

審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] リンヴォック錠7.5mg、同錠15mg、同内用液0.1%（1 mg/mL）
[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 7 年 9 月12日

[審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、リンヴォック錠 7.5mg 及び同錠 15mg の一部変更承認申請並びにリンヴォック内用液 0.1%（1 mg/mL）の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

リンヴォック内用液 0.1%（1 mg/mL）は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、リンヴォック錠 7.5mg、同錠 15mg 及び同内用液 0.1%（1 mg/mL）の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 7 月 8 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同内用液 0.1% (1 mg/mL)
- [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 7 年 9 月 12 日
- [剤形・含量] ①②1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg 又は 15.4 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg 又は 15.0 mg) を含有する錠剤
- ③ 1 ボトル (180 mL) 中にウパダシチニブ水和物 184.3 mg (ウパダシチニブとして 180 mg) を含有する経口液剤
- [申 請 区 分] ①②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- ③ 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤形医薬品
- [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多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。リンヴォック内用液 0.1% (1 mg/mL) は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

巨細胞性動脈炎

アトピー性皮膚炎

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

(下線部追加)

③ 既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

[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、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、2 歳以上の患者には、ウパダシチニブとして、下表のとおり体重に応じ、経口投与する。

<u>体重</u>	<u>錠剤</u>	<u>内用液</u>
<u>10 kg 以上 20 kg 未満</u>	<u>—</u>	<u>3 mL (3 mg) を 1 日 2 回</u>
<u>20 kg 以上 30 kg 未満</u>	<u>—</u>	<u>4 mL (4 mg) を 1 日 2 回</u>
<u>30 kg 以上</u>	<u>15 mg を 1 日 1 回</u>	<u>6 mL (6 mg) を 1 日 2 回</u>

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。

(下線部追加)

③ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、2歳以上の患者には、ウパダシチニブとして、下表のとおり体重に応じ、経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10 kg 以上 20 kg 未満	—	3 mL (3 mg) を 1 日 2 回
20 kg 以上 30 kg 未満	—	4 mL (4 mg) を 1 日 2 回
30 kg 以上	15 mg を 1 日 1 回	6 mL (6 mg) を 1 日 2 回

[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 8 年 6 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同内用液 0.1% (1 mg/mL)
- [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 7 年 9 月 12 日
- [剤形・含量] ①②1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg 又は 15.4 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg 又は 15.0 mg) を含有する錠剤
- ③ 1 ボトル (180 mL) 中にウパダシチニブ水和物 184.3 mg (ウパダシチニブとして 180 mg) を含有する経口服液剤

[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)

乾癬性関節炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

巨細胞性動脈炎

アトピー性皮膚炎

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

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

(下線部追加)

③ 既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

[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。

乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎
通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、ウパダシチニブとして、表のとおり体重に応じ、経口投与する。

<u>体重</u>	<u>錠剤</u>	<u>内用液</u>
<u>10 kg 以上 20 kg 未満</u>	<u>二</u>	<u>3 mL (3 mg) を 1 日 2 回</u>
<u>20 kg 以上 30 kg 未満</u>	<u>二</u>	<u>4 mL (4 mg) を 1 日 2 回</u>
<u>30 kg 以上</u>	<u>15 mg を 1 日 1 回</u>	<u>6 mL (6 mg) を 1 日 2 回</u>

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。

(下線部追加)

③ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、ウパダシチニブとして、表のとおり体重に応じ、経口投与する。

<u>体重</u>	<u>錠剤</u>	<u>内用液</u>
<u>10 kg 以上 20 kg 未満</u>	<u>一</u>	<u>3 mL (3 mg) を 1 日 2 回</u>
<u>20 kg 以上 30 kg 未満</u>	<u>一</u>	<u>4 mL (4 mg) を 1 日 2 回</u>
<u>30 kg 以上</u>	<u>15 mg を 1 日 1 回</u>	<u>6 mL (6 mg) を 1 日 2 回</u>

[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	6
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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
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	8
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	22
10. その他	22

[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、同内用液 0.1% (1 mg/mL)」(本剤)の有効成分であるウパダシチニブ水和物は、米国 AbbVie 社が創製したヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬であり、本邦では、2020 年 1 月に関節リウマチ (RA) に係る効能・効果で承認されて以降、現在までに乾癬性関節炎 (PsA)、アトピー性皮膚炎 (AD)、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎 (UC)、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・効果でも承認されている。

若年性特発性関節炎 (JIA) は、16 歳未満に発症し、6 週間以上続く原因不明の慢性関節炎と定義され、国際リウマチ学会 (ILAR) 分類基準により、全身型、少関節炎 (持続型、進展型)、リウマトイド因子 (RF) 陰性多関節炎、RF 陽性多関節炎、PsA、付着部炎関連関節炎及び分類不能関節炎の 7 病型に分類される (J Rheumatol 2004; 31: 390-2)。本申請は、JIA のうち多関節に活動性を有する JIA (pJIA) に関するものである。

pJIA の病態は十分には解明されていないが、RA と同様の複数の免疫学的異常が認められ、腫瘍壊死因子 (TNF) α 、インターロイキン (IL) -6 等の炎症性サイトカインが関与すると考えられており (Lancet 2007; 369: 767-78)、顕著な滑膜増殖及び血管新生を伴う炎症性関節炎を特徴とし (Ann Rheum Dis 2011; 70: 1842-50)、滑液中に炎症性サイトカインの上昇が認められる (J Rheumatol 2005; 32: 1349-53)。pJIA に対する薬物治療では、メトトレキサート (MTX) が第一選択薬として用いられ、補助治療として非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やグルココルチコイド関節内注射が用いられる (国内 JIA 診療ガイドライン)。また、MTX 等の既存治療を 3 カ月程度継続後も効果不十分な場合等の治療薬として、本邦では生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) として TNF 阻害薬であるアダリムマブ (遺伝子組換え) 及びエタネルセプト (遺伝子組換え)、T 細胞選択的共刺激調節薬であるアバタセプト (遺伝子組換え) 並びに IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブ (遺伝子組換え) が、分子標的型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (tsDMARDs) として JAK 阻害薬であるバリシチニブが承認されている。

本薬は、JAK を阻害し pJIA の発症機序に関与する種々の炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制することで、pJIA に対する治療効果を示すことが期待されることから、申請者により本剤の開発が進められた。

本邦において、本剤の pJIA に対する臨床開発は 2019 年 6 月より開始され、今般、国際共同第 I 相試験成績等に基づき、7.5 mg 錠及び 15 mg 錠の製造販売承認事項一部変更承認申請並びに経口液剤の製造販売承認申請が行われた。なお、海外において、本剤は 2026 年 5 月現在、pJIA に関する効能・効果で 5 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

本申請のうち、リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg については、新効能及び新用量に係るものであるが、リンヴォック内用液 0.1% (1 mg/mL) については、新効能及び新剤形に係る医薬品として申請されており、品質に関する資料が提出されている。本項では、リンヴォック内用液 0.1% (1 mg/mL) について記載する。

2.1 原薬

本剤の原薬は、既承認の錠剤の原薬と同一であることから、本申請において、原薬の品質に係る新たな資料は提出されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中に原薬 1.02 mg (ウパダシチニブとして 1 mg) を含有する経口液剤である。製剤には、安息香酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、スクラロース及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合 1、混合 2、一次包装、表示、試験、二次包装及び保管からなる工程により製造される。混合 2 及び一次包装工程に工程管理が設定されている。

以下の検討により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの検討

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
同一性	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
微生物学的品質	製造方法、規格及び試験方法
採取容量	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、
■、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであった。長期保存試験及び加速試験において、
■の低下傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。
また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	35%RH	高密度ポリエチレンボトル/ ポリエチレン製フォームライナ ー付ポリプロピレンキャップ	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	20%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリエチレン製フォームライナー付ポリプロピレンキャップにより施
栓された高密度ポリエチレンボトルに充填して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保
存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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、新剤形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

本品目は新効能、新剤形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、新剤形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

pJIA 患者を対象とした M15-340 試験 (7.1.1 項参照) では、既承認の錠剤と素錠の処方は同一であるがフィルムコーティング層の処方異なる錠剤 (7.5、15 及び 30 mg)¹⁾ 及び 3 種類の処方の異なる経口液剤 (F1 製剤、F2 製剤及び S1 製剤) が使用された。経口液剤 (F1 製剤、F2 製剤及び S1 製剤) 間の生物学的同等性を検討する臨床試験は実施されていないものの、以下の点から、これら経口液剤の処方の差異が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと申請者は説明している。なお、これら経口液剤のうち、F2 製剤が市販用製剤とされた。

- 経口液剤中の本薬は完全に溶解しており、以下の検討を踏まえると、消化管内でも本薬は常に溶解していると考えられるため、本薬の溶解性に起因する PK の差異は想定されない。
 - 2 歳以上の小児における絶食下での胃液量 (10～30 mL)²⁾ を踏まえると、申請用法・用量で本薬の経口液剤を服用した際の胃内の本薬濃度は、制酸剤併用時等の胃内 pH 上昇に伴う本薬の溶解性低下を考慮してもなお、本薬の溶解度を下回る。
 - 2 歳以上の小児における腸液量 (約 50 mL)²⁾ を踏まえると、申請用法・用量で本薬の経口液剤を服用した際の腸内の本薬濃度は、小腸の pH (pH 6) における本薬の溶解度を下回る。
- これら経口液剤にはスクラロース、クエン酸、クエン酸ナトリウム³⁾ 及び安息香酸ナトリウムが添加剤として含まれるが、これら添加剤の組成変更が消化管運動や消化管からの薬剤吸収に影響を及ぼすことは報告されていないこと⁴⁾、臨床用量で本薬は高い膜透過性を示す (令和元年 11 月 14 日付け「リンヴォック錠 7.5 mg 他」審査報告書参照) ことから、これら経口液剤の処方の差異が消化管からの本薬の吸収に影響を及ぼす可能性は低い。

