

審査報告書

令和4年12月22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4年3月14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 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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。

[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
X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
強直性脊椎炎
アトピー性皮膚炎
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部追加¹⁾)

¹⁾ 点線部は、令和4年5月26日及び令和4年9月26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。

[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、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、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。

潰瘍性大腸炎

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

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

(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11月21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4年3月14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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

アトピー性皮膚炎

(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、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

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)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19
10. その他	20

[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、2022 年 11 月時点で、強直性脊椎炎など合計 5 つの疾患に係る効能・効果で承認されている。

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たす疾患であり、仙腸関節の X 線基準²⁾を満たす「強直性脊椎炎（AS）」と当該基準を満たさない「X 線基準を満たさない axSpA（nr-axSpA）」の 2 つに大別される。AS と nr-axSpA の病態は、X 線基準への該当／非該当以外に違いはなく、nr-axSpA 患者の 10～12%が 2 年以内（Ann Rheum Dis 2011; 70: 1369-74、Lancet 2013; 382: 780-9）、24.3%が 5～10 年以内に AS に移行するとの報告（J Rheumatol 2010; 37: 1195-9）から nr-axSpA には AS の早期病態としての側面がある一方で、AS に進展しない nr-axSpA 患者も一定数存在することが指摘されている（国内診療手引き）。

nr-axSpA の主な臨床症状は AS と同様、腰背部の疼痛、こわばり及び腱付着部炎と関節可動域の制限であり、nr-axSpA と AS では、生じる合併症や臨床的疾患活動性及び治療反応性等に差異はないと報告されている（国内診療手引き）。nr-axSpA の治療は AS に準ずるものと考えられ、欧米における axSpA の治療推奨（2016 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーション及び 2019 年改訂 ACR/SAA/SPARTAN リコメンデーション）において、両疾患に対する第一選択薬は NSAIDs であり、NSAIDs で効果不十分な場合に TNF 阻害薬をはじめとした生物製剤の治療を考慮することとされている³⁾（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91、Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-613）。欧米の治療推奨も参考に作成された本邦の国内診療手引きにおいても、これらのリコメンデーションに基づいた治療が行われており、本邦では、NSAIDs 等の既存治療薬で効果不十分な場合に使用可能な薬剤として、AS に対しては、本剤、アダリムマブ、イキセキズマブ、インフリキシマブ、セクキヌマブ及びプロダルマブが、nr-axSpA に対しては、イキセキズマブ、セクキヌマブ及びプロダルマブが承認されている。なお、厚生労働科学研究の一環として 2016 年より実施されている全国疫学調査⁴⁾では、本邦における nr-axSpA の推定患者数は約 800 人と報告されている。

axSpA の炎症促進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、AS 同様に本剤の JAK 阻害作用による nr-axSpA 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 nr-axSpA に対する臨床開発は 2019 年 11 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。海外においては、本剤は、2022 年 10 月現在、nr-axSpA に係る効能・効果で欧州、米国を含む 38 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

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。

³⁾ NSAIDs で効果不十分な場合に、生物製剤に加えて JAK 阻害薬による治療も考慮する旨の変更を含む 2022 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーションが 2022 年 10 月に発表された（Ann Rheum Dis 2022, doi: 10. 1136/ard-2022-223296）。

⁴⁾ <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/147088> [厚生労働科学研究成果データベース 強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究]、最終確認日：2022 年 11 月 21 日

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中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：0.05 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）

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 Study 1（令和 4 年 5 月 23 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）並びに NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者を対象とした M19-944 試験 Study 2（7.1.1 項参照）から得られた血漿中本薬濃度のデータ（AS 患者：81 例 264 測定点、nr-axSpA 患者：71 例 171 測定点）に加えて、健康被験者、RA 患者及び AS 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 4 年 5 月 23 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.5.0）が実施された。

本薬の nr-axSpA 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 又は AS 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）により記述された。当該モデルにより推定された nr-axSpA 患者の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、nr-axSpA 患者と既承認の AS 患者及び 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)
nr-axSpA 患者	15 mg 1 日 1 回	14.8 [10.5, 25.5]	37.3 [26.6, 51.0]	4.58 [1.51, 18.8]
AS 患者		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)

NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者を対象とした M19-944 試験 Study 2 (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－反応解析が実施された。

有効性について、本薬の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 (M19-944 試験 Study 2、NRI)

C_{avg} の範囲 (ng/mL)	例数	ASAS20 反応率	ASAS40 反応率
9.08 以上 12.5 未満	18	72.2 (13)	38.9 (7)
12.5 以上 14.8 未満	17	52.9 (9)	29.4 (5)
14.8 以上 19.2 未満	18	83.3 (15)	55.6 (10)
19.2 以上 38.2 以下	18	55.6 (10)	33.3 (6)
0 (プラセボ)	72	37.5 (27)	23.6 (17)

% (例数)

安全性について、本薬の曝露量に係る四分位別の各有害事象⁵⁾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 (M19-944 試験 Study 2、投与 14 週後まで)

C_{avg} の範囲 (ng/mL)	9.08 以上 12.5 未満	12.5 以上 14.8 未満	14.8 以上 19.2 未満	19.2 以上 38.2 以下	0 (プラセボ)
例数	18	17	18	18	72
感染症	27.8 (5)	11.8 (2)	16.7 (3)	27.8 (5)	23.6 (17)
肺炎	0	0	5.6 (1)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	5.6 (1)	1.4 (1)
1 g/dL 超のヘモグロビン値減少	22.2 (4)	11.8 (2)	11.1 (2)	22.2 (4)	9.7 (7)
2 g/dL 超のヘモグロビン値減少	0	0	0	5.6 (1)	1.4 (1)
400×10 ⁹ /L 以上の血小板数増加	0	5.9 (1)	5.6 (1)	5.6 (1)	4.2 (3)

% (例数)

重篤な感染症、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上のリンパ球減少症及び 600×10⁹/L 以上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、nr-axSpA 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。

