

審議結果報告書

令和 3 年 4 月 21 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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 名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和 2 年 6 月12日

[審 議 結 果]

令和 3 年 4 月 21 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・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 10 年 1 月 22 日まで）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3年4月9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2年6月12日
[剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg（ウパダシチニブとして 7.5 mg）及びウパダシチニブ水和物 15.4 mg（ウパダシチニブとして 15.0 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
[特 記 事 項] なし
[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関節症性乾癬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、下記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。なお、使用実態下における本剤の安全性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[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）
関節症性乾癬

（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。

関節症性乾癬
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。

（下線部追加）

[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 3 年 3 月 12 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 2 年 6 月 12 日
 [剤形・含量] 1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg) 及びウパダシチニブ水和物 15.4 mg (ウパダシチニブとして 15.0 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 (関節症性乾癬) (関節の構造的損傷の防止を含む)
 (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 (関節症性乾癬)
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。
 (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	3
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	28
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	29
10. その他	29

[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」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 月に既存治療で効果不十分な関節リウマチ（RA）（関節の構造的損傷の防止を含む）を効能・効果として承認されている。

関節症性乾癬（乾癬性関節炎）（PsA）は、脊椎関節炎（SpA）に含まれる慢性の全身性炎症性疾患であり、関節炎及び乾癬を特徴とし、皮膚、腱、腱付着部、滑膜及び骨に多様な症状が発現する。70～80% の PsA 患者では乾癬皮疹が関節炎に先行して発症するが、関節炎が先行し関節破壊が急速に進行して不可逆的な障害に陥る場合もある。多くの PsA 患者では体軸関節炎よりも末梢関節炎が優位であり、その病態は、腱や靱帯が骨に付着する部位に炎症が生じる付着部炎を特徴とする点において、関節症状の主体が滑膜炎である RA と大きく異なる（PsA 診療ガイドライン 2019、SpA 診療の手引き 2020、Ann Rheum Dis 2020; 79: 700-12 等）。国内の乾癬患者数は 2010 年度のレセプトデータベース研究から約 43 万人と推定されており（BMJ Open 2015; 5: e006450）、2014 年度に日本乾癬学会が実施した調査では、新規に乾癬と診断された患者のうち 10.5%が PsA 患者であったと報告されている（J Dermatol 2016; 43: 1193-6）。

PsA の発症機序は完全には解明されていないが、IL-1、IL-6、IL-12、IL-17、IL-20、IL-23 等の複数のサイトカインが乾癬病変における表皮角化細胞の活性化及び増殖に関与するとの報告（N Engl J Med 2009; 361: 496-509）や、IL-17 及び IL-23 も関節症状の発現に重要との報告（Curr Opin Rheumatol 2015; 27: 127-33）等もあり、PsA の多様な臨床症状や重症度に応じて、NSAIDs、副腎皮質ステロイド、MTX を中心とする従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）等の薬物療法が段階的に使用される。これらで効果不十分な場合に、本邦では腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬、IL-12/23 p40 阻害薬、IL-17A 阻害薬、IL-17 受容体 A 阻害薬及び IL-23 p19 阻害薬の生物製剤が用いられているが、生物製剤に対する過敏症を有する患者や、中和抗体により効果が減弱する患者も存在する。本剤は、前述した炎症性サイトカインのシグナル伝達に関与する JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害することから、PsA に対する開発が進められた。なお、PsA の適応を有する JAK 阻害薬としては、欧米ではトファシチニブが承認されているが、本邦では現時点で承認されていない。

本剤の PsA に対する臨床開発は 2017 年 4 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の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。海外においては、PsA に対する治療薬として 2021 年 1 月に欧州で承認され、米国では 2021 年 3 月時点で審査中である。

なお、従来の「関節症性乾癬」を「乾癬性関節炎」と表記していくことが関連学会の間で合意されているものの、本邦の既承認薬剤の効能・効果における表記を考慮し、本報告書では「関節症性乾癬」として表記する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能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。

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るが、「毒性試験に関する資料」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。

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

参考資料として、相対的バイオアベイラビリティ試験が提出された。当該試験のほか、市販用製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性は溶出試験によっても確認されている。

血漿中本薬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：0.0503 ng/mL）。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はウパダシチニブとしての用量を記載する。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（参考 CTD 5.3.1.2-1：M20-017 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

健康被験者を対象とした非盲検無作為化 4 処置 4 期クロスオーバー試験（海外試験）において、空腹時又は高脂肪食摂取後に、市販用製剤又は臨床試験用製剤（パート 1：15 mg 製剤、パート 2：30 mg 製剤）を単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティが検討され、結果は表 1 のとおりであった。空腹時及び食後のいずれの条件下においても、臨床試験用製剤投与時に対する市販用製剤投与時の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 1 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

パート	製剤	用量/投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	臨床試験用製剤投与時に対する市販用製剤投与時の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕		
								C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
1	臨床試験用製剤	15 mg/空腹時	40	30.1 ± 13.4	263 ± 62.3	272 ± 65.2	2.0 [1.0, 6.0]	1.038	0.973	0.960
	市販用製剤	15 mg/空腹時	39	31.6 ± 13.0	260 ± 77.4	265 ± 79.3	3.0 [1.0, 6.0]	[0.936, 1.150]	[0.919, 1.031]	[0.907, 1.015]
	臨床試験用製剤	15 mg/食後	40	50.4 ± 15.3	345 ± 83.6	349 ± 84.4	4.0 [1.5, 6.0]	0.980	0.949	0.952
	市販用製剤	15 mg/食後	40	49.1 ± 13.7	327 ± 80.8	332 ± 82.3	4.0 [1.5, 6.0]	[0.915, 1.049]	[0.906, 0.994]	[0.910, 0.997]
2	臨床試験用製剤	30 mg/空腹時	40	65.0 ± 20.0	511 ± 112	522 ± 116	3.0 [1.0, 4.0]	1.117	1.029	1.029
	市販用製剤	30 mg/空腹時	40	71.8 ± 18.8	532 ± 138	543 ± 139	2.0 [1.0, 4.0]	[1.042, 1.197]	[0.971, 1.091]	[0.971, 1.091]
	臨床試験用製剤	30 mg/食後	39	96.8 ± 26.5	633 ± 109	640 ± 110	4.0 [2.0, 8.0]	0.998	0.992	0.994
	市販用製剤	30 mg/食後	40	97.4 ± 24.6	636 ± 138	644 ± 142	4.0 [2.0, 8.0]	[0.930, 1.07]	[0.952, 1.032]	[0.954, 1.035]

平均値 ± 標準偏差、 t_{max} は中央値〔範囲〕

臨床試験用製剤：第Ⅲ相試験で用いられた製剤

市販用製剤：臨床試験用製剤と内核錠の処方同一で、フィルムコーティング層の処方のみ異なる

6.2 臨床薬理試験

評価資料として母集団薬物動態解析の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はウパダシチニブとしての用量を記載する。

6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.5.3-4)

PsA 患者を対象とした M15-572 試験 (7.1 参照) 及び M15-554 試験 (7.2 参照) から得られた血漿中本薬濃度のデータ (1,694 例、10,691 測定点)、並びに事前情報として健康被験者及び RA 患者のデータから得られた母集団薬物動態モデル (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 7.4.4) が実施された。

本薬の PsA 患者における薬物動態は、事前情報として用いられたモデル (共変量として CL/F に対して疾患の有無 (RA 患者又は PsA 患者/健康被験者)、CrCL 及び体重、V_d/F に対して体重を組み込んだ、ラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収並びに線形消失過程を含む 2 コンパートメントモデル) により適切に記述され、新たな共変量は特定されなかった。

PsA 患者のデータを用いた更新後のモデルにより推定された定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、PsA 患者及び既承認の RA 患者における推定値に明らかな差異は認められなかった。

表 2 母集団薬物動態モデルを用いて推定した本薬の薬物動態パラメータ

集団	用法・用量	C _{avg} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
PsA 患者	15 mg 1 日 1 回	15.2 [9.59, 28.7]	37.6 [27.1, 49.3]	4.24 [1.50, 19.3]
	30 mg 1 日 1 回	28.9 [19.1, 54.9]	74.0 [55.6, 97.8]	8.06 [2.97, 34.5]
RA 患者	15 mg 1 日 1 回	14.9 [9.75, 29.2]	41.1 [29.8, 53.0]	3.73 [1.51, 18.1]
	30 mg 1 日 1 回	29.5 [19.4, 55.5]	81.9 [61.4, 109]	7.52 [2.92, 31.6]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

6.2.2 曝露量－反応解析 (CTD 5.3.5.3-4)

PsA 患者を対象とした M15-572 試験 (7.1 参照) 及び M15-554 試験 (7.2 参照) から得られた投与 24 週後までの有効性及び安全性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデル (6.2.1 参照) に基づく C_{avg} の個別推定値を用いて、曝露量－反応解析が検討された。

有効性について、曝露量の四分位別の ACR20/50/70 達成率 (定義は 10 項参照) の推移は表 3 のとおりであり、投与 12 週後の ACR50 達成率及び ACR70 達成率においては第 1 四分位群と比較し第 4 四分位群で有効性が高い傾向が認められたものの、投与 24 週後では本薬の曝露量と有効性の関係性は認められず、M15-572 試験及び M15-554 試験で検討された用量 (15 mg、30 mg) 間で ACR20/50/70 達成率に差はないことが示唆された。一方、安全性については、本薬の曝露量の四分位別の各有害事象の発現割合は表 4 のとおりであり、一部の事象の発現割合は本薬の曝露量に依存して増加する傾向が示唆された。

表 3 曝露量 (C_{avg}) 四分位別の ACR20/50/70 達成率の推移 (M15-572 試験及び M15-554 試験、NRI)

四分位	C _{avg} の範囲 (ng/mL)	投与 12 週後			投与 24 週後		
		ACR20 達成率	ACR50 達成率	ACR70 達成率	ACR20 達成率	ACR50 達成率	ACR70 達成率
Q1	5.87～15.1	65.1 (209/321)	35.2 (113/321)	12.1 (39/321)	67.6 (217/321)	48.9 (157/321)	25.9 (83/321)
Q2	15.1～22.0	70.5 (227/322)	39.1 (126/322)	17.4 (56/322)	73.0 (235/322)	49.1 (158/322)	28.0 (90/322)
Q3	22.0～29.9	72.3 (232/321)	46.4 (149/321)	19.0 (61/321)	73.2 (235/321)	55.1 (177/321)	32.1 (103/321)
Q4	29.9～85.2	71.3 (226/317)	44.5 (141/317)	22.7 (72/317)	69.1 (219/317)	47.0 (149/317)	29.7 (94/317)
—	0 (プラセボ)	32.1 (204/635)	10.4 (66/635)	1.7 (11/635)	36.9 (234/635)	15.7 (100/635)	3.8 (24/635)

% (例数)

表 4 曝露量 (C_{avg}) 四分位別の有害事象の発現状況 (M15-572 試験及び M15-554 試験、投与 24 週後まで)

四分位	Q1	Q2	Q3	Q4	—
C _{avg} の範囲 (ng/mL)	5.87~15.1	15.1~22.0	22.0~29.9	29.9~85.2	0 (プラセボ)
例数	321	322	321	317	635
带状疱疹	0.9 (3)	1.2 (4)	1.9 (6)	2.2 (7)	0.8 (5)
肺炎	0.3 (1)	0.9 (3)	1.2 (4)	1.3 (4)	0.6 (4)
重篤な感染症	1.2 (4)	0.6 (2)	1.6 (5)	3.8 (12)	0.8 (5)
2 g/dL 超のヘモグロビン減少	2.2 (7)	1.2 (4)	3.1 (10)	7.9 (25)	0.9 (6)
2 g/dL 超かつ正常下限未満へのヘモグロビン減少	0.9 (3)	0	1.6 (5)	5.4 (17)	0.5 (3)
CTCAE Grade 3 以上のリンパ球数減少	4.4 (14)	7.8 (25)	7.2 (23)	6.9 (22)	4.4 (28)
CTCAE Grade 3 以上の好中球数減少	0	0.6 (2)	0	0	0

% (例数)

6.R 機構における審査の概略

申請者は、PsA 患者における本薬の薬物動態及び曝露量－反応関係の民族差について、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析 (6.2.1 参照) 及び曝露量－反応解析 (6.2.2 参照) において、人種は統計学的に有意な共変量ではなく、人種 (日本人又は日本人以外) を共変量として組み込んだ場合であっても母集団パラメータ推定値への影響は認められず、PsA 患者における本薬の薬物動態及び曝露量－反応関係に明らかな民族差は認められていない。また、母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した日本人及び外国人 PsA 患者における本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、両集団で同様であった。

表 5 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 PsA 患者における本薬の薬物動態パラメータ

集団	用法・用量	C _{avg} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
日本人 PsA 患者	15 mg 1 日 1 回	15.2 [10.8, 22.6]	42.4 [28.5, 52.3]	3.82 [2.54, 11.2]
	30 mg 1 日 1 回	31.3 [23.2, 40.2]	80.6 [63.3, 109]	8.80 [4.25, 16.5]
外国人 PsA 患者	15 mg 1 日 1 回	15.2 [9.58, 28.7]	37.6 [27.2, 49.3]	4.26 [1.47, 19.6]
	30 mg 1 日 1 回	28.8 [19.1, 55.0]	73.8 [55.4, 96.9]	7.96 [2.97, 35.5]

中央値 [90%信頼区間]

機構は、申請者の説明を了承し、日本人 PsA 患者が参加した国際共同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

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 6 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	M15-572	III	csDMARDs 等で効果不十分な生物製剤未治療の PsA 患者	① 430 ② 423 ③ 429 ④ 423	① 本剤 15 mg 1 日 1 回経口投与 ② 本剤 30 mg 1 日 1 回経口投与 ③ アダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与 ④ プラセボ 1 日 1 回経口投与 ^{a)}	有効性 安全性
国際共同	M15-554	III	生物製剤で効果不十分な PsA 患者	① 211 ② 219 ③ 212	① 本剤 15 mg 1 日 1 回経口投与 ② 本剤 30 mg 1 日 1 回経口投与 ③ プラセボ 1 日 1 回経口投与 ^{a)}	有効性 安全性

a) 24 週以降は、15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回経口投与

7.1 csDMARDs 等で効果不十分な生物製剤未治療の PsA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1-1 : M15-572 試験〔2017 年 4 月～継続中(2020 年 12 月データカットオフ、投与 56 週まで)〕)

csDMARDs 等で効果不十分又は不耐容な生物製剤未治療の中等症から重症の PsA 患者¹⁾(目標例数 1,640 例〔各群 410 例〕²⁾) 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が日本、米国等の 44 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 15 mg、30 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与、又はアダリムマブ 40 mg を 2 週間隔皮下投与することとされ、プラセボ群は投与 24 週後以降、予め割付時に無作為に決定された本剤 15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回経口投与へ盲検下で切り換えることとされた。

