すべて 1 日 1 回経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	M16-852	国際共同	プレドニゾロン又は prednisone による治療を受けている初発又は再燃の GCA 患者	①107 ②209 ③112	①本剤 7.5 mg (最大 26 週間かけた CS 漸減下) ②本剤 15 mg (最大 26 週間かけた CS 漸減下) ③プラセボ (最大 52 週間かけた CS 漸減下)	有効性・安全性 【投与 52 週時の寛解維持割合】

a) 第 1 期の用法・用量。第 2 期の用法・用量は、第 1 期における投与群及び治療反応に応じて設定された (7.1 項参照)。

7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : M16-852 試験 (2019 年 2 月～継続中 (2024 年 2 月データカットオフ⁴⁾)))

プレドニゾロン又は prednisone⁵⁾による治療を受けている初発又は再燃⁶⁾の GCA 患者 (表 6) (目標症例数 420 例 (割付比は、本剤 7.5 mg 群、本剤 15 mg 群、プラセボ群に 1 : 2 : 1) ⁷⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁸⁾が日本、ドイツ、ニュージーランド等の 23 の国又は地域で実施された。

⁴⁾ 全例第 1 期完遂時点

⁵⁾ 本邦未承認

⁶⁾ 初発の GCA 患者及び再燃の GCA 患者の組入れは、それぞれ全体の 30%以上及び 70%以下とされた。

⁷⁾ 主要評価項目である投与 52 週時の寛解維持割合について、プラセボ群の期待値を 40%、本剤 15 mg 群との期待群間差を 20%と仮定し、有意水準両側 5%の下、本剤 15 mg 群とプラセボ群の対比較における検出力が少なくとも 90%となるよう目標症例数が設定された。

⁸⁾ 治験責任 (分担) 医師及び患者に対する盲検は試験期間を通じて維持されたが、治験依頼者に対する盲検は第 2 期の割付結果を含め全例が第 1 期を完遂した時点で解除された。

表 6 主な適格基準

1.	以下の a) ~d) のすべての基準に従い、GCA と診断された
a)	50 歳以上
b)	ESR 50 mm/h 以上又は CRP 1.0 mg/dL 以上
c)	以下の①又は②のいずれかの症状を有する
①	明確な GCA の頭蓋症状：新たに発症した限局的な頭痛、頭皮圧痛、側頭動脈の圧痛若しくは拍動低下、虚血性視力障害又は他の疾患では説明のつかない咀嚼時の口や顎の疼痛
②	明確な PMR の症状：炎症性の朝のこばりを伴う肢帯部の疼痛
d)	以下の①又は②のいずれかの所見を有する
①	側頭動脈生検による GCA の特徴的所見
②	血管造影撮影又は断層撮影（磁気共鳴画像（MRI）、CT、陽電子放射断層撮影（PET）等）による大型血管炎の所見
2.	治験薬の投与開始前 8 週間以内に、以下の基準を満たす初発又は再燃の活動性 GCA を認める
•	ESR 30 mm/h 以上又は CRP 1 mg/dL 以上で、かつ以下の①～③のいずれかの症状を有する
①	明確な GCA の頭蓋症状
②	明確な PMR の症状
③	治験責任（分担）医師により GCA 又は PMR の再燃に合致すると判断されるその他の特徴的所見
3.	治験薬の投与開始前のいずれかの時点で、prednisone 換算で 40 mg/日以上 CS 投与を受けたことがあり、治験薬の投与開始時にプレドニゾロン又は prednisone 20 mg/日以上投与を受けている
4.	JAK 阻害薬の投与歴がない
5.	IL-6 阻害薬の投与を治験薬投与開始前 4 週間に受けていない。また、IL-6 阻害薬の投与下で GCA の再燃歴がない
6.	GCA 治療を目的としない CS の経口投与又はあらゆる目的の CS の静脈内投与を治験薬投与開始前 4 週間に受けていない。また、GCA 治療を目的としない 2 回を超える CS の全身性療法を治験薬投与開始前 1 年間に受けていない
7.	以下の薬剤の投与を、治験薬の投与開始前の以下の期間内に受けていない
•	anakinra ⁹⁾ ：1 週間
•	メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、シクロスポリン、アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチル、mycophenolate ⁹⁾ ：4 週間
•	レフルノミド（コレステラミンによる除去が行われていない場合）：8 週間
•	抗 CD20 薬等の細胞除去薬、シクロホスファミド等のアルキル化薬：6 カ月間

本試験は、第 1 期（52 週間）及び第 2 期（52 週間）から構成された（図 1）。

第 1 期の用法・用量は、本剤 7.5 mg、本剤 15 mg 又はプラセボを QD 経口投与することとされた。また、治験薬投与開始時は、20～60 mg/日のプレドニゾロン又は prednisone を併用し、治験薬投与開始後に、事前に規定された漸減方法（規定は 10 項参照）に従い、治験薬投与開始時のプレドニゾロン又は prednisone 用量に応じて、本剤 7.5 mg 群及び本剤 15 mg 群は最大 26 週かけて、プラセボ群は最大 52 週かけて漸減し、中止することとされた⁹⁾。

第 2 期の用法・用量は、第 1 期において投与 52 週時までに連続して 24 週間以上の寛解の継続が認められた患者は、第 1 期で本剤 7.5 mg の投与を受けていた場合は本剤 7.5 mg 又はプラセボを、第 1 期で本剤 15 mg の投与を受けていた場合は本剤 15 mg 又はプラセボをそれぞれ QD 経口投与することとされ、第 1 期でプラセボの投与を受けていた場合、プラセボを QD 経口投与することとされた。また、第 1 期において投与 52 週時に GCA の症候が認められず、CS を離脱したものの、投与 52 週時までに連続して 24 週間以上の寛解の継続が認められなかった患者は、第 1 期の用法・用量を継続することとされた。それ以外の患者は第 1 期完了時点で、治験薬投与を中止することとされた。

第 1 期では、非経口の CS の投与は禁止された。また、試験期間を通じて免疫抑制作用を有する生物製剤、免疫抑制薬、他の JAK 阻害薬等の投与は禁止された¹⁰⁾。

⁹⁾ GCA の再燃（定義は 10 項参照）を認めた場合及び事前に規定されたとおりの CS 漸減（規定は 10 項参照）が困難な場合には、プレドニゾロン又は prednisone の漸減を中止し、漸減中のプレドニゾロン又は prednisone の用量が 20 mg/日以上の場合は治験責任（分担）医師の裁量でプレドニゾロン又は prednisone を、漸減中のプレドニゾロン又は prednisone の用量が 20 mg/日未満の場合は治験責任（分担）医師の裁量で開始用量を 20 mg/日以上としてプレドニゾロン又は prednisone を投与することとされた。

¹⁰⁾ 吸入又は点鼻投与による CS 使用は、治験薬投与開始前 4 週間以上一定用量で使用している場合は許容された。また、気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患の増悪、アレルギー反応、重篤な感染症による副腎機能不全の予防等、GCA 治療以外の目的での経口、吸入、点鼻、静脈内又は筋肉内投与による CS の短期使用は許容されたが、第 1 期及び第 2 期で、それぞれ使用期間は 10 日以内、CS の累積投与量は 100 mg 以下とされた。また、第 2 期では、GCA 治療以外の目的での CS の関節内投与、トリガーポイント注射、滑液包内又は硬膜外投与は短期使用での許容量を越えない場合は 1 回許容された。

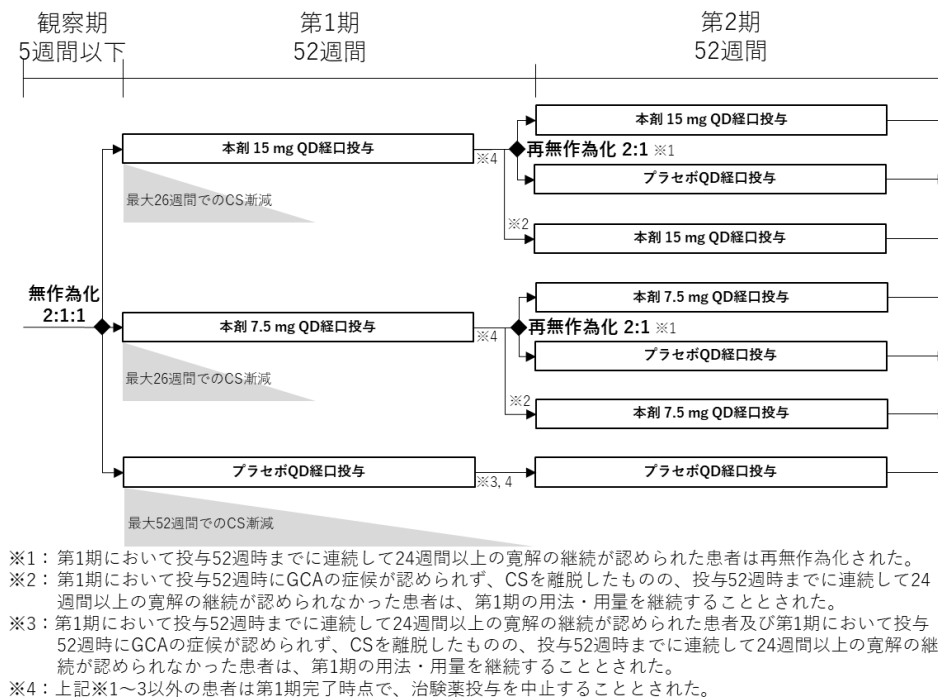


図1 M16-852 試験デザイン

第1期で無作為化¹¹⁾され、治験薬の投与を1回以上受けた428例（本剤7.5 mg群107例、本剤15 mg群209例、プラセボ群112例）がFASとされ、FASが有効性解析対象集団及び第1期における安全性解析対象集団とされた。また、第1期を完了した患者のうち、第2期に移行しなかった患者115例¹²⁾を除く223例¹³⁾（本剤7.5 mg/7.5 mg群39例、本剤7.5 mg/プラセボ群14例、本剤15 mg/15 mg群92例、本剤15 mg/プラセボ群35例、プラセボ/プラセボ群43例）が第2期に移行し、全例が第2期において治験薬の投与を1回以上受けた。このうち第1期及び第2期で同じ治験薬の投与を受けた174例（本剤7.5 mg/7.5 mg群39例、本剤15 mg/15 mg群92例、プラセボ/プラセボ群43例）が、長期安全性解析対象集団とされた。

第1期における試験中止は、本剤7.5 mg群20.6%（22/107例）、本剤15 mg群15.3%（32/209例）、プラセボ群23.2%（26/112例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤7.5 mg群10.3%（11/107例）、本剤15 mg群8.1%（17/209例）、プラセボ群11.6%（13/112例））、同意撤回（本剤7.5 mg群5.6%（6/107例）、本剤15 mg群4.8%（10/209例）、プラセボ群4.5%（5/112例））であった。

第2期における試験中止は、データカットオフ時点において、20例¹⁴⁾に認められた。

¹¹⁾ 日本を除く国又は地域においては、治験薬の投与開始時のプレドニゾン又はprednisoneの用量（30 mg/日超/30 mg/日以下）、IL-6阻害薬使用歴の有無及びGCAの状態（初発/再燃）が層別因子とされた。日本では、目標症例数は最低8例とされ、層別因子は設定されなかった。

¹²⁾ 投与52週時に、GCAの症候が認められた又はCSを離脱できなかった110例（本剤7.5 mg群26.2%（28/107例）、本剤15 mg群20.6%（43/209例）、プラセボ群34.8%（39/112例））、及びGCAの症候が認められず、CSを離脱したものの、併用禁止薬を使用した、同意撤回をした等の理由のある5例（本剤7.5 mg群1.9%（2/107例）、本剤15 mg群1.0%（2/209例）、プラセボ群0.9%（1/112例））が第2期に移行しなかった。