M19-944 試験 Study 2 (7.1.1 項参照) において、nr-axSpA 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推移は表 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、事後的に推定した日本人及び外国人 nr-axSpA 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、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られる。

表 4 本剤反復経口投与時の血漿中本薬濃度 (ng/mL、M19-944 試験 Study 2)

集団	投与 2 週時	投与 8 週時	投与 14 週時	投与 32 週時	投与 52 週時
日本人部分集団	14.4±7.6 (4)	19.3±12.6 (4)	13.6±14.8 (4)	11.7±9.1 (4)	21.0±21.6 (4)
外国人部分集団	11.5±14.0 (54)	9.0±10.8 (62)	10.2±13.3 (56)	10.7±15.7 (42)	8.7±13.2 (38)

平均値±標準偏差 (例数)

⁵⁾ 重篤な感染症、感染症、肺炎、帯状疱疹、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)、Grade 3 以上のリンパ球減少症、Grade 3 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 以上増加) について検討された。

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 nr-axSpA 患者における本薬の薬物動態パラメータ

集団	例数	用法・用量	C _{avg} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
日本人 nr-axSpA 患者	4	15 mg 1 日 1 回	18.7 [17.5, 21.6]	41.4 [34.8, 48.7]	6.08 [4.66, 11.9]
外国人 nr-axSpA 患者	67		14.7 [10.4, 25.6]	36.8 [26.5, 51.4]	4.26 [1.48, 18.8]

中央値 [5 パーセントイル, 95 パーセントイル]

機構は、申請者の説明を了承し、日本人 nr-axSpA 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 (全て1日1回経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	M19-944 試験 Study 2	国際 共同	NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者	①156 ②158	① 本剤 15 mg ② 52 週まではプラセボ、 52 週以降は本剤 15 mg	有効性・安全性 【投与 14 週時における ASAS40 反応率】

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-1-2: M19-944 試験 Study 2 [2019 年 11 月～継続中 (2021 年 1 月データカットオフ、投与 52 週まで)])

NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者 (表 7) (目標例数 304 例 [各群 152 例]⁶⁾) を対象に、本剤の nr-axSpA 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、米国、ウクライナ等の 23 の国又は地域で実施された。また、生物製剤の使用経験のある被験者を 20～35% 組み入れることと設定された。

表7 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞
1. nr-axSpA と診断され、axSpA の 2009 年 ASAS 分類基準を満たすが、AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準の X 線基準を満たさない
2. MRI による仙腸関節炎の所見又は ULN 超の hsCRP 値により、axSpA と一致する活動性炎症の客観的徴候が認められる
3. BASDAI 総スコアが 4 以上、かつ、背部痛スコアが 4 以上
4. 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 が禁忌若しくは不耐容と医師により判断されている
5. (生物製剤の使用経験がある場合) 最大 1 種類の生物製剤 (TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬) を適切な用量で 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
6. 18 歳以上
＜主な除外基準＞
1. JAK 阻害薬の使用経験がある
2. 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

本試験は、2 期 (投与 52 週まで: 二重盲検期、投与 52～104 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⁷⁾された 314 例 (本剤群 156 例、プラセボ群 158 例) のうち、治験薬投与前に試験参加を中止したプラセボ群 1 例を除く全例に治療薬が 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、

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 17%、本剤群を 42% 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、304 例 (各群 152 例) が目標例数とされた。

⁷⁾ 主な選択基準 2 に規定されている炎症の客観的徴候に係る区分 (MRI 所見あり/hsCRP > ULN、MRI 所見あり/hsCRP ≤ ULN、MRI 所見なし/hsCRP > ULN) 及び生物製剤の使用経験の有無 (日本及び中国を除く) が層別因子とされた。

FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 14 週時までの中止例は、本剤群 7.1% (11/156 例)、プラセボ群 4.5% (7/157 例) に認められ、主な中止理由は有効性欠如 (本剤群 1.9% [3/156 例]、プラセボ群 1.9% [3/157 例])、有害事象 (本剤群 2.6% [4/156 例]、プラセボ群 1.3% [2/157 例]) 及び同意撤回 (本剤群 1.9% [3/156 例]、プラセボ群 0.6% [1/157 例]) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 11 例 (本剤群 4 例、プラセボ群 7 例) であり、投与 14 週時までに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-MI)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (156 例)	プラセボ群 (157 例)	本剤群 (4 例)	プラセボ群 (7 例)
投与 14 週時における ASAS40 反応率 ^{a)} (%)	44.9	22.5	25.0	14.3
プラセボ群との差 [95%CI]	22.2 [12.1, 32.3] ^{b)}		10.7 [-39.0, 60.4]	
p 値 ^{c)}	<0.0001		—	

a) COVID-19 に関連した欠測値の取扱いとして多重補完法を用いたため、反応が得られた被験者数は提示していない。

b) 炎症の客観的徴候に係る区分 (MRI 所見あり/hsCRP>ULN、MRI 所見あり/hsCRP≤ULN、MRI 所見なし/hsCRP>ULN) を層とした Mantel-Haenszel の方法。

c) 有意水準両側 5%、炎症の客観的徴候に係る区分 (MRI 所見あり/hsCRP>ULN、MRI 所見あり/hsCRP≤ULN、MRI 所見なし/hsCRP>ULN) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

二重盲検期における有害事象は、本剤群 68.6% (107/156 例)、プラセボ群 65.6% (103/157 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 3.8% (6/156 例 [COVID-19 肺炎、腎盂腎炎、足骨折、変形性関節症、尿管結石症、鼻茸各 1 例])、プラセボ群 3.8% (6/157 例 [白内障、膵炎、急性膵炎、腎症候性出血熱、大腿骨骨折、半月板損傷各 1 例]) に認められ、このうちプラセボ群に認められた膵炎については、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 3.8% (6/156 例)、プラセボ群 2.5% (4/157 例) に認められた。

副作用は、本剤群 28.2% (44/156 例)、プラセボ群 24.2% (38/157 例) に認められた。

表 9 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、二重盲検期)

