

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です

関節リウマチ※1
 乾癬性関節炎※2
 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎※3
 強直性脊椎炎※4
 巨細胞性動脈炎※5

適正使用ガイド



ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

薬価基準収載

リンヴォック®錠 15 mg
7.5 mg

ウパダシチニブ水和物錠

RINVOQ

劇薬 処方箋医薬品^(注)

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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 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。

1.2.2 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。

1.3 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〉

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。

〈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。

〈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。

〈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。

〈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。

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

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。]

2.3 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。]

2.4 重度の肝機能障害を有する患者

2.5 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者

2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者

2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

詳細は電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

※1 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

※2 既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎

※3 既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

※4 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎

※5 既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎

はじめに

この適正使用ガイドは、リンヴォック®錠(以下、本剤)を適正に使用していただくため、投与前の確認事項、投与にあたっての注意事項、投与中の確認事項、注意すべき副作用とその対策などについて解説したものです。

本剤の使用に際しては、最新の製品電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

本剤は、単独又はMTXを含む従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬(csDMARD)と併用して、中等症から重症の活動性関節リウマチを治療する目的で開発された経口薬であり、ヤヌスキナーゼ(JAK)を選択的かつ可逆的に阻害します。JAKファミリー(JAK1、JAK2、JAK3及びチロシンキナーゼ2[Tyk2])は、細胞膜上に存在するサイトカイン受容体と会合し、複数のサイトカイン及び増殖因子の下流のシグナル伝達に関与していますが、本剤は、*in vitro*での検討において、他のアイソフォームと比較してJAK1を強く阻害しました。本剤は、炎症性サイトカインシグナル伝達に重要なJAK1を阻害することにより、関節リウマチに関連する炎症を低減することが期待され、一方で増殖因子シグナル伝達及び宿主防御に関連するJAK2及びJAK3シグナル伝達への影響を低減できる可能性があることから、関節リウマチ患者におけるベネフィット-リスクプロファイルを改善することを期待し、開発されました。

<関節リウマチ>

関節リウマチは、慢性の全身炎症性自己免疫疾患で、進行性の炎症性滑膜炎によって誘発される多関節性の腫脹及び圧痛を特徴とします。中等症から重症の活動性関節リウマチ患者では、関節の損傷を引き起こす持続性の滑膜炎を有しており、最終的には関節機能が障害されます。そのため、適切な治療を行わなかった場合、身体機能障害が生じ、QOL(生活の質)の低下につながります。関節リウマチの治療においては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、副腎皮質ステロイド及び疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)が使用されており、DMARDには、csDMARD、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬(bDMARD)の他、分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬(tsDMARD)といった治療選択肢があります。最近では、治療目標が最初のcsDMARD治療で達成できない、また予後不良因子がある場合、bDMARDに並びtsDMARDを追加すべきであることが推奨され¹⁾、より早い治療段階での治療選択肢が広がっています。しかし、依然として多くの患者で、国内外学会の推奨する長期予後改善の治療目標である臨床的寛解(CR)又は低疾患活動性(LDA)を達成・維持できない、あるいは安全性や忍容性の理由から治療の中止を余儀なくされています。従って、さらなる有効性と安全性プロファイルを有する新規治療薬が求められています。

本剤の臨床開発は2012年から開始され、中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象とした海外及び日本人患者を含む国際共同試験において、単独療法及び他の併用療法の有効性及び安全性について検討されました。海外においては、2019年8月時点で、関節リウマチの治療薬として米国で承認を取得しました。本邦においては2014年より臨床試験を開始し、日本人活動性関節リウマチ患者を対象とした国内試験である第Ⅱb/Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験(M14-663試験)において有効性及び安全性の結果を基に、本剤の製造販売承認申請を行い、2020年1月23日に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」の効能又は効果で承認を取得しました。

<乾癬性関節炎>

乾癬性関節炎の治療としては、筋骨格系の症状に対する初期の治療法はNSAID及びコルチコステロイドの局所注射であり、乾癬の初期治療には局所療法が用いられます。このような初期治療が奏効しない又は忍容性が認められなかった患者に対して、csDMARD等の他の全身療法を考慮した後に、bDMARDが使用されています。

現在、乾癬性関節炎に使用可能な治療薬では、寛解又は疾患コントロールの目標と考えられる最小疾患活動性(MDA)を達成できていない乾癬性関節炎患者が存在します。そのため、関節の構造的損傷の抑制を含め筋骨格症状、皮膚症状などの乾癬性関節炎のすべての病型及び症状にわたる有効性を持ち、機能障害を予防又は軽減し、QOLを改善する新たな治療選択肢へのアンメットニーズが存在します。

乾癬性関節炎を対象とした本剤の臨床開発においては、第Ⅱ相試験を行うことなく、中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象に有効性、安全性及び忍容性を評価するために、複数の用量群を設定した2つの国際共同第Ⅲ相試験(M15-572試験及びM15-554試験)を実施しました。本邦においては、2020年6月に適応追加承認申請を行い、2021年5月に「既存治療で効果不十分な関節症性乾癬^{注)}」の効能又は効果で承認を取得しました。

注)関節症性乾癬の呼称は、乾癬性関節炎に変更されています

<X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

体軸性脊椎関節炎の一連の疾患症状は、強直性脊椎炎とX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の2つに大別され、臨床症状、疾病による患者への負荷及び治療反応性は類似していますが、単純X線像における仙腸関節炎所見の認められないものが、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎とされています。

国内においては、体軸性脊椎関節炎に対する治療として、日本脊椎関節炎学会により、脊椎関節炎診療の手引き²⁾が、日本リウマチ学会・日本脊椎関節炎学会により、乾癬性関節炎(PsA)、強直性脊椎炎(AS)およびX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)に対するインターロイキン(IL)-17阻害薬使用の手引き³⁾や乾癬性関節炎(関節症性乾癬、PsA)および強直性脊椎炎(AS)に対するウパダシニブ使用の手引き⁴⁾が発表されています。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する治療として、NSAIDが第一選択薬であり、2種類以上のNSAIDを計4週間以上使用しても効果不十分である患者においては、bDMARDの治療としてIL-17阻害剤の使用が推奨されています。国内では本剤の製造販売承認取得時点で、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対して適応を取得しているTNF阻害剤はなく、IL-17阻害剤であるセクキヌマブ、イクセキズマブ及びプロダルマブがX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の適応を取得しています。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした本剤の臨床開発においては、活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人患者を対象とした、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(M19-944試験 Study 2)を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討しました。この試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性の結果を基に、承認事項一部変更承認申請を行い、2023年2月に「既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の効能又は効果で承認を取得しました。

<強直性脊椎炎>

強直性脊椎炎の臨床症状として、炎症性の背部痛、脊椎可動域の制限、付着部炎、並びに末梢関節及び関節外の症状を特徴とします。無治療のまま放置すると、強直性脊椎炎により重度の背部痛が引き起こされ、結果として機能性及び可動性が悪化し、体軸骨格の癒合やQOLの低下に至ります。

国内においては、強直性脊椎炎の治療薬として、承認されたbDMARDIにはTNF阻害剤やIL-17阻害剤があり、JAK阻害剤については、本剤の製造販売承認取得時点で、本剤の他に強直性脊椎炎に対して承認されている薬剤はありません。

このように、強直性脊椎炎の治療薬として承認されているbDMARDIは限定的であり、これらの治療において十分な効果が得られない患者が存在する現状を踏まえると、新たな作用機序を持つ治療選択肢が望まれます。

強直性脊椎炎を対象とした本剤の臨床開発においては、本剤の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(M16-098試験)及び国際共同第Ⅲ相臨床試験(M19-944試験 Study 1)において有効性及び安全性の結果を基に、本剤の製造販売承認申請を行い、2022年5月に「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」の効能又は効果で承認を取得しました。

<巨細胞性動脈炎>

巨細胞性動脈炎は、大型血管が侵襲される全身性血管炎であり、頭蓋の大動脈分枝に好発します。突然発症することが多く、その後、慢性の血管炎症及び全身性の炎症を認めます^{5), 6)}。巨細胞性動脈炎の特徴的な症状として、頭痛(側頭部)、咀嚼時の顎痛(顎跛行)、眼症状及び脳卒中などの血管虚血に関連した症状があげられます⁷⁾。

国内における巨細胞性動脈炎に対する現行の治療は副腎皮質ステロイドが第一選択薬となっています。また、副腎皮質ステロイド抵抗例や副腎皮質ステロイドの早期での減量を必要とする患者では、巨細胞性動脈炎の適応承認を受けているIL-6阻害剤を投与することが推奨されていますが⁸⁾、更なる先進治療の開発が依然として求められています。

巨細胞性動脈炎を対象とした本剤の臨床開発においては、本剤の国際共同第Ⅲ相試験(M16-852試験)において有効性及び安全性の結果を基に、本剤の製造販売承認申請を行い、2025年6月に「既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎」の効能又は効果で承認を取得しました。

1) Smolen JS, et al.: Ann Rheum Dis. 79, 6: 685-699(2020).

2) 日本脊椎関節炎学会、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班編: 脊椎関節炎診療の手引き2020:(2020). 診療と治療社.

3) 日本リウマチ学会、日本脊椎関節炎学会 合同作成委員会: 乾癬性関節炎(PsA)、強直性脊椎炎(AS)およびX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)に対するインターロイキン(IL)-17阻害薬使用の手引き:(2025).

https://www.ryumachi-jp.com/jcr_wp/media/2025/06/guide_IL-17_PsA_AS_nr-axSpA_2025.pdf(2025年6月参照)

4) 日本リウマチ学会、日本脊椎関節炎学会 合同作成委員会: 乾癬性関節炎(関節症性乾癬、PsA)および強直性脊椎炎(AS)に対するウパダシニブ使用の手引き:(2022). https://www.ryumachi-jp.com/info/guide_upadacitinib_psa_as.pdf.(2025年6月参照)

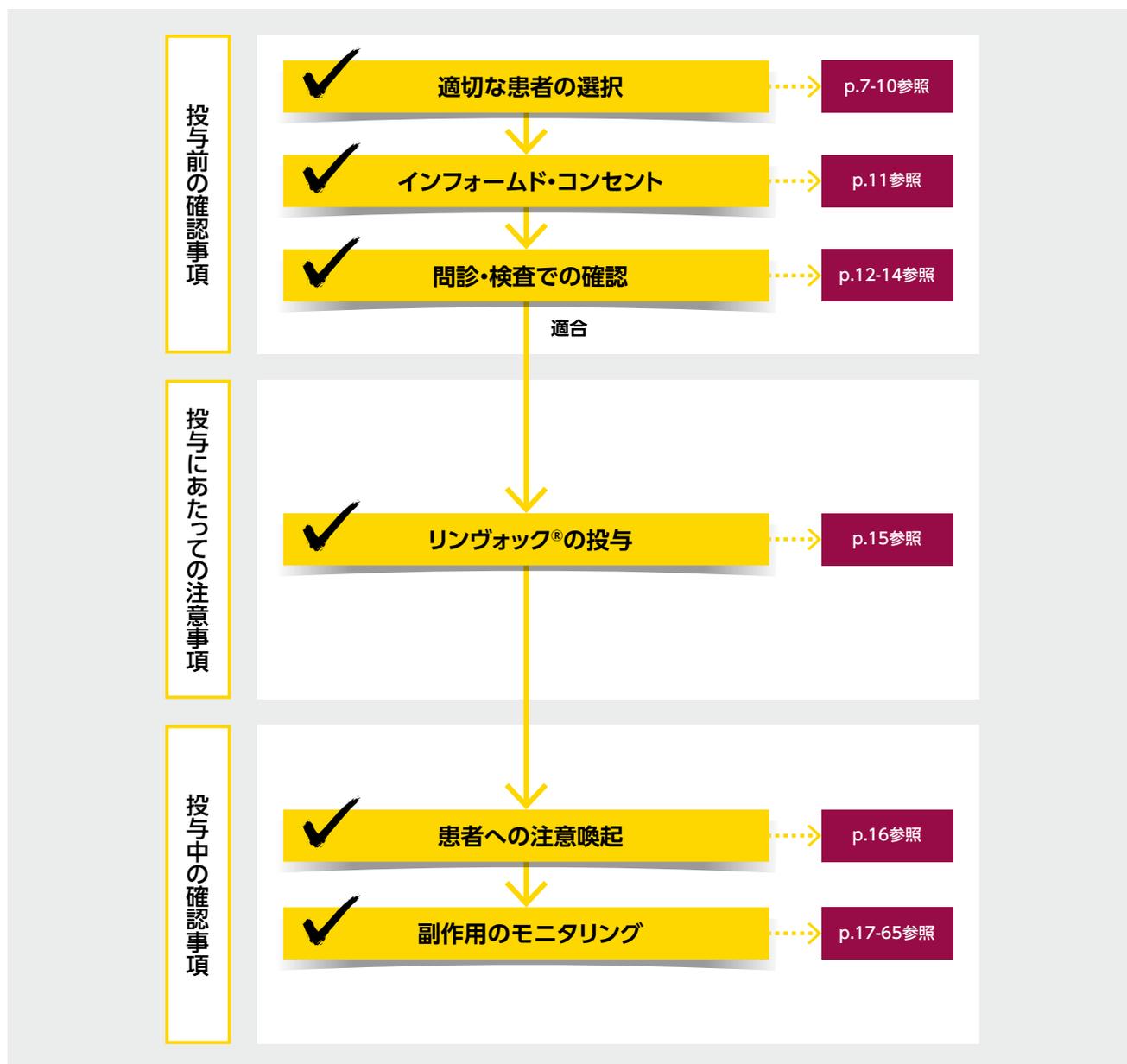
5) Borchers AT.: Autoimmun Rev. 11, 6-7:A544-554(2012).

6) Gonzalez-Gay MA.: Semin Arthritis Rheum. 33, 5:289-293(2004).

7) Gonzalez-Gay MA, et al.: Arthritis Rheum. 61, 10:1454-1461(2009).

8) 厚生労働省合同研究班. 血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版). P28-39(2018).