¹³⁾ 第2期に移行した患者のうち、第1期で本剤7.5 mg群又は本剤15 mg群であった180例（本剤7.5 mg群53例、本剤15 mg群127例）全例が、投与52週までに連続して24週間以上の寛解の継続が認められたことから、再無作為化された。

¹⁴⁾ 内訳は、本剤7.5 mg/7.5 mg群2.6%（1/39例）、本剤7.5 mg/プラセボ群21.4%（3/14例）、本剤15 mg/15 mg群7.6%（7/92例）、本剤15 mg/プラセボ群14.3%（5/35例）、プラセボ/プラセボ群9.3%（4/43例）であり、主な中止理由は有害事象（本剤7.5 mg/7.5 mg群2.6%（1/39例）、本剤7.5 mg/プラセボ群14.3%（2/14例）、本剤15 mg/15 mg群4.3%（4/92例）、本剤15 mg/プラセボ群5.7%（2/35例）、プラセボ/プラセボ群2.3%（1/43例））であった。

第1期におけるFASのうち、日本人部分集団は20例（本剤7.5 mg群5例、本剤15 mg群10例、プラセボ群5例）であり、第1期を完了した患者のうち、第2期に移行しなかった患者4例¹⁵⁾を除く14例（本剤7.5 mg／7.5 mg群3例、本剤15 mg／15 mg群4例、本剤15 mg／プラセボ群4例、プラセボ／プラセボ群3例）が第2期に移行し、全例が第2期において治験薬の投与を受けた。このうち第1期及び第2期で同じ治験薬の投与を受けた10例（本剤7.5 mg／7.5 mg群3例、本剤15 mg／15 mg群4例、プラセボ／プラセボ群3例）が、長期安全性解析対象集団に含まれた。

第1期における試験中止は、本剤7.5 mg群1例（同意撤回）、本剤15 mg群1例（同意撤回）に認められた。

第2期における試験中止は、データカットオフ時点において、本剤15 mg／プラセボ群の1例（有害事象）に認められた。

有効性の主要評価項目である投与52週時の寛解維持割合（定義は10項参照）は表7のとおりであり、本剤15 mg群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤15 mgの優越性が検証された。一方、本剤7.5 mg群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった。また、日本人部分集団における成績は表7のとおりであった。

表7 投与52週時の寛解維持割合（FAS、NRI-MI^{a)}）

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤7.5 mg群 (107例)	本剤15 mg群 (209例)	プラセボ群 (112例)	本剤7.5 mg群 (5例)	本剤15 mg群 (10例)	プラセボ群 (5例)
投与52週時の寛解維持割合(%)	41.1	46.4	29.0	20.0	70.0	40.0
プラセボ群との差(%)	12.1	17.1	/	-20.0	30.0	/
[95%CI] ^{b)}	[-0.4, 24.6]	[6.3, 27.8]		[-75.4, 35.4]	[-21.5, 81.5]	
p値 ^{c)}	0.0579	0.0019		—	—	

—：未算出

中間事象として、治験薬投与中止はノンレスポnderとされた。また、GCA治療以外の目的によるprednisone換算で100 mg超の全身性CSの投与後のデータは多重補完法により補完された。

a) 新型コロナウイルス感染症の流行に起因した欠測は多重補完法により補完され、新型コロナウイルス感染症の流行に起因しない欠測は、直前直後の来院時にいずれもレスポnderであったときはレスポnder、それ以外はノンレスポnderとして補完された。試験中止はノンレスポnderとして補完された。

b) 全体集団：治験薬投与開始時のプレドニゾン又はprednisone用量（30 mg/日超／30 mg/日以下）及びGCAの状態（初発／再燃）を層別因子としたMantel-Haenszel法、日本人部分集団：二項分布の正規近似による方法

c) 有意水準両側5%。治験薬投与開始時のプレドニゾン又はprednisone用量（30 mg/日超／30 mg/日以下）及びGCAの状態（初発／再燃）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。なお、IL-6阻害薬使用歴があった患者がFASにおいて4.0%（17名）と少なかったため、無作為化時の層別因子であるIL-6阻害薬使用歴の有無は解析では層別因子とされなかった。仮説検定の多重性は階層的検定手順により調整され、本剤15 mg群とプラセボ群との比較の検定が統計的に有意であった場合に本剤7.5 mg群とプラセボ群との比較の検定が行われる計画とされた。

第1期における有害事象は、本剤7.5 mg群95.3%（102/107例）、本剤15 mg群96.7%（202/209例）、プラセボ群94.6%（106/112例）に認められ、主な事象は表8のとおりであった。

死亡は、本剤15 mg群1.0%（2/209例（死亡、COVID-19各1例））、プラセボ群1.8%（2/112例（敗血症、急性膵炎各1例））に認められ、このうち本剤15 mg群に認められた死亡については、原因不明であり、本剤との因果関係は否定されなかった。また、この他に、本剤15 mg群の1例に、本剤最終投与59日後に死亡に至った脳梗塞が認められたが、当該脳梗塞は、有害事象収集の定義（治験薬最終投与30日後まで）に該当しないことから、有害事象に係る集計には含められなかった。なお、当該事象と本剤との因果関係は否定されている。

¹⁵⁾ 投与52週時に、GCAの症候が認められた又はCSを離脱できなかった4例（本剤7.5 mg群20%（1/5例）、本剤15 mg群10.0%（1/10例）、プラセボ群40%（2/5例））が第2期に移行しなかった。

重篤な有害事象は、本剤 7.5 mg 群 13.1% (14/107 例)、本剤 15 mg 群 23.0% (48/209 例)、プラセボ群 21.4% (24/112 例) に認められた (表 9)。このうち本剤 7.5 mg 群 6 例 (肺炎 2 例、肺塞栓症、レンサ球菌性化膿性関節炎、GCA、熱性感染症各 1 例)、本剤 15 mg 群 21 例 (肺塞栓症 5 例、深部静脈血栓症 3 例、眼帯状疱疹 2 例、医療機器関連感染、心房細動、大動脈血栓症、嘔吐、膀胱炎、GCA、椎間板炎、薬物過敏症、死亡、潰瘍性大腸炎、疲労、泌尿生殖器感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、末梢性浮腫、黄斑浮腫、下痢各 1 例、重複あり)、プラセボ群 9 例 (肺炎 3 例、肺塞栓症 2 例、急性腎障害、線維性心内膜炎、急性肝炎、脳卒中、GCA、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、背部痛、ブドウ球菌性敗血症各 1 例、重複あり) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 7.5 mg 群 21.5% (23/107 例)、本剤 15 mg 群 17.2% (36/209 例)、プラセボ群 25.9% (29/112 例) に認められた。

副作用は、本剤 7.5 mg 群 39.3% (42/107 例)、本剤 15 mg 群 52.6% (110/209 例) プラセボ群 43.8% (49/112 例) に認められた。

表 8 いずれかの群で 5.0%以上認められた有害事象 (第 1 期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 7.5 mg 群 (107 例)	本剤 15 mg 群 (209 例)	プラセボ群 (112 例)	事象名	本剤 7.5 mg 群 (107 例)	本剤 15 mg 群 (209 例)	プラセボ群 (112 例)
GCA	28 (26.2)	48 (23.0)	35 (31.3)	悪心	6 (5.6)	11 (5.3)	4 (3.6)
頭痛	16 (15.0)	34 (16.3)	13 (11.6)	浮動性めまい	6 (5.6)	10 (4.8)	6 (5.4)
高血圧	16 (15.0)	28 (13.4)	13 (11.6)	白内障	6 (5.6)	10 (4.8)	2 (1.8)
尿路感染	15 (14.0)	21 (10.0)	18 (16.1)	体重増加	6 (5.6)	6 (2.9)	4 (3.6)
COVID-19	12 (11.2)	28 (13.4)	12 (10.7)	下痢	5 (4.7)	18 (8.6)	12 (10.7)
上気道感染	8 (7.5)	11 (5.3)	8 (7.1)	膀胱炎	5 (4.7)	15 (7.2)	3 (2.7)
便秘	8 (7.5)	11 (5.3)	2 (1.8)	咳嗽	5 (4.7)	14 (6.7)	4 (3.6)
関節痛	7 (6.5)	29 (13.9)	15 (13.4)	疲労	4 (3.7)	19 (9.1)	6 (5.4)
末梢性浮腫	7 (6.5)	16 (7.7)	3 (2.7)	四肢痛	4 (3.7)	15 (7.2)	6 (5.4)
筋肉痛	7 (6.5)	9 (4.3)	5 (4.5)	変形性関節症	3 (2.8)	13 (6.2)	5 (4.5)
背部痛	6 (5.6)	25 (12.0)	15 (13.4)	発疹	3 (2.8)	11 (5.3)	3 (2.7)
上咽頭炎	6 (5.6)	18 (8.6)	13 (11.6)	頸部痛	1 (0.9)	3 (1.4)	6 (5.4)
筋痙攣	6 (5.6)	13 (6.2)	8 (7.1)	上腹部痛	0	11 (5.3)	5 (4.5)

例数 (%)

MedDRA/J version 26.1

表 9 重篤な有害事象の発現状況 (第 1 期、安全性解析対象集団)

本剤 7.5 mg 群 (107 例)	14 例 (肺炎 3 例、貧血、心不全、回転性めまい、マロリー・ワイス症候群、肺炎、嘔吐、丹毒、熱性感染症、RS ウイルス感染、レンサ球菌性化膿性関節炎、膝蓋骨折、交通事故、脊椎骨折、胸椎骨折、低カリウム血症、低ナトリウム血症、腰部脊柱管狭窄症、皮膚有棘細胞癌、坐骨神経痛、血胸、肺塞栓症、GCA 各 1 例、重複あり)
本剤 15 mg 群 (209 例)	48 例 (肺塞栓症 5 例、深部静脈血栓症、GCA 各 3 例、うっ血性心不全、COVID-19 肺炎、眼帯状疱疹、変形性膝関節症各 2 例、心房細動、心不全、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、複視、緑内障、黄斑浮腫、網膜剥離、虚血性大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、嘔吐、死亡、疲労、末梢性浮腫、薬物過敏症、COVID-19、膀胱炎、医療機器関連感染、クロストリジウム菌性胃腸炎、泌尿生殖器感染、椎間板炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、シェードモナス性菌血症、気道感染、サルモネラ症、転倒、頭部損傷、股関節部骨折、トロポニン T 増加、半月板変性、椎間孔狭窄、ファーター膨大部の悪性新生物、肺扁平上皮癌、「舌の悪性新生物、病期不明」、小脳性運動失調、頭痛、4 分の 1 盲、物質誘発性精神病性障害、子宮頸部上皮異形成、大動脈解離、大動脈血栓症、血腫、末梢動脈閉塞性疾患、末梢血管塞栓症各 1 例、重複あり)
プラセボ群 (112 例)	24 例 (肺炎 5 例、急性肺炎、肺塞栓症各 2 例、線維性心内膜炎、心筋虚血、末梢性浮腫、慢性胆嚢炎、急性肝炎、細菌性肺炎、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、尿路感染、尿路性敗血症、創傷感染、転倒、注入に伴う反応、橈骨骨折、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、背部痛、椎間板突出、変形性関節症、前立腺癌、遠隔転移を伴う扁桃癌、脳アミロイド血管障害、脳梗塞、脳脊髄腫、脳卒中、失神、急性腎障害、動脈硬化症、GCA 各 1 例、重複あり)

MedDRA/J version 26.1

第 1 期における日本人部分集団での有害事象は、本剤 7.5 mg 群 80.0% (4/5 例)、本剤 15 mg 群 90.0% (9/10 例)、プラセボ群 80.0% (4/5 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