無作為化³⁾された 1,705 例(15 mg 群 430 例、30 mg 群 423 例、アダリムマブ群 429 例、プラセボ群 423 例)のうち、治験薬未投与例 1 例を除く 1,704 例(15 mg 群 429 例、30 mg 群 423 例、アダリムマブ群 429 例、プラセボ群 423 例〔プラセボ→15 mg 群 211 例、プラセボ→30 mg 群 212 例〕)が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 24 週後までの中止例は、15 mg 群 4.7% (20/429 例)、30 mg 群 6.9% (29/423 例)、アダリムマブ群 5.6% (24/429 例)、プラセボ群 9.2% (39/423 例)であり、主な中止理由は、同意撤回(15 mg 群 2.1% [9/429 例]、30 mg 群 2.1% [9/423 例]、アダリムマブ群 2.3% [10/429 例]、プラセボ群 5.9% [25/423 例])、有害事象(15 mg 群 0.7% [3/429 例]、30 mg 群 3.5% [15/423 例]、アダリムマブ群 1.9% [8/429 例]、プラセボ群 1.9% [8/423 例])等であった。投与 56 週後までの中止例は、15 mg 群 11.7% (50/429 例)、30 mg 群 13.5% (57/423 例)、アダリムマブ群 13.8% (59/429 例)、プラセボ→15 mg 群 16.1% (34/211 例)、プラセボ→30 mg 群 15.6% (33/212 例)であり、主な中止理由は、同意撤回(15 mg 群 6.3% [27/429 例]、30 mg 群 5.7% [24/423 例]、アダリムマブ群 7.0% [30/429 例]、プラセボ→15 mg 群 8.1% [17/211 例]、プラセボ→30 mg 群 9.0% [19/212 例])、有害事象(15 mg 群 2.1% [9/429 例]、30 mg 群 5.0% [21/423 例]、アダリムマブ群 2.8% [12/429 例]、プラセボ→15 mg 群 2.4% [5/211 例]、プラセボ→30 mg 群 3.8% [8/212 例])等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 15 例(15 mg 群 4 例、30 mg 群 4 例、アダリムマブ群 4 例、プラセボ群 3 例〔プラセボ→15 mg 群 1 例、プラセボ→30 mg 群 2 例〕)であり、投与 24 週後までの中止例は認められず、投与 56 週後までの中止例は 15 mg 群及びアダリムマブ群の各 1 例(いずれも同意撤回)であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の ACR20 達成率は表 7 のとおりであり、15 mg 群及び 30 mg 群とプラセボ群との各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 及び 30 mg の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 8 のとおりであった。

¹⁾ ①6 カ月以上前に PsA を発症し CASPAR 分類基準を満たす、②MTX、サラゾスルファピリジン、レフルノミド、アブレミラスト、ブシラミン又はイグラチモドを 12 週間以上投与しても効果不十分又は不耐容であった、③圧痛関節数(TJC 68)及び腫脹関節数(SJC 66)がいずれも 3 以上の、④中央画像判定機関による X 線画像所見で 1 カ所以上の骨のびらんが認められる又は hs-CRP が施設基準値上限を上回っている、⑤尋常性乾癬の診断又は既往歴がある、⑥生物製剤又は JAK 阻害薬による治療歴のない、⑦18 歳以上の PsA 患者

²⁾ プラセボ群における主要評価項目である ACR20 達成率を 30%、本剤群との期待群間差を 20%と仮定し、有意水準両側 2.5%とした仮説検定において少なくとも 90%の検出力を確保するための患者数に脱落率 10%を考慮して各群 410 例と設定した

³⁾ 乾癬の程度(BSA の 3%以上又は 3%未満)、csDMARDs の併用有無、指趾炎の有無、腱付着部炎の有無が層別因子とされた(ただし、日本人及び中国人は乾癬の程度のみにより層別化された)

表 7 投与 12 週後の ACR20 達成率 (FAS、NRI)

	15 mg 群	30 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 達成率	70.6 (303/429)	78.5 (332/423)	65.0 (279/429)	36.2 (153/423)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	34.5 [28.2, 40.7]	42.3 [36.3, 48.3]	—	—
p 値 ^{a) b)}	<0.0001	<0.0001	—	—

% (例数)

a) csDMARDs 等の併用有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 有意水準は両側 4.99%、仮説検定の多重性を調整するため、30 mg 群とプラセボ群の比較並びに 15 mg 群とプラセボ群の比較における有意水準はそれぞれ両側 2.495%とされた

表 8 投与 12 週後の ACR20 達成率 (日本人部分集団、NRI)

	15 mg 群	30 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 達成率	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)	75.0 (3/4)	0 (0/3)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	50.0 [1.0, 99.0]	75.0 [32.6, 100.0]	—	—

% (例数)

投与 24 週後までの有害事象は、15 mg 群 66.9% (287/429 例)、30 mg 群 72.3% (306/423 例)、アダリムマブ群 64.8% (278/429 例)、プラセボ群 59.6% (252/423 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 0.2% (1/423 例、心停止) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、15 mg 群 3.3% (14/429 例)、30 mg 群 6.1% (26/423 例)、アダリムマブ群 3.7% (16/429 例)、プラセボ群 3.1% (13/423 例) に認められ、このうち 15 mg 群 7 例 (敗血症 2 例、びらん性胃炎／胃十二指腸出血／胃食道逆流性疾患、筋酵素上昇、発熱、丹毒、肺炎各 1 例)、30 mg 群 13 例 (肺炎 2 例、尿路性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、菌血症、異型肺炎、肺塞栓症、発熱、虫垂炎、鉄欠乏性貧血、リンパ組織過形成／肺線維症、線維嚢胞性乳腺疾患、肺感染各 1 例)、アダリムマブ群 7 例 (肝性脳症、心房細動、丹毒、骨膿瘍/肺炎、門脈血栓症、ブドウ球菌感染、皮膚炎各 1 例)、プラセボ群 4 例 (虫垂炎、閉塞性気道障害、乳房蜂巣炎、深部静脈血栓症) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 3.0% (13/429 例)、30 mg 群 5.0% (21/423 例)、アダリムマブ群 5.1% (22/429 例)、プラセボ群 3.1% (13/423 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 36.6% (157/429 例)、30 mg 群 44.0% (186/423 例)、アダリムマブ群 39.2% (168/429 例)、プラセボ群 28.4% (120/423 例) に認められた。

表 9 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象（投与 24 週後まで、安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (429 例)	30 mg 群 (423 例)	アダリムマブ群 (429 例)	プラセボ群 (423 例)
上気道感染	44 (10.3)	39 (9.2)	30 (7.0)	34 (8.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	38 (8.9)	41 (9.7)	24 (5.6)	6 (1.4)
上咽頭炎	21 (4.9)	26 (6.1)	29 (6.8)	21 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (4.4)	27 (6.4)	32 (7.5)	12 (2.8)
尿路感染	18 (4.2)	15 (3.5)	14 (3.3)	10 (2.4)
下痢	18 (4.2)	14 (3.3)	9 (2.1)	10 (2.4)
頭痛	17 (4.0)	17 (4.0)	18 (4.2)	10 (2.4)
高血圧	16 (3.7)	12 (2.8)	8 (1.9)	10 (2.4)
気管支炎	14 (3.3)	19 (4.5)	9 (2.1)	9 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (3.3)	15 (3.5)	22 (5.1)	8 (1.9)
咳嗽	11 (2.6)	14 (3.3)	7 (1.6)	5 (1.2)
悪心	9 (2.1)	13 (3.1)	10 (2.3)	8 (1.9)
口腔ヘルペス	7 (1.6)	19 (4.5)	6 (1.4)	4 (0.9)
乾癬性関節症	6 (1.4)	7 (1.7)	5 (1.2)	13 (3.1)
胃腸炎	5 (1.2)	13 (3.1)	7 (1.6)	5 (1.2)
リンパ球減少症	5 (1.2)	13 (3.1)	1 (0.2)	5 (1.2)
好中球減少症	4 (0.9)	16 (3.8)	8 (1.9)	1 (0.2)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 24 週後までの有害事象は、15 mg 群 100% (4/4 例)、30 mg 群 100% (4/4 例)、アダリムマブ群 75.0% (3/4 例)、プラセボ群 66.7% (2/3 例) に認められ、主な事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (15 mg 群 1 例、30 mg 群 2 例、アダリムマブ群 1 例) であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、アダリムマブ群 25.0% (1/4 例、子宮癌 1 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 50.0% (2/4 例)、30 mg 群 75.0% (3/4 例)、アダリムマブ群 50.0% (2/4 例)、プラセボ群 66.7% (2/3 例) に認められた。

投与 24 週以降 56 週後までの有害事象は、15 mg 群 63.6% (253/398 例)、30 mg 群 68.4% (266/389 例)、プラセボ→15 mg 群 62.2% (117/188 例)、プラセボ→30 mg 群 63.7% (121/190 例)、アダリムマブ群 55.5% (218/393 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡は、15 mg 群 0.5% (2/398 例、遠隔転移を伴う肺癌、下気道感染)、30 mg 群 0.3% (1/389 例、間質性肺疾患) に認められ、このうち 15 mg 群 1 例 (遠隔転移を伴う肺癌) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 4.0% (16/398 例)、30 mg 群 5.9% (23/389 例)、プラセボ→15 mg 群 5.3% (10/188 例)、プラセボ→30 mg 群 5.8% (11/190 例)、アダリムマブ群 4.8% (19/393 例) に認められ、このうち 15 mg 群 5 例 (帯状疱疹、H1N1 インフルエンザ／肺塞栓症、ラクナ脳卒中、呼吸窮迫、遠隔転移を伴う肺癌各 1 例)、30 mg 群 10 例 (気管支炎、発熱、自然気胸、尿路感染、腎盂腎炎、ブドウ球菌性菌血症、四肢膿瘍、皮膚播種性帯状疱疹、ブドウ球菌性敗血症、レンサ球菌性肺炎各 1 例)、プラセボ→15 mg 群 3 例 (基底細胞癌、蜂巣炎、インフルエンザ各 1 例)、プラセボ→30 mg 群 2 例 (帯状疱疹、気管支炎各 1 例)、アダリムマブ群 4 例 (正色素性正球性貧血、頭痛／嘔吐、基底細胞癌、蜂巣炎各 1 例) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 2.0% (8/398 例)、30 mg 群 2.6% (10/389 例)、プラセボ→15 mg 群 3.7% (7/188 例)、プラセボ→30 mg 群 1.6% (3/190 例)、アダリムマブ群 2.0% (8/393 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 31.7% (126/398 例)、30 mg 群 39.8% (155/389 例)、プラセボ→15 mg 群 29.3% (55/188 例)、プラセボ→30 mg 群 34.7% (66/190 例)、アダリムマブ群 26.5% (104/393 例) に認められた。

表 10 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (投与 24 週以降 56 週後まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (398 例)	30 mg 群 (389 例)	プラセボ→ 15mg 群 (188 例)	プラセボ→ 30mg 群 (190 例)	アダリムマブ 群 (393 例)
上気道感染	29 (7.3)	40 (10.3)	13 (6.9)	11 (5.8)	24 (6.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22 (5.5)	33 (8.5)	10 (5.3)	15 (7.9)	13 (3.3)
上咽頭炎	21 (5.3)	22 (5.7)	7 (3.7)	16 (8.4)	20 (5.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (5.0)	13 (3.3)	6 (3.2)	5 (2.6)	12 (3.1)
高血圧	17 (4.3)	8 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	7 (1.8)
尿路感染	14 (3.5)	20 (5.1)	4 (2.1)	9 (4.7)	6 (1.5)
気管支炎	14 (3.5)	16 (4.1)	6 (3.2)	4 (2.1)	5 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.3)	13 (3.3)	4 (2.1)	7 (3.7)	6 (1.5)
乾癬性関節症	10 (2.5)	13 (3.3)	2 (1.1)	5 (2.6)	15 (3.8)
帯状疱疹	7 (1.8)	11 (2.8)	4 (2.1)	12 (6.3)	2 (0.5)
口腔ヘルペス	4 (1.0)	14 (3.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (1.3)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 24 週以降投与 56 週後までの有害事象は、15 mg 群 75.0% (3/4 例)、30 mg 群 100.0% (4/4 例)、プラセボ→30 mg 群 100.0% (2/2 例)、アダリムマブ群 25.0% (1/4 例) に認められ、主な事象は上咽頭炎 (15 mg 群、30 mg 群、プラセボ→30 mg 群各 1 例) であった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、15 mg 群 50.0% (2/4 例)、30 mg 群 75.0% (3/4 例)、プラセボ→30 mg 群 50.0% (1/2 例) に認められた。

7.2 生物製剤で効果不十分な PsA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : M15-554 試験 [2017 年 5 月～継続中 (2020 年 12 月データカットオフ、投与 56 週まで)])

生物製剤で効果不十分又は不耐容な中等症から重症の PsA 患者⁴⁾ (目標例数 630 例 [各群 210 例]⁵⁾) 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が日本、米国等の 16 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、プラセボは投与 24 週後以降、予め割付時に無作為に決定された本剤 15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回経口投与へ盲検下で切り換えることとされた。

無作為化⁶⁾された 642 例 (15 mg 群 211 例、30 mg 群 219 例、プラセボ群 212 例) のうち、治験薬未投与例 1 例を除く 641 例 (15 mg 群 211 例、30 mg 群 218 例、プラセボ群 212 例 [プラセボ→15 mg 群 106

⁴⁾ ①6 カ月以上前に PsA を発症し CASPAR 分類基準を満たす、②生物製剤を 12 週間以上投与しても効果不十分又は不耐容であった、③圧痛関節数 (TJC 68) 及び腫脹関節数 (SJC 66) がいずれも 3 以上の、④尋常性乾癬の診断又は既往歴がある、⑤18 歳以上の PsA 患者

⁵⁾ プラセボ群における主要評価項目である ACR20 達成率を 20%、本剤群との期待群間差を 20%と仮定し、有意水準両側 2.5%とした仮説検定において少なくとも 90%の検出力を確保するための患者数に脱落率 10%を考慮して各群 210 例と設定した

