

## 審査報告書

令和6年8月13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] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 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5年11月15日  
[剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg 又は 30.7 mg（ウパダシチニブとして 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg）を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品（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、12歳以上の小児アトピー性皮膚炎に対する本剤 30 mg 1日1回投与の有効性は示され、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]

#### ①②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~~

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）

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

#### ③ 既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

（本申請に係る変更なし、二重下線部及び二重取消線部は令和6年2月13日付けで変更）

[用法及び用量]

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

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

潰瘍性大腸炎

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

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

クローン病

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

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

③ アトピー性皮膚炎

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

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

潰瘍性大腸炎

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

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

#### クローン病

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

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

(下線部追加、取消線部削除、二重下線部及び二重取消線部は令和 6 年 2 月 13 日付けで変更)

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和6年7月3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] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 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5年11月15日  
[剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg 又は 30.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg) を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

## ①②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)

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

## ③ 既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

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

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

## ①②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15mgを1日1回経口投与する。

#### アトピー性皮膚炎

通常、成人及び12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mg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30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mg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45mg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15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

#### クローン病

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

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

### ③ アトピー性皮膚炎

通常、成人及び12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mg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30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mg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45mg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15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

#### クローン病

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

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

(下線部追加、取消線部削除)

[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 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
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 .....	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 .....	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	18
10. その他 .....	19

[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、同錠 30 mg」（本剤）の有効成分であるウパダシチニブ水和物は、米国 AbbVie 社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬であり、本邦では、2020 年 1 月に関節リウマチに係る効能・効果で承認されて以降、2021 年 8 月にアトピー性皮膚炎（AD）に係る効能・効果が追加承認されたほか、現在までに、乾癬性関節炎<sup>1)</sup>、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及びクローン病に係る効能・効果が追加承認されている。

AD に係る効能追加申請（先の申請）に当たっては、主要な試験成績における 12 歳以上の小児に対する 30 mg 1 日 1 回（QD）投与時の安全性情報の蓄積状況及び有害事象の発現傾向を踏まえ、12 歳以上の小児に対しては 15 mg QD 投与の用法・用量のみ申請され、承認審査を踏まえ成人及び 12 歳以上の小児 AD に対する通常用法・用量を 15 mg QD 投与とし、成人 AD のみ 30 mg QD 投与も可能とする用法・用量で承認されている（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）。今般、12 歳以上の小児 AD 患者に対する 30 mg QD 投与時の安全性等に係る追加の試験成績が得られたとして、12 歳以上の小児 AD に対する本剤 30 mg QD 投与の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本剤は 2024 年 6 月時点で、本邦を含め 80 の国又は地域で AD に係る効能・効果で承認されており、12 歳以上の小児 AD に対する 30 mg QD 投与の用法・用量は、米国及び中国で承認されている。

## 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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」並びに「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時及び先の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。

---

<sup>1)</sup> 効能追加承認時及び本申請時の効能・効果は「関節症性乾癬」であったが、「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付け医薬業審発 1222 第 5 号・医薬安発 1222 第 2 号）に基づき、令和 6 年 2 月に「乾癬性関節炎」に変更された。

## 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主な評価資料として、表 1 に示す 3 試験の成績が提出された。

M16-045 試験及び M16-047 試験は、成人及び 12 歳以上の小児 AD 患者対象の主試験と 12 歳以上の小児 AD 患者対象の青少年副試験<sup>2)</sup>から成り、いずれの試験も全例が投与 76 週に到達時をカットオフ時点とした青少年併合集団（主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団）の成績が提出された。また、成人及び 12 歳以上の小児 AD 患者対象の M17-377 試験から成人及び 12 歳以上の小児 AD 患者の試験終了（投与 160 週）までの成績が提出された。

なお、今回提出された臨床試験成績に関して、先の審査では、以下の成績が提出され評価済みであり（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）、7.1.1～7.1.3 項には、本申請に係る内容を記載している。

- ・ M16-045 試験及び M16-047 試験：全例が投与 52 週に到達した時点でカットオフされた主試験の成績
- ・ M17-377 試験：全例が投与 52 週に到達した時点でカットオフされた成績

表 1 有効性及び安全性に関する主な評価資料

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
Ⅲ	M16-045 試験 (青少年併合集団) (単独)	国際 共同	TCS 若しくは TCI で効果不十分、全身療法の治療歴がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者	①63 ②58 ③58	①本剤 15 mg QD 投与 ②本剤 30 mg QD 投与 ③プラセボ QD 投与 <sup>a)</sup>	有効性 安全性
	M16-047 試験 (青少年併合集団) (TCS 併用)	国際 共同	TCS 若しくは TCI で効果不十分又は全身療法の治療歴がある AD 患者	①60 ②60 ③63	①本剤 15 mg QD 投与 ②本剤 30 mg QD 投与 ③プラセボ QD 投与 <sup>a)</sup>	有効性 安全性
	M17-377 試験 (TCS 併用)	国内	TCS 若しくは TCI で効果不十分又は全身療法の治療歴がある AD 患者	①91 ②91 ③90	①本剤 15 mg QD 投与 ②本剤 30 mg QD 投与 ③プラセボ QD 投与 <sup>a)</sup>	安全性

a) 投与 16 週以降、本剤 15 mg 又は 30 mg を QD 投与

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 国際共同試験（単独投与試験、青少年併合集団、CTD 5.3.5.1-1：M16-045 試験〔2018 年■月～継続中（20■年■月データカットオフ<sup>3)</sup>）〕

TCS 若しくは TCI で効果不十分、AD に対する全身療法の治療歴がある、又は安全性上の理由から外用療法が推奨されない AD 患者（表 2）（12 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者の目標例数 180 例<sup>4)</sup>〔各群 60 例〕）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、カナダ等の 20<sup>5)</sup>の国又は地域で実施された。

<sup>2)</sup> 12 歳以上 18 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性を更に検討するため、主試験と同一デザインで事前規定された試験

<sup>3)</sup> 全例が投与 76 週に到達した時点

<sup>4)</sup> 主試験と青少年副試験の 12 歳以上 18 歳未満の被験者の合計例数が 180 例になるよう、主試験の目標例数到達後に、12 歳以上 18 歳未満の AD 患者が青少年副試験に組み入れられた。

<sup>5)</sup> 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者が組み入れられた国又は地域数

表 2 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hanifin &amp; Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断され、3 年以上前に発症している</li> <li>2. TCS 若しくは TCI で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴を有する旨の 6 カ月以内の記録がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない</li> <li>3. EASI スコア 16 以上</li> <li>4. vIGA-AD スコア 3 以上</li> <li>5. 病変が体表面積の 10% 以上</li> <li>6. 無作為化直前 7 日間におけるそう痒 NRS スコアの平均値が 4 以上</li> <li>7. 12 歳以上 75 歳以下。ただし、12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40 kg 以上</li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ベースライン前 4 週間に全身治療を必要とした又は AD 病変の評価を妨げる活動性の皮膚疾患又は皮膚感染症を有する</li> <li>2. JAK 阻害薬又はデュピルマブ（遺伝子組換え）の治療歴がある</li> <li>3. ベースライン前、以下に規定する期間に、以下の治療を行っている <ul style="list-style-type: none"> <li>・ コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、PDE4 阻害薬、IFN-<math>\gamma</math>、MMF 等の全身療法：4 週間</li> <li>・ 生物製剤：5 半減期又は 12 週間のいずれか長い方</li> <li>・ 光線療法、レーザー治療等の AD 病変の評価を妨げる治療：4 週間</li> <li>・ 保湿外用薬を除く TCS、TCI、局所 PDE4 阻害薬等の局所治療：7 日間</li> </ul> </li> </ol>
--

本試験の主試験及び青少年副試験の投与期は 2 期（二重盲検期：投与 16 週まで、継続投与期：投与 16 週以降 260 週まで）から構成され、用法・用量は、二重盲検期では本剤 15 mg 若しくは 30 mg 又はプラセボを、継続投与期では、二重盲検期に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤を、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は、再無作為化の後に本剤 15 mg 又は 30 mg を QD 投与することとされた。ベースラインの 7 日以上前から投与 16 週時まで保湿外用薬が 1 日 2 回併用され、投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合<sup>6)</sup>は救済治療<sup>7)</sup>が許容された。また、投与 16 週以降は医師の判断で AD に対する外用療法の追加が可能とされたが、当該外用療法は救済治療とはみなされず、AD に対する全身療法の追加のみを救済治療として取り扱うこととされた。

以下、主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団である青少年併合集団の成績を記載する。

無作為化された 12 歳以上 18 歳未満の被験者 179 例（本剤 15 mg 群 63 例、本剤 30 mg 群 58 例、プラセボ群 58 例）全例が ITT\_A 集団とされ、ITT\_A 集団が有効性解析対象集団とされた。このうち、投与 16 週までに試験を中止し、プラセボ群から本剤群に再無作為化されなかった 4 例<sup>8)</sup>を除く 175 例（本剤 15 mg 投与例 91 例、本剤 30 mg 投与例 84 例）に本剤が 1 回以上投与され、全ウパダシチニブ投与集団とされ安全性の解析が行われた。二重盲検期の試験中止はプラセボ群 6.9%（4/58 例）に認められ、中止理由は、同意撤回 3.4%（2/58 例）、有害事象 1.7%（1/58 例）、追跡不能 1.7%（1/58 例）であった。また、継続投与期の試験中止は、本剤 15 mg 投与例 27.5%（25/91 例）、本剤 30 mg 投与例 14.3%（12/84 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤 15 mg 投与例 15.4%〔14/91 例〕、本剤 30 mg 投与例 10.7%〔9/84 例〕）、追跡不能（本剤 15 mg 投与例 6.6%〔6/91 例〕、本剤 30 mg 投与例 1.2%〔1/84 例〕）であった。

ITT\_A 集団のうち、日本人部分集団は 4 例（本剤 15 mg 群 1 例、本剤 30 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）であり、全例に本剤が 1 回以上投与され、全ウパダシチニブ投与集団（本剤 15 mg 投与例 2 例、本剤 30 mg 投与例 2 例）に含まれた。試験期間を通じて、試験中止例は認められなかった。

<sup>6)</sup> 医師により救済治療が必要と判断され、かつ次の基準を満たす場合とされた。投与 4 週以降～24 週まで：2 回の連続する規定来院時に EASI スコアがベースラインから 50% 以上減少しなかった、投与 24 週以降：来院時に EASI スコアがベースラインから 50% 以上減少しなかった。