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 又は 0.0505 ng/mL)。

¹⁾ 錠剤について、溶出試験及び相対的バイオアベイラビリティ試験 (M20-017 試験 (令和 3 年 4 月 9 日付け「リンヴォック錠 7.5 mg 他」審査報告書参照)) の結果に基づき、既承認の錠剤と M15-340 試験で使用された製剤との生物学的同等性が確認されている。

²⁾ *Pharmaceutics* 2022; 14: 1935

³⁾ F1 製剤には [REDACTED] は添加されていない。

⁴⁾ *AAPS J* 2022; 24: 20、*AAPS J* 2021; 23: 106 等

6.2 臨床薬理試験

評価資料として PPK 解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はウパダシチニブとしての用量を記載する。

6.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.5.4-2、5.3.5.4-4)

pJIA 患者に対する PK パラメータの推定に当たって、2 歳以上 18 歳未満の pJIA 患者を対象とした M15-340 試験のパート 1⁵⁾ (7.1.1 項参照) 及び 2 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした M16-049 試験の第 1 期⁶⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (84 例、714 測定点)、並びに事前情報として健康成人、RA、PsA 及び AD 患者のデータから構築された既存の PPK モデル⁷⁾を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された。pJIA 患者における本薬の PK は、共変量として CL/F、Q/F、 V_d/F 及び V_p/F に対して体重を組み込んだ、経口液剤では 1 次吸収、錠剤ではラグタイムを伴う 0 次及び 1 次混合吸収、並びに 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

上記のモデルから推定された、M15-340 試験における日本人及び外国人 pJIA 患者に本剤を申請用法・用量で投与したときの本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであり、日本人及び外国人 pJIA 患者で PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

表 3 PPK モデルを用いて推定された、M15-340 試験の日本人及び外国人 pJIA 患者での定常状態における本薬の PK パラメータ^{a)}

集団	例数	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
日本人 pJIA 患者	13 ^{b)}	335 [247, 458]	49.1 [34.4, 78.0]	2.82 [0.991, 4.72]
外国人 pJIA 患者	107 ^{c)}	321 [183, 561]	42.2 [21.3, 80.9]	2.44 [0.869, 6.71]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

- a) 体重 10 kg 以上 20 kg 未満では経口液剤 3 mg BID、体重 20 kg 以上 30 kg 未満では経口液剤 4 mg BID、体重 30 kg 以上では経口液剤 6 mg BID と錠剤 15 mg QD の両方で投与したときの PK パラメータが推定された。
 b) 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：1 例、体重 20 kg 以上 30 kg 未満：3 例、体重 30 kg 以上：9 例
 c) 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：27 例、体重 20 kg 以上 30 kg 未満：17 例、体重 30 kg 以上：63 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の経口液剤投与時の食事の規定について

申請者は、以下の点を踏まえると、本薬の経口液剤の投与に当たって、食事が本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低く、食事の規定は不要と説明している。

- 一般的に、溶解性及び膜透過性の高い原薬を含有する即放性製剤では、食事が曝露量 (AUC) に対して大きな影響を及ぼす可能性が低いことが示されており⁸⁾、本薬は高い溶解性及び膜透過性を有することから (6.1 項参照)、本薬の経口液剤投与に当たって、食事が本薬の曝露量 (AUC) に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 実際に、本薬酒石酸塩の即放性カプセル剤を用いて食事の影響を検討した結果⁹⁾、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.766 [0.662, 0.885] 及び 0.993 [0.933, 1.057] であり、食事の有無が本薬の曝露量 (AUC) に及ぼす影響は軽微であった。なお、本薬は消化管内で完全に溶解していると考えられることから、酒石酸塩と水和物の違いが本薬の消化管からの吸収性に及ぼす影響は小さいと考える。

⁵⁾ 2022 年 9 月 22 日のデータカットオフ時点までのデータが使用された。

⁶⁾ 2022 年 11 月 8 日のデータカットオフ時点までのデータが使用された。

⁷⁾ CL/F に対して体重、クレアチニンクリアランス及び健康成人か否か、 V_d/F に対して体重を共変量として組み込んだ、ラグタイムを有する 0 次及び 1 次混合吸収、並びに 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルによって記述された。

⁸⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000269966.pdf> (最終確認日：2026 年 6 月 3 日)

⁹⁾ 健康成人 (PK 評価例数：12 例) を対象に、本薬酒石酸塩の即放性カプセル剤を単回経口投与したときの PK に対する食事の影響及び安全性を検討する 2 期クロスオーバー試験 (M13-401 試験 Substudy 2、パート 1) における結果。

機構は、経口液剤の投与時に、臨床薬理の観点から食事が本薬の有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明は理解可能と考える。ただし、pJIA 患者を対象とした M15-340 試験では、酸蝕歯及び胃腸障害のリスクを低下させることを目的として、経口液剤投与後の速やかな飲水及び、可能であれば固形食品を摂取することが規定されていたことから、経口液剤の投与に当たっての当該規定の要否については 7.R.6 項で引き続き検討する。

6.R.2 pJIA 患者に対する本剤の用法・用量について

申請者は、体重 10 kg 以上の pJIA 患者における本剤の申請用法・用量の妥当性について、以下のよう

に説明している。

RA と pJIA の病態等を踏まえると、本剤により期待される治療反応は pJIA 患者と RA 患者で類似すると考えられることから (7.R.1 項参照)、pJIA 患者において RA 患者と同程度の本薬曝露量が得られた場合には、pJIA 患者においても RA 患者と同様の有効性が期待できると考えた。

pJIA 患者に対して本薬を申請用法・用量で投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータを PPK 解析 (6.2.1 項参照) により推定し、RA 患者に本薬を既承認用法・用量 (15 mg QD) で投与したときの本薬の PK パラメータの予測値と比較した結果、概ね同程度であった (表 4)。なお、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の pJIA 患者では、RA 患者と比較して PK パラメータが低い傾向が認められているものの、日本人の RA 患者に対して一定の有効性が認められている 7.5 mg QD 投与時の PK パラメータ (AUC_{0-24h} : 272 ng·h/mL、 C_{max} : 31.9 ng/mL) を上回っている。

以上を踏まえ、申請用法・用量で本剤を投与することで、pJIA 患者に対する有効性が期待されと考える。

表 4 PPK モデルを用いて予測又は推定^{a)}された、RA 患者及び pJIA 患者での定常状態における本薬の PK パラメータ

集団	体重	用法・用量	例数	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
RA		錠剤 15 mg QD	300	376 [186, 780]	42.1 [24.0, 72.9]
pJIA	10 kg 以上 20 kg 未満	経口液剤 3 mg BID	28	334 [210, 677]	39.2 [19.8, 81.3]
	20 kg 以上 30 kg 未満	経口液剤 4 mg BID	20	298 [192, 475]	35.3 [25.3, 74.8]
	30 kg 以上	経口液剤 6 mg BID	72 ^{b)}	389 [211, 643]	40.3 [18.2, 91.4]
		錠剤 15 mg QD	72 ^{b)}	314 [170, 519]	44.2 [21.3, 79.3]

RA では中央値 [90%予測区間]、pJIA では中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

a) RA 患者では、既存の PPK 解析 (令和元年 11 月 14 日付け及び令和 3 年 4 月 9 日付け「リンヴォック錠 7.5 mg 他」審査報告書参照) のデータセットから 300 例の背景情報を抽出し、モンテカルロ・シミュレーションが実施された。pJIA 患者では、小児を対象とした PPK 解析 (6.2.1 項参照) に含まれる患者背景情報を用いて経験的ベイズ推定が実施された。

b) 経口液剤 6 mg BID が投与された 4 例、錠剤 15 mg QD が投与された 68 例の血漿中本薬濃度データ及び小児モデル (6.2.1 項参照) を利用して、体重 30 kg 以上の pJIA 患者 72 例に対して、経口液剤 6 mg BID 又は錠剤 15 mg QD を投与したときの PK パラメータがそれぞれ推定された。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、体重 10 kg 以上の pJIA 患者に対する本剤の用法・用量を申請用法・用量のとおり設定することについて、臨床薬理の観点からは特段の問題はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す臨床試験成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名 (jRCT 番号等)	実施 地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
I	M15-340 試験 (jRCT2031220577)	国際 共同	2 歳以上 18 歳未満の体重 10 kg 以上の pJIA 患者	122 例 (パート 1 及び 2 : 51 例、 パート 3 : 71 例)	本薬を 表 7 に示す用量で 経口投与	パート 1 : PK、安全性、有効性 パート 2 : 安全性、有効性 パート 3 : 安全性、有効性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : M15-340 試験 (2019 年 6 月～継続中 (2020 年 12 月データカットオフ¹⁰⁾))

2 歳以上 18 歳未満の pJIA 患者 (表 6) (目標症例数 124 例 (パート 1 : 54 例、パート 3 : 70 例)) を対象に、本剤の PK、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本、ドイツ、米国等の 8 の国又は地域で実施された。

