2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の概要

JIA は，16 歳未満で発症し，6 週間以上持続する関節炎と定義されている原因不明の関節炎の不均一な疾患群である[1]。欧州での JIA の発現例数は 16 歳未満の小児 10 万人当たり 7.8 人と推定されており，有病率は 16 歳未満の小児 10 万人当たり 20.5 人である[2]。

現在の ILAR 分類では，JIA は全身型，少関節炎，RF 陰性多関節炎，RF 陽性多関節炎，PsA，ERA，及び分類不能関節炎の 7 病型に分類されている[1]。この分類は，罹患関節数，特異的な血清学的所見の存在，及び診断から最初の 6 ヵ月以内の疾患の全身症状に基づいており，異なる遺伝的リスク因子及び病態形成によって裏付けされる。

pcJIA は 16 歳未満で発症し，6 週間以上持続し，疾患経過中に 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。これには通常，ILAR 分類に基づく進展型少関節炎，RF 陰性多関節炎，RF 陽性多関節炎，及び全身症状を伴わない全身型 JIA が含まれる[3]。pcJIA は JIA の全症例の約 30%を占める[4]。

pcJIA を含む全ての JIA サブタイプを通じて，機能障害，発育障害のリスク，関節変形，及び長期的な障害が認められる[5]。典型的な症状には，跛行，起床時のこわばり，四肢を使いたがらない，活動レベルの低下，関節腫脹，繊細な運動の困難さなどがある。青少年の JIA 患者ではうつ症状がよく見られ，特に pcJIA 患者では疼痛と障害の悪化を伴う[6]。患者，介護者，及び医療制度にとって，JIA は身体的，心理社会的，ロジスティック及び経済的に重大な負担と関連している[7-10]。pcJIA 患者の 45%超では成人期まで活動性疾患が持続し，長期の身体活動制限により生活の質に著しい影響を与えることが報告されている[11]。

国内での JIA の疾患概念及び診断基準は，おおむね欧米と同様である。すなわち，JIA は 16 歳未満に発症して 6 週間以上続く原因不明の慢性関節炎と定義され，発症 6 ヵ月以内の臨床症状に基づき，ILAR 分類基準の 7 病型を参照して診断する[12]。国内でも，海外と同様に関節腫脹，こわばり，四肢を使いたがらないなどの臨床症状が認められる。JIA の国内における有病率は小児 10 万人当たり 10 人から 15 人であり，欧米の有病率と同様である。JIA の各発症病型の病態に民族間差は知られていないが，発症病型ごとの頻度には差が認められる[13-15]。

2.5.1.2 治療の現状

現在，JIA の根治療法はない。JIA 患者の主たる治療目標は寛解であるが，特に長期に罹患している患者では低疾患活動性を代替目標とする[16]。現在の治療ガイドラインによると，pcJIA に対する一次治療として MTX が推奨されており，補助治療として NSAIDs 及び GC 関節内注射が推奨されている[17]。長期の経口 GC 投与は，小児の成長抑制を含む有害事象のため推奨されない。MTX の有害事象，特に消化管障害が一部の小児患者にとって制約となる。MTX で治療をしても活動性疾患が持続する患者では bDMARD の追加が推奨される。

国内では，欧米と同様に，pcJIA に対しては MTX が治療の中心であり，補助治療として NSAIDs 及び GC 関節内注射が用いられる[12]。MTX などの既存治療を 3 ヵ月以上継続後も効果不

十分な患者，又は MTX などの治療薬に対する忍容性が不十分な患者に，bDMARD 又は tsDMARD が用いられる。現在，国内では bDMARD として，トシリズマブ（点滴静注のみ），エタネルセプト，アダリムマブ及びアバタセプトが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して承認されている。tsDMARD としては，2024 年に JAK 阻害剤のバリシチニブが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して国内で承認されている [12]。

生物学的製剤療法の導入により，pcJIA の治療に顕著な進展がもたらされた。pcJIA に対する TNF-α 阻害薬の ACR Pediatric 30 反応に基づく有効性は，アダリムマブ，インフリキシマブ，ゴリムマブ，及びエタネルセプトなどの同クラスの複数の薬剤で示されている [18-20]。更に，エタネルセプトで治療した pcJIA 患者の一部では寛解が得られた [19]。ウパダシチニブの作用機序に関連するメカニズムである IL-6 受容体の阻害は，小児 pcJIA 患者及び成人 RA 患者に対しても有効である。小児を対象とした無作為化，治療中止試験の非盲検期において，トシリズマブの安全性及び ACR Pediatric 30 反応に基づく有効性が示され，患者の一部では寛解が達成された [21]。また，別の IL-6 阻害薬のサリルマブは欧米で pJIA に対して承認された。非盲検試験において，サリルマブの ACR Pediatric 30 反応に基づく有効性が認められ，患者の約半数で寛解が得られた [22]。

JAK 阻害薬のうち，トファシチニブは，2 歳以上の小児及び青少年の pcJIA 患者に対する治療薬として，2020 年に FDA，及び 2021 年に EMA により承認されている（国内では未承認）。2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者，JPsA 患者，又は ERA 患者を対象とした第 III 相，無作為化，二重盲検，治療中止試験では，pcJIA 患者において，トファシチニブの安全性及び ACR Pediatric 30 反応に基づく有効性が示され，患者の一部では寛解が達成された [23]。別の JAK 阻害薬のバリシチニブは，pcJIA 患者に対する治療薬として，2023 年に EMA により承認されている。2 歳以上 18 歳未満の進展型少関節炎 JIA 患者，pJIA 患者，ERA 患者，又は JPsA 患者を対象とした第 III 相，無作為化，二重盲検，治療中止試験では，JIA 患者におけるバリシチニブの安全性及び有効性が示され，患者の一部では寛解が認められた [24]。ウパダシチニブは，外挿によるアプローチに基づき，pJIA 患者に対する治療薬として，2024 年 4 月に FDA により承認されている。

有効な治療法があるにもかかわらず，多くの患者では依然として寛解又は低疾患活動性が達成されず，時間経過とともに治療に対して忍容できなくなる又は反応性が失われることがある。長期研究の解析では，成人期に薬物治療を実施せずに寛解状態にあった JIA 患者は半数未満（11%から 47%）であった [25]。

以上から，JIA 治療は著しく進歩してきたが，小児集団にとって望ましい投与経路である経口製剤を含め，JIA 治療のための有効で忍容性が十分な新規治療選択肢に対する大きなアンメットニーズが依然として存在する [2626]。

2.5.1.3 ウパダシチニブに関する背景情報

ウパダシチニブは成人の RA，PsA，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，UC，CD，並びに，成人及び青少年の AD を適応症として承認されている選択的かつ可逆的な JAK 阻害薬である。

ウパダシチニブは更に，高安動脈炎，化膿性汗腺炎，尋常性白斑，円形脱毛症，全身性エリテマトーデス，全身型 JIA，小児 AD，小児 CD 及び小児 UC に対しても開発中である。

ウパダシチニブは，JAK2 及び JAK3 と比較して，JAK1 をより強力に阻害する。JAK1 を阻害することにより，炎症性疾患への関与が知られている IL-2，IL-6，IL-7，及び IL-15，並びに IFN-γ などの多くの重要な炎症性サイトカインのシグナル伝達をブロックする。これらの炎症性サイトカイン経路の修飾を介して，ウパダシチニブは免疫介在性炎症性疾患に対する有効な治療薬となる可能性がある。

2.5.1.4 臨床開発計画

pcJIA を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムは，現在実施中の 2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者を対象として PK，安全性，忍容性，及び記述的な有効性を評価する第 I 相非盲検試験（M15-340 試験）の 1 試験で構成される。また，M15-340 試験は，pcJIA を対象とした第 III 相試験の代わりに，成人 RA 患者の有効性の結果を pcJIA 患者へ外挿することの妥当性を裏付けることを目的とした。

2 歳以上 12 歳未満の AD 患者を対象とした，PK，安全性及び忍容性を評価する第 I 相試験（M16-049 試験）では，ウパダシチニブを体重又は年齢により低用量（最高 15 mg QD）及び高用量（最高 30 mg QD）で経口投与し，小児 AD 患者の PK データを取得することを目的とした。

pcJIA 患者（M15-340 試験）及び小児 AD 患者（M16-049 試験）から得られたデータの母集団 PK 中間解析に基づき，pcJIA 患者の体重区分及び用量別のウパダシチニブの用法・用量を更新した。

本承認申請では，「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」を効能・効果とし，以下の用法・用量を予定している。

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。

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

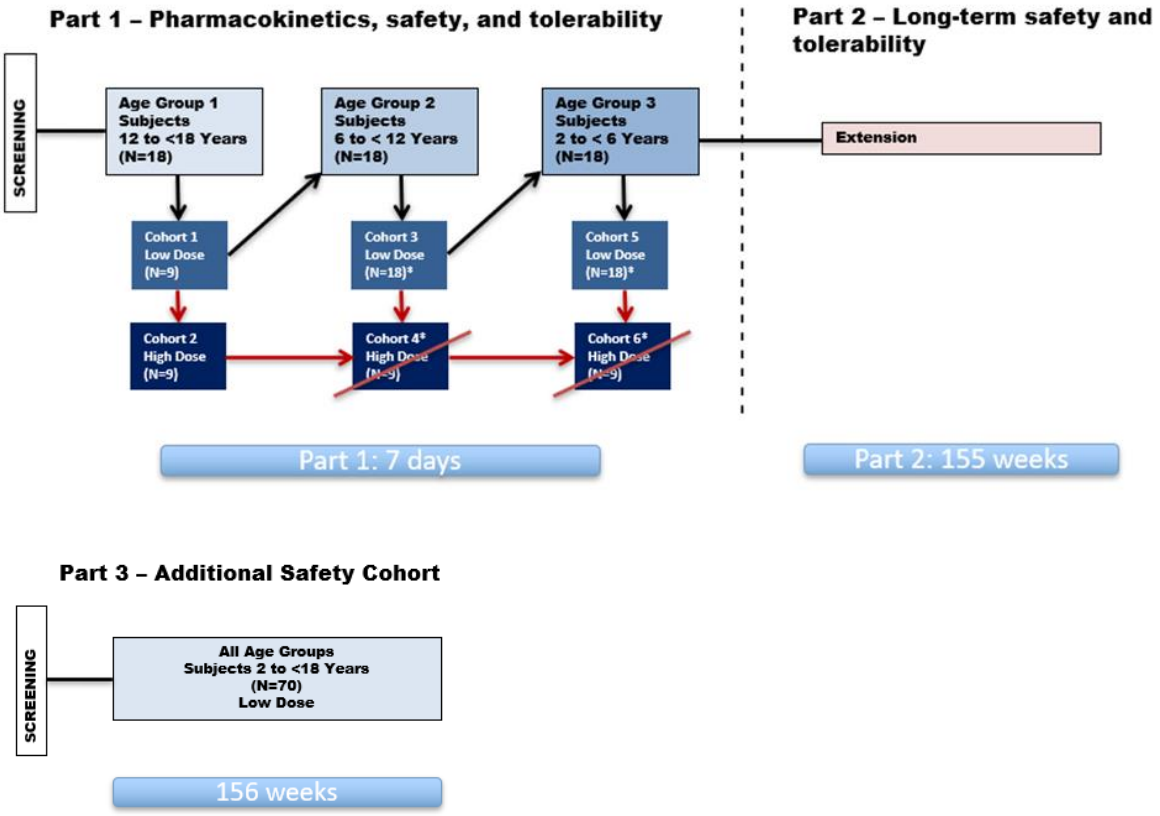
2.5.1.4.1 M15-340 試験（第 I 相試験）

M15-340 試験は，pcJIA 患者を対象にウパダシチニブの PK，安全性，忍容性及び記述的な有効性を評価する，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であった。

