7787201/B23

＊＊2026年11月改訂（第18版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2026年8月改訂（第17版、効能又は効果、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠45mg	30400AMX00411000
錠30mg	30300AMX00441000
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
内用液	30800AMX00305000
販売開始	
錠45mg	2022年11月
錠30mg	2021年11月
錠15mg	2020年４月
錠7.5mg	2020年４月
内用液	2026年10月

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月（錠剤）
有効期間：36ヵ月（内用液）

劇薬
処方箋医薬品注）

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

ウパダシチニブ水和物錠
ウパダシチニブ水和物内用液
リンヴォック®錠45mg
リンヴォック®錠30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg
リンヴォック®内用液0.1%（1mg/mL）
RINVOQ® Tablets
RINVOQ® Oral solution

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.21参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。［1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15、15.1.17、15.1.19参照］

1.2.2 結核

肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照］

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

＊1.4 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こと。［5.1、5.3参照］

〈乾癬性関節炎〉

1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。［5.2参照］

〈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〉

1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。［5.5、5.6、5.7参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.13参照］

〈クローン病〉

1.8 本剤の治療を行う前に、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.14参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.8参照］

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15、15.1.17、15.1.19参照］

2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照］

2.4 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、16.6.2参照］

2.5 好中球数が1000/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.12、11.1.3参照］

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

*3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リンヴォック錠 45mg	リンヴォック錠 30mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 46.1mg（ウパダシチニブとして45mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 30.7mg（ウパダシチニブとして 30mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 15mg	リンヴォック錠 7.5mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 15.4mg（ウパダシチニブとして 15mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 7.7mg（ウパダシチニブとして 7.5mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄

販売名	リンヴォック内用液0.1%（1mg/mL）
有効成分	1mL中 ウパダシチニブ水和物 1.02mg（ウパダシチニブとして 1mg）
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠 45mg			リンヴォック錠 30mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	45			30		

販売名	リンヴォック錠 15mg			リンヴォック錠 7.5mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			緑色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	15			7.5		

販売名	リンヴォック内用液0.1%（1mg/mL）
性状	無色から帯褐黄色澄明の液
pH	3.0-3.8

**4. 効能又は効果

〈錠剤〉

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

○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[注)]

○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

○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）

〈錠剤、内用液〉

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

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7参照]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

*5.3 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

*5.4 全身型若年性特発性関節炎については、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こと。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.5 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.6参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.6 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.6参照]

〈巨細胞性動脈炎〉

5.7 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。[1.6参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.8 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。

5.9 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.10 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈円形脱毛症〉

**5.11 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。

**5.12 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.13 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.7参照]

〈クローン病〉

5.14 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.8参照]

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて7.5mg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15mg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
10kg以上20kg未満	—	3mL（3mg）を1日2回
20kg以上30kg未満	—	4mL（4mg）を1日2回
30kg以上	15mgを1日1回	6mL（6mg）を1日2回

〈アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

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

〈クローン病〉

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。［8.1参照］

〈乾癬性関節炎〉

7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から12週以内に得られる。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

*7.3 錠剤と内用液の生物学的同等性は示されていないため、錠剤と内用液のmg換算に基づく互換使用は行わないこと。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

7.4 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から16週以内に得られる。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.5 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。［10.2、16.7.1参照］

7.6 高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。［9.2、16.6.1参照］

7.7 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

〈円形脱毛症〉

**7.8 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。［10.2、16.7.1参照］

**7.9 高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。［9.2、16.6.1参照］

**7.10 本剤による治療反応は、通常投与開始から40週までには得られる。40週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.11 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［10.2、16.7.1参照］

7.12 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［9.2、16.6.1参照］

7.13 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

〈クローン病〉

7.14 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［10.2、16.7.1参照］

7.15 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［9.2、16.6.1参照］

7.16 導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、本剤の投与開始24週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

*8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者又はその保護者等に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1参照］

*8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者又はその保護者等に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照］

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。［2.5-2.7、9.1.10-9.1.12、11.1.3参照］

*8.4 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者又はその保護者等に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。［11.1.1参照］

8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.6参照］

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.18、15.1.20、15.1.21参照］

*8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者又はその保護者等を指導すること。臨床試験において本剤15mgと比較して本剤30mgで非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。［1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.18、15.1.20、15.1.21参照］

8.9 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4参照]

〈巨細胞性動脈炎〉

8.11 臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤の投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.13 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.5 動脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.7参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.7 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.8 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.9 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.10 好中球減少（好中球数1000/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.11 リンパ球減少（リンパ球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3参照]

9.1.12 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.6、7.9、7.12、7.15、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg、45mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている[1)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈関節リウマチ、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、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

***9.7.2** 2歳未満又は体重10kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.9参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.3 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.14、17.1.15参照]

〈円形脱毛症〉

****9.7.4** 12歳未満、又は体重30kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.16、17.1.17参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 グレープフルーツ [7.5、7.8、7.11、7.14、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらを長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 感染症

帯状疱疹（4.3%）、肺炎（1.0%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15、15.1.17、15.1.19参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.3 好中球減少（1.9%）、**リンパ球減少**（1.0%）、**ヘモグロビン減少**（0.5%）

好中球数:本剤投与開始後、1000/mm^{3}未満になった場合には、1000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。

[2.5-2.7、8.3参照]

**11.1.4 肝機能障害

ALT上昇（2.7%）、AST上昇（2.1%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.9参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.2%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.7 動脈血栓塞栓症（0.1%未満）

巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、動脈血栓塞栓症が本剤15mg投与例においてのみ認められた。[9.1.5参照]

11.1.8 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管性浮腫（0.1%未満）があらわれるおそれがある。[2.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
消化器	−	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	−
呼吸器	−	咳嗽	−
感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ症
皮膚及び皮下組織	−	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
神経系障害	−	頭痛	−
生殖系及び乳房障害	−	−	精液変色（青色、緑色等）
一般・全身障害及び投与部位の状態	−	−	発熱、疲労、末梢性浮腫
**臨床検査値	−	CK上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）、体重増加	高トリグリセリド血症

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）、乾癬性関節炎（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（投与期間2.00年（中央値）の安全性データ）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間0.87年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間0.82年（中央値）の安全性データ）、巨細胞性動脈炎（投与期間1.00年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間2.57年（中央値）の安全性データ）、円形脱毛症（投与期間1.15年（中央値）の安全性データ）、潰瘍性大腸炎（投与期間1.66年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間0.939年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈錠剤〉