リンヴォック®治療スケジュール



CONTENTS

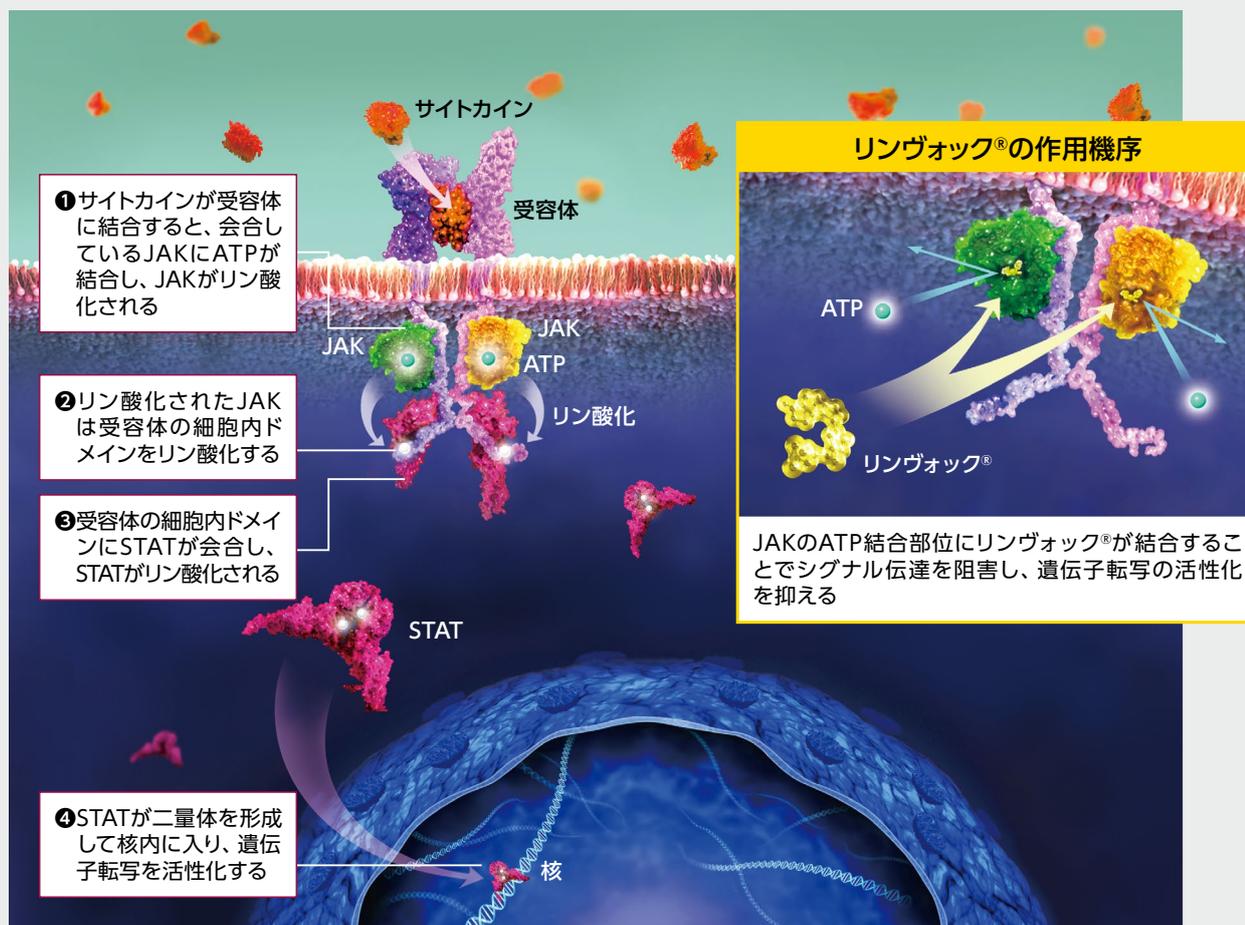
リンヴォック®の作用機序	6
[投与前の確認事項]	
警告	7
効能又は効果	7
効能又は効果に関連する注意	8
禁忌	8
特定の背景を有する患者に関する注意	9
注意を要するその他の患者	10
併用注意	10
インフォームド・コンセント	11
投与前に行う問診・検査	12
[投与にあたっての注意事項]	
用法及び用量	15
用法及び用量に関連する注意	15
薬剤調製時及び交付時の注意	15
[投与中の確認事項]	
専門医との連携について	16
患者への注意事項	16
[注意すべき副作用とその対策]	
重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	17
带状疱疹	23
静脈血栓塞栓症	26
消化管穿孔	27
肝機能障害	27
間質性肺炎	28
好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	30
B型肝炎ウイルスの再活性化	31
重篤な過敏症	31
悪性腫瘍	32
心血管系事象	36
動脈血栓塞栓症(巨細胞性動脈炎) ^{注)}	37
<small>注)巨細胞性動脈炎以外の適応疾患も動脈血栓塞栓症の発現に注意してください。</small>	
横紋筋融解症、ミオパチー	38
腎機能障害	39
骨折	40
[巨細胞性動脈炎患者における有害事象の発現状況]	41
[副作用一覧]	
臨床試験における副作用一覧(国際共同試験)	43
臨床試験における副作用一覧(日本人症例)	61

リンヴォック®の作用機序^{1), 2)}

ヤヌスキナーゼ (JAK) はサイトカインや増殖因子のシグナル伝達経路を制御する細胞内チロシンキナーゼです。リンヴォック®は選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎の病態に関するシグナル伝達を阻害することによって、炎症性サイトカインの産生を抑制します¹⁾。

監修: 北里大学医学部 膠原病・感染内科学 主任教授 山岡 邦宏 先生

JAK/STATシグナル伝達経路とリンヴォック®の作用機序



(イメージ図)

1) Clark JD, et al.: J Med Chem. 57, 12: 5023-5038(2014).

2) Parmentier JM, et al.: BMC Rheumatol. 2, 23(2018).

(COI: 著者にアッヴィの社員が含まれる。また本研究は、アッヴィからの資金提供等による支援を受けた。)

投与前の確認事項

警告

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、致命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 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。

1.2.2 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。

1.3 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〉

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。

〈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。

〈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。

〈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。

〈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。

本剤は、重篤な副作用などに対する定期的なモニタリングの実施、急速に発症、進展する可能性のある副作用に対して適切に対応できる医療機関及び医師が使用してください。また、結核を含む重篤な感染症等の診断及び対応のために、感染症専門医、呼吸器専門医、放射線専門医等との連携を行ってください。▶p.16「専門医との連携について」をご参照ください。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 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

※本ガイドに記載のされていないリンヴォック®の効能又は効果に関する安全性情報は、該当する効能又は効果の適正使用ガイドをご参照ください。

効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

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。

〈乾癬性関節炎〉

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。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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。

〈強直性脊椎炎〉

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。

〈巨細胞性動脈炎〉

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。

*PDE4阻害薬を含む

禁忌 (次の患者には投与しないでください)

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
- 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。]
- 2.3 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 重度の肝機能障害を有する患者
- 2.5 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者
- 2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者
- 2.7 ヘモグロビン値が $8\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者
- 2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

投与前の確認事項

特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説
感染症の患者 (重篤な感染症を除く) 又は 感染症が疑われる患者	本剤は免疫応答に関与するJAKファミリーを阻害することから、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があります。本剤の投与を開始される場合には、十分な観察を行い、感染症の発現及び増悪に注意してください。本剤の投与中及び投与後に重篤な感染症が発現した場合には、 <u>本剤の投与を中止する等の適切な処置を行ってください。</u> 感染症をコントロールできるようになるまでは、本剤の投与を中止してください。 患者に対して、発熱、倦怠感等の症状が現れた場合には、速やかに主治医に相談するようご指導ください。
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線結核治療所見のある患者) 又は 結核感染が疑われる患者	結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがあります。本剤の投与に先立って結核に関連するスクリーニングを実施してください。結核の既往歴を有する場合、及び感染が疑われる場合には、結核の診療経験のある医師にご相談ください。以下のいずれかに該当する患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与してください。 ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致する、あるいは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 なお、活動性結核の患者に対する本剤の投与はできません。 本剤投与前は胸部画像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してください。患者に対して、結核を疑う症状(持続する咳、発熱等)が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するようご指導ください。
易感染性の状態にある患者	本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、易感染状態にある患者は感染症を発現するリスクが高くなる可能性があります。本剤の投与を開始される場合には、十分な観察を行い、感染症の発現及び増悪に注意してください。
静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者	臨床試験において、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されていますので、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。異常が認められた場合には直ちに投与を中止して、適切な処置を行ってください。
動脈血栓塞栓症のリスクを有する患者	本剤の適応疾患において、動脈血栓塞栓症のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症(脂質異常症)等)を有する患者では、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。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ていますので、特に巨細胞性動脈炎患者において注意深く観察してください。異常が認められた場合には直ちに投与を中止して、適切な処置を行ってください。
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)	本剤の臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤投与に先立って、 <u>B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。</u> B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、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してください。B型肝炎ウイルスの再活性化の発現、疑われる兆候が現れた場合には、 <u>肝臓専門医への相談を考慮してください。</u>
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ます。本剤を投与する際は、患者の状態に注意して、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。
腸管憩室のある患者	消化管穿孔が現れることがあります。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線検査、腹部CT検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行ってください。
間質性肺炎の既往歴のある患者	間質性肺炎が現れるおそれがあるので、定期的な問診を行ってください。異常が認められた場合には、 <u>胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施して、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グルカンの測定値等)を考慮に入れて、適切な処置を行ってください。</u>
好中球数減少のある患者 リンパ球数減少のある患者 ヘモグロビン値減少のある患者	本剤の投与により、好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少が現れることがあるので、 <u>ベースライン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の確認を行ってください。</u> ・好中球数が低い患者(1000/mm ³ 未満)の場合は、好中球数減少がさらに悪化するおそれがあるので、本剤の投与を開始することができません。 ・リンパ球数が低い患者(500/mm ³ 未満)の場合は、リンパ球数減少がさらに悪化するおそれがあるので、本剤の投与を開始することができません。 ・ヘモグロビン値が低い患者(8g/dL未満)の場合は、ヘモグロビン値減少がさらに悪化するおそれがあるので、本剤の投与を開始することができません。
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すると、副作用が強く現れるおそれがあります。
肝機能障害患者	トランスアミナーゼ値の上昇が現れることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与前は観察を十分に行ってください。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ます。これら検査値の上昇が認められ肝機能障害が疑われる場合は、 <u>診断が除外されるまで投与を中断してください。</u> なお、 <u>重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者への本剤の投与はできません。</u>

対象	解説
生殖能を有する患者	動物実験において催奇形性が確認されています。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ご説明ください。
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でください。ラット及びウサギの動物実験で、ヒト臨床用量15mg(母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日)のそれぞれ1.2倍及び11倍に相当する用量で催奇形性が確認されています。
授乳婦	ラットで、本剤の乳汁中への移行が報告されています。ヒト乳汁中への移行は不明ですが、 <u>本剤投与中の授乳は控えるようご指導ください。</u>
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施されていないため、有効性・安全性は確立していません。適応外使用となりますので、 <u>小児等への投与は行わないでください。</u>
高齢者	臨床試験では、高齢者での重篤な感染症の発現率が高いことが認められています。一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、 <u>十分な観察を行った上で慎重に投与をしてください。</u>

注意を要するその他の患者

対象	解説
ヘルペスウイルスの既感染者	播種性を含む带状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されています。また、外国人と比較して日本人関節リウマチ患者では带状疱疹の発現頻度が高かったことから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に十分注意してください。 <u>徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明してください。さらに本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行ってください。</u>
ワクチン接種予定の患者	感染症発現のリスクを否定できないため、 <u>本剤の投与開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないでください。</u>
悪性腫瘍の既往歴のある患者	悪性リンパ腫、固形癌の悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤との因果関係は明らかではありませんが、 <u>悪性腫瘍の発現には注意してください。</u>
脂質異常症を有する患者	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現れることがあるので、 <u>本剤の投与開始後は定期的に脂質検査値の確認を行ってください。临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してください。</u>
高用量の副腎皮質ステロイド薬を併用している巨細胞性動脈炎患者	巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、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ません。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してください。

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	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 フェントイン等 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	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。

投与前の確認事項

インフォームド・コンセント

リンヴォック®の投与にあたっては、患者又はその家族に対して、本剤のベネフィット・リスクを十分説明し、同意を得てから投与を開始してください。

- 本剤は免疫を抑制する作用を有することから、結核、敗血症、日和見感染等の重篤な感染症を発現、あるいは悪化させる可能性があります。
- 本剤の投与の後に、副作用が疑われる症状が現れる場合があります。速やかに医療機関を受診し、主治医に相談してください。
重篤な感染症—発熱、持続する咳、倦怠感、息苦しさ
帯状疱疹—痛みを伴う赤い発疹、水疱、しびれ
- 本剤との関連は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されています。
- 妊婦への投与は禁忌です。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でください。
- 妊娠の可能性のある患者への投与では、パートナーを含め適切な避妊を行ってください。
- 本剤は既存治療で効果不十分な関節リウマチ（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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎を完治させる薬剤ではなく、すべての患者で効果が得られるわけではありません。

患者にリンヴォック®のリスクについて説明してください。

以下の患者向けカード「リンヴォック®を服用される方へ」をご活用ください。

- ・本剤の投与前、投与中及び投与後に患者が知っておくべき情報が記載されています。患者向けカードの重要性を患者に説明してください。
- ・患者が本剤の安全性情報を理解した上で服用を開始できるよう、医師から患者向けカードに記載されている服用時の注意等の内容を患者に説明してください。
- ・主治医以外の医師の診察を受ける場合には、本剤を服用していることを伝え、患者向けカードを医師等に提示するよう、患者に指導してください。