⁶⁾ 乾癬の程度 (BSA の 3%以上又は 3%未満)、csDMARDs の併用有無、過去に効果不十分であった生物製剤の数 (1 又は 2 以上) が層別因子とされた (ただし、日本人は乾癬の程度のみにより層別化された)

例、プラセボ→30 mg 群 106 例〕）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 24 週後までの中止例は、15 mg 群 9.0% (19/211 例)、30 mg 群 10.6% (23/218 例)、プラセボ群 17.9% (38/212 例) であり、主な中止理由は、同意撤回 (15 mg 群 1.4% [3/211 例]、30 mg 群 3.7% [8/218 例]、プラセボ群 10.4% [22/212 例])、有害事象 (15 mg 群 4.3% [9/211 例]、30 mg 群 5.0% [11/218 例]、プラセボ群 3.8% [8/212 例]) 等であった。投与 56 週後までの中止例は、15 mg 群 20.9% (44/211 例)、30 mg 群 23.9% (52/218 例)、プラセボ→15 mg 群 34.9% (37/106 例)、プラセボ→30 mg 群 27.4% (29/106 例) であり、主な中止理由は、同意撤回 (15 mg 群 4.7% [10/211 例]、30 mg 群 8.3% [18/218 例]、プラセボ→15 mg 群 17.9% [19/106 例]、プラセボ→30 mg 群 12.3% [13/106 例])、有害事象 (15 mg 群 6.2% [13/211 例]、30 mg 群 6.9% [15/218 例]、プラセボ→15 mg 群 6.6% [7/106 例]、プラセボ→30 mg 群 7.5% [8/106 例]) 等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 39 例 (15 mg 群 13 例、30 mg 群 14 例、プラセボ群 12 例 [プラセボ→15 mg 群 6 例、プラセボ→30 mg 群 6 例]) であった。投与 24 週時までの中止例は、30 mg 群 14.3% (2/14 例)、プラセボ群 8.3% (1/12 例) であり、中止理由は、有害事象 (30 mg 群 14.3% [2/14 例])、同意撤回 (プラセボ群 8.3% [1/12 例]) であった。投与 56 週時までの中止例は、15 mg 群 7.7% (1/13 例)、30 mg 群 28.6% (4/14 例)、プラセボ→15 mg 群 16.7% (1/6 例)、プラセボ→30 mg 群 16.7% (1/6 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (30 mg 群 21.4% [3/14 例])、同意撤回 (15 mg 群 7.7% [1/13 例]、30 mg 群 7.1% [1/14 例]、プラセボ→15 mg 群 16.7% [1/6 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の ACR20 達成率は表 11 のとおりであり、15 mg 群及び 30 mg 群とプラセボ群との各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 及び 30 mg の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 12 のとおりであった。

表 11 投与 12 週後の ACR20 達成率 (FAS、NRI)

	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
ACR20 達成率	56.9 (120/211)	63.8 (139/218)	24.1 (51/212)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	32.8 [24.0, 41.6]	39.7 [31.1, 48.3]	—
p 値 ^{a) b)}	<0.0001	<0.0001	—

% (例数)

a) csDMARDs 等の併用有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 有意水準は両側 5%、仮説検定の多重性の調整するため、30 mg 群とプラセボ群の比較並びに 15 mg 群とプラセボ群の比較における有意水準はそれぞれ両側 2.5% とされた

表 12 投与 12 週後の ACR20 達成率 (日本人部分集団、NRI)

	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
ACR20 達成率	61.5 (8/13)	57.1 (8/14)	33.3 (4/12)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	28.2 [−9.4, 65.8]	23.8 [−13.4, 61.0]	—

% (例数)

投与 24 週後までの有害事象は、15 mg 群 64.0% (135/211 例)、30 mg 群 78.0% (170/218 例)、プラセボ群 65.6% (139/212 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 0.5% (1/212 例、肋骨骨折／外傷性血胸) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、15 mg 群 5.7% (12/211 例)、30 mg 群 8.3% (18/218 例)、プラセボ群 1.9% (4/212 例) に認められ、このうち 15 mg 群 4 例 (急速進行性変形性関節症、直腸癌、乾癬性関節症、失血性貧血)

／急性呼吸不全／肺塞栓症／心肺停止／びらん性胃炎／肺炎／心室細動）、30 mg 群 8 例（肺炎 2 例、直腸腺癌、急性呼吸不全、全身性炎症反応症候群、尿路感染、小腸潰瘍、腹痛／下痢）については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 7.1%（15/211 例）、30 mg 群 9.2%（20/218 例）、プラセボ群 5.2%（11/212 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 26.1%（55/211 例）、30 mg 群 36.2%（79/218 例）、プラセボ群 25.0%（53/212 例）に認められた。

表 13 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象（投与 24 週後まで、安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (211 例)	30 mg 群 (218 例)	プラセボ群 (212 例)
上気道感染	13 (6.2)	23 (10.6)	10 (4.7)
上咽頭炎	10 (4.7)	20 (9.2)	17 (8.0)
気管支炎	10 (4.7)	12 (5.5)	5 (2.4)
乾癬性関節症	10 (4.7)	3 (1.4)	11 (5.2)
尿路感染	9 (4.3)	11 (5.0)	12 (5.7)
インフルエンザ	8 (3.8)	11 (5.0)	3 (1.4)
下痢	5 (2.4)	12 (5.5)	12 (5.7)
咳嗽	5 (2.4)	7 (3.2)	5 (2.4)
副鼻腔炎	5 (2.4)	6 (2.8)	9 (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.9)	12 (5.5)	4 (1.9)
悪心	4 (1.9)	11 (5.0)	7 (3.3)
頭痛	4 (1.9)	9 (4.1)	6 (2.8)
高血圧	4 (1.9)	4 (1.8)	9 (4.2)
帯状疱疹	3 (1.4)	8 (3.7)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	8 (3.7)	1 (0.5)
うつ病	2 (0.9)	7 (3.2)	5 (2.4)
貧血	1 (0.5)	10 (4.6)	1 (0.5)
乾癬	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (3.2)	1 (0.5)
例数 (%)			

日本人部分集団における投与 24 週後までの有害事象は、15 mg 群 76.9%（10/13 例）、30 mg 群 85.7%（12/14 例）、プラセボ群 58.3%（7/12 例）に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 7.7%（1/13 例、乾癬性関節症 1 例）、30 mg 群 21.4%（3/14 例、小腸潰瘍、肺炎、尿路感染／卵巣癌各 1 例）に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 7.7%（1/13 例、乾癬性関節症 1 例）、30 mg 群 21.4%（3/14 例、小腸潰瘍、肺炎、尿路感染各 1 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 38.5%（5/13 例）、30 mg 群 64.3%（9/14 例）、プラセボ群 25.0%（3/12 例）に認められた。

表 14 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（投与 24 週後まで、日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (13 例)	30 mg 群 (14 例)	プラセボ群 (12 例)
上咽頭炎	5 (38.5)	4 (28.6)	3 (25.0)
便秘	2 (15.4)	1 (7.1)	0
腹部不快感	2 (15.4)	0	0
胃腸炎	0	2 (14.3)	0
例数 (%)			

投与 24 週以降 56 週後までの有害事象は、15 mg 群 62.2% (115/185 例)、30 mg 群 66.7% (126/189 例)、プラセボ→15 mg 群 74.7% (59/79 例)、プラセボ→30 mg 群 63.3% (57/90 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 4.9% (9/185 例)、30 mg 群 3.7% (7/189 例)、プラセボ→15 mg 群 3.8% (3/79 例)、プラセボ→30 mg 群 6.7% (6/90 例) に認められ、このうち 15 mg 群 3 例 (肺炎 2 例、ウイルス性胃腸炎 1 例)、30 mg 群 3 例 (肛門性器疣贅、ウイルス性胃腸炎、憩室炎各 1 例)、プラセボ→15 mg 群 1 例 (細気管支炎／肺感染)、プラセボ→30 mg 群 2 例 (ウイルス性上気道感染、発熱各 1 例) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 2.2% (4/185 例)、30 mg 群 3.2% (6/189 例)、プラセボ→15 mg 群 6.3% (5/79 例)、プラセボ→30 mg 群 4.4% (4/90 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 19.5% (36/185 例)、30 mg 群 28.0% (53/189 例)、プラセボ→15 mg 群 22.8% (18/79 例)、プラセボ→30 mg 群 28.9% (26/90 例) に認められた。

表 15 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (投与 24 週以降 56 週後まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (185 例)	30 mg 群 (189 例)	プラセボ→ 15 mg 群 (79 例)	プラセボ→ 30 mg 群 (90 例)
上咽頭炎	17 (9.2)	12 (6.3)	5 (6.3)	6 (6.7)
上気道感染	11 (5.9)	8 (4.2)	6 (7.6)	2 (2.2)
尿路感染	11 (5.9)	6 (3.2)	4 (5.1)	4 (4.4)
気管支炎	8 (4.3)	4 (2.1)	5 (6.3)	4 (4.4)
インフルエンザ	7 (3.8)	4 (2.1)	2 (2.5)	2 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (3.2)	10 (5.3)	2 (2.5)	3 (3.3)
高血圧	5 (2.7)	5 (2.6)	4 (5.1)	3 (3.3)
帯状疱疹	5 (2.7)	5 (2.6)	2 (2.5)	5 (5.6)
副鼻腔炎	4 (2.2)	4 (2.1)	3 (3.8)	2 (2.2)
乾癬性関節症	4 (2.2)	4 (2.1)	2 (2.5)	3 (3.3)
下痢	3 (1.6)	5 (2.6)	3 (3.8)	3 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	6 (3.2)	0	4 (4.4)
嘔吐	2 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (3.3)
咽頭炎	1 (0.5)	4 (2.1)	1 (1.3)	4 (4.4)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	1 (1.3)	3 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.6)	0	3 (3.3)
不安	0	2 (1.1)	3 (3.8)	1 (1.1)
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (2.5)	3 (3.3)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 24 週以降投与 56 週後までの有害事象は、15 mg 群 72.7% (8/11 例)、30 mg 群 90.9% (10/11 例)、プラセボ→15 mg 群 80.0% (4/5 例)、プラセボ→30 mg 群 83.3% (5/6 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 18.2% (2/11 例、ウイルス性胃腸炎、腱断裂各 1 例)、30 mg 群 9.1% (1/11 例、肛門性器疣贅)、プラセボ→15 mg 群 20.0% (1/5 例、糖尿病) に認められ、このうち 15 mg 群 1 例 (ウイルス性胃腸炎)、30 mg 群 1 例 (肛門性器疣贅) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、30 mg 群 9.1% (1/11 例、薬物性肝障害) に認められた。

副作用は、15 mg 群 27.3% (3/11 例)、30 mg 群 54.5% (6/11 例)、プラセボ→15 mg 群 40.0% (2/5 例)、プラセボ→30 mg 群 50.0% (3/6 例) に認められた。

表 16 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (投与 24 週以降 56 週後まで、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	15 mg 群 (11 例)	30 mg 群 (11 例)	プラセボ→15 mg 群 (5 例)	プラセボ→30 mg 群 (6 例)
上咽頭炎	2 (18.2)	4 (36.4)	0	2 (33.3)
口腔ヘルペス	1 (9.1)	0	0	2 (33.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (27.3)	1 (20.0)	0
毛包炎	0	2 (18.2)	0	1 (16.7)
肛門性器疣贅	0	2 (18.2)	0	0

例数 (%)

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、PsA の病態及び治療の現状等を踏まえ、PsA 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。

本邦において、PsA の診断には、国際的に広く使用されている CASPAR 分類基準が用いられている。PsA の有病率は地域によって異なり、本邦における乾癬の有病率は 0.34%、PsA はそのうち 3%～14%と報告されており (J Dermatol 2011; 38: 1125-9、J Rheumatol 2015; 42: 1439-42 等)、欧米における PsA の有病率 0.13～0.19% (Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68: 1320-31) に対して低いものの、PsA の疾患概念、病態及び診断体系に国内外で大きな違いはない。

PsA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (M15-572 試験及び M15-554 試験) の計画時には、2015 年に提唱された EULAR 及び GRAPPA による PsA 治療推奨において、筋骨格系の初期症状に対して NSAIDs を第一選択薬として用い、効果不十分な場合に病態に応じて MTX を中心とする csDMARDs 等による全身療法を実施し、これらの治療での効果不十分な患者に対して TNF 阻害薬をはじめとする生物製剤を用いることが推奨されていた (Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510、Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-71)。本邦においても当時、シクロスポリンや、アダリムマブ、インフリキシマブ、ウスティヌマブ等の生物製剤が PsA に係る効能・効果で承認されており、基本的な治療方針に国内外で大きな違いはなかった。その後、ACR/NPF による治療推奨 (Arthritis Rheumatol 2019; 71: 5-32) が 2018 年に、国内の診療ガイドライン (PsA 診療ガイドライン 2019、SpA 診療の手引き 2020) が 2019～2020 年にそれぞれ公表されたが、推奨される治療方針に大きな差異及び変更はなく、本邦においても MTX 及びアプレミラストが PsA に係る効能・効果で承認されたことにより、現在は治療薬の選択においても国内外で更に類似した環境となっている。

また、PsA 患者における本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな差は認められておらず (6.R 参照)、既承認の RA に対する本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異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」参照)。

以上より、日本を含めた国際共同試験を実施し、PsA に関する臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

● 第Ⅲ相試験における対象患者について

M15-572 試験及び M15-554 試験の対象患者は、国際的に用いられている PsA の CASPAR 分類基準を満たし、圧痛関節が 68 カ所中 3 カ所以上及び腫脹関節が 66 カ所中 3 カ所以上の疾患活動性を有する、尋常性乾癬の診断又は既往歴がある PsA 患者を対象とした。また、先に述べた PsA の治療体系を踏まえ、

本剤は既存治療によってもコントロール不十分な難治の PsA 患者に対して使用されるものと想定し、M15-572 試験では csDMARDs 等で効果不十分又は不耐容かつ生物製剤未治療の中等症から重症の PsA 患者を、M15-554 試験では生物製剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の PsA 患者を対象とした。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量について