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

〈錠剤〉

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

*14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者又はその保護者等に指導すること。

〈内用液〉

*14.2.3 本剤はボトル包装品のまま交付すること。

*14.2.4 以下を患者又はその保護者等に指導すること。

・開封後、60日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄すること。

・添付のシリンジをボトルに取り付けたアダプターに差し込み、ボトルを逆さにして薬液を量り取り、投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、重篤な感染症の発現率は3.8件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.9件/100人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7、8.8参照]

表1：投与期間別の発現状況

投与期間	15mgQD投与群（2630例）	
	例数/曝露期間	発現率（/100人・年）[95%信頼区間]
0～6ヵ月	10/1226.3人・年	0.8［0.4，1.5］
6～12ヵ月	6/903.4人・年	0.7［0.2，1.4］
12ヵ月～	6/522.9人・年	1.1［0.4，2.5］

〈乾癬性関節炎〉

15.1.3 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、重篤な感染症の発現率は2.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.4 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.7例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

*15.1.5 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第Ⅰ相試験における成人関節リウマチ患者に錠剤15mgを1日1回投与時と同程度の血漿中曝露量（成人の15mg相当量[注)]）が得られると予測された体重区分別の用量の解析において、重篤な感染症の発現率は1.6件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

*15.1.6 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第Ⅰ相試験における本剤の成人の15mg相当量[注)]の解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現はなかった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

15.1.7 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現率は1.1件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

15.1.8 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.4例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈強直性脊椎炎〉

15.1.9 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ0件及び6.0件/100人・年（うち、COVID-19関連のものは3.7件/100人・年）であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

15.1.10 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ0.4例/100人・年及び0例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈巨細胞性動脈炎〉

15.1.11 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現は2.9件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

15.1.12 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は1.2例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈アトピー性皮膚炎〉

15.1.13 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で2.4件/100人・年、30mg群で2.9件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

15.1.14 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は15mg群で0.3例/100人・年、30mg群で0.2例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈円形脱毛症〉

**15.1.15 円形脱毛症患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で1.1件/100人・年、30mg群で1.4件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

**15.1.16 円形脱毛症患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は15mg群で0.1例/100人・年、30mg群で0.1例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.17 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

15.1.18 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈クローン病〉

15.1.19 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ12週間投与では7.9件/100人・年であったのに対し、本剤12週間投与では9.3件/100人・年であった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では7.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.0件/100人・年、30mg併合群で5.7件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

15.1.20 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.7例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.4例/100人・年、30mg併合群で1.5例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］

〈効能共通〉

15.1.21 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91，1.94）及び1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。［1.1、8.7、8.8参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症（疥癬）など）がみられた。

注）投与開始後7日間のみ成人の30mg相当量を投与した9例を含む。なお、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する承認用量は成人の15mg相当量である。

16. 薬物動態

*16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に錠剤7.5～30mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す[2)]（外国人データ）。

表1：錠剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg（12例）	15mg（40例）	30mg（42例）
C_{max}（ng/mL）	14.4（7.47）	26.3（8.64）	58.2（17.5）
T_{max}[a]（h）	3.0［1.5-4.0］	3.0［1.0-4.0］	2.0［1.0-4.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	145（51.0）	235（59.7）	486（115）
$T_{1/2}$[b]（h）	12.3（7.39）	8.25（4.72）	10.6（6.06）

平均値（標準偏差）

a．中央値［最小値－最大値］

b．調和平均値（疑似標準偏差）

**16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に錠剤を1日1回7.5～30mg空腹時反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与開始後4日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった[3]（日本人データ）。

表2：錠剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg（6例）	15mg（13例）	30mg（10例）
C_{max}（ng/mL）	31.9（4.12）	61.0（19.5）	111（46.9）
T_{max}[a]（h）	2.0［1.0-4.0］	2.0［1.5-6.0］	2.0［1.0-4.0］
AUC_{τ}[b]（ng・h/mL）	272（59.3）	520（215）	900（290）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．投与間隔（τ）：24時間

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人乾癬性関節炎患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.4［28.5，52.3］ng/mL、AUC_{τ} 365［259，542］ng・h/mLであった[4]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者に体重に応じて内用液3～6mgを1日2回又は錠剤15mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 49.1［34.4，78.0］ng/mL、AUC_{τ} 335［247，458］ng・h/mLであった[5]。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.0［30.3，51.0］ng/mL、AUC_{τ} 443［359，608］ng・h/mLであった[6]。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人強直性脊椎炎患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 40.0［34.8，53.4］ng/mL、AUC_{τ} 416［337，494］ng・h/mLであった[7]。

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人巨細胞性動脈炎患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 55.8［44.6,60.4］ng/mL、AUC_{τ} 481［354，617］ng・h/mLであった[8]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人アトピー性皮膚炎患者に錠剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 34.8［24.9，43.4］ng/mL、AUC_{τ} 370［231，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 72.6［57.6，85.2］ng/mL、AUC_{τ} 643［422，1130］ng・h/mLであった[9]。

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人円形脱毛症患者に本剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 52.9［39.9，82.8］ng/mL、AUC_{τ} 411［268，647］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 97.6［79.7，125］ng/mL、AUC_{τ} 809［530，1480］ng・h/mLであった[10]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に錠剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 46.1［37.8，55.3］ng/mL、AUC_{τ}358［302，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 92.6［71.9，143］ng/mL、AUC_{τ}737［451，1260］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 133［99.1，185］ng/mL、AUC_{τ}1114［761，1663］ng・h/mLであった[11]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人クローン病患者に錠剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 53.4［38.7，81.0］ng/mL、AUC_{τ} 369［264，592］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max}79.1［51.7，115］ng/mL、AUC_{τ} 618［274，872］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 113［90.4，253］ng/mL、AUC_{τ} 940［597，2318］ng・h/mLであった[12]。

*16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に錠剤30mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ29%及び39%増加した[13]（外国人データ）。健康被験者66例に錠剤45mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ26%及び60%増加した[14]（外国人データ）。

16.3 分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は1.0であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった[15]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が13%及び一酸素付加後の開環体が7.1%検出された。ウパダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない[16)、17)]（*in vitro*及び外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

ウパダシチニブの終末相における平均消失半減期は8～14時間であった。健康成人被験者に^{14}C-ウパダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中にウパダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された[17)、18)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