* 表紙デザインは変更になることがあります

投与前に行う問診・検査

リンヴォック®の投与前に、以下の項目について必ず問診・検査を実施してください。

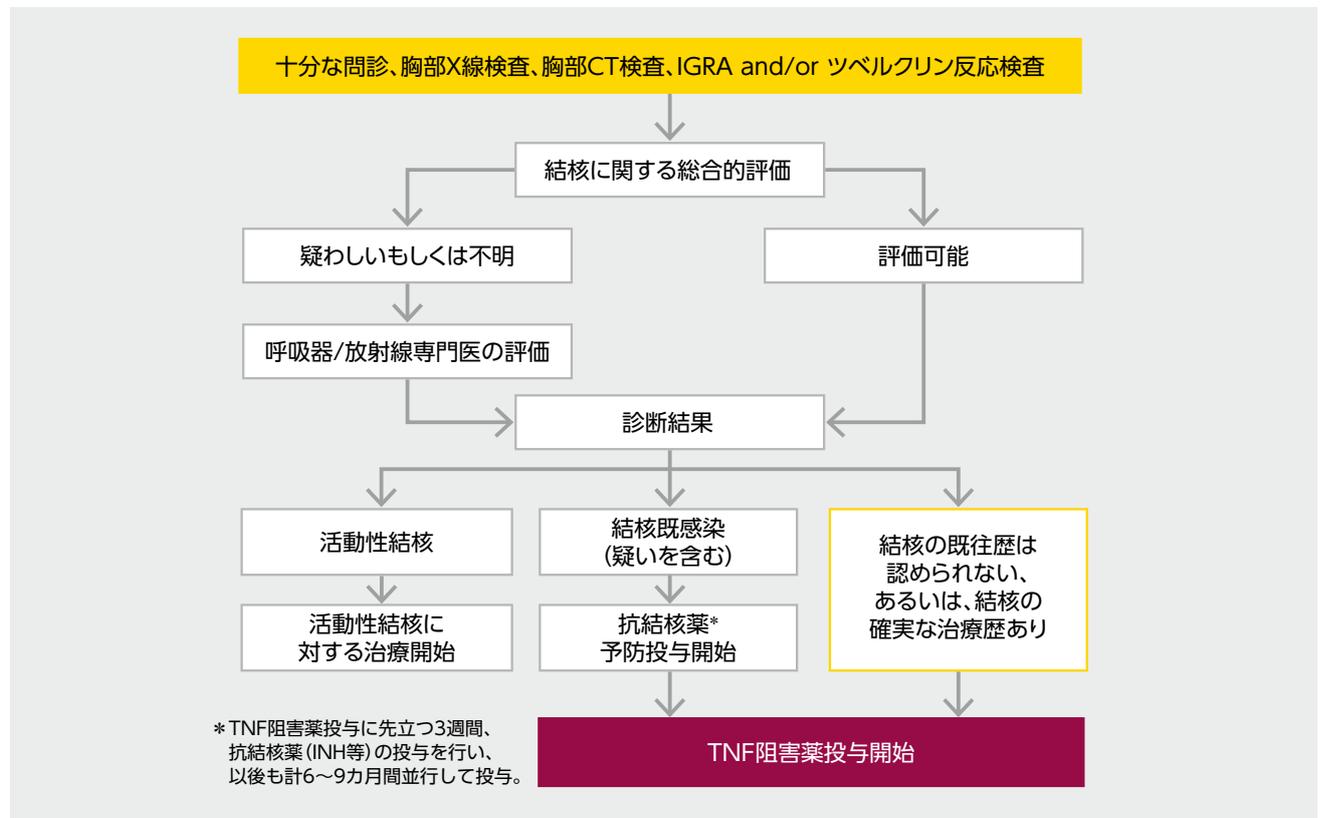
本剤使用理由	関節リウマチ 乾癬性関節炎 X線基準を 満たさない 体軸性脊椎関節炎 強直性脊椎炎 巨細胞性動脈炎	その他	他の治療法をご検討ください。
年齢	成人	高齢者 (65歳以上)	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
		小児	「本剤使用理由」に記載している適応症の小児患者には本剤を投与しないでください。小児への投与経験はなく、安全性は確立していません。
合併症・ 既往歴	本剤の成分に対する過敏症の 既往歴	無	有 本剤の投与は禁忌です。
	感染症の合併	無	有 患者の状態を十分観察して、慎重に投与してください。 なお、重篤な感染症(結核、敗血症、日和見感染等)を有する患者への本剤の投与は禁忌です。
	静脈血栓塞栓症リスク	無	有 有害事象の発現に注意してください。
	動脈血栓塞栓症リスク	無	有 有害事象の発現に注意してください。特に巨細胞性動脈炎患者において注意深く観察してください。
	腸管憩室	無	有 有害事象の発現に注意してください。
	間質性肺炎の既往歴	無	有 有害事象の発現に注意してください。
	好中球数減少 (1000/mm ³ 未満)	無	有 本剤の投与は禁忌です。
	リンパ球数減少 (500/mm ³ 未満)	無	有 本剤の投与は禁忌です。
	ヘモグロビン値減少 (8g/dL未満)	無	有 本剤の投与は禁忌です。
	腎機能障害	無	有 有害事象の発現に注意してください。
肝機能障害の合併	無	有 軽度又は中等度の肝機能障害の患者に投与する場合は、有害事象の発現に注意してください。 重度の肝機能障害の患者(Child-Pugh分類C)への、本剤の投与は禁忌です。	
悪性腫瘍の既往歴	無	有 有害事象の発現に注意してください。	
妊産婦	妊婦	無	有 本剤の投与は禁忌です。
	授乳中	無	有 本剤投与中の授乳は行わないでください。
結核	活動性結核	無	有 本剤の投与は禁忌です。
	結核の既往歴、結核治療歴	無	有 本剤投与前の問診、胸部画像検査及び結核菌検査の結果から、総合的な評価を行い、結核感染の疑いがある場合には、結核の診療経験のある医師に相談してください。
	結核患者との濃厚接触歴	無	有 結核の既感染患者に本剤を投与する場合には、抗結核薬の予防投与を適切に実施してください。
	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	陰性	陰性以外 有 ▶p.13 結核スクリーニング検査
胸部画像検査での陈旧性結核 所見	無	有	
B型肝炎 ウイルス	HBs抗原	陰性	陽性 HBs抗原陽性の場合、肝臓専門医にご相談の上、対応してください。 HBc抗体またはHBs抗体が陽性の場合、本剤投与前にHBV DNA検査を行い、20IU/mL(1.3Log ₁₀ U/mL)以上の場合は、肝臓専門医にご相談の上、対応してください。 B型肝炎治療ガイドラインのとおり、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応をお願いします。 ▶p.14 B型肝炎スクリーニング検査
	HBc抗体又はHBs抗体	陰性	陽性 (どちらか一方でも)
併用	他の経口JAK阻害剤、生物製剤、免疫抑制剤	無	有 本剤との併用は行わないでください。
	CYP3Aを強く阻害する薬剤 等	無	有 本剤とこれらを併用する場合、注意してください。
	CYP3Aを強く誘導する薬剤	無	有
生ワクチンの接種の予定	無	有	本剤の投与開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないでください。

投与前の確認事項

■ 結核スクリーニング検査

◆ 生物学的製剤投与時の結核予防対策

参考



出典：日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編：生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き. 56(2014).

◆ LTBI(潜在性結核感染)の治療法

参考

薬剤名	標準量 mg/kg/日	最大量 mg/body/日	投与期間 (月)	格付け* (エビデンス)**	
				HIV(-)	HIV(+)
イソニアジド	5	300	9	A(Ⅱ)	A(Ⅱ)
イソニアジド	5	300	6	B(Ⅰ)	C(Ⅰ)
リファンピシン	10	600 ^{注)}	4	B(Ⅱ)	B(Ⅲ)

* A: 推奨, B: 代替方法として選択可, C: AおよびBを投与できないときに選択。

** I: 無作為割付臨床試験, II: 無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験、III: 専門家の意見。

注) 本邦承認用法用量外

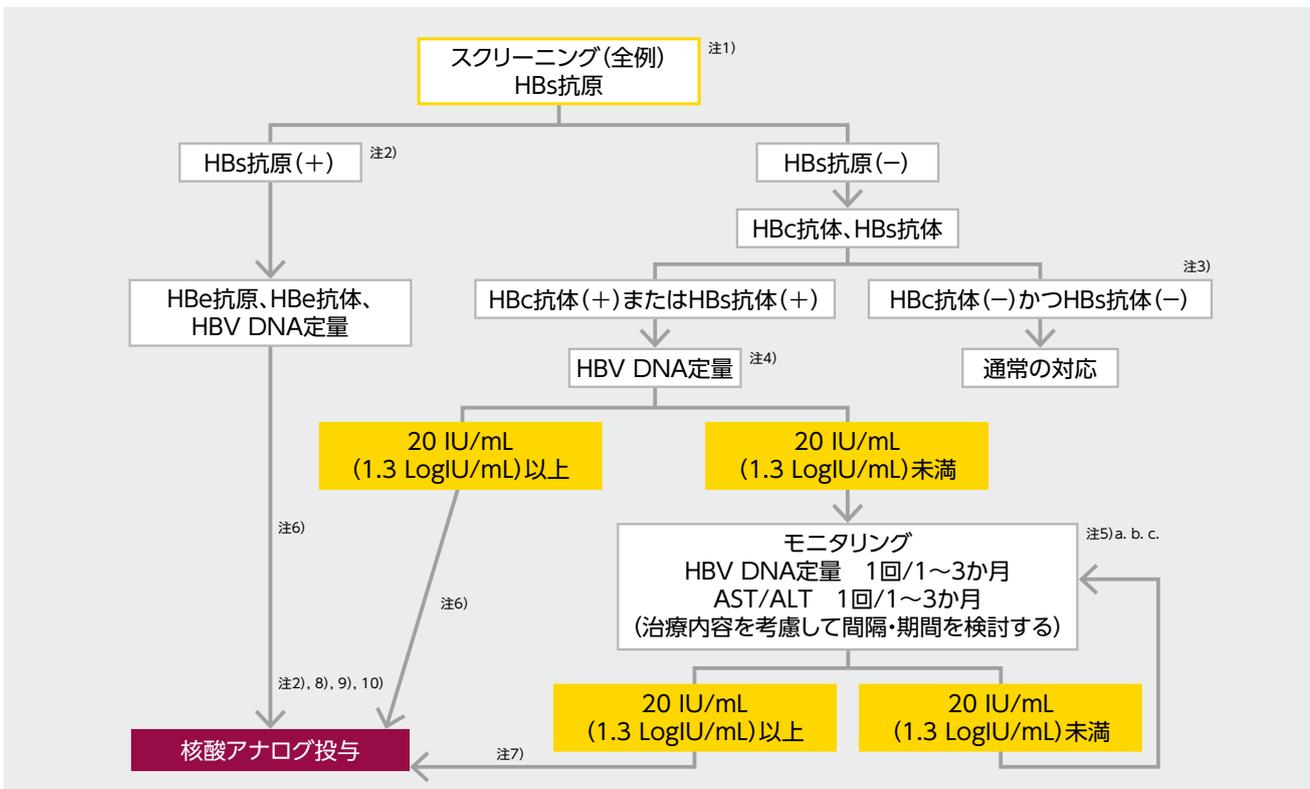
出典：日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編：生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き. 56(2014).

出典：日本結核病学会 予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針: Kekkaku. 88, 5: 497-512(2013).

■ B型肝炎スクリーニング検査

◆ 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

参考



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HbC抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HbC抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HbC抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHbC抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHbC抗体、HBs抗体未測定のみ既往感染例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5)
 - a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(エステロイド)、フルダラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
 - b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
 - c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
 ①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHbC抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

投与にあたっての注意事項

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。

用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

〈乾癬性関節炎〉

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。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

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。

薬剤調製時及び交付時の注意

本剤は徐放剤であることから、調剤時に乳鉢などで粉砕しないでください。

患者に対してかみ砕いて服用をすることのないよう、ご指導ください。

投与中の確認事項

専門医との連携について

本剤の投与中に重篤な感染症などの副作用が発現した場合には、適切な治療が受けられるよう、必要に応じて連携先の感染症専門医、呼吸器専門医、放射線専門医等への受診を考慮してください。

患者への注意事項

本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに医療機関(主治医、看護師、薬剤師等)に連絡するようご指導ください。

注意すべき副作用とその対策

重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）

■ 対処方法、注意事項

本剤は、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ことから、結核、肺炎、敗血症等の重篤な感染症が現れる可能性があります。

本剤の投与中は十分な観察を行い、感染症の発現、増悪に注意してください。重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは本剤の投与を中止してください。

▶ p.17「生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」をご参照ください。

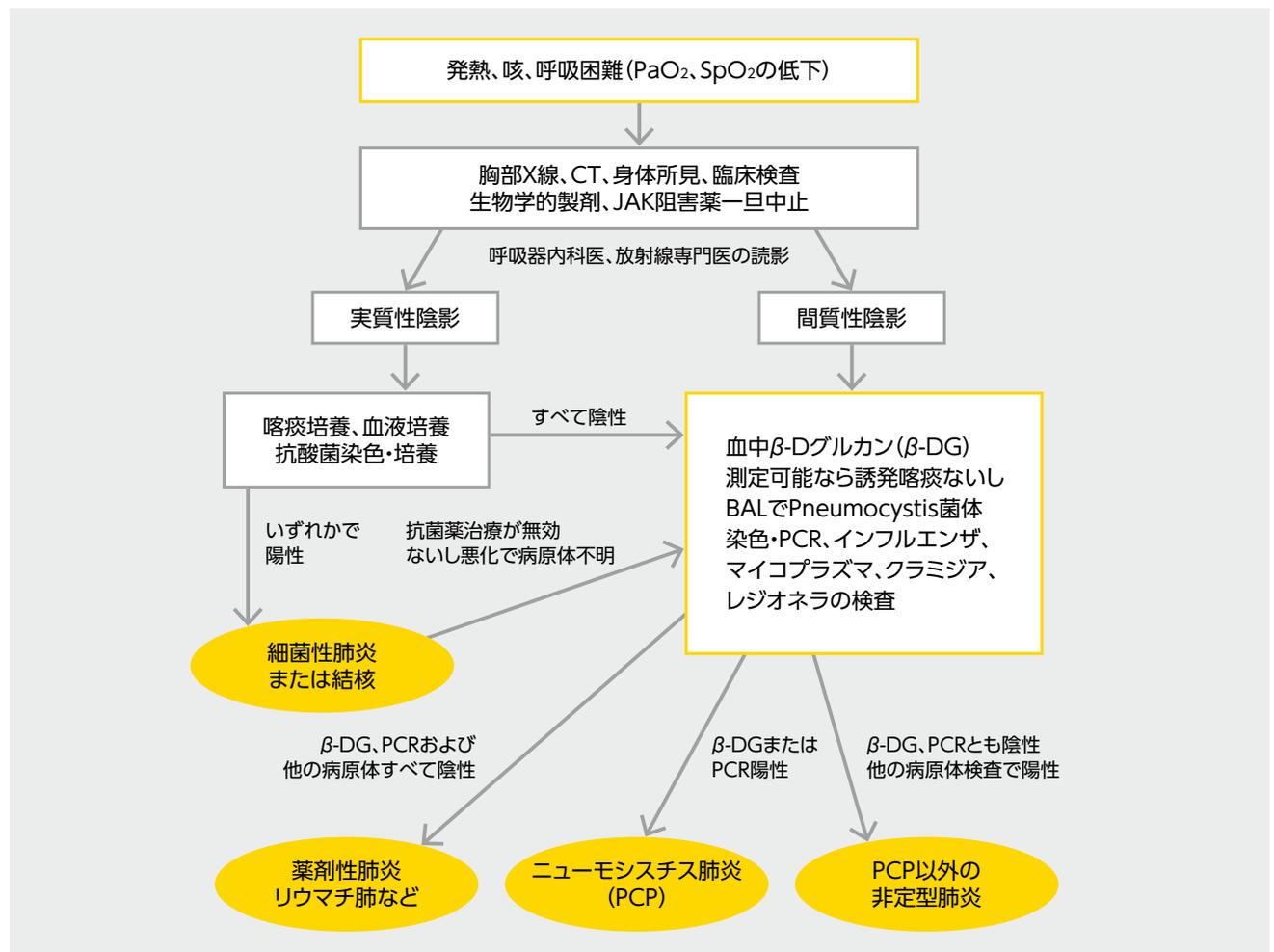
発熱、倦怠感、咳嗽等の感染症に関連する症状が現れた場合には、患者に対して速やかに医療機関に相談するようご指導ください。

結核の既往感染者では、活動性結核を発現する可能性があるため、胸部画像検査を定期的実施するとともに、患者の臨床症状にも十分注意をしてください。

呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンは可能な限り接種し、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮してください。

必要に応じて、感染症の診断、治療のために、感染症専門医、呼吸器専門医、放射線専門医等との連携を行ってください。

◆生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



出典：日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2024年7月7日改訂版)．12(2024)．

■ 発現機序ならびに発現状況

本剤はJAKを選択的に阻害する薬剤ですが、IL-7、IL-15、GM-CSF（顆粒球単球コロニー刺激因子）のシグナルを阻害する可能性があり、このシグナルを阻害することで感染症のリスクが増加することが知られています。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で重篤な感染症及び日和見感染症の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で2.9例/100人年及び0.8例/100人年^{*}、本剤7.5mg投与群^{*2}で4.4例/100人年及び0.9例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で重篤な感染症及び日和見感染症の発現率は、本剤15mg投与群で2.2例/100人年及び0.4例/100人年でした。