<sup>7)</sup> 外用療法より開始することとされ、7 日以上外用療法を実施しても効果不十分な場合には、全身療法の実施が許容された。

<sup>8)</sup> 治験薬としてプラセボのみ投与され、本剤が投与されなかった 4 例中 1 例に、薬物過敏症の有害事象が認められた。

有効性について、投与 16 週時の vIGA-AD (0/1)達成率及び EASI-75 達成率（定義は 10 項参照）が co-primary endpoint とされ、ITT\_A 集団及び日本人部分集団におけるプラセボ群と本剤 15 mg 群及び本剤 30 mg 群との対比較の結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 投与 16 週時の vIGA-AD (0/1)達成率及び EASI-75 達成率 (ITT\_A 集団、NRI-C<sup>®</sup>)

		本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群	プラセボ群
全体集団	vIGA-AD (0/1)達成率	46.0 (29/63)	70.7 (41/58)	6.9 (4/58)
	プラセボ群との差 [95%CI] <sup>b)</sup>	39.3 [25.6, 53.0]	63.4 [50.5, 76.4]	
	EASI-75 達成率	74.6 (47/63)	84.5 (49/58)	12.1 (7/58)
	プラセボ群との差 [95%CI] <sup>b)</sup>	62.5 [49.0, 76.1]	72.3 [59.8, 84.8]	
日本人部分集団	vIGA-AD (0/1)達成率	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)
	EASI-75 達成率	100 (1/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)

% (例数)

- a) 以下の例外を規定したノンレスポonder補完法。なお、救済治療開始以降はノンレスポonderとされた。  
 ・規定した来院日の前後でいずれもレスポonderと判定されていた場合、当該来院日はレスポonderとみなす。  
 ・COVID-19に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。  
 b) ベースラインの vIGA-AD スコア (3/4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

安全性について、全ウパダシチニブ投与集団におけるデータカットオフ日までの有害事象は、本剤 15 mg 投与例 78.0% (71/91 例)、本剤 30 mg 投与例 90.5% (76/84 例) に認められ、主な事象は表 4 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 15 mg 投与例 7.7% (7/91 例〔自殺念慮、アトピー性皮膚炎、顎の骨折、髄芽腫、血中 CPK 増加、膿痂疹、皮膚播種性帯状疱疹各 1 例〕)、本剤 30 mg 投与例 7.1% (6/84 例〔腎盂腎炎、ブドウ球菌性敗血症／骨髄炎、肺炎、虫垂炎、横紋筋融解症、全身性強直性間代性発作各 1 例〕) に認められ、本剤 15 mg 投与例 4 例 (自殺念慮、血中 CPK 増加、膿痂疹、皮膚播種性帯状疱疹各 1 例)、本剤 30 mg 投与例 5 例 (腎盂腎炎、ブドウ球菌性敗血症、肺炎、横紋筋融解症、全身性強直性間代性発作各 1 例) 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 15 mg 投与例 5.5% (5/91 例)、本剤 30 mg 投与例 4.8% (4/84 例) に認められた。

副作用は、本剤 15 mg 投与例 44.0% (40/91 例)、本剤 30 mg 投与例 59.5% (50/84 例) に認められた。

表 4 いずれかの用量で 3.0%以上に認められた有害事象 (データカットオフ日まで、全ウパダシチニブ投与集団)

事象名	本剤 15 mg 投与例 (91 例)	本剤 30 mg 投与例 (84 例)	事象名	本剤 15 mg 投与例 (91 例)	本剤 30 mg 投与例 (84 例)
上気道感染	14 (15.4)	19 (22.6)	悪心	3 (3.3)	2 (2.4)
ざ瘡	13 (14.3)	29 (34.5)	ALT 増加	3 (3.3)	1 (1.2)
COVID-19	12 (13.2)	11 (13.1)	リンパ節症	3 (3.3)	1 (1.2)
血中 CPK 増加	11 (12.1)	13 (15.5)	ヘルペス性状湿疹	3 (3.3)	0
アトピー性皮膚炎	10 (11.0)	6 (7.1)	帯状疱疹	2 (2.2)	9 (10.7)
咳嗽	10 (11.0)	3 (3.6)	下痢	2 (2.2)	5 (6.0)
上咽頭炎	9 (9.9)	8 (9.5)	口腔ヘルペス	2 (2.2)	5 (6.0)
頭痛	8 (8.8)	7 (8.3)	体重増加	2 (2.2)	5 (6.0)
膿痂疹	7 (7.7)	5 (6.0)	無症候性 COVID-19	2 (2.2)	3 (3.6)
発熱	6 (6.6)	4 (4.8)	気管支炎	2 (2.2)	3 (3.6)
蕁麻疹	6 (6.6)	1 (1.2)	嘔吐	2 (2.2)	3 (3.6)
湿疹	4 (4.4)	2 (2.4)	好中球減少症	1 (1.1)	4 (4.8)
注意欠如・多動性障害	4 (4.4)	0	血中コレステロール増加	1 (1.1)	3 (3.6)
接触皮膚炎	3 (3.3)	4 (4.8)	麦粒腫	1 (1.1)	3 (3.6)
咽頭炎	3 (3.3)	4 (4.8)	インフルエンザ	1 (1.1)	3 (3.6)
尿路感染	3 (3.3)	4 (4.8)	上腹部痛	1 (1.1)	3 (3.6)
単純ヘルペス	3 (3.3)	3 (3.6)	結膜炎	0	3 (3.6)
うつ病	3 (3.3)	2 (2.4)	耳感染	0	3 (3.6)
爪囲炎	3 (3.3)	2 (2.4)	毛包炎	0	3 (3.6)
不安	3 (3.3)	2 (2.4)	例数 (%)		

データカットオフ日までの日本人被験者における有害事象は、本剤 15 mg 投与例 100% (2/2 例)、本剤 30 mg 投与例 100% (2/2 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 (本剤 30 mg 投与例 2 例)、アトピー性皮膚炎 (本剤 15 mg 投与例 1 例、本剤 30 mg 投与例 1 例) であった。

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 30 mg 投与例 100% (2/2 例) に認められた。

### 7.1.2 国際共同試験 (TCS 併用試験、青少年併合集団、CTD 5.3.5.1-2 : M16-047 試験 [2018 年 8 月～継続中 (2020 年 1 月データカットオフ<sup>3)</sup>])

TCS 若しくは TCI で効果不十分、又は AD に対する全身療法の治療歴がある AD 患者 (表 5) (12 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者の目標例数 180 例<sup>4)</sup> [各群 60 例]) を対象に、TCS 併用下における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、米国、カナダ、ハンガリー等の 17<sup>5)</sup> の国又は地域で実施された。

表 5 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hanifin &amp; Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断され、3 年以上前に発症している</li> <li>2. TCS 若しくは TCI で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴を有する旨の 6 カ月以内の記録がある</li> <li>3. EASI スコア 16 以上</li> <li>4. vIGA-AD スコア 3 以上</li> <li>5. 病変が体表面積の 10% 以上</li> <li>6. 無作為化直前 7 日間におけるそう痒 NRS スコアの平均値が 4 以上</li> <li>7. 12 歳以上 75 歳以下。ただし、12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40 kg 以上</li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ベースラインに、medium potency (日本の分類ではストロングクラス程度に相当) 以上の TCS を安全に併用できない部位 (皮膚萎縮部位、顔面、鼠径部、間擦部等) の AD 病変の面積を 30% 以上有する</li> <li>2. ベースライン前 4 週間に全身治療を必要とした又は AD 病変の評価を妨げる活動性の皮膚疾患又は皮膚感染症を有する</li> <li>3. JAK 阻害薬又はデュピルマブ (遺伝子組換え) の治療歴がある</li> <li>4. ベースライン前、以下に規定する期間に、以下の治療を行っている <ul style="list-style-type: none"> <li>・ コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、PDE4 阻害薬、IFN-<math>\gamma</math>、MMF 等の全身療法 : 4 週間</li> <li>・ 生物製剤 : 5 半減期又は 12 週間のいずれか長い方</li> <li>・ 光線療法、レーザー治療等の AD 病変の評価を妨げる治療 : 4 週間</li> <li>・ 保湿外用薬を除く TCS、TCI、局所 PDE4 阻害薬等の局所治療 : 7 日間</li> </ul> </li> </ol>
--

本試験の主試験及び青少年副試験の投与期は 2 期 (二重盲検期 : 投与 16 週まで、継続投与期 : 投与 16 週以降 260 週まで) から構成され、用法・用量は、二重盲検期では本剤 15 mg 若しくは 30 mg 又はプラセボを、継続投与期では、二重盲検期に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤を、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は、再無作為化の後に本剤 15 mg 又は 30 mg を QD 投与することとされた。ベースラインの 7 日以上前から投与 52 週時まで保湿外用薬が 1 日 2 回併用され、ベースラインから TCS 治療を開始し、病勢が収束した場合は治療中止された<sup>9)</sup>。投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合<sup>6)</sup>は救済治療<sup>10)</sup>が許容された。また、投与 52 週以降は医師の判断で AD に対する外用療法の追加が可能とされたが、当該外用療法は救済治療とはみなされず、AD に対する全身療法の追加のみ

<sup>9)</sup> 皮膚炎の活動性が高い部位に Medium potency (日本の分類ではストロングクラス程度に相当) の TCS を 1 日 1 回使用し、皮疹が消失若しくはほぼ消失した場合又は 3 週間経過した場合、Low potency (日本の分類ではミディアムクラス程度に相当) の TCS へ切り換えて 1 日 1 回 7 日間使用し、その後 TCS を中止することとされた。皮膚の薄い部位 (顔面、頸部、間擦部及び鼠径部) 又は Medium potency の TCS が安全でないと考えられる部位 (皮膚萎縮部位等) には Medium potency の TCS の代わりに Low potency の TCS 又は TCI を使用することとされ、漸減した上で中止することとされた。

<sup>10)</sup> High potency 若しくは Very high potency (日本の分類ではベリーストロングクラス～ストロングクラス程度に相当) の TCS 又はその他の AD に対する外用薬より開始することとされ、7 日以上外用療法を実施しても効果不十分な場合には、全身療法の実施が許容された。

を救済治療として取り扱うこととされた。

以下、主試験の12歳以上18歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団である青少年併合集団の成績を記載する。