*16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は腎機能正常被験者（eGFR:90mL/min/1.73m^{2}以上）と比較して、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）及び高度（eGFR:15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった[19]（外国人データ）。［7.6、7.9、7.12、7.15、9.2参照］

表3：錠剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常（6例）	軽度（6例）	中等度（5例）	高度（6例）
C_{max}（ng/mL）	31.1（11.8）	32.5（10.2）	28.2（8.05）	33.7（5.96）
T_{max}[a]（h）	1.8［1.0-6.0］	2.5［1.5-6.0］	1.5［1.0-6.0］	3.5［2.0-6.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	270（77.7）	323（90.7）	361（86.9）	341（63.2）
$T_{1/2}$[b]（h）	11.0（5.51）	10.5（7.00）	10.4（11.2）	8.63（4.43）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害被験者でそれぞれ28%及び24%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では43%高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない[20]（外国人データ）。［2.4、9.3.1、9.3.2参照］

表4：錠剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常（6例）	軽度（6例）	中等度（5例）
C_{max}（ng/mL）	26.6（8.39）	27.3（6.98）	37.2（8.94）
T_{max}[a]（h）	2.5［1.5-3.0］	2.5［1.5-3.0］	1.5［1.5-4.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	215（56.1）	274（74.5）	290（141）
$T_{1/2}$[b]（h）	8.93（4.87）	7.99（4.60）	4.14（1.46）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す（外国人データ）。［7.5、7.8、7.11、7.14、10.2参照］

表5：併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	ウパダシチニブの薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ケトコナゾール[21]（強いCYP3A阻害）	400mg 1日1回 6日間	3mg 単回[a]	11	1.70［1.55-1.89］	1.75［1.62-1.88］
リファンピシン[21]（強いCYP3A誘導）	600mg 1日1回 9日間	12mg 単回[a]	12	0.49［0.44-0.55］	0.39［0.37-0.42］
メトトレキサート[22]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	0.97［0.86-1.09］	0.99［0.93-1.06］
リファンピシン[21]（OATP1B阻害）	600mg 単回	12mg 単回[a]	12	1.14［1.02-1.28］	1.07［1.01-1.14］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）やCYP2D6表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[23)、24)]。

16.7.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。

表6：ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ミダゾラム[25]（CYP3A基質）	5mg 単回	45mg 1日1回 10日間	19	0.75［0.69-0.83］	0.76［0.69-0.83］
ロスバスタチン[26]（OATP1B基質）	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	12	0.77［0.63-0.94］	0.67［0.56-0.82］
アトルバスタチン[26]（OATP1B基質）	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	24	0.88［0.79-0.97］	0.77［0.70-0.85］
エチニルエストラジオール[27]（経口避妊薬）	0.03mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.89-1.02］	1.11［1.04-1.19］
レボノルゲストレル[27]（経口避妊薬）	0.15mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.87-1.06］	0.96［0.85-1.07］
メトトレキサート[22]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	1.03［0.86-1.23］	1.14［0.91-1.43］
カフェイン[25]（CYP1A2基質）	200mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.05［0.97-1.14］	1.04［0.95-1.13］
ブプロピオン[28]（CYP2B6基質）	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87［0.79-0.96］	0.92［0.87-0.98］
デキストロメトルファン[25]（CYP2D6基質）	30mg 単回	45mg 1日1回 11日間	19	1.30［1.13-1.50］	1.35［1.18-1.54］
オメプラゾール[25]（CYP2C19基質）	40mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	0.78［0.58-1.05］	0.98［0.85-1.13］
Sワルファリン[25]（CYP2C9基質）	10mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.18［1.05-1.33］	1.12［1.05-1.20］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内試験：第Ⅱb/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-SUNRISE（M14-663試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg（1日1回）又はプラセボを投与した。投与12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた[29)]。

表1：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	83.7%（41/49）	75.5%（37/49）	42.9%（21/49）
プラセボ群との差［95% 信頼区間］	40.8%［23.5，58.1］	32.7%［14.3，51.0］	－
P値[b]		< 0.001	
ACR50 改善率[a]	65.3%（32/49）	40.8%（20/49）	16.3%（8/49）
ACR70 改善率[a]	34.7%（17/49）	20.4%（10/49）	2.0%（1/49）

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．有意水準両側5%、Cochran-Armitageの傾向性検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2例以上）は、本剤15mg投与群で鼻咽頭炎3例（6.1%）、好中球減少症2例（4.1%）、本剤7.5mg投与群で鼻咽頭炎5例（10.2%）、口腔ヘルペス2例（4.1%）であった。

表2：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
有害事象	57.1%（28/49）	59.2%（29/49）	49.0%（24/49）
重篤な有害事象	2.0%（1/49）	2.0%（1/49）	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.0%（1/49）	0%	0%

%（例数）

17.1.2 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-MONOTHERAPY（M15-555試験）

一定用量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤15mg又は30mg（1日1回）の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[30)]。

表3：投与14週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	67.7% (147/217)	41.2% (89/216)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	26.5% [17.5，35.6] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	41.9% (91/217)	15.3% (33/216)
ACR70 改善率[a]	22.6% (49/217)	2.8% (6/216)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）であった。

表4：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5% (103/217)	47.2% (102/216)
重篤な有害事象	5.1% (11/217)	2.8% (6/216)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.7% (8/217)	2.8% (6/216)

%（例数）

17.1.3 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-EARLY（M13-545試験）

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[31]。

表5：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	21.6% [14.3，28.8] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70 改善率[a]	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSSのベースラインからの変化量[d，e]	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX群との差 [95% 信頼区間[e]] P値[f]	−0.53 [−0.85，−0.20] 0.001	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法
f．治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

表6：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）日本人部分集団

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]]	28.0% [5.3，50.7]	28.3% [7.7，48.9]	−
ACR50 改善率[a]	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70 改善率[a]	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSSのベースラインからの変化量[c，d]	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX群との差 [95% 信頼区間[d]]	−2.40 [−4.45，−0.35]	−1.69 [−3.47，0.09]	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．最小二乗平均法
d．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。本剤7.5mg投与群（日本人のみ）における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、それぞれ43例（78.2%）、5例（9.1%）及び5例（9.1%）であった。各投与群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例（4.7%）、上気道感染11例（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心10例（それぞれ3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症7例（それぞれ2.2%）、本剤7.5mg投与群（日本人のみ）で鼻咽頭炎及び咽頭炎4例（それぞれ7.3%）、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症及び口内炎3例（それぞれ5.5%）であった。