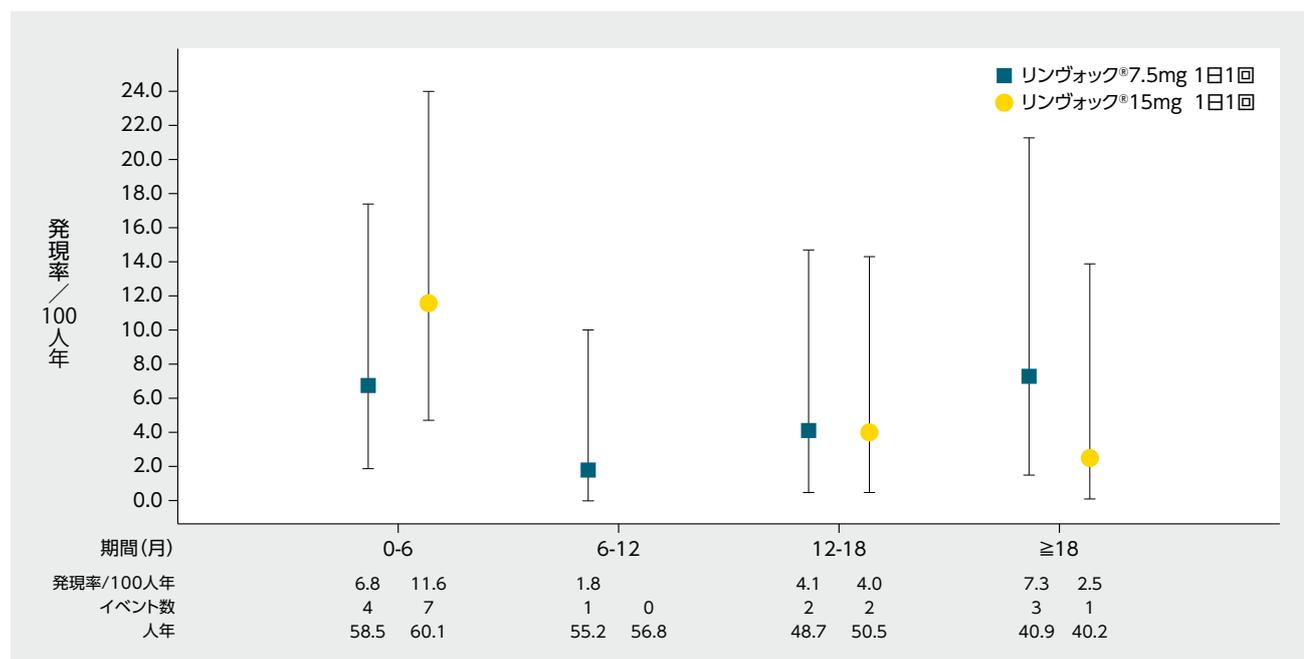
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で重篤な感染症及び日和見感染症の発現率は、本剤15mg投与群で1.1例/100人年及び0.0例/100人年でした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で重篤な感染症及び日和見感染症の発現率は、本剤15mg投与群で2.6例/100人年及び0.2例/100人年でした。

巨細胞性動脈炎を対象とした二重盲検比較試験（第Ⅲ相臨床試験）における解析（52週時）で重篤な感染症及び日和見感染症の発現率は、本剤15mg+26週間副腎皮質ステロイド漸減投与群（以下、「26週間CS漸減投与群」）で6.9例/100人年及び2.3例/100人年でした。プラセボ+52週間副腎皮質ステロイド漸減投与群（以下、「52週間CS漸減投与群」）で12.9例/100人年及び1.1例/100人年でした。

* 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、日和見感染として結核及び带状疱疹を含めて併合解析を実施した。

◆ 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験での、投与期間ごとの重篤な感染症の発現率及び95%信頼区間（第Ⅱ及びⅢ相臨床試験の日本人症例における長期併合解析の有害事象として）



*1 6mg 1日2回投与群を含む

*2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

注意すべき副作用とその対策

参考データ

臨床試験で発現した因果関係を否定できないニューモシスチス・イロベチイ肺炎について

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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎の臨床試験の日本人症例において、本剤の承認用量ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現は認められませんでした。承認用量外の30mg投与群において合計5例のニューモシスチス・イロベチイ肺炎が報告されています。

	関節リウマチ*1			乾癬性関節炎*1		X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎*1	強直性脊椎炎*1	巨細胞性動脈炎(52週時)*2
	7.5mg投与群 (n=121) n (%)	15mg投与群 (n=126) n (%)	30mg投与群 (n=124) n (%)	15mg投与群 (n=23) n (%)	30mg投与群 (n=26) n (%)	15mg投与群 (n=10) n (%)	15mg投与群 (n=24) n (%)	15mg+26週間CS漸減投与群 (n=10) n (%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	4 (3.2)	0	1 (3.8)	0	0	0

以下に、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の一覧を示します。

	性	年齢	適応症	本剤投与量	本剤投与開始からの期間(日)	ステロイド投与量(/日)	MTX投与量(/週)	診断	転帰
1	女	47	関節リウマチ	30mg	161	—	12mg	胸部CT:スリガラス影 PCR:陽性	回復
2	女	68		30mg	88	2mg	8mg	胸部CT:スリガラス影 β-Dグルカン:陽性 PCP LAMP法:陽性	回復
3	女	60		30mg	50	—	16mg	胸部CT:スリガラス影 β-Dグルカン:陽性 PCR:陽性	未回復
4	女	40		30mg	90	—	16mg	胸部CT:スリガラス影 β-Dグルカン:陽性	未回復
5	男	55	乾癬性関節炎	30mg	469	—	—	発症時 気胸併発 胸部CT:スリガラス影 β-Dグルカン:陽性 グロコット染色(肺組織): ニューモシスチス陽性	不明

*1 当該適応を対象とした臨床試験の長期併合解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

*2 当該適応を対象とした臨床試験1試験の解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

本剤の用法及び用量は「〈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。」となっており、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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎では、30mg/日は適応外の用量です。本剤の投与に際しては、用法及び用量の範囲で使用してください。

◆乾癬性関節炎臨床試験の日本人症例で発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎の経過

p.19 ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の一覧 症例5

患者		治験薬 投与量	副作用		転帰	
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 55歳	乾癬性関節炎 (胃食道逆流性疾患、心身症、アルコール性肝疾患、浮腫、歯周病、高血圧、局面型乾癬) その他： 紙巻タバコ喫煙者	プラセボ ↓ 30mg/日	汎血球減少症の悪化、間質性肺炎、右気胸、ニューモシスチス肺炎		死亡	
			治験薬投与392日後	プラセボ対照の盲検治験薬投与開始。 RBC: 2.7×10 ⁶ /μL、WBC: 2730/μL、Hb: 10.2g/dL、体調に問題なく経過観察。		
			治験薬投与597日後	10日前より体調不良、背部痛があり、整形外科にて胸椎レントゲン検査するも原因特定できず。この時点で気胸、肺炎の所見なし。		
			治験薬投与632日後	間質性肺炎と右気胸を発現。顔面蒼白で、労作時の呼吸困難を呈し、血圧160/99 mmHg、SpO ₂ :60%。胸部X線検査より右気胸、右第1肋間腔に穿刺して脱気後、当院に救急搬送。分離肺換気により右気胸の回復を認めたが、エアリークが継続し、肺瘻閉鎖術施行。胸部CTで左肺野にスリガラス様陰影を認め、間質性肺炎が疑われた。気胸は継続的な胸腔ドレナージが必要で、原因として肺嚢胞が考えられたことから、緊急胸腔鏡下部分肺切除術を施行。		
			治験薬投与635日後	ドレーン挿入による右肺損傷疑いで肺縫縮術施行。抜管を試みるも酸素化が悪く再挿管となり、ICUにて人工呼吸器管理。		
			治験薬投与636日後 (副作用発現日)	KL-6:880 U/mL、β-Dグルカン:266.2 pg/mLより間質性肺炎及びニューモシスチス肺炎が疑われ、ステロイドパルス療法及びST合剤の点滴を開始。		
			副作用発現3日後	右肺切除部の検体の病理診断でニューモシスチス・イロベチイ確認。		
			副作用発現5日後	ニューモシスチス肺炎による持続的な炎症反応を伴う急性呼吸窮迫症候群が発現、人工心肺開始。頭部CTにて急性脳梗塞(非重篤)が確認され、ヘパリン投与。		
			副作用発現7日後	CMV抗原陽性のためガンシクロビル開始。		
			副作用発現13日後	血便があり上部消化管内視鏡を実施、十二指腸潰瘍を確認。止血のためクリッピングを行うも、別部位より出血あり。		
			副作用発現17日後	左気胸発現、左胸腔ドレナージ実施。両肺に持続性エアリークあり。		
			副作用発現20日後	ST合剤及びガンシクロビルに起因する汎血球減少が出現、当該薬剤を中止。血小板輸血を実施するもPLT:8.0万/μLを維持できず、家族の同意を得て輸血中止。		
			副作用発現25日後	死亡。 死亡原因は汎血球減少症と報告された。死亡診断書には、診断医により急性呼吸窮迫症候群及び右気胸と記載されていた。		

<併用薬>ランソプラゾール、ロラゼパム、セレコキシブ、アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩、葉酸、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル、ペタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ナファモスタットメシル酸塩

注意すべき副作用とその対策

以下に、「日本呼吸器学会(編)、炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き 第2版、2020」を引用し、ニューモシスチス肺炎(以下、PCPとする)の発症、診断、治療に関する項目を記載しました。リンヴォック®は生物学的製剤には該当しませんが、ご参考にしていただければ幸いです。

●生物学的製剤使用中のPCPの頻度と死亡率

2000年以降TNF阻害薬などの生物学的製剤が導入され、治療中のPCPの発症が報告されるようになった。国内の関節リウマチ(以下、RAとする)患者を対象とした市販後調査(以下、PMSとする)では、インフリキシマブ使用例の0.4%、エタネルセプト使用例の0.2%でPCP発症がみられた¹⁾²⁾。一方、セルトリズマブペゴルの国内第Ⅲ相試験³⁾では、セルトリズマブペゴルを投与された群とメトトレキサートのみ投与されたプラセボ群とでPCP発症率に差がなく、生物学的製剤がPCPの発症率に及ぼす影響については、さらなる検討が必要である。

エタネルセプトのPMSでは、PCPを発症した患者の24%が死亡したと報告されている²⁾。ほかの報告でも死亡率は10~30%程度と比較的高く、いったんPCPを発症すると重症化しやすいことが示唆される⁴⁾。一方、Kamedaらの報告では、生物学製剤投与中に発症したPCP患者24例のうち、6例(25%)で人工呼吸が必要であったものの、死亡は1例(4%)であった⁵⁾。この死亡率の違いの要因は不明であるが、早期からPCPを疑って積極的に検索を行うことが重要と考えられる。

●PCPを発症する危険因子

インフリキシマブのPMSでPCPを発症した21例を検討したところ、危険因子は、①年齢が65歳以上、②プレドニゾロン換算で1日6mg以上の副腎皮質ステロイド薬の使用、③既存の肺病変の存在であり、この危険因子を2つ以上有する患者と1つ以下の患者とでは、PCPの累積発症率に有意な差があった⁶⁾。ほかの検討でも同様に高齢、男性、ステロイド薬の使用、肺病変の合併などが危険因子として挙げられており、このような危険因子を有する患者に生物学的製剤を開始する場合には、慎重な経過観察を行うべきと考えられる⁷⁾⁸⁾。

●PCPの診断

PCPの診断はBALFなど呼吸器由来の検体から鏡検で*Pneumocystis*を証明することがゴールド・スタンダードである⁹⁾¹⁰⁾。しかし非HIV患者では肺内の菌量が少なく、呼吸不全も高度であることが多いため、画像所見や血清β-D-グルカン高値、PCRによる*Pneumocystis* DNAの検出などをもって診断することも多い¹¹⁾。

1. 徴候

PCPの症状に特異的なものはなく、発熱、咳嗽、呼吸困難が主な症状である。HIV患者のPCPに比べて、非HIV患者のPCPは症状がより重く、進行が急速である¹¹⁾。理学所見にも特異的なものはなく、低酸素血症があっても聴診所見に異常がないことも多い。

2. 菌体の検出

*Pneumocystis*は真菌でありながら通常の方法では培養することができないため、呼吸器検体を染色(通常ギムザ染色またはグロコット染色)し、鏡検により菌体を確認することで確定診断を行う。しかしリウマチ性疾患患者のPCPでは急速に呼吸不全が進行するため、気管支鏡などの侵襲的な検査が困難なことも多い。通常喀痰は乏しく、高張食塩水による誘発痰の検査が行われるが、喀痰の鏡検で菌体が検出されることは少ない。

3. 画像所見

HRCTでは、両側肺野に比較的均一なすりガラス陰影(ground glass opacity:GGO)が見られる¹²⁾¹³⁾。これはメトトレキサートによる薬剤性肺炎(MTX肺炎)や生物学的製剤による間質性肺炎と類似しており、生物学的製剤を使用中のRA患者の多くにメトトレキサートが投与されていることを考慮すれば、両者の鑑別が問題になる。MTX肺炎ではGGOの分布が小葉単位で、濃淡の境が明瞭かつ直線的である汎小葉性の分布を示すことが多い¹²⁾。またHIV感染者におけるPCPでは、びまん性のGGOが濃淡は伴うものの境界が不明瞭な分布を示す¹²⁾。生物学的製剤使用中に発症したPCP患者24例の検討では、全例で両側びまん性のGGOを呈したものの、汎小葉性の分布を呈するものは少なかった⁵⁾。

4. β-D-グルカン

血清β-D-グルカンは本邦で深在性真菌症の補助診断法として開発されたが、PCPの診断についても有用性が明らかになり、臨床の現場で頻用されている。PCPを疑ってBALを施行した295例(血液疾患102例、HIV 16例、膠原病51例を含む)で血清マーカー(β-D-グルカン、KL-6、LDH)の有用性を検討した症例対照研究では、β-D-グルカンが感度92.3%、特異度86.1%と最も信頼性が高かった¹⁴⁾。またPCRのみ陽性の*Pneumocystis*定着例に比べて、PCP症例ではβ-D-グルカンが高値を示すことから治療適応を考えるうえでも有用と考えられる¹⁵⁾。

5. PCR

近年PCPの診断にPCRによる*Pneumocystis* DNAの検出が用いられている。メタ解析によれば、非AIDS患者における感度は99%、特異度は92%と報告されている¹⁶⁾。またBALFを検体とした場合の感度は98.3%、特異度は91.0%とされる¹⁷⁾。PCRはBALFのみならず誘発喀痰やうがい液でも*Pneumocystis* DNAを検出可能であるが、現時点では保険適用がないことや*Pneumocystis*の定着のみでもPCRが陽性になることなどに注意が必要である。

6. LAMP

新しい遺伝子増幅法であるloop-mediated isothermal amplification(LAMP)法は1種類の鎖置換型酵素により一定温で反応が進行する特異的遺伝子増幅法で、感度・特異度が高く、短時間での遺伝子検出が可能である。HIV感染のないPCPの連続症例78例における検討では、感度95.4%、特異度91.3%と良好な成績が報告されている¹⁸⁾。LAMP法による*Pneumocystis*の遺伝子検出についても現時点では保険適用がない。

