

審議結果報告書

令和4年5月17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7.5mg、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3年6月30日

[審議結果]

令和4年5月12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。

審査報告書の修正表

[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] アヅヴィ合同会社
 [申請年月日] 令和3年6月30日

令和4年4月19日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後			修正前		
			15 mg 投与例	30 mg 投与例		15 mg 投与例	30 mg 投与例
25	1 表 25	例数	6,948	4,960	例数	6,948	4,960
		総曝露期間 (人・年)	16,034.2	9,658.7	総曝露期間 (人・年)	16,034.2	9,658.7
		悪性腫瘍	169 1.1 [0.9, 1.2]	159 1.6 [1.4, 1.9]	悪性腫瘍	169 1.1 [0.9, 1.2]	159 1.6 [1.4, 1.9]
		NMSC	64 0.4 [0.3, 0.5]	82 0.8 [0.7, 1.1]	NMSC	64 0.4 [0.3, 0.5]	82 0.8 [0.7, 1.1]
		NMSCを除く 悪性腫瘍	105 0.7 [0.5, 0.8]	77 0.8 [0.6, 1.0]	NMSCを除く 悪性腫瘍	105 0.7 [0.5, 0.8]	78 0.8 [0.6, 1.0]
		リンパ腫	6 <0.1 [0.0, 0.1]	5 <0.1 [0.0, 0.1]	リンパ腫	6 <0.1 [0.0, 0.1]	5 <0.1 [0.0, 0.1]
		上段：発現件数 下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数 [95%CI]			上段：発現件数 下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数 [95%CI]		

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年4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3年6月30日
[剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg 及び 15.4 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg 及び 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強直性脊椎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、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及び有効性について、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
強直性脊椎炎
アトピー性皮膚炎

(下線部追加¹⁾)

[用法及び用量] 関節リウマチ

¹⁾ 点線部は、令和3年8月25日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる追加部分を示す。

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、強直性脊椎炎

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。

(下線部追加¹⁾)

[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4年4月5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3年6月30日
 [剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg 及び 15.4 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg 及び 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)
 関節症性乾癬
強直性脊椎炎

(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。
関節症性乾癬、強直性脊椎炎
 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。

(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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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. 臨床の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	5
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	21
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	21

10. その他.....21

[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」（以下、「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 月に関節リウマチに係る効能・効果で承認され、2021 年 5 月に関節症性乾癬に係る効能・効果が、2021 年 8 月にアトピー性皮膚炎に係る効能・効果が追加承認されている。

体軸性脊椎関節炎（axSpA）は、慢性炎症性背部痛を特徴とし、主に仙腸関節や脊椎・四肢（大関節）の腱付着部に炎症を来す疾患であり、このうち仙腸関節の X 線基準²⁾を満たすものが強直性脊椎炎（AS）とされている。AS の病変部位では靭帯と骨の付着部位に炎症が起こり、疼痛、腫脹、運動制限等が認められ、重症例では組織の石灰化や骨化を来し、脊椎強直に至ることが知られている。AS は、平成 27 年 5 月 13 日付け厚生労働省告示第 266 号にて指定難病（告示番号 271）とされ、本邦における有病率は 0.0065%と推計されている（J Rheumatol 2001; 28: 554-9）。

国際的な AS に対する薬物療法は、NSAIDs が第一選択薬であり、NSAIDs で効果不十分な場合に生物製剤（TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬）による治療が考慮され（2016 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーション〔Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91〕、2019 年改訂 ACR/SAA/SPARTAN リコメンデーション〔Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-613〕）、本邦でも同様の治療が行われている（脊椎関節炎診療の手引き 2020 診断と治療社 2020 年、PsA および AS に対する TNF 阻害薬使用の手引き 日本リウマチ学会 Web サイト、PsA、AS および nr-axSpA に対する IL-17 阻害薬使用の手引き 日本リウマチ学会 Web サイト）。

AS をはじめとする免疫関連疾患の発症機序に関与する様々な炎症性サイトカインのシグナル伝達には JAK 経路が重要であると考えられていることから、本剤の JAK 阻害作用による AS への治療効果を期待して本剤の開発が進められた。

本剤の AS に対する臨床開発は 2017 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、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、本剤は AS に係る効能・効果で 2021 年 1 月に欧州で承認され、米国では 2022 年 3 月時点で審査中である。

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。

²⁾ 1984 年改訂ニューヨーク基準（Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8）に基づき、単純 X 線画像所見で両側 Grade 2 度以上又は片側 Grade 3 度以上の仙腸関節炎が認められる。

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）。

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、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 5.3.5.3-1）

AS 患者を対象とした M16-098 試験（7.1.1 項参照）から得られた血漿中本薬濃度のデータ（92 例、452 測定点）、並びに健康被験者及び 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（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 7.4.3）が実施された。

本薬の AS 患者における薬物動態は、既存のモデル（共変量として CL/F に対して疾患の有無〔RA 患者／健康被験者〕、CrCL 及び体重を、 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）により記述され、新たな共変量は特定されなかった。

AS 患者のデータを追加し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 1 のとおりであり、AS 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 1 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)
AS 患者	15 mg 1 日 1 回	14.5 [9.78, 25.9]	39.6 [28.7, 50.3]	3.50 [1.20, 19.9]
RA 患者		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, 95 パーセンタイル]

6.2.2 曝露－反応解析（CTD 5.3.5.3-1）

AS 患者を対象とした M16-098 試験（7.1.1 項参照）から得られた投与 14 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 項参照）に基づく C_{avg} の個別推定値を用いて、曝露－反応解析が検討された。

有効性について、曝露量に係る四分位別の投与 14 週時における ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率（定義は 10 項参照）は表 2 のとおりであり、本薬の曝露量と有効性に明確な関連は認められなかった。

表 2 曝露量 (C_{avg}) に係る四分位別の投与 14 週時における ASAS20/40 反応率（M16-098 試験、NRI）

C_{avg} の範囲 (ng/mL)	例数	ASAS20 達成率	ASAS40 達成率
7.0 以上 13.0 未満	24	62.5 (15)	54.2 (13)
13.0 以上 14.0 未満	24	58.3 (14)	45.8 (11)
14.0 以上 18.0 未満	24	83.3 (20)	70.8 (17)
18.0 以上 33.0 未満	21	52.4 (11)	33.3 (7)
プラセボ (0)	94	40.4 (38)	25.5 (24)

% (例数)

安全性について、曝露量に係る四分位別の各有害事象³⁾の発現割合は表 3 のとおりであり、本薬の曝露量と安全性に明確な関連は認められなかった。

表 3 曝露量 (C_{avg}) に係る四分位別の有害事象の発現状況 (M16-098 試験、投与 14 週後まで)

C _{avg} の範囲 (ng/mL)	7.0 以上 13.0 未満	13.0 以上 14.0 未満	14.0 以上 18.0 未満	18.0 以上 33.0 未満	プラセボ (0)
例数	24	24	24	21	94
感染症	20.8 (5)	33.3 (8)	25.0 (6)	9.5 (2)	27.7 (26)
1 g/dL 超のヘモグロビン値減少	0	8.3 (2)	20.8 (5)	19.0 (4)	7.4 (7)
Grade 3 以上のリンパ球減少症	0	0	4.2 (1)	0	0
400×10 ⁹ /L 超の血小板数増加	0	0	4.2 (1)	0	2.1 (2)

% (例数)

重篤な感染症、肺炎、带状疱疹、2 g/dL 超のヘモグロビン値減少、Grade 3 以上の好中球減少症及び 600×10⁹/L 超の血小板数増加については、いずれの投与群でも発現は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、AS 患者における本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

M16-098 試験 (7.1.1 項参照) において、AS 患者に本剤 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中本薬濃度は表 4 のとおりであった。また、母集団薬物動態解析 (6.2.1 項参照) において、AS 患者のデータを追加した更新後のモデルでも人種は統計学的に有意な共変量ではなく、事後的に推定した日本人及び外国人 AS 患者における本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

以上より、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められないと考える。

表 4 本剤反復経口投与時の血漿中本薬濃度 (ng/mL、M16-098 試験)

集団	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 14 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
日本人部分集団	5.0±4.0 (6)	8.3±6.9 (6)	10.5±14.2 (6)	4.9±4.3 (6)	10.5±11.6 (6)	15.7±12.7 (6)
外国人部分集団	8.8±11.4 (84)	7.9±10.5 (84)	8.8±9.3 (84)	10.5±15.6 (82)	7.5±9.2 (79)	9.5±13.2 (74)

平均値±標準偏差 (例数)

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 AS 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 AS 患者	15 mg 1 日 1 回	17.4 [14.0, 20.6]	40.0 [34.8, 53.4]	6.57 [2.31, 8.97]
外国人 AS 患者		14.2 [9.76, 26.0]	39.6 [28.6, 50.2]	3.49 [1.19, 20.0]

中央値 [90%CI]

機構は、申請者の説明を了承し、日本人 AS 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

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 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II/III	M16-098 試験	国際共同	NSAIDs 効果不十分で生物製剤未治療の AS 患者	①93 ②94	①本剤 15 mg QD ②プラセボ ^{a)}	有効性・安全性 【投与 14 週時における ASAS40 反応率】
III	M19-944 試験 Study 1 ^{b)}	国際共同	NSAIDs 及び生物製剤で効果不十分な AS 患者	①211 ②209	①本剤 15 mg QD ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 14 週時における ASAS40 反応率】

a) 14 週以降は本剤 15 mg QD、b) 投与 14 週後までのデータ

³⁾ 重篤な感染症、感染症、肺炎、带状疱疹、ヘモグロビン値減少 (ベースラインから 1 g/dL 超又は 2 g/dL 超減少)、Grade3 以上のリンパ球減少症、Grade3 以上の好中球減少症及び血小板数増加 (ベースラインで 400×10⁹/L 以下、かつ 400×10⁹/L 以上又は 600×10⁹/L 超増加) について検討された。