表7：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	64.0% (203/317)	65.3% (205/314)
重篤な有害事象	4.7% (15/317)	4.1% (13/314)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.4% (14/317)	5.1% (16/314)

%（例数）

17.1.4 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-COMPARE（M14-465試験）

一定用量のMTX（15-25mg/週）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[32]。

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	MTX群
ACR20 改善率[a]	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.1% [29.0，39.2] < 0.001	−	−
ACR50 改善率[a]	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70 改善率[a]	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における26週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20例（3.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例（2.5%）、気管支炎15例（2.3%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（2.0%）であった。

表9：投与26週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650)	60.2% (197/327)	53.2% (347/652)
重篤な有害事象	3.7% (24/650)	4.3% (14/327)	2.9% (19/652)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.5% (23/650)	6.1% (20/327)	2.3% (15/652)

%（例数）

17.1.5 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-BEYOND（M13-542試験）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33)]。

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	36.2% [26.2, 46.2] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70 改善率[a]	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上気道感染6例（3.7%）、尿路感染及び悪心5例（それぞれ3.0%）であった。

表11：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164)	56.2% (95/169)
重篤な有害事象	4.9% (8/164)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.4% (4/164)	5.3% (9/169)

%（例数）

17.1.6 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-NEXT（M13-549試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、ウパダシチニブ15mg、30mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[34)]。

表12：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	28.1% [19.1, 37.0] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70 改善率[a]	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心9例（4.1%）及び頭痛5例（2.3%）であった。

表13：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221)	48.9% (108/221)
重篤な有害事象	4.1% (9/221)	2.3% (5/221)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.2% (7/221)	3.2% (7/221)

%（例数）

〈乾癬性関節炎〉

17.1.7 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA1（M15-572試験）

1種類以上のcsDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを1日1回投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24週時のmTSSのベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤15mg投与群で統計学的に有意に小さかった[35)]。［5.2参照］

表14：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	−	−
ACR50 改善率[a]	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率[a]	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	-0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]]	-0.29 [-0.44,-0.14]	−	−

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加28例（6.5%）、上気道感染24例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13例（3.0%）、尿路感染及び白血球減少症10例（それぞれ2.3%）であった。

表15：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	66.9% (287/429)	64.8% (278/429)	59.6% (252/423)
重篤な有害事象	3.3% (14/429)	3.7% (16/429)	3.1% (13/423)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.0% (13/429)	5.1% (22/429)	3.1% (13/423)

%（例数）

17.1.8 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA2（M15-554試験）

少なくとも1剤のbDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率

（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[36]。

表16：投与12週時のACR20、50、70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	56.9% （120/211）	24.1% （51/212）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間[b]］ P値[c]	32.8% ［24.0，41.6］ ＜ 0.0001	－
ACR50 改善率[a]	31.8% （67/211）	4.7% （10/212）
ACR70 改善率[a]	8.5% （18/211）	0.5% （1/212）

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．正規分布に基づいた95%信頼区間

c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）及び気管支炎5例（2.4%）であった。

表17：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	64.0% （135/211）	65.6% （139/212）
重篤な有害事象	5.7% （12/211）	1.9% （4/212）
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.1% （15/211）	5.2% （11/212）

%（例数）

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

＊17.1.9 国際共同試験：第Ⅰ相、非盲検試験：SELECT-YOUTH（M15-340試験）（jRCT2031220577）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検非対照試験を実施した。試験に組み入れられた被験者の若年性特発性関節炎のサブタイプは、リウマトイド因子陰性の多関節炎型若年性特発性関節炎82例（67.2%）、リウマトイド因子陽性の多関節炎型若年性特発性関節炎20例（16.4%）、進展型少関節炎若年性特発性関節炎18例（14.8%）及び全身型若年性特発性関節炎（活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない）2例（1.6%）であった。本試験では成人関節リウマチ患者に錠剤15mgを1日1回投与時と同程度の血漿中曝露量（成人の15mg相当量）が得られると予測された体重区分別の用量を投与した。成人の15mg相当量投与時の投与12週時のACR Pediatric 30/50/70/90/100反応率を以下の表に示した[37]。［9.7.2参照］

表18：投与12週時のACR Pediatric 30/50/70/90/100反応率[a]（試験期間を通して成人の15mg相当量を投与した被験者のみを含むITT集団）

	投与12週時
ACR pedi 30反応率	91.5%（97/106）
ACR pedi 50反応率	87.7%（93/106）
ACR pedi 70反応率	73.6%（78/106）
ACR pedi 90反応率	42.5%（45/106）
ACR pedi 100反応率	29.2%（31/106）

%（例数）

a．欠測値は補完せず測定値を用いたAs Observed解析

本剤の成人の15mg相当量[注1)]投与時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、上咽頭炎19例（15.6%）、上気道感染9例（7.4%）、腹痛8例（6.6%）、頭痛7例（5.7%）及び悪心7例（5.7%）であった。

表19：投与時の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群
有害事象	98.4% （120/122）
重篤な有害事象	13.9% （17/122）
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.9% （6/122）

%（例数）

注1）投与開始後7日間のみ成人の30mg相当量を投与した9例を含む。なお、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する承認用量は成人の15mg相当量である。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.10 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 2）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[38]。

表20：投与14週時のASAS40反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.9% （70/156）	22.5% （35/157）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間[b]］ P値[c]	22.2% ［12.1，32.3］ ＜ 0.0001	－

%（例数）

a．COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。ASAS40反応例数は反応率から算出した。

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

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

投与52週時[注2)]のASAS40反応率は、本剤15mg投与群で62.8%（98/156例）、プラセボ群で42.7%（67/157例）であり、本剤15mgの長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は頭痛6例（3.8%）であった。

表21：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	48.1% （75/156）	45.9% （72/157）
重篤な有害事象	2.6% （4/156）	1.3% （2/157）
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.6% （4/156）	1.3% （2/157）

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注3)]における有害事象の発現割合は62.2%（178/286例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（19/286例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は4.2%（12/286例）であった。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上咽頭炎8例（2.8%）及び頭痛6例（2.1%）であった。

注2）COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。反応例数は反応率から算出した。

注3）52週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間344.0日（平均値）。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.11 国際共同試験：第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS1（M16-098試験）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[39]。

表22：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	51.6% (48/93)	25.5% (24/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	26.1% [12.6, 39.5] < 0.001	−
ASAS20 反応率[a]	64.5% (60/93)	40.4% (38/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	24.1% [10.2, 38.0]	−