7. 鑑別診断

RA患者における呼吸器感染症の診断を困難にしている要因として、RAには間質性肺炎や気道病変、胸膜病変などの呼吸器病変が合併しやすいこと、メトトレキサートなどによる薬剤性肺炎も合併しやすいことが考えられる。PCPの診断にあたっては、呼吸器感染症のほか、このような非感染性呼吸器合併症との鑑別に留意する。

●PCPの治療

PCPの治療はST合剤(スルファメトキサゾールとトリメトプリムを5:1で配合)が第1選択であり、RA患者などの非HIV患者では2~3週間の投与を行う。第2選択薬としてはアトバコンやペンタミジンがある。生物学的製剤については、原則として中止する。ST合剤は、経口投与が可能な患者であればトリメトプリム20mg/kg/日+スルファメトキサゾール100mg/kg/日を、静注の場合はトリメトプリム15mg/kg/day+スルファメトキサゾール75mg/kg/日を1日に3~4分割して投与することが半ば慣習的に行われているが、この用量設定にはエビデンスがない。ST合剤の有効性は高いが、皮疹、肝機能障害、電解質異常などの副作用のため、しばしば休薬が必要になる。

第2選択薬としてはペンタミジンが用いられてきた。通常4mg/kgを1日1回点滴で投与するが、低血圧や低血糖、腎毒性など副作用が多いのが難点である。アトバコンは懸濁液であり、成人には通常1回5ml(750mg)を1日2回経口投与する。現状では、軽~中等症のPCPでST合剤の投与が困難な場合の第2選択薬というのがアトバコンの位置づけである。

RA患者のPCPでは炎症反応が強いため、治療にあたっては早期に十分量の副腎皮質ステロイド薬の投与が必要になる。非HIV患者のPCPへの副腎皮質ステロイド薬投与についてはエビデンスが乏しいものの、中等~重症($\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$ または $\text{A-aDO}_2 \geq 35\text{Torr}$)では投与が推奨される。

●おわりに

RA患者のPCPは重症化しやすく、診断が困難なことも多い。生物学的製剤投与中にはPCPの発症リスクを念頭に置き、少しでもPCPが疑われる場合には胸部CTや血清 β -D-グルカンの測定などの検索を行うべきである。またPCP治療後やハイリスク患者に対する予防投薬については、その適応や期間に関する指針の確立が待たれる。

- 1) Takeuchi T, et al.: Ann Rheum Dis. 67, 2: 189-194(2008).
- 2) Koike T, et al.: J Rheumatol. 36, 5: 898-906(2009).
- 3) Atsumi T, et al.: Ann Rheum Dis. 75, 1: 75-83(2016).
- 4) Mori S, Sugimoto M. Rheumatology(Oxford). 51, 12: 2120-2130(2012).
- 5) Kameda H, et al.: Intern Med. 50, 4: 305-313(2011).
- 6) Harigai M, et al.: N Engl J Med. 357, 18: 1874-1876(2007).
- 7) Katsuyama T, et al.: Arthritis Res Ther. 16, 1: R43(2014).
- 8) Hashimoto A, et al.: Int J Rheumatol. 2017: 6730812(2017).
- 9) Thomas CF Jr, Limper AH. N Engl J Med. 350, 24: 2487-2498(2004).
- 10) Beck JM, Cushion MT. Eukaryot Cell. 8, 4: 446-460(2009).
- 11) Tasaka S, Tokuda H. J Infect Chemother. 18, 6: 793-806(2012).
- 12) Tokuda H, et al.: Intern Med. 47, 10: 915-923(2008).
- 13) Kuhlman JE, et al.: Radiology. 175, 3: 711-714(1990).
- 14) Tasaka S, et al.: Chest. 131, 4: 1173-1180(2007).
- 15) Tasaka S, et al.: J Infect Chemother. 20, 11: 678-681(2014).
- 16) Lu Y, et al.: J Clin Microbiol. 49, 12: 4361-4363(2011).
- 17) Fan LC, et al.: PLoS One. 8, 9: e73099(2013).
- 18) Nakashima K, et al.: J Infect Chemother. 20, 12: 757-761(2014).

出典:日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編: 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版. 88-94(2020). より改変

注意すべき副作用とその対策

带状疱疹

■ 対処方法、注意事項

带状疱疹の症状あるいは徴候が確認された場合には、本剤の投与を中止して、抗ウイルス薬の投与等の適切な処置を行ってください。

あらかじめ、患者に带状疱疹について説明を行ってください。チクチクする痛みなどに表現される神経痛を伴う水疱又は赤い発疹、しびれ、麻痺などを伴う水疱、皮疹が現れた場合には、患者に対して速やかに医療機関に相談するようご指導ください。

带状疱疹の予防のために、ワクチンの使用をご検討ください。ただし、本剤投与中に生ワクチンの投与を行うことはできません。

■ 発現機序ならびに発現状況

本剤が带状疱疹のリスクを増加させる機序は不明ですが、サイトカインシグナルに影響を及ぼす薬剤であることから、本剤がヘルペスウイルスの再活性化に関連する可能性があります。また、特に日本及び韓国の患者ではリスクが高くなることが報告されています¹⁾。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で带状疱疹の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で3.6例/100人年、本剤7.5mg投与群^{*2}で7.8例/100人年でした。その内、日本人集団での発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で12.4例/100人年、本剤7.5mg投与群^{*2}で7.8例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で带状疱疹の発現率は、本剤15mg投与群で3.4例/100人年でした。その内、日本人集団での発現率は、本剤15mg投与群で9.3例/100人年でした。

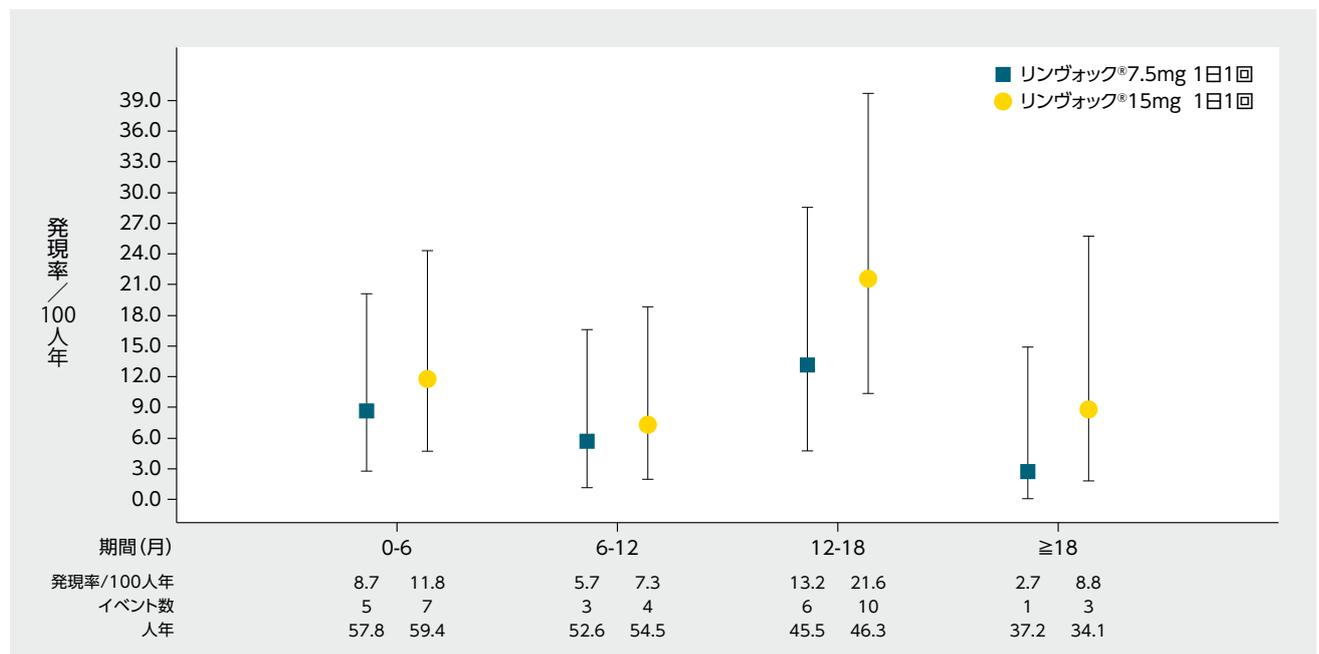
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で带状疱疹の発現率は、本剤15mg投与群で1.9例/100人年でした。その内、日本人集団での発現率は、本剤15mg投与群で0.0例/100人年でした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で带状疱疹の発現率は、本剤15mg投与群で3.0例/100人年でした。その内、日本人集団での発現率は、本剤15mg投与群で31.7例/100人年でした。

巨細胞性動脈炎を対象とした二重盲検比較試験(第Ⅲ相臨床試験)における解析(52週時)で带状疱疹の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で6.4例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で3.3例/100人年でした。その内、日本人集団での発現率は本剤15mg+26週間CS漸減投与群で12.0例/100人年(1例/8.4人年)、プラセボ+52週間CS漸減投与群で発現は認められませんでした。

1) Winthrop KL, et al.: Arthritis Rheumatol. 69, 10: 1960-1968(2017)

◆ 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験での、投与期間ごとの带状疱疹の発現率及び95%信頼区間(第Ⅱ及びⅢ相臨床試験の日本人症例における長期併合解析の有害事象として)



参考データ

臨床試験で発現した因果関係を否定できない帯状疱疹症例について

関節リウマチを対象とした臨床試験の日本人症例において、15mg投与群で22例、7.5mg投与群で14例、及び承認用量外の30mg投与群で28例の帯状疱疹(3例の播種性帯状疱疹を含む)が報告されています。この内重篤な帯状疱疹は、それぞれ2例、3例及び7例でした。

乾癬性関節炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、15mg投与群で3例及び承認用量外の30mg投与群で8例の帯状疱疹が報告されています。この内重篤な帯状疱疹は、それぞれ0例及び2例でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、帯状疱疹の報告はありませんでした。

強直性脊椎炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、15mg投与群で6例の帯状疱疹が報告されています。この内重篤な帯状疱疹は、1例でした。

巨細胞性動脈炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で1例の帯状疱疹が報告されています。この内重篤な帯状疱疹は、0例でした。

	関節リウマチ*1						乾癬性関節炎*1				X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎*1		強直性脊椎炎*1		巨細胞性動脈炎(52週時)*2	
	7.5mg投与群 (n=121) n (%)		15mg投与群 (n=126) n (%)		30mg投与群 (n=124) n (%)		15mg投与群 (n=23) n (%)		30mg投与群 (n=26) n (%)		15mg投与群 (n=10) n (%)		15mg投与群 (n=24) n (%)		15mg+26週間CS漸減投与群 (n=10) n (%)	
	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
帯状疱疹	14 (11.6)	3 (2.5)	22 (17.5)	2 (1.6)	28 (22.6)	7 (5.6)	3 (13.0)	0	8 (30.8)	2 (7.7)	0	0	6 (25.0)	1 (4.2)	1	0

*1 当該適応を対象とした臨床試験の長期併合解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

*2 当該適応を対象とした臨床試験1試験の解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

※1 6mg 1日2回投与群を含む

※2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量
(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。

注意すべき副作用とその対策

以下に、重篤な帯状疱疹の一覧を示します。

	性	年齢	適応症	本剤投与量	本剤投与開始からの期間(日)	水痘既往	ステロイド投与量(プレドニゾロン換算)(/日)	MTX投与量(/週)	転帰	本剤の処置
1	女	26	関節リウマチ	7.5mg	140	有	—	12mg	回復	中止
2	女	56		7.5mg	781	有	—	—	回復	再開
3	女	69		7.5mg	86	有	5mg	12mg	回復	中止
4	女	59		15mg	487	有	3mg	12mg	回復	再開
5	女	60		15mg	415	無	6mg	10mg	回復	再開
6	女	27		30mg	641	無	—	10mg	回復	再開
7	女	41		30mg	70	有	2.5mg	12mg	回復	中止
8	女	58		30mg	453	無	—	7.5mg	回復	再開
9	女	60		30mg	570	有	—	8mg	回復	再開
10	女	63		30mg	435	有	—	—	回復	再開
11	女	70		30mg	446	無	—	—	未回復	中止
12	女	73		30mg	553	無	—	8mg	回復	再開
13	女	54	乾癬性関節炎	30mg	456	無	—	—	回復	再開
14	男	50	乾癬性関節炎	30mg	614	無	—	10mg	回復	再開
15	男	63	強直性脊椎炎	15mg	369	有	—	—	未回復	再開

本剤の用法及び用量は「〈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。」となっており、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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎では、30mg/日は適応外の用量です。本剤の投与に際しては、用法及び用量の範囲で使用してください。

※1 6mg 1日2回投与群を含む

※2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

静脈血栓塞栓症

■ 対処方法

静脈血栓塞栓症が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに適切な処置を行ってください。
また、下肢の痛み、むくみ、発赤や変色、熱感、急な息切れ、胸痛、めまい、失神、咳嗽、不快感、動悸など血栓が疑われる兆候や症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者にご指導ください。

■ 発現機序ならびに発現状況

関節リウマチ及び乾癬性関節炎患者は、慢性的な全身的な炎症による凝固能亢進の可能性があるため、静脈血栓塞栓症のリスクが上昇することが報告されています^{1), 2)}。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で静脈血栓塞栓症の発現率は、本剤15mg投与群*¹で0.5例/100人年、本剤7.5mg投与群*²で0.4例/100人年でした。その内、日本人症例で発現した因果関係を否定できない静脈血栓塞栓症は、本剤15mg投与群で1例の深部静脈血栓症が報告されました。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で静脈血栓塞栓症の発現率は、本剤15mg投与群で0.3例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として静脈血栓塞栓症の報告はありませんでした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で静脈血栓塞栓症の発現率は、本剤15mg投与群で0.7例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として静脈血栓塞栓症の報告はありませんでした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で静脈血栓塞栓症の発現率は、本剤15mg投与群で0.2例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として静脈血栓塞栓症の報告はありませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で静脈血栓塞栓症の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で3.9例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で4.3例/100人年でした。その内、日本人症例本剤15mg+26週間CS漸減投与群で、有害事象として静脈血栓塞栓症の報告はありませんでした。

1) Kim SC, et al.: Arthritis Care Res. 65, 10: 1600-1607(2013).

2) Ogdie A, et al.: Eur Heart J. 39, 39: 3608-3614(2018).