は、ドライアイ（本剤 7.5 mg 群 1 例、本剤 15 mg 群 2 例、プラセボ群 2 例）、結膜出血（本剤 7.5 mg 群 1 例、本剤 15 mg 群 2 例）、膀胱炎（本剤 15 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）、上咽頭炎（本剤 15 mg 群 2 例）、頭痛（本剤 15 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）、GCA（本剤 7.5 mg 群 2 例、本剤 15 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群 30.0%（3/10 例（緑内障、虚血性大腸炎、膀胱炎各 1 例））に認められ、このうち 1 例（膀胱炎）は、本剤との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 7.5 mg 群 20.0%（1/5 例）に認められた。

副作用は、本剤 7.5 mg 群 40.0%（2/5 例）本剤 15 mg 群 30.0%（3/10 例）に認められた。

長期安全性解析対象集団におけるデータカットオフ時点までの全試験期間の有害事象は、本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 100%（39/39 例）、本剤 15 mg／15 mg 群 100%（92/92 例）、プラセボ／プラセボ群 95.3%（41/43 例）に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

第 2 期において死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 23.1%（9/39 例）、本剤 15 mg／15 mg 群 22.8%（21/92 例）、プラセボ／プラセボ群 25.6%（11/43 例）に認められた（表 11）。このうち本剤 15 mg／15 mg 群 7 例（肺炎 2 例、嘔吐、膀胱炎、肺塞栓症、GCA、眼帯状疱疹、粘液腫各 1 例、重複あり）、プラセボ／プラセボ群 2 例（アスペルギルス感染、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例、重複あり）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 5.1%（2/39 例）、本剤 15 mg／15 mg 群 9.8%（9/92 例）、プラセボ／プラセボ群 9.3%（4/43 例）に認められた。

副作用は、本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 43.6%（17/39 例）、本剤 15 mg／15 mg 群 56.5%（52/92 例）、プラセボ／プラセボ群 41.9%（18/43 例）に認められた。

表 10 いずれかの群で5%以上認められた有害事象（データカットオフ時点までの全試験期間、長期安全性解析対象集団）

事象名	本剤 7.5 mg ／7.5 mg 群 (39 例)	本剤 15 mg ／15 mg 群 (92 例)	プラセボ ／プラセボ群 (43 例)	事象名	本剤 7.5 mg ／7.5 mg 群 (39 例)	本剤 15 mg ／15 mg 群 (92 例)	プラセボ ／プラセボ群 (43 例)
COVID-19	9 (23.1)	24 (26.1)	11 (25.6)	錯感覚	2 (5.1)	2 (2.2)	1 (2.3)
頭痛	8 (20.5)	19 (20.7)	6 (14.0)	潜伏結核	2 (5.1)	2 (2.2)	1 (2.3)
高血圧	6 (15.4)	17 (18.5)	4 (9.3)	緊張性頭痛	2 (5.1)	2 (2.2)	0
上咽頭炎	6 (15.4)	13 (14.1)	6 (14.0)	腱障害	2 (5.1)	1 (1.1)	1 (2.3)
GCA	5 (12.8)	17 (18.5)	10 (23.3)	咽頭炎	2 (5.1)	1 (1.1)	1 (2.3)
尿路感染	5 (12.8)	11 (12.0)	8 (18.6)	寝汗	2 (5.1)	1 (1.1)	1 (2.3)
便秘	4 (10.3)	5 (5.4)	3 (7.0)	RS ウイルス感染	2 (5.1)	0	0
悪心	4 (10.3)	4 (4.3)	2 (4.7)	弾発指	2 (5.1)	0	0
疲労	3 (7.7)	8 (8.7)	3 (7.0)	処置による疼痛	2 (5.1)	0	0
下痢	3 (7.7)	8 (8.7)	0	四肢痛	1 (2.6)	13 (14.1)	4 (9.3)
挫傷	3 (7.7)	6 (6.5)	1 (2.3)	変形性関節症	1 (2.6)	11 (12.0)	4 (9.3)
带状疱疹	3 (7.7)	5 (5.4)	2 (4.7)	上気道感染	1 (2.6)	10 (10.9)	5 (11.6)
肺炎	3 (7.7)	4 (4.3)	2 (4.7)	膀胱炎	1 (2.6)	9 (9.8)	2 (4.7)
坐骨神経痛	3 (7.7)	4 (4.3)	1 (2.3)	転倒	1 (2.6)	8 (8.7)	2 (4.7)
関節痛	2 (5.1)	23 (25.0)	13 (30.2)	筋痙攣	1 (2.6)	6 (6.5)	4 (9.3)
背部痛	2 (5.1)	16 (17.4)	8 (18.6)	骨粗鬆症	1 (2.6)	5 (5.4)	3 (7.0)
咳嗽	2 (5.1)	8 (8.7)	5 (11.6)	椎間板突出	1 (2.6)	1 (1.1)	3 (7.0)
白内障	2 (5.1)	8 (8.7)	3 (7.0)	胃腸炎	1 (2.6)	0	3 (7.0)
発疹	2 (5.1)	8 (8.7)	2 (4.7)	上腹部痛	0	9 (9.8)	3 (7.0)
貧血	2 (5.1)	7 (7.6)	1 (2.3)	血中 CPK 増加	0	8 (8.7)	0
回転性めまい	2 (5.1)	7 (7.6)	1 (2.3)	口腔ヘルペス	0	6 (6.5)	1 (2.3)
末梢性浮腫	2 (5.1)	6 (6.5)	2 (4.7)	消化不良	0	6 (6.5)	1 (2.3)
筋肉痛	2 (5.1)	6 (6.5)	2 (4.7)	ざ瘡	0	6 (6.5)	0
胸痛	2 (5.1)	6 (6.5)	0	胃食道逆流性疾患	0	5 (5.4)	1 (2.3)
副鼻腔炎	2 (5.1)	5 (5.4)	2 (4.7)	皮膚有棘細胞癌	0	5 (5.4)	0
高コレステロール血症	2 (5.1)	5 (5.4)	0	頸部痛	0	4 (4.3)	4 (9.3)
浮動性めまい	2 (5.1)	4 (4.3)	5 (11.6)	血尿	0	1 (1.1)	3 (7.0)
気道感染	2 (5.1)	4 (4.3)	1 (2.3)	血腫	0	1 (1.1)	3 (7.0)
嘔吐	2 (5.1)	3 (3.3)	0	例数 (%)	MedDRA/J version 26.1		

表 11 重篤な有害事象の発現状況（データカットオフ時点までの全試験期間、長期安全性解析対象集団）

本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 (39 例)	9 例（肺炎、甲状腺乳頭癌、憩室炎、貧血、肺腫瘍、坐骨神経痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、回転性めまい、嘔吐、胸椎骨折、肺腺癌、腰部脊柱管狭窄症、肺炎、RS ウイルス感染各 1 例、重複あり）
本剤 15 mg／15 mg 群 (92 例)	21 例（心房細動、心不全、肺炎各 2 例、前立腺癌、嘔吐、僧帽弁閉鎖不全症、胸水、膀胱炎、肺塞栓症、前立腺腫、心筋虚血、GCA、半月板変性、足骨折、4 分の 1 盲、サルモネラ症、複視、頭痛、眼带状疱疹、虚血性大腸炎、粘液腫、変形性関節症、トロポニン T 増加各 1 例、重複あり）
プラセボ／プラセボ群 (43 例)	11 例（アスペルギルス感染、尿路性敗血症、尿路感染、動脈硬化症、末梢性浮腫、皮膚潰瘍、創傷感染、脳脊髄腫、椎間板突出、中毒性結節性甲状腺腫、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症、肺炎、腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、脳アミロイド血管障害、血尿各 1 例、重複あり）

MedDRA/J version 26.1

長期安全性解析対象集団におけるデータカットオフ時点までの全試験期間の日本人部分集団での有害事象は、本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 100%（3/3 例）、本剤 15 mg／15 mg 群 100%（4/4 例）、プラセボ／プラセボ群 66.7%（2/3 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、ドライアイ（本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 1 例、本剤 15 mg／15 mg 群 2 例、プラセボ／プラセボ群 1 例）、頭痛（本剤 7.5 mg／7.5 mg 群 1 例、本剤 15 mg／15 mg 群 2 例、プラセボ／プラセボ群 1 例）、四肢痛（本剤 15 mg／15 mg 群 2 例）、肺炎（本剤 15 mg／15 mg 群 2 例）であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 15 mg／15 mg 群 75.0%（3/4 例、心不全、膀胱炎、肺塞栓症、肺炎、虚血性大腸炎各 1 例、重複あり）に認められたが、このうち 2 例（膀胱炎、肺塞栓症、肺炎各 1 例、重複あり）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ／プラセボ群 33.3%（1/3 例）に認められた。

副作用は本剤 7.5 mg/7.5 mg 群 66.7% (2/3 例) 本剤 15 mg/15 mg 群 50.0% (2/4 例)、に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、GCA に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本開発計画策定時、GCA の年間発症率は国又は地域で異なることが報告されていたものの、GCA の疾患概念、病態、診断方法及び治療体系 (1 項参照) に国内外で大きな差異は認めなかった (診療ガイドライン、Ann Rheum Dis 2009; 68: 318-23)。これらの状況は現在でも同様である (診療ガイドライン、Ann Rheum Dis 2020; 79: 19-30 等)。

また、既承認効能・効果の患者において、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められていない (令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」、令和 3 年 4 月 9 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」等)。

以上から、M16-852 試験を国際共同第Ⅲ相試験として実施し、当該試験成績により臨床データパッケージを構築し、日本人 GCA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は M16-852 試験計画について、以下のように説明している。

● 対象患者について

GCA の治療体系を踏まえ、本剤は抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブと同様に、GCA に対する第一選択薬である CS に対し治療抵抗性を示す患者や CS による治療の継続が困難な患者に対して使用される薬剤になると考え、治験薬の投与開始前 8 週間以内に活動性 GCA を認め、治験薬の投与開始時にプレドニゾロン又は prednisone 20 mg/日以上以上の投与を受けている患者を M16-852 試験の対象とした。

● 有効性評価項目について

診療ガイドライン及び EULAR の推奨 (Ann Rheum Dis 2009; 68: 318-23) に示される治療方針から、GCA の治療目標は、まず GCA の疾患活動性を十分に低下させ、その後疾患活動性が低い状態を維持したまま CS を減量することであると考えた。本剤が当該治療目標を達成できるか否かを評価可能な評価項目として、GCA 患者を対象としたトシリズマブの海外第Ⅲ相臨床試験 (GiACTA 試験、N Engl J Med 2017; 377: 317-28) を参考に、以下の検討から「投与 12 週時から投与 52 週時まで GCA の症候が認められず、かつ治験薬投与開始から投与 52 週時まで事前規定した CS の漸減手順を遵守できた患者の割合」を「投与 52 週時の寛解維持割合」と定義し、主要評価項目として設定した。

- GiACTA 試験では、GCA の症候の有無及び炎症マーカーの基準値からなる基準が用いられていた。本試験では、以下の検討から、評価時点において GCA の症候が認められず、かつ治験薬投与開始から評価時点まで事前規定した CS の漸減手順を遵守できた状態を寛解と定義した (定義は 10 項参照)。

- GiACTA 試験において、CS の漸減手順の遵守状況は寛解の基準とは別に評価され、主要評価項目である投与 52 週時の寛解維持割合の構成要素として用いられた。GCA 患者の状態を評価する上で、疾患活動性のみならず、CS を十分に減量又は中止できているかも重要な要素であると考えたことから、本試験では、寛解の基準に、CS の漸減手順の遵守状況を組み込むこととした。

CS の漸減手順の規定に当たっては、診療ガイドラインにおいて、1～2 年間で多くの症例で CS の中止が可能になる旨が記載されていること等を踏まえ、GiACTA 試験計画と同様に、プラセボ群では最大 52 週間かけて漸減し中止することとした。一方、本剤投与群では、より短期間で漸減、中止が可能と考え、GiACTA 試験計画と同様に、最大 26 週間かけて漸減し中止することとした。