表 6 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 2 歳以上 18 歳未満かつ体重 10 kg 以上 - ILAR が定義する JIA の病型のうち、RF 陽性若しくは RF 陰性多関節炎、進展型少関節炎、又は活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない sJIA と診断されており、スクリーニング時において発症 6 カ月間以内に 5 関節以上に影響を及ぼす関節炎 (進展型少関節炎の場合は発症 6 カ月間以内に 4 関節以下、発症 6 カ月以降は 4 関節超) を有している - スクリーニング時において、5 関節以上の活動性関節¹¹⁾を有しており、活動性関節のうち 3 関節以上に可動域制限が認められる - MTX を投与中の場合、本薬投与 1 日目の 12 週以上前から MTX を使用しており、本薬投与 1 日目の 8 週以上前から投与量が 20 mg/m² 以下で安定していることに加え、各国の標準治療に従って葉酸又はフォリン酸のいずれかを服用している - 経口グルココルチコイドを投与中の場合、本薬投与 1 日目の 1 週間以上前から投与量が 10 mg/日又は 0.2 mg/kg/日 (prednisone 換算) のいずれか低い方以下で安定している <主な除外基準> - 付着部炎関連関節炎又は若年性 PsA と診断されている - JAK 阻害薬の投与歴がある	
--	--

本試験はパート 1～3 で構成された。パート 1 は本薬の PK、安全性及び有効性を評価することが目的とされ、パート 1 で 7 日間の治験薬の投与を完了した患者は、治験責任医師による臨床的判断等に基づき、本薬の長期投与時の安全性評価を目的とした 155 週間のパート 2 に移行することが可能とされた。パート 3 は、本薬の長期投与時の安全性評価を目的とした 156 週間の追加コホートである。

本試験における用法・用量は、RA 患者に対する錠剤 15 mg QD 又は 30 mg QD 投与時と同程度の本薬血漿中曝露量が得られると予測された体重区分別の用法・用量が設定された (表 7)。なお、RA 患者を対象とした 30 mg QD 用量の開発が中止されたことに伴い、12 歳以上 18 歳未満の年齢集団 1 でのみ高用量の検討が行われ、6 歳以上 12 歳未満の年齢集団 2 及び 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団 3 では低用量のみ検討された。また、2020 年 12 月以降、M15-340 試験及び 2 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした M16-049 試験における 45 例の PK データの中間解析結果が得られ、小児患者における本薬の曝露量は、目標とする RA 患者の本薬曝露量と比較して低いことが示されたことを踏まえ、PPK モデルの更新と用法・用量の変更が行われた。

¹⁰⁾ パート 3 において約 60 例が投与 60 週に達した時点。

¹¹⁾ 変形に起因しない腫脹のある関節、又は運動時の疼痛若しくは触診時の圧痛が認められる可動域制限のある関節

表 7 M15-340 試験における使用剤形及び用法・用量

変更前 ^{a)}			変更後 ^{a)}		
体重区分	低用量	高用量	体重区分	低用量	高用量 ^{b)}
10 kg 以上 15 kg 未満	経口服液 1.6 mg BID	経口服液 3.2 mg BID	10 kg 以上 20 kg 未満	経口服液 3 mg BID	経口服液 6 mg BID
15 kg 以上 25 kg 未満	経口服液 2 mg BID	経口服液 4 mg BID	20 kg 以上 30 kg 未満	経口服液 4 mg BID	経口服液 8 mg BID
25 kg 以上 40 kg 未満 ^{c)}	錠剤 7.5 mg QD 又は経口服液 3 mg BID	錠剤 15 mg QD 又は経口服液 6 mg BID	30 kg 以上 ^{c)}	錠剤 15 mg QD 又は経口服液 6 mg BID	錠剤 30 mg QD 又は経口服液 12 mg BID
40 kg 以上	錠剤 15 mg QD	錠剤 30 mg QD			

a) 23 例までは変更前の用法・用量、24 例以降は変更後の用法・用量で投与された。

b) パート 1 における 12 歳未満の患者、並びにパート 2 及びパート 3 では、低用量のみが評価された。

c) 錠剤を服用する際の嚥下能力に応じて、本薬錠剤か経口服液のどちらかが投与された。

組み入れられた 122 例（パート 1 及び 2：51 例、パート 3：71 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。なお、パート 1 に組み入れられた 51 例全例がパート 1 を完了してパート 2 に移行し、データカットオフ時点で、34 例がパート 2 を完了していた。

試験中止例は 16.4%（20/122 例、パート 1 及び 2：12 例、パート 3：8 例）に認められ、試験中止理由は、同意撤回 4 例、追跡不能 1 例、有害事象 1 例、その他 14 例であった。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 13 例であり、いずれもパート 3 に組み入れられた。また、日本人部分集団に試験中止例は認められなかった。

有害事象は 98.4%（120/122 例）に認められ、年齢集団 1 で 100%（42/42 例）、年齢集団 2 で 96.2%（51/53 例）、年齢集団 3 で 100%（27/27 例）であった。主な有害事象は表 8 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、13.9%（17/122 例、JIA 4 例、脾嚢胞、回転性めまい、腹痛、便秘、メレナ、悪心、疼痛、乳頭炎、大腸菌性尿路感染、インフルエンザ、敗血症、上気道感染、異常体重減少、関節炎、筋力低下、筋骨格系胸痛、頭痛、転換性障害、自殺念慮、卵巣嚢胞、アデノイド肥大、扁桃肥大各 1 例、重複あり）に認められ、便秘、悪心、大腸菌性尿路感染症、上気道感染、頭痛及び転換性障害各 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、4.9%（6/122 例、JIA 4 例、腹痛、悪心及び上咽頭炎各 1 例、重複あり）に認められ、腹痛、悪心、上咽頭炎各 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。

副作用は、41.8%（51/122 例）に認められ、年齢集団 1 で 52.4%（22/42 例）、年齢集団 2 で 45.3%（24/53 例）、年齢集団 3 で 18.5%（5/27 例）であった。

表 8 いずれかの年齢集団で 10%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	年齢集団 1 (42 例)	年齢集団 2 (53 例)	年齢集団 3 (27 例)	事象名	年齢集団 1 (42 例)	年齢集団 2 (53 例)	年齢集団 3 (27 例)
上咽頭炎	17 (40.5)	25 (47.2)	10 (37.0)	JIA	3 (7.1)	7 (13.2)	4 (14.8)
上気道感染	17 (40.5)	21 (39.6)	18 (66.7)	インフルエンザ様疾患	3 (7.1)	5 (9.4)	7 (25.9)
COVID-19	14 (33.3)	20 (37.7)	7 (25.9)	上腹部痛	2 (4.8)	6 (11.3)	0
胃腸炎	8 (19.0)	11 (20.8)	13 (48.1)	挫傷	2 (4.8)	6 (11.3)	0
腹痛	7 (16.7)	8 (15.1)	4 (14.8)	嘔吐	2 (4.8)	4 (7.5)	8 (29.6)
悪心	7 (16.7)	7 (13.2)	2 (7.4)	中耳炎	1 (2.4)	5 (9.4)	7 (25.9)
頭痛	5 (11.9)	12 (22.6)	0	レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.4)	2 (3.8)	5 (18.5)
関節痛	5 (11.9)	7 (13.2)	1 (3.7)	鼻炎	1 (2.4)	2 (3.8)	3 (11.1)
インフルエンザ	5 (11.9)	5 (9.4)	5 (18.5)	ウイルス感染	0	8 (15.1)	2 (7.4)
発熱	4 (9.5)	19 (35.8)	12 (44.4)	消化管感染	0	6 (11.3)	1 (3.7)
咽頭炎	4 (9.5)	4 (7.5)	5 (18.5)	結膜炎	0	1 (1.9)	5 (18.5)
気管支炎	4 (9.5)	1 (1.9)	6 (22.2)	下痢	0	1 (1.9)	4 (14.8)
咳嗽	3 (7.1)	8 (15.1)	3 (11.1)	蟻虫症	0	0	3 (11.1)

例数 (%)

年齢集団 1 : 12 歳以上 18 歳未満、年齢集団 2 : 6 歳以上 12 歳未満、年齢集団 3 : 2 歳以上 6 歳未満

日本人部分集団における有害事象は、100% (13/13 例) に認められ、2 例以上に発現が認められた有害事象は表 9 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象、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、38.5% (5/13 例) に認められ、年齢集団 1 で 57.1% (4/7 例)、年齢集団 2 で 20.0% (1/5 例) であった。

表 9 2 例以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	年齢集団 1 (7 例)	年齢集団 2 (5 例)	年齢集団 3 (1 例)
インフルエンザ	5 (71.4)	2 (40.0)	1 (100)
COVID-19	4 (57.1)	2 (40.0)	0
気管支炎	3 (42.9)	0	0
上咽頭炎	2 (28.6)	3 (60.0)	1 (100)
咽頭炎	2 (28.6)	0	0
靱帯捻挫	2 (28.6)	0	0
発熱	1 (14.3)	2 (40.0)	0
上気道感染	1 (14.3)	2 (40.0)	0
挫傷	1 (14.3)	2 (40.0)	0
湿疹	1 (14.3)	2 (40.0)	0
口内炎	1 (14.3)	1 (20.0)	0
上気道の炎症	1 (14.3)	1 (20.0)	0
嘔吐	1 (14.3)	0	1 (100)
頭痛	0	2 (40.0)	0

例数 (%)

年齢集団 1 : 12 歳以上 18 歳未満、年齢集団 2 : 6 歳以上 12 歳未満、年齢集団 3 : 2 歳以上 6 歳未満

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、pJIA 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。

pJIA の疾患概念、診断基準及び治療体系は国内外で概ね同様であり (J Rheumatol 2004; 31: 390-2、国内 JIA 診療ガイドライン等)、本薬の PK に明らかな民族差は認められていない (令和元年 11 月 14 日付け「リンゾック錠 7.5 mg 他」審査報告書参照)。また、以下の点を踏まえると、RA 患者に対する