7.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.1.1 NSAIDs 効果不十分で生物製剤未治療の AS 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-1: M16-098 試験 [2017 年 10 月～継続中 (20■年■月データカットオフ)])

NSAIDs 効果不十分で生物製剤未治療の AS 患者 (表 7) (目標例数 170 例 [各群 85 例]⁴⁾) を対象に、本剤の AS に対する有効性の検証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、チェコ、ポーランド等の 20 の国又は地域で実施された。

表 7 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> AS と診断され、AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準を満たす BASDAI 総スコアが 4 以上、かつ、背部痛スコアが 4 以上 2 種類以上の NSAIDs により合計 4 週間以上、最大推奨用量/最大耐用量で治療を実施しても効果不十分又は NSAIDs が禁忌/不耐容と医師により判断されている 18 歳以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> JAK 阻害薬の使用経験がある 脊椎関節炎の治療に影響する可能性のある生物製剤の使用経験がある axSpA 以外の原因を問わない炎症性関節炎の既往歴がある、又は 17 歳以前に関節炎が発症している 脊椎全体が強直している 	
---	--

本試験は、2 期 (投与 14 週まで: 二重盲検期、投与 14~104 週まで: 継続投与期 [非盲検]) から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定され、継続投与期の用法・用量は、すべての被験者に本剤 15 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。

無作為化⁵⁾された 187 例 (本剤群 93 例、プラセボ群 94 例) のうち、治療薬が 1 回以上投与された全例が 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。

二重盲検期における中止例は、本剤群 4.3% (4/93 例)、プラセボ群 4.3% (4/94 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 1.1% [1/93 例]、プラセボ群 3.2% [3/94 例]) 及び有害事象 (本剤群 2.2% [2/93 例]、プラセボ群 1.1% [1/94 例]) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 13 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 7 例) であり、二重盲検期における中止例は、プラセボ群 14.3% (1/7 例、有害事象/同意撤回) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 14 週時における ASAS40 反応率 (定義は 10 項参照) は表 8 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 8 のとおりであった。

表 8 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	投与 14 週時における ASAS40 反応率	51.6 (48/93)	25.5 (24/94)
	プラセボ群との差 [95%CI] p 値 ^{a)}	26.1 [12.6, 39.5] <0.001	
日本人部分集団	投与 14 週時における ASAS40 反応率	33.3 (2/6)	0 (0/7)
	プラセボ群との差 [95%CI]	33.3 [-4.4, 71.1]	

% (例数)

a) 有意水準両側 5%、スクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 以下/ULN 超) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

⁴⁾ 主要評価項目である投与 14 週時における ASAS40 反応率の期待値として、プラセボ群を 20%、本剤群とプラセボ群との差を 26% と仮定し、有意水準両側 5% の下、少なくとも 90% の検出力を確保できる被験者数に、脱落率 10% を考慮して、170 例 (各群 85 例) が目標例数とされた。

⁵⁾ スクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 以下/ULN 超) 及び地域 (米国・カナダ/日本/その他) が層別因子とされた。

二重盲検期における有害事象は、本剤群 62.4% (58/93 例)、プラセボ群 55.3% (52/94 例) に認められ、主な事象は表 9 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、本剤群 1.1% (1/93 例、変形性脊椎症)、プラセボ群 1.1% (1/94 例、心血管障害) に認められ、このうちプラセボ群に認められた心血管障害については、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、本剤群 2.2% (2/93 例)、プラセボ群 3.2% (3/94 例) に認められた。副作用は、本剤群 29.0% (27/93 例)、プラセボ群 18.1% (17/94 例) に認められた。

表 9 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (93 例)	プラセボ群 (94 例)	事象名	本剤群 (93 例)	プラセボ群 (94 例)
血中 CPK 増加	8 (8.6)	2 (2.1)	背部痛	1 (1.1)	4 (4.3)
下痢	5 (5.4)	5 (5.3)	鼻炎	1 (1.1)	4 (4.3)
上咽頭炎	5 (5.4)	4 (4.3)	上気道感染	1 (1.1)	3 (3.2)
頭痛	5 (5.4)	2 (2.1)	挫傷	0	4 (4.3)
ALT 増加	4 (4.3)	2 (2.1)	強直性脊椎炎	0	4 (4.3)
消化不良	3 (3.2)	1 (1.1)	虹彩毛様体炎	0	3 (3.2)
悪心	1 (1.1)	5 (5.3)	例数 (%)		

日本人部分集団での二重盲検期における有害事象は、本剤群 66.7% (4/6 例、上咽頭炎 2 例、腹部不快感、ALT 増加、血中 CPK 増加、水疱性皮膚炎、感染性腸炎、インフルエンザ、倦怠感、食道カンジダ症各 1 例)、プラセボ群 42.9% (3/7 例、上咽頭炎、大腸炎、消化不良、口内炎各 1 例) に認められた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 14.3% (1/7 例) に認められた。

副作用は、本剤群 66.7% (4/6 例)、プラセボ群 14.3% (1/7 例) に認められた。

全試験期間における本剤投与例の有害事象は 80.2% (146/182 例) に認められ、主な事象は表 10 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 6.6% (12/182 例) に認められたが、いずれも治療薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 6.6% (12/182 例) に認められた。

副作用は 45.1% (82/182 例) に認められた。

表 10 3%以上認められた有害事象 (全試験期間 安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (182 例)	事象名	本剤投与例 (182 例)
上咽頭炎	30 (16.5)	消化不良	7 (3.8)
血中 CPK 増加	23 (12.6)	気管支炎	7 (3.8)
上気道感染	22 (12.1)	AST 増加	7 (3.8)
頭痛	15 (8.2)	虹彩毛様体炎	6 (3.3)
下痢	12 (6.6)	胃腸炎	6 (3.3)
ALT 増加	12 (6.6)	潜伏結核	6 (3.3)
強直性脊椎炎	9 (4.9)	背部痛	6 (3.3)
高血圧	9 (4.9)	例数 (%)	

日本人部分集団での全試験期間における本剤投与例の有害事象は 100% (12/12 例) に認められ、主な事象は表 11 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 8.3% (1/12 例、失神/高血圧緊急症) に認められたが、いずれの事象も治療薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は 75.0% (9/12 例) に認められた。

表 11 2 例以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	本剤投与例 (12 例)	事象名	本剤投与例 (12 例)
鼻咽頭炎	4 (33.3)	感染性腸炎	2 (16.7)
帯状疱疹	3 (25.0)	インフルエンザ	2 (16.7)
血中 CPK 増加	3 (25.0)	ALT 増加	2 (16.7)
虹彩毛様体炎	2 (16.7)	AST 増加	2 (16.7)
腹部不快感	2 (16.7)	例数 (%)	

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 NSAIDs 及び生物製剤で効果不十分な AS 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-2 : M19-944 試験 Study 1 [2019 年 11 月～継続中 (投与 14 週後までのデータ/20 年 月データカットオフ)]、以下、「M19-944 試験」)

NSAIDs 及び生物製剤で効果不十分な AS 患者 (表 12) (目標例数 386 例 [各群 193 例]⁶⁾) を対象に、本剤の AS に対する有効性の検証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、ウクライナ、ロシア等の 22 の国又は地域で実施された。

表 12 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> AS と診断され、AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準を満たす BASDAI 総スコアが 4 以上、かつ、背部痛スコアが 4 以上 2 種類以上の NSAIDs により合計 4 週間以上、最大推奨用量/最大耐用量で治療を実施しても効果不十分又は NSAIDs が禁忌/不耐容と医師により判断されている 1~2 剤の生物製剤 (うち 1 剤は TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬) の使用経験があり、適切な用量で 12 週以上投与しても効果不十分又は不耐容のため当該生物製剤の投与を中止している 18 歳以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> JAK 阻害薬の使用経験がある TNF 阻害薬及び IL-17 阻害薬のいずれの投与によっても効果不十分である

用法・用量は、本剤 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。

無作為化⁷⁾された 420 例 (本剤群 211 例、プラセボ群 209 例) のうち、治療薬が 1 回以上投与された全例が 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。

中止例は、本剤群 2.4% (5/211 例)、プラセボ群 2.4% (5/209 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 0.9% [2/211 例]、プラセボ群 1.0% [2/209 例])、追跡不能 (本剤群 0.5% [1/211 例]、プラセボ群 0.5% [1/209 例]) であった。

⁶⁾ 主要評価項目である投与 14 週時における ASAS40 反応率の期待値として、プラセボ群を 6%、本剤群を 24% と仮定し、有意水準両側 5% の下、少なくとも 90% の検出力を確保できる被験者数として、386 例 (各群 193 例) が目標例数とされた。

⁷⁾ <本邦及び中国>スクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 以下/ULN 超) が層別因子とされた。

<その他の国又は地域>スクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 以下/ULN 超)、生物製剤の使用経験 (1 剤の TNF 阻害薬/1 剤の IL-17 阻害薬/その他) 及び地域 (米国・カナダ/その他 [日本及び中国を除く]) が層別因子とされた。