JAK 阻害薬のトファシチニブが、RA と同様の用法・用量で PsA に対する有効性が確認されていたことを参考に（Lancet 2015; 386: 552-61）、PsA の関節症状に対して、本剤の RA に対する用法・用量で有効性が期待できると考え、RA 患者対象の海外第Ⅱ相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）の成績に基づいて、PsA 患者対象の第Ⅲ相試験の検討用法・用量を設定した。M13-537 試験及び M13-550 試験の有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析の結果、15 mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量未満では他の用量と比較し有効性が劣る一方、30 mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量で有効性が頭打ちとなり、一部の臨床検査値に及ぼす影響が増大すると推測されたこと等を踏まえ（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）、PsA 患者を対象とした M15-554 試験及び M15-572 試験では、本剤 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定した。

なお、RA 患者に対する用法・用量では、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇等の副作用が認められた場合の用量として、低用量となる 7.5 mg の選択肢も承認されているが、以下に示す理由から、M15-554 試験及び M15-572 試験では検討用量に設定しなかった。

- トファシチニブの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、RA の基本用量を下回る用量では PsA の典型的な局面型乾癬に対する有効性が認められなかったとの報告がなされていた（Br J Dermatol 2012; 167: 668-77、Lancet 2015; 386: 552-61 等）。
- PsA の好発年齢のピークが 30～50 歳であり、高齢者に多く認められる帯状疱疹等の有害事象のリスクは、RA 患者よりも低いと予想された。
- RA 及び PsA の効能・効果を取得しているアダリムマブの国内使用成績調査（申請者実施）において、患者の平均体重は PsA 66.9 kg、RA 53.2 kg であったことから、体重が低い患者に対する用量設定の必要性は低いと考えた。

● 第Ⅲ相試験における有効性評価項目及び評価時期について

PsA に対する有効性評価指標として、腫脹・圧痛関節数、疼痛の症状、全般的な症状、機能障害の程度及び炎症に対する効果を複合的に評価でき、PsA の疾患活動性の評価指標として国際的に汎用されている ACR20 達成率を主要評価項目として設定した。主要評価項目の評価時期について、EMA の PsA 治療薬の開発に関するガイダンスでは投与 12～24 週後が評価時点として推奨されていること（EMA (2006) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis）、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）の有効性に関する曝露量－反応解析から、本剤 15 mg 及び 30 mg の反復投与時には投与 12 週後に一定の ACR20 達成率へ達すると推測されたこと、及びトファシチニブの臨床試験成績を踏まえ本剤においても PsA で RA の関節症状と同様の治療効果が期待されたことから、M15-554 試験及び M15-572 試験における主要評価項目の評価時期は投与 12 週後と設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、対象患者、用法・用量、有効性評価項目及び評価時期を以上のとおり設定した国際共同第Ⅲ相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）の成績に基づき、PsA に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、PsA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

- 臨床症状・徴候及び身体機能の改善効果について

M15-572 試験及び M15-554 試験のいずれにおいても、主要評価項目である投与 12 週後の ACR20 達成率について、15 mg 群及び 30 mg 群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた（表 7、表 11）。また、ACR コアセットの各項目並びにその他の臨床症状・徴候及び身体機能に関する評価項目の推移は表 17 及び表 18 のとおりであり、いずれの評価項目においても投与 24 週後まで 15 mg 群及び 30 mg 群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与期間を通じてその有効性は維持された。

表 17 臨床症状・徴候及び身体機能に関する各評価指標の反応率 (NRI) 又は変化量 (OC) の推移 (FAS)

評価項目		評価 時点	M15-572 試験				M15-554 試験		
			15 mg 群	30 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
ACR20 達成率		12 週	70.6 (303/429)	78.5 (332/423)	65.0 (279/429)	36.2 (153/423)	56.9 (120/211)	63.8 (139/218)	24.1 (51/212)
		24 週	73.4 (315/429)	78.5 (332/423)	67.1 (288/429)	45.2 (191/423)	59.2 (125/211)	61.5 (134/218)	20.3 (43/212)
		56 週	74.4 (319/429)	74.7 (316/423)	68.5 (294/429)	—	59.7 (126/211)	59.2 (129/218)	—
ACR50 達成率		12 週	37.5 (161/429)	51.8 (219/423)	37.5 (161/429)	13.2 (56/423)	31.8 (67/211)	37.6 (82/218)	4.7 (10/212)
		24 週	52.4 (225/429)	60.5 (256/423)	44.3 (190/429)	18.9 (80/423)	38.4 (81/211)	36.2 (79/218)	9.4 (20/212)
		56 週	59.7 (256/429)	60.5 (256/423)	51.3 (220/429)	—	40.8 (86/211)	38.5 (84/218)	—
ACR70 達成率		12 週	15.6 (67/429)	25.3 (107/423)	13.8 (59/429)	2.4 (10/423)	8.5 (18/211)	16.5 (36/218)	0.5 (1/212)
		24 週	28.7 (123/429)	36.4 (154/423)	22.6 (97/429)	5.2 (22/423)	19.4 (41/211)	23.9 (52/218)	0.9 (2/212)
		56 週	40.6 (174/429)	43.7 (185/423)	31.2 (134/429)	—	24.2 (51/211)	26.6 (58/218)	—
MDA 達成率		12 週	24.7 (106/429)	35.5 (150/423)	24.9 (107/429)	6.4 (27/423)	16.6 (35/211)	22.9 (50/218)	4.2 (9/212)
		24 週	36.6 (157/429)	45.4 (192/423)	33.3 (143/429)	12.3 (52/423)	25.1 (53/211)	28.9 (63/218)	2.8 (6/212)
		56 週	44.8 (192/429)	47.3 (200/423)	39.6 (170/429)	—	29.4 (62/211)	33.5 (73/218)	—
ACR コアセット構成要素のベースラインからの変化量	圧痛関節数 (TJC 68)	12 週	-11.5 ± 13.4 (413)	-12.5 ± 11.4 (410)	-10.6 ± 11.4 (411)	-7.3 ± 10.6 (400)	-12.3 ± 14.2 (207)	-13.6 ± 13.7 (207)	-6.2 ± 13.4 (187)
		24 週	-14.3 ± 13.2 (401)	-14.0 ± 12.0 (385)	-12.8 ± 12.8 (401)	-9.5 ± 11.6 (372)	-14.2 ± 16.2 (190)	-14.8 ± 13.5 (192)	-6.4 ± 15.1 (173)
		56 週	-16.2 ± 13.1 (375)	-16.0 ± 12.1 (360)	-15.8 ± 12.7 (358)	—	-18.0 ± 15.3 (166)	-17.0 ± 12.6 (169)	—
	腫脹関節数 (SJC 66)	12 週	-8.0 ± 9.0 (413)	-7.7 ± 6.1 (410)	-7.9 ± 7.7 (411)	-5.3 ± 6.7 (400)	-6.7 ± 7.7 (207)	-8.6 ± 8.6 (207)	-4.6 ± 8.8 (187)
		24 週	-9.4 ± 8.6 (401)	-8.6 ± 6.4 (385)	-8.9 ± 8.1 (401)	-6.4 ± 6.9 (372)	-8.0 ± 8.3 (190)	-9.2 ± 9.0 (192)	-5.6 ± 8.2 (173)
		56 週	-10.1 ± 8.1 (375)	-9.6 ± 6.5 (360)	-10.2 ± 8.8 (358)	—	-9.4 ± 7.6 (166)	-10.9 ± 8.7 (169)	—
	患者による 疾患活動性 の全般評価	12 週	-2.7 ± 2.5 (407)	-3.1 ± 2.5 (406)	-2.5 ± 2.5 (408)	-1.1 ± 2.4 (396)	-2.3 ± 2.6 (204)	-2.8 ± 2.6 (207)	-0.7 ± 2.2 (184)
		24 週	-3.5 ± 2.5 (396)	-3.7 ± 2.6 (381)	-2.8 ± 2.7 (399)	-1.6 ± 2.6 (370)	-2.8 ± 2.9 (188)	-3.1 ± 2.9 (193)	-1.0 ± 2.3 (171)
		56 週	-3.8 ± 2.7 (370)	-3.8 ± 2.7 (361)	-3.2 ± 2.7 (362)	—	-3.1 ± 2.9 (164)	-3.3 ± 2.8 (169)	—
	医師による 疾患活動性 の全般評価	12 週	-3.6 ± 2.2 (412)	-3.8 ± 2.1 (410)	-3.5 ± 2.1 (411)	-2.1 ± 2.1 (400)	-3.1 ± 2.3 (207)	-3.7 ± 2.2 (207)	-1.5 ± 2.2 (187)
		24 週	-4.4 ± 2.2 (401)	-4.5 ± 2.2 (384)	-4.1 ± 2.3 (401)	-2.8 ± 2.4 (372)	-3.9 ± 2.4 (190)	-4.1 ± 2.4 (193)	-1.8 ± 2.4 (173)
		56 週	-5.0 ± 2.0 (378)	-5.0 ± 2.1 (360)	-4.8 ± 2.1 (360)	—	-4.7 ± 2.2 (166)	-4.9 ± 2.0 (167)	—
	患者による 疼痛評価	12 週	-2.4 ± 2.5 (407)	-2.7 ± 2.5 (406)	-2.3 ± 2.4 (409)	-1.0 ± 2.3 (398)	-1.9 ± 2.4 (204)	-2.5 ± 2.5 (207)	-0.7 ± 2.1 (184)
		24 週	-3.2 ± 2.6 (396)	-3.2 ± 2.5 (381)	-2.6 ± 2.5 (399)	-1.5 ± 2.4 (370)	-2.3 ± 2.8 (188)	-2.7 ± 2.7 (193)	-0.9 ± 2.4 (171)
		56 週	-3.5 ± 2.7 (370)	-3.5 ± 2.7 (361)	-3.0 ± 2.8 (362)	—	-2.8 ± 2.8 (164)	-2.8 ± 2.8 (169)	—
	HAQ-DI	12 週	-0.42 ± 0.56 (407)	-0.46 ± 0.55 (406)	-0.33 ± 0.50 (409)	-0.13 ± 0.49 (398)	-0.29 ± 0.45 (204)	-0.40 ± 0.55 (207)	-0.11 ± 0.45 (184)
		24 週	-0.52 ± 0.61 (396)	-0.51 ± 0.58 (381)	-0.39 ± 0.53 (399)	-0.18 ± 0.51 (370)	-0.34 ± 0.51 (188)	-0.44 ± 0.61 (193)	-0.09 ± 0.47 (172)
		56 週	-0.56 ± 0.63 (370)	-0.59 ± 0.63 (361)	-0.44 ± 0.56 (361)	—	-0.38 ± 0.55 (164)	-0.51 ± 0.65 (169)	—
	hs-CRP (mg/L)	12 週	-7.0 ± 16.7 (405)	-7.2 ± 16.4 (407)	-7.3 ± 16.6 (399)	-1.1 ± 15.3 (389)	-6.9 ± 16.5 (204)	-6.9 ± 18.2 (208)	-0.0 ± 13.2 (188)
		24 週	-7.6 ± 16.7 (388)	-8.2 ± 14.5 (378)	-6.9 ± 16.8 (393)	-2.2 ± 13.6 (361)	-6.5 ± 18.1 (188)	-7.5 ± 18.6 (192)	-0.5 ± 9.1 (171)
		56 週	-7.8 ± 16.0 (356)	-8.6 ± 12.8 (351)	-7.2 ± 15.0 (353)	—	-6.5 ± 18.4 (162)	-7.9 ± 16.9 (165)	—

反応率：% (例数)、変化量：平均値±標準偏差 (例数)

MDA 達成率では投与 16 週以降に救済治療を受けた患者を non responder とした

表 18 末梢関節炎以外の臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の推移 (FAS、NRI)

評価対象	評価項目	評価 時点	M15-572 試験				M15-554 試験		
			15 mg 群	30 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
指趾炎	LDI 0 達成率 ^{a)}	12 週	73.5 (100/136)	79.5 (101/127)	71.7 (91/127)	42.1 (53/126)	63.6 (35/55)	76.0 (38/50)	35.9 (23/64)
		24 週	76.5 (104/136)	79.5 (101/127)	74.0 (94/127)	39.7 (50/126)	58.2 (32/55)	68.0 (34/50)	28.1 (18/64)
		56 週	75.0 (102/136)	74.8 (95/127)	74.0 (94/127)	—	50.9 (28/55)	58.0 (29/50)	—
付着部炎	LEI 0 達成率 ^{b)}	12 週	47.4 (128/270)	51.3 (137/267)	46.8 (124/265)	32.8 (79/241)	39.1 (52/133)	48.0 (73/152)	20.1 (29/144)
		24 週	53.7 (145/270)	57.7 (154/267)	47.2 (125/265)	32.4 (78/241)	42.9 (57/133)	44.7 (68/152)	15.3 (22/144)
		56 週	59.3 (160/270)	58.1 (155/267)	54.0 (143/265)	—	42.9 (57/133)	42.8 (65/152)	—
体軸 関節炎	BASDAI 50 反応率 ^{c)}	12 週	37.4 (52/139)	50.7 (70/138)	42.5 (54/127)	15.4 (20/130)	19.7 (15/76)	29.4 (20/68)	6.7 (5/75)
		24 週	59.0 (82/139)	52.9 (73/138)	44.1 (56/127)	26.9 (35/130)	31.6 (24/76)	35.3 (24/68)	4.0 (3/75)
		56 週	58.3 (81/139)	58.0 (80/138)	46.5 (59/127)	—	31.6 (24/76)	30.9 (21/68)	—
	ASDAS<1.3 達成率 ^{c)}	12 週	23.0 (32/139)	34.1 (47/138)	29.9 (38/127)	6.2 (8/130)	17.1 (13/76)	32.4 (22/68)	6.7 (5/75)
		24 週	41.7 (58/139)	49.3 (68/138)	35.4 (45/127)	13.1 (17/130)	28.9 (22/76)	30.9 (21/68)	2.7 (2/75)
		56 週	41.7 (58/139)	44.2 (61/138)	37.8 (48/127)	—	25.0 (19/76)	26.5 (18/68)	—
乾癬皮膚疹	sIGA (0,1) 達成率 ^{d)}	12 週	38.8 (125/322)	45.7 (148/324)	31.5 (104/330)	8.9 (28/313)	31.6 (54/171)	42.1 (69/164)	6.1 (10/163)
		24 週	45.3 (146/322)	52.5 (170/324)	40.6 (134/330)	11.5 (36/313)	33.3 (57/171)	43.3 (71/164)	10.4 (17/163)
		56 週	52.2 (168/322)	52.8 (171/324)	47.0 (155/330)	—	32.7 (56/171)	48.8 (80/164)	—
	PASI 75 反応率 ^{e)}	12 週	50.9 (109/214)	57.1 (120/210)	46.9 (99/211)	18.0 (38/211)	43.8 (57/130)	52.7 (69/131)	10.7 (14/131)
		24 週	64.0 (137/214)	62.4 (131/210)	58.8 (124/211)	26.5 (56/211)	53.8 (70/130)	62.6 (82/131)	19.1 (25/131)
		56 週	65.4 (140/214)	63.3 (133/210)	61.1 (129/211)	—	52.3 (68/130)	58.8 (77/131)	—
	PASI 90 反応率 ^{e)}	12 週	31.3 (67/214)	43.8 (92/210)	30.3 (64/211)	11.4 (24/211)	29.2 (38/130)	39.7 (52/131)	6.1 (8/131)
		24 週	41.6 (89/214)	48.1 (101/210)	45.0 (95/211)	16.6 (35/211)	36.2 (47/130)	46.6 (61/131)	6.9 (9/131)
		56 週	49.1 (105/214)	49.5 (104/210)	46.9 (99/211)	—	40.8 (53/130)	47.3 (62/131)	—
	PASI 100 反応率 ^{e)}	12 週	19.6 (42/214)	26.2 (55/210)	17.1 (36/211)	7.1 (15/211)	21.5 (28/130)	29.8 (39/131)	4.6 (6/131)
		24 週	26.6 (57/214)	38.1 (80/210)	27.5 (58/211)	10.0 (21/211)	22.3 (29/130)	33.6 (44/131)	4.6 (6/131)
		56 週	34.6 (74/214)	39.5 (83/210)	31.3 (66/211)	—	26.9 (35/130)	35.1 (46/131)	—