本剤投与時と同程度の曝露¹²⁾が達成できれば、RA 患者における有効性のデータを pJIA 患者に外挿することが可能と考え、pJIA 患者における PK 等の評価を目的とした非盲検非対照試験である M15-340 試験に本邦からも参加し、当該試験成績から日本人 pJIA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

- pJIA と RA の病態及び臨床症状が類似していること

pJIA は、16 歳未満で発症し、6 週間以上持続し、発症 6 カ月以内に 5 つ以上の関節が罹患する原因不明の関節炎と定義される (J Rheumatol 2004; 31: 390-2)。同様に、成人においても、複数関節に炎症性関節が 6 週間以上認められれば RA の分類基準を満たす。pJIA と RA はいずれも女性に好発し、大小の関節及び頸椎に影響を及ぼし、再発・寛解を繰り返す慢性疾患であり、同様の炎症性サイトカインが関与する顕著な滑膜増殖及び血管新生を伴う炎症性関節炎を特徴とする点が共通している。

- pJIA 患者と RA 患者で同様の治療反応性を示すと考えられること

pJIA 及び RA の治療には csDMARDs (MTX 等) や bDMARDs (TNF α 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調節薬、IL-6 受容体阻害薬) が推奨されており (Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68: 1-25、Arthritis Rheumatol 2019; 71: 846-63)、各薬剤は pJIA 及び RA のいずれに対しても有効性が示されている。

- pJIA 患者と RA 患者において JAK 阻害薬は同様の曝露－反応関係を示すと考えられること

本薬と同様に JAK 阻害作用を有するトファシチニブクエン酸塩やバリシチニブの臨床試験において、同程度の血漿中曝露量で pJIA と RA に対する有効性が認められている (Pediatr Rheumatol Online J 2017; 15: 86、CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2024; 13: 970-81)。

また、申請者は、M15-340 試験における対象患者について、以下のように説明している。

ILAR が定義する JIA の病型のうち、RA と類似した免疫病理学的特徴 (5 関節以上の罹患、慢性的な滑膜炎、自己免疫性特徴、関連するサイトカイン等) を有すると考えられる、RF 陽性若しくは RF 陰性多関節炎、進展型少関節炎、又は活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない sJIA と診断されている患者を対象とした。また、2 歳未満での pJIA の発症率が極めて低いこと、異なる年齢間における明確な治療の違いは示されていない (国内 JIA 診療ガイドライン等) ことから、2 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした。

機構は、申請者の説明を了承し、M15-340 試験の成績及び RA 患者における PK 等の情報に基づき、pJIA 患者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、pJIA 患者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。

pJIA と RA の病態が類似しており、本剤により期待される治療反応は pJIA 患者及び RA 患者間で類似すると考えられること (7.R.1 項参照)、並びに pJIA 患者に申請用法・用量で本剤を投与したときに RA 患者に錠剤 15 mg QD 投与時と同程度の本薬曝露が得られたこと (6.R.2 項参照) から、pJIA 患者に

¹²⁾ RA 患者に錠剤 15 又は 30 mg QD 投与時と同程度の曝露が得られる用量の開発が計画されたが、RA 患者を対象とした 30 mg QD 用量の開発が中止されたことに伴い、M15-340 試験の実施中に、低用量のみの検討に変更された (7.1.1 項参照)。

においても RA 患者と同様の有効性が期待できる。加えて、以下の点は、pJIA 患者における本剤の有効性を裏付けるものである。

- M15-340 試験における年齢別の pJIA 患者における有効性の評価項目（定義は 10 項参照）の結果は表 10 のとおりであり、全体集団及び日本人部分集団の全ての年齢集団で一定の有効性が確認されている。

表 10 有効性評価項目の成績 (M15-340 試験、有効性解析対象集団)

		全体集団			日本人部分集団		
		年齢集団 1	年齢集団 2	年齢集団 3	年齢集団 1	年齢集団 2	年齢集団 3
ACR Pediatric 30 反応率	12 週	89.7 (35/39)	92.2 (47/51)	87.5 (21/24)	100 (7/7)	100 (5/5)	100 (1/1)
	48 週	94.6 (35/37)	95.7 (45/47)	100 (25/25)	100 (7/7)	100 (5/5)	100 (1/1)
ACR Pediatric 50 反応率	12 週	84.6 (33/39)	92.2 (47/51)	79.2 (19/24)	100 (7/7)	100 (5/5)	100 (1/1)
	48 週	91.9 (34/37)	91.5 (43/47)	100 (25/25)	100 (7/7)	80.0 (4/5)	100 (1/1)
ACR Pediatric 70 反応率	12 週	59.0 (23/39)	78.4 (40/51)	75.0 (18/24)	85.7 (6/7)	60.0 (3/5)	100 (1/1)
	48 週	81.1 (30/37)	89.4 (42/47)	100 (25/25)	71.4 (5/7)	80.0 (4/5)	100 (1/1)
ACR Pediatric 90 反応率	12 週	30.8 (12/39)	51.0 (26/51)	37.5 (9/24)	57.1 (4/7)	20.0 (1/5)	0
	48 週	54.1 (20/37)	76.6 (36/47)	92.0 (23/25)	42.9 (3/7)	80.0 (4/5)	100 (1/1)
ACR Pediatric 100 反応率	12 週	20.5 (8/39)	35.3 (18/51)	25.0 (6/24)	28.6 (2/7)	20.0 (1/5)	0
	48 週	40.5 (15/37)	63.8 (39/47)	72.0 (18/25)	28.6 (2/7)	80.0 (4/5)	100 (1/1)
低疾患活動性基準達成率	12 週	27.5 (11/40)	72.0 (36/50)	62.5 (15/24)	14.3 (1/7)	75.0 (3/4)	0
	48 週	62.2 (23/37)	82.2 (37/45)	100 (25/25)	50.0 (3/6)	80.0 (4/5)	100 (1/1)
寛解基準達成率	12 週	7.5 (3/40)	36.0 (18/50)	29.2 (7/24)	14.3 (1/7)	0	0
	48 週	32.4 (12/37)	51.1 (23/45)	72.0 (18/25)	33.3 (2/6)	60.0 (3/5)	100 (1/1)

% (例数)、年齢集団 1 : 12 歳以上 18 歳未満、年齢集団 2 : 6 歳以上 12 歳未満、年齢集団 3 : 2 歳以上 6 歳未満

- pJIA の ACR Pediatric コアセットと RA の ACR コアセットの評価項目は、完全には一致していない¹³⁾ものの、各要素の内容及び評価方法は pJIA 及び RA 間で類似していることから、RA 患者を対象とした臨床試験¹⁴⁾と pJIA 患者を対象とした M15-340 試験における有効性評価項目の結果を比較した。結果は表 11 のとおりであり、概ね同様であった。

¹³⁾ pJIA の有効性評価項目である ACR Pediatric コアセットの評価項目は、「活動関節数、可動域制限が認められる関節数、患者／介護者による健康状態の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、CHAQ、及び CRP」である。一方、RA の有効性評価項目である ACR コアセットの評価項目は、「TJC、SJC、患者による疼痛評価、患者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、患者による身体機能評価、及び ESR 又は CRP」である。

¹⁴⁾ M15-340 試験には MTX による治療歴あり、MTX による治療歴なし、bDMARDs による治療歴ありの患者が一定の割合で組み入れられたことから、RA 患者を対象とした実施済みの臨床試験のうち、MTX/bDMARDs による治療歴に対応するよう M15-555 試験、M13-545 試験及び M13-542 試験が比較対象とされた。

表 11 pJIA 患者と RA 患者の有効性の比較

患者集団	pJIA 患者	RA 患者		
試験名	M15-340 試験	M15-555 試験	M13-545 試験	M13-542 試験
対象患者	MTX-IR/MTX 未治療 /bDMARDs-IR	MTX-IR	MTX 未治療	bDMARDs-IR
併用薬	MTX/bDMARDs	無	無	csDMARDs
評価週数	本剤投与開始 12 週	本剤投与開始 14 週	本剤投与開始 12 週	本剤投与開始 12 週
本剤用法・用量	表 7 参照	錠剤 15 mg QD	錠剤 15 mg QD	錠剤 15 mg QD
医師による疾患活動性の 全般的評価	-45.6±21.28 (107)	-39.8±24.67 (191)	-45.4±23.90 (286)	-40.3±25.30 (152)
患者（又は介護者）による 健康状態の全般的評価	-24.4±26.95 (116)	-24.6±30.50 (201)	-35.5±29.32 (303)	-27.0±27.80 (159)
疼痛評価 ^{a)}	-26.2±25.96 (116)	-26.4±28.86 (201)	-37.8±29.28 (303)	-27.0±27.39 (159)
CHAQ/HAQ-DI	-0.46±0.616 (115)	-0.62±0.682 (201)	-0.84±0.708 (303)	-0.43±0.572 (159)
TJC68 ^{b)} /TJC68	-6.4±6.62 (120)	-14.1±13.46 (202)	-17.1±13.09 (303)	-16.4±14.95 (160)
SJC66	-6.9±6.10 (120)	-10.1±8.76 (202)	-12.5±9.67 (303)	-11.0±9.49 (160)
ESR	-9.18±16.343 (110)	-18.1±19.25 (200)	-25.0±26.25 (303)	-13.2±22.79 (158)
CRP	-6.10±15.650 (113)	-10.15±14.421 (199)	-19.00±28.295 (302)	-10.87±22.576 (159)

ベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（例数）

a) いずれも VAS による評価であることから、pJIA 患者における CHAQ による評価結果と、RA 患者における ACR コアセットに含まれる疼痛評価結果が比較された。

b) M15-340 試験では 75 関節を対象に評価されたが、比較のため、RA 患者で評価されたのと同じ 68 関節を対象として算出された。

機構は、以下のように考える。

M15-340 試験において、pJIA 患者で RA 患者と同程度の本薬曝露が得られ、有効性評価項目についても良好な成績が得られたことから、pJIA 患者における本剤の有効性は期待できると判断した。また、pJIA の疾患概念や本薬の PK に明らかな国内外差は認められていないこと、M15-340 試験に組み入れられた日本人患者は限られていることから結果の解釈には注意が必要であるものの、M15-340 試験の日本人部分集団においても全体集団と同様に一定の有効性が確認されていることから、日本人 pJIA 患者に対する本剤の有効性も期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性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、pJIA 患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

M15-340 試験成績、並びに既承認効能・効果である RA、PsA 及び AD の患者を対象とした国内外の臨床試験¹⁵⁾のデータを併合した安全性成績に基づき検討を行った。

各併合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 並びに表 13 及び表 14 のとおりであった。既承認効能・効果の患者集団と比較して、pJIA 患者において発現率が高い傾向が認められた有害事象として、感染症並びにうつ病（自殺又は自傷行為を除く）及び自殺又は自傷行為といった精神障害が認められたが、JIA を有する小児では、JIA を有さない小児と比較して、感染症に対する感受性が高いこと、精神障害を有する可能性が高いことが報告されている（Arthritis Rheum 2012; 64: 2773-

¹⁵⁾ RA 患者対象の 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、PsA 患者対象の M15-572 試験及び M15-554 試験、AD 患者対象の M16-045 試験、M16-047 試験、M18-891 試験及び M17-377 試験

80、ACR Open Rheumatology 2023; 5: 277-84)。その他、注目すべき有害事象を含めて、既承認効能・効果の患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルと比較して pJIA 患者に特有の新たな安全性所見は認められておらず、日本人部分集団における安全性プロファイルについても全体集団と概ね同様の傾向であった。

表 12 各疾患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	pJIA	RA ^{a)}			PsA ^{b) d)}		成人 AD ^{c) d)}		12 歳以上の小児 AD ^{c) d)}	
投与群	全本剤例	7.5 mg 群	15 mg 群 ^{d)}	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群
全体集団										
例数	122	226	2,883	1,375	907	921	1,192	1,203	278	279
総曝露期間 (人・年)	254.6	228.5	3,421.6	1,683.3	1,247.2	1,257.4	1,587.7	1,631.8	532.4	555.6
有害事象	120 (98.4) 411.1	166 (73.5) 315.2	2,260 (78.4) 172.1	1,175 (85.5) 234.8	728 (80.3) 177.2	758 (82.3) 213.3	932 (78.2) 172.5	1,011 (84.0) 227.8	235 (84.5) 152.8	243 (87.1) 177.3
重篤な 有害事象	17 (13.9) 7.2	24 (10.6) 11.1	334 (11.6) 10.3	231 (16.8) 14.7	86 (9.5) 7.2	129 (14.0) 10.9	77 (6.5) 5.0	92 (7.6) 5.8	27 (9.7) 5.3	18 (6.5) 3.3
死亡	0	0	16 (0.6) 0.5	15 (1.1) 0.9	1 (0.1) 0.1	2 (0.2) 0.2	0	1 (<0.1) 0.1	0	0
投与中止に至 った有害事象	6 (4.9) 2.4	14 (6.2) 6.1	211 (7.3) 6.2	172 (12.5) 10.3	63 (6.9) 5.1	77 (8.4) 6.2	55 (4.6) 3.5	75 (6.2) 4.6	18 (6.5) 3.4	17 (6.1) 3.1
副作用	51 (41.8) 30.5	112 (49.6) 110.4	1,244 (43.1) 52.9	721 (52.4) 69.8	400 (44.1) 47.2	472 (51.2) 64.1	523 (43.9) 49.3	635 (52.8) 67.3	114 (41.0) 32.7	149 (53.4) 46.6
日本人部分集団										
例数	13	121	126	124	23	26	161	165	16	16
総曝露期間 (人・年)	21.2	204.8	213.6	186.5	35.2	40.1	397.5	404.2	42.9	39.6
有害事象	13 (100) 536.5	120 (99.2) 334.2	124 (98.4) 275.7	124 (100) 485.5	21 (91.3) 349.3	26 (100) 456.6	147 (91.3) 136.6	149 (90.3) 176.4	15 (93.8) 129.5	15 (93.8) 300.7
重篤な 有害事象	0	22 (18.2) 11.4	24 (19.0) 12.1	36 (29.0) 21.0	4 (17.4) 12.7	11 (42.3) 30.8	16 (9.9) 4.2	14 (8.5) 3.6	3 (18.8) 7.9	1 (6.3) 2.6
死亡	0	0	0	2 (1.6) 1.1	0	1 (3.8) 2.5	0	0	0	0
投与中止に至 った有害事象	0	13 (10.7) 6.4	11 (8.7) 5.1	26 (21.0) 14.0	1 (4.3) 2.8	6 (23.1) 15.2	10 (6.2) 2.5	9 (5.5) 2.2	1 (6.3) 2.3	1 (6.3) 2.5
副作用	5 (38.5) 33.7	98 (81.0) 122.3	90 (71.4) 86.0	106 (85.5) 138.7	14 (60.9) 71.3	20 (76.9) 137.9	84 (52.2) 31.1	90 (54.5) 37.9	8 (50.0) 28.9	9 (56.3) 33.3

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

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、M15-555 試験

b) M15-572 試験、M15-554 試験

c) M16-045 試験、M16-047 試験、M18-891 試験、M17-377 試験

d) プラセボから切り替えた患者を含む

表 13 各疾患における本剤の注目すべき有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団、全体集団)