無作為化された12歳以上18歳未満の被験者183例（本剤15mg群60例、本剤30mg群60例、プラセボ群63例）全例がITT\_A集団とされ、ITT\_A集団が有効性解析対象集団とされた。このうち、投与16週までに試験を中止し、プラセボ群から本剤群に再無作為化されなかった4例<sup>1)</sup>を除く179例（本剤15mg投与例89例、本剤30mg投与例90例）に、本剤が1回以上投与され、全ウパダシチニブ投与集団とされ安全性の解析が行われた。二重盲検期の試験中止は、本剤15mg群3.3%（2/60例）、プラセボ群6.3%（4/63例）に認められ、中止理由は、追跡不能（本剤15mg群1.7%〔1/60例〕、プラセボ群3.2%〔2/63例〕）、有害事象（本剤15mg群1.7%〔1/60例〕）、同意撤回（プラセボ群3.2%〔2/63例〕）であった。また、継続投与期の試験中止は、本剤15mg投与例23.6%（21/89例）、本剤30mg群25.6%（23/90例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤15mg投与例5.6%〔5/89例〕、本剤30mg投与例8.9%〔8/90例〕）、追跡不能（本剤15mg投与例4.5%〔4/89例〕、本剤30mg投与例3.3%〔3/90例〕）であった。

なお、本邦も本試験に参加し、成人AD患者の症例登録はみられたものの、小児AD患者については、症例登録には至らなかった。

有効性について、投与16週時のvIGA-AD(0/1)達成率及びEASI-75達成率（定義は10項参照）がco-primary endpointとされ、ITT\_A集団におけるプラセボ群と本剤15mg群及び本剤30mg群との対比較の結果は、表6のとおりであった。

表6 投与16週時のvIGA-AD(0/1)達成率及びEASI-75達成率（ITT\_A集団、NRI-C<sup>9)</sup>）

	本剤15mg群	本剤30mg群	プラセボ群
vIGA-AD(0/1)達成率	38.3(23/60)	67.4(40/60)	11.2(7/63)
プラセボ群との差[95%CI] <sup>b)</sup>	26.3[12.1, 40.4]	55.4[41.4, 69.5]	
EASI-75達成率	63.3(38/60)	84.3(51/60)	30.3(19/63)
プラセボ群との差[95%CI] <sup>b)</sup>	32.7[16.3, 49.0]	53.1[38.8, 67.4]	

%（例数）

- a) 以下の例外を規定したノンレスポナー補完法。なお、救済治療開始以降はノンレスポナーとされた。  
 ・規定した来院日の前後でいずれもレスポナーと判定されていた場合、当該来院日はレスポナーとみなす。  
 ・COVID-19に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。
- b) ベースラインのvIGA-ADスコア（3/4）を層別因子としたMantel-Haenszel法

安全性について、全ウパダシチニブ投与集団におけるデータカットオフ日までの有害事象は、本剤15mg投与例94.4%（84/89例）、本剤30mg投与例86.7%（78/90例）に認められ、主な事象は表7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15mg投与例7.9%（7/89例）〔コクサッキー性湿疹、緑内障、靭帯断裂／関節不安定、マイコプラズマ性肺炎／大うつ病、細菌感染／膿痂疹／アトピー性皮膚炎、単純ヘルペス、バルトネラ症／爪囲炎各1例〕、本剤30mg投与例4.4%（4/90例）〔アナフィラキシー反応、ヘルペス性状湿疹、感染性湿疹、人工流産各1例〕に認められ、本剤15mg投与例5例（コクサッキー性湿疹、緑内障、マイコプラズマ性肺炎、単純ヘルペス、バルトネラ症各1例）、本剤30mg投与例3例（アナフィラキシー反応、ヘルペス性状湿疹、感染性湿疹各1例）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>1)</sup> 治験薬としてプラセボのみ投与され、本剤が投与されなかった4例中1例に、アトピー性皮膚炎の有害事象が認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤 15 mg 投与例 7.9% (7/89 例)、本剤 30 mg 投与例 4.4% (4/90 例) に認められた。

副作用は、本剤 15 mg 投与例 44.9% (40/89 例)、本剤 30 mg 投与例 54.4% (49/90 例) に認められた。

表 7 いずれかの用量で 3.0%以上認められた有害事象 (データカットオフ日まで、全ウパダシチニブ投与集団)

事象名	本剤 15 mg 投与例 (89 例)	本剤 30 mg 投与例 (90 例)	事象名	本剤 15 mg 投与例 (89 例)	本剤 30 mg 投与例 (90 例)
ざ瘡	23 (25.8)	28 (31.1)	鼻漏	3 (3.4)	2 (2.2)
COVID-19	13 (14.6)	11 (12.2)	ヘルペス性状湿疹	3 (3.4)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	12 (13.5)	4 (4.4)	ALT 増加	3 (3.4)	1 (1.1)
上咽頭炎	11 (12.4)	13 (14.4)	AST 増加	3 (3.4)	1 (1.1)
頭痛	10 (11.2)	9 (10.0)	血中尿酸増加	3 (3.4)	0
咳嗽	9 (10.1)	4 (4.4)	不規則月経	3 (3.4)	0
単純ヘルペス	8 (9.0)	3 (3.3)	湿疹	3 (3.4)	0
上気道感染	7 (7.9)	9 (10.0)	下痢	2 (2.2)	5 (5.6)
膿疱疹	6 (6.7)	5 (5.6)	ブドウ球菌皮膚感染	2 (2.2)	5 (5.6)
カタル	5 (5.6)	6 (6.7)	好中球数減少	2 (2.2)	5 (5.6)
血中 CPK 増加	4 (4.5)	16 (17.8)	好中球減少症	2 (2.2)	4 (4.4)
嘔吐	4 (4.5)	7 (7.8)	伝染性軟属腫	2 (2.2)	4 (4.4)
腹痛	4 (4.5)	6 (6.7)	咽頭炎	2 (2.2)	4 (4.4)
悪心	4 (4.5)	4 (4.4)	白血球減少症	2 (2.2)	3 (3.3)
耳感染	4 (4.5)	1 (1.1)	上腹部痛	2 (2.2)	3 (3.3)
尿中蛋白陽性	4 (4.5)	1 (1.1)	インフルエンザ様疾患	2 (2.2)	3 (3.3)
喘息	4 (4.5)	1 (1.1)	胃腸炎	2 (2.2)	3 (3.3)
口腔咽頭痛	4 (4.5)	1 (1.1)	白血球数減少	1 (1.1)	6 (6.7)
そう痒症	4 (4.5)	1 (1.1)	ウイルス性上気道感染	1 (1.1)	4 (4.4)
貧血	4 (4.5)	0	膿疱性ざ瘡	1 (1.1)	3 (3.3)
発熱	3 (3.4)	7 (7.8)	帯状疱疹	1 (1.1)	3 (3.3)
尿路感染	3 (3.4)	6 (6.7)	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.1)	3 (3.3)
リンパ節症	3 (3.4)	3 (3.3)	扁桃炎	0	5 (5.6)
結膜炎	3 (3.4)	2 (2.2)	体重増加	0	4 (4.4)
毛包炎	3 (3.4)	2 (2.2)	例数 (%)		

### 7.1.3 国内長期投与試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-3 : M17-377 試験 [2018 年 10 月~2022 年 8 月])

TCS 若しくは TCI で効果不十分、又は AD に対する全身療法の治療歴がある日本人 AD 患者 (表 8) (目標例数 264 例 [各群 88 例]) を対象に、TCS 併用下における本剤の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実施された。

表 8 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hanifin &amp; Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断され、3 年以上前に発症している</li> <li>TCS 若しくは TCI で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴を有する旨の 6 カ月以内の記録がある</li> <li>EASI スコア 16 以上</li> <li>vIGA-AD スコア 3 以上</li> <li>病変が体表面積の 10%以上</li> <li>無作為化直前 7 日間におけるそう痒 NRS スコアの平均値が 4 以上</li> <li>12 歳以上 75 歳以下。ただし、12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40 kg 以上</li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに、medium potency (日本の分類ではストロングクラス程度に相当) 以上の TCS を安全に併用できない部位 (皮膚委縮部位、顔面、鼠径部、間擦部等) の AD 病変の面積を 30%以上有する</li> <li>ベースライン前 4 週間に全身治療を必要とした又は AD 病変の評価を妨げる活動性の皮膚疾患又は皮膚感染症を有する</li> <li>JAK 阻害薬又はデュピルマブ (遺伝子組換え) の投与歴がある</li> <li>ベースライン前、以下に規定する期間に以下の治療を行っている</li> <li>コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、PDE4 阻害薬、IFN-<math>\gamma</math>、MMF 等の全身療法 : 4 週間</li> <li>生物製剤 : 5 半減期又は 12 週間のいずれか長い方</li> <li>光線療法、レーザー治療等の AD 病変の評価を妨げる治療 : 4 週間</li> <li>保湿外用薬を除く TCS、TCI、局所 PDE4 阻害薬等の局所治療 : 7 日間</li> </ol>
--

本試験の投与期は2期（二重盲検期：投与16週まで、継続投与期：投与16週以降160週まで）構成であり、本申請にて提出された継続投与期の用法・用量は、二重盲検期<sup>12)</sup>に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤15mg又は30mgを、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は、再無作為化の後に本剤15mg又は30mgをQD投与することとされた。ベースラインからTCS治療を開始し、病勢が収束した場合は治療中止された<sup>9)</sup>。投与4週以降に症状の改善が不十分な場合<sup>9)</sup>は救済治療<sup>10)</sup>が許容された。また、投与16週以降は医師の判断でADに対する外用療法の追加が可能とされたが、当該外用療法は救済治療とはみなされず、ADに対する全身療法の追加のみを救済治療として取り扱うこととされた。

以下、12歳以上18歳未満の小児部分集団に係る成績を記載する。

無作為化された12歳以上18歳未満の被験者29例のうち、投与16週時までに試験中止となりプラセボ群から本剤群に再無作為化されなかった1例<sup>13)</sup>を除く28例（本剤15mg投与例14例、本剤30mg投与群14例）に、本剤が1回以上投与され、全ウパダシチニブ投与集団とされ安全性の解析が行われた。

小児部分集団において、継続投与期の試験中止は、本剤15mg投与例14.3%（2/14例）、本剤30mg投与例35.7%（5/14例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤15mg投与例14.3%〔2/14例〕、本剤30mg投与例21.4%〔3/14例〕）であった。

安全性について、全ウパダシチニブ投与集団における全期間の有害事象は、本剤15mg投与例92.9%（13/14例）、本剤30mg投与例92.9%（13/14例）に認められ、主な有害事象は表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15mg投与例21.4%（3/14例、過敏性腸症候群、虫垂炎、脳振盪各1例）、本剤30mg投与例7.1%（1/14例、半月板損傷）に認められ、このうち本剤15mg投与例1例（虫垂炎）については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤15mg投与例7.1%（1/14例）、本剤30mg投与例7.1%（1/14例）に認められた。