- GiACTA 試験に用いられた寛解の基準に含まれていた炎症マーカーの基準値は、JAK 阻害薬である本剤の薬理作用により IL-6 シグナル伝達経路の阻害を介して炎症マーカーの上昇が抑制される (J Clin Med 2024; 13: 401、Z Rheumatol 2000; 59 Suppl 2: II/62-4) ことで、有効性評価結果に影響を及ぼす可能性があること等から、本試験における寛解の基準には含めないこととした。なお、別途、GCA の症候の有無及び上述の CS の漸減手順の遵守状況に、炎症マーカーの基準値を加えた完全寛解の基準 (定義は 10 項参照) を作成し、副次評価項目として評価することとした。
- GiACTA 試験における主要評価項目と同様に、投与 12 週時から投与 52 週時までの 9 カ月間強の寛解維持を評価することとした。当該期間は、最新の EULAR の推奨 (Ann Rheum Dis 2020; 79: 19-30) において寛解維持の基準とされている 6 カ月間を超えていることから臨床的意義があると考え。

● 用法・用量について

M16-852 試験の用法・用量として、以下の点を踏まえ、本剤 15 mg QD 投与を設定した。

- GCA は、本剤の既承認効能・効果である RA と病態形成に関与するサイトカインが類似していることから、RA に対する用法・用量により GCA に対しても同様に有効性を示すと期待されること
- RA 患者を対象とした本剤の第 II 相試験 (M13-537 試験及び M13-550 試験) 及び第 III 相試験 (M13-549 試験及び M13-542 試験) 成績を用いた曝露一反応解析結果から、本剤 30 mg QD 投与まで増量しても本剤 15 mg QD 投与時と有効性は大きく異ならないと想定されたこと
- GCA に対する適応を有するトシリズマブにおいて、GCA 患者を対象とした GiACTA 試験で、RA に対するものと同一の用法・用量で有効性が示されていること (N Engl J Med 2017; 377: 317-28) から、RA に対して有効性を示す用量が GCA に対して有効であると期待されること

また、GCA に対する本剤の有効性及び安全性の用量依存性を検討するため、本剤 15 mg QD 投与に加え、本剤 7.5 mg QD 投与も設定することとした。

機構は、申請者の説明は理解可能であり、M16-852 試験の成績に基づき、本剤の GCA に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明している。

M16-852 試験において、主要評価項目である投与 52 週時の寛解維持割合について、本剤 15 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 15 mg の優越性が検証された。一方、本剤 7.5 mg 群の投与 52 週時の寛解維持割合は、プラセボ群より高い傾向が認められたものの、プラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった (表 7)。日本人部分集団の投与 52 週時の寛解維持割合については、本剤 15 mg 群では、全体集団と同様に、プラセボ群より高い傾

向が認められ、本剤 7.5 mg 群では、全体集団と異なり、プラセボ群より低い傾向が認められた。なお、日本人部分集団の症例数は限られているため、結果の解釈には注意が必要である（表 7）。

主要評価項目である投与 52 週時の寛解維持割合の基準に炎症マーカーの基準を加えた評価項目である、投与 52 週時の完全寛解維持割合（定義は 10 項参照）は表 12 のとおりであり、投与 52 週時の寛解維持割合と同様に、本剤 15 mg 群と本剤 7.5 mg 群でプラセボ群を上回る傾向を示した。

表 12 投与 52 週時の寛解維持割合及び完全寛解維持割合並びにその構成要素の結果（FAS、NRI-MI[®]）

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 7.5 mg 群 (107 例)	本剤 15 mg 群 (209 例)	プラセボ群 (112 例)	本剤 7.5 mg 群 (5 例)	本剤 15 mg 群 (10 例)	プラセボ群 (5 例)
投与 52 週時の寛解維持割合 (以下の①及び②を満たす患者の割合)	41.1	46.4	29.0	20.0	70.0	40.0
投与 52 週時の完全寛解維持割合 (以下の①～④をすべて満たす患者の割合)	26.2	37.1	16.1	0.0	70.0	20.0
構成要素						
①GCA の症候なし	42.1	46.3	29.8	20.0	70.0	40.0
②CS 漸減方法遵守（NRI [®] ）	47.7	58.4	39.3	40.0	80.0	60.0
③ESR 正常値	38.3	47.0	23.8	20.0	80.0	20.0
④hsCRP 正常値	37.9	52.6	25.0	40.0	80.0	40.0

%

中間事象として、治験薬投与中止はノンレスポonderとされた。また、GCA 治療以外の目的による prednisone 換算で 100 mg 超の全身性 CS の投与後のデータは多重補完法により補完された

①GCA の症候なし：投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に、GCA の症候が認められない

②CS 漸減方法遵守：治験薬投与開始時から投与 52 週時まで、事前規定された CS 漸減方法を遵守している

③ESR 正常値：投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に、ESR が正常値（30 mm/h 未満）である（GCA 以外の原因により 30 mm/h 以上になった場合は、正常値として取り扱うこととされた）

④hsCRP 正常値：投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に、hsCRP が正常値（1 mg/dL 未満）である（1 度正常値になった後は、連続する 2 回の来院時に 1 mg/dL 以上にならない限り、正常値として取り扱うこととされた）

a) 新型コロナウイルス感染症の流行に起因した欠測は多重補完法により補完され、新型コロナウイルス感染症の流行に起因しない欠測は、直前直後の来院時にいずれもレスポonderであったときはレスポonder、それ以外はノンレスポonderとして補完された。試験中止はノンレスポonderと補完された

b) 欠測は、直前直後の来院時にいずれもレスポonderであったときはレスポonder、それ以外はノンレスポonderとして補完された。試験中止又は治験薬投与中止はノンレスポonderとして補完された

寛解又は完全寛解を達成した患者の割合の推移は表 13 のとおりであり、寛解及び完全寛解達成割合は試験期間を通じて概ね本剤 15 mg 群及び本剤 7.5 mg 群でプラセボ群を上回る傾向が認められたものの、本剤 7.5 mg 群では一部の評価時点でプラセボ群と同程度又は低い傾向が認められた。

表 13 寛解又は完全寛解を達成した患者の割合の推移（FAS、NRI-MI[®]）

		投与開始時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
本剤 7.5 mg 群 (107 例)	寛解	60.7	73.8	74.8	68.2	63.6	46.7	46.7
	完全寛解	48.6	63.4	63.8	57.3	50.5	38.3	43.0
本剤 15 mg 群 (209 例)	寛解	61.7	84.2	82.8	76.5	72.2	57.6	53.2
	完全寛解	47.8	73.2	69.9	67.4	63.6	52.5	50.2
プラセボ群 (112 例)	寛解	62.5	79.5	77.7	66.1	57.1	45.3	32.7
	完全寛解	49.1	63.8	52.3	47.3	39.3	34.3	19.6

%

中間事象として、治験薬投与中止はノンレスポonderとされた。また、GCA 治療以外の目的による prednisone 換算で 100 mg 超の全身性 CS の投与後のデータは多重補完法により補完された

a) 新型コロナウイルス感染症の流行に起因した欠測は多重補完法により補完され、新型コロナウイルス感染症の流行に起因しない欠測は、直前直後の来院時にいずれもレスポonderであったときはレスポonder、それ以外はノンレスポonderとして補完された。試験中止はノンレスポonderとして補完された

投与 52 週時までの期間における、初回の GCA 再燃までの期間に係る解析結果は、図 2 及び表 14 のとおりであった。本剤 15 mg 群及び本剤 7.5 mg 群はいずれもプラセボ群より初回の再燃までの時間が長

い傾向にあり、本剤 7.5 mg 群と比較して本剤 15 mg 群でより初回の再燃までの時間が長い傾向が認められた。

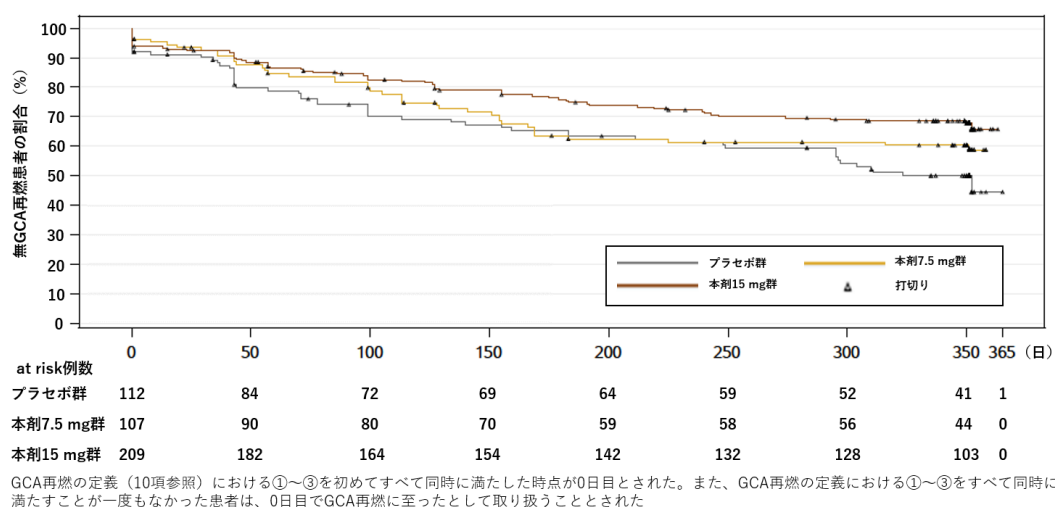


図2 投与52週時までの初回のGCA再燃をイベントとしたKaplan-Meier曲線（FAS）

表14 投与52週時までのGCA再燃割合及び初回のGCA再燃までの時間のプラセボ群に対するハザード比（FAS）

	本剤 7.5 mg 群 (107 例)	本剤 15 mg 群 (209 例)	プラセボ群 (112 例)
投与52週時までのGCA再燃割合(%) (再燃例数)	38.3 (41)	31.1 (65)	47.3 (53)
初回のGCA再燃までの時間 ^{a)} の プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.75 [0.50, 1.14]	0.57 [0.40, 0.83]	

GCA再燃の定義（10項参照）における①～③をすべて同時に満たすことが一度もなかった患者は、0日目でGCA再燃に至ったとして取り扱うこととされた

a) GCA再燃の定義における①～③を初めてすべて同時に満たした時点を0日目とし、再燃までの時間が算出された

b) 治験薬投与開始時のプレドニゾン又はprednisone用量（30 mg/日超/30 mg/日以下）及びGCAの状態（初発/再燃）を層別因子としたCox比例ハザードモデル

M16-852試験の対象患者は、治験薬投与開始前8週間以内に活動性のGCAを有する患者とされたことから、治験薬の投与開始時点でGCAの疾患活動性が残存する患者に加えて、GCAの疾患活動性がCS投与により抑制された患者も組入れが可能とされた（表6）。治験薬投与開始時のGCAの疾患活動性の有無別の投与52週時の寛解維持割合及び完全寛解維持割合は表15のとおりである。M16-852試験において、治験薬投与開始時にCS投与下でGCAの疾患活動性が残存する患者は、治験薬投与開始時にCS投与下でGCAの疾患活動性が抑制された患者と比較し、投与52週時の寛解維持割合及び完全寛解維持割合は低い傾向を示したが（表15）、治験薬投与開始時のGCAの疾患活動性の有無によらず本剤15 mg群及び本剤7.5 mg群はプラセボ群に対して高い寛解及び完全寛解維持割合傾向を示したことから、GCAの疾患活動性が残存する患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

表 15 治験薬投与開始時の GCA の疾患活動性の有無別の投与 52 週時の寛解維持割合及び完全寛解維持割合 (FAS、NRI-MI⁹⁾)