FASのうち、日本人部分集団は12例（本剤群6例、プラセボ群6例）であり、中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与14週時のASAS40反応率は表13のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表13のとおりであった。

表13 有効性の主要評価項目の成績 (FAS, NRI-MI)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	投与14週時におけるASAS40反応率	44.5 (94/211)	18.2 (38/209)
	プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] p値 ^{b)}	26.4 [17.9, 34.9] <0.0001	
日本人部分集団	投与14週時におけるASAS40反応率	50.0 (3/6)	16.7 (1/6)
	プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI]	30.4 [-20.9, 81.7]	

% (例数)

a) スクリーニング時のhsCRP値 (ULN以下/ULN超) を層としたMantel-Haenszelの方法

b) 有意水準両側5%、スクリーニング時のhsCRP値 (ULN以下/ULN超) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

有害事象は、本剤群40.8% (86/211例)、プラセボ群36.8% (77/209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、本剤群2.8% (6/211例)、プラセボ群0.5% (1/209例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群1.4% (3/209例)に認められた。

副作用は、本剤群17.1% (36/211例)、プラセボ群12.0% (25/209例)に認められた。

表14 いずれかの群で2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (211例)	プラセボ群 (209例)	事象名	本剤群 (211例)	プラセボ群 (209例)
COVID-19	7 (3.3)	4 (1.9)	高尿酸血症	5 (2.4)	0
頭痛	7 (3.3)	3 (1.4)	下痢	3 (1.4)	5 (2.4)
好中球減少症	6 (2.8)	1 (0.5)	関節痛	0	8 (3.8)
上咽頭炎	5 (2.4)	3 (1.4)	例数 (%)		

日本人部分集団における有害事象は、本剤群66.7% (4/6例、帯状疱疹、頭痛各2例、リンパ球減少症、腹部膨満、白癬感染、肝酵素上昇、味覚消失各1例)、プラセボ群33.3% (2/6例、貧血、上咽頭炎、体重減少、皮膚乾燥各1例)に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群33.3% (2/6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、AS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。

ASの病態及び疾患概念に国内外で大きな差異はなく、本邦におけるASの診断も、国際的に広く使用されている1984年改訂ニューヨーク基準 (Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8)に基づき実施されている。ASに対する薬物療法は、NSAIDsが第一選択薬とされ、NSAIDsで効果不十分な場合に生物製剤 (TNF阻害薬又はIL-17阻害薬) の投与が考慮されており、ASの治療体系に国内外で大きな違いはない (1項

参照)。また、本薬の薬物動態は、既承認効能・効果の患者において明らかな民族差は認められておらず（令和元年11月14日付け審査報告書リンヴォック錠7.5mg他、令和3年4月9日付け審査報告書リンヴォック錠7.5mg他、令和3年7月19日付け審査報告書リンヴォック錠7.5mg他参照）、AS患者においても日本人と外国人で明らかな差は認められていない（6.R項参照）。

以上より、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人AS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判断した。

- M16-098試験及びM19-944試験における対象患者について

1984年改訂ニューヨーク基準を満たし、生物製剤の投与対象となるAS患者が本剤の投与対象となることを想定した。2016年改訂ASAS/EULARリコメンデーション等では、生物製剤の投与対象はNSAIDs効果不十分な患者とされていることから、当該リコメンデーションにおける治療アルゴリズム等に基づき、2種類以上のNSAIDsにより合計4週間以上、最大推奨用量/最大耐用量で治療を実施しても効果不十分又はNSAIDsが禁忌/不耐容の患者を試験の対象患者とした。また、薬剤治療の実情を考慮し、M16-098試験では生物製剤未治療の患者を、M19-944試験では生物製剤で効果不十分な患者を、それぞれ対象として設定した。

- M16-098試験及びM19-944試験における主要評価項目及び評価期間について

有効性の主要評価項目として、疾患活動性、背部痛や朝のこわばり等の臨床症状、身体機能の改善を複合的に評価でき、EMA評価ガイドラインでも推奨されているASAS40反応率を設定した。

主要評価項目の評価時期は、同じくEMA評価ガイドラインで投与12～24週後が推奨されていることを踏まえ、投与14週時と設定した。

- M16-098試験及びM19-944試験における用法・用量の設定について

JAK阻害薬であるトファシチニブのAS患者を対象とした臨床試験において、トファシチニブのASに対する有効性はRAと同じ用法・用量でも認められた（Ann Rheum Dis 2017; 76: 1340-7）ことから、本剤でもRAと同じ用法・用量でASに対する有効性が期待できると考えた。RA患者を対象とした国内外の臨床試験における有効性及び安全性データを用いた曝露-反応解析から、本剤15mg1日1回の用法・用量でRA治療に対する良好なリスク・ベネフィットバランスが得られると考えられた（令和元年11月14日付け審査報告書リンヴォック錠7.5mg他参照）ことから、M16-098試験及びM19-944試験における本剤の用法・用量を15mg1日1回投与と設定した。

なお、M16-098試験について、投与14週時解析用データベースの固定後に情報⁸⁾が更新されたため、投与64週時解析用データベースを用いた有効性評価項目の成績の数値が変化した。両データベース間の主要評価項目を含む有効性評価項目の成績に明確な差異は認められず（表15）、また、安全性についても両者の成績に明確な違いは認められなかった。

⁸⁾ 更新された情報は以下のとおり。①本剤群の被験者1例で再スクリーニングの実施が確認され、hsCRP値が当初のスクリーニング時のものから再スクリーニング時のものに変更された、②プラセボ群の被験者1例について、投与14週時のMRI評価日に誤記があり、誤記修正により評価日が許容期間外とされた、③MedDRAのバージョンの変更（version 21.1→22.0）に伴うPTの追加、④治験担当医師による有害事象の追加（本剤群3例3件、プラセボ群4例6件、いずれも非重篤な事象）・更新（本剤群3例3件）

表 15 投与 14 週時における主な有効性評価項目の成績 (M16-098 試験、FAS)

有効性評価項目	投与 14 週時解析用データベース		投与 64 週時解析用データベース	
	本剤群 (93 例)	プラセボ群 (94 例)	本剤群 (93 例)	プラセボ群 (94 例)
ASAS40 反応率 ^{a)} (主要評価項目)	51.6% (48/93)	25.5% (24/94)	51.6% (48/93)	25.5% (24/94)
ASAS20 反応率 ^{a)}	64.5% (60/93)	40.4% (38/94)	64.5% (60/93)	40.4% (38/94)
BASDAI50 反応率 ^{a)}	45.2% (42/93)	23.4% (22/94)	45.2% (42/93)	23.4% (22/94)
ASDAS-CRP ^{b)}	-1.44±0.99 (85)	-0.62±0.76 (84)	-1.44±0.99 (85)	-0.62±0.76 (84)
BASFI ^{b)}	-2.31±2.44 (87)	-1.44±2.06 (87)	-2.31±2.44 (87)	-1.44±2.06 (87)
BASMI ^{b)}	-0.42±0.75 (92)	-0.19±0.62 (92)	-0.42±0.75 (92)	-0.19±0.62 (92)
MRI SPARCC スコア (脊椎) ^{b)}	-6.79±11.88 (69)	-1.35±4.19 (61)	-6.79±11.88 (69)	-1.38±4.23 (60)
MRI SPARCC スコア (仙腸関節) ^{b)}	-4.67±7.92 (69)	-0.18±4.01 (60)	-4.67±7.92 (69)	-0.19±4.05 (59)

% (例数) 又はベースラインからの変化量の平均値±標準偏差 (例数)、a) NRI、b) OC

機構は、対象患者、主要評価項目とその評価時期及び用法・用量に係る申請者の説明を了承し、これらの設定に基づく M16-098 試験及び M19-944 試験の成績に基づき、AS 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判断した。また、データベース間の成績の差異について、投与 14 週時解析用データベース固定までに可能なものについては情報を最終化しておくことが望ましかったものの、明確な差異はなく、本剤の有効性及び安全性評価への明らかな影響はないものと判断した。なお、本審査報告では、記載がない限り、二重盲検期における成績は投与 14 週時解析用データベースに基づく成績を、継続投与期を含む成績は投与 64 週時解析用データベースに基づく成績を記載する。

7.R.2 有効性について

申請者は、AS 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。

AS 患者を対象とした M16-098 試験及び M19-944 試験において、主要評価項目である投与 14 週時における ASAS40 反応率について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された (7.1.1 項及び 7.2.1 項参照)。長期投与時も含めた、主要評価項目以外の有効性評価項目の成績については以下のとおりであった。

- 臨床症状・徴候の改善効果について

AS の臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の成績は表 16 のとおりであり、投与 14 週時では、いずれの評価項目についても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、また、その傾向は投与期間を通じて維持された。

表 16 臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の成績 (FAS)