% (例数)

LDI 0 達成率及び LEI 0 達成率では投与 16 週以降に救済治療を受けた患者を non responder とした

- a) ベースライン時の LDI が 0 超の患者を解析対象集団とした
- b) ベースライン時の LEI が 0 超の患者を解析対象集団とした
- c) ベースライン時に乾癬性脊椎炎を有していた患者を解析対象集団とした
- d) ベースライン時の sIGA が 2 以上の患者を解析対象集団とした
- e) ベースライン時に BSA 3%以上の乾癬を有していた患者を解析対象集団とした

M15-572 試験及び M15-554 試験の日本人部分集団において、主要評価項目について全体集団と同様の傾向が認められた (表 8 及び表 12)。その他の臨床症状・徴候及び身体機能に関する評価項目の推移は表 19 及び表 20 のとおりであり、いずれの試験も日本人例数が限られているため結果の解釈には注意を要するが、臨床症状の複合的評価指標をはじめとして、全体集団の結果と概ね同様の傾向が認められた。

表 19 臨床症状・徴候及び身体機能に関する各評価指標の反応率 (NRI) 又は変化量 (OC) の推移 (FAS、日本人部分集団)

評価項目		評価 時点	M15-572 試験				M15-554 試験		
			15 mg 群	30 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
ACR20 達成率		12 週	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)	75.0 (3/4)	0 (0/3)	61.5 (8/13)	57.1 (8/14)	33.3 (4/12)
		24 週	50.0 (2/4)	100 (4/4)	100 (4/4)	100 (3/3)	61.5 (8/13)	57.1 (8/14)	25.0 (3/12)
		56 週	50.0 (2/4)	100 (4/4)	75.0 (3/4)	—	76.9 (10/13)	57.1 (8/14)	—
ACR50 達成率		12 週	0 (0/4)	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)	0 (0/3)	30.8 (4/13)	21.4 (3/14)	0 (0/12)
		24 週	25.0 (1/4)	100 (4/4)	50.0 (2/4)	0 (0/3)	46.2 (6/13)	35.7 (5/14)	0 (0/12)
		56 週	25.0 (1/4)	100 (4/4)	75.0 (3/4)	—	69.2 (9/13)	35.7 (5/14)	—
ACR70 達成率		12 週	0 (0/4)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	0 (0/3)	15.4 (2/13)	14.3 (2/14)	0 (0/12)
		24 週	0 (0/4)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	0 (0/3)	23.1 (3/13)	14.3 (2/14)	0 (0/12)
		56 週	25.0 (1/4)	100 (4/4)	50.0 (2/4)	—	38.5 (5/13)	21.4 (3/14)	—
MDA 達成率		12 週	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)	50.0 (2/4)	0 (0/3)	15.4 (2/13)	42.9 (6/14)	0 (0/12)
		24 週	25.0 (1/4)	75.0 (3/4)	25.0 (1/4)	0 (0/3)	30.8 (4/13)	35.7 (5/14)	0 (0/12)
		56 週	25.0 (1/4)	75.0 (3/4)	50.0 (2/4)	—	69.2 (9/13)	42.9 (6/14)	—
ACR コアセット 構成要素のベースライン からの変化量	圧痛関節数 (TJC 68)	12 週	-3.0 ± 8.4 (4)	-10.0 ± 9.6 (4)	-4.0 ± 5.4 (4)	-3.3 ± 2.1 (3)	-12.5 ± 14.2 (13)	-10.6 ± 8.7 (14)	-2.6 ± 5.4 (11)
		24 週	-5.0 ± 13.2 (4)	-16.3 ± 7.6 (4)	-8.3 ± 5.1 (4)	-5.0 ± 2.0 (3)	-14.5 ± 15.1 (13)	-8.5 ± 8.2 (11)	-5.5 ± 5.3 (11)
		56 週	-11.7 ± 11.7 (3)	-18.0 ± 8.8 (4)	-7.3 ± 5.1 (3)	—	-18.6 ± 16.5 (12)	-9.2 ± 8.0 (10)	—
	腫脹関節数 (SJC 66)	12 週	-6.3 ± 10.1 (4)	-8.5 ± 7.2 (4)	-5.5 ± 1.7 (4)	-6.0 ± 2.7 (3)	-10.5 ± 12.8 (13)	-6.6 ± 5.0 (14)	-4.7 ± 5.9 (11)
		24 週	-12.8 ± 14.9 (4)	-11.0 ± 6.7 (4)	-6.3 ± 3.3 (4)	-6.0 ± 3.0 (3)	-12.1 ± 14.8 (13)	-5.5 ± 4.8 (11)	-4.8 ± 8.1 (11)
		56 週	-16.0 ± 20.2 (3)	-11.8 ± 5.9 (4)	-7.3 ± 4.9 (3)	—	-14.8 ± 15.8 (12)	-8.1 ± 5.6 (10)	—
	患者による 疾患活動性 の全般評価	12 週	-1.8 ± 1.5 (4)	-3.5 ± 3.9 (4)	-4.8 ± 2.2 (4)	-2.7 ± 3.1 (3)	-2.2 ± 2.4 (13)	-3.1 ± 3.3 (14)	-0.5 ± 1.7 (11)
		24 週	-1.5 ± 1.9 (4)	-4.5 ± 2.1 (4)	-4.0 ± 1.8 (4)	-3.7 ± 2.9 (3)	-2.9 ± 2.6 (13)	-3.5 ± 2.5 (11)	-0.7 ± 2.4 (11)
		56 週	-1.7 ± 1.5 (3)	-4.3 ± 3.6 (4)	-5.0 ± 1.7 (3)	—	-4.1 ± 2.2 (12)	-3.7 ± 2.6 (10)	—
	医師による 疾患活動性 の全般評価	12 週	-4.0 ± 3.9 (4)	-3.8 ± 3.3 (4)	-4.3 ± 0.5 (4)	-1.3 ± 1.2 (3)	-3.1 ± 1.9 (13)	-3.8 ± 3.2 (14)	-1.5 ± 2.2 (11)
		24 週	-3.3 ± 1.9 (4)	-4.3 ± 2.9 (4)	-5.5 ± 1.9 (4)	-3.0 ± 1.7 (3)	-4.2 ± 2.5 (13)	-4.9 ± 2.5 (11)	-1.3 ± 1.1 (11)
		56 週	-3.3 ± 2.3 (3)	-4.8 ± 2.8 (4)	-5.7 ± 2.1 (3)	—	-4.3 ± 2.8 (12)	-5.5 ± 2.5 (10)	—
	患者による 疼痛評価	12 週	-1.5 ± 1.3 (4)	-1.8 ± 2.9 (4)	-3.8 ± 2.1 (4)	-2.3 ± 2.5 (3)	-1.9 ± 2.0 (13)	-2.7 ± 2.9 (14)	-0.7 ± 1.7 (11)
		24 週	-1.3 ± 1.9 (4)	-3.0 ± 1.8 (4)	-3.0 ± 1.2 (4)	-3.3 ± 2.3 (3)	-2.5 ± 2.1 (13)	-2.6 ± 2.9 (11)	-0.4 ± 2.8 (11)
		56 週	-1.3 ± 1.2 (3)	-2.8 ± 2.9 (4)	-4.3 ± 1.2 (3)	—	-3.1 ± 2.1 (12)	-2.8 ± 2.7 (10)	—
	HAQ-DI	12 週	-0.16 ± 0.43 (4)	-0.41 ± 0.30 (4)	-0.25 ± 0.37 (4)	-0.29 ± 0.32 (3)	-0.26 ± 0.41 (13)	-0.49 ± 0.65 (14)	-0.01 ± 0.18 (11)
		24 週	-0.16 ± 0.34 (4)	-0.47 ± 0.33 (4)	-0.25 ± 0.42 (4)	-0.38 ± 0.38 (3)	-0.39 ± 0.45 (13)	-0.48 ± 0.68 (11)	0.02 ± 0.32 (11)
		56 週	-0.13 ± 0.33 (3)	-0.56 ± 0.42 (4)	-0.29 ± 0.40 (3)	—	-0.39 ± 0.51 (12)	-0.53 ± 0.64 (10)	—
	hs-CRP (mg/L)	12 週	-2.2 ± 1.9 (4)	-11.2 ± 17.9 (4)	-12.6 ± 13.5 (4)	-0.9 ± 4.4 (3)	-16.2 ± 24.4 (13)	-1.8 ± 26.5 (14)	-2.6 ± 5.5 (11)
		24 週	-1.8 ± 2.1 (4)	-11.8 ± 18.4 (4)	-10.2 ± 16.8 (4)	-2.4 ± 3.6 (3)	-17.8 ± 25.2 (13)	-9.0 ± 13.2 (12)	0.8 ± 4.0 (11)
		56 週	-2.9 ± 1.6 (3)	-11.8 ± 18.3 (4)	-16.6 ± 16.2 (3)	—	-18.1 ± 27.0 (11)	-5.2 ± 8.0 (9)	—

反応率：％（例数）、変化量：平均値±標準偏差（例数）

MDA 達成率では投与 16 週以降に救済治療を受けた患者を non responder とした

表 20 末梢関節炎以外の臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の推移（FAS、日本人部分集団、NRI）

評価対象	評価項目	評価 時点	M15-572 試験				M15-554 試験		
			15 mg 群	30 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
指趾炎	LDI 0 達成率 ^{a)}	12 週	0 (0/1)	66.7 (2/3)	0 (0/1)	100 (2/2)	66.7 (4/6)	100 (3/3)	25.0 (1/4)
		24 週	0 (0/1)	66.7 (2/3)	0 (0/1)	100 (2/2)	83.3 (5/6)	66.7 (2/3)	25.0 (1/4)
		56 週	0 (0/1)	66.7 (2/3)	0 (0/1)	—	66.7 (4/6)	66.7 (2/3)	—
付着部炎	LEI 0 達成率 ^{b)}	12 週	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	37.5 (3/8)	40.0 (4/10)	33.3 (3/9)
		24 週	0 (0/3)	66.7 (2/3)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	37.5 (3/8)	40.0 (4/10)	11.1 (1/9)
		56 週	0 (0/3)	66.7 (2/3)	100 (1/1)	—	62.5 (5/8)	50.0 (5/10)	—
体軸 関節炎	BASDAI 50 反応率 ^{c)}	12 週	0 (0/1)	0 (0/2)	0 (0/0)	0 (0/1)	0 (0/6)	28.6 (2/7)	12.5 (1/8)
		24 週	0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	0 (0/1)	33.3 (2/6)	28.6 (2/7)	0 (0/8)
		56 週	0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	—	16.7 (1/6)	14.3 (1/7)	—
	ASDAS<1.3 達成率 ^{c)}	12 週	0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	0 (0/1)	0 (0/6)	85.7 (6/7)	12.5 (1/8)
		24 週	0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	0 (0/1)	16.7 (1/6)	71.4 (5/7)	12.5 (1/8)
		56 週	0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	—	50.0 (3/6)	42.9 (3/7)	—
乾癬皮膚疹	sIGA (0,1) 達成率 ^{d)}	12 週	50.0 (1/2)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)	0 (0/1)	14.3 (1/7)	28.6 (2/7)	0 (0/3)
		24 週	50.0 (1/2)	100 (3/3)	50.0 (1/2)	100 (1/1)	28.6 (2/7)	28.6 (2/7)	0 (0/3)
		56 週	0 (0/2)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)	—	42.9 (3/7)	42.9 (3/7)	—
	PASI 75 反応率 ^{e)}	12 週	50.0 (1/2)	100 (2/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	14.3 (1/7)	66.7 (4/6)	33.3 (2/6)
		24 週	50.0 (1/2)	100 (2/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	28.6 (2/7)	66.7 (4/6)	16.7 (1/6)
		56 週	0 (0/2)	100 (2/2)	50.0 (1/2)	—	42.9 (3/7)	66.7 (4/6)	—
	PASI 90 反応率 ^{e)}	12 週	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)	16.7 (1/6)
		24 週	50.0 (1/2)	100 (2/2)	50.0 (1/2)	0 (0/2)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)	16.7 (1/6)
		56 週	0 (0/2)	100 (2/2)	50.0 (1/2)	—	14.3 (1/7)	50.0 (3/6)	—
	PASI 100 反応率 ^{e)}	12 週	50.0 (1/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)	16.7 (1/6)
		24 週	50.0 (1/2)	100 (2/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)	16.7 (1/6)
		56 週	0 (0/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	—	0 (0/7)	50.0 (3/6)	—

%（例数）

LDI 0 達成率及び LEI 0 達成率では投与 16 週以降に救済治療を受けた患者を non responder とした

- a) ベースライン時の LDI が 0 超の患者を解析対象集団とした
b) ベースライン時の LEI が 0 超の患者を解析対象集団とした
c) ベースライン時に乾癬性脊椎炎を有していた患者を解析対象集団とした
d) ベースライン時の sIGA が 2 以上の患者を解析対象集団とした
e) ベースライン時に BSA 3%以上の乾癬を有していた患者を解析対象集団とした