			投与 52 週時の寛解維持割合			投与 52 週時の完全寛解維持割合		
			本剤 7.5 mg 群 (107 例)	本剤 15 mg 群 (209 例)	プラセボ群 (112 例)	本剤 7.5 mg 群 (107 例)	本剤 15 mg 群 (209 例)	プラセボ群 (112 例)
治験薬投与開始時の GCA の疾患活動性の有無 ⁹⁾								
基準 1 : GCA の症候あり	あり		33.3 (42)	36.0 (80)	19.0 (42)	21.4 (42)	28.7 (80)	9.5 (42)
	なし		46.2 (65)	52.8 (129)	35.0 (70)	29.2 (65)	42.3 (129)	20.0 (70)
基準 2 : GCA の症候あり、ESR $\geq$ 30 mm/h 又は hsCRP $\geq$ 1.0 mg/dL	あり		40.0 (55)	40.5 (113)	17.2 (58)	23.6 (55)	33.6 (113)	6.9 (58)
	なし		42.3 (52)	53.4 (96)	41.7 (54)	28.8 (52)	41.3 (96)	25.9 (54)

% (例数)

中間事象として、治験薬投与中止はノンレスポnderとされた。また、GCA 治療以外の目的による prednisone 換算で 100 mg 超の全身性 CS の投与後のデータは多重補完法により補完された

a) 新型コロナウイルス感染症の流行に起因した欠測は多重補完法により補完され、新型コロナウイルス感染症の流行に起因しない欠測は、直前直後の来院時にいずれもレスポnderであったときはレスポnder、それ以外はノンレスポnderとして補完された

b) 各基準を満たすとき、それぞれ疾患活動性ありとされた

また、治験薬投与開始時の GCA の疾患活動性以外の患者背景別の投与 52 週時の寛解維持割合は表 16 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が限られていることから結果の解釈には注意を要するものの、本剤 15 mg 群ではいずれの部分集団でもプラセボ群を上回る傾向が認められた。初発の GCA 患者と再燃の GCA 患者とで本剤の有効性に異なる傾向は認められなかった。現喫煙者集団では本剤 15 mg 群の投与 52 週時の寛解維持割合が元喫煙者集団及び非喫煙者集団より低い傾向が認められたが、部分集団解析であり症例数が限られていること、GCA の発症と喫煙に関しては、関連があるとする報告、関連を否定する報告のいずれもあり (Semin Arthritis Rheum 2018; 48: 529-37、Scand J Rheumatol 2019; 48: 213-7 等) 結論が得られていないこと、喫煙と GCA に対する治療効果との関連はこれまでに示されていないこと等を踏まえると、当該結果を以て現喫煙者に対する本剤の有効性を否定するものではないと考える。

表 16 患者背景別の部分集団における投与 52 週時の寛解維持割合 (FAS、NRI-MI^(a))

背景因子		本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群	プラセボ群
全体集団		41.1 (107)	46.4 (209)	29.0 (112)
性別	男性	40.7 (27)	48.9 (53)	30.0 (35)
	女性	41.3 (80)	45.6 (156)	28.6 (77)
年齢	65 歳未満	31.6 (19)	44.8 (42)	29.4 (17)
	65 歳以上 75 歳未満	38.8 (49)	48.2 (102)	30.5 (59)
	75 歳以上	48.7 (39)	44.6 (65)	26.4 (36)
体重	67.15 kg 以下	39.0 (59)	47.7 (105)	32.7 (49)
	67.15 kg 超	43.8 (48)	45.0 (102)	26.2 (63)
地域	北米	50.0 (12)	33.3 (9)	10.0 (10)
	西ヨーロッパ	36.5 (63)	46.8 (135)	28.2 (62)
	東ヨーロッパ	80.0 (5)	62.5 (16)	55.6 (9)
	アジア	16.7 (6)	70.0 (10)	42.9 (7)
	オセアニア	47.6 (21)	35.5 (39)	25.0 (24)
喫煙状況	現喫煙者	57.1 (7)	33.9 (32)	30.8 (13)
	元喫煙者	21.9 (32)	47.5 (63)	21.2 (33)
	非喫煙者	48.5 (68)	49.8 (111)	32.6 (66)
IL-6 阻害薬使用歴	あり	42.9 (7)	55.6 (9)	14.3 (7)
	なし	41.0 (100)	46.0 (200)	30.0 (105)
GCA の状態	初発	40.0 (75)	48.1 (148)	32.2 (76)
	再燃	43.8 (32)	42.3 (61)	22.2 (36)
治験薬投与開始時の CS 用量	30 mg 以下	43.6 (55)	49.7 (110)	30.5 (59)
	30 mg 超	38.5 (52)	42.8 (99)	27.4 (53)
治験薬投与開始前 8 週以内の 虚血性視力障害	あり	57.1 (14)	40.0 (20)	29.5 (22)
	なし	38.7 (93)	47.1 (189)	28.9 (90)
治験薬投与開始時の クレアチニンクリアランス	1.185024 mL/秒/1.73 m ² 以下	39.6 (53)	41.3 (108)	31.1 (53)
	1.185024 mL/秒/1.73 m ² 超	44.2 (52)	52.4 (100)	27.6 (58)
PMR 症状の既往	あり	38.9 (54)	46.1 (109)	24.6 (69)
	なし	43.4 (53)	46.8 (100)	36.0 (43)
GCA の頭蓋症状を伴わない PMR 症状の既往	あり	28.6 (7)	73.3 (15)	38.9 (18)
	なし	42.0 (100)	44.3 (194)	27.1 (94)

% (例数)

中間事象として、治験薬投与中止はノンレスポonderとされた。また、GCA 治療以外の目的による prednisone 換算で 100 mg 超の全身性 CS の投与後のデータは多重補完法により補完された

a) 新型コロナウイルス感染症の流行に起因した欠測は多重補完法により補完され、新型コロナウイルス感染症の流行に起因しない欠測は、直前直後の来院時にいずれもレスポonderであったときはレスポonder、それ以外はノンレスポonderとして補完された。試験中止はノンレスポonderとして補完された

上述のとおり、M16-852 試験において、主要評価項目である投与 52 週時の寛解維持割合について、本剤 15 mg 群ではプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ、本剤 7.5 mg 群では、プラセボ群に対する統計学的な有意差が認められなかった。また、投与 52 週時の完全寛解維持割合（表 12）、初回の GCA 再燃までの期間（図 2 及び表 14）等について、本剤 15 mg 群で本剤 7.5 mg 群より良好な傾向が示されているほか、治験薬投与開始から投与 52 週時までの CS 累積投与量（中央値 [95%信頼区間]）についても、本剤 15 mg 群（1,615 [1,615, 1,635] mg）で本剤 7.5 mg 群（1,905 [1,615, 2,265] mg）より低い傾向が示された。

以上から、CS に対し治療抵抗性を示す GCA 患者又は CS 治療の継続が困難な GCA 患者に対する本剤 15 mg 投与の有効性は示された一方で、本剤 7.5 mg 投与の有効性は不十分であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

GCA 患者を対象とした M16-852 試験において、主要評価項目である投与 52 週時の寛解維持割合について、プラセボに対する本剤 15 mg の優越性が検証され、その他の有効性評価指標及び治験薬投与開始時の GCA の疾患活動性を含む患者背景別の成績においても、本剤 15 mg 群でプラセボ群を上回る改善が認められていることから、GCA に対する本剤 15 mg 投与の有効性は示されていると判断した。また、

日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められており、日本人 GCA 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、本剤 7.5 mg 投与については、GCA に対する有効性に係る十分な根拠は示されていないと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、GCA 患者における本剤の安全性について、GCA 患者を対象とした M16-852 試験及び膠原病領域の既承認効能・効果の患者を対象とした国内外の臨床試験の併合データ等に基づき、以下のように説明している。

各集団における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況は表 17 のとおりであり、患者背景、併用薬等が試験間で異なるため、直接の比較には限界があるものの、プラセボ群も含め、GCA 患者では既承認効能・効果の患者と比較し、全般的に有害事象の発現率が高い傾向を示した。これは、GCA 患者の年齢が高く、また高用量の CS が投与されていたこと¹⁶⁾が影響したものと考えられる。

GCA 患者において、全有害事象の 100 人・年当たりの発現はプラセボ群と比較して本剤 7.5 mg 群及び本剤 15 mg 群で高く、副作用発現率についてはプラセボ群と比較し本剤 15 mg 群で高い傾向が認められた。また、带状疱疹、脂質異常症、貧血、ヘモグロビン値減少、リンパ球数減少及び血中 CPK 増加の発現率は、プラセボ群と比較し本剤 7.5 mg 群又は本剤 15 mg 群で高い傾向が認められた。これらはいずれも、本剤の既知の安全性プロファイル(令和 3 年 7 月 19 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」)から想定される範囲を超えないと考える。

GCA 患者では、血栓塞栓症のリスクが高く、初発時に特にリスクが高いとの報告(Thromb J 2015; 13: 15)がある。また、他の JAK 阻害薬において VTE リスクが懸念され、本剤の既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験でも本剤投与時に VTE の発現が認められていること等から、VTE は本剤の重要な特定されたリスクとされている。これらを踏まえ、本剤を血管病変の存在が前提となる GCA 患者への使用に当たり、血栓塞栓症の懸念がないか検討した。

GCA 患者における、血栓塞栓症、VTE 及び ATE の発現率は表 17 のとおりであり、血栓塞栓症及び VTE の発現率は、他疾患の患者と比較し高い傾向を示したものの、プラセボ群と本剤 7.5 mg 群及び本剤 15 mg 群で同程度であった。GCA 患者で血栓塞栓症及び VTE の発現率が高かった理由として、上述のとおり GCA 患者では血栓塞栓症リスクが高いとされていること、M16-852 試験に組み入れられた患者の 70%が特に血栓塞栓症リスクが高いとされている初発の GCA であったこと、M16-852 試験に組み入れられた患者は他疾患の患者と比較し高齢であったこと、及び高用量の CS 投与を受けていたことが挙げられる。一方、ATE は、GCA 以外の疾患の患者ではほとんど発現が認められていなかったが、GCA 患者を対象とした M16-852 試験の本剤 15 mg 群で 2 例¹⁷⁾報告され、いずれも重篤な事象であった。しか

¹⁶⁾ 表 17 の各集団の年齢(平均値±標準偏差)は GCA 集団で 71.1±7.4 歳、nr-axSpA 集団で 42.2±12.2 歳、AS 集団で 43.3±12.3 歳、RA 集団で 54.2±12.1 歳及び PsA 集団で 51.5±12.1 歳であった。また、試験に組み入れられた患者が投与されていた CS の用量は、各臨床試験の適格基準に従い、prednisone 換算で GCA 集団では 20 mg/日以上、GCA 以外の集団では 10 mg/日以下であった。

¹⁷⁾ 症例 1: 70 歳代の初発 GCA 患者(末梢血管疾患、高血圧、多発性硬化症及び甲状腺機能低下症の既往あり、喫煙者、飲酒者)。投与 33 日目に右膝窩動脈の塞栓症が発現した。同日、右膝窩動脈塞栓摘出術が施行され、循環は回復したが、引き続き灌流不良が認められた。右膝窩動脈塞栓摘出術施行 3 日後に、腓骨部血腫除去及び腓骨動脈の膝窩動脈バルーン血管形成術が施行され、右足の循環が回復した。なお、血栓除去後の胸部 CT により、両側肺塞栓が認められた。医師により本剤との因果関係は否定された。症例 2: 70 歳代の初発 GCA 患者(肥満、高血圧、慢性閉塞性肺疾患及び高コレステロール血症の既往あり、喫煙者、飲酒者)。投与 18 日目に虚血性間欠性胸痛が発現した。CT 冠動脈造影及び経食道エコーの結果、上行大動脈に血栓が認められた。上行胸部大動脈弓置換術及び修復術が施行され、器質性血栓の疑いを伴う腫瘍が認められた。本剤との因果関係は否定されなかった。

しながら GCA 患者では ATE リスクが高いことが報告されており、加えて、ATE を発現した患者はいずれも高齢、喫煙歴あり、高血圧等の ATE のリスク因子を複数有していたこと、うち 1 例については因果関係が否定されていることから、本剤による ATE リスクを疑う状況にはないと考える。