パート 1 では，複数コホート下でウパダシチニブを 7 日間，反復投与した。パート 1 を完了した被験者のうち，治験薬によるベネフィットが認められ，特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象が継続せず，被験者/家族の同意が得られた被験者は，治験責任医師による臨床的判断によりパート 2 に移行することが可能であった。パート 2 では，非盲検下で低用量（成人の 1 日 15 mg に相当）のウパダシチニブを 155 週間，長期継続投与した。パート 3 は追加安全性コホートであり，パート 2 と同様の実施・来院スケジュールで，パート 2 と同じ用量のウパダシチニブを投与した。日本はパート 3（追加安全性コホート）に参加した。

試験デザインの概略を図 2.5.1-1 に，また，詳細を 2.7.3.1.2 項に示す。

図 2.5.1-1.　　試験デザインの概略（M15-340 試験［第 I 相試験］）



*　治験実施計画書第 9.0 版から高用量のコホート 4 及びコホート 6 が削除され，低用量のコホート 3 及びコホート 5 には当初予定していた各 9 例の被験者ではなく，各約 18 例の被験者を組み入れることとした。

注：治験実施計画書第 10.0 版からパート 3（追加安全性コホート）を設定した。薬物動態用の集中的検体採取はせず，低用量の長期安全性及び忍容性を評価した。治験実施計画書第 11.0 版から，試験終了時（投与 156 週）にウパダシチニブが被験者にベネフィットがあると治験責任医師が判断した場合には，試験終了後投与を通して被験者はウパダシチニブの服用が可能であった。

Cross reference：M15-340 60W CSR Figure 1

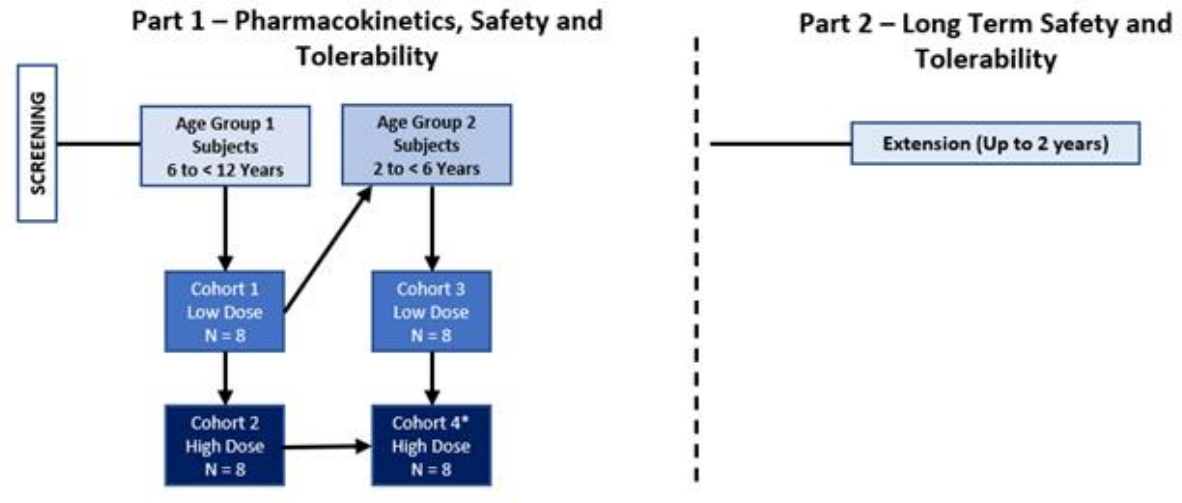
2.5.1.4.2 M16-049 試験（第 I 相試験）

M16-049 試験は，2 歳以上 12 歳未満の AD 患者を対象にウパダシチニブの PK，安全性，忍容性を評価する，2 つのパートからなる第 I 相，非無作為化，非盲検試験であった。

パート 1 では，複数コホート下でウパダシチニブを 7 日間，反復投与した。パート 1 を完了した被験者は，治験責任医師の判断でパート 2 に登録することが可能であった。パート 2 では，非盲検下で低用量（成人の 1 日 15 mg に相当）のウパダシチニブを投与した。

試験デザインの概略を図 2.5.1-2 に示す。

図 2.5.1-2. 試験デザインの概略（M16-049 試験［第 I 相試験］）



* 治験実施計画書第 6.0 版から，本試験ではそれ以降に 3 歳以上の被験者のみを組み入れることとした。

Cross reference：M16-049 CSR Figure 1

2.5.1.5 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

本承認申請では，評価資料として国際共同第 I 相試験（M15-340 試験）の結果を用いた。

内因的要因

日本人及び中国人の健康被験者を対象とした第 I 相試験（M13-543 試験）の結果，用量補正したウパダシチニブの曝露量は，アジア人（日本人及び中国人）被験者と欧米人被験者で同程度であることが示され，ウパダシチニブの PK は民族的要因の影響を受けにくいことが示された。

外因的要因

2.5.1.1 項及び 2.5.1.2 項で述べたとおり，pcJIA の疾患概念，診断基準及び治療体系は国内外でおおむね同様であり，国内と海外での外因性要因は類似していることから，M15-340 試験の評価では民族的要因による影響は少ないと考えられる。

日本人集団と全体集団の結果

M15-340 試験の記述的に評価した有効性評価項目の結果から，pcJIA の疾患活動性，身体機能及び全般的な健康状態の改善が認められた。日本人集団の有効性は，全体集団とおおむね同様であった（2.5.4.3.4 項）。

以上より，日本人集団と全体集団でウパダシチニブの有効性に同様の傾向が示されたことから，日本人患者での有効性及び安全性を評価する目的で，海外データを含む M15-340 試験の臨床試験成績を国内承認申請に用いることは妥当と判断した。

2.5.1.6 国内開発への規制当局の助言

ウパダシチニブの pcJIA 患者を対象とする臨床開発計画に対して，PMDA からの主な助言は以下のとおりである。

医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）

申請者らは，[redacted]が妥当と考えた。pcJIA の[redacted]について機構に相談し，以下の助言を得た。

- [redacted]として，[redacted]はあると考える。また，[redacted]は適切と考える。
- [redacted]する場合には，[redacted]する必要がある。
- [redacted]ことから，[redacted]が必要である（[redacted]），[redacted]）。したがって，[redacted]に加えて，[redacted]がある。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請に使用した国内外で行われたウパダシチニブの全ての試験は，医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP 及び J-GCP）に準拠して実施された。

2.5.1.8 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

本承認申請に用いた臨床試験データパッケージを，以下の表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1. 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

開発の相	試験番号	日本人の参加の有無	盲検性	試験のカテゴリ（評価 / 参考）
第 I 相試験	M15-340 試験（5.3.3.2-1 項）	あり	非盲検	評価資料
第 I 相試験	M16-049 試験（5.3.3.2-2 項）	なし	非盲検	参考資料

2.5.1.9 参考文献

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2.
2. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014;81(2):112-7.
3. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82.
4. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(11):616-26.
5. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA. 2005;294(13):1671-84.
6. Hanns L, Cordingley L, Galloway J, et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. Rheumatology (Oxford). 2018;57(8):1381-9.

7. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, et al. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):190-5.
8. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):216.
9. Minden K, Kiessling U, Listing J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. J Rheumatol. 2000;27(9):2256-63.
10. Moorthy LN, Peterson MG, Hassett AL, et al. Burden of childhood-onset arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2010;8:20.
11. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: eighteen years of follow-up in the population-based Nordic juvenile idiopathic arthritis cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(4):507-16.
12. 一般社団法人日本リウマチ学会編集 若年性特発性関節炎治療ガイドライン 2024-2025 年版，メディカルレビュー社; 2025
13. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of PEDIATRIC RHEUMATOLOGY. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
14. 武井修治，小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査，厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書，2008: 102-13.
15. 一般社団法人日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会編集 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015，メディカルレビュー社; 2015.
16. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):819-28.
17. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):846-63.
18. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008;359(8):810-20.
19. Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009;48(8):916-9.

20. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):21-9.

21. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1110-7.

22. Benedetti FD, Penadés IC, Pérez NER, et al. FRI0549 SARILUMAB, A HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO THE INTERLEUKIN-6 (IL-6) RECEPTOR, IN POLYARTICULAR-COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (PCJIA): A 12-WEEK MULTINATIONAL OPEN-LABEL DOSE-FINDING STUDY. Ann Rheum Dis. 2019;78 Suppl 2:969-70.

23. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. Lancet. 2021;398(10315):1984-96.

24. Ramanan A, Quartier P, Okamoto N, et al. LB0002 Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: a Phase 3, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy and safety study. Ann Rheum Dis. 2022;81 Suppl 1:207-8.

25. Rygg M, Ramos FO, Nordal EB. What have we learned from long-term studies in juvenile idiopathic arthritis? - Prediction, classification, transition. Pediatr Rheumatol Online J. 2025;23(1):18.