注意すべき副作用とその対策

消化管穿孔

■ 対処方法

主に腹部に突然重度の痛みが生じ、腹部に触れると圧痛が現れ、嘔気、嘔吐、食欲不振の症状がみられた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者にご指導ください。
異常が認められた場合には、腹部X線検査、腹部CT検査等を実施してください。消化管穿孔が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに適切な処置を行ってください。

■ 発現機序ならびに発現状況

抗IL-6阻害薬では、消化管穿孔のリスク上昇が認められており^{1), 2)}、本剤はIL-6シグナルの下流を阻害することが知られています。関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で消化管穿孔の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で0.2例/100人年、本剤7.5mg投与群^{*2}で0.0例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で消化管穿孔の発現率は、本剤15mg投与群で0.1例/100人年未満でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として消化管穿孔の報告はありませんでした。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で消化管穿孔の発現は認められませんでした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で消化管穿孔の発現は認められませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で消化管穿孔の発現は認められませんでした。

1) Xie F, et al.: Arthritis Rheumatol. 68, 11: 2612-2617(2016).
2) Strangfeld A, et al.: Ann Rheum Dis. 76, 3: 504-510(2017).

肝機能障害

■ 対処方法

全身症状として倦怠感、発熱、消化器症状として嘔気、嘔吐、食欲不振、皮膚症状として発疹、そう痒、黄疸等の症状がみられた場合には、主治医に連絡するよう患者にご指導ください。
本剤投与中に肝機能障害が現れることがあるため、トランスアミナーゼの上昇に十分注意してください。異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

■ 発現機序ならびに発現状況

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で肝機能障害の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で7.7例/100人年、本剤7.5mg投与群^{*2}で7.0例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で肝機能障害の発現率は、本剤15mg投与群で8.6例/100人年でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で肝機能障害の発現率は、本剤15mg投与群で4.1例/100人年でした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で肝機能障害の発現率は、本剤15mg投与群で6.2例/100人年でした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で肝機能障害の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で6.4例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で5.4例/100人年でした。

間質性肺炎

■ 対処方法

主として乾性咳嗽、労作時呼吸困難、発熱などの症状が発現した場合には、医師に連絡するよう患者にご指導ください。

▶ p.17「生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」をご参照ください。

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、本剤の投与を中止してください。また、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカン値の測定等)も考慮して、適切な処置を行ってください。間質性肺炎の治療は、呼吸器専門医、放射線専門医等との連携を考慮して行ってください。

■ 発現機序ならびに発現状況

関節リウマチは呼吸器系を含む自己免疫性疾患であり、間質性肺炎を合併することが多いことが報告されています。本剤の臨床試験においても、本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎が確認されています。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で間質性肺炎の発現率は、本剤15mg投与群^{※1}で0.1例/100人年未満、本剤7.5mg投与群^{※2}で0.0例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で間質性肺炎の発現率は、本剤15mg投与群で0.1例/100人年未満でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で間質性肺炎の発現は認められませんでした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で間質性肺炎の発現は認められませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で間質性肺炎の発現は認められませんでした。

※1 6mg 1日2回投与群を含む

※2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック[®]の用法及び用量

(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。

注意すべき副作用とその対策

参考データ

臨床試験で発現した因果関係を否定できない間質性肺炎症例について

関節リウマチを対象とした臨床試験の日本人症例において、承認用量外の30mg投与群で2例の間質性肺炎(1例は非重篤)が報告されています。

乾癬性関節炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、承認用量外の30mg投与群で1例の間質性肺炎が報告されています。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、間質性肺炎の報告はありませんでした。

強直性脊椎炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、間質性肺炎の報告はありませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした臨床試験の日本人症例において、52週時点で間質性肺炎の報告はありませんでした。

	関節リウマチ*1			乾癬性関節炎*1		X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎*1	強直性脊椎炎*1	巨細胞性動脈炎(52週時)*2
	7.5mg投与群 (n=121) n (%)	15mg投与群 (n=126) n (%)	30mg投与群 (n=124) n (%)	15mg投与群 (n=23) n (%)	30mg投与群 (n=26) n (%)	15mg投与群 (n=10) n (%)	15mg投与群 (n=24) n (%)	15mg+26週間CS漸減投与群 (n=10) n (%)
間質性肺炎	0	0	2 (1.6)	0	1 (3.8)	0	0	0

以下に、間質性肺炎の一覧を示します。

	性	年齢	適応症	本剤投与量	本剤投与開始からの期間(日)	ステロイド投与量(/日)	MTX投与量(/週)	喫煙	投与開始時の呼吸器疾患	転帰
1	女	65	関節リウマチ	30mg	53	2mg	12mg	無	無	回復
2	女	66		30mg	12	5mg	8mg	1箱/日/3年	無	不明
3	男	55	乾癬性関節炎	30mg	465	—	—	1箱/日/32年	無	不明

間質性肺炎一覧の症例3は、p.19のニューモシスチス・イロペチイ肺炎一覧の症例5と同一症例です。

*1 当該適応を対象とした臨床試験の長期併合解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

*2 当該適応を対象とした臨床試験1試験の解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

本剤の用法及び用量は「〈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。」となっており、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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎では、30mg/日は適応外の用量です。本剤の投与に際しては、用法及び用量の範囲で使用してください。

*1 6mg 1日2回投与群を含む

*2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少*

■ 対処方法

本剤投与中は、好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少が発現する可能性があります。定期的に血液検査を行ってください。本剤投与中も、好中球数1000/mm³、リンパ球数500/mm³、ヘモグロビン値8g/dLのいずれかを下回った場合は、投与を中断し検査値の推移を確認してください。

好中球数減少、リンパ球数減少は、感染症のリスクが高まります。発熱、悪寒、咽頭痛などの感染症を疑う症状が現れた場合には、医師に連絡するよう患者に指導してください。

顔色が悪い、疲労感、倦怠感、動悸、めまい、息切れなどの貧血症状が現れた場合には、医師に連絡するよう患者に指導してください。

■ 発現機序ならびに発現状況

本剤投与症例において、他のJAK阻害剤と同様に、好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少が認められています。関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で2.5例/100人年、1.7例/100人年及び3.7例/100人年、本剤7.5mg投与群^{*2}で2.2例/100人年、3.1例/100人年及び1.8例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少の発現率は、本剤15mg投与群で1.5例/100人年、1.3例/100人年及び1.9例/100人年でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少の発現率は、本剤15mg投与群で3.4例/100人年、0.0例/100人年及び1.1例/100人年でした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少の発現率は、本剤15mg投与群で3.2例/100人年、0.6例/100人年及び2.4例/100人年でした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群では0.0例/100人年、1.7例/100人年、8.1例/100人年でした。プラセボ+52週間CS漸減投与群では1.1例/100人年、0.0例/100人年、3.2例/100人年でした。

(各リスクは、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血を含んで集計しました。)

◆ 適応症ごとの臨床試験の長期併合解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

	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(52週時)
	7.5mg投与群 (n=121) n (%)	15mg投与群 (n=126) n (%)	15mg投与群 (n=23) n (%)	15mg投与群 (n=10) n (%)	15mg投与群 (n=24) n (%)	15mg+26週間CS漸減投与群 (n=10) n (%)
貧血	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
赤血球減少症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	2 (1.7)	2 (1.6)	0	1 (10.0)	0	0
好中球数減少	4 (3.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
リンパ球減少症	4 (3.3)	4 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0
リンパ球数減少	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0
白血球減少症	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	0
白血球数減少	3 (2.5)	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.8)	0	0	0	0	0

* 鉄欠乏性貧血、巨赤芽球性貧血等の貧血関連の事象を含む

注意すべき副作用とその対策

B型肝炎ウイルスの再活性化

■ 対処方法

本剤投与前のスクリーニングと、投与中のモニタリングを行ってください。

▶ p.14「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」をご参照ください。

B型肝炎症状が現れた場合には、肝臓専門医と連携して治療を行ってください。

■ 発現機序ならびに発現状況

B型肝炎ウイルスキャリア又は既往感染のある関節リウマチ患者に生物製剤が投与された際に、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析でB型肝炎ウイルスの再活性化の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で0.1例/100人年未満、本剤7.5mg^{*2}投与群で0.0例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析でB型肝炎ウイルスの再活性化の発現率は、本剤15mg投与群で0.1例/100人年未満でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析でB型肝炎ウイルスの再活性化の発現は認められませんでした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析でB型肝炎ウイルスの再活性化の発現は認められませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)でB型肝炎ウイルスの再活性化の発現は認められませんでした。

重篤な過敏症*

■ 対処方法

臨床的に重要な過敏症反応が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに適切な処置を行ってください。

また、顔面や口唇などの腫脹、呼吸困難、蕁麻疹など過敏症が疑われる兆候や症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者にご指導ください。

■ 発現機序ならびに発現状況

本剤の海外臨床試験及び市販後の外国副作用報告において重篤な過敏症(アナフィラキシー、血管性浮腫等)が報告されています。

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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎の国内評価対象臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)における本剤投与群の解析において重篤な過敏症の発現が認められています。

関節リウマチを対象とした長期臨床9試験の併合解析で発現した重篤な過敏症の発現率は、本剤15mg投与群で0.1例/100人年でした。

乾癬性関節炎を対象とした長期臨床2試験の併合解析で発現した重篤な過敏症の発現率は、本剤15mg投与群で0.2例/100人年でした。

巨細胞性動脈炎を対象とした二重盲検比較試験(第Ⅲ相臨床試験)における解析(52週時)で重篤な過敏症の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で0.6例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で1.1例/100人年でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎における15mg投与例において、重篤な過敏症は認められませんでした。

* "Anaphylactic reaction" SMQ、"Angioedema" SMQ又は"Hypersensitivity" SMQに該当する事象のうち重篤な有害事象を集計

悪性腫瘍

■ 対処方法

非黒色腫皮膚癌の発現が報告されています。また本剤との因果関係は明らかではありませんが、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ます。患者に十分説明した上で本剤を投与してください。投与中は皮膚の状態を含め、定期的に患者の状態を注視してください。また、少しでも異常があった際には、速やかに検査などの適切な処置を行ってください。

■ 発現機序ならびに発現状況

悪性腫瘍の発現メカニズムは完全に明らかになっていませんが、関節リウマチ患者では、リンパ腫を含む悪性腫瘍のリスクが増加します。また、免疫抑制作用を有する薬剤は、リンパ腫を含む悪性腫瘍のリスクを高める可能性があり、本剤の臨床試験において非黒色腫皮膚癌の発現率が本剤15mg投与群よりも30mg投与群で高かったことが認められています。また、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他のJAK阻害剤であるトファシチニブの海外臨床試験*の結果、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ます。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で悪性腫瘍の発現率は、本剤15mg投与群*1で1.1例/100人年、本剤7.5mg投与群*2で0.4例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で悪性腫瘍の発現率は、本剤15mg投与群で1.4例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として悪性腫瘍の報告はありませんでした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験の解析で悪性腫瘍の発現率は、本剤15mg投与群で0.7例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として悪性腫瘍の報告はありませんでした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で悪性腫瘍の発現率は、本剤15mg投与群で0.4例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として悪性腫瘍の報告はありませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で悪性腫瘍の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で5.1例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で3.2例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として悪性腫瘍の報告はありませんでした。

*1つ以上の心血管リスク因子を有する50歳以上のMTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、MTX併用下で実施された海外市販後安全性試験です。

*1 6mg 1日2回投与群を含む

*2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量

(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。

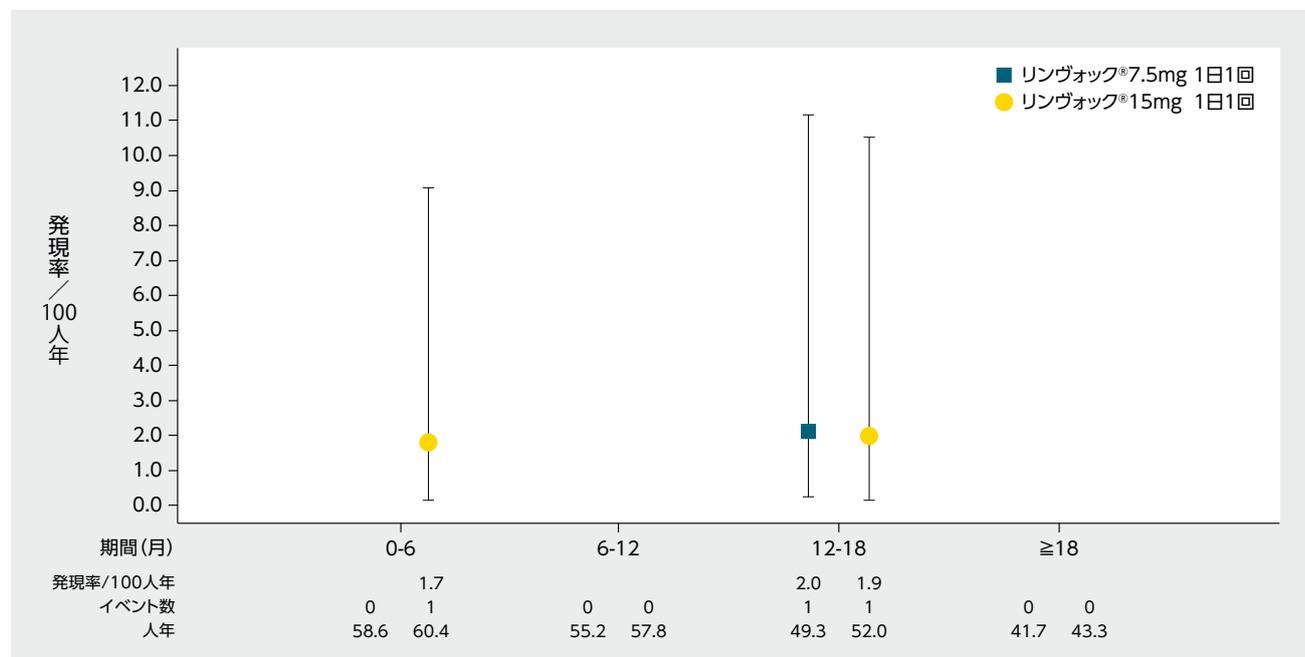
(乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎)

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。

注意すべき副作用とその対策

◆関節リウマチ患者を対象とした臨床試験での、投与期間ごとの悪性腫瘍 (NMSC除く) の発現率及び95%信頼区間

(第II及びIII相臨床試験の日本人症例における長期併合解析の有害事象として)



リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

参考データ

臨床試験で発現した因果関係を否定できない悪性腫瘍症例について

関節リウマチを対象とした臨床試験の日本人症例において、15mg投与群で「急性リンパ性白血病」「直腸腺癌」が報告されています。また、承認用量外の30mg投与群において「ホジキン病」「子宮頸部癌第0期」の報告がありました。これら悪性腫瘍の転帰が死亡に至った症例はありませんでした。

	関節リウマチ*1			乾癬性関節炎*1		X線基準を満たさない 体軸性 脊椎関節炎*1	強直性 脊椎炎*1	巨細胞性 動脈炎 (52週時)*2
	【参考データ】			【参考データ】				
	7.5mg 投与群 (n=121) n (%)	15mg 投与群 (n=126) n (%)	30mg 投与群 (n=124) n (%)	15mg 投与群 (n=23) n (%)	30mg 投与群 (n=26) n (%)	15mg 投与群 (n=10) n (%)	15mg 投与群 (n=24) n (%)	15mg+ 26週間CS漸減 投与群 (n=10) n (%)
悪性腫瘍	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0	0	0