評価項目	評価時点	全体集団			日本人部分集団			
		本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群	
ASAS40 反応率 ^{a)}	14 週	51.6 (48/93)	25.5 (24/94)	—	33.3 (2/6)	0 (0/7)	—	
	52 週	69.9 (65/93)	—	69.1 (65/94)	83.3 (5/6)	—	28.6 (2/7)	
	64 週	72.0 (67/93)	—	70.2 (66/94)	100 (6/6)	—	42.9 (3/7)	
	14 週	44.5 (94/211)	18.2 (38/209)	—	50.0 (3/6)	16.7 (1/6)	—	
ASAS20 反応率 ^{a)}	14 週	64.5 (60/93)	40.4 (38/94)	—	66.7 (4/6)	14.3 (1/7)	—	
	52 週	76.3 (71/93)	—	84.0 (79/94)	83.3 (5/6)	—	57.1 (4/7)	
	64 週	79.6 (74/93)	—	83.0 (78/94)	100 (6/6)	—	57.1 (4/7)	
	14 週	65.4 (138/211)	38.3 (80/209)	—	50.0 (3/6)	33.3 (2/6)	—	
ASAS 反応基準を構成する 各評価項目のベースラインからの 変化量	患者による 全般的評価 ^{b)}	14 週	-2.94±2.36 (87)	-1.44±2.22 (87)	—	-2.83±2.64 (6)	-0.17±1.84 (6)	—
		52 週	-4.54±2.10 (81)	—	-4.36±2.19 (84)	-5.17±1.84 (6)	—	-3.25±0.96 (4)
		64 週	-4.61±1.92 (79)	—	-4.61±2.19 (82)	-5.50±1.38 (6)	—	-3.50±1.00 (4)
		14 週	-3.02±2.47 (206)	-1.41±2.03 (203)	—	-2.17±3.49 (6)	-1.33±1.51 (6)	—
	患者による 背部痛評価 ^{b)}	14 週	-3.24±2.47 (87)	-1.66±2.38 (87)	—	-3.17±2.93 (6)	-1.00±1.55 (6)	—
		52 週	-4.75±2.40 (81)	—	-4.56±2.12 (84)	-5.00±1.41 (6)	—	-3.25±1.26 (4)
		64 週	-4.95±2.05 (79)	—	-4.46±2.12 (82)	-5.00±2.00 (6)	—	-3.00±0.82 (4)
		14 週	-3.04±2.57 (206)	-1.49±2.03 (203)	—	-1.50±3.62 (6)	-1.00±1.90 (6)	—
	身体機能評価 (BASFI) ^{b)}	14 週	-2.31±2.44 (87)	-1.44±2.06 (87)	—	-1.18±2.38 (6)	0.30±0.98 (6)	—
		52 週	-3.71±2.46 (81)	—	-3.57±2.01 (84)	-2.70±2.51 (6)	—	-1.25±1.20 (4)
		64 週	-3.75±2.28 (79)	—	-3.60±2.00 (82)	-2.62±2.16 (6)	—	-1.35±1.20 (4)
		14 週	-2.28±2.28 (206)	-1.11±1.67 (203)	—	-0.92±2.83 (6)	-0.85±2.38 (6)	—
	脊椎の こわばり ^{b)}	14 週	-3.22±2.17 (87)	-2.03±1.96 (87)	—	-2.50±1.92 (6)	-1.25±0.88 (6)	—
		52 週	-4.80±2.18 (81)	—	-4.67±2.11 (84)	-4.42±2.18 (6)	—	-2.63±1.75 (4)
		64 週	-4.78±2.02 (79)	—	-4.74±2.07 (82)	-4.42±1.46 (6)	—	-2.50±1.58 (4)
		14 週	-2.98±2.49 (206)	-1.62±2.12 (203)	—	-2.08±1.96 (6)	-1.08±2.65 (6)	—
BASDAI のベース ラインからの変化量 ^{b)}	14 週	-2.79±2.03 (87)	-1.80±1.97 (87)	—	-2.33±2.28 (6)	-1.22±1.15 (6)	—	
	52 週	-4.29±2.07 (81)	—	-4.42±1.96 (84)	-4.48±1.58 (6)	—	-3.33±0.42 (4)	
	64 週	-4.45±2.04 (79)	—	-4.42±1.97 (82)	-4.78±1.71 (6)	—	-3.25±0.44 (4)	
	14 週	-2.73±2.24 (206)	-1.47±1.75 (203)	—	-1.28±2.54 (6)	-1.08±1.89 (6)	—	
BASDAI50 反応率 ^{a)}	14 週	45.2 (42/93)	23.4 (22/94)	—	33.3 (2/6)	28.6 (2/7)	—	
	52 週	67.7 (63/93)	—	68.1 (64/94)	100 (6/6)	—	42.9 (3/7)	
	64 週	69.9 (65/93)	—	67.0 (63/94)	83.3 (5/6)	—	42.9 (3/7)	
	14 週	43.1 (91/211)	16.7 (35/209)	—	33.3 (2/6)	16.7 (1/6)	—	
ASDAS-CRP のベース ラインからの変化量 ^{b)}	14 週	-1.44±0.99 (85)	-0.62±0.76 (84)	—	-1.11±0.65 (6)	-0.33±0.62 (6)	—	
	52 週	-2.05±0.92 (77)	—	-2.12±0.87 (82)	-1.82±0.59 (6)	—	-2.41±0.33 (4)	
	64 週	-2.04±0.92 (76)	—	-2.18±0.87 (78)	-1.97±0.42 (6)	—	-2.18±0.38 (4)	
	14 週	-1.54±1.05 (202)	-0.50±0.84 (197)	—	-0.57±1.06 (6)	-0.49±0.67 (6)	—	
ASDAS-CRP Inactive Disease (<1.3) 達成割合 ^{a)}	14 週	16.1 (15/93)	0 (0/94)	—	16.7 (1/6)	0 (0/7)	—	
	52 週	38.7 (36/93)	—	36.2 (34/94)	66.7 (4/6)	—	28.6 (2/7)	
	64 週	34.4 (32/93)	—	36.2 (34/94)	66.7 (4/6)	—	28.6 (2/7)	
	14 週	12.8 (27/211)	1.9 (4/209)	—	0 (0/6)	0 (0/6)	—	
付着部炎スコア (MASES) のベース ラインからの変化量 ^{b)}	14 週	-2.49±2.31 (51)	-1.44±2.52 (52)	—	-3.0, -2.0 (2)	-1.00±0.82 (4)	—	
	52 週	-3.02±2.61 (44)	—	-2.57±3.01 (47)	-4.0, -2.0 (2)	—	-3.0, -2.0 (2)	
	64 週	-2.80±2.89 (143)	-0.97±2.48 (159)	—	-1.00±1.58 (5)	1.40±3.65 (5)	—	
	14 週	-2.80±2.89 (143)	-0.97±2.48 (159)	—	-1.00±1.58 (5)	1.40±3.65 (5)	—	
CRP (mg/L) のベース ラインからの変化量 ^{b)}	14 週	-6.80±12.73 (86)	0.34±12.12 (84)	—	-1.70±1.77 (6)	2.75±18.03 (6)	—	
	52 週	-7.29±12.87 (78)	—	-8.67±11.86 (82)	-0.57±3.43 (6)	—	-27.61±6.44 (4)	
	64 週	-6.66±14.00 (77)	—	-8.60±11.04 (80)	-1.69±2.20 (6)	—	-24.92±6.68 (4)	
	14 週	-11.22±19.41 (202)	0.64±15.38 (198)	—	7.07±25.14 (6)	-2.59±4.99 (6)	—	

% (例数) 又は平均値±標準偏差若しくは個別値 (例数)、a) NRI (M16-098 試験) 又は NRI-MI (M19-944 試験)、b) OC
太字斜体: M19-944 試験、その他: M16-098 試験 (投与 64 週時解析用データベースに基づく成績)

● 身体機能及び QOL の改善効果について

身体機能及び QOL に関する有効性評価項目の成績は表 17 のとおりであり、投与 14 週時では、いずれの評価項目についても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、また、その傾向は投与期間を通じて維持された。

表 17 身体機能及び QOL に関する有効性評価項目のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

評価項目	評価時点	全体集団			日本人部分集団		
		本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群
BASFI	14 週	-2.31±2.44 (87)	-1.44±2.06 (87)	—	-1.18±2.38 (6)	0.30±0.98 (6)	—
	52 週	-3.71±2.46 (81)	—	-3.57±2.01 (84)	-2.70±2.51 (6)	—	-1.25±1.20 (4)
	64 週	-3.75±2.28 (79)	—	-3.60±2.00 (82)	-2.62±2.16 (6)	—	-1.35±1.20 (4)
	14 週	-2.28±2.28 (206)	-1.11±1.67 (203)	—	-0.92±2.83 (6)	-0.85±2.38 (6)	—
BASMI	14 週	-0.42±0.75 (92)	-0.19±0.62 (92)	—	-0.75±0.81 (6)	0.14±0.17 (7)	—
	52 週	-0.81±0.87 (82)	—	-0.67±0.79 (84)	-1.26±0.81 (6)	—	-0.93±1.05 (4)
	64 週	-0.84±1.00 (80)	—	-0.68±0.83 (83)	-1.27±0.85 (6)	—	-1.15±0.98 (4)
	14 週	-0.48±0.74 (205)	-0.16±0.75 (201)	—	-0.63±0.81 (6)	-0.37±0.45 (5)	—
ASQoL	14 週	-4.28±5.04 (89)	-2.87±4.27 (89)	—	-2.50±4.23 (6)	-1.17±1.84 (6)	—
	52 週	-6.52±5.59 (81)	—	-5.88±4.72 (85)	-5.50±4.04 (6)	—	-3.75±4.92 (4)
	14 週	-5.16±5.07 (204)	-2.05±3.71 (202)	—	-3.17±2.14 (6)	-0.17±3.00 (6)	—
ASAS 健康指標	14 週	-2.92±4.09 (89)	-1.53±3.30 (89)	—	-3.46±5.03 (6)	-0.67±0.82 (6)	—
	52 週	-4.76±4.47 (81)	—	-3.63±3.60 (85)	-4.78±4.28 (6)	—	-2.00±2.71 (4)
	14 週	-3.00±3.66 (205)	-1.02±2.82 (201)	—	-2.19±1.82 (6)	-0.86±1.98 (6)	—