副作用は、本剤15mg投与例57.1%（8/14例）、本剤30mg投与例50.0%（7/14例）に認められた。

表9 いずれかの用量で2例以上に認められた有害事象（12歳以上18歳未満の被験者、全ウパダシチニブ投与集団）

事象名	本剤15mg 投与例(14例)	本剤30mg 投与例(14例)	事象名	本剤15mg 投与例(14例)	本剤30mg 投与例(14例)
ざ瘡	6(42.9)	7(50.0)	胃腸炎	2(14.3)	0
上咽頭炎	4(28.6)	7(50.0)	膿痂疹	2(14.3)	0
上気道感染	3(21.4)	1(7.1)	ALT増加	2(14.3)	0
貧血	3(21.4)	0	頭痛	1(7.1)	4(28.6)
発熱	2(14.3)	3(21.4)	アトピー性皮膚炎	1(7.1)	3(21.4)
倦怠感	2(14.3)	2(14.3)	咽頭炎	1(7.1)	2(14.3)
インフルエンザ	2(14.3)	2(14.3)	喘息	1(7.1)	2(14.3)
皮膚乳頭腫	2(14.3)	2(14.3)	帯状疱疹	0	3(21.4)
外耳炎	2(14.3)	1(7.1)	腸炎	0	2(14.3)
血中CPK増加	2(14.3)	1(7.1)	ワクチン接種部位疼痛	0	2(14.3)
肝機能異常	2(14.3)	0	例数(%)		

<sup>12)</sup> 二重盲検期では本剤15mg若しくは30mg又はプラセボがQD投与された。

<sup>13)</sup> 治験薬としてプラセボのみ投与され、本剤が投与されなかった1例に、光線過敏性反応及び上咽頭炎の有害事象が認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

申請者は、12歳以上の小児AD患者に対する本剤30mg QD投与に係る開発方針について、以下のよう  
に説明している。

先の申請においては、国際共同第Ⅲ相試験（M16-045試験及びM16-047試験）の主試験及び国内長期  
投与試験（M17-377試験）の成人及び小児の被験者全例が投与52週に到達した時点までの成績が得られ  
ており、M16-045試験及びM16-047試験それぞれの全集団において、本剤15mg及び30mgのプラセボ  
に対する優越性が検証された。2用量の比較に関しては主要評価項目を含む複数の評価項目で15mg群  
と比較して30mg群で得られた有効性の結果が高いとの傾向が示され、M17-377試験でも同様の結果が  
得られていた。また、当該3試験において、12歳以上の小児AD患者に本剤15mg及び30mgをQD投  
与した際の有効性及び安全性のプロファイルは、成人AD患者と同様の傾向であった。しかしながら、  
以下の点を考慮し、12歳以上の小児患者に対する本剤30mg QD投与は申請用法・用量とせず、M16-045  
試験及びM16-047試験の追加成績等が得られ追加の安全性情報が蓄積した時点で12歳以上の小児AD  
患者における本剤30mg QD投与のベネフィット・リスクバランスを再検討することとしていた。

- ・一部の有害事象<sup>14)</sup>では用量依存的な発現傾向が認められていたこと。
- ・本剤15mg QD投与と比較し本剤30mg QD投与の安全性データの蓄積が十分でない可能性があった  
こと。
- ・小児患者<sup>15)</sup>は本剤の新たな投与対象であったこと。

今般、当該追加成績等が得られたことから、12歳以上の小児AD患者に対する本剤30mg QD投与の  
有効性、安全性等を再検討し、12歳以上の小児ADに対する本剤30mg QD投与に関するベネフィット・  
リスクバランスが許容可能と考えられたことから、用量追加に係る申請を行うこととした。

機構は、先の審査において、日本人の成人及び12歳以上の小児AD患者に対する本剤30mg QD投与  
の有効性は期待できると判断していることから（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）、本審査では主に12歳以上の小児AD患者における本剤30mg QD投与の安全性につ  
いて検討することとし、有効性に関しては先の審査時と異なる結果が得られていないかを確認すること  
とした。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明している。

M16-045試験及びM16-047試験の青少年副試験に組み入れられた患者を含む12歳以上の小児AD患  
者における投与16週時のvIGA-AD (0/1)達成率及びEASI-75達成率は表3及び表6のとおりであった。  
また、投与76週までの主な有効性評価項目の結果は表10のとおりであり、投与期間を通じて本剤の有  
効性は維持され、15mg群に比べ30mg群で概ね高い傾向であった。また、例数が限られているため結  
果の解釈に注意が必要であるものの、日本人小児部分集団の成績は表11のとおりであり、日本人小児に  
特有の傾向は認められず、先の申請時と同様に、12歳以上の日本人小児AD患者においても本剤30mg  
の有効性は示されていると考えられる。

<sup>14)</sup> 帯状疱疹、貧血、ヘモグロビン値減少、好中球数減少、血中CPK上昇、ざ瘡及び皮膚ウイルス感染症（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）

<sup>15)</sup> 先の申請時に承認されていた関節リウマチ及び関節症性乾癬に小児の用法・用量は設定されていない。

表 10 主な有効性評価項目の成績 (M16-045 試験及び M16-047 試験、ITT\_A 集団、NRI-C<sup>9)</sup>)

有効性 評価項目	評価時点	M16-045 試験 (単独投与試験)				M16-047 試験 (TCS 併用試験)			
		15 mg	30 mg	プラセボ →15 mg	プラセボ →30 mg	15 mg	30 mg	プラセボ →15 mg	プラセボ →30 mg
vIGA-AD (0/1) 達成率	8 週時	54.0 (34/63)	62.1 (36/58)	6.9 (4/58)		43.8 (26/60)	46.7 (28/60)	14.3 (9/63)	
	16 週時 (※)	46.0 (29/63)	70.7 (41/58)	6.9 (4/58)		38.3 (23/60)	67.4 (40/60)	11.2 (7/63)	
	32 週時	40.5 (26/63)	61.4 (36/58)	82.9 (12/15)	87.5 (14/16)	46.7 (28/60)	58.3 (35/60)	54.2 (13/24)	66.7 (16/24)
	52 週時	47.6 (30/63)	69.7 (40/58)	73.3 (11/15)	60.8 (10/16)	38.3 (23/60)	55.0 (33/60)	62.5 (15/24)	58.3 (14/24)
	76 週時	44.4 (28/63)	73.3 (43/58)	80.0 (12/15)	68.8 (11/16)	41.7 (25/60)	51.7 (31/60)	50.0 (12/24)	66.7 (16/24)
EASI-75 達成率	8 週時	73.0 (46/63)	86.2 (50/58)	10.3 (6/58)		59.9 (36/60)	83.3 (50/60)	22.2 (14/63)	
	16 週時 (※)	74.6 (47/63)	84.5 (49/58)	12.1 (7/58)		63.3 (38/60)	84.3 (51/60)	30.3 (19/63)	
	32 週時	69.8 (44/63)	79.3 (46/58)	80.9 (12/15)	87.5 (14/16)	56.7 (34/60)	83.3 (50/60)	79.0 (19/24)	91.7 (22/24)
	52 週時	65.1 (41/63)	86.2 (50/58)	80.0 (12/15)	74.8 (12/16)	60.0 (36/60)	78.3 (47/60)	83.3 (20/24)	83.3 (20/24)
	76 週時	60.3 (38/63)	86.0 (50/58)	80.0 (12/15)	68.8 (11/16)	63.3 (38/60)	68.3 (41/60)	66.7 (16/24)	75.0 (18/24)

% (例数)、※: 主要評価項目

a) 以下の例外を規定したノンレスポonder補完法。なお、救済治療開始以降はすべての評価においてノンレスポonderとされ、プラセボ群で投与 16 週までに救済治療を受けた被験者は、投与 16 週以降の解析には含めないこととされた。

- ・規定した来院日の前後でいずれもレスポonderと判定されていた場合、当該来院日はレスポonderとみなす。
- ・COVID-19 に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

表 11 主な有効性評価項目の成績 (M16-045 試験日本人小児部分集団及び M17-377 試験小児部分集団、NRI-C<sup>9)</sup>)

有効性 評価項目	評価時点	M16-045 試験 (単独投与試験)				M17-377 試験 (TCS 併用試験)			
		15 mg	30 mg	プラセボ →15 mg	プラセボ →30 mg	15 mg	30 mg	プラセボ →15 mg	プラセボ →30 mg
vIGA-AD (0/1) 達成率	8 週時	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)		40.0 (4/10)	30.0 (3/10)	11.1 (1/9)	
	16 週時 (※)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)		70.0 (7/10)	50.0 (5/10)	11.1 (1/9)	
	32 週時	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)			60.0 (6/10)	30.0 (3/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
	52 週時	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)			40.0 (4/10)	30.0 (3/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
	76 週時	100.0 (1/1)	100.0 (2/2)			70.0 (7/10)	30.0 (3/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
	112 週時					50.0 (5/10)	20.0 (2/10)	0.0 (0/2)	33.3 (1/3)
EASI-75 達成率	8 週時	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)		50.0 (5/10)	80.0 (8/10)	11.1 (1/9)	
	16 週時 (※)	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)		70.0 (7/10)	90.0 (9/10)	22.2 (2/9)	
	32 週時	100.0 (1/1)	0.0 (0/2)			70.0 (7/10)	80.0 (8/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
	52 週時	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)			70.0 (7/10)	70.0 (7/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
	76 週時	100.0 (1/1)	100.0 (2/2)			70.0 (7/10)	70.0 (7/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
	112 週時					60.0 (6/10)	70.0 (7/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
160 週時					60.0 (6/10)	60.0 (6/10)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)	

% (例数)、※: M16-045 試験における主要評価項目

a) 以下の例外を規定したノンレスポonder補完法。なお、救済治療開始以降はすべての評価においてノンレスポonderとされ、プラセボ群で投与 16 週までに救済治療を受けた被験者は、投与 16 週以降の解析には含めないこととされた。

- ・規定した来院日の前後でいずれもレスポonderと判定されていた場合、当該来院日はレスポonderとみなす。
- ・COVID-19 に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

機構は、本剤の有効性について、先の審査時と異なる結果は得られておらず、日本人小児 AD 患者に対して本剤 30 mg QD 投与の有効性は期待できるとの判断は変わらないと考える。