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群の投与64週時[注4)]のASAS40反応率及びASAS20反応率はそれぞれ72.0%（67/93例）及び79.6%（74/93例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（4.3%）、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び頭痛2例（それぞれ2.2%）であった。

表23：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	62.4% (58/93)	55.3% (52/94)
重篤な有害事象	1.1% (1/93)	1.1% (1/94)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.2% (2/93)	3.2% (3/94)

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注5)]における有害事象の発現割合は80.2%（146/182例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加14例（7.7%）及び上気道感染10例（5.5%）であった。

17.1.12 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 1）

NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[40)]。

表24：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.5% (94/211)	18.2% (38/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	26.4% [17.9, 34.9] < 0.0001	−
ASAS20 反応率[a]	65.4% (138/211)	38.3% (80/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	27.1% [17.9, 36.3]	−

%（例数）
a．反応率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。反応例数は反応率から算出した。
b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、好中球減少症6例（2.8%）であった。

表25：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211)	36.8% (77/209)
重篤な有害事象	2.8% (6[a]/211)	0.5% (1/209)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.0% (0/211)	1.4% (3/209)

%（例数）
a．4例のCOVID-19関連の重篤な有害事象を含む
注4）ノンレスポンダー補完法
注5）14週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間476.9日（平均値）。

〈巨細胞性動脈炎〉

17.1.13 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-GCA（M16-852試験）

50歳以上の新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与量を20～60mg/日（プレドニゾン換算値）とし、本剤15mgを1日1回と26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用又はプラセボを1日1回と52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用を投与した。本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52週時に寛解維持[注6)]を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、プラセボと52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群と比較して高く、統計学的な有意差が認められた[41)]。

表26：投与52週時に寛解維持を達成した被験者の割合及び副腎皮質ステロイドの累積曝露量（FAS集団）

	本剤15mg＋26週CS漸減群	プラセボ＋52週CS漸減群
寛解維持を達成した被験者の割合[a]	46.4% (97/209)	29.0% (33/112)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	17.1% [6.3, 27.8] 0.0019	−
副腎皮質ステロイドの累積曝露量（中央値）	1615.0mg	2882.0mg

%（例数），CS=副腎皮質ステロイド
a．達成率はCOVID-19による欠測データ、又は巨細胞性動脈炎以外の適応症に対して100mgを超える全身性の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン若しくは同等の薬剤）投与後のデータを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成した例数は達成率から算出した。
b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（3%以上）は、巨細胞性動脈炎10例（4.8%）、尿路感染9例（4.3%）、上気道感染7例（3.3%）及び口腔ヘルペス7例（3.3%）であった。

表27：投与52週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg＋26週CS漸減群	プラセボ＋52週CS漸減群
有害事象	96.7% (202/209)	94.6% (106/112)
重篤な有害事象	23.0% (48/209)	21.4% (24/112)
治験薬の投与中止に至った有害事象	17.2% (36/209)	25.9% (29/112)

%（例数）
注6）寛解維持：投与12週時から投与52週時までの期間に巨細胞性動脈炎の徴候及び症状が認められない、かつ、治験実施計画書に規定された副腎皮質ステロイドの漸減投与を遵守している。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.14 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：Measure Up 1（M16-045試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎（AD）に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症[注7)]で12歳以上のAD患者[注8)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、30mg、又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注9)]及びvIGA-

AD 0/1[注10]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[42]。［9.7.3参照］

表28：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	79.7% (227/285)	69.6% (196/281)	16.3% (46/281)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[a]	63.4% [57.1, 69.8] < 0.001	53.3% [46.4, 60.2] < 0.001	−
vIGA-AD 0/1達成率	62.0% (177/285)	48.1% (135/281)	8.4% (24/281)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[a]	53.6% [47.2, 60.0] < 0.001	39.8% [33.2, 46.4] < 0.001	−
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	60.0% (168/280)	52.2% (143/274)	11.8% (32/272)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a．Cochran Mantel-Haenszel検定

b．かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表29：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.5% (49/58)	74.6% (47/63)	12.1% (7/58)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	72.3% [59.8, 84.8]	62.5% [49.0, 76.1]	−
vIGA-AD 0/1達成率	70.7% (41/58)	46.0% (29/63)	6.9% (4/58)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	63.4% [50.5, 76.4]	39.3% [25.6, 53.0]	−
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	58.9% (33/56)	49.2% (30/61)	10.5% (6/57)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a．青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団

b．かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群並びに30mg群でざ瘡（それぞれ15例（5.3%）、36例（12.6%））のみであった。

表30：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	73.3% (209/285)	62.6% (176/281)	59.1% (166/281)
重篤な有害事象	2.8% (8/285)	2.1% (6/281)	2.8% (8/281)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.9% (11/285)	1.4% (4/281)	4.3% (12/281)

表31：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	70.7% (41/58)	63.5% (40/63)	46.6% (27/58)
重篤な有害事象	0%	1.6% (1/63)	1.7% (1/58)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (1/58)	0%	1.7% (1/58)

a．二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

17.1.15 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：AD Up（M16-047試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又はADに対する全身療法歴を有する中等症から重症[注7]で12歳以上のAD患者[注8]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用剤併用下で本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注9]及びvIGA-AD 0/1[注10]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[43]。［9.7.3参照］

表32：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[a]	50.6% [43.8, 57.4] < 0.001	38.1% [30.8, 45.4] < 0.001	−
vIGA-AD 0/1達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[a]	47.6% [41.1, 54.0] < 0.001	28.5% [22.1, 34.9] < 0.001	−
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	63.9% (186/291)	51.7% (149/288)	15.0% (44/294)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a．Cochran Mantel-Haenszel検定

b．かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表33：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.3% (51/60)	63.3% (38/60)	30.3% (19/63)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	53.1% [38.8, 67.4]	32.7% [16.3, 49.0]	−
vIGA-AD 0/1達成率	67.4% (40/60)	38.3% (23/60)	11.2% (7/63)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	55.4% [41.4, 69.5]	26.3% [12.1, 40.4]	−
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	51.8% (29/56)	45.6% (26/57)	21.3% (13/61)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a．青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団

b．かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群でざ瘡27例（9.0%）、本剤30mg群でざ瘡36例（12.1%）及び口腔ヘルペス16例（5.4%）であった。