26. World Health Organization. Annex 5: Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. WHO Technical Report Series. 2012;970(Annex 5):197-225.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

小児を対象とした第 I 相試験（pcJIA 患者を対象とした M15–340 試験及び AD 患者を対象とした M16–049 試験）では，3 種類の経口液剤（F1，S1 及び F2）が用いられた。市販予定製剤は F2 であり，本経口液剤の pH は小児患者における酸蝕症のリスクを低下させるために最適化されている。ウパダシチニブは臨床用量で高い溶解性及び高い透過性を示し，いずれの経口液剤もウパダシチニブは完全に溶解している。また，いずれの経口液剤も処方の差は軽微であることから，処方の差が消化管運動及びウパダシチニブの消化管からの吸収に影響を及ぼすことはないと考えられる。したがって，市販予定製剤（F2）は，小児試験で使用した他の 2 種類の経口液剤（F1 及び S1）と生物学的に同等であると考えられる。

小児を対象とした第 I 相試験で使用した 15 mg 錠と市販用 15 mg 錠の生物学的同等性は，M20‑017 試験（PsA 及び AD 申請時に提出済み）において確認されている。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ウパダシチニブを単回及び反復投与したときの薬物動態，吸収，分布，代謝及び排泄，薬物相互作用，並びに特別な患者集団における薬物動態の評価を目的とした第 I 相試験の結果は，RA の承認申請時に提出している。

pcJIA 患者における有効性は，pcJIA 患者を対象とした第 III 相試験を実施しない代わりに，成人 RA 患者の有効性を外挿している。したがって，pcJIA 患者での目標は，成人 RA 患者に 15 mg QD 投与したときと同程度の曝露量を達成することである。

pcJIA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は，2 つの第 I 相試験（pcJIA 患者を対象とした M15-340 試験及び AD 患者を対象とした M16-049 試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析により検討した。また，成人 RA 患者において確立された曝露-反応モデルを利用したシミュレーション解析を実施し，pcJIA 患者における有効性を推定した。

2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態

pcJIA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は pcJIA 及び AD の小児被験者から得られたデータを用い，成人及び青少年被験者（健康被験者及び RA，PsA 及び AD 患者）からの情報を事前情報として利用した母集団薬物動態解析を実施し，検討した。pcJIA 及び小児 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は一致していた。見かけのクリアランス及び分布容積に対する体重の指数はそれぞれ 0.39 及び 0.54，個体間変動はそれぞれ 39%及び 63%と推定された。

<u>ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響</u>

体重，年齢，人種，性別，肝機能障害及び腎機能障害の影響は，成人を対象とした試験及び母集団薬物動態解析において評価され，RA の承認申請時に提出している。

体重の影響を考慮すると，小児におけるウパダシチニブ薬物動態に対する年齢の影響（2 歳まで）は認められなかった。また，小児におけるウパダシチニブの薬物動態に対する人種，性別，肝機能障害及び腎機能障害の影響は成人と同様であると考えられる。このことは，ウパダシチニブの代謝に寄与することが知られている 2 つの酵素（CYP3A 及び CYP2D6）が 2 歳までに成熟すること [1,2]，in vitro でウパダシチニブに活性を示す 2 つのトランスポーター（P–gp 及び BCRP）が 1 歳までに成熟すること [3-7]，腎機能が 1 歳までに成熟すること [1,8,9] によって裏付けられる。したがって，pcJIA 患者において，年齢，人種，性別，肝機能障害（軽度又は中等度）及び腎機能障害（軽度から高度）基づく用量調整は必要ないと考えられた。なお，成人の重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことから，成人と同様に，重度の肝機能障害を有する pcJIA 患者は禁忌とするのが適切である。

小児を対象とした母集団薬物動態解析では，体重はウパダシチニブの見かけのクリアランス及び分布容積に対する有意な共変量であった。小児の体重の範囲が広いことを考慮すると，小

児におけるウパダシチニブの血漿中曝露量を成人 RA 患者の目標血漿中曝露量と同程度にするためには，体重に基づく投与レジメンが必要であると考えられた。

2.5.3.2 薬物相互作用

併用薬の影響に関する評価は RA 申請時に提出済みである。小児におけるウパダシチニブと併用薬との薬物相互作用の影響は成人と同様であると推定される。このことは，ウパダシチニブの代謝に寄与することが知られている 2 種類の代謝酵素（CYP3A 及び CYP2D6）が 2 歳までに成熟すること[1,2]から裏付けられる。

2.5.3.3 ウパダシチニブ曝露量の比較及び有効性のシミュレーション解析

pcJIA 患者及び成人 RA 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量の比較

M15-340 試験及び M16-049 試験で検討した当初の用法・用量は，成人 RA 患者集団から推定して設定した。しかしながら，両試験から得られた 45 例の薬物動態データを検討したところ，小児のウパダシチニブの曝露量は目標とする成人 RA 患者のウパダシチニブ曝露量よりも低いことが示された。

このことを踏まえ，これら両試験から得られた intensive 薬物動態データを含めて，小児母集団薬物動態解析モデルを構築した。得られた小児母集団薬物動態解析モデルは，小児における体重及び年齢範囲にわたって，ウパダシチニブの薬物動態を適切に記述していた。また，得られた本小児母集団薬物動態解析モデルは，M15-340 試験のパート 2 及びパート 3 における sparse 薬物動態データも記述することができた。

本モデルを用いて，既に承認されている成人 RA 患者に 15 mg QD 投与したときと同程度のウパダシチニブ血漿中曝露量が得られるように，pcJIA 患者における用法・用量を設定した。解析の結果，年齢又は体重で層別した小児被験者におけるモデル推定によるウパダシチニブ血漿中曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$）の中央値は，いずれも成人 RA 被験者における曝露量の中央値の 20%以内であることが示された。

pcJIA 患者におけるウパダシチニブの有効性のシミュレーション解析

体重区分別用法・用量での pcJIA 患者におけるウパダシチニブの有効性を予測するため，シミュレーション解析を実施した。解析は，シミュレーションが実際の pcJIA 患者を反映させるため，外部の pcJIA 患者データベースから抽出した仮想被験者をシミュレーションに用いた。外部患者データベースから得られた仮想被験者の体格指数，体重，年齢，性別及び人種に関する情報が含まれている。pcJIA 患者における有効性を推定するための曝露-反応モデルとしては，成人 RA 患者を対象に過去に構築した連続時間マルコフ連鎖モデルを用い，成人 RA 患者における有効性のモデル推定値と比較した。なお，本曝露-反応モデルは，RA 申請時に提出済みであり，成人 RA 患者における曝露-反応関係を適切に記述していた。

シミュレーションの結果，小児用量が投与された pcJIA 患者の有効性は，既承認の 15 mg QD 投与された成人 RA 患者の有効性と同程度で，非劣性を示すと推定された。また，年齢で層別したときの pcJIA 患者における有効性も，すべての年齢集団（2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満）で同程度であり，予測区間の重なりが認められた。

2.5.3.4 用法・用量の選択

母集団薬物動態解析及びシミュレーション解析の結果から，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者におけるウパダシチニブの体重区分別用法・用量（案）が支持された。提案の小児用量において，小児患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量は，成人 RA 患者に 15 mg QD 投与したときと同程度であり，ウパダシチニブの有効性は，成人 RA 患者と同程度であると予測された。

参考文献

1. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet. 2006;45(9):931-56.
2. Upreti VV, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol. 2016;56(3):266-83.
3. Yanni SB, Smith PB, Benjamin DK, Jr., et al. Higher clearance of micafungin in neonates compared with adults: role of age-dependent micafungin serum binding. Biopharm Drug Dispos. 2011;32(4):222-32.
4. Mizuno T, Fukuda T, Masuda S, et al. Developmental trajectory of intestinal MDR1/ABCB1 mRNA expression in children. Br J Clin Pharmacol. 2013;77(5):910-2.
5. Mooij MG, Schwarz UI, de Koning BA, et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. Drug Metab Dispos. 2014;42(8):1268-74.
6. Mooij MG, van de Steeg E, van Rosmalen J, et al. Proteomic Analysis of the Developmental Trajectory of Human Hepatic Membrane Transporter Proteins in the First Three Months of Life. Drug Metab Dispos. 2016;44(7):1005-13.
7. Prasad B, Gaedigk A, Vrana M, et al. Ontogeny of Hepatic Drug Transporters as Quantified by LC-MS/MS Proteomics. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(4):362-70.

8. Rhodin MM AB, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. 2009;24:67-76.
9. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, et al. MATURATION OF RENAL FUNCTION IN CHILDHOOD: CLEARANCE STUDIES. J Clin Invest. 1949;28(5 Pt 2):1144-62.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

pcJIA 患者を対象とした第 I 相試験である M15-340 試験を評価資料としてウパダシチニブの有効性を評価した。

M15-340 試験は，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であり，日本人被験者はパート 3 に組み入れられた。本試験は実施中であり，本概括評価では 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点の結果を示す。

2.5.4.2 有効性の外挿

本申請では，pcJIA の第 III 相試験の代わりにウパダシチニブの成人 RA 患者の有効性を外挿することにより，ウパダシチニブの pcJIA 患者の有効性を評価した。これは，小児の医薬品開発における外挿の使用に関する EMA ガイドラインの 3 つの重要な基準に基づくものであり，その基準は以下のとおりである。

1. 小児と成人（すなわち，小児 pcJIA と成人 RA）との間で病勢進行が類似していること。
2. 小児 pcJIA と成人 RA で同様の治療反応性を示すこと。
3. 小児 pcJIA と成人 RA で曝露–反応関係又は濃度–反応関係が類似し，成人 RA で示された臨床的反応を小児 pcJIA で予測できること。