GCA 患者の予後に影響の大きい急性期症状として、視力・視野異常が知られている。M16-852 試験では、重篤な眼障害として本剤 15 mg 群で複視及び 4 分の 1 盲が各 1 例に報告されたが、いずれも本剤投与を継続したまま回復し、本剤との因果関係も否定された。GCA 患者で報告された眼障害の多くは、非重篤な白内障、霧視、ドライアイ等であり、永続的な部分盲又は全盲に至った有害事象は報告されなかった。GCA 患者において、既承認効能・効果の患者と比較し、眼障害の発現率が高い傾向を示したが、他の有害事象と同様に、GCA 患者の年齢が高く、また高用量の CS が投与されていたことが影響したものと考えられ、本剤によるリスクを積極的に疑う状況にはないと考える。

また、GCA 患者で高い頻度で認められる、大動脈病変の合併について、M16-852 試験では、大動脈病変に関連する有害事象として本剤 15 mg 群に重篤な大動脈解離（1 例）が報告されたが、本剤との因果関係は否定された。なお、プラセボ群でも非重篤な大動脈瘤（1 例）が報告された。

表 17 安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

対象疾患 併合データ・試験期間	GCA (M16-852 試験)							nr-axSpA ^{c, d)}	AS 2 試験 併合 ^{c, e)}	PsA 2 試験 併合 ^{c, f)}	RA 9 試験 併合 ^{c, g)}	
	第 1 期 (投与 52 週まで) ^{a)}			データカットオフ時点までの全試験期間 ^{b)}								
投与群／投与例	本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群	プラセボ 群	本剤 7.5 mg 投与例	本剤 15 mg 投与例	本剤 投与例	プラセボ のみ 投与例	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}	
例数	107	209	112	107	209	316	112	286	596	907	2,883	
総曝露期間 (人・年)	88.5	178.1	94.3	123.1	260.4	383.5	123.7	273.5	506.4	1,247.2	3,421.7	
全有害事象	102 (95.3) 683.1	202 (96.7) 783.0	106 (94.6) 603.4	104 (97.2) 672.8	205 (98.1) 787.8	309 (97.8) 744.9	107 (95.5) 571.0	178 (62.2) 141.8	333 (55.9) 136.0	728 (80.3) 177.2	2,260 (78.4) 172.1	
死亡	0	2 (1.0) 1.1	2 (1.8) 2.1	0	2 (1.0) 0.8	2 (0.6) 0.5	2 (1.8) 1.6	0	1 (0.2) 0.2	1 (0.1) 0.1	16 (0.6) 0.5	
重篤な有害事象	14 (13.1) 16.9	48 (23.0) 29.4	24 (21.4) 27.6	18 (16.8) 16.1	58 (27.8) 25.2	76 (24.1) 22.2	28 (25.0) 25.3	19 (6.6) 7.2	34 (5.7) 7.0	86 (9.5) 7.2	334 (11.6) 10.3	
投与中止に至った 有害事象	23 (21.5) 27.0	36 (17.2) 20.7	29 (25.9) 31.9	24 (22.4) 20.1	47 (22.5) 18.4	71 (22.5) 18.9	33 (29.5) 27.5	12 (4.2) 4.4	15 (2.5) 3.0	63 (6.9) 5.1	211 (7.3) 6.2	
副作用	42 (39.3) 62.4	110 (52.6) 96.0	49 (43.8) 72.0	47 (43.9) 52.0	120 (57.4) 76.8	167 (52.8) 67.7	52 (46.4) 58.6	61 (21.3) 28.0	158 (26.5) 41.1	400 (44.1) 47.2	1,244 (43.1) 52.9	
感染症		61 (57.0) 112.7	133 (63.6) 128.5	67 (59.8) 119.4	72 (67.3) 106.9	147 (70.3) 118.5	71 (63.4) 111.4	124 (43.4) 68.7	197 (33.1) 54.3	531 (58.5) 76.4	1,472 (51.1) 68.5	
	重篤な感染症	6 (5.6) 7.0	12 (5.7) 6.9	12 (10.7) 12.9	7 (6.5) 5.9	14 (6.7) 5.5	21 (6.6) 5.6	13 (11.6) 10.8	3 (1.0) 1.1	13 (2.2) 2.6	27 (3.0) 2.2	99 (3.4) 2.9
	肺炎	6 (5.6) 6.9	6 (2.9) 3.4	7 (6.3) 7.5	8 (7.5) 6.7	11 (5.3) 4.3	19 (6.0) 5.1	9 (8.0) 7.4	10 (3.5) 3.8	24 (4.0) 4.9	39 (4.3) 3.2	152 (5.3) 4.5
	ニューモシスチス 肺炎	0	1 (0.5) 0.6	0	0	1 (0.5) 0.4	1 (0.3) 0.3	0	0	0	0	0
	活動性／潜在結核	1 (0.9) 1.1	0	1 (0.9) 1.1	2 (1.9) 1.6	2 (1.0) 0.8	4 (1.3) 1.1	2 (1.8) 1.6	4 (1.4) 1.5	11 (1.8) 2.2	9 (1.0) 0.7	67 (2.3) 2.0
	日和見感染症	0	4 (1.9) 2.3	1 (0.9) 1.1	0	5 (2.4) 1.9	5 (1.6) 1.3	2 (1.8) 1.6	0	1 (0.2) 0.2	5 (0.6) 0.4	13 (0.5) 0.4
	帯状疱疹	3 (2.8) 3.4	11 (5.3) 6.4	3 (2.7) 3.3	4 (3.7) 3.3	13 (6.2) 5.2	17 (5.4) 4.6	3 (2.7) 2.5	5 (1.7) 1.9	15 (2.5) 3.0	42 (4.6) 3.4	121 (4.2) 3.6
ウイルス再活性化	3 (2.8) 3.4	9 (4.3) 5.2	7 (6.3) 7.7	3 (2.8) 2.5	14 (6.7) 5.6	17 (5.4) 4.6	7 (6.3) 5.9	11 (3.8) 4.2	6 (1.0) 1.2	28 (3.1) 2.3	81 (2.8) 2.4	
悪性腫瘍		1 (0.9) 1.1	9 (4.3) 5.1	3 (2.7) 3.2	3 (2.8) 2.5	11 (5.3) 4.3	14 (4.4) 3.7	5 (4.5) 4.1	2 (0.7) 0.7	2 (0.3) 0.4	17 (1.9) 1.4	37 (1.3) 1.1
	NMSC	1 (0.9) 1.1	5 (2.4) 2.8	2 (1.8) 2.1	1 (0.9) 0.8	7 (3.3) 2.7	8 (2.5) 2.1	4 (3.6) 3.3	1 (0.3) 0.4	2 (0.2) 0.2	9 (1.0) 0.7	10 (0.3) 0.3
	NMSC を除く非血 液学的悪性腫瘍	0	4 (1.9) 2.3	2 (1.8) 2.1	2 (1.9) 1.6	5 (2.4) 1.9	7 (2.2) 1.8	2 (1.8) 1.6	1 (0.3) 0.4	1 (0.2) 0.2	9 (1.0) 0.7	26 (0.9) 0.8
脂質異常症	5 (4.7) 5.8	11 (5.3) 6.4	2 (1.8) 2.1	7 (6.5) 5.9	16 (7.7) 6.5	23 (7.3) 6.3	2 (1.8) 1.6	13 (4.5) 4.9	23 (3.9) 4.7	46 (5.1) 3.8	242 (8.4) 7.6	
心血管系事象	1 (0.9) 1.1	3 (1.4) 1.7	4 (3.6) 4.3	1 (0.9) 0.8	4 (1.9) 1.6	5 (1.6) 1.3	4 (3.6) 3.3	1 (0.3) 0.4	0	5 (0.6) 0.4	36 (1.2) 1.1	

対象疾患 併合データ・試験期間	GCA (M16-852 試験)							nr-axSpA ^{c, d)}	AS 2 試験 併合 ^{c, e)}	PsA 2 試験 併合 ^{c, f)}	RA 9 試験 併合 ^{c, g)}
	第 1 期 (投与 52 週まで) ^{a)}			データカットオフ時点までの全試験期間 ^{b)}							
投与群／投与例	本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群	プラセボ 群	本剤 7.5 mg 投与例	本剤 15 mg 投与例	本剤 投与例	プラセボ のみ 投与例	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}	本剤 15 mg 投与例 ^{h)}
血栓塞栓症	4 (3.7) 4.6	8 (3.8) 4.5	4 (3.6) 4.3	4 (3.7) 3.3	9 (4.3) 3.5	13 (4.1) 3.4	4 (3.6) 3.3	2 (0.7) 0.7	1 (0.2) 0.2	4 (0.4) 0.3	18 (0.6) 0.5
VTE	4 (3.7) 4.6	7 (3.3) 3.9	4 (3.6) 4.3	4 (3.7) 3.3	8 (3.8) 3.1	12 (3.8) 3.1	4 (3.6) 3.3	2 (0.7) 0.7	1 (0.2) 0.2	4 (0.4) 0.3	17 (0.6) 0.5
ATE	0	2 (1.0) 1.1	0	0	2 (1.0) 0.8	2 (0.6) 0.5	0	0	0	0	1 (<0.1) 0.0
貧血	3 (2.8) 3.4	14 (6.7) 8.1	3 (2.7) 3.2	3 (2.8) 2.5	20 (9.6) 8.1	23 (7.3) 6.3	5 (4.5) 4.1	3 (1.0) 1.1	12 (2.0) 2.4	23 (2.5) 1.9	123 (4.3) 3.7
ヘモグロビン値減少	0	3 (1.4) 1.7	1 (0.9) 1.1	0	3 (1.4) 1.2	3 (0.9) 0.8	3 (2.7) 2.5	1 (0.3) 0.4	2 (0.3) 0.4	2 (0.2) 0.2	21 (0.7) 0.6
リンパ球数減少	1 (0.9) 1.1	3 (1.4) 1.7	0	1 (0.9) 0.8	4 (1.9) 1.5	5 (1.6) 1.3	0	0	3 (0.5) 0.6	16 (1.8) 1.3	59 (2.0) 1.7
横紋筋融解症又はミオパチー	1 (0.9) 1.1	4 (1.9) 2.3	2 (1.8) 2.1	1 (0.9) 0.8	5 (2.4) 1.9	6 (1.9) 1.6	2 (1.8) 1.6	0	0	0	1 (<0.1) <0.1
血中 CPK 増加	0	6 (2.9) 3.4	0	0	9 (4.3) 3.6	9 (2.8) 2.4	0	0	23 (3.9) 4.8	84 (9.3) 7.3	160 (5.5) 4.9
肝機能障害	2 (1.9) 2.3	11 (5.3) 6.4	5 (4.5) 5.4	2 (1.9) 1.6	12 (5.7) 4.8	14 (4.4) 3.7	6 (5.4) 5.0	11 (3.8) 4.1	30 (5.0) 6.2	99 (10.9) 8.6	270 (9.4) 8.4
腎機能障害	0	4 (1.9) 2.3	3 (2.7) 3.2	0	4 (1.9) 1.5	4 (1.3) 1.0	3 (2.7) 2.4	0	0	3 (0.3) 0.2	13 (0.5) 0.4
過敏症	10 (9.3) 12.0	30 (14.4) 18.6	11 (9.8) 12.3	11 (10.3) 9.5	36 (17.2) 15.8	47 (14.9) 13.7	11 (9.8) 9.5	9 (3.1) 3.4	22 (3.7) 4.5	56 (6.2) 4.6	163 (5.7) 4.9
重篤な過敏症	0	1 (0.5) 0.6	1 (0.9) 1.1	0	1 (0.5) 0.4	1 (0.3) 0.3	1 (0.9) 0.8	0	0	3 (0.3) 0.2	5 (0.2) 0.1
ざ瘡	0	7 (3.3) 4.0	1 (0.9) 1.1	0	8 (3.8) 3.2	8 (2.5) 2.1	1 (0.9) 0.8	2 (0.7) 0.7	8 (1.3) 1.6	10 (1.1) 0.8	22 (0.8) 0.6
うつ病	5 (4.7) 5.9	7 (3.3) 4.0	6 (5.4) 6.7	5 (4.7) 4.3	7 (3.3) 2.8	12 (3.8) 3.2	6 (5.4) 5.1	3 (1.0) 1.1	2 (0.3) 0.4	17 (1.9) 1.4	48 (1.7) 1.4
炎症性腸疾患	0	1 (0.5) 0.6	1 (0.9) 1.1	0	1 (0.5) 0.4	1 (0.3) 0.3	1 (0.9) 0.8	1 (0.3) 0.4	1 (0.2) 0.2	3 (0.3) 0.2	7 (0.2) 0.2
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.5) 0.6	0	0	1 (0.5) 0.4	1 (0.3) 0.3	0	1 (0.3) 0.4	0	0	0
骨折	6 (5.6) 7.1	13 (6.2) 7.7	6 (5.4) 6.5	7 (6.5) 5.9	15 (7.2) 6.1	22 (7.0) 6.0	6 (5.4) 5.0	6 (2.1) 2.2	8 (1.3) 1.6	26 (2.9) 2.1	89 (3.1) 2.7
眼障害	21 (19.6) 26.8	56 (26.8) 38.7	22 (19.6) 27.0	24 (22.4) 22.3	60 (28.7) 29.0	84 (26.6) 26.7	28 (25.0) 27.8	5 (1.7) 1.9	18 (3.0) 3.6	27 (3.0) 2.2	102 (3.5) 3.0
網膜剥離	1 (0.9) 1.1	3 (1.4) 1.7	3 (2.7) 3.2	1 (0.9) 0.8	3 (1.4) 1.2	4 (1.3) 1.0	4 (3.6) 3.3	0	0	1 (0.1) 0.1	3 (0.1) 0.1