### 7.R.3 安全性並びに製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、以下のように説明している。

12 歳以上の小児 AD 患者に対する本剤 30 mg QD 投与の安全性について、国内外のプラセボ対照試験 5 試験 (M16-048 試験<sup>16)</sup>、M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験、M18-891 試験<sup>17)</sup>) を併合した安全性成績 (プラセボ対照試験併合データ)、及び国内外の第Ⅲ相試験 4 試験 (M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験、M18-891 試験) を併合した長期安全性成績 (長期試験併合データ) に基づき検討を行った。

<sup>16)</sup> 成人 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅱb 相試験

<sup>17)</sup> M16-045 試験と同様のデザインの海外第Ⅲ相試験であり、主試験と青少年副試験から成る。

各併合集団における安全性の概要は表 12 のとおりであり、いずれの併合集団においても、本剤 15 mg 投与例に比べて、本剤 30 mg 投与例の有害事象の発現率は高かったが、当該傾向は小児と成人で同様であり、本剤 30 mg 投与例における有害事象等の発現率も小児と成人で同程度であった。

各併合集団における注目すべき有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、先の審査時に用量依存的な発現が認められていた事象<sup>14)</sup>のうち帯状疱疹、皮膚ウイルス感染症、好中球数減少、血中 CPK 上昇及びび瘡の発現率は、小児においても、本剤 15 mg 投与例より本剤 30 mg 投与例で高い傾向が認められたが、当該傾向は成人と同様であった。また、成人において用量依存的な発現傾向が示されている貧血及びヘモグロビン値減少は、小児では特段の用量依存的な発現傾向はみられなかった。なお、小児では、横紋筋融解症又はミオパチー及び自殺又は自傷行為が本剤投与例のみに認められ、成人患者と比較し発現率が高く、一部の事象は因果関係が否定されなかったものの、いずれの症例も既往歴等の影響が考えられ、本剤の関与を強く疑う症例ではなかった。

例数が限られているため結果の解釈には注意が必要であるものの、日本人部分集団における安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 12 及び表 14 とおりであり、本剤 30 mg QD 投与時においても全体集団と概ね同様の傾向であった。

表 12 AD 患者における本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

患者集団	小児 (12 歳以上 18 歳未満)						成人 (18 歳以上)					
	プラセボ対照試験併合データ			長期試験併合データ <sup>a)</sup>			プラセボ対照試験併合データ			長期試験併合データ <sup>b)</sup>		
投与群	15 mg	30 mg	プラセボ	15 mg	30 mg	全本剤投与例	15 mg	30 mg	プラセボ	15 mg	30 mg	全本剤投与例
全体集団												
例数	191	190	189	278	279	557	866	873	868	1,192	1,203	2,395
総曝露期間 (人・年)	58.0	58.3	55.7	532.4	555.6	1,088.0	260.8	262.8	246.3	1,587.7	1,631.8	3,219.5
有害事象	119 (62.3) 358.5	130 (68.4) 401.2	93 (49.2) 259.9	235 (84.5) 152.8	243 (87.1) 177.3	478 (85.8) 164.4	547 (63.2) 384.5	607 (69.5) 477.0	516 (59.4) 356.4	932 (78.2) 172.5	1,011 (84.0) 227.8	1,943 (81.1) 197.4
重篤な有害事象	4 (2.1) 6.9	0	4 (2.1) 7.3	27 (9.7) 5.3	18 (6.5) 3.3	45 (8.1) 4.3	17 (2.0) 6.6	21 (2.4) 8.1	24 (2.8) 9.9	77 (6.5) 5.0	92 (7.6) 5.8	169 (7.1) 5.4
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.0
中止に至った有害事象	3 (1.6) 5.2	2 (1.1) 3.4	4 (2.1) 7.2	18 (6.5) 3.4	17 (6.1) 3.1	35 (6.3) 3.2	18 (2.1) 6.9	23 (2.6) 8.8	29 (3.3) 11.8	55 (4.6) 3.5	75 (6.2) 4.6	130 (5.4) 4.1
副作用	50 (26.2) 104.6	58 (30.5) 122.8	22 (11.6) 43.0	114 (41.0) 32.7	149 (53.4) 46.6	263 (47.2) 39.4	274 (31.6) 133.7	360 (41.2) 193.1	191 (22.0) 91.0	523 (43.9) 49.3	635 (52.8) 67.3	1,158 (48.4) 57.8
日本人部分集団												
例数	11	12	10	16	16	32	114	115	114	161	165	326
総曝露期間 (人・年)	3.4	3.7	3.1	42.9	39.6	82.5	34.5	34.3	32.8	397.5	404.2	801.8
有害事象	9 (81.8) 428.6	10 (83.3) 601.7	6 (60.0) 314.9	15 (93.8) 129.5	15 (93.8) 300.7	30 (93.8) 181.0	63 (55.3) 276.4	69 (60.0) 360.3	51 (44.7) 211.2	147 (91.3) 136.6	149 (90.3) 176.4	296 (90.8) 154.1
重篤な有害事象	0	0	0	3 (18.8) 7.9	1 (6.3) 2.6	4 (12.5) 5.2	1 (0.9) 2.9	2 (1.7) 5.9	3 (2.6) 9.2	16 (9.9) 4.2	14 (8.5) 3.6	30 (9.2) 3.9
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	1 (6.3) 2.3	1 (6.3) 2.5	2 (6.3) 2.4	2 (1.8) 5.8	2 (1.7) 5.8	6 (5.3) 18.3	10 (6.2) 2.5	9 (5.5) 2.2	19 (5.8) 2.4
副作用	2 (18.2) 65.5	2 (16.7) 60.9	1 (10.0) 35.2	8 (50.0) 28.9	9 (56.3) 33.3	17 (53.1) 31.1	17 (14.9) 55.0	35 (30.4) 127.3	14 (12.3) 46.0	84 (52.2) 31.1	90 (54.5) 37.9	174 (53.4) 34.3

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

a) M16-045 試験、M16-047 試験及び M18-891 試験のデータカットオフ日は、試験継続中の全例が投与 76 週に到達した日であり、それぞれ 20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日である。また、M17-377 試験は試験終了 (2022 年 8 月 19 日) までの成績が用いられた。

b) M16-045 試験、M16-047 試験及び M18-891 試験のデータカットオフ日は、試験継続中の全例が投与 52 週に到達した日であり、それぞれ 20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日である。また、M17-377 試験は試験終了 (2022 年 8 月 19 日) までの成績が用いられた。