これらの詳細を以下に示す。

成人 RA 患者から pcJIA 患者への外挿に基づく有効性の特徴

1. pcJIA 患者と成人 RA 患者は同様の病態生理及び臨床症状であること

pcJIA は，16 歳未満で発症し，6 週間以上持続し，発症 6 ヵ月以内に 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 [1]。同様に，成人で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こととなる [2]。pcJIA と RA は共に，大小の関節及び頸椎に影響を及ぼすが，一般に体軸骨格には影響しない [3]。治療薬を必要としない長期の寛解は，RA（13%）より pcJIA（最大 24%）で得られやすい [4, 5] が，いずれの病態も慢性で，再発・寛解を繰り返すことが特徴である。

pcJIA と RA のリスク因子は類似しており，いずれも女性に好発し，男女比は小児及び成人で 2：1 から 3：1（女性：男性）である [6, 7]。JIA（全サブタイプ）と RA の遺伝率は，いずれも約 60%と推定されている [8]。JIA と成人 RA の患者では，遺伝学的に HLA 領域及び非 HLA 領域に複数の共通したリスク対立遺伝子を有する。RF 陽性の pcJIA と成人の血清反応陽性 RA には遺伝的な関連性が認められており，HLA-DRB1 対立遺伝子の 13 番目のアミノ酸（ヒスチジン）が同じである [9, 10]。更に，HLA の関連性は，少関節炎型 JIA 及び RF 陰性の pcJIA と成人の血清反応陰性 RA で共通している [11]。

pcJIA と RA の病因は完全には解明されていないが，同様の病態生理を示す。いずれも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，滑膜では大量の CD4+ T 細胞及び B 細胞の浸潤がみられる [12, 13]。pcJIA 患者及び成人 RA 患者の滑液では，炎症性サイトカインである IL-6 及び TNF-α 並びに補体分解産物が上昇する [14–16]。更に，一部の患者では，RF 陽性及び抗シトルリン化ペプチド抗体陽性が認められる。RF 陽性率及び抗シトルリン化ペプチド抗体陽性率は，成人 RA 患者（80%–85%）より pcJIA 患者（10%–25%）で低いが，これらの抗体の存在は pcJIA 及び RA のいずれでも予後不良とびらん性疾患に関連している [17, 18]。

pcJIA 患者と成人 RA 患者の大きな違いとして，RA では一般的に認められないぶどう膜炎が pcJIA 患者では高い発現率であること，6 歳未満の若年の pcJIA 患者では遺伝リスクが異なる（発症時の年齢で遺伝子の発現が異なる）ことなどが挙げられる [19, 20]。これらの特徴は，異なる疾患であることを示しているというより，年齢による生理機能やウイルス感染，喫煙，及び歯周病などの環境因子への曝露の徴候である可能性がある [21]。

2. pcJIA 患者と成人 RA 患者で同様の治療反応性を示すこと

2019 年 ACR/Arthritis Foundation ガイドラインでは，既存のエビデンスに基づき，すべての年齢の pcJIA 患者の治療に csDMARD（MTX，サラゾスルファピリジン）及び bDMARD（TNF-α 阻害薬，CTLA4-Ig，IL-6 受容体阻害薬）が推奨されている [22]。これらの DMARD は，成人 RA 患者の治療にも推奨されている [23]。pcJIA と RA の治療における大きな違いは，RA と比較して pcJIA では MTX を開始するまでの期間が長いことであり，これは小児や青少年に MTX を投与することへの安全性上の懸念によるものだと考えられる [24]。pcJIA に対する TNF-α 阻害薬の有効性は，アダリムマブ，インフリキシマブ，ゴリムマブ及びエタネルセプトなど複数の薬剤で示されており，ACR Pediatric 30 反応率は投与 12–16 週で 64%–89%であった [25–28]。これは，bDMARD による治療歴がない成人 RA 患者に対する TNF-α 阻害薬による ACR20 反応率の 50%–66%と同程度である [29, 30]。ただし，このような pcJIA と RA との比較では，試験方法や結果の違いを考慮して，解釈には注意する必要がある。

ウパダシチニブの作用機序と関連する IL-6 受容体阻害薬も，pcJIA 患者及び成人 RA 患者のいずれでも高い有効性を示す。IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブは，国内，米国及び EU でいずれの適応症に対しても承認されている。生物学的製剤による治療歴がない成人 RA 患者を対象とした臨床試験では，トシリズマブの ACR20 反応率は 24 週で約 60%であった [31, 32]。pcJIA 患者を対象としたトシリズマブの無作為化中止試験では，非盲検期の ACR Pediatric 30 反応率は 16 週までに 89%に達し，投与を継続した患者ではプラセボと比較して無作為化中止期の再燃が有意に少なかった [33]。

トファシチニブ，バリシチニブ及びウパダシチニブを含む JAK 阻害薬は，RA に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており，RA に対して承認されている。異なる臨床集団の成人 RA 患者を対象とした臨床試験で，ACR 反応率，身体機能及び患者報告アウトカムの評価から，プラセボに対する JAK 阻害薬の有効性が示されている [34–36]。トファシチニブは，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA，JPsA 及び ERA 患者を対象とした第 III 相，二重盲検，無作為化治療

中止試験に基づき，2 歳以上の小児及び青少年の pcJIA に対して，2020 年 FDA に，2021 年 EMA に承認された [37]。トファシチニブは主要解析による有効性が示されている。pcJIA 被験者 184 例のうち，非盲検導入期の 18 週で ACR Pediatric 30 反応率を達成した 77%の被験者が無作為化中止期に適格となり，最大 44 週の無作為化中止期では，JIA の再燃はプラセボの 53%に対しトファシチニブでは 29%であった。安全性は成人 RA 患者と同様であった。バリシチニブも，同様の試験デザインである 2 歳以上 18 歳未満の進展型少関節炎 JIA，pJIA，ERA 又は JPsA 患者を対象とした第 III 相，二重盲検，無作為化治療中止試験で評価された [38]。非盲検導入期の 12 週の ACR Pediatric 30 反応率は，JIA サブタイプ全体で 76.3%であった。34 週の無作為化中止期では，再燃した被験者の割合は，プラセボ 50.6%に対しバリシチニブ 17.1%であり，再燃までの期間及び頻度は，プラセボと比較してバリシチニブで有意に改善した。安全性所見は，RA でのバリシチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

これらのことから，pcJIA と RA は，同様の治療反応性であることが裏付けられている。

3. ウパダシチニブの血漿中濃度は臨床効果の予測因子であり，pcJIA 患者と成人 RA 患者の曝露–反応関係又は濃度–反応関係は類似していること

ウパダシチニブの薬物動態は，第 I 相試験のほか，成人 RA 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験でも評価されている。成人 RA 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いた曝露–反応解析の結果，ウパダシチニブの有効性は曝露量依存的であることが示された。ACR 反応率及び低疾患活動性/寛解（DAS28-CRP［CRP を用いた 28 関節の疾患活動性スコア］に基づく）に関する曝露–有効性マルコフ連鎖モデルにより，成人 RA 患者におけるプラセボへの反応及びウパダシチニブへの反応が適切に特徴付けられた。これらの解析から，ウパダシチニブの血漿中曝露量から成人 RA 患者での臨床効果を予測できることが示された。

2 歳以上の pcJIA 患者の治療として米国及び EU で承認されている JAK 阻害薬であるトファシチニブの試験結果に基づくと，ウパダシチニブの曝露–反応関係は成人 RA 患者と pcJIA 患者との間で類似していると推測される。トファシチニブの小児プログラムでは，体重に基づいた投与量が採用された。小児の pcJIA 患者でのトファシチニブの薬物動態は，第 I 相試験で最初に評価された。その結果，成人 RA 患者での 5 mg BID と同等の血漿中曝露量が得られる pcJIA 患者でのトファシチニブの用量が示された [39]。pcJIA 患者を対象としたトファシチニブの第 I 相及び第 III 相試験の結果から，選択したトファシチニブの用量では，血漿中曝露量が pcJIA 患者と成人 RA 患者で同程度であり，いずれの疾患に対しても有効であることが示された [37, 39, 40]。JAK 阻害薬であるトファシチニブとウパダシチニブの作用機序が類似していることを考慮すると，RA に対して最適な有効性を示すウパダシチニブの血漿中曝露量は，pcJIA に対しても最適な有効性を示すと推測される。

2.5.4.3 M15-340 試験

2.5.4.3.1 試験デザイン

M15-340 試験は，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者を対象に，ウパダシチニブの薬物動態，安全性，忍容性及び記述的な有効性を評価する，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であった。試験デザインの概略を図 2.5.1-1 に，M15-340 試験の試験デザイン及び記述的有効性評価項目を 2.7.3.1.2 項に示す。

M15-340 試験には，122 例の被験者が組み入れられた。データカットオフ時点では，パート 1 に組み入れられたすべての被験者（51 例）がパート 1 を完了し，パート 2 に移行した。追加の被験者（71 例）がパート 3 に組み入れられた。

2.5.4.3.2 統計解析

M15-340 試験の有効性の解析方法を 2.7.3.1.5 項に示す。M15-340 試験の有効性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（ITT 集団）とした。

日本はパート 3（追加安全性コホート）に参加しており，日本人を対象とした部分集団解析も実施した（2.7.3.1.4 項）。

2.5.4.3.3 被験者の内訳及びベースライン特性

全体集団

試験に組み入れられた被験者は 122 例であった。データカットオフ時点で 34 例が試験を完了し，68 例が試験を継続し，20 例が試験を中止していた（2.7.3.2.2 項）。

ILAR による pcJIA の定義を用いて試験対象集団を定義した。試験に組み入れられた被験者の JIA サブタイプは，RF 陰性 pJIA（67.2%［82/122 例］），RF 陽性 pJIA（16.4%［20 例］），進展型少関節炎 JIA（14.8%［18 例］）及び sJIA（活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない）（1.6%［2 例］）であった（2.7.3.2.1 項）。被験者の 77.9%（95 例）が女性であり，この割合は pcJIA の疫学データと一致していた[41]。

ベースラインでは，csDMARD（主に MTX）による治療歴ありの被験者の割合は 54.1%（66 例），経口コルチコステロイドによる治療歴ありは 44.3%（54 例），bDMARD（主に TNF-α 阻害薬）による治療歴ありは 22.1%（27 例）であった。半数以上の被験者で bDMARD による治療歴がなかったが，bDMARD による治療歴なしの被験者の割合は，2 歳以上 6 歳未満の年齢集団（88.9%［24 例］）及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団（86.8%［46 例］）と比較して 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団（59.5%［25 例］）で低かった（M15-340 60w CSR Table 14.1　5.2，Table 14.1　7.1.2）。

日本人集団

試験に組み入れられた被験者は 13 例であった。データカットオフ時点で 13 例全例が試験を継続していた（2.7.3.2.2 項）。

試験に組み入れられた被験者の JIA サブタイプは，RF 陽性 pJIA（46.2%［6/13 例］），RF 陰性 pJIA（38.5%［5 例］），進展型少関節炎 JIA 及び sJIA（活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない）（各 7.7%［1 例］）であった。被験者の 69.2%（9 例）が女性であった（2.7.3.2.1 項）。

ベースラインでは，csDMARD による治療歴ありの被験者の割合は 69.2%（9 例），経口コルチコステロイドによる治療歴ありは 46.2%（6 例），bDMARD による治療歴ありは 23.1%（3 例）であった。bDMARD による治療歴ありの被験者は，いずれも 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団であった（M15-340 60w JA Table 14.1__5.2_J）。

日本人集団の被験者数が限られているため解釈には注意が必要であるが，ベースライン特性は日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。