表34：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	72.4% (215/297)	66.7% (200/300)	62.7% (190/303)
重篤な有害事象	1.3% (4/297)	2.3% (7/300)	3.0% (9/303)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.3% (4/297)	1.3% (4/300)	2.3% (7/303)

表35：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	71.7% (43/60)	61.7% (37/60)	51.6% (32/62)
重篤な有害事象	0%	1.7% (1/60)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	0%	1.7% (1/60)	1.6% (1/62)

a．二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

注7）EASIスコアが16以上、vIGA-ADスコアが3以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10以上、及び毎日の最悪のかゆみのNRSのベースライン時の週平均値4以上

注8）12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注9）EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注10）vIGA-AD 0/1: バリデートされた治験責任医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善

〈円形脱毛症〉

＊＊17.1.16 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：UP-AA（M23-716試験 Study 2）（jRCT2041230114）

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］[注11]スコア50以上）で12歳以上の円形脱毛症（AA）患者[注12]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、30mg、又はプラセボを1日1回投与した。投与24週時における主要評価項目のSALTスコア20以下を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団（全体集団）において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[44]。［9.7.4参照］

表36：投与24週時にSALTスコア20以下、眉毛脱毛スコア、睫毛脱毛スコアを達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg	本剤15mg	プラセボ群
SALTスコア20以下の達成割合[a]	54.3% (157/289)	44.6% (129/289)	3.4% (5/145)
プラセボとの差 ［95%信頼区間］ P値[b, c]	50.7% ［44.3，57.0］ p<0.001	41.0% ［34.9，47.1］ p<0.001	-
ClinROによる眉毛脱毛スコア[d]の0又は1の達成割合[a]	58.9% (116/197)	41.7% (80/192)	3.2% (3/93)
プラセボとの差 ［95%信頼区間］	55.7% ［48.0，63.4］	38.1% ［30.4，45.9］	-
ClinROによる睫毛脱毛のスコア[e]の0又は1の達成割合[a]	61.4% (97/158)	42.8% (71/166)	3.7% (3/82)
プラセボとの差 ［95%信頼区間］	57.7% ［49.1，66.3］	38.9% ［30.5，47.4］	-

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．Cochran Mantel-Haenszel検定

c．両側有意水準5%とし、本剤30mg群とプラセボ群との差を検定した後、本剤15mg群とプラセボ群との差を検定した

d．ベースライン時に医師報告アウトカム（ClinRO）による眉毛脱毛スコアが2以上であった被験者で、投与24週時でのClinROによる眉毛脱毛スコアがベースラインから2ポイント以上改善かつ0又は1の達成した被験者の割合

e．ベースライン時にClinROによる睫毛脱毛スコアが2以上であった被験者で、投与24週時でのClinROによる睫毛脱毛スコアがベースラインから2ポイント以上改善しかつ0又は1の達成した被験者の割合

投与24週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群並びに30mg群でざ瘡（それぞれ29例（10.1%）、48例（16.6%））及び上咽頭炎（それぞれ15例（5.2%）、20例（6.9%））であった。

表37：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg	本剤15mg	プラセボ群
有害事象	69.9% (202/289)	65.5% (188/287)	60.7% (88/145)
重篤な有害事象	2.8% (8/289)	1.4% (4/287)	0% (0/145)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.4% (4/289)	0.7% (2/287)	0% (0/145)

%（例数）

＊＊17.1.17 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：UP-AA（M23-716試験 Study 1）（jRCT2041230114）

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］[注11]スコア50以上）で12歳以上の円形脱毛症（AA）患者[注12]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、30mg、又はプラセボを1日1回投与した。投与24週時における主要評価項目のSALTスコア20以下を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[44]。［9.7.4参照］

表38：投与24週時にSALTスコア20以下、眉毛脱毛スコア、睫毛脱毛スコアを達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg	本剤15mg	プラセボ群
SALTスコア20以下の達成割合[a]	55.0% (149/271)	45.2% (122/270)	1.5% (2/135)
プラセボとの差 ［95%信頼区間］ P値[b, c]	53.5% ［47.4，59.5］ p<0.001	43.8% ［37.6，49.9］ p<0.001	-
ClinROによる眉毛脱毛スコア[d]の0又は1の達成割合[a]	61.8% (110/178)	40.6% (69/170)	1.1% (1/87)
プラセボとの差 ［95%信頼区間］	60.9% ［53.6，68.2］	39.7% ［32.0，47.4］	-
ClinROによる睫毛脱毛のスコア[e]の0又は1の達成割合[a]	58.6% (85/145)	43.7% (66/151)	5.6% (4/72)
プラセボとの差 ［95%信頼区間］	52.7% ［43.2，62.2］	37.9% ［28.3，47.5］	-

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．Cochran Mantel-Haenszel検定

c．両側有意水準5%とし、本剤30mg群とプラセボ群との差を検定した後、本剤15mg群とプラセボ群との差を検定した

d．ベースライン時に医師報告アウトカム（ClinRO）による眉毛脱毛スコアが2以上であった被験者で、投与24週時でのClinROによる眉毛脱毛スコアがベースラインから2ポイント以上改善かつ0又は1の達成した被験者の割合

e．ベースライン時にClinROによる睫毛脱毛スコアが2以上であった被験者で、投与24週時でのClinROによる睫毛脱毛スコアがベースラインから2ポイント以上改善しかつ0又は1の達成した被験者の割合

投与24週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群でざ瘡29例（10.7%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加15例（5.6%）、30mg群でざ瘡33例（12.2%）、上気道感染19例（7.0%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加16例（5.9%）であった。

表39：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg	本剤15mg	プラセボ群
有害事象	64.2% (174/271)	59.6% (161/270)	53.3% (72/135)
重篤な有害事象	1.8% (5/271)	1.9% (5/270)	0.7% (1/135)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.5% (4/271)	1.1% (3/270)	0% (0/135)

%（例数）

注11）National Alopecia Areata Foundationのワーキンググループが開発した頭髪の脱毛範囲を評価するツール。SALTスコア100は全頭の脱毛、SALTスコア0は脱毛なしを示す。

注12）頭部の脱毛巣が頭部全体の50%以上（SALTスコア50以上）かつ過去6ヵ月以内に毛髪に自然再生が認められない患者が対象とされた。ただし、罹病期間8年以上の患者は除外された。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.18 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（寛解導入期試験：M14-234試験サブスタディ2及びM14-675試験）