表 13 AD 患者における注目すべき有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

患者集団 併合データ	小児 (12 歳以上 18 歳未満)						成人 (18 歳以上)					
	プラセボ対照試験併合データ			長期試験併合データ <sup>a)</sup>			プラセボ対照試験併合データ			長期試験併合データ <sup>b)</sup>		
投与群	15 mg	30 mg	プラセボ	15 mg	30 mg	全本剤 投与例	15 mg	30 mg	プラセボ	15 mg	30 mg	全本剤 投与例
例数	191	190	189	278	279	557	866	873	868	1,192	1,203	2,395
総曝露期間 (人・年)	58.0	58.3	55.7	532.4	555.6	1,088.0	260.8	262.8	246.3	1,587.7	1,631.8	3,219.5
感染症	66 (34.6) 142.3	76 (40.0) 167.6	50 (26.5) 107.2	169 (60.8) 57.7	189 (67.7) 71.5	358 (64.3) 64.2	327 (37.8) 162.8	371 (42.5) 193.1	271 (31.2) 135.9	684 (57.4) 79.7	737 (61.3) 91.1	1,421 (59.3) 85.2
重篤な感染症	1 (0.5) 1.7	0	1 (0.5) 1.8	10 (3.6) 1.9	8 (2.9) 1.5	18 (3.2) 1.7	6 (0.7) 2.3	5 (0.6) 1.9	4 (0.5) 1.6	32 (2.7) 2.0	42 (3.5) 2.6	74 (3.1) 2.3
肺炎	0	0	2 (1.1) 3.6	4 (1.4) 0.8	5 (1.8) 0.9	9 (1.6) 0.8	5 (0.6) 1.9	6 (0.7) 2.3	3 (0.3) 1.2	27 (2.3) 1.7	31 (2.6) 1.9	58 (2.4) 1.8
活動性・潜在結核	0	0	0	2 (0.7) 0.4	2 (0.7) 0.4	4 (0.7) 0.4	0	0	0	10 (0.8) 0.6	12 (1.0) 0.7	22 (0.9) 0.7
日和見感染症	1 (0.5) 1.7	0	1 (0.5) 1.8	8 (2.9) 1.5	3 (1.1) 0.5	11 (2.0) 1.0	9 (1.0) 3.5	9 (1.0) 3.5	4 (0.5) 1.6	33 (2.8) 2.1	35 (2.9) 2.2	68 (2.8) 2.2
帯状疱疹	1 (0.5) 1.7	3 (1.6) 5.2	0	7 (2.5) 1.3	19 (6.8) 3.5	26 (4.7) 2.4	13 (1.5) 5.0	15 (1.7) 5.8	5 (0.6) 2.0	80 (6.7) 5.3	108 (9.0) 7.0	188 (7.8) 6.2
皮膚細菌感染症	15 (7.9) 27.1	13 (6.8) 23.2	17 (9.0) 32.6	50 (18.0) 10.6	49 (17.6) 10.0	99 (17.8) 10.3	58 (6.7) 23.2	65 (7.4) 25.9	67 (7.7) 28.6	157 (13.2) 10.9	182 (15.1) 12.5	339 (14.2) 11.7
皮膚真菌感染症	0	1 (0.5) 1.7	0	8 (2.9) 1.5	7 (2.5) 1.3	15 (2.7) 1.4	12 (1.4) 4.6	10 (1.1) 3.8	5 (0.6) 2.0	45 (3.8) 2.9	73 (6.1) 4.7	118 (4.9) 3.8
皮膚ウイルス感染症	7 (3.7) 12.3	12 (6.3) 21.4	2 (1.1) 3.6	34 (12.2) 6.9	46 (16.5) 9.3	80 (14.4) 8.1	60 (6.9) 23.9	97 (11.1) 39.4	25 (2.9) 10.3	199 (16.7) 14.3	269 (22.4) 19.7	468 (19.5) 17.0
単純ヘルペスウイルス感染症	5 (2.6) 8.8	7 (3.7) 12.2	1 (0.5) 1.8	17 (6.1) 3.3	19 (6.8) 3.6	36 (6.5) 3.5	37 (4.3) 14.5	72 (8.2) 28.8	17 (2.0) 7.0	102 (8.6) 6.9	152 (12.6) 10.3	254 (10.6) 8.6
ヘルペス性状湿疹	1 (0.5) 1.7	0	1 (0.5) 1.8	8 (2.9) 1.5	3 (1.1) 0.5	11 (2.0) 1.0	9 (1.0) 3.5	9 (1.0) 3.5	4 (0.5) 1.6	32 (2.7) 2.1	33 (2.7) 2.1	65 (2.7) 2.1
悪性腫瘍	0	0	0	1 (0.4) 0.2	0	1 (0.2) 0.1	3 (0.3) 1.2	5 (0.6) 1.9	1 (0.1) 0.4	7 (0.6) 0.4	12 (1.0) 0.7	19 (0.8) 0.6
NMSC を除く悪性腫瘍	0	0	0	1 (0.4) 0.2	0	1 (0.2) 0.1	0	4 (0.5) 1.5	0	3 (0.3) 0.2	7 (0.6) 0.4	10 (0.4) 0.3
脂質異常症	3 (1.6) 5.2	1 (0.5) 1.7	0	9 (3.2) 1.7	8 (2.9) 1.5	17 (3.1) 1.6	13 (1.5) 5.0	17 (1.9) 6.6	6 (0.7) 2.5	40 (3.4) 2.6	47 (3.9) 3.0	87 (3.6) 2.8
貧血	4 (2.1) 7.0	1 (0.5) 1.7	0	15 (5.4) 2.9	4 (1.4) 0.7	19 (3.4) 1.8	2 (0.2) 0.8	17 (1.9) 6.5	4 (0.5) 1.6	13 (1.1) 0.8	45 (3.7) 2.8	58 (2.4) 1.8
ヘモグロビン値減少	2 (1.0) 3.5	1 (0.5) 1.7	0	4 (1.4) 0.8	2 (0.7) 0.4	6 (1.1) 0.6	0	5 (0.6) 1.9	1 (0.1) 0.4	5 (0.4) 0.3	16 (1.3) 1.0	21 (0.9) 0.7
好中球数減少	3 (1.6) 5.2	8 (4.2) 14.2	1 (0.5) 1.8	8 (2.9) 1.5	15 (5.4) 2.8	23 (4.1) 2.2	11 (1.3) 4.2	23 (2.6) 8.9	2 (0.2) 0.8	20 (1.7) 1.3	32 (2.7) 2.0	52 (2.2) 1.6
血小板数減少	0	1 (0.5) 1.7	0	0	1 (0.4) 0.2	1 (0.2) 0.1	0	0	1 (0.1) 0.4	0	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.0
リンパ球数減少	0	0	0	1 (0.4) 0.2	0	1 (0.2) 0.1	2 (0.2) 0.8	3 (0.3) 1.1	3 (0.3) 1.2	6 (0.5) 0.4	13 (1.1) 0.8	19 (0.8) 0.6
横紋筋融解症又はミオパチー	0	0	0	0	2 (0.7) 0.4	2 (0.4) 0.2	1 (0.1) 0.4	0	1 (0.1) 0.4	1 (<0.1) 0.1	0	1 (<0.1) 0.0
血中 CPK 上昇	10 (5.2) 17.8	14 (7.4) 25.3	4 (2.1) 7.3	28 (10.1) 5.8	44 (15.8) 8.9	72 (12.9) 7.4	34 (3.9) 13.3	46 (5.3) 18.1	19 (2.2) 7.8	81 (6.8) 5.3	125 (10.4) 8.2	206 (8.6) 6.8
肝障害	6 (3.1) 10.5	3 (1.6) 5.2	0	22 (7.9) 4.4	12 (4.3) 2.2	34 (6.1) 3.3	12 (1.4) 4.6	17 (1.9) 6.5	13 (1.5) 5.3	60 (5.0) 3.9	84 (7.0) 5.4	144 (6.0) 4.6
うつ病 (自殺又は自傷行為を除く)	1 (0.5) 1.7	1 (0.5) 1.7	3 (1.6) 5.4	11 (4.0) 2.1	6 (2.2) 1.1	17 (3.1) 1.6	8 (0.9) 3.1	8 (0.9) 3.1	6 (0.7) 2.5	17 (1.4) 1.1	21 (1.7) 1.3	38 (1.6) 1.2
自殺又は自傷行為	2 (1.0) 3.5	0	0	4 (1.4) 0.8	3 (1.1) 0.5	7 (1.3) 0.6	2 (0.2) 0.8	1 (0.1) 0.4	1 (0.1) 0.4	2 (0.2) 0.1	2 (0.2) 0.1	4 (0.2) 0.1
ざ瘡	26 (13.6) 48.5	31 (16.3) 58.8	5 (2.6) 9.1	59 (21.2) 13.9	85 (30.5) 21.1	144 (25.9) 17.4	80 (9.2) 32.7	135 (15.5) 57.1	23 (2.6) 9.5	174 (14.6) 12.6	259 (21.5) 19.7	433 (18.1) 16.0
骨折	2 (1.0) 3.5	1 (0.5) 1.7	1 (0.5) 1.8	8 (2.9) 1.5	9 (3.2) 1.6	17 (3.1) 1.6	4 (0.5) 1.5	2 (0.2) 0.8	0	23 (1.9) 1.5	30 (2.5) 1.9	53 (2.2) 1.7
骨成長への影響	0	0	0	0	1 (0.4) 0.2	1 (0.2) 0.1	0	0	0	0	2 (0.2) 0.1	2 (<0.1) 0.1
重篤な過敏症	1 (0.5) 1.7	0	2 (1.1) 3.6	4 (1.4) 0.8	3 (1.1) 0.5	7 (1.3) 0.6	1 (0.1) 0.4	3 (0.3) 1.1	11 (1.3) 4.5	7 (0.6) 0.4	5 (0.4) 0.3	12 (0.5) 0.4

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

注目すべき有害事象のうち、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び間質性肺炎は、いずれの群においても認められず、ニューモシスチス肺炎、NMSC、消化管穿孔、MACE、静脈血栓塞栓症及び腎機能障害は、12 歳以上 18 歳未満の被験者において認められなかった。

a) M16-045 試験、M16-047 試験及び M18-891 試験のデータカットオフ日は、試験継続中の全例が投与 76 週に到達した日であり、それぞれ 20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日である。また、M17-377 試験は試験終了 (2022 年 8 月 19 日) までの成績が用いられた。

b) M16-045 試験、M16-047 試験及び M18-891 試験のデータカットオフ日は、試験継続中の全例が投与 52 週に到達した日であり、それぞれ 20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日である。また、M17-377 試験は試験終了 (2022 年 8 月 19 日) までの成績が用いられた。

表 14 日本人 AD 患者における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)

患者集団 併合データ	小児 (12 歳以上 18 歳未満)						成人 (18 歳以上)					
	プラセボ対照試験併合データ			長期試験併合データ <sup>a)</sup>			プラセボ対照試験併合データ			長期試験併合データ <sup>b)</sup>		
投与群	15 mg	30 mg	プラセボ	15 mg	30 mg	全本剤 投与例	15 mg	30 mg	プラセボ	15 mg	30 mg	全本剤 投与例
例数	11	12	10	16	16	32	114	115	114	161	165	326
総曝露期間 (人・年)	3.4	3.7	3.1	42.9	39.6	82.5	34.5	34.3	32.8	397.5	404.2	801.8
感染症	6 (54.5) 237.9	7 (58.3) 287.3	4 (40.0) 172.1	12 (75.0) 63.1	14 (87.5) 133.5	26 (81.3) 88.1	44 (38.6) 163.9	42 (36.5) 159.0	33 (28.9) 118.4	131 (81.4) 80.1	128 (77.6) 79.6	259 (79.4) 79.9
重篤な感染症	0	0	0	1 (6.3) 2.5	0	1 (3.1) 1.2	0	1 (0.9) 2.9	0	7 (4.3) 1.8	10 (6.1) 2.6	17 (5.2) 2.2
日和見感染症	1 (9.1) 29.8	0	0	1 (6.3) 2.3	0	1 (3.1) 1.2	3 (2.6) 8.8	1 (0.9) 2.9	1 (0.9) 3.1	15 (9.3) 3.9	11 (6.7) 2.8	26 (8.0) 3.4
帯状疱疹	0	0	0	0	4 (25.0) 10.9	4 (12.5) 5.0	1 (0.9) 2.9	4 (3.5) 11.9	0	36 (22.4) 10.2	43 (26.1) 12.7	79 (24.2) 11.4
皮膚細菌感染症	0	1 (8.3) 28.5	0	5 (31.3) 13.0	4 (25.0) 11.5	9 (28.1) 12.3	10 (8.8) 30.5	7 (6.1) 21.2	13 (11.4) 41.9	39 (24.2) 11.6	41 (24.8) 11.9	80 (24.5) 11.7
皮膚ウイルス感染症	1 (9.1) 29.8	1 (8.3) 29.1	0	2 (12.5) 4.9	8 (50.0) 28.2	10 (31.3) 14.5	8 (7.0) 24.1	13 (11.3) 40.8	4 (3.5) 12.3	64 (39.8) 20.8	62 (37.6) 20.7	126 (38.7) 20.7
単純ヘルペスウイルス感染症	0	0	0	0	2 (12.5) 5.8	2 (6.3) 2.6	5 (4.4) 15.0	8 (7.0) 24.5	4 (3.5) 12.3	29 (18.0) 8.1	21 (12.7) 5.8	50 (15.3) 6.9
ヘルペス性状湿疹	1 (9.1) 29.8	0	0	1 (6.3) 2.3	0	1 (3.1) 1.2	3 (2.6) 8.8	1 (0.9) 2.9	1 (0.9) 3.1	14 (8.7) 3.7	10 (6.1) 2.6	24 (7.4) 3.1
貧血	0	0	0	3 (18.8) 7.9	0	3 (9.4) 3.9	0	1 (0.9) 2.9	1 (0.9) 3.0	2 (1.2) 0.5	8 (4.8) 2.1	10 (3.1) 1.3
好中球数減少	0	0	0	0	1 (6.3) 2.6	1 (3.1) 1.2	1 (0.9) 2.9	4 (3.5) 12.0	0	3 (1.9) 0.8	7 (4.2) 1.8	10 (3.1) 1.3
血中 CPK 上昇	1 (9.1) 30.3	0	0	2 (12.5) 5.3	2 (12.5) 5.4	4 (12.5) 5.3	0	3 (2.6) 8.9	1 (0.9) 3.0	6 (3.7) 1.5	17 (10.3) 4.5	23 (7.1) 3.0
肝障害	0	0	0	4 (25.0) 10.2	1 (6.3) 2.6	5 (15.6) 6.5	1 (0.9) 2.9	2 (1.7) 5.9	0	14 (8.7) 3.7	20 (12.1) 5.3	34 (10.4) 4.5
うつ病 (自殺又は自傷行為を除く)	0	0	0	1 (6.3) 2.4	0	1 (3.1) 1.2	1 (0.9) 2.9	0	0	2 (1.2) 0.5	2 (1.2) 0.5	4 (1.2) 0.5
骨折	1 (9.1) 30.7	0	0	1 (6.3) 2.5	1 (6.3) 2.7	2 (6.3) 2.6	1 (0.9) 2.9	0	0	7 (4.3) 1.8	10 (6.1) 2.5	17 (5.2) 2.2
ざ瘡	3 (27.3) 105.4	3 (25.0) 97.8	1 (10.0) 33.3	6 (37.5) 20.8	7 (43.8) 31.3	13 (40.6) 25.4	10 (8.8) 30.9	22 (19.1) 73.3	7 (6.1) 21.9	38 (23.6) 11.5	59 (35.8) 21.1	97 (29.8) 15.9