事象名	本剤群 (156 例)	プラセボ群 (157 例)	事象名	本剤群 (156 例)	プラセボ群 (157 例)
COVID-19	19 (12.2)	21 (13.4)	帯状疱疹	5 (3.2)	1 (0.6)
上咽頭炎	12 (7.7)	8 (5.1)	体重増加	5 (3.2)	0
頭痛	10 (6.4)	6 (3.8)	口腔ヘルペス	4 (2.6)	5 (3.2)
上気道感染	7 (4.5)	8 (5.1)	発疹	4 (2.6)	4 (2.5)
高血圧	7 (4.5)	5 (3.2)	腹痛	4 (2.6)	1 (0.6)
好中球減少症	7 (4.5)	1 (0.6)	COVID-19 肺炎	4 (2.6)	0
尿路感染	6 (3.8)	5 (3.2)	背部痛	3 (1.9)	4 (2.5)
悪心	6 (3.8)	4 (2.5)	四肢痛	2 (1.3)	6 (3.8)
関節痛	5 (3.2)	5 (3.2)	不安	2 (1.3)	4 (2.5)
軸性脊椎関節炎	5 (3.2)	5 (3.2)	上腹部痛	1 (0.6)	4 (2.5)
下痢	5 (3.2)	4 (2.5)	挫傷	1 (0.6)	4 (2.5)
咽頭炎	5 (3.2)	3 (1.9)	うつ病	0	4 (2.5)

例数 (%)

二重盲検期における日本人部分集団での有害事象は、本剤群 75.0% (3/4 例 [膀胱炎 2 例、肝酵素上昇、好中球減少症、悪心、上咽頭炎、脂質異常症、緊張性頭痛、喘息、低血圧各 1 例])、プラセボ群 71.4% (5/7 例 [肝酵素上昇、白内障、口腔内潰瘍形成、口腔ヘルペス、外傷性潰瘍、背部痛、頸部痛、血尿、接触皮膚炎、湿疹、嵌入爪、高血圧各 1 例]) に認められた。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 14.3% (1/7 例 [白内障]) に認められたが、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、認められなかった。

副作用は、本剤群 25.0% (1/4 例)、プラセボ群 28.6% (2/7 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、nr-axSpA 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。

nr-axSpA 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 nr-axSpA 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) による仙腸関節の X 線基準への該当/非該当及び 2009 年の ASAS 分類基準 (Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83) に基づき実施されている。nr-axSpA 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、nr-axSpA 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いない (令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」、令和 4 年 5 月 23 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、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 nr-axSpA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えられた。

● M19-944 試験 Study 2 における対象患者について

本剤の投与対象は、生物製剤の適応となる nr-axSpA 患者が想定され、2016 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーションの治療アルゴリズム等に基づき、生物製剤の投与対象になると考えられる 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 nr-axSpA 患者が試験の対象患者とされた。また、nr-axSpA 患者における薬物療法の実情を考慮し、生物製剤で効果不十分な患者も一定程度組み入れる計画とされた。

● M19-944 試験 Study 2 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 反応率が設定された。

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 週時と設定された。

● M19-944 試験 Study 2 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、及び

AS と nr-axSpA は X 線基準への該当性を除き同一の疾患と考えられる（1 項参照）ことから、本剤でも RA と同じ用法・用量で nr-axSpA に対する有効性が期待できると考えられた。RA 患者を対象とした国内外の臨床試験及び AS 患者を対象とした M16-098 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 15 mg 1 日 1 回の用法・用量で RA 及び AS の治療に対するリスク・ベネフィットバランスは良好と考えられた（令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」、令和 4 年 5 月 23 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）ことから、M19-944 試験 Study 2 における本剤の用法・用量は 15 mg 1 日 1 回投与と設定された。

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 M19-944 試験 Study 2 の成績に基づき、nr-axSpA 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。

7.R.2 有効性について

申請者は、nr-axSpA 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。

nr-axSpA 患者を対象とした M19-944 試験 Study 2 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

nr-axSpA の臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の成績は表 10 のとおりであり、全体集団において、いずれの評価項目についても、投与 14 週時に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 52 週まで維持された。