2.5.4.3.4 有効性の結果

全体集団

主な有効性評価項目の結果を 2.7.3.2.3.1 項及び 2.7.3.2.3.2 項に示す。

記述的有効性評価に基づき，評価したすべての年齢集団（2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満）で pcJIA の疾患活動性，身体機能及び全般的な健康状態の改善が認められた。

ACR Pediatric 30/50 反応率は，ベースラインから 12 週まで顕著に増加し，156 週まで維持されていた。2 歳以上 6 歳未満の年齢集団では，48 週の ACR Pediatric 30/50/70 反応率は 100%であった。ACR Pediatric 70/90/100 反応率は，12 週から 48 週までに増加し，156 週まで維持されていた（図 2.7.3-2）。JADAS27-CRP による低疾患活動性又は寛解（JADAS27-CRP ≤ 3.8 又は≤ 1）を達成した被験者の割合は，48 週までに増加し，156 週まで維持されていた（図 2.7.3-5）。

その他の有効性評価項目（CHAQ，活動関節数，医師による疾患活動性の全般的評価［VAS］，患者/介護者による健康状態の全般的評価［VAS］，及び JADAS27-CRP）では，いずれの年齢集団でも 12 週及び 48 週にベースラインからの改善が認められ，ベースラインからの変化量は年齢集団間でおおむね一致していた（表 2.7.3-9，表 2.7.3-10）。12 週の CHAQ のベースラインからの平均変化量（95% CI）は–0.46（–0.57，–0.35）であり，臨床的に意義のある改善を示した[42]。これらの有効性評価項目の改善は 156 週までおおむね維持されていた（図 2.7.3-3，図 2.7.3-4，M15-340 60w CSR Table 14.2__15.3，Table 14.2__16.3，Table 14.2__20.2.3）。

日本人集団

日本人集団の被験者数が限られているため解釈には注意が必要であるが，記述的有効性評価に基づき，pcJIA の疾患活動性，身体機能及び全般的な健康状態の指標の改善は，日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。

ACR Pediatric 30/50/70 反応率はベースラインから 12 週まで顕著に増加し，60 週までおおむね維持されていた。ACR Pediatric 90/100 反応率は，60 週まで増加していた（2.7.3.2.3.1 項）。低疾患活動性又は寛解（JADAS27-CRP ≤ 3.8 又は≤ 1）を達成した被験者の割合は，全体集団とおおむね同様であった。その他の有効性評価項目（CHAQ，活動関節数，医師による疾患活動性の全般的評価［VAS］，患者/介護者による健康状態の全般的評価［VAS］，及び JADAS27-CRP）では，12 週及び 48 週にベースラインからの改善が認められ，全体集団とおおむね同様の改善を示した（2.7.3.2.3.2 項）。

2.5.4.4 RA との有効性の比較

病態生理，臨床症状及び治療方針，曝露–反応関係並びに治療反応性は，pcJIA と RA で類似している（2.5.4.2 項）ことから，本試験では成人 RA 患者の有効性を pcJIA 患者に外挿することとした。有効性の外挿を裏付けることを目的として，ウパダシチニブの有効性を pcJIA と RA で比較した。

pcJIA 患者を対象とした M15-340 試験との比較には，成人 RA 患者を対象とした 3 つの第 III 相試験，すなわち M13-545 試験（MTX による治療歴がない中等症から重症の活動性 RA 成人患者対象），M15-555 試験（MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性 RA 成人患者対象）及び M13-542 試験（bDMARD で効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性 RA 成人患者対象）の成績を用いた。

M15-340 試験で用いた ACR Pediatric コアセットと，上記の RA 対象試験で用いた ACR コアセットは評価項目が完全には一致しないが，2 つのコアセット間で個別に比較可能であった有効性評価項目（医師による疾患活動性の全般的評価，患者［/介護者］による健康状態の全般的評価，疼痛評価，身体機能の評価，TJC68，SJC66，ESR，CRP）を比較した（2.7.3.3 項）。

関節の圧痛及び腫脹，炎症マーカー並びに DAS28/JADAS27 などから，ベースラインの臨床症状及び疾患活動性は pcJIA 被験者と成人 RA 被験者で類似していた。比較可能であった有効性評価項目のベースライン値は，全体的に成人 RA 被験者と比較して pcJIA 被験者で低かった。

投与 12 週（M15-555 試験では 14 週）のベースラインからの平均変化量は，比較可能であったすべての有効性評価項目で pcJIA 被験者と成人 RA 被験者は同様の改善傾向が認められた。M15-340 試験の被験者数は限られるものの，成人 RA 被験者と同様に pcJIA 被験者で高い有効性が長期的に維持されていた。

2.5.4.5 有効性のまとめ

成人 RA 患者を対象とした試験から pcJIA 患者への有効性の外挿に基づき，pcJIA 患者でのウパダシチニブの有効性が示された。ウパダシチニブを体重に基づいた用量で小児へ投与することにより，pcJIA の疾患活動性，身体機能，全般的な健康状態を含む複数の有効性評価項目が 48 週までに改善し，その改善は 156 週まで維持されたことが，M15-340 試験の記述的有効性評価から示された。ウパダシチニブによる改善は，評価したすべての年齢集団（2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満）で認められた。

M15-340 試験の 12 週及び 48 週に得られた有効性の結果から，小児の pcJIA 患者の治療におけるウパダシチニブのベネフィットが裏付けられた。M15-340 試験で得られた結果は，成人 RA 患者で確立されているウパダシチニブの有効性と一致する。

2.5.4.6 参考文献

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81.
3. Elhai M, Wipff J, Bazeli R, et al. Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2013;52(2):267-75.
4. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. J Rheumatol. 2003;30(3):579-84.
5. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):1039-46.
6. Aaron S, Fraser PA, Jackson JM, et al. Sex ratio and sibship size in juvenile rheumatoid arthritis kindreds. Arthritis Rheum. 1985;28(7):753-8.
7. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. Arthritis Rheum. 1999;42(3):415-20.
8. Jia J, Li J, Yao X, et al. Genetic architecture study of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. PeerJ. 2020;8:e8234.

9. Hinks A, Bowes J, Cobb J, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):765-72.
10. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. Nat Genet. 2012;44(3):291-6.
11. Han B, Diogo D, Eyre S, et al. Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity. Am J Hum Genet. 2014;94(4):522-32.
12. Koch AE, Robinson PG, Radosevich JA, et al. Distribution of CD45RA and CD45RO T-lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis synovial tissue. J Clin Immunol. 1990;10(4):192-9.
13. Finnegan S, Clarke S, Gibson D, et al. Synovial membrane immunohistology in early untreated juvenile idiopathic arthritis: differences between clinical subgroups. Ann Rheum Dis. 2011;70(10):1842-50.
14. Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2005;32(7):1349-53.
15. Brodeur JP, Ruddy S, Schwartz LB, et al. Synovial fluid levels of complement SC5b-9 and fragment Bb are elevated in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1991;34(12):1531-7.
16. Rosenkranz ME, Wilson DC, Marinov AD, et al. Synovial fluid proteins differentiate between the subtypes of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1813-23.
17. Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial). Joint Bone Spine. 2013;80(1):38-43.
18. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis. 2003;62(2):120-6.
19. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al. Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(11):3249-58.

20. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1843-53.

21. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. Arthritis Rheumatol. 2018;70(1):7-17.

22. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):846-63.

23. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26.

24. Feger DM, Longson N, Dodanwala H, et al. Comparison of adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis to adults with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of clinical features and medication use. J Clin Rheumatol. 2019;25(4):163-70.

25. Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009;48(8):916-9.

26. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008;359(8):810-20.

27. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):21-9.

28. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum. 2003;48(1):218-26.

29. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003;48(1):35-45.

30. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999;130(6):478-86.

31. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008;371(9617):987-97.
32. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum. 2008;58(10):2968-80.
33. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1110-7.
34. Rinvoq (upadacitinib) extended-release tablets for oral use [prescribing information]. North Chicago, IL; AbbVie inc., 2023.
35. Olumiant (baricitinib) Tablets [prescribing information]. Indianapolis, IN; Eli Lilly, 2022.
36. Xeljanz (tofacitinib) tablets [prescribing information]. New York, NY; Pfizer Labs, 2022.
37. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. Lancet. 2021;398(10315):1984-96.
38. Ramanan A, Quartier P, Okamoto N, et al. LB0002 Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: a Phase 3, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy and safety study. Ann Rheum Dis. 2022;81(Suppl 1):207-8.
39. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):86.
40. Brunner H, Synoverska O, Ting T, et al. Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019;71(Suppl 10).
41. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. Clin Epidemiol. 2014;6:379-93.
42. Dempster H, Porepa M, Young N, et al. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1768-74.

2.5.5 安全性の概括評価

ウパダシチニブの臨床試験プログラム全体の安全性は，有害事象（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む），臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査及び尿検査）及びバイタルサインにより評価された。安全性評価計画では，JAK 阻害薬に関連した安全性上の懸念，ウパダシチニブの臨床試験で特定された安全性上の懸念及び免疫調節機能のある新規低分子化合物で一般的に注目される安全性上の懸念を考慮した。

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

pcJIA 患者を対象とした第 I 相試験である M15-340 試験を評価資料としてウパダシチニブの安全性を評価した。

M15-340 試験は，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であり，日本人被験者はパート 3 に組み入れられた。本試験は実施中であり，本概括評価では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点の結果を示す。

試験デザインの詳細を 2.7.3.1.2 項に，安全性の解析方法を 2.7.4.1.1.2 項に示す。

また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集した小児患者（18 歳未満）における市販後報告（自発報告，非自発的な報告及び文献）からもウパダシチニブの全般的な安全性を評価した。

2.5.5.1.1 曝露状況

全体集団

組入れ被験者数は試験全体で 122 例（2 歳以上 6 歳未満が 27 例，6 歳以上 12 歳未満が 53 例，12 歳以上 18 歳未満が 42 例）であり，すべての被験者にウパダシチニブが投与されたため，安全性解析対象集団は 122 例であった。

ウパダシチニブの曝露期間は，平均値 748.8 日，中央値 729.5 日であり，総曝露は 254.6 人年であった。ウパダシチニブを 52 週間以上投与された被験者数は 113 例（92.6%）であった（2.7.4.1.2 項）。

日本人集団

組入れ被験者数は 13 例（2 歳以上 6 歳未満が 1 例，6 歳以上 12 歳未満が 5 例，12 歳以上 18 歳未満が 7 例）であり，すべての被験者にウパダシチニブが投与されたため，日本人集団の安全性解析対象集団は 13 例であった。