患者集団	pJIA	RA ^{a)}			PsA ^{b) d)}		成人 AD ^{c) d)}		12 歳以上の小児 AD ^{c) d)}	
投与群	全本剤例	7.5 mg 群	15 mg 群 ^{d)}	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群
例数	122	226	2,883	1,375	907	921	1,192	1,203	278	279
総曝露期間 (人・年)	254.6	228.5	3,421.6	1,683.3	1,247.2	1,257.4	1,587.7	1,631.8	532.4	555.6
感染症	108 (88.5) 180.1	114 (50.4) 113.2	1,472 (51.1) 68.5	851 (61.9) 92.9	531 (58.5) 76.4	567 (61.6) 88.3	684 (57.4) 79.7	737 (61.3) 91.1	169 (60.8) 57.7	189 (67.7) 71.5
重篤な感染症	4 (3.3) 1.6	10 (4.4) 4.4	99 (3.4) 2.9	91 (6.6) 5.5	27 (3.0) 2.2	57 (6.2) 4.6	32 (2.7) 2.0	42 (3.5) 2.6	10 (3.6) 1.9	8 (2.9) 1.5
治験薬の投与中断又は中止に至った感染症	65 (53.3) 42.7	50 (22.1) 28.4	535 (18.6) 17.5	387 (28.1) 27.6	219 (24.1) 20.8	274 (29.8) 27.2	137 (11.5) 9.2	164 (13.6) 10.9	54 (19.4) 11.1	57 (20.4) 11.2
肺炎	5 (4.1) 2.0	5 (2.2) 2.2	152 (5.3) 4.5	90 (6.5) 5.5	39 (4.3) 3.2	47 (5.1) 3.8	27 (2.3) 1.7	31 (2.6) 1.9	4 (1.4) 0.8	5 (1.8) 0.9
ニューモシスチス肺炎	0	0	0	4 (0.3) 0.2	0	2 (0.2) 0.2	1 (<0.1) 0.1	0	0	0
日和見感染	2 (1.6) 0.8	1 (0.4) 0.4	13 (0.5) 0.4	10 (0.7) 0.6	5 (0.6) 0.4	8 (0.9) 0.6	33 (2.8) 2.1	35 (2.9) 2.2	8 (2.9) 1.5	3 (1.1) 0.5
活動性・潜在結核	0	0	67 (2.3) 2.0	25 (1.8) 1.5	9 (1.0) 0.7	9 (1.0) 0.7	10 (0.8) 0.6	12 (1.0) 0.7	2 (0.7) 0.4	2 (0.7) 0.4
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0	1 (<0.1) 0.0	1 (<0.1) 0.1	1 (0.1) 0.1	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.8) 0.4	17 (7.5) 7.8	121 (4.2) 3.6	113 (8.2) 7.0	42 (4.6) 3.4	72 (7.8) 6.0	80 (6.7) 5.3	108 (9.0) 7.0	7 (2.5) 1.3	19 (6.8) 3.5
貧血	4 (3.3) 1.6	5 (2.2) 2.2	123 (4.3) 3.7	77 (5.6) 4.7	24 (2.6) 2.0	56 (6.1) 4.6	13 (1.1) 0.8	45 (3.7) 2.8	15 (5.4) 2.9	4 (1.4) 0.7
好中球数減少	2 (1.6) 0.8	5 (2.2) 2.2	84 (2.9) 2.5	81 (5.9) 5.1	19 (2.1) 1.5	48 (5.2) 4.0	20 (1.7) 1.3	32 (2.7) 2.0	8 (2.9) 1.5	15 (5.4) 2.8
リンパ球数減少	3 (2.5) 1.2	7 (3.1) 3.1	59 (2.0) 1.7	45 (3.3) 2.7	16 (1.8) 1.3	27 (2.9) 2.2	6 (0.5) 0.4	13 (1.1) 0.8	1 (0.4) 0.2	0
ヘモグロビン減少	1 (0.8) 0.4	0	21 (0.7) 0.6	23 (1.7) 1.4	2 (0.2) 0.2	11 (1.2) 0.9	5 (0.4) 0.3	16 (1.3) 1.0	4 (1.4) 0.8	2 (0.7) 0.4
血小板数減少	0	1 (0.4) 0.4	13 (0.5) 0.4	5 (0.4) 0.3	2 (0.2) 0.2	4 (0.4) 0.3	0	1 (<0.1) 0.1	0	1 (0.4) 0.2
脂質異常症	13 (10.7) 5.6	22 (9.7) 10.8	242 (8.4) 7.6	122 (8.9) 7.7	46 (5.1) 3.8	59 (6.4) 4.9	40 (3.4) 2.6	47 (3.9) 3.0	9 (3.2) 1.7	8 (2.9) 1.5
MACE	0	1 (0.4) 0.4	16 (0.6) 0.5	15 (1.1) 0.9	4 (0.4) 0.3	3 (0.3) 0.2	3 (0.3) 0.2	1 (<0.1) 0.1	0	0
静脈血栓塞栓症	0	1 (0.4) 0.4	17 (0.6) 0.5	6 (0.4) 0.4	4 (0.4) 0.3	3 (0.3) 0.2	2 (0.2) 0.1	1 (<0.1) 0.1	0	0
深部静脈血栓症	0	0	9 (0.3) 0.3	5 (0.4) 0.3	2 (0.2) 0.2	0	1 (<0.1) 0.1	0	0	0
肺血栓症	0	1 (0.4) 0.4	12 (0.4) 0.4	3 (0.2) 0.2	3 (0.3) 0.2	3 (0.3) 0.2	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	0	0
動脈血栓症	0	0	1 (<0.1) <0.1	2 (0.1) 0.1	0	0	0	0	0	0
CPK 増加	8 (6.6) 3.3	9 (4.0) 4.1	160 (5.5) 4.9	144 (10.5) 9.3	84 (9.3) 7.3	119 (12.9) 10.6	81 (6.8) 5.3	125 (10.4) 8.2	28 (10.1) 5.8	44 (15.8) 8.9
横紋筋融解症又はミオパチー	0	0	1 (<0.1) 0.0	1 (<0.1) 0.1	0	1 (0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	0	0	2 (0.7) 0.4
悪性疾患	0	4 (1.8) 1.8	38 (1.3) 1.1	32 (2.3) 1.9	19 (2.1) 1.5	17 (1.8) 1.4	9 (0.8) 0.6	15 (1.2) 0.9	1 (0.4) 0.2	0
悪性腫瘍	0	1 (0.4) 0.4	37 (1.3) 1.1	31 (2.3) 1.9	17 (1.9) 1.4	16 (1.7) 1.3	9 (0.8) 0.6	15 (1.2) 0.9	1 (0.4) 0.2	0
非黒色腫皮膚癌	0	0	10 (0.3) 0.3	12 (0.9) 0.7	9 (1.0) 0.7	7 (0.8) 0.6	4 (0.3) 0.3	5 (0.4) 0.3	0	0
非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍	0	1 (0.4) 0.4	28 (1.0) 0.8	19 (1.4) 1.1	9 (1.0) 0.7	10 (1.1) 0.8	5 (0.4) 0.3	10 (0.8) 0.6	1 (0.4) 0.2	0
リンパ腫	0	0	1 (<0.1) 0.0	2 (0.1) 0.1	2 (0.2) 0.2	0	0	1 (<0.1) 0.1	0	1 (0.4) 0.2
肝機能障害	11 (9.0) 4.6	20 (8.8) 9.6	270 (9.4) 8.4	127 (9.2) 8.0	99 (10.9) 8.6	134 (14.5) 11.9	60 (5.0) 3.9	84 (7.0) 5.4	22 (7.9) 4.4	12 (4.3) 2.2
腎機能障害	0	1 (0.4) 0.4	13 (0.5) 0.4	16 (1.2) 1.0	3 (0.3) 0.2	3 (0.3) 0.2	1 (<0.1) 0.1	3 (0.2) 0.2	0	0
消化管穿孔	0	0	6 (0.2) 0.2	6 (0.4) 0.4	1 (0.1) 0.1	0	1 (<0.1) 0.1	0	0	0
間質性肺炎	0	0	2 (<0.1) 0.1	3 (0.2) 0.2	1 (0.1) 0.1	3 (0.3) 0.2	0	0	0	0
うつ病 (自殺又は自傷行為を除く)	11 (9.0) 4.6	1 (0.4) 0.4	48 (1.7) 1.4	34 (2.5) 2.0	17 (1.9) 1.4	25 (2.7) 2.0	17 (1.4) 1.1	21 (1.7) 1.3	11 (4.0) 2.1	6 (2.2) 1.1
自殺又は自傷行為	1 (0.8) 0.4	0	2 (<0.1) 0.1	0	0	1 (0.1) 0.1	2 (0.2) 0.1	2 (0.2) 0.1	4 (1.4) 0.8	3 (1.1) 0.5

患者集団	pJIA	RA ^{a)}			PsA ^{b) d)}		成人 AD ^{c) d)}		12 歳以上の小児 AD ^{c) d)}	
投与群	全本剤例	7.5 mg 群	15 mg 群 ^{d)}	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群
例数	122	226	2,883	1,375	907	921	1,192	1,203	278	279
総曝露期間 (人・年)	254.6	228.5	3,421.6	1,683.3	1,247.2	1,257.4	1,587.7	1,631.8	532.4	555.6
ざ瘡	3 (2.5) 1.2	3 (1.3) 1.3	22 (0.8) 0.6	26 (1.9) 1.6	10 (1.1) 0.8	14 (1.5) 1.1	174 (14.6) 12.6	259 (21.5) 19.7	59 (21.2) 13.9	85 (30.5) 21.1
骨折	9 (7.4) 3.7	11 (4.9) 5.0	89 (3.1) 2.7	68 (4.9) 4.2	26 (2.9) 2.1	28 (3.0) 2.3	23 (1.9) 1.5	30 (2.5) 1.9	8 (2.9) 1.5	9 (3.2) 1.6
骨成長への影響	3 (2.5) 1.2	3 (1.3) 1.3	29 (1.0) 0.9	17 (1.2) 1.0	7 (0.8) 0.6	3 (0.3) 0.2	0	2 (0.2) 0.1	0	1 (0.4) 0.2
眼障害	7 (5.7) 2.9	12 (5.3) 5.6	102 (3.5) 3.0	51 (3.7) 3.1	27 (3.0) 2.2	34 (3.7) 2.8	58 (4.9) 3.8	73 (6.1) 4.6	10 (3.6) 1.9	13 (4.7) 2.4
網膜剥離	0	0	3 (0.1) 0.1	4 (0.3) 0.2	1 (0.1) 0.1	0	4 (0.3) 0.3	2 (0.2) 0.1	0	0
重篤な過敏症	0	0	5 (0.2) 0.1	1 (<0.1) 0.1	1 (0.1) 0.1	0	0	2 (0.2) 0.1	0	2 (0.7) 0.4