表 10 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 (156例)	プラセボ群 (157例)	本剤群 (4例)	プラセボ群 (7例)	
ASAS40 反応率 ^{a)} (主解析: NRI-MI)	14 週 (※)	44.9	22.5	25.0	14.3	
	52 週	62.8	42.7	25.0	28.6	
ASAS40 反応率 (NRI)	14 週	44.9 (70/156)	22.3 (35/157)	25.0 (1/4)	14.3 (1/7)	
	52 週	62.8 (98/156)	42.7 (67/157)	25.0 (1/4)	28.6 (2/7)	
ASAS20 反応率 (NRI)	14 週	66.7 (104/156)	43.3 (68/157)	50.0 (2/4)	28.6 (2/7)	
	52 週	68.6 (107/156)	52.2 (82/157)	25.0 (1/4)	57.1 (4/7)	
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 (OC)	患者による 全般的評価	ベースライン	6.99±1.62 (156)	7.30±1.38 (157)	6.50±1.00 (4)	7.71±0.76 (7)
		14 週	-2.87±2.44 (143)	-1.95±2.21 (148)	-1.75±2.99 (4)	-1.71±1.80 (7)
		52 週	-4.63±2.17 (120)	-3.78±2.45 (108)	-5, -4 (2)	-3.00±1.16 (4)
	患者による 背部痛評価	ベースライン	7.23±1.55 (156)	7.29±1.39 (157)	6.75±1.89 (4)	7.71±0.76 (7)
		14 週	-2.97±2.40 (143)	-2.05±2.17 (148)	-1.50±2.65 (4)	-1.71±1.80 (7)
		52 週	-4.61±2.28 (120)	-3.99±2.50 (108)	-5, 1 (2)	-3.50±1.00 (4)
	身体機能評価 (BASFI)	ベースライン	5.89±2.08 (156)	5.99±2.14 (157)	3.78±2.67 (4)	5.54±2.41 (7)
		14 週	-2.63±2.26 (143)	-1.50±2.02 (148)	-0.30±1.63 (4)	-0.50±1.76 (7)
		52 週	-4.14±2.14 (120)	-3.11±2.38 (108)	-2.7, -1.7 (2)	-2.80±1.82 (4)
	脊椎の こわばり	ベースライン	6.60±1.83 (156)	6.68±1.67 (157)	4.63±1.49 (4)	5.21±2.45 (7)
		14 週	-3.13±2.60 (143)	-1.99±2.19 (148)	-0.88±4.46 (4)	-0.64±2.23 (7)
		52 週	-4.56±2.54 (120)	-3.79±2.54 (108)	-3, -6 (2)	-2.63±1.80 (4)
BASDAI のベース ラインからの変化量 (OC)	ベースライン	6.82±1.30 (156)	6.91±1.22 (157)	6.03±1.00 (4)	6.90±1.03 (7)	
	14 週	-2.93±2.23 (143)	-1.85±1.83 (148)	-1.78±2.47 (4)	-1.27±1.69 (7)	
	52 週	-4.45±2.11 (120)	-3.67±2.17 (108)	-4, -4 (2)	-2.18±1.76 (4)	
BASDAI50 反応率 (NRI)	14 週	42.3 (66/156)	21.7 (34/157)	50.0 (2/4)	28.6 (2/7)	
	52 週	55.8 (87/156)	40.1 (63/157)	50.0 (2/4)	14.3 (1/7)	
ASDAS-CRP のベース ラインからの変化量 (OC)	ベースライン	3.61±0.67 (156)	3.65±0.64 (157)	2.85±0.35 (4)	3.30±0.33 (7)	
	14 週	-1.39±1.04 (136)	-0.71±0.85 (143)	-0.57±1.10 (4)	-0.33±0.75 (7)	
	52 週	-2.01±1.03 (116)	-1.48±0.94 (103)	-1.50, -1.29 (2)	-0.96±0.59(4)	
ASDAS-CRP Inactive Disease (<1.3) 達成割合 (NRI)	14 週	14.1 (22/156)	5.1 (8/157)	0 (0/4)	0 (0/7)	
	52 週	32.7 (51/156)	10.8 (17/157)	0 (0/4)	0 (0/7)	
付着部炎スコア (MASES) の ベースラインからの変化量 (OC)	ベースライン	4.67±3.09 (125)	4.71±3.18 (125)	6.00±2.94 (4)	5.29±3.50 (7)	
	14 週	-2.32±2.88 (115)	-1.61±2.62 (120)	-0.25±2.87 (4)	-0.86±3.13 (7)	
	52 週	-3.34±2.80 (98)	-2.25±2.74 (89)	3, -4 (2)	-2.50±3.00 (4)	
CRP (mg/L) のベース ラインからの変化量 (OC)	ベースライン	9.93±16.17 (156)	8.75±12.91 (157)	0.78±1.07 (4)	1.90±1.75 (7)	
	14 週	-6.77±15.12 (136)	-1.09±12.39 (144)	-0.57±1.07 (4)	2.47±4.10 (7)	
	52 週	-8.59±18.03 (116)	-2.97±13.33 (107)	-2.18, 0.84 (2)	0.04±0.08 (4)	

反応率及び達成割合: %又は% (例数)、ベースラインからの変化量: 平均値±標準偏差 (例数) 又は個別値 (例数)

※: 主要評価項目

a) COVID-19 に関連した欠測値の取扱いとして多重補完法を用いたため、反応が得られた被験者数は提示していない。

● 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 11 のとおりであり、全体集団において、いずれの評価項目についても投与 14 週時に本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、その傾向は大部分の評価項目で投与 52 週まで維持された。

表 11 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	本剤群	プラセボ群
BASFI	ベースライン	5.89±2.08 (156)	5.99±2.14 (157)	3.78±2.67 (4)	5.54±2.41 (7)
	14 週	-2.63±2.26 (143)	-1.50±2.02 (148)	-0.30±1.63 (4)	-0.50±1.76 (7)
	52 週	-4.14±2.14 (120)	-3.11±2.38 (108)	-2.7, -1.7 (2)	-2.80±1.82 (4)
BASMI	ベースライン	2.98±1.42 (155)	3.10±1.27 (157)	4.06±1.52 (4)	4.06±0.79 (7)
	14 週	-0.28±0.63 (144)	-0.20±0.71 (148)	-1.33±0.92 (4)	-0.23±1.07 (7)
	52 週	-0.47±0.68 (122)	-0.55±0.85 (109)	-1.10, -0.93 (2)	-0.54±1.71 (4)
ASQoL	ベースライン	11.9±4.41 (154)	11.9±4.53 (155)	8.25±3.30 (4)	10.1±4.63 (7)
	14 週	-5.44±4.99 (142)	-3.11±4.35 (147)	-2.00±3.16 (4)	-0.71±2.75 (7)
	52 週	-8.01±5.00 (119)	-6.39±5.64 (108)	-3, -5 (2)	-3.00±4.32 (4)
ASAS 健康指標	ベースライン	9.44±3.58 (153)	9.52±3.66 (155)	5.88±2.91 (4)	7.16±4.14 (7)
	14 週	-3.24±3.91 (141)	-1.43±3.29 (147)	-0.30±2.15 (4)	1.76±2.26 (7)
	52 週	-4.75±4.23 (120)	-4.15±4.62 (107)	-2.13, -2.13 (2)	-2.33±5.71 (4)

平均値±標準偏差 (例数) 又は個別値 (例数)

- 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、並びに AS への進展抑制効果について

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 12 のとおりであり、全体集団において、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た。