既存治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド又は生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症（Adapted Mayoスコア5-9、かつ内視鏡サブスコアが2-3）の潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。最初の8週間は、本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与8週時にAdapted Mayoスコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった患者には、更に8週間、合計16週間本剤45mgを1日1回投与した。主要評価項目である8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[45)、46)]。

表40：投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT集団[注13]）

	M14-234試験 サブスタディ2		M14-675試験	
	本剤45mg群	プラセボ群	本剤45mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率	26.1% (83/319)	4.8% (7/154)	33.5% (114/341)	4.1% (7/174)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	21.6% ［15.8，27.4］ <0.001	-	29.0% ［23.2，34.7］ <0.001	-

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下かつベースラインを超えない、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）
b．ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、ベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下又は7超）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注14]又は生物学的製剤無効歴なし[注15]）に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤45mg投与群における投与8週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与8週時までの発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.1%）及び好中球数減少10例（3.1%）であり、M14-675試験では、ざ瘡14例（4.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加12例（3.5%）であった。

表41：導入療法試験における有害事象の概要

	投与8週時まで[注16]	
	本剤45mg群	プラセボ群
M14-234試験サブスタディ2		
有害事象	56.4% (180/319)	61.9% (96/155)
重篤な有害事象	2.5% (8/319)	5.8% (9/155)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.9% (6/319)	9.0% (14/155)
M14-675試験		
有害事象	52.9% (182/344)	39.5% (70/177)
重篤な有害事象	3.2% (11/344)	4.5% (8/177)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (6/344)	5.1% (9/177)

%（例数）

投与16週時におけるAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率は、M14-234試験サブスタディ2で50.8%（30/59例）、M14-675試験で45.5%（30/66例）であった[注17]。投与8週時から16週時の本剤45mg/45mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、M14-234試験サブスタディ2で52.5%（31/59例）、3.4%（2/59例）及び0%（0/59）、M14-675試験で41.2%（28/68例）、1.5%（1/68例）及び2.9%（2/68例）であった。投与8週時から16週時の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（6.8%）及び帯状疱疹2例（3.4%）であり、M14-675試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例（4.4%）であった。

17.1.19 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（維持期試験：M14-234試験サブスタディ3）

寛解導入期試験で本剤45mgの8週間投与又は16週間投与により臨床的改善の基準を満たした被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。寛解導入期に本剤45mgの8週間投与を受けたITT A集団[注18]において、主要評価項目である52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[47]。

表42：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注18]

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率（主要評価項目）	51.7% (80/154)	42.3% (63/148)	12.1% (18/149)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	39.0% [29.7，48.2] <0.001	30.7% [21.7，39.8] <0.001	−

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）
b．0週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0週時の臨床的寛解（あり又はなし）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注14]又は生物学的製剤無効歴なし[注15]）の状態に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、鼻咽頭炎8例（5.4%）であり、本剤30mg群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（5.2%）であった。

表43：投与52週時までの有害事象の概要

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	78.6% (121/154)	77.7% (115/148)	75.8% (113/149)
重篤な有害事象	5.8% (9/154)	6.8% (10/148)	12.8% (19/149)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.5% (10/154)	4.1% (6/148)	11.4% (17/149)

%（例数）

寛解導入期に本剤45 mgの16週間投与を受けたITT B集団[注19]について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[注20]は、本剤15 mg群及び本剤30 mg群でそれぞれ19.0%（4/21例）、33.3%（8/24例）であった[注17]。本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、本剤15 mg群で57.1%（20/35例）、2.9%（1/35例）及び2.9%（1/35例）、本剤30 mg群で62.5%（25/40例）、10.0%（4/40例）及び5.0%（2/40例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、潰瘍性大腸炎3例（8.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎各2例（各5.7%）であった。本剤30mgでは発現割合が高かった副作用（5%以上）は認められなかった。

注13）二重盲検の導入療法期にランダム化し本剤を1回以上投与した全ての被験者
注14）生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者
注15）従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者
注16）ランダム化し、投与8週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者
注17）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
注18）本剤45 mgを1日1回8週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回、52週間投与する群に組み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した最初の451例の被験者
注19）本剤45 mgを1日1回16週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg又は30mgを1日1回、52週間投与する群に組入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した被験者
注20）Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

〈クローン病〉

17.1.20 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEED（寛解導入試験：M14-431試験）

生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった、中等症から重症[注21]の活動期クローン病（CD）患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注22]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[48]。

表44：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	39.8% (129/324)	14.0% (24/171)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	25.9% [18.7, 33.1] <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	34.6% (112/324)	3.5% (6/171)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	31.2% [25.5, 37.0] <0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均排便回数（SF）が2.8以下、かつ、1日平均腹痛（AP）スコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease（SES-CD）がベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛12例（3.7%）及び悪心10例（3.1%）であった。

表45：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	68.2% (221/324)	65.5% (112/171)
重篤な有害事象	9.3% (30/324)	9.9% (17/171)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.6% (18/324)	4.1% (7/171)

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注23)]の投与24週時における臨床的寛解[注24)]率及び内視鏡的改善[注25)]率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった[注26)]。

投与12週時から24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65.2%（45/69例）、10.1%（7/69例）及び8.7%（6/69例）であった。投与12週時から24週時に発現割合が高かった副作用（2%以上）は、白血球減少症、クローン病、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（それぞれ2.9%）であった。

17.1.21 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEL（寛解導入試験：M14-433試験）

免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド、及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症[注21)]のCD患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注22)]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[49)]。

表46：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	50.7% (178/350)	22.2% (39/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	28.7% [20.9, 36.4] <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	45.5% (159/350)	13.1% (23/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.0% [26.2, 39.9] <0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛11例（3.1%）であった。

表47：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	62.6% (219/350)	58.5% (103/176)
重篤な有害事象	6.9% (24/350)	6.8% (12/176)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3% (15/350)	5.7% (10/176)

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注23)]の投与24週時における臨床的寛解[注24)]率及び内視鏡的改善[注25)]率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった[注26)]。

投与12週時から投与24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、67.8%（40/59例）、10.2%（6/59例）及び5.1%（3/59例）であった。投与12週時から24週時に複数件発現した副作用は認められなかった。

17.1.22 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-ENDURE（寛解維持試験：M14-430試験）

中等症から重症[注21)]のCD患者を対象に実施した先行する導入療法試験で、投与12週時に本剤45mgで臨床的改善[注22)]を達成した被験者を対象とした二重盲検試験を実施した。主要評価項目（co-primary endpoints）である投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおりであり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[50)]。