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

注目すべき有害事象のうち、B 型肝炎ウイルスの再活性化、NMSC、消化管穿孔、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症、横紋筋融解症又はミオパチー、腎機能障害及び自殺又は自傷行為は、いずれの群においても認められず、肺炎、ニューモシスチス肺炎、活動性・潜在性結核、皮膚真菌感染症、悪性腫瘍、脂質異常症、MACE、ヘモグロビン値減少、血小板数減少、リンパ球数減少、骨成長への影響及び重篤な過敏症は、12 歳以上 18 歳未満の日本人被験者において認められなかった。

a) M16-045 試験、M16-047 試験及び M18-891 試験のデータカットオフ日は、全例が投与 76 週に到達した日であり、それぞれ 20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日である。また、M17-377 試験は試験終了 (2022 年 8 月 19 日) までの成績が用いられた。

b) M16-045 試験、M16-047 試験及び M18-891 試験のデータカットオフ日は、全例が投与 52 週に到達した日であり、それぞれ 20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日である。また、M17-377 試験は試験終了 (2022 年 8 月 19 日) までの成績が用いられた。

JAK-STAT シグナル伝達の障害は骨の発生及び成長に影響を及ぼす可能性があることから (令和元年 11 月 14 日付け及び令和 3 年 7 月 19 日付け審査報告書「リンゾック錠 7.5 mg 他」参照)、M17-377 試験において、12 歳以上の小児 AD 患者 28 例から新たに得られた試験前 (最長で 10 年以上) 及び投与 160 週までの試験中の身長データから成長曲線を作成し、本剤の成長への影響が評価された。

本剤投与後に標準的な成長曲線の標準偏差の 2 倍より低身長に推移した症例が 3 例認められたが、このうち 1 例は、本剤投与後の成長速度は正常範囲内であったことから本剤の影響はないと考えられた。そのほかの 2 例は併存疾患、併用薬等の影響が疑われ、本剤投与が成長に明らかな影響を及ぼしたと考えられる症例は認められなかった。また、12 歳以上の小児 AD 患者における、骨折及び骨成長への影響の発現率は、18 歳以上の AD 患者と同程度であった (表 13)。

AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、12 歳以上かつ体重 40 kg 未満の小児 AD 患者における本剤投与の成績は得られていないものの、以下の点等から 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児 AD 患者に対する本剤 30 mg QD 投与による安全性の新たな懸念はないと考えている。

- 先の審査において、母集団薬物動態解析により 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の AD 患者では、年齢及び体重により本薬の薬物動態は大きな影響を受けないと考えられた（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）。また、小児を対象とした 2 つの臨床試験（M16-049 試験：2 歳以上 12 歳未満の AD 患者 33 例、M15-340 試験：2 歳以上 18 歳未満の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 51 例）から得られた薬物動態データを加えて更新したモデルを用いた母集団薬物動態解析でも同様の結果が得られている。
- M16-049 試験において、2 歳以上 6 歳未満の小児 AD 患者 9 例に対し本剤 30 mg QD 投与相当量<sup>18)</sup>が 7 日間投与され、その後本剤 15 mg QD 投与相当量<sup>19)</sup>の投与が最長 2 年間継続されているが、データカットオフ時点<sup>20)</sup>において認められた有害事象<sup>21)</sup>は、いずれも非重篤で因果関係が否定されており、本薬の既知の安全性プロファイルと一致していた。

以上、先の申請後に得られた追加の安全性情報を踏まえて本剤の安全性を再検討した結果、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児 AD 患者に本剤 30 mg QD 投与したときの安全性プロファイルは、成人 AD 患者に本剤 30 mg QD 投与したときの安全性プロファイルと類似し、安全性上の新たな懸念は認められていないと考えられる。また、12 歳以上の小児 AD 患者における本剤 30 mg QD 投与時のリスクは、現在、AD 患者に対して実施している安全対策を継続することにより管理可能と考えている。

また、申請者は、製造販売後の検討事項及び安全対策について、以下のように説明している。

本剤の長期的な投与による成長及び発達への影響については、引き続き、実施中の国内製造販売後の調査及び海外の観察試験<sup>22)</sup>において評価を行う。また、現時点までに集積した 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児 AD 患者における本剤の安全性情報<sup>23)</sup>、体重 40 kg 未満の成人患者に対する本剤投与時の安全性情報から、新たな安全性の懸念が認められていない。したがって、継続する情報収集活動を踏まえ、現時点では、通常の医薬品安全性監視活動により、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上 40 kg 未満を含む小児 AD 患者における本剤 30 mg QD 投与時の安全性情報を収集し、得られた情報に基づき添付文書等の改訂や追加の安全性監視活動の必要性を継続的に検討していく予定である。また、得られた情報は、適宜臨床現場に情報提供する。

なお、国内外の製造販売後の安全性情報について、本剤承認後（2019 年 8 月 16 日～2024 年 3 月 31 日）に報告された有害事象 215,870 件（うち国内報告 5,494 件〔小児 AD 患者 313 例、478 件を含む〕）からも、現時点で対応が必要な安全性上の新たな懸念は認められていない。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績等を踏まえると、12 歳以上の小児 AD 患者における本剤 30 mg QD 投与の安

<sup>18)</sup> 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児には、1 回本薬 6 mg 経口液を BID 投与、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児には、1 回本薬 8 mg 経口液を BID 投与、体重 30 kg 以上の小児には本剤 30 mg QD 投与

<sup>19)</sup> 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児には、1 回本薬 3 mg 経口液を BID 投与、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児には、1 回本薬 4 mg 経口液を BID 投与、体重 30 kg 以上の小児には本剤 15 mg QD 投与

<sup>20)</sup> 20 年 月 日

<sup>21)</sup> 伝染性軟属腫／紅斑／腫脹、ウイルス性上気道感染／結膜炎、ウイルス性上気道感染／好中球減少症／喘息／上気道感染／心電図 ST 部分上昇／左室肥大、喘息／副鼻腔炎／蕁麻疹／咳嗽／鼻漏、手足口病／頭痛／悪心／発熱／嘔吐、インフルエンザ／発熱／細菌感染／湿疹各 1 例

<sup>22)</sup> ウパダシチニブの成長に対する影響等を評価するために北米で実施中の、12～15 歳の小児 AD 患者を対象とした観察試験（実施期間 2023 年第 4 四半期～2023 年第 4 四半期）。身長及び体重のベースラインからの変化量、ピーク成長速度時の年齢並びに骨折の発現率について、本剤投与例と対照薬（生物製剤を含む AD に対する全身療法）投与例との比較を行う。

<sup>23)</sup> 12 歳以上の小児 AD 患者を対象とした特定使用成績調査に登録され、本剤 7.5 mg 又は 15 mg が投与された体重 40 kg 未満の小児 AD 患者 23 例において、2023 年 8 月 15 日のデータロック時点で有害事象は 13.0%（3/23 例、帯状疱疹、伝染性軟属腫、悪心）に認められたが、本剤の安全性上の新たな懸念は認められていない。

全性プロファイルは成人 AD 患者における安全性プロファイルと同様であり、成人を上回る安全性上の懸念は示唆されておらず、安全性は許容可能と判断した。12 歳以上の小児 AD 患者における本剤 30 mg QD 投与時も、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が本剤を使用する旨の注意喚起等、これまでに実施されている安全対策を引き続き実施することが適切である。

また、製造販売後の検討事項及び安全対策については、得られた情報を踏まえると、12 歳以上の小児 AD 患者における本剤 30 mg QD 投与の新たな安全性の懸念は示唆されていないとの申請者の説明は受け入れ可能であり、現時点では通常の医薬品安全性監視活動から収集する情報により安全性に関するシグナルの検出と評価を行うことが適切と判断し、申請者の説明を了承した。

以上の機構の判断及び製造販売後の検討事項については、専門協議において議論したい。

#### **7.R.4 臨床的位置付け及び用法・用量について**

機構は、以下のように考える。

提出された資料、並びに 7.R.2 項、7.R.3 項及び先の審査時の検討を踏まえ、12 歳以上の小児 AD 患者においても、患者の状態に応じて本剤 30 mg QD 投与が選択可能となることには一定の意義があり、本剤の用法・用量を申請のとおり設定することは可能と判断した。

なお、既に実施されているものの、引き続き、臨床試験において用量依存的な発現が認められている有害事象がある旨の注意や、臨床成績、特に用量別及び年齢区分別の有害事象の発現状況等の用量選択に有用と考えられる情報を、医療従事者向け資料等により提供し、臨床現場において、個々の患者の重症度、年齢、治療歴等を踏まえ、想定されるベネフィットとリスクを勘案した上で、慎重かつ適切に本剤用量が選択されるよう、申請者による本剤の適正使用推進の一層の充実が重要である。

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。

### **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 5.3.5.1-3）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、12 歳以上の小児 AD に対する本剤 30 mg QD 投与の有効性は示され、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。成人 AD 患者における本剤 30 mg QD 投与時と比較し、安全性上の新たな懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続することが適切であると判断する。