平均値±標準偏差 (例数)

太字斜体: M19-944 試験、その他: M16-098 試験 (投与 64 週時解析用データベースに基づく成績)

- 体軸関節 (脊椎及び仙腸関節) の炎症抑制効果及び構造的損傷の進行抑制効果について
脊椎及び仙腸関節の炎症について、MRI を用いた SPARCC スコアにより評価した成績は表 18 のとおりであり、本剤群でプラセボ群を上回る改善効果が認められた。

表 18 MRI 画像検査による体軸関節の炎症に関する成績 (FAS、OC)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
MRI SPARCC スコア (脊椎)				
ベースライン	9.99±14.30 (69)	12.96±14.41 (60)	6.25±7.56 (6)	11.67±13.77 (6)
投与 14 週時	3.20±6.18 (69)	11.58±13.49 (60)	1.42±3.47 (6)	11.42±14.66 (6)
ベースラインからの変化量	-6.79±11.88 (69)	-1.38±4.23 (60)	-4.83±8.17 (6)	-0.25±2.77 (6)
ベースライン	11.20±15.94 (181)	8.76±12.63 (186)	5.42±8.14 (6)	4.92±12.04 (6)
投与 14 週時	6.80±11.68 (181)	9.16±12.02 (186)	2.58±6.33 (6)	2.83±6.94 (6)
ベースラインからの変化量	-4.40±11.04 (181)	0.39±7.06 (186)	-2.83±3.11 (6)	-2.08±5.10 (6)
MRI SPARCC スコア (仙腸関節)				
ベースライン	8.01±11.22 (69)	5.79±8.79 (59)	0.67±0.75 (6)	1.17±1.69 (6)
投与 14 週時	3.34±5.59 (69)	5.60±8.81 (59)	0.50±0.63 (6)	1.75±2.02 (6)
ベースラインからの変化量	-4.67±7.92 (69)	-0.19±4.05 (59)	-0.17±1.13 (6)	0.58±1.46 (6)
ベースライン	4.93±11.13 (181)	5.57±10.68 (186)	1.75±2.72 (6)	7.50±8.67 (6)
投与 14 週後	2.76±7.74 (181)	6.54±11.58 (186)	0.58±1.02 (6)	10.17±11.54 (6)
ベースラインからの変化量	-2.17±6.15 (181)	0.97±6.78 (186)	-1.17±2.88 (6)	2.67±5.46 (6)

平均値±標準偏差 (例数)

太字斜体: M19-944 試験、その他: M16-098 試験 (投与 64 週時解析用データベースに基づく成績)

また、体軸関節の構造的損傷は緩徐に進行することから、最新のカットオフデータも含め、体軸関節に対する本剤の長期的な効果について検討した。その結果、以下の点を踏まえると、本剤による体軸関節の炎症抑制効果は投与期間を通じて維持され、構造的損傷の進行抑制効果についても、一定の効果は期待できると考える。

- ASDAS-CRP は脊椎の構造的損傷の進行と関連することが知られており (Ann Rheum Dis 2014; 73: 1455-61、Ann Rheum Dis 2016; 75: 2114-8)、本剤の臨床試験において、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、その傾向は投与期間を通じて維持された (表 16)。

- M16-098 試験の投与 104 週評価⁹⁾時での本剤群における MRI SPARCC スコアのベースラインからの平均変化量は、脊椎：-7.15（投与 14 週時）、-7.25（投与 104 週時）、仙腸関節：-6.10（投与 14 週時）、-5.32（投与 104 週時）であり、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、その傾向はいずれも投与期間を通じて維持された。
- M16-098 試験の投与 104 週時における本剤群の mSASSS（X 線画像を用いた脊椎の構造的損傷の評価指標）のベースラインからの平均変化量は 0.59 であり、既承認の生物製剤の臨床試験成績（0.3～0.8）と同程度であった（Arthritis Res Ther 2009; 11: R127、Ann Rheum Dis 2017; 76: 1070-7、J Rheumatol 2022; 49: 265-73）。

● 日本人における有効性について

M16-098 試験及び M19-944 試験の主要評価項目である投与 14 週時における ASAS40 反応率について、全体集団と日本人部分集団の成績に明確な差異は認められなかった（表 8 及び表 13）。また、主な有効性評価項目の成績は表 16、表 17 及び表 18 のとおりであり、いずれの評価項目についても、全体集団の成績と概ね同様の成績が認められた。なお、M16-098 試験と M19-944 試験のいずれかの試験において、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、「HLA-B27 陽性例の割合」、「罹病期間」及び「スクリーニング時の hsCRP 値」であったが¹⁰⁾、これらの背景因子別の投与 14 週時における ASAS40 反応率は表 19 のとおりであり、いずれの部分集団においても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 19 背景因子別部分集団の投与 14 週時における ASAS40 反応率（FAS、NRI [M16-098 試験] 又は NRI-MI [M19-944 試験]）

背景因子		M16-098 試験		M19-944 試験	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
HLA-B27	陽性	54.3 (38/70)	27.4 (20/73)	46.1 (83/180)	16.7 (28/168)
	陰性	42.9 (9/21)	20.0 (4/20)	35.5 (11/31)	23.1 (9/39)
罹病期間	5 年未満	55.6 (10/18)	35.0 (7/20)	53.5 (23/43)	24.5 (12/49)
	5 年以上 10 年未満	57.1 (16/28)	27.3 (6/22)	38.6 (17/44)	14.9 (7/47)
	10 年以上	46.8 (22/47)	21.2 (11/52)	43.5 (54/124)	16.8 (19/113)
スクリーニング時の hsCRP 値	ULN 超	55.2 (37/67)	26.5 (18/68)	42.4 (70/165)	19.0 (31/163)
	ULN 以下	42.3 (11/26)	23.1 (6/26)	52.2 (24/46)	15.2 (7/46)

%（例数）

以上より、M16-098 試験及び M19-944 試験における日本人被験者の例数は限られているものの、日本人 AS 患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

NSAIDs 効果不十分で生物製剤未治療の AS 患者を対象とした M16-098 試験並びに NSAIDs 及び生物製剤で効果不十分な AS 患者を対象とした M19-944 試験では、主要評価項目である投与 14 週時における ASAS40 反応率について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されている。これに加え、その他の有効性評価項目において

⁹⁾ 投与 14 週時における評価と同一の中央読影者により実施され、ベースライン時、投与 14 週時、投与 104 週時、早期中止/予定外来院時のデータが評価された。

¹⁰⁾ 罹病期間（M16-098 試験 [全体集団：14.4±10.8 年、日本人部分集団：20.0±17.3 年]、M19-944 試験 [全体集団：12.8±9.2 年、日本人部分集団：13.6±11.5 年]）、HLA-B27 陽性例の割合（M16-098 試験 [全体集団：76.5%（143/187 例）、日本人部分集団：46.2%（6/13 例）]、M19-944 試験 [全体集団：83.3%（348/420 例）、日本人部分集団：41.7%（5/12 例）]）、スクリーニング時の hsCRP 値（M16-098 試験 [全体集団：10.7±11.9 mg/L、日本人部分集団：12.2±13.4 mg/L]、M19-944 試験 [全体集団：15.2±17.8 mg/L、日本人部分集団：7.6±12.0 mg/L]）

も本剤の有効性を支持する成績が得られていることを踏まえると、本剤の AS に対する有効性は示されている。また、日本人 AS 患者に対する有効性について、主要評価項目も含め、ほぼすべての有効性評価項目で全体集団と日本人部分集団で同様の成績が得られていることから、日本人 AS 患者においても本剤の有効性は期待できる。

体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果については、限られた期間で実施される臨床試験において結論付けることは困難であるが、現時点までに得られている成績や知見を踏まえると、本剤の体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果について、一定の効果は期待できるとの申請者の説明は理解できる。ただし、体軸関節の構造変化の防止は AS 治療の最終目標の一つであること、AS に対する本剤長期投与時の予後や転帰は十分には明らかとなっていないこと、臨床試験における日本人被験者数も限られていることを踏まえると、体軸関節の構造的損傷に対する効果も含めた本剤長期投与時の有効性について、製造販売後の調査等において可能な限り情報を収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

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。

7.R.3 安全性について

申請者は、AS 患者における本剤の安全性について、AS 患者を対象とした国際共同試験 2 試験 (M16-098 試験及び M19-944 試験) の併合データ及び既承認適応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。

これらの患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要は表 20、注目すべき有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。年齢、性別、合併症等の患者背景が異なるため比較には限界があるものの、AS 患者と既承認適応患者における有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、AS 患者における本剤の安全性プロファイルに新たな懸念は示唆されていない。

また、AS 患者を対象とした臨床試験における日本人部分集団の安全性の概要は表 20、注目すべき有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、帯状疱疹を除き、全体集団と日本人部分集団における有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。帯状疱疹については、全体集団と比較して日本人部分集団で高い傾向が認められたが、既承認適応患者においても同様の傾向が認められている (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」及び令和 3 年 7 月 19 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照) ことを踏まえると、日本人 AS 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていない。

以上より、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、AS 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。