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

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、M15-555 試験

b) M15-572 試験、M15-554 試験

c) M16-045 試験、M16-047 試験、M18-891 試験、M17-377 試験

d) プラセボから切り替えた治験参加者を含む

表 14 各疾患における本剤の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	pJIA	RA ^{a)}			PsA ^{b)}		成人 AD ^{c)}		12 歳以上の小児 AD ^{d)}	
投与群	全本剤例	7.5 mg 群	15 mg 群 ^{d)}	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群
例数	13	121	126	124	23	26	161	165	16	16
総曝露期間 (人・年)	21.2	204.8	213.6	186.5	35.2	40.1	397.5	404.2	42.9	39.6
感染症	13 (100) 243.4	93 (76.9) 116.3	103 (81.7) 113.1	106 (85.5) 154.6	15 (65.2) 95.7	24 (92.3) 208.1	131 (81.4) 80.1	128 (77.6) 79.6	12 (75.0) 63.1	14 (87.5) 133.5
重篤な感染症	0	10 (8.3) 4.9	10 (7.9) 4.8	19 (15.3) 10.5	1 (4.3) 3.0	9 (34.6) 24.9	7 (4.3) 1.8	10 (6.1) 2.6	1 (6.3) 2.5	0
治験薬の投与中断又は中止に至った感染症	5 (38.5) 30.0	49 (40.5) 32.2	62 (49.2) 41.6	67 (54.0) 51.0	5 (21.7) 16.4	11 (42.3) 36.8	31 (19.3) 8.7	38 (23.0) 11.0	5 (31.3) 14.3	4 (25.0) 11.6
肺炎	1 (7.7) 4.9	5 (4.1) 2.5	7 (5.6) 3.3	20 (16.1) 11.1	0	3 (11.5) 7.5	2 (1.2) 0.5	2 (1.2) 0.5	0	0
ニューモシスチス肺炎	0	0	0	4 (3.2) 2.2	0	1 (3.8) 2.5	1 (0.6) 0.3	0	0	0
日和見感染	0	1 (0.8) 0.5	2 (1.6) 0.9	8 (6.5) 4.4	0	1 (3.8) 2.5	15 (9.3) 3.9	11 (6.7) 2.8	1 (6.3) 2.3	0
活動性・潜在結核	0	0	1 (0.8) 0.5	2 (1.6) 1.1	0	0	0	1 (0.6) 0.2	0	0
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0	1 (0.8) 0.5	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	15 (12.4) 7.8	24 (19.0) 12.3	28 (22.6) 16.6	3 (13.0) 9.3	8 (30.8) 22.0	36 (22.4) 10.2	43 (26.1) 12.7	0	4 (25.0) 10.9
貧血	1 (7.7) 4.8	5 (4.1) 2.5	4 (3.2) 1.9	18 (14.5) 10.3	1 (4.3) 3.0	3 (11.5) 8.5	2 (1.2) 0.5	8 (4.8) 2.1	3 (18.8) 7.9	0
好中球数減少	0	5 (4.1) 2.5	3 (2.4) 1.4	13 (10.5) 7.6	1 (4.3) 3.1	1 (3.8) 2.6	3 (1.9) 0.8	7 (4.2) 1.8	0	1 (6.3) 2.6
リンパ球数減少	0	7 (5.8) 3.5	9 (7.1) 4.4	9 (7.3) 5.0	1 (4.3) 3.0	3 (11.5) 8.4	0	4 (2.4) 1.0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	3 (2.4) 1.6	0	2 (7.7) 5.4	1 (0.6) 0.3	3 (1.8) 0.8	0	0
血小板数減少	0	1 (0.8) 0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	19 (15.7) 10.5	20 (15.9) 10.6	21 (16.9) 13.0	2 (8.7) 6.1	3 (11.5) 8.1	5 (3.1) 1.3	6 (3.6) 1.5	0	0
MACE	0	1 (0.8) 0.5	0	2 (1.6) 1.1	0	1 (3.8) 2.5	1 (0.6) 0.3	0	0	0
静脈血栓塞栓症	0	0	1 (0.8) 0.5	1 (0.8) 0.5	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.8) 0.5	1 (0.8) 0.5	0	0	0	0	0	0
肺血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPK 増加	0	9 (7.4) 4.6	17 (13.5) 8.8	24 (19.4) 14.6	4 (17.4) 13.9	6 (23.1) 19.5	6 (3.7) 1.5	17 (10.3) 4.5	2 (12.5) 5.3	2 (12.5) 5.4
横紋筋融解症又はミオパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性疾患	0	3 (2.5) 1.5	3 (2.4) 1.4	3 (2.4) 1.6	0	1 (3.8) 2.5	2 (1.2) 0.5	0	0	0
悪性腫瘍	0	1 (0.8) 0.5	2 (1.6) 0.9	3 (2.4) 1.6	0	1 (3.8) 2.5	2 (1.2) 0.5	0	0	0
非黒色腫皮膚癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍	0	1 (0.8) 0.5	2 (1.6) 0.9	3 (2.4) 1.6	0	1 (3.8) 2.5	2 (1.2) 0.5	0	0	0
リンパ腫	0	0	0	1 (0.8) 0.5	2 (8.7) 6.3	0	0	0	0	1 (6.3) 2.5
肝機能障害	1 (7.7) 5.0	18 (14.9) 9.8	20 (15.9) 10.6	18 (14.5) 10.6	5 (21.7) 17.4	5 (19.2) 14.0	14 (8.7) 3.7	20 (12.1) 5.3	4 (25.0) 10.2	1 (6.3) 2.6
腎機能障害	0	1 (0.8) 0.5	1 (0.8) 0.5	4 (3.2) 2.2	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (0.8) 0.5	1 (0.8) 0.5	0	0	0	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0	3 (2.4) 1.6	0	1 (3.8) 2.5	0	0	0	0
うつ病 (自殺又は自傷行為を除く)	0	1 (0.8) 0.5	0	0	0	0	2 (1.2) 0.5	2 (1.2) 0.5	1 (6.3) 2.4	0
自殺又は自傷行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	2 (1.7) 1.0	2 (1.6) 1.0	5 (4.0) 2.8	1 (4.3) 3.0	1 (3.8) 2.5	38 (23.6) 11.5	59 (35.8) 21.1	6 (37.5) 20.8	7 (43.8) 31.3
骨折	1 (7.7) 5.0	9 (7.4) 4.5	12 (9.5) 6.0	9 (7.3) 5.1	1 (4.3) 2.9	2 (7.7) 5.2	7 (4.3) 1.8	10 (6.1) 2.5	1 (6.3) 2.5	1 (6.3) 2.7

患者集団	pJIA	RA ^{a)}			PsA ^{b) d)}		成人 AD ^{c) d)}		12 歳以上の小児 AD ^{c) d)}	
投与群	全本剤例	7.5 mg 群	15 mg 群 ^{d)}	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	15 mg 群	30 mg 群
例数	13	121	126	124	23	26	161	165	16	16
総曝露期間 (人・年)	21.2	204.8	213.6	186.5	35.2	40.1	397.5	404.2	42.9	39.6
骨成長への影響	0	3 (2.5) 1.5	7 (5.6) 3.4	4 (3.2) 2.2	0	0	0	1 (0.6) 0.2	0	0
眼障害	0	11 (9.1) 5.7	13 (10.3) 6.5	10 (8.1) 5.6	1 (4.3) 2.9	1 (3.8) 2.6	19 (11.8) 5.1	14 (8.5) 3.6	1 (6.3) 2.5	1 (6.3) 2.7
網膜剥離	0	0	1 (0.8) 0.5	2 (1.6) 1.1	0	0	2 (1.2) 0.5	0	0	0
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

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、M15-555 試験

b) M15-572 試験、M15-554 試験

c) M16-045 試験、M16-047 試験、M18-891 試験、M17-377 試験

d) プラセボから切り替えた治験参加者を含む

また、JAK-STAT シグナル伝達の阻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「リンヴォック錠 7.5 mg 他」審査報告書参照）、M15-340 試験において、本剤投与による成長への影響を評価した。M15-340 試験において認められた有害事象のうち、骨折及び骨成長への影響の発現頻度は 9/122 例（7.4%）及び 3/122 例（2.5%）であり（表 13 参照）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。骨折の半数以上は外傷性の上肢骨折であり、主に男児で認められた。このことは、上肢骨折は身体活動レベルが高い小児及び青少年期に生じるという報告と一致している（Acta Orthop 2010; 81: 148-53）。また、成長異常及び成長不全に関連する有害事象は認められなかった。なお、M15-340 試験は約 3 年間継続する予定であり、他の適応症における小児患者を対象とした臨床試験¹⁶⁾の結果も含めて、成長パラメータを評価する予定である。

以上より、pJIA 患者での本薬の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果と比較して新たな安全性上の懸念は示されておらず、現在実施中の安全対策を引き続き実施することにより、pJIA 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人 pJIA 患者における検討例数は限られているものの、提出された臨床試験成績を踏まえると、pJIA 患者において既承認効能・効果を上回る安全性上の懸念は示唆されていないとの申請者の説明は受入れ可能であり、本剤の安全性は許容可能と判断した。本剤についての十分な知識と pJIA の治療に関する十分な知識・経験をもつ医師が本剤を使用する旨、並びに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を行う等、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、既承認効能・効果と比較して新たな安全性上の懸念は示されていないことから、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動として実施予定の市販後調査に加え、継続中の M15-340 試験及び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い、新たな情報が得られた場合は、適宜医療現場に情報提供を行うとともに、製造販売後調査等の実施の必要性を検討する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

¹⁶⁾ 12 歳以上の小児 AD 患者を対象とした P21-824 試験、sJIA 患者を対象とした M14-682 試験、及び小児 UC 患者を対象とした M14-658 試験

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、pJIA の治療におけ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。

国内外のガイドラインでは、pJIA に対する薬物治療の中心は MTX であり、補助治療として NSAIDs やグルココルチコイド関節内注射剤が用いられる。また、MTX に効果不十分な患者に対しては bDMARDs や tsDMARDs が推奨される。

M15-340 試験では、JAK 阻害薬の投与歴がある患者は除外されたものの、前治療の有無を問わずに pJIA 患者を組み入れ、MTX による前治療の有無によらず良好な治療効果が示された¹⁷⁾。したがって、本剤導入前に、必ずしも MTX 等による治療を試みる必要はなく、本剤は、NSAIDs、ステロイド、他の DMARDs 等の既存治療による適切な治療を行っても効果不十分な pJIA 患者に対する治療選択肢となると考える。

なお、M15-340 試験では、ILAR が定義する JIA の病型のうち、RF 陽性若しくは RF 陰性多関節炎、進展型少関節炎、又は活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない sJIA と診断されている患者を対象とした。M15-340 試験で得られた臨床的なエビデンスを病態、臨床像、治療法等が異なるその他の JIA の病型（持続型少関節炎、PsA、付着部炎関連関節炎、分類不能関節炎）に外挿することはできず、除外された JIA の病型の患者については、本剤の投与対象ではない。

機構は、以下のように考える。

M15-340 試験では、前治療の有無を問わずに pJIA 患者が組み入れられ、pJIA 患者で RA 患者と同程度の本薬曝露が得られ、有効性評価項目についても良好な成績が得られた。しかしながら、M15-340 試験では複数の重篤な副作用が認められているように、本剤は類似のシグナル経路を阻害する他の JAK 阻害剤及び生物製剤と同様に重篤な感染症等の発現リスクがある薬剤であり、適切な患者選択が必要であることを踏まえると、本剤は pJIA に対する既承認の他の JAK 阻害剤及び生物製剤と同様の臨床的位置付けの薬剤となると考える。したがって、JIA の分類基準及び治療体系を踏まえると、pJIA に係る効能・効果で承認されている他の JAK 阻害剤及び生物製剤と同様に、本剤は MTX 等の csDMARDs で効果不十分な pJIA 患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考えられ、添付文書の警告の項において、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案する旨の注意喚起を追記する必要があると判断した。また、本剤の既承認効能・効果と同様に、本剤と他の JAK 阻害剤又は生物製剤と併用しない旨、及び重篤な感染症等に対応できる医療機関において本剤の知識と pJIA 治療の知識・経験を有する医師が使用する旨を、注意喚起し周知徹底することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