以下に、悪性腫瘍の一覧を示します。

	副作用名	性	年齢	適応症	本剤投与量	本剤投与開始からの期間(日)	MTX投与量(/週)	転帰
1	直腸腺癌	男	67	関節リウマチ	15mg	379	—	未回復
2	急性リンパ性白血病	女	42		15mg	133	8mg	未回復
3	ホジキン病	男	65		30mg	328	8mg	未回復
4	子宮頸部癌第0期	女	24		30mg	260	—	回復

*1 当該適応を対象とした臨床試験の長期併合解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

*2 当該適応を対象とした臨床試験1試験の解析における、日本人症例での因果関係を否定できない副作用

本剤の用法及び用量は「(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。」となっており、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、強直性脊椎炎及び巨細胞性動脈炎では、30mg/日は適応外の用量です。本剤の投与に際しては、用法及び用量の範囲で使用してください。

注意すべき副作用とその対策

臨床試験での、曝露量で調整した悪性腫瘍の発現状況(2021年8月15日時点)

(臨床試験(非盲検第II及びIII相試験を含む)の併合解析の有害事象として)

件(件/100人年) (95% CI)	全体			日本		
	【参考データ】			【参考データ】		
	7.5mg投与群 (n=283) 総曝露期間 533.2人年	15mg投与群 (n=6,948) 総曝露期間 16,034.2人年	30mg投与群 (n=4,960) 総曝露期間 9,658.7人年	7.5mg投与群 (n=124) 総曝露期間 454.3人年	15mg投与群 (n=417) 総曝露期間 1,075.1人年	30mg投与群 (n=405) 総曝露期間 896.2人年
悪性腫瘍	2(0.4) (0.0, 1.4)	169(1.1) (0.9, 1.2)	159(1.6) (1.4, 1.9)	1(0.2) (0.0, 1.2)	11(1.0) (0.5, 1.8)	7(0.8) (0.3, 1.6)
NMSC*	0	64(0.4) (0.3, 0.5)	82(0.8) (0.7, 1.1)	0	1(<0.1) (0.0, 0.5)	0
NMSCを除く 悪性腫瘍	2(0.4) (0.0, 1.4)	105(0.7) (0.5, 0.8)	77(0.8) (0.6, 1.0)	1(0.2) (0.0, 1.2)	10(0.9) (0.4, 1.7)	7(0.8) (0.3, 1.6)

* 非黒色腫皮膚癌

以下に、医師より因果関係なしと報告された事象を含む、日本人症例で発現した悪性腫瘍の一覧を示します。

	有害事象	性	年齢	適応症	本剤投与量	本剤投与開始からの期間(日)	MTX投与量(週)	転帰	医師の因果関係
1	前立腺癌	男	69	関節リウマチ	7.5mg	406	—	未回復	なし
2	急性リンパ性白血病	女	42		15mg	133	8mg	未回復	あり
3	直腸腺癌	男	67		15mg	379	—	未回復	あり
4	肺扁平上皮癌	女	71		15mg	1,050	14mg	死亡	あり
5	乳癌	女	49		15mg	966	—	未回復	あり
6	脂腺癌*	男	71		15mg	1,056	—	未回復	あり
7	浸潤性乳管癌	女	68		15mg	1,375	8mg	未回復	あり
8	悪性黒色腫	女	80		15mg	1,183	—	未回復	なし
9	ホジキン病	男	65		30mg	328	8mg	未回復	あり
10	結腸腺癌	男	71		30mg	136	—	未回復	なし
11	子宮頸部癌第0期	女	24		30mg	260	—	回復	あり
12	胃癌	男	67		30mg	933	—	回復	あり
13	卵巣癌 子宮内膜癌	女	54	乾癬性関節炎	30mg	113 122	—	未回復 不明	なし なし
14	乳癌 結腸癌	女	48	アトピー性皮膚炎	15mg	407 437	—	未回復 未回復	あり あり
15	膀胱癌	男	56		15mg	571	—	未回復	なし
16	直腸癌	男	38	潰瘍性大腸炎	15mg	793	—	回復	なし
17	結腸腺癌	男	31		30mg	79	—	未回復	なし

* NMSC症例

※1 6mg 1日2回投与群を含む

※2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

心血管系事象*

■ 対処方法

本剤との因果関係は明らかではありませんが、心筋梗塞、脳卒中等の心血管系事象が報告されています。心血管系事象の発現あるいは徴候がみられた場合には、速やかに適切な処置を行ってください。

本剤の投与により、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増加等の脂質検査値異常が現れることがあります。定期的な検査を行い、心血管系事象の発現には十分に注意してください。

■ 発現機序ならびに発現状況

免疫性炎症性疾患患者は、慢性的な炎症状態により心血管系事象のリスクの上昇が認められています^{1), 2), 3), 4)}。脂質上昇と心血管系事象の発現との関連性は不明ですが、本剤の臨床試験では本剤投与患者に総コレステロール、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増加が認められています。本剤投与2～4週で検査値の上昇が認められますが、より長期の投与で検査値は安定していました。その際にLDL/HDL比に変化はみられませんでした。これらの脂質上昇が心血管系事象の発現等に影響を及ぼすか明らかになっていません。また、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他のJAK阻害剤であるトファシニブの海外臨床試験**の結果、主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events: MACE)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1.33(0.91, 1.94)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ます。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ます。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で心血管系事象の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で0.5例/100人年、本剤7.5mg投与群^{*2}で0.4例/100人年でした。その内、日本人症例で発現した因果関係を否定できない心血管系事象は、本剤7.5mg投与群で1例の一過性脳虚血発作が報告されました。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で心血管系事象の発現率は、本剤15mg投与群で0.3例/100人年でした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として心血管系事象の報告はありませんでした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で心血管系事象の発現率は、本剤15mg投与群で0.4例/100人年でした。その内、日本人症例で発現した因果関係を否定できない心血管系事象は、本剤15mg投与群で1例の脳梗塞が報告されました。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で心血管系事象の発現は認められませんでした。その内、日本人症例15mg投与群で、有害事象として心血管系事象の報告はありませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で心血管系事象の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で0例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で2.1例/100人年でした。その内、日本人症例本剤15mg+26週間CS漸減投与群で、有害事象として心血管系事象の報告はありませんでした。

1) Zegkos T, et al.: Ther Adv Musculoskelet Dis. 8, 3: 86-101 (2016).

2) Agca R, et al.: Ann Rheum Dis. 76, 1: 17-28 (2017).

3) England BR, et al.: BMJ. 361: k1036 (2018).

4) Castañeda S, et al.: Best Pract Res Clin Rheumatol. 30, 5: 851-869 (2016).

* 心血管系事象の定義における抽出条件で抽出された事象のうち、社外のCardiovascular Adjudication Committeeにより定められた要領に従いMACE (Major Adverse Cardiovascular Events)と判定された事象

【心血管系事象の定義】

- ・死亡又は死亡に至るとされた事象、及び、以下のSMQで抽出された事象
- 中枢神経系出血および脳血管性疾患 (狭域)
- 虚血性心疾患 (狭域)
- 心不全 (狭域)
- トルサードポアント/QT延長 (広域)
- 頻脈性不整脈 (上室性および心室性頻脈性不整脈を含む) (狭域)
- 塞栓および血栓

** 1つ以上の心血管リスク因子を有する50歳以上のMTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、MTX併用下で実施された海外市販後安全性試験です。

注意すべき副作用とその対策

動脈血栓塞栓症(巨細胞性動脈炎)注)

注)巨細胞性動脈炎以外の適応疾患も動脈血栓塞栓症の発現に注意してください。

■ 対処方法

本剤の適応疾患において、動脈血栓塞栓症のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症(脂質異常症)等)を有する患者では注意してください。特に巨細胞性動脈炎患者において注意深く観察してください。動脈血栓塞栓症が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに適切な処置を行ってください。また、突然の胸の痛み、冷感、皮膚の色の変化、しびれや麻痺、または手足の脱力感などの動脈血栓塞栓症が疑われる兆候や症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者にご指導ください。

■ 発現機序ならびに発現状況

全身性の炎症疾患では、血栓塞栓症のリスクが上昇することが示唆されています^{1), 2)}。

巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、本剤15mg投与群のみで外国人症例2例の重篤な動脈血栓塞栓症が認められました。当該2症例ともに動脈血栓塞栓症の複数のリスク因子(喫煙、既往症等)を有しており、本剤との十分な因果関係が示されていません。しかしながら、動脈血栓塞栓症のリスク(喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症(脂質異常症)等)を有する患者において注意が必要であることから、重要な潜在的リスクとして設定しました。

関節リウマチ患者を対象とした第II/III相臨床試験の本剤15mg投与群(2,883例)のうち、基礎疾患による凝固亢進状態及び経口避妊薬の使用により動脈血栓塞栓症の発現リスクが高い可能性がある外国人症例1例(<0.1%)で重篤な動脈血栓塞栓症の発現が認められました。

乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎患者を対象とした臨床試験の本剤15mg投与群において、動脈血栓塞栓症の発現は認められませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした二重盲検比較1試験の解析で発現した動脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で1.0%(2/209例)、プラセボ+52週間CS漸減投与群で0%(0/112例)でした。同解析における動脈血栓塞栓症の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で1.1例/100人年、プラセボ+52週間CS(副腎皮質ステロイド)漸減投与群で0例/100人年でした。

参考データ

アトピー性皮膚炎を対象とした第III相臨床試験において全体集団の併合解析では、本剤投与群で動脈血栓塞栓症の発現は認められませんでした。

潰瘍性大腸炎を対象とした維持療法試験及び長期継続投与試験の本剤投与例(742例)*のうち、30mg投与例の外国人症例で非重篤な動脈血栓塞栓症が1例認められました。

クローン病を対象とした維持療法試験及び長期継続投与試験の本剤投与例(715例)*のうち、30mg投与例の外国人症例で非重篤な動脈血栓塞栓症が1例認められました。

重篤な動脈血栓塞栓症を発現した巨細胞性動脈炎患者2例(外国人症例)の概要を以下に示します。

症例1:70歳代女性の初発の巨細胞性動脈炎患者(末梢血管疾患、高血圧、及び甲状腺機能低下症等の既往あり、現喫煙者(1日6本を50年間)、飲酒者)。ベースラインの42日前にプレドニゾロン60mg1日1回の投与を開始し、ベースラインの27日前に50mg、ベースライン時に30mgに漸減されていました。本剤投与33日目に、前日夜間から発現した重度の右足痛のため入院し(下肢痛は血栓性事象の約2週間前に発現)、同日のCTスキャンにて右膝窩動脈の塞栓症及び偶発的に非重篤性の両側肺塞栓が認められ、ヘパリン及び鎮痛薬による加療が開始されました。同日、右膝窩動脈塞栓摘出術が施行され、循環は回復しましたが、引き続き灌流不良が認められ、右膝窩動脈塞栓摘出術施行3日後に、腓骨部血腫除去及び腓骨動脈の膝窩動脈バルーン血管形成術が施行され、右足の循環が回復しました。医師により本剤との因果関係は否定されましたが、治験薬の投与は中止されました。

症例2:70歳代女性の初発の巨細胞性動脈炎患者(肥満(BMI 30kg/m²以上)、高血圧、及び高コレステロール血症等の既往あり、現喫煙者(1日15本、55年間)、飲酒者)。ベースラインの40日前にメチルプレドニゾロン1gの静脈内投与を開始、ベースラインの37、23及び14日前にそれぞれプレドニゾロン75mg、60mg及び40mgの投与を継続し、ベースライン時のCS用量は40mgでした。本剤投与18日目に虚血性間欠性胸痛の徴候及び症状を呈して入院し、同日のCT冠動脈造影及び経食道エコーの結果、上行大動脈に血栓が認められました。翌日上行胸部大動脈弓置換術及び修復術が施行され、器質化血栓の疑いを伴う腫瘤が認められました。医師により本剤との因果関係は否定されず、本事象により治験薬の投与は中止されました。

*導入療法期45mg投与後に維持療法期30mg又は15mg投与した症例、及び導入療法期で45mgを投与後に中止した症例を含む

1) Michailidou D, et al. Risk of venous and arterial thromboembolism in patients with giant cell arteritis and/or polymyalgia rheumatica: A Veterans Health Administration population-based study in the United States. J Intern Med. 2022; 291(5): 665-75

2) Kai Zhu, et al. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. Heliyon. 2024 May 1; 10(12): e30615.

横紋筋融解症、ミオパチー

■ 対処方法

本剤投与中に、血中クレアチンホスホキナーゼ(CPK)値の増加が現れることがあるので、注意してください。なお、臨床試験では、平均CPK値の増加は投与後4週間で認められ、それ以降のCPK値は変動しませんでした。手足や全身の筋肉痛、しびれ、尿の色が赤褐色になるなど、横紋筋融解症、ミオパチーが疑われる症状の発現に注意してください。

■ 発現機序ならびに発現状況

本剤投与症例において、他のJAK阻害剤と同様に、CPK値の増加が認められています。なお、JAK阻害剤によるCPK値の増加は筋障害とは関係なく生じることが報告されています¹⁾。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で横紋筋融解症、ミオパチーの発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で0.1例/100人年未満、本剤7.5mg投与群^{*2}で0.0例/100人年でした。

日本人症例15mg投与群^{*1}及び7.5mg投与群^{*2}で、有害事象として横紋筋融解症、ミオパチーの報告はありませんでした。なお、日本人症例で発現した因果関係を否定できないCPK値増加は、本剤15mg投与群で7.9%(10/126例)、本剤7.5mg投与群で2.5%(3/121例)でした。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で横紋筋融解症、ミオパチーの発現は認められませんでした。なお、日本人症例で発現した因果関係を否定できないCPK値増加は、本剤15mg投与群で8.7%(2/23例)でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で横紋筋融解症、ミオパチーの発現は認められませんでした。なお、日本人症例15mg投与群で、有害事象としてCPK値増加の報告はありませんでした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で横紋筋融解症、ミオパチーの発現は認められませんでした。なお、日本人症例で発現した因果関係を否定できないCPK値増加は、本剤15mg投与群で12.5%(3/24例)でした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で横紋筋融解症、ミオパチーの発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で2.3例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で2.1例/100人年でした。

日本人症例本剤15mg+26週間CS漸減投与群で、有害事象として横紋筋融解症、ミオパチーの報告はありませんでした。なお、日本人症例本剤15mg+26週間CS漸減投与群で、因果関係を否定できないCPK値増加の報告はありませんでした。

1) Nash P, et al.: Ann Rheum Dis. 80, 1: 71-87 (2021).