表 20 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患 併合データ・試験期間	AS（M16-098 試験及び M19-944 試験）		RA	PsA	AD	
	二重盲検期（投与 14 週まで）	全試験期間	9 試験併合 ^{a)}	2 試験併合 ^{b)}	4 試験併合 ^{c)}	
投与群/投与例	15 mg	プラセボ	15 mg ^{d)}	15 mg ^{d)}	15 mg ^{d)}	
全体集団						
例数	304	303	596	2,883	907	1,372
総曝露期間（人・年）	80.9	80.3	506.4	3,421.6	1,247.2	1,407.0
全有害事象	144 (47.4) 250.5	129 (42.6) 217.9	333 (55.9) 136.0	2,260 (78.4) 170.7	728 (80.3) 177.2	1,001 (73.0) 191.1
重篤な有害事象	7 (2.3) ^{e)} 8.7	2 (0.7) 2.5	34 (5.7) ^{f)} 7.0	334 (11.6) 10.3	86 (9.5) 7.2	70 (5.1) 5.1
死亡	0	0	1 (0.2) 0.2	18 (0.6) 0.5	2 (0.2) 0.2	0
中止に至った有害事象	2 (0.7) 2.5	6 (2.0) 7.5	15 (2.5) 3.0	211 (7.3) 6.2	63 (6.9) 5.1	58 (4.2) 4.1
副作用	63 (20.7) 88.4	42 (13.9) 57.2	158 (26.5) 41.1	1,244 (43.1) 52.8	400 (44.1) 47.2	538 (39.2) 55.6
日本人部分集団						
例数	12	13	24	126	23	177
総曝露期間（人・年）	3.2	3.3	25.3	213.6	35.2	225.5
全有害事象	8 (66.7) 511.7	5 (38.5) 195.1	19 (79.2) 336.9	124 (98.4) 298.8	21 (91.3) 350.0	140 (79.1) 166.5
重篤な有害事象	0	0	3 (12.5) 12.4	24 (19.0) 12.2	4 (17.4) 12.7	10 (5.6) 4.6
死亡	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	1 (7.7) 30.5	0	11 (8.7) 5.2	1 (4.3) 2.8	7 (4.0) 3.1
副作用	6 (50.0) 291.8	1 (7.7) 32.9	12 (50.0) 98.0	90 (71.4) 88.3	14 (60.9) 71.4	67 (37.9) 39.3

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{g)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 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

b) M15-572 試験及び M15-554 試験、c) M16-045 試験、M16-047 試験、M18-891 試験及び M17-377 試験、d) プラセボからの切換え例を含む

e) M19-944 試験の 4 例に発現した COVID-19 肺炎を含む、f) M19-944 試験の 7 例に発現した COVID-19 肺炎を含む

g) 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被験者については投与期間）の合計

表 21 注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象疾患 併合データ・試験期間	AS (M16-098 試験及び M19-944 試験)		RA	PsA	AD	
	二重盲検期 (投与 14 週まで)	全試験期間	9 試験併合 ^{a)}	2 試験併合 ^{b)}	4 試験併合 ^{c)}	
投与群/投与例	15 mg	プラセボ	15 mg ^{d)}	15 mg ^{d)}	15 mg ^{d)}	
例数	304	303	596	2,883	1,372	
総曝露期間 (人・年)	80.9	80.3	506.4	3,421.6	1,407.0	
感染症	50 (16.4) 67.4	53 (17.5) 73.0	197 (33.1) 54.3	1,470 (51.0) 68.2	528 (58.2) 75.6	718 (52.3) 88.2
重篤な感染症	5 (1.6) ^{e)} 6.2	0	13 (2.2) ^{f)} 2.6	98 (3.4) 2.9	27 (3.0) 2.2	30 (2.2) 2.2
肺炎	5 (1.6) ^{e)} 6.2	0	24 (4.0) ^{f)} 4.9	152 (5.3) 4.5	37 (4.1) 3.0	27 (2.0) 1.9
ニューモシスチス肺炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1) <0.1
活動性/潜在結核	0	0	11 (1.8) 2.2	67 (2.3) 2.0	9 (1.0) 0.7	9 (0.7) 0.6
日和見感染症	1 (0.3) 1.2	0	1 (0.2) 0.2	26 (0.9) 0.8	11 (1.2) 0.9	28 (2.0) 2.0
带状疱疹	2 (0.7) 2.5	0	15 (2.5) 3.0	124 (4.3) 3.7	42 (4.6) 3.4	56 (4.1) 4.1
ウイルス再活性化	0	1 (0.3) 1.2	6 (1.0) 1.2	79 (2.7) 2.3	28 (3.1) 2.3	91 (6.6) 6.8
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0	0	1 (<0.1) <0.1	1 (<0.1) <0.1	0
悪性腫瘍	0	1 (0.3) 1.2	2 (0.3) 0.4	37 (1.3) 1.1	17 (1.9) 1.4	6 (0.4) 0.4
NMSC	0	0	1 (0.2) 0.2	10 (0.3) 0.3	9 (1.0) 0.7	4 (0.3) 0.3
NMSC を除く悪性腫瘍	0	1 (0.3) 1.2	1 (0.2) 0.2	28 (1.0) 0.8	9 (1.0) 0.7	2 (0.1) 0.1
リンパ腫	0	0	1 (0.2) 0.2	1 (<0.1) <0.1	2 (0.2) 0.2	0
消化管穿孔	0	0	0	6 (0.2) 0.2	1 (0.1) <0.1	1 (<0.1) <0.1
間質性肺炎	0	0	0	2 (<0.1) <0.1	1 (0.1) <0.1	0
脂質異常症	7 (2.3) 8.8	1 (0.3) 1.2	23 (3.9) 4.7	242 (8.4) 7.6	46 (5.1) 3.8	32 (2.3) 2.3
心血管系事象	0	0	1 (0.2) 0.2	53 (1.8) 1.6	5 (0.6) 0.4	3 (0.2) 0.2
静脈血栓塞栓症	0	0	1 (0.2) 0.2	17 (0.6) 0.5	4 (0.4) 0.3	2 (0.1) 0.1
貧血	3 (1.0) 3.7	1 (0.3) 1.2	12 (2.0) 2.4	123 (4.3) 3.7	23 (2.5) 1.9	15 (1.1) 1.1
ヘモグロビン値減少	1 (0.3) 1.2	0	2 (0.3) 0.4	21 (0.7) 0.6	2 (0.2) 0.2	5 (0.4) 0.4
好中球数減少	7 (2.3) 8.7	2 (0.7) 2.5	16 (2.7) 3.2	84 (2.9) 2.5	19 (2.1) 1.5	24 (1.7) 1.7
血小板数減少	0	0	0	13 (0.5) 0.4	2 (0.2) 0.2	0
リンパ球数減少	1 (0.3) 1.2	2 (0.7) 2.5	3 (0.5) 0.6	59 (2.0) 1.7	16 (1.8) 1.3	4 (0.3) 0.3
横紋筋融解症、ミオパチー	0	0	0	1 (<0.1) <0.1	0	1 (<0.1) <0.1
血中 CPK 増加	8 (2.6) 10.0	2 (0.7) 2.5	23 (3.9) 4.8	160 (5.5) 4.9	84 (9.3) 7.3	80 (5.8) 6.0
肝障害	11 (3.6) 13.9	4 (1.3) 5.0	30 (5.0) 6.2	249 (8.6) 7.7	99 (10.9) 8.6	51 (3.7) 3.7
腎機能障害	0	0	0	13 (0.5) 0.4	3 (0.3) 0.2	1 (<0.1) <0.1
ざ瘡	3 (1.0) 3.7	0	8 (1.3) 1.6	22 (0.8) 0.6	10 (1.1) 0.8	179 (13.0) 14.3
うつ病	0	0	2 (0.3) 0.4	37 (1.3) 1.1	16 (1.8) 1.3	21 (1.5) 1.5
自殺又は自傷行為	0	0	0	39 (1.4) 1.1	16 (1.8) 1.3	4 (0.3) 0.3
炎症性腸疾患	1 (0.3) 1.2	1 (0.3) 1.2	1 (0.2) 0.2	7 (0.2) 0.2	3 (0.3) 0.2	1 (<0.1) <0.1
ぶどう膜炎	1 (0.3) 1.2	6 (2.0) 7.5	11 (1.8) 2.2	1 (<0.1) <0.1	1 (0.1) <0.1	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{d)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、脚注は表 20 参照

表 22 注目すべき有害事象の発現状況（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	AS（M16-098 試験及び M19-944 試験）		
	二重盲検期（投与 14 週まで）		全試験期間
投与群 / 投与例	15 mg	プラセボ	15 mg ^{d)}
例数	12	13	24
総曝露期間（人・年）	3.2	3.3	25.3
感染症	5 (41.7) 197.9	2 (15.4) 66.2	14 (58.3) 127.9
重篤な感染症	0	0	1 (4.2) 4.0
肺炎	0	0	0
ニューモシスチス肺炎	0	0	0
活動性 / 潜在結核	0	0	0
日和見感染症	1 (8.3) 32.1	0	1 (4.2) 4.2
帯状疱疹	2 (16.7) 67.0	0	6 (25.0) 31.7
ウイルス再活性化	0	0	1 (4.2) 4.2
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0
NMSC	0	0	0
NMSC を除く悪性腫瘍	0	0	0
リンパ腫	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0
脂質異常症	0	0	1 (4.2) 4.1
心血管系事象	0	0	0
静脈血栓塞栓症	0	0	0
貧血	0	1 (7.7) 31.5	0
ヘモグロビン値減少	0	0	0
好中球数減少	0	0	0
血小板数減少	0	0	0
リンパ球数減少	1 (8.3) 33.2	0	2 (8.3) 8.5
横紋筋融解症、ミオパチー	0	0	0
血中 CPK 増加	1 (8.3) 33.3	0	3 (12.5) 13.6
肝障害	2 (16.7) 65.8	0	3 (12.5) 13.7
腎機能障害	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
うつ病	0	0	0
自殺又は自傷行為	0	0	0
炎症性腸疾患	0	1 (7.7) 32.9	0
ぶどう膜炎	0	0	2 (8.3) 8.5