表 12 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 (仙腸関節)				
ベースライン	4.39±8.79 (140)	3.49±7.60 (148)	5.25±6.55 (4)	6.79±8.50 (7)
投与 14 週時	1.90±3.57 (140)	3.37±7.62 (148)	5.63±7.61 (4)	4.43±5.50 (7)
ベースラインからの変化量	-2.50±7.34 (140)	-0.12±3.52 (148)	0.38±1.11 (4)	-2.36±5.63 (7)
MRI SPARCC スコア (脊椎)				
ベースライン	2.64±6.82 (136)	1.45±3.74 (146)	1.13±1.44 (4)	2.29±3.58 (7)
投与 14 週時	1.69±5.02 (136)	1.93±6.20 (146)	0.00±0.00 (4)	8.57±17.22 (7)
ベースラインからの変化量	-0.95±4.41 (136)	0.48±4.15 (146)	-1.13±1.44 (4)	6.29±15.64 (7)

平均値±標準偏差 (例数)

体軸関節の構造的損傷の進行及び nr-axSpA から AS への進展は緩徐であるため、現時点で M19-944 試験 Study 2 の成績から、本剤投与によるこれらに対する抑制効果を結論づけることは困難であった。

nr-axSpA において X 線画像所見上の明らかな構造変化を有する仙腸関節炎へ進行するリスク因子として仙腸関節部での MRI 画像所見上の炎症性変化が同定され (Expert Rev Clin Immunol 2018; 14: 525-33)、ASDAS-CRP は脊椎の構造的損傷の進行と関連すること (Ann Rheum Dis 2014; 73: 1455-61、Ann Rheum Dis 2016; 75: 2114-8) が知られている。M19-944 試験 Study 2 では、前述の指標について、プラセボと比較して本剤投与による改善傾向が認められている (表 10、表 12 参照) ことを踏まえると、本剤投与により nr-axSpA 患者における体軸関節の構造的損傷の進行抑制及び AS への進展抑制効果が期待できると考えられる。なお、現在も実施中の M19-944 試験 Study 2 では、投与 104 週時⁸⁾に MRI 及び X 線検査を実施し、本剤長期投与時の仙腸関節及び脊椎の炎症及び構造的損傷の進行抑制効果の検討が予定されている。

⁸⁾ プラセボ群は 52 週以降本剤投与

● 日本人における有効性について

M19-944 試験 Study 2 に組み入れられた日本人 nr-axSpA 患者は限られており、結果解釈に限界はあるものの、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）。また、主な有効性評価項目の成績（表 10、表 11 及び表 12）について、いくつかの評価項目で全体集団と日本人部分集団の成績に異なる点はあるものの、日本人部分集団においても概ね本剤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、日本人 nr-axSpA 患者に対する本剤の有効性は示されたと考えている。なお、M19-944 試験 Study 2 の全体集団と日本人部分集団の背景因子のうち「HLA-B27 陽性例の割合」、「スクリーニング時の hsCRP 値」、「nr-axSpA の症状の持続期間」及び「性別」に異なる傾向が認められたが⁹⁾、全体集団におけるこれらの背景因子別の投与 14 週時の ASAS40 反応率は表 13 のとおりであり、背景因子の違いによらず、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 13 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)

背景因子		本剤群	プラセボ群
HLA-B27	陽性	55.6 (50/90)	28.0 (26/93)
	陰性	30.2 (19/63)	12.7 (8/63)
スクリーニング時の hsCRP 値	ULN 超	46.3 (57/123)	20.6 (26/126)
	ULN 以下	39.4 (13/33)	29.0 (9/31)
nr-axSpA の症状の 持続期間	5 年未満	53.4 (31/58)	21.1 (12/57)
	5 年以上 10 年未満	40.0 (16/40)	23.4 (11/47)
	10 年以上	38.6 (22/57)	23.1 (12/52)
性別	男性	62.7 (42/67)	23.8 (15/63)
	女性	31.5 (28/89)	21.3 (20/94)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者を対象とした M19-944 試験 Study 2 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 nr-axSpA に対する有効性は示されていると判断した。また、日本人 nr-axSpA 患者の検討例数は限られており、結果解釈には限界があるものの、主要評価項目も含め、多くの有効性評価項目で全体集団と日本人部分集団で概ね同様の傾向が示されていることから、日本人 nr-axSpA 患者においても本剤の有効性は期待できると判断した。

症状の進行速度を考慮すると、体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果及び AS への進展抑制効果を限られた期間で実施される臨床試験において結論を得ることは困難であることは理解できる。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及び AS への進展抑制効果について、一定の効果は期待できるとの申請者の説明も理解できる。しかしながら、体軸関節の構造変化の防止は axSpA 治療の最終目標の一つであり、axSpA 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を踏まえると、体軸関節の構造的損傷に対する効果及び AS への進展抑制効果も含めた本剤長期投与時の有効性について、継続中の M19-944 試験 Study 2 において今

⁹⁾ HLA-B27 陽性例の割合（全体集団：59.2% [183/309 例]、日本人部分集団：0% [0/11 例]）、スクリーニング時の hsCRP 値（全体集団：12.1±20.0 mg/L、日本人部分集団：1.73±1.46 mg/L）、nr-axSpA の症状の持続期間（全体集団：9.10±7.98 年、日本人部分集団：15.7±8.9 年）、性別（男性の割合、全体集団：41.5% [130/313 例]、日本人部分集団：18.2% [2/11 例]）

後得られる情報¹⁰⁾から、本剤の当該抑制効果について引き続き検討し、得られた情報及び検討結果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、nr-axSpA 患者における本剤の安全性について、NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者を対象とした M19-944 試験 Study 2 (7.1.1 項参照)、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 14、注目すべき有害事象の発現状況は表 15 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、nr-axSpA 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、nr-axSpA 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、M19-944 試験 Study 2 における日本人部分集団の安全性の概要は表 14、注目すべき有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、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ず、日本人 nr-axSpA 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本剤の既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、nr-axSpA 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られる。