上段：例数（％）、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

注目すべき有害事象のうち、敗血症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、血液学的悪性腫瘍、消化管穿孔、間質性肺炎、MACE、好中球数減少、血小板数減少、自殺又は自傷行為、クローン病及びびびどう膜炎は、M16-852 試験における本剤投与例で認められなかった。

a) 各患者における曝露期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日の 29 日後又は第 2 期の投与開始日のいずれか早い日までとされ、イベントの観察期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日の 30 日後又は第 2 期の投与開始日のいずれか早い日までとされた。イベントが発現した患者は初回のイベント発現日で打ち切りとされた

b) 各患者における曝露期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日（第 2 期で本剤からプラセボに切り替えられた患者は本剤の最終投与日）の 29 日後までとされ、イベントの観察期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日（第 2 期で本剤からプラセボに切り替えられた患者は本剤の最終投与日）の 30 日後までとされた。イベントが発現した患者は初回のイベント発現日で打ち切りとされた。第 1 期における安全性解析対象集団のみに含まれる患者も解析に含めることとされた

c) 各患者における曝露期間は、本剤の初回投与日から最終投与日までとされ、イベントの観察期間は、本剤の初回投与日から最終投与日の 30 日後までとされた。イベントが発現した患者は初回のイベント発現日で打ち切りとされた

d) M19-944 試験 Study 2

e) M16-098 試験及び M19-944 試験 Study 1

f) M15-572 試験及び M15-554 試験

g) M13-537 試験、M13-538 試験、M13-550 試験、M13-542 試験、M13-545 試験、M13-549 試験、M14-465 試験、M14-663 試験及び M15-555 試験

h) プラセボからの切替え例を含む

日本人部分集団の安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況は表 18 のとおりであり、日本人の症例数は限られていることから結果の解釈には注意を要するものの、全体集団と大きく異なるものではないと考える。

表 18 安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

対象疾患 併合データ・試験期間	GCA (M16-852 試験)						
	第 1 期 (投与 52 週まで) ^{a)}			データカットオフ時点までの全試験期間 ^{b)}			
投与群／投与例	7.5 mg 群	15 mg 群	プラセボ群	7.5 mg 投与例	15 mg 投与例	本剤投与例	プラセボのみ 投与例
例数	5	10	5	5	10	15	5
総曝露期間 (人・年)	4.4	9.2	5.1	7.0	13.8	20.8	6.5
全有害事象	4 (80.0) 204.9	9 (90.0) 660.1	4 (80.0) 238.7	5 (100) 255.8	9 (90.0) 660.1	14 (93.3) 421.9	4 (80.0) 238.7
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (30.0) 36.5	0	0	4 (40.0) 40.7	4 (26.7) 23.7	0
投与中止に至った 有害事象	1 (20.0) 23.8	0	0	1 (20.0) 14.6	1 (10.0) 7.2	2 (13.3) 9.7	1 (20.0) 15.7
副作用	2 (40.0) 51.3	3 (30.0) 41.5	0	2 (40.0) 40.2	3 (30.0) 31.0	5 (33.3) 34.1	0
感染症	3 (60.0) 88.2	7 (70.0) 152.0	2 (40.0) 56.5	4 (80.0) 117.5	7 (70.0) 121.5	11 (73.3) 120.0	3 (60.0) 80.5
重篤な感染症	0	1 (10.0) 11.3	0	0	2 (20.0) 17.3	2 (13.3) 10.7	0
肺炎	1 (20.0) 25.9	1 (10.0) 11.6	0	2 (40.0) 36.7	3 (30.0) 24.2	5 (33.3) 28.0	0
活動性／潜在結核	0	0	0	1 (20.0) 16.8	0	1 (6.7) 5.1	0
带状疱疹	1 (20.0) 24.9	1 (10.0) 12.0	0	1 (20.0) 17.9	1 (10.0) 8.4	2 (13.3) 11.4	0
血栓塞栓症	0	0	0	0	1 (10.0) 7.2	1 (6.7) 4.8	0
VTE	0	0	0	0	1 (10.0) 7.2	1 (6.7) 4.8	0
リンパ球数減少	1 (20.0) 23.9	0	0	1 (20.0) 14.6	0	1 (6.7) 4.8	0
肝機能障害	0	2 (20.0) 26.4	0	0	2 (20.0) 16.5	2 (13.3) 10.5	1 (20.0) 16.7
過敏症	0	1 (10.0) 12.1	1 (20.0) 21.8	0	2 (20.0) 15.7	2 (13.3) 10.1	1 (20.0) 16.8
眼障害	1 (20.0) 29.1	4 (40.0) 59.3	2 (40.0) 61.0	1 (20.0) 17.9	4 (40.0) 43.8	5 (33.3) 34.0	2 (40.0) 56.1

上段：例数（％）、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

注目すべき有害事象のうち、ニューモシスチス肺炎、日和見感染症、敗血症、ウイルス再活性化、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、NMSC、NMSC を除く非血液学的悪性腫瘍、血液学的悪性腫瘍、消化管穿孔、間質性肺炎、脂質異常症、心血管系事象、MACE、ATE、貧血、ヘモグロビン値減少、好中球数減少、血小板数減少、横紋筋融解症又はミオパチー、血中 CPK 増加、腎機能障害、重篤な過敏症、ざ瘡、うつ病、自殺又は自傷行為、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、骨折、ぶどう膜炎及び網膜剥離は、M16-852 試験の日本人部分集団における本剤投与例で認められなかった

a) 各患者における曝露期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日の 29 日後又は第 2 期の投与開始日のいずれか早い日までとされ、イベントの観察期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日の 30 日後又は第 2 期の投与開始日のいずれか早い日までとされた。イベントが発現した患者は初回のイベント発現日で打ち切りとされた

b) 各患者における曝露期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日（第 2 期で本剤からプラセボに切り替えられた患者は本剤の最終投与日）の 29 日後までとされ、イベントの観察期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日（第 2 期で本剤からプラセボに切り替えられた患者は本剤の最終投与日）の 30 日後までとされた。イベントが発現した患者は、初回のイベント発現日で打ち切りとされた。第 1 期における安全性解析対象集団のみに含まれる患者も解析に含めることとされた

以上から、GCA 患者において、本剤の新たな安全性上の懸念は示されておらず、既承認の効能・効果で実施している安全対策を継続することにより、GCA 患者における本剤のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、GCA 患者では本剤 15 mg 及び 7.5 mg 投与時の有害事象の発現率が、既承認効能・効果の患者と比較して高い傾向が認められている。これらの違いは、原疾患、患者背景、併用薬等の違いによるものであるとの申請者の説明は、ATE 以外の有害事象については理解可能である。ATE については、リスク因子を複数有する患者に認められており、現時点では、本剤によるリスクを疑う状況にはないとの申請者の説明は一定程度理解可能である。しかしながら、これまでは低頻度でのみ認められていた ATE が、GCA 患者では本剤 15 mg 群でのみ 2 例に認められていること、及び今後本剤

は ATE リスクの高い GCA 患者に使用されることを踏まえると、添付文書の重大な副作用の項で ATE に係る注意喚起を行うとともに、医薬品リスク管理計画において、GCA 適応に係る重要な潜在的リスクとして設定することが適切である。また、本剤の GCA 患者に対する使用に当たり、既知の副作用の発現に十分に留意するとともに、本剤についての十分な知識を有し、GCA の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等の既承認効能・効果で実施されている安全対策を GCA においても実施することが適切である。さらに、GCA 患者を対象とした M16-852 試験における有害事象の発現率が、既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験における発現率と比べて高いこと、及び GCA 患者に対して本剤と高用量の CS を長期に併用投与した際の安全性は確認されていないことを、添付文書や資材を用いて医療従事者に対して情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

現在の GCA の治療体系を踏まえて対象集団等を設定した M16-852 試験で認められた本剤の有効性及び安全性 (7.R.2 項及び 7.R.3 項参照) を踏まえると、本剤はトシリズマブや他の免疫抑制薬等と同様に、GCA に対する標準治療である CS 治療に抵抗性の患者又は安全性上の理由から CS の早期減量が必要な患者に対する治療選択肢の一つになると考えられ、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、CS による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、CS による治療の継続が困難な場合に投与する旨を注意喚起することが適切である。さらに、既承認効能・効果に対する使用時と同様、生物製剤、免疫抑制薬等との併用は避ける旨の注意喚起を行う必要がある。また、診療ガイドラインにおいて、多くの GCA 患者では 1~2 年間で CS を中止可能とされている。現在実施中の M16-852 試験第 2 期からは、本剤投与による CS 中止後の、本剤投与継続の要否を検討するための情報が得られることから、当該成績が得られた後に、速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、GCA に対する本剤の用法・用量を申請のとおり、「通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、GCA 患者における、高い有害事象発現率については、年齢、CS の併用等の患者背景によるところが大きいと考えられること、並びに ATE 発現については、GCA 患者では ATE リスクが高いことが知られていること、及び ATE のリスク因子は既知であることから、直ちに GCA