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{e)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、脚注は表 20 参照

機構は、以下のように考える。

患者背景、曝露期間、併用薬等が試験間で異なるため直接の比較に限界はあるものの、現時点で他疾患における本剤の安全性プロファイルと比較して、提出された臨床試験成績から AS 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に十分留意するとともに、既承認効能・効果で実施されている安全対策を AS においても実施することが適当である。なお、臨床試験における日本人 AS 患者は 25 例と限られていることから、製造販売後の調査等において、長期投与も含む本剤の安全性について引き続き情報を収集し、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要がある。

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。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、AS 治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

NSAIDs 効果不十分で生物製剤未治療の AS 患者を対象とした M16-098 試験並びに NSAIDs 及び生物製剤で効果不十分な AS 患者を対象とした M19-944 試験から、臨床症状・徴候の指標である ASAS40 反応率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、また、身体機能の改善効果及び体軸関節の炎症抑制効果が示唆された。

M16-098 試験及び M19-944 試験では、薬剤治療の実情に合わせ、csDMARDs や OCS の併用を可能としたが、これら既存治療の併用の有無別の部分集団解析結果は表 23 及び表 24 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群を上回る有効性が示唆され、各部分集団における有害事象の発現割合も同程度であった。また、M16-098 試験と M19-944 試験における本剤の有効性及び安全性に、明らかな違いは認められなかった（7.1.1 項及び 7.2.1 項参照）。

表 23 併用薬有無別の投与 14 週時における有効性の成績 (FAS)

		ASAS40 反応率 ^{a)}		BASDAI の ベースラインからの変化量 ^{b)}		ASDAS-CRP の ベースラインからの変化量 ^{b)}	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NSAIDs の併用	有	56.3 (40/71)	26.8 (22/82)	-3.12±1.97 (67)	-1.87±2.02 (77)	-1.57±0.95 (67)	-0.65±0.77 (75)
	無	36.4 (8/22)	16.7 (2/12)	-1.80±1.89 (19)	-1.40±1.61 (9)	-1.01±1.03 (17)	-0.39±0.65 (9)
	有	45.1 (74/164)	18.3 (30/164)	-2.74±2.23 (161)	-1.55±1.79 (162)	-1.56±1.01 (157)	-0.53±0.86 (158)
	無	42.6 (20/47)	17.8 (8/45)	-2.71±2.30 (45)	-1.17±1.56 (41)	-1.47±1.19 (45)	-0.38±0.79 (39)
csDMARDs の併用	有	38.5 (5/13)	35.3 (6/17)	-2.74±1.72 (12)	-1.85±2.60 (16)	-1.22±0.89 (11)	-0.54±0.95 (16)
	無	53.8 (43/80)	23.4 (18/77)	-2.84±2.07 (74)	-1.82±1.83 (70)	-1.49±1.00 (73)	-0.64±0.72 (68)
	有	50.7 (35/69)	21.9 (14/64)	-3.00±2.07 (69)	-1.63±1.79 (62)	-1.64±0.98 (68)	-0.63±0.92 (61)
	無	41.5 (59/142)	16.6 (24/145)	-2.60±2.32 (137)	-1.40±1.74 (141)	-1.49±1.08 (134)	-0.44±0.81 (136)
OCS の併用	有	66.7 (4/6)	12.5 (1/8)	-3.50±1.85 (6)	-1.57±1.99 (7)	-1.26±1.35 (6)	-0.81±0.51 (7)
	無	50.6 (44/87)	26.7 (23/86)	-2.78±2.03 (80)	-1.84±1.99 (79)	-1.47±0.96 (78)	-0.60±0.78 (77)
	有	27.6 (8/29)	9.1 (2/22)	-1.86±1.96 (29)	-1.25±1.41 (20)	-1.04±0.94 (27)	-0.48±0.86 (20)
	無	47.3 (86/182)	19.3 (36/187)	-2.87±2.26 (177)	-1.50±1.79 (183)	-1.62±1.04 (175)	-0.50±0.84 (177)

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)、白色背景部：M16-098 試験、網掛け部：M19-944 試験

a) NRI (M16-098 試験) 又は NRI-MI (M19-944 試験)、b) OC

表 24 併用薬有無別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		全有害事象		重篤な有害事象		感染症	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NSAIDs の併用	有	67.6 (48/71)	54.9 (45/82)	1.4 (1/71)	1.2 (1/82)	23.9 (17/71)	26.8 (22/82)
	無	45.5 (10/22)	58.3 (7/12)	0 (0/22)	0 (0/12)	9.1 (2/22)	33.3 (4/12)
	有	43.9 (72/164)	38.4 (63/164)	3.0 (5/164)	0.6 (1/164)	17.1 (28/164)	15.2 (25/164)
	無	29.8 (14/47)	31.1 (14/45)	2.1 (1/47)	0 (0/45)	6.4 (3/47)	4.4 (2/45)
csDMARDs の併用	有	53.8 (7/13)	41.2 (7/17)	0 (0/13)	0 (0/17)	15.4 (2/13)	11.8 (2/17)
	無	63.8 (51/80)	58.4 (45/77)	1.3 (1/80)	1.3 (1/77)	21.3 (17/80)	31.2 (24/77)
	有	46.4 (32/69)	34.4 (22/64)	2.9 (2/69)	1.6 (1/64)	17.4 (12/69)	10.9 (7/64)
	無	38.0 (54/142)	37.9 (55/145)	2.8 (4/142)	0 (0/145)	13.4 (19/142)	13.8 (20/145)
OCS の併用	有	50.0 (3/6)	50.0 (4/8)	0 (0/6)	0 (0/8)	33.3 (2/6)	12.5 (1/8)
	無	63.2 (55/87)	55.8 (48/86)	1.1 (1/87)	1.2 (1/86)	19.5 (17/87)	29.1 (25/86)
	有	44.8 (13/29)	40.9 (9/22)	10.3 (3/29)	0 (0/22)	24.1 (7/29)	18.2 (4/22)
	無	40.1 (73/182)	36.4 (68/187)	1.6 (3/182)	0.5 (1/187)	13.2 (24/182)	12.3 (23/187)

% (例数)、白色背景部：M16-098 試験、網掛け部：M19-944 試験

以上より、本剤は AS に対する既承認の生物製剤と同様に、NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な AS 患者に対する治療選択肢の一つになると想定される。

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、AS 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、NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な AS 患者に対して、新たな治療選択肢を提供するものと考えられる。

また、本剤の投与対象に関して、AS に対する既承認の生物製剤における記載を踏まえ、「過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する」旨の注意喚起を行うことが適切である。さらに、既承認疾患に対する使用時と同様に、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必要がある。

なお、2019 年改訂 ACR/SAA/SPARTAN リコメンデーション¹¹⁾では、JAK 阻害薬のトファシチニブ¹¹⁾について、AS に対する使用経験が TNF 阻害薬等の生物製剤と比較して少ないことも踏まえ、NSAIDs 効果不十分な AS に対しては、トファシチニブによる治療よりも TNF 阻害薬並びにセクキヌマブ及びイキシセキズマブによる治療を条件付きで推奨するとされている。本邦における AS 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。

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。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討から、本剤を既存治療で効果不十分な AS 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、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強直性脊椎炎」と設定することが適切と判断した。

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。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、M16-098 試験及び M19-944 試験で設定された用法・用量により本剤の AS 患者に対する有効性及び安全性が確認されており、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、専門協議において議論したい。

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での AS 患者における本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集することを目的とした、特定使用成績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 項における検討のとおり、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して

¹¹⁾ 海外において AS に対して承認されている。

AS 特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、AS 患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、AS 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 AS 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、既承認疾患に対する使用時と同様の安全対策を実施することが適切である。また、臨床試験における日本人 AS 患者の検討例数は限られていること、使用実態下における本剤投与時の情報は AS 治療における本剤の臨床的位置付けの検討に資すると考えられること等も踏まえ、申請者が計画する特定使用成績調査によって得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、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、CTD 5.3.5.1-2）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強直性脊椎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考える。本品目は、強直性脊椎炎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られる。また、製造販売後の調査等において、日本人 AS 患者における使用実態下での安全性等について、さら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
ASAS 反応基準	①疾患活動性の患者による全般的評価（NRS [0~10] を用いた評価） ②疼痛（全般背部痛の患者による NRS [0~10] を用いた評価） ③機能（BASFI） ④炎症（朝のこわばりの程度 [BASDAI の⑤] 及び朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥] の平均値）
ASAS20 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち3項目以上でベースラインから 20%以上及び 0~10 のスケールで 1 単位以上改善し、かつ残りの 1 項目で 20%以上及び 0~10 のスケールで 1 単位以上の悪化が認められなかった患者の割合
ASAS40 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち3項目以上でベースラインから 40%以上及び 0~10 のスケールで 2 単位以上改善し、かつ残りの 1 項目で悪化が認められなかった患者の割合