以上より、日本人 PsA 患者における本剤の臨床症状・徴候及び身体機能に対する有効性は示されたと考える。

● 関節の構造的損傷の進展防止効果について

M15-572 試験において、手足の X 線画像所見に基づき関節の構造的損傷の進展を評価した⁷⁾。投与 24 週後及び 56 週後における SHS、関節びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア（各スコアの定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量並びに X 線画像上で関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者割合（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下、0.5 以下の患者割合）は、それぞれ表 21、図 1 及び図 2 のとおりであり、いずれの評価項目においても、投与 24 週後において本剤 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与 56 週後においてもアダリムマブ群と同様にその有効性は維持された。

以上より、PsA 患者における本剤の関節の構造的損傷の進展防止効果は示されたと考える。

⁷⁾ PsA 患者の大部分は末梢関節症状を有すること、PsA の体軸関節における X 線画像上の関節の構造的損傷の進展速度は遅いこと、また PsA に特化した画像による体軸病変の評価法は現在確立されていないことから、関節の構造的損傷の評価は末梢関節に対してのみ行うこととされた

表 21 X 線画像所見に基づく関節の構造的損傷の各評価スコアの変化量及び関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者割合
(M15-572 試験、FAS、線形外挿法)

評価項目		評価時点	15 mg 群	30 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
SHS のベースラインからの変化量 ^{a)}		24 週	-0.03 [-0.12, 0.06]	0.01 [-0.08, 0.10]	-0.03 [-0.12, 0.06]	0.20 [0.11, 0.29]
		56 週	-0.05 [-0.20, 0.09]	0.02 [-0.12, 0.17]	-0.06 [-0.20, 0.09]	—
関節びらんスコアのベースラインからの変化量 ^{a)}		24 週	-0.02 [-0.07, 0.03]	0.02 [-0.03, 0.06]	-0.03 [-0.08, 0.02]	0.13 [0.08, 0.18]
		56 週	-0.03 [-0.11, 0.06]	0.06 [-0.03, 0.15]	-0.05 [-0.14, 0.04]	—
関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量 ^{a)}		24 週	-0.01 [-0.08, 0.06]	-0.01 [-0.08, 0.06]	-0.02 [-0.09, 0.05]	0.07 [-0.00, 0.14]
		56 週	-0.03 [-0.11, 0.06]	-0.04 [-0.13, 0.05]	-0.03 [-0.12, 0.06]	—
関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者割合	SHS のベースラインからの変化量が 0 以下	24 週	96.1 (342/356)	94.6 (334/353)	92.3 (324/351)	89.0 (307/345)
		56 週	94.8 (345/364)	94.5 (341/361)	92.7 (331/357)	—
	SHS のベースラインからの変化量が 0.5 以下	24 週	98.3 (350/356)	96.6 (341/353)	94.9 (333/351)	91.9 (317/345)
		56 週	97.3 (354/364)	95.8 (346/361)	94.1 (336/357)	—

最小二乗平均 [95%信頼区間] 又は% (例数)

a) 投与群、層別因子 (csDMARDs 等の併用有無) を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデル

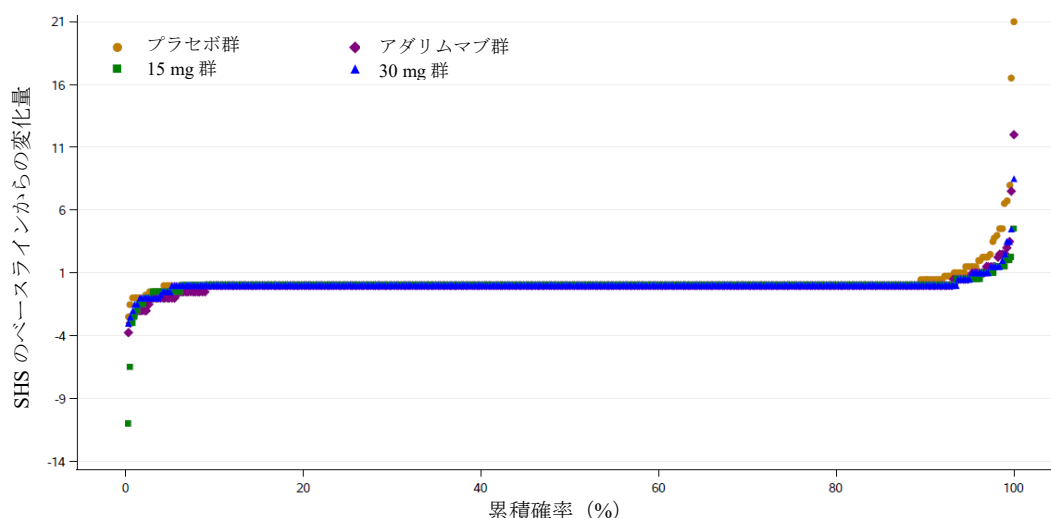


図 1 投与 24 週後における SHS のベースラインからの変化量の累積確率分布
(M15-572 試験、FAS、線形外挿法)

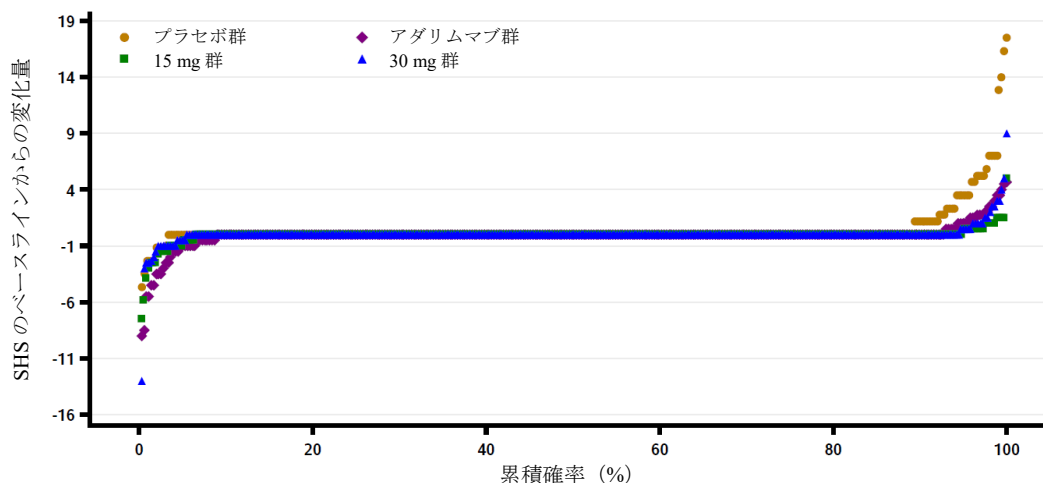


図 2 投与 56 週後における SHS のベースラインからの変化量の累積確率分布
(M15-572 試験、FAS、線形外挿法)

機構は、以下のように考える。

csDMARDs 等で効果不十分な PsA 患者を対象とした M15-572 試験及び生物製剤で効果不十分な PsA 患者を対象とした M15-554 試験において、主要評価項目である投与 12 週後の ACR20 達成率について本剤

15 mg 及び 30 mg のプラセボに対する優越性が検証され、その他の臨床症状・徴候及び身体機能に関する評価項目についても一貫してプラセボと比較し本剤の有効性が高い傾向が認められたことから、PsA の臨床症状・徴候及び身体機能に対する本剤の有効性は示されている。また、これらの試験の日本人部分集団における検討例数は限られているものの、全体集団と同様に、ACR20 達成率等の複数の評価項目について本剤 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボを上回る改善傾向が示唆されていることから、本剤の日本人 PsA 患者における臨床症状・徴候及び身体機能に対する改善効果は期待できる。また、M15-572 試験において、X 線画像所見に基づく関節の構造的損傷の評価スコアである SHS 等を用いた評価について、15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められたことから、PsA 患者における本剤の関節の構造的損傷の進展防止効果についても期待できる。

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.3 安全性について

申請者は、PsA 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

PsA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）及び RA 患者を対象とした国内外臨床試験における本剤の安全性の概要は表 22 のとおりであった。PsA 患者における全般的な有害事象の概略として、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、副作用等の発現割合は、15 mg 群と比較し 30 mg 群で高く、重篤な感染症、带状疱疹等の感染症、貧血、好中球減少症、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇及び肝障害の発現割合が 30 mg 群で高い傾向が認められたが、いずれの用量群においても忍容性は許容可能と考えられた。また、既承認の RA 患者における安全性プロファイルとの比較に関しては、合併症等の患者背景が異なるため比較には限界があるが、上記のリスクの用量依存性も含め両疾患で大きな相異は認められず、PsA 患者での安全性プロファイルについて特段の新たな懸念は示唆されていない。

市販後に報告されている有害事象の集積状況（集計期間：2019 年 8 月 16 日～2020 年 11 月 5 日）を踏まえた RA 患者の安全性プロファイルとの比較においても、現時点において、PsA 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。

また、M15-572 試験及び M15-554 試験における日本人部分集団の安全性の概要は表 23 のとおりであり、日本人部分集団においても全体集団と同様に、15 mg 群と比較し 30 mg 群でリスクが高い傾向が認められた。全有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、副作用、感染症（重篤な感染症、带状疱疹等）、ウイルス再活性化等について、全体集団と比較し日本人部分集団で発現割合が高い傾向が認められたが、既承認の RA 患者対象の臨床試験においても同様の傾向が認められており⁸⁾（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）、日本人の検討例数が限られていることから明確な結論を得ることは困難ではあるものの、日本人 PsA 患者での安全性について新たな懸念は示唆されていないと考える。

⁸⁾RA 患者対象の 9 試験併合データにおける本剤投与全例での各事象の発現状況 [% (例数)] … ①全有害事象：全体集団 82.4% (3820/4638 例)、日本人部分集団 99.2% (368/371 例)、②重篤な有害事象：全体集団 14.2% (659/4638 例)、日本人部分集団 22.1% (82/371 例)、③中止に至った有害事象：全体集団 9.8% (453/4638 例)、日本人部分集団 13.5% (50/371 例)、④副作用：全体集団 47.7% (2214/4638 例)、日本人部分集団 79.2% (294/371 例)、⑤感染症：全体集団 56.2% (2606/4638 例)、日本人部分集団 81.4% (302/371 例)、⑥重篤な感染症：全体集団 4.7% (219/4638 例)、日本人部分集団 10.5% (39/371 例)、⑦带状疱疹：全体集団 6.2% (287/4638 例)、日本人部分集団 18.1% (67/371 例)、⑧ウイルス活性化：全体集団 3.8% (176/4638 例)、日本人部分集団 7.8% (29/371 例)

表 22 PsA 患者及び RA 患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	PsA				RA			
試験	M15-572 試験及び M15-554 試験				9 試験 ^{a)} 併合データ			
投与群	本剤 15 mg ^{b)}	本剤 30 mg ^{b)}	アダリムマブ	プラセボ	本剤 7.5 mg	本剤 15 mg	本剤 30 mg ^{c)}	プラセボ
例数	907	921	429	635	226	2,883	1,375	1,621
総曝露期間（人・年）	1,247.2	1,257.4	549.7	268.7	228.5	3,421.6	1,683.3	389.6
有害事象の概略								
有害事象	728 (80.3) 177.2	758 (82.3) 213.3	347 (80.9) 181.3	391 (61.6) 248.3	166 (73.5) 316.8	2,260 (78.4) 170.7	1,175 (85.5) 230.8	784 (48.4) 288.8
重篤な有害事象	86 (9.5) 7.2	129 (14.0) 10.9	44 (10.3) 8.3	17 (2.7) 6.4	24 (10.6) 11.2	334 (11.6) 10.3	231 (16.8) 14.7	31 (1.9) 8.0
死亡	2 (0.2) 0.2	2 (0.2) 0.2	1 (0.2) 0.2	2 (0.3) 0.7	0	18 (0.6) 0.5	16 (1.2) 1.0	3 (0.2) 0.8
中止に至った有害事象	63 (6.9) 5.1	77 (8.4) 6.2	32 (7.5) 5.9	24 (3.8) 9.0	14 (6.2) 6.2	211 (7.3) 6.2	172 (12.5) 10.3	35 (2.2) 9.0
副作用	400 (44.1) 47.2	472 (51.2) 64.1	211 (49.2) 62.7	173 (27.2) 78.4	112 (49.6) 110.5	1,244 (43.1) 52.8	721 (52.4) 69.7	347 (21.4) 102.2
注目すべき有害事象								
感染症	528 (58.2) 75.6	565 (61.3) 87.5	213 (49.7) 60.6	213 (33.5) 98.0	114 (50.4) 113.7	1,470 (51.0) 68.2	846 (61.5) 91.5	356 (22.0) 103.6
重篤な感染症	27 (3.0) 2.2	57 (6.2) 4.6	6 (1.4) 1.1	5 (0.8) 1.9	10 (4.4) 4.4	98 (3.4) 2.9	90 (6.5) 5.5	8 (0.5) 2.1
ニューモシスチス肺炎	0	2 (0.2) 0.2	0	0	0	0	4 (0.3) 0.2	2 (0.1) 0.5
活動性／潜在結核	9 (1.0) 0.7	9 (1.0) 0.7	3 (0.7) 0.5	0	0	67 (2.3) 2.0	25 (1.8) 1.5	0
帯状疱疹	42 (4.6) 3.4	72 (7.8) 6.0	3 (0.7) 0.5	5 (0.8) 1.9	17 (7.5) 7.8	124 (4.3) 3.7	113 (8.2) 7.0	6 (0.4) 1.5
ウイルス再活性化	28 (3.1) 2.3	56 (6.1) 4.7	14 (3.3) 2.6	8 (1.3) 3.0	11 (4.9) 5.2	79 (2.7) 2.3	68 (4.9) 4.2	10 (0.6) 2.6
B 型肝炎ウイルスの再活性化	1 (0.1) 0.1	0	0	0	0	1 (<0.1) <0.1	0	0
悪性腫瘍	17 (1.9) 1.4	16 (1.7) 1.3	6 (1.4) 1.1	1 (0.2) 0.4	1 (0.4) 0.4	37 (1.3) 1.1	31 (2.3) 1.9	4 (0.2) 1.0
消化管穿孔	1 (0.1) 0.1	0	0	0	0	6 (0.2) 0.2	6 (0.4) 0.4	0
間質性肺炎	1 (0.1) 0.1	3 (0.3) 0.2	0	0	0	2 (0.1) 0.1	3 (0.2) 0.2	0
脂質異常症	46 (5.1) 3.8	59 (6.4) 4.9	17 (4.0) 3.2	12 (1.9) 4.5	22 (9.7) 10.8	242 (8.4) 7.6	122 (8.9) 7.7	19 (1.2) 4.9
MACE	4 (0.4) 0.3	3 (0.3) 0.2	3 (0.7) 0.5	1 (0.2) 0.4	1 (0.4) 0.4	16 (0.6) 0.5	15 (1.1) 0.9	4 (0.2) 1.0
静脈血栓塞栓症	4 (0.4) 0.3	3 (0.3) 0.2	2 (0.5) 0.4	1 (0.2) 0.4	1 (0.4) 0.4	17 (0.6) 0.5	6 (0.4) 0.4	1 (0.1) 0.3
貧血	23 (2.5) 1.9	56 (6.1) 4.6	8 (1.9) 1.5	6 (0.9) 2.2	4 (1.8) 1.8	123 (4.3) 3.7	77 (5.6) 4.7	28 (1.7) 7.2
ヘモグロビン値減少	2 (0.2) 0.2	11 (1.2) 0.9	0	2 (0.3) 0.7	0	21 (0.7) 0.6	23 (1.7) 1.4	3 (0.2) 0.8
好中球数減少	19 (2.1) 1.5	48 (5.2) 4.0	18 (4.2) 3.4	2 (0.3) 0.7	5 (2.2) 2.2	84 (2.9) 2.5	81 (5.9) 5.1	5 (0.3) 1.3
リンパ球数減少	16 (1.8) 1.3	27 (2.9) 2.2	1 (0.2) 0.2	5 (0.8) 1.9	7 (3.1) 3.1	59 (2.0) 1.7	45 (3.3) 2.7	18 (1.1) 4.7
血小板数減少	2 (0.2) 0.2	4 (0.4) 0.3	2 (0.5) 0.4	2 (0.3) 0.7	1 (0.4) 0.4	13 (0.5) 0.4	5 (0.4) 0.3	1 (0.1) 0.3
横紋筋融解症、ミオパチー	0	1 (0.1) <0.1	0	0	0	1 (<0.1) <0.1	1 (0.1) 0.1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	84 (9.3) 7.3	119 (12.9) 10.6	31 (7.2) 6.0	10 (1.6) 3.7	9 (4.0) 4.1	160 (5.5) 4.9	144 (10.5) 9.3	10 (0.6) 2.6
肝障害	99 (10.9) 8.6	134 (14.5) 11.9	87 (20.3) 18.4	19 (3.0) 7.2	15 (6.6) 7.0	249 (8.6) 7.7	116 (8.4) 7.3	50 (3.1) 13.0
腎機能障害	3 (0.3) 0.2	3 (0.3) 0.2	0	2 (0.3) 0.7	1 (0.4) 0.4	13 (0.5) 0.4	16 (1.2) 1.0	2 (0.1) 0.5