¹⁰⁾ M19-944 試験は、本申請承認後、製造販売後臨床試験に切り替えて引き続き実施することが計画されている。

表 14 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 投与群/投与例	nr-axSpA (M19-944 試験 Study 2)		AS	RA	PsA	AD	
	二重盲検期 (投与 52 週まで)	全試験期間 ^{a)}	2 試験併合 ^{b)}	9 試験併合 ^{c)}	2 試験併合 ^{d)}	4 試験併合 ^{e)}	
	15 mg	プラセボ	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	
全体集団							
例数	156	157	286	596	2,883	907	1,372
総曝露期間 (人・年)	140.0	143.6	273.5	506.4	3,421.6	1,247.2	1,407.0
全有害事象	107 (68.6) 166.5	103 (65.6) 155.5	178 (62.2) 141.8	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	6 (3.8) 4.4	6 (3.8) 4.3	19 (6.6) 7.2	34 (5.7) 7.0	334 (11.6) 10.3	86 (9.5) 7.2	70 (5.1) 5.1
死亡	0	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	6 (3.8) 4.3	4 (2.5) 2.8	12 (4.2) 4.4	15 (2.5) 3.0	211 (7.3) 6.2	63 (6.9) 5.1	58 (4.2) 4.1
副作用	44 (28.2) 40.0	38 (24.2) 33.0	61 (21.3) 28.0	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	4	7	10	24	126	23	177
総曝露期間 (人・年)	4.0	6.5	9.0	25.3	213.6	35.2	225.5
全有害事象	3 (75.0) 148.1	5 (71.4) 170.4	7 (70.0) 178.8	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	1 (14.3) 16.4	2 (20.0) 23.5	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	0
中止に至った有害事象	0	0	2 (20.0) 22.8	0	11 (8.7) 5.2	1 (4.3) 2.8	7 (4.0) 3.1
副作用	1 (25.0) 32.7	2 (28.6) 42.6	3 (30.0) 41.2	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) 2021 年 12 月データカットオフ

b) M16-098 試験及び M19-944 試験 Study 1

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

d) M15-572 及び M15-554 試験

e) M16-045、M16-047、M18-891 及び M17-377 試験

f) プラセボからの切替え例を含む

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 15 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	nr-axSpA (M19-944 試験 Study 2)			AS	RA	Psa	AD
	二重盲検期 (投与 52 週まで)		全試験期間 ^{a)}	2 試験併合 ^{b)}	9 試験併合 ^{c)}	2 試験併合 ^{d)}	4 試験併合 ^{e)}
投与群/投与例	15 mg	プラセボ	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}
例数	156	157	286	596	2,883	907	1,372
総曝露期間 (人・年)	140.0	143.6	273.5	506.4	3,421.6	1,247.2	1,407.0
感染症	68 (43.6) 71.2	60 (38.2) 59.1	124 (43.4) 68.7	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	2 (1.3) 1.4	1 (0.6) 0.7	3 (1.0) 1.1	13 (2.2) 2.6	98 (3.4) 2.9	27 (3.0) 2.2	30 (2.2) 2.2
肺炎	5 (3.2) 3.7	2 (1.3) 1.4	10 (3.5) 3.8	24 (4.0) 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	0	1 (<0.1) <0.1
活動性/潜在結核	0	0	4 (1.4) 1.5	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	0	0	0	1 (0.2) 0.2	26 (0.9) 0.8	11 (1.2) 0.9	28 (2.0) 2.0
敗血症	0	0	0	0	5 (0.2) 0.1	2 (0.2) 0.2	0
帯状疱疹	5 (3.2) 3.7	1 (0.6) 0.7	5 (1.7) 1.9	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	8 (5.1) 5.9	6 (3.8) 4.3	11 (3.8) 4.2	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	0	1 (<0.1) <0.1	1 (<0.1) <0.1	0
悪性腫瘍	0	1 (0.6) 0.7	2 (0.7) 0.7	2 (0.3) 0.4	37 (1.3) 1.1	17 (1.9) 1.4	6 (0.4) 0.4
NMSC	0	1 (0.6) 0.7	1 (0.3) 0.4	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	0	1 (0.3) 0.4	1 (0.2) 0.2	28 (1.0) 0.8	9 (1.0) 0.7	2 (0.1) 0.1
リンパ腫	1 (0.6) 0.7	0	1 (0.3) 0.4	1 (0.2) 0.2	1 (<0.1) <0.1	2 (0.2) 0.2	0
消化管穿孔	0	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	0	2 (<0.1) <0.1	1 (0.1) <0.1	0
脂質異常症	9 (5.8) 6.6	3 (1.9) 2.1	13 (4.5) 4.9	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	2 (1.3) 1.4	3 (1.0) 1.1	1 (0.2) 0.2	53 (1.8) 1.6	5 (0.6) 0.4	3 (0.2) 0.2
MACE	0	0	1 (0.3) 0.4	0	16 (0.6) 0.5	4 (0.4) 0.3	3 (0.2) 0.2
静脈血栓塞栓症	0	2 (1.3) 1.4	2 (0.7) 0.7	1 (0.2) 0.2	17 (0.6) 0.5	4 (0.4) 0.3	2 (0.1) 0.1
貧血	1 (0.6) 0.7	0	3 (1.0) 1.1	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 (0.6) 0.7	0	1 (0.3) 0.4	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	8 (5.1) 5.9	1 (0.6) 0.7	9 (3.1) 3.4	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	0	13 (0.5) 0.4	2 (0.2) 0.2	0
リンパ球数減少	0	0	0	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	0	1 (<0.1) <0.1	0	1 (<0.1) <0.1
血中 CPK 増加	0	0	0	23 (3.9) 4.8	160 (5.5) 4.9	84 (9.3) 7.3	80 (5.8) 6.0
肝機能障害	6 (3.8) 4.4	7 (4.5) 5.1	11 (3.8) 4.1	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	0	13 (0.5) 0.4	3 (0.3) 0.2	1 (<0.1) <0.1
過敏症	8 (5.1) 5.8	9 (5.7) 6.5	9 (3.1) 3.4	20 (3.4) 4.1	159 (5.5) 4.8	53 (5.8) 4.4	239 (17.4) 19.0
重篤な過敏症	0	0	0	0	5 (0.2) 0.1	3 (0.3) 0.2	8 (0.6) 0.6
さ瘡	2 (1.3) 1.4	0	2 (0.7) 0.7	8 (1.3) 1.6	22 (0.8) 0.6	10 (1.1) 0.8	179 (13.0) 14.3
うつ病	3 (1.9) 2.2	5 (3.2) 3.6	3 (1.0) 1.1	2 (0.3) 0.4	37 (1.3) 1.1	16 (1.8) 1.3	21 (1.5) 1.5