項目	定義
ASAS 健康指標	AS を含む axSpA に特異的な全般的機能及び健康の評価指標で、17 項目の質問に対する患者による評価（そう思う [1 点] 又はそう思わない [0 点]）の合計スコア（範囲：0～17、スコアが低いほど健康状態が良い）
ASDAS-CRP	AS の疾患活動性を評価する指標で、以下の計算式により算出されるスコア（低値ほど低疾患活動性） $ASDAS-CRP = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 [BASDAI の②]}) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般的評価 [ASAS 反応基準の①]}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 [BASDAI の③]}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥]}) + 0.579 \times \ln(\text{CRP [mg/L]} + 1)$
ASQoL	18 項目からなる AS に特異的な QOL を評価する指標で、日常生活の活動能力、情緒的機能、疼痛、疲労感、睡眠障害等々を評価（該当する [1 点] 又は該当しない [0 点]）したスコア（総スコアの範囲 0～18：スコアが高いほど QOL 低下）
BASDAI	AS の疾患活動性を評価する指標で、6 つの設定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：低値ほど低疾患活動性） $BASDAI = 0.2 \times ((① + ② + ③ + ④) + 0.5 \times [⑤ + ⑥])$ ①疲労感の程度、②脊椎痛の程度、③末梢関節炎の程度、④腱付着部炎の程度 ⑤朝のこわばりの程度、⑥朝のこわばりの継続時間
BASDAI50 反応率	BASDAI スコアがベースラインから 50%以上低下した患者の割合
BASFI	10 項目からなる AS の機能障害を評価する指標で、患者の活動能力（服を着る、腰を曲げる等）を 0（簡単）～10（全くできない）で評価したスコア（範囲：0～10、低値ほど身体機能が良い）
BASMI	AS 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5 つの項目（腰椎側屈、耳珠－壁距離、腰椎前屈、内頸間距離、頸椎回旋）を 0～2 点で評価し合計したスコア（範囲：0～10、スコアが低いほど可動域制限が少ない）
MASES	被験者の反応を基に 13 部位における付着部炎の有無を評価する指標であり、以下の部位について付着部炎があり (1) 又はなし (0) として評価したスコア（総スコアの範囲 0～13）
MRI SPARCC スコア (脊椎)	合計 23 カ所の椎間板・椎骨単位のうち、最も重症度の高い 6 カ所について評価し、算出されるスコア（最大総スコア 108）
MRI SPARCC スコア (仙腸関節)	連続した 6 つの冠状断について、1 スライスごとに左右の仙腸関節をそれぞれ四分分割して評価し（最大スコア 12）、算出されるスコア（最大総スコア：72）
mSASSS	X 線画像を用いて、腰椎 12 か所と頸椎 12 か所について、びらん、硬化、方形化、靭帯骨棘、骨性架橋の状態により 0～3 の 4 段階で合計したスコア（範囲：0～72、高値ほど構造的損傷が進行している）

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。なお、感染症、重篤な感染症、肺炎、活動性／潜在結核、日和見感染症、帯状疱疹、ウイルス再活性化、心血管系事象、静脈血栓塞栓症、貧血、好中球数減少、リンパ球数減少、肝機能障害及びぶどう膜炎については、すべて申請者により定義された事象とされた。

項目	定義
ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、ニューモシスチス・イロペチイ感染 (PT)
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	申請者によりメラノーマと定義された事象を除く悪性皮膚腫瘍 (SMQ・狭義)
NMSC を除く悪性腫瘍	NMSC と定義された事象を除く悪性腫瘍 (SMQ)
リンパ腫	悪性リンパ腫 (SMQ)
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ・狭義) のうち医学的評価を実施して特定された事象 医学的評価を実施していない場合は、消化管の穿孔 (SMQ・狭義)

項目	定義
間質性肺炎	間質性肺疾患 (PT)
脂質異常症	脂質異常症 (SMQ・狭義)
ヘモグロビン値減少	ヘモグロビン減少 (PT)
血小板数減少	造血障害による血小板減少症 (SMQ・狭義)
横紋筋融解症、ミオパチー	横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ・狭義)
血中 CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (PT)
腎機能障害	急性腎不全 (SMQ・狭義)
ざ瘡	ざ瘡 (PT)
うつ病	うつ病 (自殺/自傷を除く) (SMQ)
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、潰瘍性直腸炎、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)

以上

審査報告 (2)

令和4年4月18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3年6月30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、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付け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、製造販売後の安全対策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た。

また、申請者は、本剤の安全性について、審査報告(1)の7.R.3項における説明に加え、製造販売後の情報等より以下の知見が得られたことから、過敏症及びNMSCに係る注意喚起を行う旨を説明している。

- RA患者を対象とした海外臨床試験において本剤15 mg群の被験者1例に血管浮腫(重篤)の発現が、市販後の情報としてアナフィラキシー反応(1例、重篤)及び血管浮腫(8例、いずれも非重篤)の発現が認められた。
- 最新の(20■年■月■日)データカットオフに基づく本剤の国内外臨床試験¹²⁾の併合データにおける悪性腫瘍の発現頻度は表25のとおりであり、本剤15 mg投与例と比較して、本剤30 mg投与例においてNMSCの発現率が高い傾向が認められた。他方、NMSCを除く悪性腫瘍の発現については、本剤15 mg投与例と30 mg投与例に明確な差は認められなかった。

¹²⁾ RAを対象とした臨床試験11試験、クローン病を対象とした臨床試験2試験、ADを対象とした臨床試験7試験、ASを対象とした臨床試験1試験、PsAを対象とした臨床試験2試験、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験3試験、若年性特発性関節炎を対象とした臨床試験1試験、化膿性汗腺炎を対象とした臨床試験1試験

表 25 国内外臨床試験の併合データにおける悪性腫瘍の発現頻度（安全性解析対象集団）

	15 mg 投与例	30 mg 投与例
例数	6,948	4,960
総曝露期間（人・年）	16,034.2	9,658.7
悪性腫瘍	169 1.1 [0.9, 1.2]	159 1.6 [1.4, 1.9]
NMSC	64 0.4 [0.3, 0.5]	82 0.8 [0.7, 1.1]
NMSC を除く悪性腫瘍	105 0.7 [0.5, 0.8]	78 0.8 [0.6, 1.0]
リンパ腫	6 <0.1 [0.0, 0.1]	5 <0.1 [0.0, 0.1]

上段：発現件数

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数 [95%CI]

機構は、専門協議における議論、審査報告（1）の 7.R.7 項における検討及び申請者が説明する最新の安全性情報等を踏まえ、添付文書において重篤な過敏症及び NMSC の発現について注意喚起を行うとともに、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）に表 26 に示す安全性検討事項を設定し、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動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
	<ul style="list-style-type: none"> 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 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（AD） 特定使用成績調査〔長期調査〕（RA） 特定使用成績調査（AS） 特定使用成績調査〔12 歳以上 18 歳未満、長期調査〕（AD） 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)} 	<p>該当なし</p>	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（AD） 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

a) RA 患者を対象とした臨床試験（M13-545、M15-555 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 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、以下のとおり説明した。

重篤な過敏症については、重要な特定されたリスクとして設定し、添付文書において重大な副作用として注意喚起を行う。NMSCについては、添付文書において重要な基本的注意として、定期的に皮膚の状態を確認するとともに、患者に対して皮膚の異常が認められた場合には速やかに医療機関を受診することを指導する旨の注意喚起を行う。また、表 28 のとおり、既存治療で効果不十分な AS 患者を対象に、観察期間 52 週間、目標例数 100 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 28 特定使用成績調査 (AS) 計画の骨子 (案)

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報の収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な AS 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	100 例 (安全性解析対象症例として)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：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） ・患者背景（結核検査歴、B 型肝炎ウイルス検査、ワクチン接種歴を含む） ・本剤開始時の既往歴・合併症 ・AS に対する前治療歴 ・本剤の投与状況 ・AS に対する併用薬剤 ・有害事象 ・有効性評価

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。

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、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）

関節症性乾癬

強直性脊椎炎

アトピー性皮膚炎

（申請時より点線部追加¹³⁾）

[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。

関節症性乾癬、強直性脊椎炎

¹³⁾ 点線部は、令和 3 年 8 月 25 日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる追加部分を示す。

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。

(申請時より点線部追加¹³⁾)

[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
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of spondyloarthritis international society	国際脊椎関節炎評価学会
ASDAS	Ankylosing spondylitis disease activity score	—
ASQoL	Ankylosing spondylitis quality of life	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
axSpA	Axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index	—
BASFI	Bath ankylosing spondylitis functional index	—
BASMI	Bath ankylosing spondylitis metrology index	—
C _{avg}	Average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance corrected for bioavailability	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
csDMARDs	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EMA 評価ガイドライン	Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis	—
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	—
hsCRP	High-sensitivity CRP	高感度 CRP
IL-17	Interleukin-17	インターロイキン-17
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MI	Multiple imputation	多重補完法
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
mSASSS	Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score	修正ストーク強直性脊椎炎脊椎スコア
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬

略語	英語	日本語
OC	Observed case	実測値による解析
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
PsA	Psoriatic arthritis	関節症性乾癬（乾癬性関節炎）
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1日1回
QOL	Quality of life	—
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SAA	Spondylitis Association of America	米国脊椎炎学会
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
SPARTAN	Spondyloarthritis research and treatment network	—
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V _d /F	Apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
既承認適応患者	—	RA、PsA 及び AD 患者
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