上段：例数（％）、下段：曝露期間^{d)}で調整した 100 人・年あたりの発現例数

MedDRA version 22.0（M15-572 試験及び M15-554 試験）、MedDRA version 19.1（9 試験併合データ）

a) RA 患者を対象とした M13-542 試験、M13-549 試験、M13-545 試験、M14-663 試験、M15-555 試験、M14-465 試験、M13-537 試験、M13-550 試験、M13-538 試験

b) プラセボからの切換え例を含む

c) 未承認用量

d) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については投与期間）の集計

表 23 日本人 PsA 患者における本剤の安全性の概要 (M15-572 試験及び M15-554 試験、日本人部分集団)

投与群	本剤 15 mg ^{a)}	本剤 30 mg ^{a)}	アダリムマブ	プラセボ
例数	23	26	4	15
総曝露期間 (人・年)	35.2	40.1	6.6	6.5
有害事象の概略				
有害事象	21 (91.3) 350.0	26 (100) 456.1	4 (100) 181.8	9 (60.0) 225.0
重篤な有害事象	4 (17.4) 12.7	11 (42.3) 30.7	1 (25.0) 16.4	0
死亡	0	1 (3.8) 2.5	0	0
中止に至った有害事象	1 (4.3) 2.8	6 (23.1) 15.2	1 (25.0) 16.4	0
副作用	14 (60.9) 71.4	20 (76.9) 137.9	3 (75.0) 111.1	5 (33.3) 98.0
注目すべき有害事象				
感染症	15 (65.2) 95.5	24 (92.3) 208.7	1 (25.0) 16.4	5 (33.3) 94.3
重篤な感染症	1 (4.3) 3.0	9 (34.6) 24.9	0	0
ニューモシスチス肺炎	0	1 (3.8) 2.5	0	0
活動性／潜在結核	0	0	0	0
帯状疱疹	3 (13.0) 9.3	8 (30.8) 22.0	0	0
ウイルス再活性化	2 (8.7) 6.2	6 (23.1) 18.1	0	0
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	1 (3.8) 2.5	1 (25.0) 16.4	0
消化管穿孔	0	0	0	0
間質性肺炎	0	1 (3.8) 2.5	0	0
脂質異常症	2 (8.7) 6.1	3 (11.5) 8.2	1 (25.0) 20.4	0
MACE	0	1 (3.8) 2.5	0	0
静脈血栓塞栓症	0	0	0	0
貧血	1 (4.3) 3.0	3 (11.5) 8.5	0	0
ヘモグロビン値減少	0	2 (7.7) 5.4	0	0
好中球数減少	1 (4.3) 3.1	1 (3.8) 2.6	0	0
リンパ球数減少	1 (4.3) 3.0	3 (11.5) 8.4	0	0
血小板数減少	0	0	0	0
横紋筋融解症、ミオパチー	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	4 (17.4) 13.9	6 (23.1) 19.5	1 (25.0) 20.0	0
肝障害	5 (21.7) 17.4	5 (19.2) 14.0	1 (25.0) 17.5	0
腎機能障害	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年あたりの発現例数

MedDRA version 22.0

a) プラセボからの切換え例を含む

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

以上より、PsA 患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認の RA 患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されておらず、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、PsA 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

PsA 患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、PsA 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、既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安全対策が必要である。

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 用法・用量について

申請者は、本剤の PsA における用法・用量について以下のように説明している。

M15-572 試験及び M15-554 試験において、本剤 15 mg 及び 30 mg のいずれも、主要評価項目である投与 12 週後の ACR20 達成率についてプラセボに対する優越性が示され、その他の有効性評価項目についてもプラセボを上回る改善効果が認められた（7.1、7.2、7.R.2 参照）。投与 24 週間までの評価においては、より厳格な PsA の疾患活動性の指標である ACR50/70 達成率及び MDA 達成率で 15 mg 群と比較し 30 mg 群の有効性が高い傾向が認められたが、投与 56 週間では、関節症状及び包括的な疾患コントロールの指標において両群間に明らかな有効性の差は認められず（表 17、表 18）、30 mg で得られる更なる有効性のベネフィットは限られると考えられた。

安全性については、M15-572 試験及び M15-554 試験において、本剤 15 mg 及び 30 mg のいずれにおいても忍容性は許容可能であり、既承認の RA 患者における安全性プロファイルと明らかに異なる傾向は認められていない。2 用量の安全性の詳細を確認したところ、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合については、長期投与に伴い 15 mg 群と比較し 30 mg 群で高い傾向が認められ、事象としては帯状疱疹等の感染症、貧血、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇及び肝障害の発現割合が 30 mg 群で高い傾向が認められた（表 22）。日本人部分集団においても、全体集団と同様に 15 mg 群と比較し 30 mg 群でリスクが高い傾向が認められた（表 23）。

また、M15-572 試験及び M15-554 試験のデータを用いて有効性及び安全性に関する曝露量－反応関係を検討した結果、これらの試験で検討された用量（15 mg、30 mg）の範囲では、本剤長期投与時の有効性と曝露量との関連性は低いことが示唆された一方、安全性については、用量依存的にリスクが上昇することが推測された（6.2.2 参照）。

以上を踏まえ、PsA 治療における最適なベネフィット・リスクバランスが得られる本剤の用量は 15 mg であると考え、本剤の PsA に対する用法・用量は、15 mg の 1 日 1 回経口投与が適切と判断した。

機構は、以上の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の PsA に対する用法・用量を申請のとおり、本剤 15 mg の 1 日 1 回経口投与と設定することは可能と考える。

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 臨床的位置付けについて

申請者は、PsA 治療において想定される本剤の臨床的位置付け、並びに本剤と既存療法との併用が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

- 既承認の PsA 治療薬に対する本剤の位置付けについて

PsA の主な治療目標は、症状の緩和及び関節の構造的損傷の防止であり、PsA の多様な臨床症状に応じた治療法が選択され、初期治療としては、筋骨格系の症状に対して NSAIDs 及び副腎皮質ステロイドの局所注射が、乾癬皮疹に対して外用療法がそれぞれ用いられている。EULAR 及び GRAPPA による PsA 治療推奨では、末梢関節炎に初期治療が奏効しない又は忍容不良であった患者に対しては MTX を中心とする csDMARDs での全身療法が推奨されており、csDMARDs で効果不十分な患者に対しては TNF 阻害薬等の生物製剤の投与が推奨されている（Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-71、Ann Rheum Dis 2020; 79: 700-12）。また、病変ごとの治療アルゴリズムが提示されている GRAPPA による PsA 治療推奨では、付着部炎や体軸関節炎等を併発する場合には NSAIDs の次のステップの治療として生物製剤が推奨されている（Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-71）。本邦においても海外の PsA 治療方針と同様に、NSAIDs 等で効果不十分な場合には、MTX 等の全身療法を考慮した後に、TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬等の生物製剤が使用されており、明確な治療アルゴリズムは国内の診療ガイドラインに示されていないものの、QOL に支障を及ぼす前に、関節の構造的損傷を抑制するエビデンスを有する強力な治療の導入を早期から考慮することが推奨されている（PsA 診療ガイドライン 2019、SpA 診療の手引き 2020）。

このような治療体系を踏まえ、MTX を中心とする csDMARDs 等で効果不十分又は不耐容な生物製剤未治療の PsA 患者を対象とした M15-572 試験及び生物製剤効果不十分又は不耐容な PsA 患者を対象とした M15-554 試験を計画・実施し、いずれの試験においても、本剤の臨床症状・徴候及び身体機能の改善並びに関節の構造的損傷の進展防止効果が認められ（7.1、7.2、7.R.2 参照）、忍容性も確認できた（7.R.3 参照）。また、M15-572 試験においては、既存治療で効果不十分な PsA に用いられる生物製剤としてアダリムマブ群を設定し、本剤 15 mg 群でアダリムマブ群と同様の有効性が示唆され（7.1、7.R.2 参照）、安全性についても、帯状疱疹のリスクを除き、アダリムマブに明らかに劣る傾向は認められていない（7.1、7.R.3 参照）。

以上より、本剤は、既承認の TNF 阻害薬等の生物製剤と同様に、MTX を中心とする csDMARD 等で効果不十分又は不耐容な PsA 患者に対して、生物製剤の治療歴を問わず使用される薬剤と想定され、PsA 治療の新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

- 既存の治療法との併用について

M15-572 試験及び M15-554 試験における既存治療との併用の有無別の有効性及び安全性に関する部分集団解析結果はそれぞれ表 24 及び表 25 のとおりであり、投与 12 週後の ACR20 達成率及び有害事象発現割合は、いずれの部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が示され、現時点では本剤の既存療法との併用時又は単独使用時の有効性及び安全性について懸念を示唆する臨床試験成績は得られていないと考える。なお、他の JAK 阻害薬や生物製剤と併用した場合の安全性成績は得られていないことから、既承認疾患である RA に対する使用時と同様に、添付文書等において、他の JAK 阻害薬や生物製剤との併用は避ける旨の注意喚起を行う予定である。

表 24 併用薬有無別の投与 12 週後の ACR20 達成率 (FAS、NRI)

併用薬		M15-572 試験				M15-554 試験		
		15 mg	30 mg	アダリムマブ	プラセボ	15 mg	30 mg	プラセボ
csDMARDs、PDE4 阻害薬 又は NSAIDs	無	56.3 (18/32)	72.0 (18/25)	79.2 (19/24)	42.4 (14/33)	60.9 (28/46)	61.2 (30/49)	20.6 (7/34)
	有	71.8 (285/397)	78.9 (314/398)	64.2 (260/405)	35.6 (139/390)	55.8 (92/165)	64.5 (109/169)	24.7 (44/178)
MTX	無	65.4 (85/130)	76.6 (98/128)	62.9 (90/143)	37.7 (49/130)	54.2 (71/131)	65.0 (91/140)	22.3 (29/130)
	有	72.9 (218/299)	79.3 (234/295)	66.1 (189/286)	35.5 (104/293)	61.3 (49/80)	61.5 (48/78)	26.8 (22/82)
MTX 以外の csDMARDs 又は PDE4 阻害薬	無	70.9 (266/375)	78.8 (293/372)	66.6 (245/368)	34.4 (127/369)	58.0 (112/193)	64.6 (128/198)	23.7 (46/194)
	有	68.5 (37/54)	76.5 (39/51)	55.7 (34/61)	48.1 (26/54)	44.4 (8/18)	55.0 (11/20)	27.8 (5/18)
NSAIDs	無	69.3 (115/166)	71.8 (117/163)	61.3 (92/150)	38.5 (57/148)	55.2 (48/87)	61.8 (55/89)	25.3 (22/87)
	有	71.5 (188/263)	82.7 (215/260)	67.0 (187/279)	34.9 (96/275)	58.1 (72/124)	65.1 (84/129)	23.2 (29/125)

% (例数)

表 25 併用薬有無別の有害事象の発現状況 (投与 56 週後まで、安全性解析対象集団)