患者における使用実態下の安全性を確認するための製造販売後調査等を実施する必要性は低いと考える。したがって、製造販売後においては通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していくことが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な GCA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既存治療で効果不十分な GCA における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目等の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
GCA の症候	38℃超の発熱 - PMR の症状（肢帯の朝のこわばり又は痛み） - 限局的な頭痛又は側頭動脈若しくは頭皮の圧痛 - 動脈炎性の前部虚血性視神経症による急性又は亜急性の視力消失、一過性の視界不良（概して単眼性である又は発現時点では少なくとも片眼に発現するが、両眼に生じる可能性もある）等の視覚の徴候又は症状 - 顎痛又は口内痛 - 四肢の跛行の発現又は悪化 - その他治験責任（分担）医師が GCA 又は PMR の再燃と判断する症候
寛解	以下のいずれも満たしていること - GCA の症候が認められない - 治験薬投与開始時から評価時点まで、事前規定された CS 漸減方法を遵守している
投与 52 週時の寛解維持割合	以下のいずれも満たした患者の割合 - 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に、GCA の症候が認められない - 治験薬投与開始時から投与 52 週時まで、事前規定された CS 漸減方法を遵守している
完全寛解	以下のいずれも満たしていること - GCA の症候が認められない - 治験薬投与開始時から評価時点まで、事前規定された CS 漸減方法を遵守している - ESR が正常値（30 mm/h 未満）である（GCA 以外の原因により 30 mm/h 以上になった場合は、正常値として扱う） - hsCRP が正常値（1 mg/dL 未満）である
投与 52 週時の完全寛解維持割合	以下のいずれも満たした患者の割合 - 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に、GCA の症候が認められない - 治験薬投与開始時から投与 52 週時まで、事前規定された CS 漸減方法を遵守している - 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に、ESR が正常値（30 mm/h 未満）である（GCA 以外の原因により 30 mm/h 以上になった場合は、正常値として扱う） - 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に、hsCRP が正常値（1 mg/dL 未満）である（1 度正常値になった後は、連続する 2 回の来院時に 1 mg/dL 以上にならない限り、正常値として扱う）
GCA 再燃	以下の①～③を初めて同時にすべて満たした後に、以下の a) 又は b) のいずれかにより CS の増量を要すること ① GCA の症候が認められない ② ESR が正常値（30 mm/h 未満）である（GCA 以外の原因により 30 mm/h 以上になった場合は、正常値として扱う） ③ CS 増量を要さない a) 治験責任（分担）医師が GCA の症候であると判断する症候の発現 b) GCA により、ESR 30 mm/h 超となる

M16-852 試験で事前規定された CS 漸減方法は、以下のとおりである。

① 治験薬投与開始時は、いずれの群も、プレドニゾロン又は prednisone 用量に関してのみ非盲検下で、以下のとおり減量する。 - 治験薬投与開始時の用量（20～60 mg/日）のプレドニゾロン又は prednisone を 1 週間投与し、以降、投与開始時の用量が 40 mg/日超の場合、40 mg/日に達するまで 1 週間につき 10 mg/日ずつ減量し、40 mg/日に達した又は投与開始時の用量が 40 mg/日以下 20 mg/日超場合、20 mg/日に達するまで 1 週間につき 5 mg/日ずつ減量し、20 mg/日に達した又は投与開始時の用量が 20 mg/日の場合、②に移行する。 ② 割り付けられた群に応じて、プレドニゾロン又は prednisone 用量についても二重盲検下で、以下のとおり減量し中止する。 - 本剤 7.5 mg 群及び本剤 15 mg 群：15 mg/日を 1 週間、12 mg/日を 2 週間、10 mg/日を 1 週間投与し、以降は 7 mg/日に達するまで 1 週間につき 1 mg/日ずつ減量し、6 mg/日からは 2 週間につき 1 mg/日ずつ減量し中止する。 - プラセボ群：17 mg/日を 2 週間、15 mg/日を 2 週間、12 mg/日を 1 週間、10 mg/日を 4 週間投与し、以降は 4 週間につき 1 mg/日ずつ減量し中止する。

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義 (MedDRA/J version 26.1)
感染症	申請者が選択した感染症に関する 2,814 の PT からなる事象
重篤な感染症	上記の定義による感染症のうち、重篤な事象
肺炎	申請者が選択した肺炎に関する 202 の PT からなる事象
ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス・イロベチ肺炎、ニューモシスチス・イロベチ感染 (PT)
活動性／潜在結核	申請者が選択した活動性／潜在結核に関する 60 の PT からなる事象
日和見感染症	申請者が選択した日和見感染症に関する 296 の PT からなる事象
敗血症	敗血症、ブドウ球菌性敗血症、尿路性敗血症 (PT)
带状疱疹	申請者が選択した带状疱疹に関する 26 の PT からなる事象
ウイルス再活性化	申請者が選択したウイルス再活性化に関する 23 の PT からなる事象
B 型肝炎ウイルスの再活性化	B 型肝炎再活性化、B 型肝炎 DNA 増加 (PT)
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ)
NMSC	悪性皮膚腫瘍 (SMQ、狭域) から申請者が悪性黒色腫と定義した事象を除いた 61 の PT からなる事象
NMSC を除く非血液学的悪性腫瘍	非血液学的悪性腫瘍 (SMQ) から上記の定義による NMSC を除いた 1,062 の PT からなる事象
血液学的悪性腫瘍	血液学的悪性腫瘍 (SMQ)
消化管穿孔	消化管穿孔 (SMQ) で抽出された事象のうち、治験依頼者による医学的評価により消化管穿孔と特定された事象
間質性肺炎	間質性肺炎 (PT)
脂質異常症	脂質異常症 (SMQ)
心血管系事象	以下の条件で抽出された事象のうち、心血管判定委員会により心血管系事象と特定された事象 - 死亡又は死亡に至るとされた事象 - 以下の SMQ で抽出された事象 - 中枢神経系出血および脳血管性疾患 (狭域) - 虚血性心疾患 (狭域) - 心不全 (狭域) - トルサード ド ポアント／QT 延長 (広域) - 頻脈性不整脈 (上室性および心室性頻脈性不整脈を含む) (狭域) - 塞栓および血栓
MACE	上記の心血管系事象の定義における抽出条件と同条件で抽出された事象のうち、心血管判定委員会により MACE と特定された事象
血栓塞栓症	上記の心血管系事象の定義における抽出条件と同条件で抽出された事象のうち、心血管判定委員会により血栓塞栓症と特定された事象
VTE	上記の心血管系事象の定義における抽出条件と同条件で抽出された事象のうち、心血管判定委員会により VTE と特定された事象
ATE	上記の心血管系事象の定義における抽出条件と同条件で抽出された事象のうち、心血管判定委員会により ATE と特定された事象
貧血	申請者が選択した貧血に関する 64 の PT からなる事象
ヘモグロビン値減少	ヘモグロビン減少 (PT)
好中球数減少	申請者が選択した好中球数減少に関する 29 の PT からなる事象
血小板数減少	造血障害による血小板減少症 (SMQ、狭域)
リンパ球数減少	申請者が選択したリンパ球減少に関する 20 の PT からなる事象
横紋筋融解症又はミオパチー	横紋筋融解症／ミオパチー (SMQ、狭域)
血中 CPK 増加	血中 CPK 増加 (PT)
肝機能障害	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ、狭域)
腎機能障害	急性腎不全 (SMQ、狭域)
過敏症	アナフィラキシー反応、血管浮腫、過敏症 (SMQ、狭域)
重篤な過敏症	上記の定義による過敏症のうち、重篤な事象
ざ瘡	ざ瘡 (PT)
うつ病	うつ病 (自殺／事象を除く) (SMQ、広域)
自殺又は自傷行為	自殺／自傷 (SMQ)
炎症性腸疾患	炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、直腸炎 (PT)
クローン病	クローン病 (PT)
潰瘍性大腸炎	潰瘍性大腸炎 (PT)
骨折	申請者が選択した骨折に関する 105 の PT からなる事象
眼障害	眼障害 (SOC)
ぶどう膜炎	ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎 (PT)
網膜剥離	申請者が選択した網膜剥離に関する 10 の PT からなる事象

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名]	リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg
[一 般 名]	ウパダシチニブ水和物
[申 請 者]	アッヴィ合同会社
[申請年月日]	令和 6 年 8 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持されるとともに、本剤の ATE リスクについて、以下の意見が出された。

- GCA は、大動脈又はその主要分枝が侵される疾患であり、動脈硬化性病変が進行している可能性が高い高齢者及び高用量 CS 投与を受けている患者が多い。また、GCA 患者では、ATE リスクが高いと報告されている。JAK 阻害剤である本剤には血栓塞栓症リスクの懸念があること、及び M16-852 試験において 2 例と少数ではあるものの、本剤 15 mg 群にのみ ATE が認められていることから、ATE を、血栓塞栓症リスクの高い GCA 患者における本剤の重要な潜在的リスクであると評価することは妥当である。実臨床では、前述の状況に加え、臨床試験時と比較し、より血栓塞栓症リスクの高い患者に本剤が投与される可能性があることを踏まえると、GCA 患者等の血栓塞栓症リスクの高い患者では本剤投与に当たって ATE リスクに注意すべきであり、ATE に係る注意喚起及び慎重な医薬品安全性監視活動の実施が必要である。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討並びに専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 19 に示すとおり、安全性検討事項に GCA における重要な潜在的リスクとして、

新たに ATE を設定すること、及び表 20 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

また、機構は、申請者に、通常の医薬品安全性監視活動による安全性のシグナルの検出及び評価において、GCA 患者における ATE を含む血栓塞栓症等のリスクについて継続的に評価を行い、その中で追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施することの必要性を検討するよう指示し、申請者は適切に医薬品安全性監視活動を実施する旨を回答した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・带状疱疹 ・VTE ・消化管穿孔 ・肝機能障害 ・間質性肺炎 ・好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ・B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・重篤な過敏症	・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・ATE (GCA) ・横紋筋融解症、ミオパチー ・腎機能障害 ・骨折	・体重 40 kg 未満の小児における安全性
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

（下線部：今回追加）

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（長期調査）（RA） ・特定使用成績調査（長期調査）（AS、nr-axSpA） ・特定使用成績調査（12 歳以上 18 歳未満、長期調査）（アトピー性皮膚炎） ・特定使用成績調査（長期調査）（潰瘍性大腸炎） ・特定使用成績調査（長期調査）（クローン病） ・製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（RA） ・製造販売後データベース調査（心血管系事象及び VTE）（RA） ・製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（PsA） ・製造販売後臨床試験（PsA） ・製造販売後臨床試験（AS、nr-axSpA） ・製造販売後臨床試験（潰瘍性大腸炎） ・製造販売後臨床試験（クローン病）	該当なし	・医療関係者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向けカードの作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

（変更なし）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

乾癬性関節炎

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

巨細胞性動脈炎

アトピー性皮膚炎

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（申請時から変更なし）

[用法及び用量]

関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

乾癬性関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

アトピー性皮膚炎

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

~~通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。~~

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

（申請時から本申請に係る変更なし、二重下線部及び二重取消線部は令和 6 年 9 月 24 日付けで変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AS	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ATE	Arterial thromboembolism	動脈血栓塞栓症
C _{avg,ss}	Average plasma concentration over a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔中の平均血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min,ss}	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CS	Corticosteroid	コルチコステロイド
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European alliance of associations for rheumatology	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCA	Giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
hsCRP	High sensitivity CRP	高感度 CRP
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCOG	Japan clinical oncology group	日本臨床腫瘍研究グループ
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MedDRA(/J)	Medical dictionary for regulatory activities (Japanese version)	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（日本語版）
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRI-MI	Non-responder imputation incorporating multiple imputation	—
PMR	Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛症
PsA	Psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PT	Preferred terms	基本語
QD	Quaque die	1 日 1 回
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン	—	血管炎症候群の診療ガイドライン（2017 年改訂版）厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 編

トシリズマブ	—	トシリズマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg
本剤 15 mg／ 15 mg 群	—	第 1 期で本剤 15 mg 投与後、第 2 期でも 本剤 15 mg が投与された集団
本剤 15 mg／ プラセボ群	—	第 1 期で本剤 15 mg 投与後、第 2 期では プラセボが投与された集団
本剤 7.5 mg／ 7.5 mg 群	—	第 1 期で本剤 7.5 mg 投与後、第 2 期で も本剤 7.5 mg が投与された集団
本剤 7.5 mg／ プラセボ群	—	第 1 期で本剤 7.5 mg 投与後、第 2 期で はプラセボが投与された集団
プラセボ／ プラセボ群	—	第 1 期でプラセボ投与後、第 2 期でもプ ラセボが投与された集団