対象疾患 併合データ・試験期間	nr-axSpA (M19-944 試験 Study 2)			AS	RA	PsA	AD
	二重盲検期 (投与 52 週まで)		全試験期間 ^{a)}	2 試験併合 ^{b)}	9 試験併合 ^{c)}	2 試験併合 ^{d)}	4 試験併合 ^{e)}
投与群/投与例	15 mg	プラセボ	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}	15 mg ^{f)}
自殺又は自傷行為	0	0	0	0	39 (1.4) 1.1	16 (1.8) 1.3	4 (0.3) 0.3
炎症性腸疾患	0	0	1 (0.3) 0.4	1 (0.2) 0.2	7 (0.2) 0.2	3 (0.3) 0.2	1 (<0.1) <0.1
クローン病	0	0	0	1 (0.2) 0.2	0	1 (0.1) <0.1	0
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.3) 0.4	0	0	0	1 (<0.1) <0.1
ぶどう膜炎	2 (1.3) 1.4	3 (1.9) 2.1	2 (0.7) 0.7	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^{g)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、脚注は表 14 参照

表 16 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	nr-axSpA (M19-944 試験 Study 2)		
	二重盲検期 (投与 52 週まで)		全試験期間 ^{a)}
投与群/投与例	15 mg	プラセボ	15 mg ^{f)}
例数	4	7	10
総曝露期間 (人・年)	4.0	6.5	9.0
感染症	2 (50.0) 67.8	1 (14.3) 17.8	4 (40.0) 61.1
ウイルス再活性化	0	1 (14.3) 17.8	0
脂質異常症	1 (25.0) 29.9	0	1 (10.0) 12.5
心血管系事象	0	0	1 (10.0) 11.3
MACE	0	0	1 (10.0) 11.3
好中球数減少	1 (25.0) 27.7	0	1 (10.0) 12.1
肝機能障害	1 (25.0) 27.7	1 (14.3) 15.8	1 (10.0) 11.9
過敏症	0	2 (28.6) 38.3	1 (10.0) 12.1

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、脚注は表 14 参照

感染症のうち重篤な感染症、肺炎、ニューモシスチス肺炎、活動性/潜在結核、日和見感染症、敗血症及び帯状疱疹、ウイルス再活性化のうち B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、リンパ腫、消化管穿孔、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症、貧血、ヘモグロビン値減少、血小板数減少、リンパ球数減少、横紋筋融解症、ミオパチー、血中 CPK 増加、腎機能障害、過敏症のうち重篤な過敏症、ざ瘡、うつ病、自殺又は自傷行為、炎症性腸疾患並びにぶどう膜炎の発現は認められなかった。

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、現時点で既承認の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 nr-axSpA 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、nr-axSpA においても既知の副作用の発現に十分留意するとともに、本剤についての十分な知識と nr-axSpA 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の既承認効能・効果で実施されている安全対策を実施することが適当と判断した。また、M19-944 試験 Study 2 における日本人 nr-axSpA 患者の検討例数は限られており、日本人 nr-axSpA 患者を対象とした製造販売後の調査等が必要と考えるものの、nr-axSpA と AS との類似性を考慮し、実施中の AS 患者対象の特定使用成績調査 (令和 4 年 5 月 23 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照) に、nr-axSpA 患者も登録可能となるよう計画を変更し、nr-axSpA 及び AS の使用実態下における本剤投与時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

申請者が実施した M19-944 試験 Study 2 では、nr-axSpA 患者における薬物療法の実情に合わせ、csDMARDs や OCS の併用が可能とされ、また、生物製剤による治療歴を有する患者が一定数組み入れられた。これらの薬剤の併用又は治療歴の有無別の部分集団解析結果は表 17 及び表 18 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。

表 17 併用薬又は治療歴の有無別の投与 14 週時における有効性の成績 (M19-944 試験 Study 2、FAS)

		ASAS40 反応率 (NRI)		BASDAI の ベースラインからの変化量 (OC)		ASDAS-CRP の ベースラインからの変化量 (OC)	
		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	46.7 (57/122)	22.6 (26/115)	-3.07±2.11 (113)	-1.84±1.87 (106)	-1.43±1.07 (108)	-0.70±0.87 (102)
	無	38.2 (13/34)	21.4 (9/42)	-2.41±2.60 (30)	-1.86±1.73 (42)	-1.20±0.95 (28)	-0.76±0.82 (41)
csDMARDs の併用	有	51.2 (21/41)	21.6 (11/51)	-3.53±1.91 (40)	-1.70±1.82 (49)	-1.71±1.09 (40)	-0.66±0.98 (49)
	無	42.6 (49/115)	22.6 (24/106)	-2.70±2.31 (103)	-1.92±1.84 (99)	-1.25±1.00 (96)	-0.74±0.78 (94)
OCS の併用	有	50.0 (9/18)	0 (0/18)	-3.78±2.75 (17)	-0.79±1.51 (17)	-1.89±1.38 (17)	-0.29±0.53 (16)
	無	44.2 (61/138)	25.2 (35/139)	-2.82±2.14 (126)	-1.99±1.83 (131)	-1.31±0.97 (119)	-0.77±0.87 (127)
生物製剤 の治療歴	有	32.7 (16/49)	24.1 (13/54)	-2.25±2.04 (47)	-2.03±1.88 (52)	-0.97±0.74 (44)	-0.70±0.85 (50)
	無	50.5 (54/107)	21.4 (22/103)	-3.26±2.25 (96)	-1.75±1.80 (96)	-1.58±1.11 (92)	-0.72±0.86 (93)