ウパダシチニブの曝露期間は，平均値 594.8 日，中央値 618.0 日であり，総曝露は 21.2 人年であった。ウパダシチニブを 52 週間以上投与された被験者数は 13 例（100.0%）であった（2.7.4.1.2 項）。

2.5.5.1.2 有害事象

2.5.5.1.2.1 有害事象の概要

全体集団

有害事象の概要（EAER）を表 2.7.4-3 に示す。

パート 1–3 の全体で，有害事象の EAER は，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団と比較して 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で高かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で，非重篤であった。多くの有害事象は，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ほとんど認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1 項）。

日本人集団

有害事象の概要（EAER）を表 2.7.4-5 に示す。

有害事象の EAER は，2 歳以上 18 歳未満の被験者で全体集団とおおむね同様であった。すべての有害事象は，軽度又は中等度で，非重篤であった。多くの有害事象は，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1 項）。

2.5.5.1.2.2 比較的よくみられる有害事象

全体集団

パート 1–3 の全体で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。SOC「感染症および寄生虫症」のうち，全体で発現割合が 10%以上の有害事象は，上気道感染（45.9%），上咽頭炎（42.6%），COVID-19（33.6%），胃腸炎（26.2%），インフルエンザ（12.3%）並びに中耳炎及び咽頭炎（各 10.7%）であった（2.7.4.2.1.2 項）。

日本人集団

最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。SOC「感染症および寄生虫症」のうち，全体で発現割合が 10%以上の有害事象は，インフルエンザ（61.5%），COVID-19 及び上咽頭炎（各 46.2%），気管支炎及び上気道感染（各 23.1%）並びに咽頭炎（15.4%）であった（2.7.4.2.1.2 項）。

2.5.5.1.2.3 重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.6 項）。

全体集団では，重篤な有害事象の多くは 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団又は 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で認められた。2 例以上の被検者に認められた重篤な有害事象は，若年性特発性関

節炎（3.3%［4/122 例］）であった。日本人集団では，重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.7 項）。

2.5.5.1.3 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の定義を 2.7.4.1.1.2.2 項に示す。

特に注目すべき有害事象のうち，悪性腫瘍（NMSC，NMSC を除く悪性腫瘍，リンパ腫を含む），消化管穿孔，腎機能障害，活動性結核，心血管事象，血栓性事象，網膜剥離及び重篤な過敏症反応は認められなかった（2.7.4.2.1.9 項）。その他の特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-8 に示し，以下に述べる。

2.5.5.1.3.1 感染症

重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）及び帯状疱疹の詳細を 2.7.4.2.1.9.1 項に示す。

重篤な感染症の EAER は，1.6 件/100 人年（発現件数：4 件）であり，年齢集団間で同様であった。重篤な感染症として，大腸菌性尿路感染，敗血症，上気道感染及びインフルエンザが，各 1 件認められた。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の EAER は，0.8 件/100 人年（発現件数：2 件）であり，BK ウイルス感染（6 歳以上 12 歳未満の年齢集団）及び食道カンジダ症（12 歳以上 18 歳未満の年齢集団）が各 1 件認められた。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

1 例の被験者（6 歳以上 12 歳未満の年齢集団）で，単一の皮膚分節に帯状疱疹が 1 件（EAER は 0.4 件/100 人年）認められた。当該事象は，非重篤で，治験薬の休薬に至ったが，治験薬と関連なしと判断された。

2.5.5.1.3.2 薬剤に関連する肝障害及び生化学的検査に関連する有害事象

ALT，AST 及び CPK の臨床検査値を含む薬剤に関連する肝障害の詳細を 2.7.4.2.1.9.2 項に示す。

薬剤に関連する肝障害の EAER は，7.5 件/100 人年（発現件数：19 件）であった。薬剤に関連する肝障害のほとんどは，トランスアミナーゼ増加であり，重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

CPK 増加の EAER は，3.5 件/100 人年（発現件数：9 件）であった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。横紋筋融解症は認められなかった。

2.5.5.1.3.3 血液学的検査に関連する有害事象

貧血，好中球減少症及びリンパ球減少症の有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.9.3 項に示す。

貧血の EAER は，2.4 件/100 人年（発現件数：6 件），好中球減少症の EAER は，2.7 件/100 人年（発現件数：7 件），リンパ球減少症の EAER は，1.6 件/100 人年（発現件数：4 件）であった。貧血，好中球減少症及びリンパ球減少症について，重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

2.5.5.1.3.4 骨折

骨折の詳細を 2.7.4.2.1.9.4 項に示す。

骨折の EAER は，4.3 件/100 人年（発現件数：11 件）であった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

2.5.5.1.4 その他の注目すべき安全性

JIA 患者集団では精神障害のリスクが一般的に高いことから，SOC「精神障害」の有害事象について検討した。SOC「精神障害」の有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.8.2 項に示す。

本試験で認められた SOC「精神障害」の有害事象は，学齢期の JIA 患者でこれらの事象は既知のリスクであることから，予測されるものであった。

他疾患を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムでの所見と同様に，pcJIA 被験者へのウパダシチニブの投与により，HDL-C 及び LDL-C の平均値はベースラインからわずかに増加した。総脂質は増加したが，総コレステロール / HDL-C 比及び LDL-C / HDL-C 比で評価される動脈硬化指数は，投与後に減少（改善）していた（2.7.4.3.2.1 項）。

バイタルサインに関する安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.4 項）。

身長，BMI，体重及びタナー段階に関するすべてのデータを医学的に評価した結果，本試験ではウパダシチニブによる成長及び発達への悪影響は認められなかった（2.7.4.5 項）。

M15-340 試験では，データカットオフ時点までに妊娠は認められなかった（2.7.4.6.4 項）。

2.5.5.2 市販後データ

ウパダシチニブの安全性は，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに収集した小児患者（18 歳未満）における市販後報告（自発報告，非自発的な報告及び文献）をもとに評価した。

最も発現割合が高かった MedDRA の SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり，その中で発現割合が高かった有害事象は，アトピー性皮膚炎，ざ瘡及びそう痒症であった。すべての報告の中で発現割合が高かった有害事象は，適応外使用（9.5%），アトピー性皮膚炎（6.3%）及びざ瘡（4.7%）であった。

JIA の治療にウパダシチニブを投与した患者に関する報告のうち，最も多く報告された MedDRA の SOC は「傷害、中毒および処置合併症」であり，この SOC 内では，適応外使用，未承認の適応に対する製品使用，及び製品使用の問題が最も多い事象であった。多く報告された有害事象は，適応外使用（14.1%），薬効欠如（7.3%），未承認の適応に対する製品使用（4.4%），関節痛（3.9%），発熱（3.4%）及び頭痛（3.4%）であった。

市販後に報告された事象の多くは，ウパダシチニブ投与で予測できる事象又は一般集団若しくはウパダシチニブの適応症を有する患者集団でよくみられるものであった。市販後報告を評価した結果，ウパダシチニブの新たな安全性リスクは特定されなかった。

2.5.5.3 安全性のまとめ

全般的に，体重に基づくウパダシチニブの投与は小児の pcJIA 患者の治療薬として許容できる安全性プロファイルであることが示唆された。M15-340 試験では，ウパダシチニブの新たな安全性リスクは認められなかった。M15-340 試験の結果は，RA を含む成人を対象としたウパダシチニブの臨床プログラムで観察された結果とおおむね一致していた。

日本人集団の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。日本人集団の被験者数が限られているため解釈には注意が必要であるが，日本人集団でのウパダシチニブ投与はおおむね安全で良好な忍容性を示した。日本人集団で新たな安全性リスクは認められなかった。

2.5.5.4 参考文献

該当文献なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

詳細は，2.5.1.1 項に示した。

JIA は 16 歳未満で発症し，6 週間以上持続する原因不明の慢性関節炎である [1]。45%を超える pcJIA 患者では成人期まで活動性疾患が持続する [2]。pcJIA 患者は重大な機能障害，発育障害のリスク，関節変形，及び長期的な障害に悩まされる。これらの身体的な症状及び併存症に加え，持続する疾患自体が，教育的，社会的，及び感情的な発達を阻害することがある [3,4]。本疾患の，患者及び介護者の QOL に及ぼす影響，並びに，医療制度に対する負担は大きく，このことが早期かつ有効な治療選択肢の必要性を高めている [2,5-8]。

2.5.6.1.2 現行の治療

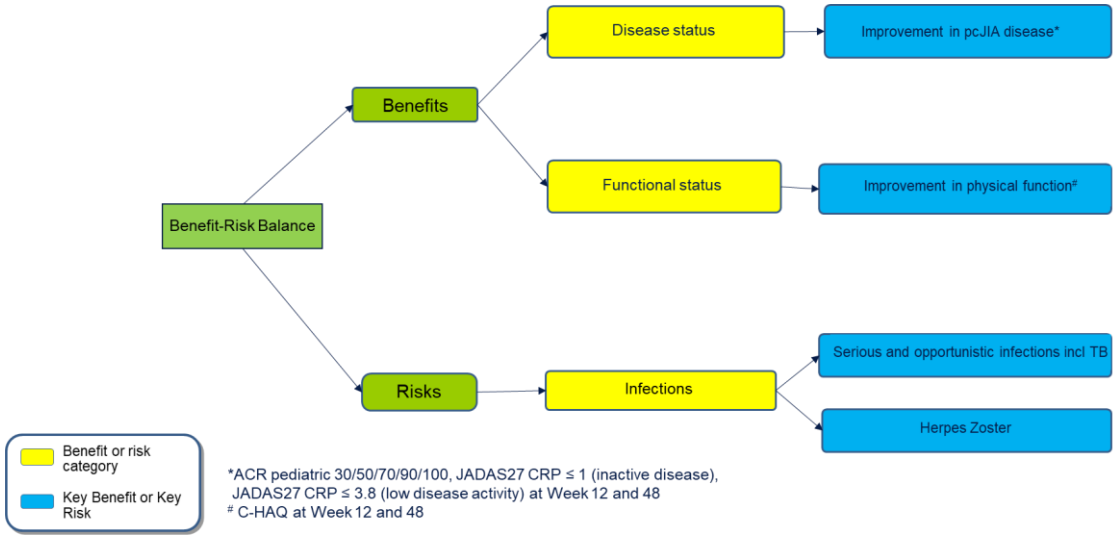
詳細は，2.5.1.2 項に示した。

現在，JIA の根治療法はない。JIA 患者の主たる治療目標は寛解であるが，特に長期に罹患している患者では，低疾患活動性を代替目標とする [9]。pcJIA 治療は著しく進展してきたが，現行の治療選択肢は，小児患者のニーズに十分に対応していない。依然として，多くの患者では寛解又は低疾患活動性が達成されず，治療に対して忍容できなくなる又は時間経過とともに反応性が失われることから，新たな治療選択肢が必要とされている。pcJIA 患者に対して長期の寛解を達成し，身体機能を改善し，永続的な関節損傷を抑制するために，新規の有効で忍容性が良好な，かつ，望ましくは経口投与が可能な治療選択肢が必要である [10]。