併用薬		M15-572 試験				M15-554 試験		
		15 mg ^{a)}	30 mg ^{a)}	アダリムマブ	プラセボ	15 mg ^{a)}	30 mg ^{a)}	プラセボ
csDMARDs、PDE4 阻害薬 又は NSAIDs	無	84.1 (37/44)	89.2 (33/37)	87.5 (21/24)	69.7 (23/33)	80.7 (46/57)	83.9 (52/62)	58.8 (20/34)
	有	78.9 (452/573)	81.4 (469/576)	81.5 (330/405)	59.7 (233/390)	88.0 (205/233)	87.4 (215/246)	67.4 (120/178)
MTX	無	83.3 (150/180)	87.8 (165/188)	84.7 (122/144)	66.2 (86/130)	86.8 (151/174)	85.9 (170/198)	70.8 (92/130)
	有	77.6 (339/437)	79.3 (337/425)	80.4 (229/285)	58.0 (170/293)	86.2 (100/116)	88.2 (97/110)	58.5 (48/82)
MTX 以外の csDMARDs 又は PDE4 阻害薬	無	78.5 (426/543)	80.5 (430/534)	82.6 (304/368)	60.2 (222/369)	86.0 (228/265)	86.6 (240/277)	63.9 (124/194)
	有	85.1 (63/74)	91.1 (72/79)	77.0 (47/61)	63.0 (34/54)	92.0 (23/25)	87.1 (27/31)	88.9 (16/18)
NSAIDs	無	76.0 (174/229)	81.9 (186/227)	78.0 (117/150)	63.5 (94/148)	84.6 (99/117)	85.0 (108/127)	58.6 (51/87)
	有	81.2 (315/388)	81.9 (316/386)	83.9 (234/279)	58.9 (162/275)	87.9 (152/173)	87.8 (159/181)	71.2 (89/125)

% (例数)

a) プラセボからの切換え例を含む

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、PsA に対して本邦で使用されている既承認の生物製剤と同様に、MTX を中心とする csDMARDs 等の既存治療で効果不十分な PsA 患者に対して、MTX 等と併用又は単独で使用される薬剤と想定でき、PsA 治療における新たな治療選択肢を提供するものと考えられる。ただし、欧米において PsA の適応で既承認の JAK 阻害薬であるトファシチニブに関する以下の海外ガイドラインでの記載等も踏まえ、本邦における PsA の治療体系及び本剤と生物製剤との位置付けについては、これまでに得られている臨床試験成績に加えて、現在継続中の臨床試験や製造販売後に得られる情報等も踏まえ、今後、関連学会等において議論されていくことが望まれる。

- トファシチニブの皮膚病変に対する有効性は TNF 阻害薬より劣る傾向が示唆されたが、TNF 阻害薬で効果不十分な患者に対しても十分な有効性を発揮した (Ann Rheum Dis 2020; 79: 778-86、N Engl J Med 2017; 377: 1537-50、N Engl J Med 2017; 377: 1525-36) との報告や、帯状疱疹を含む感染症や静脈血栓塞栓症の発現リスクに関する懸念を踏まえ、2019 年に改訂された EULAR による治療推奨では、末梢関節炎患者において少なくとも 1 種類の csDMARD 及び 1 種類の生物製剤で効果不十分な場合又は生物製剤の投与が適切でない場合に、JAK 阻害薬の投与を考慮することとされている (Ann Rheum Dis 2020; 79: 700-12)
- 2018 年に ACR/NPF より公表された治療ガイドラインにおいて、MTX を含む csDMARDs で効果不十分であった場合は TNF 阻害薬による治療が優先され、TNF 阻害薬が禁忌とされる場合等にトファシチニブを考慮することとされている (Arthritis Rheumatol 2019; 71: 5-32)

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 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.5 の項における検討を踏まえると、本剤の効能・効果は、PsA に対して使用される生物製剤と同様に「既存治療で効果不十分な関節症性乾癬」と設定することが適切と考える。また、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項においても、これらの生物製剤と同様に、既存の全身療法で十分な効果が得られない患者に本剤を使用する旨を注意喚起する必要があると考える。

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.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の重篤な感染症の発現状況を確認することを目的とした、製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.5 の項における検討のとおり、現時点では既承認の RA 患者における安全性リスクを明らかに上回る新たな懸念は示唆されておらず、RA で行われている内容と同様の安全対策が行われる前提において、PsA 患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、臨床試験における日本人 PsA 患者の検討例数は限られていること、及び新規作用機序の PsA 治療薬となる本剤と生物製剤との位置付けについて今後議論される場合の参考情報となり得ること等も踏まえると、医療実態下における本剤投与時の安全性について、製造販売後の調査等で引き続き検討することは適切である。

また、PsA 患者への本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識と PsA の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認の RA 患者への使用時と同様の安全対策を実施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。

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、CTD 5.3.5.1-1-2、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

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 PsA 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。本剤は PsA 治療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。また、製造販売後の調査等において、日本人 PsA 患者における使用実態下での本剤の安全性等について、更に検討する必要があると考える。

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方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR20、50 又は 70 達成率	以下の ACR コアセット 7 項目のうち、①及び②が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、③～⑦の項目のうち 3 項目以上で、20%、50%又は 70%以上改善した患者割合 ① 68 関節における圧痛関節数（TJC） ② 66 関節における腫脹関節数（SJC） ③ 患者による NRS（0～10）を用いた疼痛評価 ④ 患者による NRS（0～10）を用いた疾患活動性の全般評価 ⑤ 医師による NRS（0～10）を用いた疾患活動性の全般評価 ⑥ 日常生活動作の評価（HAQ-DI スコア） ⑦ hs-CRP（mg/L）
ASDAS	SpA の疾患活動性を評価する指標であり、BASDAI 又は ASAS 反応基準のスコア及び hs-CRP を用いて、以下の計算式により算出されるスコア（高値ほど疾患活動性が高い） $ASDAS = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 [BASDAI の②]}) + 0.110 \times (\text{患者による NRS (0～10) を用いた疾患活動性の全般評価}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 [BASDAI の③]}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥]}) + 0.579 \times \ln(\text{CRP [mg/L]} + 1)$
ASDAS < 1.3 達成率	ASDAS が 1.3 未満（非活動性疾患）であった患者の割合
BASDAI	体軸病変の重症度を評価する指標であり、SpA の 5 つの主要症状に関する 6 つの質問に対する患者による NRS（0～10）を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア（範囲 0～10：高値ほど疾患活動性が高い） $BASDAI = 0.2 \times (\text{①} + \text{②} + \text{③} + \text{④} + 0.5 \times [\text{⑤} + \text{⑥}])$ ① 疲労感の程度 ② 脊椎痛の程度 ③ 末梢関節炎の程度 ④ 付着部炎の程度 ⑤ 朝のこわばりの程度 ⑥ 朝のこわばりの継続時間
BASDAI 50 達成率	BASDAI がベースラインから 50%以上低下した患者の割合
HAQ-DI スコア	患者による直接評価を用いて日常生活動作に関連する身体機能の評価する指標であり、日常生活動作に関連する 8 つの分野（衣服の着脱／身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用）からなる計 20 項目の質問に対して、各動作の難易度を 0（何の困難もなくできる）～3（全くできない）でスコア化し、各分野における最大スコアを平均して HAQ-DI スコアとする。

項目	定義
	アを当該分野のスコアとしたときの、各分野のスコアの平均値（範囲 0～3：高値ほど日常生活の機能／活動への支障が大きい）
LDI スコア	指趾炎の疾患活動性を評価する指標であり、四肢の 20 本の指全てにおける、罹患指の周径（A）、基準指の周径（B）及び罹患指の中手指節関節と近位指節関節の圧痛スコア（C）から以下のとおり算出される各指のスコアの合計値（高値ほど疾患活動性が高い） ・影響を受けていない指のスコア：0 ・影響を受けている指のスコア：A/B が 1.1 以下の場合は 0 A/B が 1.1 以上の場合は $(A/B - 1) \times 100 \times C$
LDI 0 達成率	LDI が 0 であった患者（指趾炎が消失した患者）の割合
LEI スコア	付着部炎の疾患活動性を評価する指標であり、両側の上腕骨外側上顆、大腿骨内側顆及びアキレス腱近位付着部の計 6 部位それぞれについて、検査時の圧痛を 1（あり）又は 0（なし）で評価したときの合計値（範囲 0～6：高値ほど疾患活動性が高い）
LEI 0 達成率	LEI が 0 であった患者（付着部炎が消失した患者）の割合
MDA 達成率	以下の MDA 基準を、7 項目中 5 項目以上達成した患者の割合 ① TJC 1 以下 ② SJC 1 以下 ③ PASI スコア 1 以下又は BSA 3 以下 ④ 患者による VAS（0～100 mm）を用いた疼痛評価が 15 mm 以下 ⑤ 患者による VAS（0～100 mm）を用いた疾患活動性の全般評価が 20 mm 以下 ⑥ HAQ-DI スコアが 0.5 以下 ⑦ 付着部圧痛点が 1 以下
PASI スコア	乾癬皮疹の重症度を評価する指標であり、全身を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の症状を 0（なし）～4（極めて高度）で評価したときの合計スコアに、BSA に対する病変面積の割合及び各部位の病変面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じたスコア（範囲 0～72.0：高値ほど重症）
PASI 75、90 又は 100 反応率	PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上又は 100%減少した患者割合
SHS	関節の構造的損傷の程度を評価する指標であり、関節びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの合計値（範囲 0～528：高値ほど関節破壊が高度）
関節びらんスコア	関節の骨びらの程度を評価する指標であり、X 線画像に基づき両手／両手首の 40 関節について 0～5 で、両足の 12 関節について 0～10 で、それぞれ骨びらの程度をスコア化したときの合計値（範囲 0～320：高値ほど重症）
関節裂隙狭小化スコア	関節の裂隙狭小化の程度を評価する指標であり、X 線画像に基づき両手／両手首の 40 関節及び両足の 12 関節について、それぞれ 0（正常）～4（骨性強直又は完全脱臼）で関節裂隙の狭小化、関節強直、脱臼の程度を基にスコア化したときの合計値（範囲 0～208：高値ほど重症）
sIGA スコア	医師の全般的評価により乾癬皮疹の重症度を評価する指標であり、すべての乾癬病変の紅斑、硬結及び鱗屑形成をそれぞれ 0～4 でスコア化したときの平均値に基づき、0（病変なし）～4（重度）の 5 段階に区分される評価スコア（範囲 0～4：高値ほど重症）
sIGA（0,1）達成率	sIGA スコアが 0 又は 1 の患者（病変消失又はほぼ消失の患者）の割合

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 4 月 8 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 2 年 6 月 12 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るとともに、以下の意見が出された。

- 2019 年に改訂された EULAR による PsA 治療推奨では、MTX 等の csDMARDs で効果不十分な場合に生物製剤を用いることが推奨され、JAK 阻害薬の投与は、生物製剤で効果不十分又は不耐容な場合に考慮するとされているが、提出された臨床試験成績等を踏まえると、製造販売後に得られる情報にもよるものの、本剤も生物製剤と同様の位置付けとなる可能性が考えられる。

機構は、臨床的位置付けに関する専門協議での議論等を踏まえ、PsA に対して使用される生物製剤と同様に、既存の全身療法で十分な効果が得られない患者に本剤を使用する旨や、本剤による治療反応が得られない患者に対して漫然と投与を継続せず他の治療法への変更を考慮する旨等を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

1.2 安全性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安全対策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、以下の意見が出された。

- 臨床症状が類似した疾患であってもそれぞれの安全性プロファイルを確認することは重要であり、既承認適応である RA と PsA では患者背景が異なり、臨床試験における日本人 PsA 患者の検討例数は限られていること等も踏まえると、使用実態下における PsA 患者での本剤の安全性について、製造販売後の調査等においてさらに検討することが適切である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 27 に示す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を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 26 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 ・静脈血栓塞栓症 ・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	・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・横紋筋融解症、ミオパチー ・腎機能障害	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

（変更なし）

表 27 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
・市販直後調査（RA） ・市販直後調査（PsA） ・特定使用成績調査（RA） ・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〔心血管系事象及び静脈血栓塞栓症〕（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（RA）^{a)} ・製造販売後臨床試験（PsA）^{b)}	・該当なし	・市販直後調査による情報提供（RA） ・市販直後調査による情報提供（PsA） ・医療関係者向け資料の作成と提供 ・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

a) RA 患者を対象とした臨床試験（M13-545 試験、M15-555 試験及び M14-663 試験）を、承認取得後にそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施

b) PsA 患者を対象とした臨床試験（M15-554 試験及び M15-572 試験）を、承認取得後にそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施
（下線部：今回追加）

申請者は、PsA 患者における本剤と類薬（PsA に係る効能・効果を有する生物製剤）投与時の重篤な感染症の発現リスクを、製造販売後データベース調査により比較検討する旨を説明した。

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。なお、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細を引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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

ての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 10 年 1 月 22 日まで）と設定することが適切と判断する。

[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（関節症性乾癬）（関節の構造的損傷の防止を含む）~~

（申請時より取消線部削除）

[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（関節症性乾癬）~~

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。

（申請時より取消線部削除）

[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
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ASDAS	Ankylosing spondylitis disease activity score	—
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _τ	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の AUC
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index	—
BSA	Body surface area	体表面積
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	—
C _{avg}	Average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
csDMARDs	Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	米国立がん研究所有害事象共通用語規準
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GRPPA	Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis	—
HAQ-DI	Health assessment questionnaire - disability index	健康評価質問票－障害指数
hsCRP	High-sensitivity c-reactive protein	高感度 C-反応性タンパク
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LDI	Leeds dactylitis index	リーズ指趾炎指標
LEI	Leeds enthesitis index	リーズ付着部炎指標
MDA	Minimal disease activity	最低疾患活動性
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NPF	National psoriasis foundation	米国乾癬財団
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRS	Numeric rating scale	数値段階評価
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed cases	実観測値による解析
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積及び重症度指数
PsA	Psoriatic arthritis	関節症性乾癬（乾癬性関節炎）
PsA 診療ガイドライン 2019	—	乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019 日本皮膚科学会編
QOL	Quality of life	生活の質
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SHS	Sharp/van der Heijde score	—
sIGA	Static investigator global assessment of psoriasis	乾癬の医師による静的全般的評価
SJC	Swollen joint count	腫脹関節数

略語	英語	日本語
SpA	Spondyloarthritis	脊椎関節炎
SpA 診療の手引き 2020	—	脊椎関節炎診療の手引き 2020 日本脊 椎関節炎学会編
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TJC	Tender joint count	圧痛関節数
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
アダリムマブ	Adalimumab (genetical recombination)	アダリムマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	Infliximab (genetical recombination)	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
ウステキヌマブ	Ustekinumab (genetical recombination)	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
トファシチニブ	Tofacitinib citrate	トファシチニブクエン酸塩
本剤	—	リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg
本薬	Upadacitinib	ウパダシチニブ