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

表 18 併用薬又は治療歴の有無別の有害事象の発現状況 (M19-944 試験 Study 2、投与 14 週時まで、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	50.0 (61/122)	53.9 (62/115)	1.6 (2/122)	1.7 (2/115)	27.0 (33/122)	26.1 (30/115)
	無	41.2 (14/34)	23.8 (10/42)	5.9 (2/34)	0 (0/42)	8.8 (3/34)	14.3 (6/42)
csDMARDs の併用	有	51.2 (21/41)	51.0 (26/51)	2.4 (1/41)	0 (0/51)	19.5 (8/41)	21.6 (11/51)
	無	47.0 (54/115)	43.4 (46/106)	2.6 (3/115)	1.9 (2/106)	24.3 (28/115)	23.6 (25/106)
OCS の併用	有	61.1 (11/18)	44.4 (8/18)	0 (0/18)	5.6 (1/18)	38.9 (7/18)	11.1 (2/18)
	無	46.4 (64/138)	46.0 (64/139)	2.9 (4/138)	0.7 (1/139)	21.0 (29/138)	24.5 (34/139)
生物製剤 の治療歴	有	46.9 (23/49)	37.0 (20/54)	0 (0/49)	1.9 (1/54)	16.3 (8/49)	14.8 (8/54)
	無	48.6 (52/107)	50.5 (52/103)	3.7 (4/107)	1.0 (1/103)	26.2 (28/107)	27.2 (28/103)

% (例数)

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 (7.R.2 項) 及び安全性プロファイル (7.R.3 項) や、表 17 及び表 18 の結果を踏まえると、本剤は、nr-axSpA 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 nr-axSpA 患者に対する治療選択肢の一つとして投与される薬剤になるものと想定される。

本剤の投与対象に関する注意喚起として、nr-axSpA 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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与する」旨を添付文書に記載することが適切である。さらに、既承認の他疾患に対する使用時と同様、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、最近発表された 2022 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーション (Ann Rheum Dis 2022, doi: 10.1136/ard-2022-223296) では、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) に加えて、JAK 阻害薬による治療を考慮する旨が記載されている。本邦における nr-axSpA 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、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、関係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、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」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、M19-944 試験 Study 2 で設定された用法・用量により本剤の nr-axSpA 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、現在実施中の M19-944 試験 Study 2 を治験から製造販売後臨床試験に切り替え、引き続き実施することを計画している。

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 nr-axSpA 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、nr-axSpA 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 nr-axSpA 患者の検討例数は限られていることから、M19-944 試験 Study 2 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するとともに、AS 患者を対象として実施中の特定使用成績調査（令和 4 年 5 月 23 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）に nr-axSpA 患者も登録可能となるよう計画の変更を行って nr-axSpA 患者に対する使用実態下における本剤投与時の安全性について情報収集し、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）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 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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える。また、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤投与時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
ASAS 健康指標	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	axSpA 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 axSpA 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	axSpA の疾患活動性を評価する指標で、6つの設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) $BASDAI = 0.2 \times (\text{①} + \text{②} + \text{③} + \text{④} + 0.5 \times [\text{⑤} + \text{⑥}])$ 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 axSpA 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	axSpA 患者における脊椎・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、内頰間距離、頸椎旋回) 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)

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 12 月 21 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 4 年 3 月 14 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るとともに、臨床試験における観察期間及び日本人例数は限られていることから、製造販売後において、引き続き安全性情報を収集することは重要との意見が出された。

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、専門協議における議論等を踏まえ、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 19 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、並びに表 20 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た。

以上より、機構は、AS 患者を対象として実施中の特定使用成績調査に nr-axSpA 患者も登録可能となるよう計画の変更を行い (表 21 参照)、nr-axSpA 患者に対する使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報を積極的に収集し、収集された情報を、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

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

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<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		

（変更なし）

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

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（潰瘍性大腸炎） 特定使用成績調査〔長期調査〕（RA） 特定使用成績調査（AS及びnr-axSpA） 特定使用成績調査〔12歳以上18歳未満、長期調査〕（AD） 特定使用成績調査〔長期調査〕（潰瘍性大腸炎） 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)} 製造販売後臨床試験（AS及びnr-axSpA）^{c)} 製造販売後臨床試験（潰瘍性大腸炎）^{d)} 	<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（潰瘍性大腸炎） 医療関係者向け資材（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

c) AS及びnr-axSpA患者を対象とした臨床試験（M19-944試験）をnr-axSpAに係る承認取得後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施

d) 潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験（M14-533試験）を承認取得後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施

（下線部：今回追加）

表 21 特定使用成績調査（AS及びnr-axSpA）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患者及びnr-axSpA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又はnr-axSpAに対する前治療歴 本剤の投与状況 AS又はnr-axSpAに対する併用薬剤 有害事象 有効性評価

（下線部：今回追加）

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、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。

[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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

アトピー性皮膚炎

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

（申請時より点線部追加¹¹⁾）

[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、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、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。

潰瘍性大腸炎

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

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

（申請時より点線部追加¹¹⁾）

[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

¹¹⁾ 点線部は、令和4年5月26日及び令和4年9月26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。

[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
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	—
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	—
HLA-B27	Human leukocyte antigen-B27	ヒト白血球抗原-B27
hsCRP	High-sensitivity CRP	高感度 CRP
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MASES	Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score	マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRI-MI	Non-responder imputation incorporating multiple imputation	—
NRS	Numerical rating scale	数値化格付けスケール

略語	英語	日本語
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
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）
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
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V _c /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
国内診療手引き	－	脊椎関節炎診療の手引き 2020 日本脊椎関節炎学会編
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

※生物製剤の一般名については、（遺伝子組換え）を省略して記載した。