2.5.6.2 プロダクト・プロファイル

pcJIA 患者に対するウパダシチニブ 15 mg 錠又は 1 mg/mL 経口液剤による治療の主要なベネフィットとリスクを，pcJIA に対するウパダシチニブのベネフィット・リスクバリューツリー（図 2.5.6-1）に示し，それぞれ 2.5.6.2.1 項及び 2.5.6.2.2 項で考察する。

図 2.5.6-1. pcJIA に対するウパダシチニブのベネフィット・リスクバリューツリー



ACR = American College of Rheumatology; C-HAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; CRP = C-reactive protein; JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score; pcJIA = polyarticular course juvenile idiopathic arthritis; TB = tuberculosis

2.5.6.2.1 ベネフィット

本申請では，pcJIA の第 III 相試験の代わりに成人 RA 患者の有効性を pcJIA 患者へ外挿することとした。これは，小児の医薬品開発における外挿の使用に関する EMA ガイドラインの 3 つの重要な基準に基づくものである。3 つの基準を以下に示す。：（1）小児と成人（すなわち，小児 pcJIA と成人 RA）との間で病勢進行が類似していること，（2）小児 pcJIA と成人 RA で同様の治療反応性を示すこと，（3）小児 pcJIA と成人 RA で曝露–反応関係又は濃度–反応関係が類似し，成人 RA で示された臨床的反応を小児 pcJIA で予測できること（2.5.4.2 項）。更に，M15-340 試験では，被験者の症状及び QOL の評価項目を用いた記述的評価から，体重に基づく用量でのウパダシチニブ投与による，pcJIA 被験者（2 歳以上 18 歳未満）に対する有効性を支持する知見が得られた。また，ACR と ACR Pediatric のコアセットの項目を用いて，RA と pcJIA でのウパダシチニブの有効性を比較し，同様の改善傾向が認められた。

2.5.6.2.1.1 ベネフィット 1—疾患活動性の低下

主要なエビデンス

成人 RA 患者に対するウパダシチニブ 15 mg 錠の臨床的有効性の実質的なエビデンスは，bDMARD で効果不十分であった治療抵抗性の患者集団を含む幅広い成人 RA 患者集団を組み入れた，適切に管理された 5 つの第 III 相試験の結果から示されている。疾患及び身体機能の改善，並びに関節の構造的損傷の抑制という主要なベネフィットに対して，ウパダシチニブは，プラ

セボ，アダリムマブと基礎療法（csDMARDs 及び / 又は MTX）の併用，及び MTX 単独療法と比較して，優れた有効性を示した。また，ベースライン後 1 週という早期から，対照薬と比較して統計学的に有意な有効性を示し，効果の改善は最長 5 年間持続した。

M15-340 試験では，小児患者でのウパダシチニブの血漿中曝露量が，成人 RA 患者にウパダシチニブ 15 mg 徐放錠を投与したときの目標血漿中曝露量と同程度となるように，体重に基づくウパダシチニブの用量が設定された。体重に基づく用量でのウパダシチニブの投与により，評価したすべての年齢集団で，速やかかつ持続的な pcJIA の疾患活動性の低下が認められた。このことは，複数の記述的な有効性評価項目により裏付けられた。この結果は，成人 RA 患者の有効性を外挿することを支持するものであった（2.5.3 項）。

ACR Pediatric 30/50 反応率は，投与開始後に顕著に増加し，12 週にはそれぞれ約 90%及び 87%であり，156 週まで維持されていた。ACR Pediatric 70/90/100 反応率は 48 週までに増加し，156 週まで維持されていた（2.7.3.2.3.1 項）。

JADAS27-CRP の評価では，全体として 12 週で 50%を超える被験者が低疾患活動性を達成し，約 25%が寛解を達成した。48 週で JADAS27-CRP による低疾患活動性及び寛解を達成した被験者の割合は，それぞれ約 80%及び 50%に増加し，156 週まで効果は維持されていた。pcJIA の罹患期間が最も長く，bDMARD による治療歴ありの割合が最も高かった 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団では，2 歳以上 6 歳未満の年齢集団，及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団と比較して，ACR Pediatric 70/90/100 反応率が数値的に低く，JADAS27-CRP による低疾患活動性又は寛解を達成した被験者は少なかった。活動関節数の減少でも，全体で 12 週から 156 週まで有効性が認められ，ベースラインからの変化量はすべての年齢集団で一貫していた（2.7.3.2.3.2 項）。

病態生理，臨床症状及び治療方針，曝露–反応関係，並びに治療反応性は，pcJIA と RA で類似していることから，有効性の外挿を支持することを目的とし，ACR と ACR Pediatric のコアセットの項目を用いて，ウパダシチニブの有効性を pcJIA と RA で比較した。その結果，RA 及び pcJIA 患者では，12 週（M15-555 試験では 14 週）ですべての有効性評価項目で同様の改善傾向が認められた。また，pcJIA 試験では被験者数は限られるものの，RA 試験と同様に長期的に高い有効性を維持した（2.5.4.4 項）。

2.5.6.2.1.2 ベネフィット 2—身体機能の改善

主要なエビデンス

RA では，有効な治療により関節の炎症を顕著に抑制することが可能であり，このことが機能の改善又は維持につながれば，患者にとって重要なことである。成人 RA 患者を対象としたウパダシチニブの臨床プログラムでは，身体機能を HAQ-DI により評価した。ウパダシチニブ 15 mg は，プラセボ，アダリムマブと基礎療法（csDMARDs 及び / 又は MTX）の併用，及び MTX 単独療法と比較して，より優れた有効性を示し，臨床的に意味のある身体機能の改善が認められた。身体機能の改善はおおむね 5 年まで維持された。

M15-340 試験では，体重に基づく用量でのウパダシチニブの投与より，12 週に CHAQ スコアのベースラインから臨床的に意味のある減少[11]が認められ，身体機能の改善が示された。ベース

ラインからの変化量はすべての年齢集団を通じて一貫していた。CHAQ スコアは 48 週まで改善し，156 週まで維持された（2.7.3.2.3.2 項）。pcJIA 被験者での CHAQ の改善は，成人 RA 被験者での HAQ-DI の改善とおおむね一貫していた。

2.5.6.2.1.3 日本人患者でのベネフィット

日本人集団では，12 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は 100/100/76.9/38.5/23.1%であり，48 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は 100/92.3/76.9/61.5/53.8%であった。ACR Pediatric 30/50/70 反応率は 12 週まで顕著に増加し，60 週までおおむね維持されていた。ACR Pediatric 90/100 反応率は 60 週まで増加していた。各年齢集団の被験者数が少ないため比較は困難であるが，年齢集団間で特定の傾向は認められなかった（2.7.3.2.3.1 項）。

JADAS27-CRP の評価では，低疾患活動性を達成した被験者の割合は，12 週で 33.3%（4/12 例），48 週で 66.7%（8/12 例）であった。寛解を達成した被験者の割合は，12 週で 8.3%（1/12 例），48 週で 50.0%（6/12 例）であった。低疾患活動性又は寛解を達成した被験者の割合は，全体集団とおおむね同様であった（2.7.3.2.3.2 項）。

活動関節数及び CHAQ では，12 週及び 48 週にベースラインからの改善が認められ，全体集団とおおむね同様の改善を示した（2.7.3.2.3.2 項）。

以上より，日本人集団の被験者数は限られているため解釈には注意が必要であるが，日本人集団の有効性は全体集団とおおむね同様であった。

2.5.6.2.2 リスク

pcJIA 被験者でのウパダシチニブの安全性は，実施中の pcJIA 患者を対象とした第 I 相試験の M15-340 試験（3 つの年齢集団全体で 122 例）のデータにより支持された。M15-340 試験のデータカットオフ日までに得られた安全性の結果は，ウパダシチニブの既知の安全性プロファイルと一貫しており，pcJIA 患者集団での新たなリスクは特定されなかった。

2.5.6.2.2.1 リスク 1—重篤な感染症及び活動性結核を含む日和見感染

主要なエビデンス

M15-340 試験では，データカットオフ日までの重篤な感染症の EAER は，1.6 件/100 人年であった（表 2.7.4-8）。全 4 件の重篤な感染症（大腸菌性尿路感染，敗血症［培養陰性］，上気道感染，及びインフルエンザ）は各 1 例に発現し，年齢集団間で同様に発現した。重篤な感染症のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4.2.1.9.1 項）。日和見感染の EAER は，0.8 件/100 人年であった（表 2.7.4-8）。2 件の日和見感染（BK ウイルス感染［無症候性］，食道カンジダ症）が 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で各 1 例に発現した。いずれの有害事象も非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.1 項）。活動性結核は認められなかった（2.7.4.2.1.9 項）。全体として，M15-340 試験で認められた事象

の性質，並びに重篤な感染症及び日和見感染の EAER は，ウパダシチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

2.5.6.2.2.2 リスク 2—帯状疱疹

主要なエビデンス

M15-340 試験では，データカットオフ日までに，帯状疱疹 1 件（0.4 件/100 人年）が 6 歳以上 12 歳未満の被験者で認められた（表 2.7.4-8）。当該事象は非重篤で，単一の皮膚分節に発現し，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.1 項）。M15-340 試験で認められた帯状疱疹の EAER は，ウパダシチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

2.5.6.2.2.3 日本人患者でのリスク

日本人集団では，重篤な感染症を含む重篤な有害事象，活動性結核を含む日和見感染，及び帯状疱疹は認められなかった（M15-340 60w JA Table 14.3__1.1.5_J）。日本人集団で，新たな安全性リスクは認められなかった。日本人集団の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人集団の被験者数は限られており，解釈には注意が必要である（2.5.5.3 項）。

2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性

M15-340 試験で評価したすべての年齢集団を通じた記述的有効性の結果では，pcJIA 被験者に対する体重に基づく用量でのウパダシチニブの有効性は，成人 RA 被験者で示された既承認のウパダシチニブ 15 mg QD 投与の有効性と同程度であった。これは，成人 RA 被験者と pcJIA 被験者でウパダシチニブに対して同様の治療反応性を示しており，有効性の外挿を支持するものであった。