表48：投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤30mg群[d]	本剤15mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	46.4% (78/168)	35.5% (60/169)	14.4% (24/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	31.8% [23.2, 40.3] <0.0001	21.9% [13.7, 30.0] <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	40.1% (67/168)	27.6% (47/169)	7.3% (12/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.7% [26.0, 41.3] <0.0001	21.0% [13.6, 28.4] <0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注22)]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した最初の502名の被験者

投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現

割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg群では、上咽頭炎6例（2.7%）であり、本剤30mg群では、帯状疱疹10例（4.4%）、リンパ球数減少8例（3.5%）、ざ瘡8例（3.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例（2.6%）及び上気道感染5例（2.2%）であった。

表49：投与52週時までの有害事象の概要

	SA1集団[a]		
	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	76.9% (176/229)	74.7% (165/221)	75.8% (169/223)
重篤な有害事象	10.5% (24/229)	11.8% (26/221)	13.9% (31/223)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.7% (13/229)	7.2% (16/221)	3.6% (8/223)

%（例数）

a．先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注22)]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した被験者

注21）1日平均SFが4回以上及び/又は1日平均APスコアが2以上かつSES-CDスコアが狭窄の有無の項目を除いて6以上（病変が回腸に限局している場合は4以上）

注22）1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない

注23）12週間の二重盲検導入療法期において、本剤45 mg群で投与12週時に臨床的改善（1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない）を達成しなかった被験者

注24）1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない

注25）SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）

注26）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

18．薬効薬理

**18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す[51)]。ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31及びIFN-γを含む）によって引き起こされる。ウパダシチニブによるJAK阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる[52)-54)]。

円形脱毛症患者における毛包成長サイクルの障害には、JAK1経路を介してシグナルを伝達する炎症性サイトカイン（主にIL-15、IFN-γ）が関与している[55)]。ウパダシチニブによるJAK阻害は、これらのサイトカインのシグナル伝達を調節する。

炎症性サイトカイン（主にIL-6、IL-7、IL-15及びIFNγ）はJAK1経路を介してシグナルを伝達し、炎症性腸疾患の病因に関与する。ウパダシチニブによるJAK阻害は炎症性腸疾患の炎症負荷、徴候及び症状の原因であるJAK依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

18.2 JAK阻害活性

ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC_{50}はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L及び4.69μmol/Lであった[56)]。

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した[57)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウパダシチニブ水和物（Upadacitinib Hydrate）［JAN］

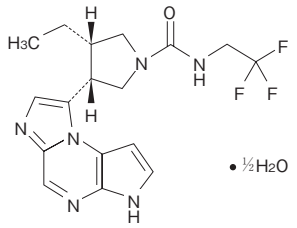
化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-（3*H*-イミダゾ［1,2-*a*］ピロロ［2,3-*e*］ピラジン-8-イル）-*N*-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

分子式：$C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot 1/2H_2O$

分子量：389.38

性　状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式：



*20．取り扱い上の注意

〈内用液〉

20.1 開封後、暗所に直立させ、保存すること。

20.2 開封後、60日以内に使用すること。

21．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。

*22．包装

〈リンヴォック錠45mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠30mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠15mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠7.5mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック内用液0.1%（1mg/mL）〉

180mL［1ボトル］

23．主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.6.9）

2）社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）

3）社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）

4）社内資料：乾癬性関節炎患者における母集団薬物動態（2021年5月27日承認，CTD2.7.2.3.1）

5）社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における母集団薬物動態（2026年8月24日承認，CTD 2.7.2.3.2）

6）社内資料：体軸性脊椎関節炎患者における母集団薬物動態

7）社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022年5月26日承認，CTD2.7.2.3.2）

8）社内資料：巨細胞性動脈炎患者における母集団薬物動態（2025年6月24日承認，CTD2.7.2.4.2）

9）社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態（2021年8月25日承認，CTD2.7.2.3.1）

10）社内資料：円形脱毛症患者における母集団薬物動態（2026年11月16日承認，CTD2.7.2.4.2）

11）社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態（2022年9月26日承認，CTD2.7.2.3.2）

12）社内資料：クローン病における母集団薬物動態

13）社内資料：食事の影響に関する試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.3）

14）社内資料：食事の影響に関する試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.1.4.1）

15)社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.4）
16)社内資料：*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）
17)社内資料：マスバランス試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
18)社内資料：第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
19)Mohamed MF，et al.: J．Clin．Pharmacol．2019; 59(6): 856-862
20)社内資料：肝機能障害患者における試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
21)Mohamed MF，et al.: Br．J．Clin．Pharmacol．2017; 83(10): 2242-2248
22)社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
23)Klünder B，et al.: Clin．Pharmacokinet．2019; 58(8): 1045-1058
24)Klünder B，et al.: Clin．Pharmacokinet．2018; 57(8): 977-988
25)社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.2.2）
26)社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
27)Mohamed MF，et al.: J．Clin．Pharmacol．2019; 59(4): 510-516
28)社内資料：プロピオンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
29)社内資料： csDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
30)社内資料： MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
31)社内資料：MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
32)社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
33)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
34)社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
35)社内資料：csDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
36)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
37)社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における第Ⅰ相試験（2026年8月24日承認，CTD 2.7.3.2）
38)社内資料：NSAIDsに対して効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
39)社内資料：NSAIDsで効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
40)社内資料：NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
41)社内資料：新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相試験（2025年6月24日承認，CTD2.7.3.2.3、2.7.4.2.1.1、2.7.6）
42)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
43)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
44)社内資料：重症の青少年及び成人円形脱毛症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2026年11月16日承認，CTD2.7.3.2、2.7.6）
45)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
46)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
47)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相維持療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
48)社内資料：生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
49)社内資料：従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
50)社内資料：中等症から重症のクローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解維持試験
51)Clark JD，et al.: J．Med．Chem．2014; 57: 5023－5038
52)Nobbe S，et al.: Acta．Derm．Venereol．2012; 92(1): 24-28
53)Yang X，et al.: Autoimmun．Rev．2014; 13(6): 615-620
54)Higashi，N.: Journal of Nippon Medical School．2017; 13(1): 8-21
55)Bertolini M，et al.: Exp Dermatol，2020; 29: 703-725
56)社内資料： JAK酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
57)社内資料：*In vivo* 薬効薬理試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21