7.R.2～7.R.4 項における検討を踏まえ、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多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」と設定することは適切と判断した。

また、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、過去に少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、疾患に起因した明らかな症状が残る場合に投与すること、並びに JIA のう

¹⁷⁾ 投与 12 週時における ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は、MTX 治療歴のない患者において 94.5/89.1/76.4/52.7/40.0%であり、MTX 治療歴のある患者において 86.4/84.7/66.1/30.5/16.9%であった。また、投与 48 週時における ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は、MTX 治療歴のない患者において 94.3/94.3/88.7/69.8/58.5%であり、MTX 治療歴のある患者において 98.2/92.9/89.3/75.0/57.1%であった。

ち sJIA の全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与する旨を添付文書にて注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

M15-340 試験において対象とした患者の年齢等を踏まえて、本剤の pJIA における用法・用量は、申請用法・用量から変更し、「通常、2 歳以上の患者には、ウパダシチニブとして、表のとおり体重に応じ、経口投与する。（表省略）」（下線部追加）と設定する。

なお、M15-340 試験では、酸蝕歯及び胃腸障害のリスクを低下させることを目的として、経口液剤投与後の速やかな飲水及び、可能であれば固形食品を摂取することを規定していた。しかしながら、経口液剤の市販用製剤の pH（pH 3.4）は一般的な酸性飲料と同程度であり、酸蝕歯及び胃腸障害のリスクも同程度であると考えることから、経口液剤投与後の速やかな飲水や固形食品の摂取に係る注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の説明、提出された資料、6.R 項及び 7.R.1～7.R.3 項における検討を踏まえ、本剤の pJIA に対する用法・用量について、上記の申請者案を記載整備し、以下のとおり設定することが適切と判断した。なお、本薬錠剤と経口液剤の生物学的同等性は示されていないことから、mg 換算に基づく互換使用は行わない旨を添付文書にて注意喚起する必要がある。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎		
通常、 <u>2 歳以上の患者には、</u> ウパダシチニブとして、 <u>下表のとおり</u> 体重に応じ、経口投与する。		
体重	錠剤	内用液
10 kg 以上 20 kg 未満	—	3 mL（3 mg）を 1 日 2 回
20 kg 以上 30 kg 未満	—	4 mL（4 mg）を 1 日 2 回
30 kg 以上	15 mg を 1 日 1 回	6 mL（6 mg）を 1 日 2 回
（申請時より下線部追加）		

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.2-1）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多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性は期待でき、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。また、リンヴォック内用液 0.1%（1 mg/mL）は劇薬に該当すると判断する。本品目は既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎における治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価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
ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率	ACR Pediatric コアセットを構成する評価項目（75 関節における活動関節数、69 関節における可動域制限が認められる関節数、0～10 cm VAS を用いた患者／介護者による健康状態の全般的評価及び医師による疾患活動性の全般的評価、CHAQ、並びに CRP）のうち 3 つ以上が 30/50/70/90%以上又は 100%改善し、かつ、6 つの評価項目のうち 30%超悪化した評価項目が 1 つ以下を達成した患者の割合
JADAS27-CRP	27 関節における活動関節数、0～10 cm VAS を用いた患者／介護者による健康状態の全般的評価及び医師による疾患活動性の全般的評価、CRP（0～10 に標準化）の評価項目のスコアの合計
低疾患活動性基準	JADAS27-CRP が 3.8 以下
寛解基準	JADAS27-CRP が 1 以下

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 2,853 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
治験薬の投与中断又は中止に至った感染症	上記の定義による感染症のうち、治験薬の投与中断又は中止に至った事象
肺炎	申請者が選択した肺炎に関する 202 の PT からなる事象
ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ感染（PT）
日和見感染	申請者が選択した日和見感染症に関する 298 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 61 の PT からなる事象
B 型肝炎ウイルスの再活性化	B 型肝炎再活性化、B 型肝炎 DNA 増加（PT）
帯状疱疹	申請者が選択した帯状疱疹に関する 27 の PT からなる事象
貧血	申請者が選択した貧血に関する 68 の PT からなる事象
好中球数減少	申請者が選択した好中球数減少に関する 31 の PT からなる事象
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 21 の PT からなる事象
ヘモグロビン減少	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、狭域）
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
深部静脈血栓症	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
肺血栓症	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

項目	定義
動脈血栓症	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
CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (PT)
横紋筋融解症又はミオパチー	横紋筋融解症／ミオパチー (SMQ、狭域)
悪性疾患	悪性疾患 (SMQ、狭域)
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ)
非黒色腫皮膚癌	悪性皮膚腫瘍 (SMQ、狭域) から申請者が選択した悪性黒色腫に関する 47 の PT からなる事象を除いた事象
非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ) から上記の定義による非黒色腫皮膚癌を除いた事象
リンパ腫	悪性リンパ腫 (SMQ、広域)
肝機能障害	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ、狭域)
腎機能障害	急性腎不全 (SMQ、狭域)
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ) で抽出された事象のうち、治験依頼者による医学的評価により消化管穿孔と特定された事象
間質性肺炎	間質性肺疾患 (PT)
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 105 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、骨軟骨欠損 (PT)
眼障害	眼障害 (SOC)
網膜剥離	小児：黄斑剥離、網膜剥離、網膜裂孔、裂孔原性網膜剥離、漿液性網膜剥離、牽引性網膜剥離、増殖性硝子体網膜症 (PT) 成人：申請者が選択した網膜剥離に関する 6 の PT からなる事象
重篤な過敏症	アナフィラキシー反応、血管浮腫 (SMQ、狭域) のうち、重篤な事象

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 8 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同内用液 0.1% (1 mg/mL)
[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 7 年 9 月 12 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持され、本剤の臨床的位置付けは pJIA に対する既承認の他の JAK 阻害剤及び生物製剤と同様であり、添付文書等における臨床的位置付けに関する記載は他の品目と整合させることが適当との意見が出された。

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

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、製造販売後の検討事項及び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、成長への影響等の長期安全性も含め、市販後も継続的な安全性情報の集積が重要である旨の意見が出された。

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、専門協議での議論等を踏まえ、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た上で、表 16 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た。また、当面は市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集し、継続中の M15-340 試験や他疾患で実施中の製造販売後調査等を含め、新たな懸念を示唆する情報が得られた段階で製造販売後調査等の実施を検討することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記に対応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 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
・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） ・帯状疱疹 ・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	・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・動脈血栓塞栓症（巨細胞性動脈炎） ・横紋筋融解症、ミオパチー ・腎機能障害 ・骨折	・体重 40 kg 未満の小児における安全性（アトピー性皮膚炎）
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

(下線部：今回追加)

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
・市販直後調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎） ・特定使用成績調査（長期調査）（関節リウマチ） ・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） ・特定使用成績調査（長期調査）（潰瘍性大腸炎） ・特定使用成績調査（長期調査）（クローン病） ・製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ） ・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） ・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） ・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〕） ・製造販売後臨床試験（潰瘍性大腸炎） ・製造販売後臨床試験（クローン病）	・該当なし	・市販直後調査による情報提供（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎） ・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

(下線部：今回追加)

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
19	22	現時点では、追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、	現時点では、追加の医薬品安全性監視活動として実施予定の市販直後調査に加え、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年と判断する。

[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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

巨細胞性動脈炎

アトピー性皮膚炎

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

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

③ 既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

（申請時から変更なし）

[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、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、2 歳以上の患者には、ウパダシチニブとして、下表のとおり体重に応じ、経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10 kg 以上 20 kg 未満	－	3 mL (3 mg) を 1 日 2 回
20 kg 以上 30 kg 未満	－	4 mL (4 mg) を 1 日 2 回
30 kg 以上	15 mg を 1 日 1 回	6 mL (6 mg) を 1 日 2 回

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 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、2 歳以上の患者には、ウパダシチニブとして、下表のとおり体重に応じ、経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10 kg 以上 20 kg 未満	—	3 mL (3 mg) を 1 日 2 回
20 kg 以上 30 kg 未満	—	4 mL (4 mg) を 1 日 2 回
30 kg 以上	15 mg を 1 日 1 回	6 mL (6 mg) を 1 日 2 回

(申請時より下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24 h}	Area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours	定常状態における 0 時間から 24 時間までの AUC
bDMARDs	Biologic disease-modifying antirheumatic drugs	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BID	Bis in die	1 日 2 回
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児健康評価質問票
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
csDMARDs	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire–Disability Index	健康評価質問票機能障害指数
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー法
IL	Interleukin	インターロイキン
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
IR	Inadequate Response	効果不十分
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score	－
JAK	Janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
pJIA	Polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する JIA
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団 PK
PsA	Psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PT	Preferred terms	基本語
QD	Quaque die	1 日 1 回
Q/F	Apparent distribution clearance	見かけの分布クリアランス
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ

略語	英語	日本語
RF	Rheumatoid factor	リウマトイド因子
RH	Relative humidity	相対湿度
SJC	Swollen joint count	腫脹関節数
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型 JIA
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TJC	Tender joint count	圧痛関節数
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
tsDMARDs	Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	分子標的型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
V _c /F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
V _p /F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内 JIA 診療ガイドライン	—	日本リウマチ学会 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-2025 年版、一般社団法人日本リウマチ学会
本剤	—	リンヴォック錠 15mg、同錠 7.5mg、同内用液 0.1% (1 mg/mL)
本薬	—	ウパダシチニブ水和物