また，M15-340 試験で新たな安全性の懸念は特定されなかった。長期曝露を受けた被験者は比較的少なかったことを考慮すると，pcJIA 患者集団での潜在的でまれな又は遅発性の安全性リスク及び長期有効性は完全には特徴づけられていない。

なお，pcJIA 患者に対する長期的なウパダシチニブの有効性及び安全性は，M15-340 試験を約 3 年まで継続し，更に評価する。また，実施中の中等症から重症の成人及び青少年 AD 患者を対象とした長期の薬剤疫学試験（P20-390 試験）では，ウパダシチニブの重要なリスク及び不足情報を評価する予定である。

FDA からの市販後の要件に対応するため，ウパダシチニブを投与した 2 歳以上 18 歳未満の pJIA 又は PsA 患者を対象とし，悪性腫瘍，重篤な感染症，及び血栓症のリスク，並びに成長への影響を評価する長期試験を米国の CARRA レジストリ内で実施中である（P25-376 試験）。当該試験では，ウパダシチニブ投与患者の目標被験者数を事前に規定しない。小児のリウマチ性疾患に対する世界的に最大級のレジストリを用いて実施しているものの，被験者数は限られる

可能性がある。pcJIA の有病率は低く，安全性の評価項目に該当すると判断される事象がまれなことを踏まえると，試験結果の大部分は記述的になると予想される。

M15-340 試験のデータから，ウパダシチニブを投与された小児患者で成長及び発達に対する悪影響は認められなかった。現在，青少年の AD 患者を対象としたウパダシチニブの成長試験（P21-824 試験）で，更なる特性の評価が進行中である。また，sJIA（M14-682 試験）及び小児の UC（M14-658 試験）などの他の適応症を対象としたウパダシチニブの小児試験で，試験期間中の身長測定及び被験者の過去の身長データ（入手可能な場合）により成長パラメータを評価する。

2.5.6.3 リスク管理のための方策

医薬品リスク管理計画に pcJIA を含むすべての適応症に対するウパダシチニブのリスク最小化策の概要を示す。2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者の治療でのウパダシチニブのベネフィット・リスクプロファイルを最適化するため，通常のリスク最小化策（すなわち，添付文書の内容の周知活動）を実施する。ウパダシチニブの添付文書では，国内で市販されている他の JAK 阻害薬と同様に，「警告」の項に重篤な感染症，結核（結核に関する事前検査，結核予防を含む）及び悪性腫瘍，「重要な基本的注意」の項に血球減少，ウイルス再活性化（帯状疱疹を含む），悪性腫瘍，脂質検査値異常及びトランスアミナーゼ上昇を記載し注意喚起を行っている。また，ウパダシチニブ投与開始直前及び投与中に生ワクチン接種は避けることを注意喚起している。加えて，妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とし，かつ催奇形性に対する情報を記載している。

pcJIA の治療に関係する医療従事者に対しては，添付文書や患者向医薬品ガイドなどに加え，追加のリスク最小化活動として，適正使用ガイドを含む資材を用いた情報提供を行い，適切に注意喚起することでリスクの最小化が可能であると考える。

pcJIA を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムで得られたウパダシチニブ 15 mg 錠又は 1 mg/mL 経口液剤の安全性プロファイルは，既承認の適応症で特定されたものと異なる安全性上のリスクは認められなかったため，前述の医薬品リスク管理計画を遂行することで，十分に管理できると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

pcJIA は，重大な機能障害，関節変形，及び長期の障害をもたらす慢性疾患であり，患者と介護者の QOL に重大な影響を及ぼす。現行の治療では，小児 pcJIA 患者の治療上のニーズに十分に対応していない。したがって，寛解又は低疾患活動性を達成し，身体機能を改善し，永続的な関節損傷を抑制するために，有効で忍容性が良好な，かつ，望ましくは経口投与が可能な治療選択肢に対するアンメットニーズが存在する。

ウパダシチニブは，治療抵抗性の患者を含む成人 RA 患者を対象とし，疾患及び身体機能の改善，並びに関節の構造的損傷の抑制という主要なベネフィットで，プラセボ，アダリムマブと

基礎療法（csDMARDs 及び / 又は MTX）の併用，及び MTX 単独療法に対する優越性を示した。この結果から，ウパダシチニブの短期及び長期の有効性が示された。RA と pcJIA の疾患経過及び治療効果の類似性が高いことを考慮すると，これらの患者集団間でウパダシチニブの曝露–反応関係が同様であると仮定することは妥当である。

M15-340 試験で評価したすべての年齢集団を通じた記述的有効性の結果では，pcJIA 被験者に対する体重に基づく用量でのウパダシチニブの有効性は，成人 RA 被験者で示された既承認のウパダシチニブ 15 mg QD 投与の有効性と同程度であった。これは，成人 RA 被験者と pcJIA 被験者でウパダシチニブに対して同様の治療反応性を示しており，有効性の外挿を支持するものであった。M15-340 試験で評価したすべての年齢集団を通じて，pcJIA 被験者に対する体重に基づく用量でのウパダシチニブの投与により，ACR Pediatric 反応率，JADAS27-CRP による低疾患活動性及び寛解の達成では，早期に改善し，改善が維持された。疾患活動性及び身体機能の評価で，臨床的に意味のある改善が 12 週に認められ，48 週まで更に改善し，156 週まで維持された。ACR Pediatric 30/50 反応率は，投与開始後に顕著に増加し，pcJIA の症状に対する早期の改善が認められた。ウパダシチニブによる改善は，評価したすべての年齢集団を通じて認められた。pcJIA の罹患期間が最も長く，bDMARD による治療歴ありの割合が最も高かった 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団では，2 歳以上 6 歳未満の年齢集団，及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団と比較して，ACR Pediatric 70/90/100 反応率が数値的に低く，JADAS27-CRP による低疾患活動性又は寛解を達成した被験者は少なかったものの，臨床的に意味のある改善であった。日本人集団の被験者数は限られているため解釈には注意が必要であるが，日本人集団の有効性は全体集団とおおむね同様であった。

M15-340 試験では，ウパダシチニブの新たな安全性リスクは特定されなかった。ウパダシチニブの忍容性は，データカットオフ日まですべての年齢集団で良好であり，重篤な感染症又は日和見感染，及び帯状疱疹の EAER は低かった。データカットオフ日までに，特に注目すべき有害事象である悪性腫瘍（NMSC，NMSC を除く悪性腫瘍，又はリンパ腫を含む），消化管穿孔，腎機能障害，活動性結核，心血管事象，血栓性事象，網膜剥離，及び重篤な過敏症反応は報告されなかった。pcJIA 被験者での安全性データの評価は，ウパダシチニブを投与された成人の RA 患者集団での安全性データとおおむね一貫している。日本人集団で，新たな安全性リスクは認められなかった。日本人集団の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人集団の被験者数は限られており，解釈には注意が必要である。

pJIA 患者を含む小児患者（18 歳未満）の市販後報告のレビューでは，ウパダシチニブの新たな安全性リスクは特定されなかった。また，pcJIA 患者を含む小児患者に対するウパダシチニブの長期安全性プロファイルを更に評価する予定である。M15-340 試験ではデータカットオフ日までに，ウパダシチニブを投与された pcJIA 被験者で成長及び発達に対する悪影響は認められなかった。ウパダシチニブの成長及び発達に及ぼす影響を評価するための更なる試験が計画され，現在進行中である（2.5.6.2.3 項）。2.5.6.3 項に示した通常及び追加のリスク最小化策により，pcJIA 患者でのウパダシチニブのベネフィット・リスクプロファイルを更に最適化する。

pcJIA 患者にとって，有効で忍容性が良好な治療選択肢に対するアンメットニーズが依然として存在する。体重に基づく用量でのウパダシチニブの投与は，寛解又は低疾患活動性を達成するための新たな治療選択肢となる。2 つの経口製剤（経口液剤と錠剤）が提供されることで，処方医は個々の患者のニーズに対応できる。全体のデータパッケージ及び RA の有効性を外挿するアプローチより，2 歳以上の活動性 pcJIA 患者に対して，ウパダシチニブ 15 mg 錠又は 1 mg/mL 経口液剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた。

2.5.6.5 参考文献

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82.
2. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: eighteen years of follow-up in the population-based nordic juvenile idiopathic arthritis cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(4):507-16.
3. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. Jama. 2005;294(13):1671-84.
4. Hanns L, Cordingley L, Galloway J, et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. Rheumatology (Oxford). 2018;57(8):1381-9.
5. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, et al. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):190-5.
6. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):216.
7. Minden K, Kiessling U, Listing J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. J Rheumatol. 2000;27(9):2256-63.
8. Moorthy LN, Peterson MG, Hassett AL, et al. Burden of childhood-onset arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2010;8:20.
9. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):819-28.
10. World Health Organization. Annex 5: Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. WHO Technical Report Series. 2012;970(Annex 5):197-225.

11. Dempster H, Porepa M, Young N, et al. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1768-74.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{24,ss}$	area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours at steady stat	定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice a day	1 日 2 回
BMI	body mass index	体容量指数
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	小児関節炎及びリウマチ学研究アライアンス
CD	Crohn's disease	クローン病
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児健康評価質問票
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSP	clinical study protocol	治験実施計画書
CTLA4-Ig	cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4-immunoglobulin	細胞傷害性 T リンパ球関連抗原-4 免疫グロブリン融合タンパク
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
DAS	Disease Activity Score	疾患活動性スコア
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
EAER	exposure-adjusted event rate	100 人年あたりの発現件数
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERA	enthesitis-related arthritis	付着部炎関連関節炎
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	赤血球沈降速度
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC	glucocorticoid	グルココルチコイド
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index	健康評価質問票-障害指標
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICH	international conference on harmonization	医薬品規制調和国際会議
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン-γ
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
ITT	intent-to-treat	－
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
JPsA	juvenile psoriatic arthritis	若年性乾癬性関節炎
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	pharmaceuticals and medical devices agency	医薬品医療機器総合機構
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性
SJC	Swollen Joint Count	腫脹関節数
SOC	system organ class	器官別大分類
TJC	Tender Joint Count	圧痛関節数
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TNFα	tumor necrosis factorα	腫瘍壊死因子 α
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
bDMARD	biologic disease modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
csDMARD	conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug	従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
pJIA	polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節炎型若年性特発性関節炎

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
pcJIA	polyarticular course juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
tsDMARD	targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug	分子標的型合成疾患修飾性抗リウマチ薬