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及び評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義																		
vIGA-AD スコア	以下を基準とした、皮疹に関する医師による5段階の全般的評価スコア																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>重症度</th> <th>皮疹の状態</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>病変なし</td> <td>ADの炎症症状がない(紅斑なし、硬結/丘疹なし、苔癬化なし、びらん/痂皮なし)。炎症後の色素過剰又は色素脱失が存在することもある</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>ほぼ皮膚症状なし</td> <td>わずかな紅斑、わずかな硬結/丘疹、又は軽微な苔癬化。びらん及び痂皮なし</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽症</td> <td>軽度であるが明らかな紅斑(ピンク色)、軽微であるが明らかな硬結/丘疹、又は軽微であるが明らかな苔癬化。びらん及び痂皮なし</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等症</td> <td>明らかな紅斑(暗赤色)、明らかな硬結/丘疹、又は明らかな苔癬化。びらん及び痂皮が存在することもある</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>重症</td> <td>顕著な紅斑(濃赤色又は鮮赤色)、顕著な硬結/丘疹、又は顕著な苔癬化。病変は広範囲に及ぶ。びらん及び痂皮が存在することもある</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	重症度	皮疹の状態	0	病変なし	ADの炎症症状がない(紅斑なし、硬結/丘疹なし、苔癬化なし、びらん/痂皮なし)。炎症後の色素過剰又は色素脱失が存在することもある	1	ほぼ皮膚症状なし	わずかな紅斑、わずかな硬結/丘疹、又は軽微な苔癬化。びらん及び痂皮なし	2	軽症	軽度であるが明らかな紅斑(ピンク色)、軽微であるが明らかな硬結/丘疹、又は軽微であるが明らかな苔癬化。びらん及び痂皮なし	3	中等症	明らかな紅斑(暗赤色)、明らかな硬結/丘疹、又は明らかな苔癬化。びらん及び痂皮が存在することもある	4	重症	顕著な紅斑(濃赤色又は鮮赤色)、顕著な硬結/丘疹、又は顕著な苔癬化。病変は広範囲に及ぶ。びらん及び痂皮が存在することもある
	スコア	重症度	皮疹の状態																
	0	病変なし	ADの炎症症状がない(紅斑なし、硬結/丘疹なし、苔癬化なし、びらん/痂皮なし)。炎症後の色素過剰又は色素脱失が存在することもある																
	1	ほぼ皮膚症状なし	わずかな紅斑、わずかな硬結/丘疹、又は軽微な苔癬化。びらん及び痂皮なし																
2	軽症	軽度であるが明らかな紅斑(ピンク色)、軽微であるが明らかな硬結/丘疹、又は軽微であるが明らかな苔癬化。びらん及び痂皮なし																	
3	中等症	明らかな紅斑(暗赤色)、明らかな硬結/丘疹、又は明らかな苔癬化。びらん及び痂皮が存在することもある																	
4	重症	顕著な紅斑(濃赤色又は鮮赤色)、顕著な硬結/丘疹、又は顕著な苔癬化。病変は広範囲に及ぶ。びらん及び痂皮が存在することもある																	
EASI スコア	4つの身体部位(頭頸部、体幹、上肢、下肢)ごとに、4つの皮疹の要素(発赤、肥厚化、引っ掻き、苔癬化)の重症度(なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3)を合計し、皮疹面積に基づく部位スコア(0%=0、1~9%=1、10~29%=2、30~49%=3、50~69%=4、70~89%=5、90~100%=6)を乗じたものに、各身体部位の係数(頭頸部=0.1、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.4)を乗じ、合計したスコア(範囲0~72)																		
vIGA-AD (0/1)達成率	vIGA-AD スコアが0又は1であり、かつベースラインから2以上低下した被験者の割合																		
EASI-75 達成率	EASI スコアがベースラインから75%以上減少した被験者の割合																		

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	申請者が選択した感染症に関する2,773のPTからなる事象
重篤な感染症	上記の定義による感染症のうち、重篤な事象
肺炎	申請者が選択した肺炎に関する200のPTからなる事象
活動性・潜在結核	申請者が選択した活動性・潜在結核に関する56のPTからなる事象
日和見感染症	申請者が選択した日和見感染症に関する296のPTからなる事象
帯状疱疹	申請者が選択した帯状疱疹に関する25のPTからなる事象
皮膚細菌感染症	申請者が選択した皮膚細菌感染症に関する38のPTからなる事象
皮膚真菌感染症	申請者が選択した皮膚真菌感染症に関する15のPTからなる事象
皮膚ウイルス感染症	申請者が選択した皮膚ウイルス感染症に関する23のPTからなる事象
単純ヘルペスウイルス感染症	申請者が選択した単純ヘルペスウイルス感染症に関する11のPTからなる事象
ヘルペス性状湿疹	ヘルペス性状湿疹 (PT)
ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス・イペロチイ肺炎、ニューモシスチス・イペロチイ感染 (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	悪性皮膚腫瘍 (SMQ、狭域) から、申請者により黒色腫と定義された事象のうち悪性皮膚腫瘍 (SMQ、狭域) と共通する事象を除いた61のPTからなる事象
NMSCを除く悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ) から上記の定義によるNMSCを除いた事象
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ) で抽出された事象のうち、社内における医学的評価により特定された事象
間質性肺炎	間質性肺炎 (PT)
脂質異常症	脂質異常症 (SMQ)
MACE	申請者の定義により抽出された心血管系事象の疑いのある事象のうち、心血管判定委員会により特定された事象
静脈血栓塞栓症	申請者の定義により抽出された血栓性事象の疑いのある事象のうち、心血管判定委員会により特定された事象
貧血	申請者が選択した貧血に関する57のPTからなる事象
ヘモグロビン値減少	ヘモグロビン減少 (PT)
好中球数減少	申請者が選択した好中球数減少に関する28のPTからなる事象
血小板数減少	造血障害による血小板減少症 (SMQ、狭域)
リンパ球数減少	申請者が選択したリンパ球数減少に関する20のPTからなる事象

項目	定義
横紋筋融解症、ミオパチー	横紋筋融解症／ミオパチー (SMQ、狭域)
血中 CPK 上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (PT)
肝障害	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ、狭域)
腎機能障害	急性腎不全 (SMQ、狭域)
うつ病 (自殺又は自傷行為を除く)	うつ病 (自殺／自傷を除く) (SMQ、広域)
自殺又は自傷行為	自殺／自傷 (SMQ)
ざ瘡	ざ瘡 (PT)
骨折	申請者が選択した骨折に関する 101 の PT からなる事象
骨成長への影響	骨端症、骨粗鬆症、骨軟化症、脊柱後弯症、骨発育異常、正常値を下回る身長 (PT)
重篤な過敏症	アナフィラキシー反応、血管浮腫、過敏症 (SMQ、狭域) のうち重篤な事象

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg  
[一 般 名] ウパダシチニブ水和物  
[申 請 者] ア ヴ ィ 合 同 会 社  
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 15 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 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策、臨床的位置付け、用法・用量、並びに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、製造販売後の検討事項及び安全対策、臨床的位置付け並びに用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、本剤は有害事象の用量依存的な発現傾向が認められること及び JAK 阻害薬には潜在的な安全性上の懸念があることを踏まえ、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児に本剤 30 mg 投与を可能とするに当たり、これまでに実施してきた安全性監視活動及び医療現場に対する情報提供を適切に継続することが重要であるとの意見が出された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性並びに製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議における議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 15 に示す安全性検討事項を設定し、表 16 に示す追加のリスク最小化活動を実施した上で、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた場合には製造販売後の調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断した。

表 15 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"> <li>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）</li> <li>帯状疱疹</li> <li>静脈血栓塞栓症</li> <li>消化管穿孔</li> <li>肝機能障害</li> <li>間質性肺炎</li> <li>好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少</li> <li>B型肝炎ウイルスの再活性化</li> <li>重篤な過敏症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> <li>心血管系事象</li> <li>横紋筋融解症、ミオパチー</li> <li>腎機能障害</li> <li>骨折</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重 40 kg 未満の小児における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

(変更なし)

表 16 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"> <li>特定使用成績調査（長期調査）（関節リウマチ）</li> <li>特定使用成績調査（長期調査）（強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）</li> <li>特定使用成績調査（12歳以上18歳未満、長期調査）（AD）</li> <li>特定使用成績調査（長期調査）（潰瘍性大腸炎）</li> <li>特定使用成績調査（長期調査）（クローン病）</li> <li>製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ）</li> <li>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）（関節リウマチ）</li> <li>製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（乾癬性関節炎）</li> <li>製造販売後臨床試験（関節リウマチ）<sup>a)</sup></li> <li>製造販売後臨床試験（乾癬性関節炎）<sup>b)</sup></li> <li>製造販売後臨床試験（体軸性脊椎関節炎〔強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〕）<sup>c)</sup></li> <li>製造販売後臨床試験（潰瘍性大腸炎）<sup>d)</sup></li> <li>製造販売後臨床試験（クローン病）<sup>e)</sup></li> </ul>	<p>該当なし</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療関係者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>患者向けカードの作成と提供</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

- a) 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験（M13-545 試験、M13-555 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) 乾癬性関節炎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
- c) 強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎炎患者を対象とした臨床試験（M19-944 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
- 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
- e) クローン病患者を対象とした臨床試験（M14-430 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

(変更なし)

## 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]

①②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

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）

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

③ 既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

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

（申請時から本申請に係る変更なし、二重下線部及び二重取消線部は令和6年2月13日付けで変更）

[用法・用量]

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

潰瘍性大腸炎

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

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

クローン病

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

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

③ アトピー性皮膚炎

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

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45mg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15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

クローン病

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

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

(申請時から本申請に係る変更なし、二重下線部及び二重取消線部は令和6年2月13日付けで変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	Bis in die	1日2回
CI	Confidence interval	信頼区間
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
EASI	Eczema area and severity index	—
IFN- $\gamma$	Interferon gamma	インターフェロンガンマ
ITT	Intent-to-treat	—
ITT_A	Intent-to-treat for adolescents	青少年のITT集団
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRI-C	Non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19	—
NRS	Numerical rating scale	数値評価尺度
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PT	Preferred term	基本語
QD	Quaque die	1日1回
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
STAT	Signal transducers and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TCI	Topical calcineurin inhibitor	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用薬
vIGA-AD	Validated investigator global assessment for atopic dermatitis	治験担当医師による全般的評価 (アトピー性皮膚炎)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
先の申請／ 審査／承認	—	令和2年10月28日付けの本剤のADの 効能追加に係る製造販売承認事項一部 変更承認申請／当該申請に係る審査／ 当該申請に係る承認
青少年併合 集団	—	M16-045試験又はM16-047試験における 主試験の12歳以上18歳未満の小児部分 集団及び青少年副試験の全体集団の併 合集団
本剤	—	リンゾック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同 錠 30 mg
本薬	—	ウパダシチニブ