*1 6mg 1日2回投与群を含む

*2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量

(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。

注意すべき副作用とその対策

腎機能障害

■ 対処方法

本剤投与中に、血中クレアチニン値の増加が現れることがあるので、注意してください。
臨床症状としてむくみ、倦怠感、食欲不振、皮膚そう痒等の症状がみられた場合には、医師に連絡するよう患者にご指導ください。

■ 発現機序ならびに発現状況

臨床試験ではプラセボ投与群と比較して、本剤投与群での血清クレアチニン値の平均増加量の増加傾向が認められました。なお、JAK阻害剤による血清クレアチニン値の軽度増加は腎機能障害とは関係なく生じることが報告されています¹⁾。

関節リウマチ患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で腎機能障害の発現率は、本剤15mg投与群^{*1}で0.4例/100人年、本剤7.5mg投与群^{*2}で0.4例/100人年でした。なお、日本人症例で発現した因果関係を否定できない腎機能障害は、本剤7.5mg投与群で1例の非重篤な腎機能障害が報告されました。

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験における長期併合解析で腎機能障害の発現率は、本剤15mg投与群で0.2例/100人年でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外の第Ⅲ相長期臨床試験における解析で腎機能障害の発現は認められませんでした。

強直性脊椎炎患者を対象とした国内外の第Ⅱ及びⅢ相臨床試験における長期併合解析で腎機能障害の発現は認められませんでした。

巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験における解析(52週時)で腎機能障害の発現率は、本剤15mg+26週間CS漸減投与群で2.3例/100人年、プラセボ+52週間CS漸減投与群で3.2例/100人年でした。なお、日本人症例本剤15mg+26週間CS漸減投与群で、因果関係を否定できない腎機能障害の報告はありませんでした。

1) Nash P, et al.: Ann Rheum Dis. 80, 1: 71-87(2021).

*1 6mg 1日2回投与群を含む

*2 3mg 1日2回投与群を含む

リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

骨折

■ 対処方法

痛みがあらわれた場合には、ただちに医療機関を受診するよう患者に指導してください。

■ 発現機序ならびに発現状況

臨床試験の併合解析結果*において、本剤30mg投与群では本剤15mg投与群と比較して、骨折の発現率が高かったです。しかしながら、臨床試験で報告された骨折のほとんどが、交通事故、転倒、激しい運動などの別の要因を有している患者が含まれていることから、重要な潜在的リスクとして設定しました。

2024年8月15日時点の累積データを基とした本剤の30mg及び15mg試験解析対象集団**における骨折イベントの曝露量で調整した発現率は、本剤30mg投与群(4,077例)で2.19例/100人年、本剤15mg投与群(4,248例)で1.72例/100人年でした。本剤30mg投与を受けた被験者は、本剤15mg投与を受けた被験者と比較して、骨折イベントを発現する可能性が1.3倍高かったです(ハザード比:1.30、95%信頼区間1.09, 1.55、有意水準:0.004)。本剤の全試験併合解析集団***における各適応症の骨折イベントの曝露量で調整した発現率は以下のとおりです。

関節リウマチ患者における骨折イベントの曝露量で調整した発現率は、本剤15mg投与群で2.46例/100人年でした。

乾癬性関節炎患者における骨折イベントの曝露量で調整した発現率は、本剤15mg投与群で1.96例/100人年でした。

強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における骨折イベントの曝露量で調整した発現率は、本剤15mg投与群で1.71例/100人年でした。

巨細胞性動脈炎患者における骨折イベントの曝露量で調整した発現率は、本剤15mg投与群で2.25例/100人年でした。

* レスキューによる試験打ち切りまでの期間の併合解析結果

** 本剤30mg及び15mg試験解析対象集団は、全試験解析対象集団の部分集団であり、本剤30mg及び15mgの両用量を並行して被験者に投与した全ての試験を含めました。

*** 全試験併合解析集団には、本剤30mg及び/又は15mgを長期投与したすべての非盲検試験及び非盲検継続投与試験を含めました。

巨細胞性動脈炎患者における有害事象の発現状況

巨細胞性動脈炎の臨床試験の安全性解析対象集団における有害事象の発現状況(52週時)について、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及び強直性脊椎炎の本剤投与例と比較した一覧を以下に示します。

巨細胞性動脈炎患者では、本剤15mg+26週間CS漸減投与群及びプラセボ群の両群において、既承認効能・効果の患者と比較し、一般的に有害事象の発現率が高い傾向を示しました。この結果は、巨細胞性動脈炎及び本剤既承認の各リウマチ性疾患間の病態の相違、巨細胞性動脈炎患者で年齢が高かったこと、また高用量のコルチコステロイドが投与されていたことなどが影響した可能性があります。

対象疾患 併合データ	巨細胞性動脈炎 ^{a)}		X線基準を 満たさない 体軸性脊椎関節炎 ^{b, c)}	強直性脊椎炎 2試験併合 ^{b, d)}	乾癬性関節炎 2試験併合 ^{b, e)}	関節リウマチ 9試験併合 ^{b, f)}
	本剤15mg+ 26週間CS漸減 投与群	プラセボ群	本剤15mg 投与例 ^{g)}	本剤15mg 投与例 ^{g)}	本剤15mg 投与例 ^{g)}	本剤15mg 投与例 ^{g)}
投与例数	209	112	286	596	907	2,883
総曝露期間 (人年)	178.1	94.3	273.5	506.4	1,247.2	3,421.6
全有害事象	202(96.7) 783.0	106(94.6) 603.4	178(62.2) 141.8	333(55.9) 136.0	728(80.3) 177.2	2,260(78.4) 172.1
死亡	2(1.0) 1.1	2(1.8) 2.1	0	1(0.2) 0.2	1(0.1) 0.1	16(0.6) 0.5
重篤な有害事象	48(23.0) 29.4	24(21.4) 27.6	19(6.6) 7.2	34(5.7) 7.0	86(9.5) 7.2	334(11.6) 10.3
投与中止に 至った有害事象	36(17.2) 20.7	29(25.9) 31.9	12(4.2) 4.4	15(2.5) 3.0	63(6.9) 5.1	211(7.3) 6.2

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

- a) 各患者における曝露期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日の29日後又は第2期の投与開始日のいずれか早い日までとされ、イベントの観察期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日の30日後又は第2期の投与開始日のいずれか早い日までとされた。イベントが発現した患者は初回のイベント発現日で打ち切りとされた
- b) 各患者における曝露期間は、本剤の初回投与日から最終投与日までとされ、イベントの観察期間は、本剤の初回投与日から最終投与日の30日後までとされた。イベントが発現した治験参加者は初回のイベント発現日で打ち切りとされた
- c) M19-944試験 Study 2
- d) M16-098試験及びM19-944試験 Study 1
- e) M15-572試験及びM15-554試験
- f) M13-537試験、M13-538試験、M13-550試験、M13-542試験、M13-545試験、M13-549試験、M14-465試験、M14-663試験及びM15-555試験
- g) プラセボからの切替え例を含む

リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき副作用とその対策

巨細胞性動脈炎患者における
有害事象の発現状況

副作用一覧

副作用一覧

臨床試験における副作用一覧（国際共同試験）

関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相国際共同試験、乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験、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相国際共同試験、強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相国際共同試験の長期試験の併合解析及び巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験の52週時点の解析における副作用の一覧を以下に示します。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
全副作用	1,244 (43.1)	400 (44.1)	61 (21.3)	158 (26.5)	110 (52.6)
血液およびリンパ系障害	173 (6.0)	46 (5.1)	7 (2.4)	24 (4.0)	6 (2.9)
貧血	40 (1.4)	10 (1.1)	0	4 (0.7)	4 (1.9)
大球性貧血	0	2 (0.2)	0	0	0
巨赤芽球性貧血	1 (<0.1)	0	0	0	0
失血性貧血	0	1 (0.1)	0	0	0
赤血球減少症	1 (<0.1)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (<0.1)	0	0	0	0
白血球増加症	8 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0
白血球減少症	49 (1.7)	16 (1.8)	2 (0.7)	11 (1.8)	0
リンパ節炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
リンパ節症	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0
リンパ球増加症	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	40 (1.4)	10 (1.1)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
大赤血球症	3 (0.1)	0	0	0	1 (0.5)
小球性貧血	1 (<0.1)	0	0	0	0
好中球減少症	62 (2.2)	13 (1.4)	5 (1.7)	14 (2.3)	0
好中球増加症	6 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
正色素性正球性貧血	3 (0.1)	0	0	0	0
脾嚢胞	1 (<0.1)	0	0	0	0
血小板減少症	10 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
血小板増加症	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
心臓障害	17 (0.6)	3 (0.3)	4 (1.4)	0	4 (1.9)
急性冠動脈症候群	1 (<0.1)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (<0.1)	0	0	0	0
心房細動	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
完全房室ブロック	0	0	1 (0.3)	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.3)	0	0
右脚ブロック	1 (<0.1)	0	0	0	0
心不全	3 (0.1)	0	0	0	1 (0.5)
うっ血性心不全	1 (<0.1)	0	0	0	0
心肺停止	0	1 (0.1)	0	0	0

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 〈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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
心筋梗塞	2 (<0.1)	0	0	0	0
動悸	4 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
洞性徐脈	1 (<0.1)	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (<0.1)	0	0	0	0
頻脈	1 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	0
心室細動	0	1 (0.1)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.1)	0	0	0
陰嚢水腫	0	1 (0.1)	0	0	0
耳および迷路障害	15 (0.5)	3 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.5)
耳の障害	1 (<0.1)	0	0	0	0
耳痛	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
中耳滲出液	1 (<0.1)	0	0	0	0
中耳の炎症	1 (<0.1)	0	0	0	0
耳鳴	2 (<0.1)	0	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (<0.1)	0	0	0	0
回転性めまい	8 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
内分泌障害	2 (<0.1)	2 (0.2)	1 (0.3)	0	0
アンドロゲン欠乏症	0	1 (0.1)	0	0	0
甲状腺腫	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	0
眼障害	20 (0.7)	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	4 (1.9)
眼瞼炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)
アレルギー性眼瞼炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
白内障	1 (<0.1)	0	0	0	0
霰粒腫	2 (<0.1)	0	0	0	0
結膜出血	1 (<0.1)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
角膜浮腫	0	0	0	0	1 (0.5)
ドライアイ	2 (<0.1)	0	0	0	0
眼痛	0	1 (0.1)	0	0	0
眼そう痒症	1 (<0.1)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (<0.1)	0	0	0	0
角膜炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	1 (0.5)
瞼板腺炎	0	1 (0.1)	0	0	0
羞明	1 (<0.1)	0	0	0	0
老視	1 (<0.1)	0	0	0	0
強膜炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
霧視	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0
視力障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	164 (5.7)	58 (6.4)	8 (2.8)	22 (3.7)	18 (8.6)
腹部不快感	3 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
腹部膨満	2 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)
腹痛	11 (0.4)	7 (0.8)	0	2 (0.3)	1 (0.5)
下腹部痛	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
上腹部痛	15 (0.5)	5 (0.6)	0	3 (0.5)	3 (1.4)
腹部圧痛	1 (<0.1)	0	0	0	0
空気嚥下	1 (<0.1)	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	1 (0.5)
口角口唇炎	0	1 (0.1)	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.5)	1 (0.5)
口唇炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
慢性胃炎	2 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
大腸炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
便秘	13 (0.5)	4 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (1.0)
齲歯	3 (0.1)	0	0	0	0
下痢	26 (0.9)	13 (1.4)	1 (0.3)	4 (0.7)	6 (2.9)
憩室	0	1 (0.1)	0	0	0
口内乾燥	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
十二指腸潰瘍	2 (<0.1)	0	0	0	0
十二指腸炎	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
十二指腸胃逆流	1 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
消化不良	12 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (1.0)
小腸炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
心窩部不快感	2 (<0.1)	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.1)	0	0	0
おくび	1 (<0.1)	0	0	0	0
変色便	0	1 (0.1)	0	0	0
鼓腸	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
食中毒	0	1 (0.1)	0	0	0
胃潰瘍	4 (0.1)	0	0	0	0
胃炎	13 (0.5)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
びらん性胃炎	1 (<0.1)	3 (0.3)	0	0	0
胃十二指腸出血	0	1 (0.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	7 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)
歯肉痛	1 (<0.1)	0	0	0	0
歯肉潰瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
舌炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
舌痛	1 (<0.1)	0	0	0	0

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 (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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
血便排泄	0	1 (0.1)	0	0	0
痔核	0	1 (0.1)	0	0	0
崩壊ヘルニア	1 (<0.1)	0	0	0	0
腸管穿孔	1 (<0.1)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (<0.1)	0	0	0	0
大腸ポリープ	1 (<0.1)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
粘液便	1 (<0.1)	0	0	0	0
悪心	42 (1.5)	10 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.5)	4 (1.9)
嚥下痛	2 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	0
食道潰瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
食道炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腭脂肪変性	1 (<0.1)	0	0	0	0
腭炎	0	1 (0.1)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	1 (0.3)	0	0
消化性潰瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
歯周病	1 (<0.1)	0	0	0	0
歯周の炎症	0	1 (0.1)	0	0	0
レッチング	0	1 (0.1)	0	0	0
口内炎	9 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
舌潰瘍	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
歯の障害	0	1 (0.1)	0	0	0
歯痛	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
嘔吐	12 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	81 (2.8)	18 (2.0)	2 (0.7)	9 (1.5)	13 (6.2)
無力症	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.5)	0
胸部不快感	1 (<0.1)	0	0	0	0
胸痛	6 (0.2)	1 (0.1)	0	0	3 (1.4)
悪寒	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
泣き	1 (<0.1)	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	1 (0.5)
薬物不耐性	1 (<0.1)	0	0	0	0
疲労	17 (0.6)	5 (0.6)	0	1 (0.2)	2 (1.0)
異常感	1 (<0.1)	0	0	0	0
炎症	1 (<0.1)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	16 (0.6)	0	0	2 (0.3)	0
注射部位紅斑	1 (<0.1)	0	0	0	0
注射部位血腫	1 (<0.1)	0	0	0	0
注射部位疼痛	2 (<0.1)	0	0	0	0
注射部位反応	1 (<0.1)	0	0	0	0
腫脹	1 (<0.1)	0	0	0	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
倦怠感	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0
末梢性浮腫	5 (0.2)	2 (0.2)	0	0	4 (1.9)
末梢腫脹	4 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.1)	0	0	0
発熱	19 (0.7)	4 (0.4)	0	2 (0.3)	2 (1.0)
口渇	1 (<0.1)	0	0	0	0
評価不能の事象	0	0	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	18 (0.6)	14 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
胆嚢炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
慢性胆嚢炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
胆石症	1 (<0.1)	0	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (<0.1)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (<0.1)	8 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
脂肪肝	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肝炎	0	1 (0.1)	0	0	0
中毒性肝炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
肝脾腫大	1 (<0.1)	0	0	0	0
肝毒性	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	4 (0.1)	0	0	0	0
肝障害	1 (<0.1)	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
脂肪性肝炎	0	1 (0.1)	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	0	0	0	2 (1.0)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.5)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (0.5)
免疫不全症	1 (<0.1)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (<0.1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	717 (24.9)	262 (28.9)	29 (10.1)	82 (13.8)	57 (27.3)
腹壁膿瘍	0	1 (0.1)	0	0	0
膿瘍	0	1 (0.1)	0	0	0
四肢膿瘍	4 (0.1)	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	3 (0.1)	0	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1 (<0.1)	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	10 (0.3)	2 (0.2)	0	0	1 (0.5)
アデノウイルス結膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)
歯槽骨炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
細菌性関節炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
無症候性細菌尿	2 (<0.1)	0	0	0	0
異型肺炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
細菌感染	0	1 (0.1)	0	0	0

QD:1日1回

BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量

〈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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
細菌性陰症	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0
細菌尿	1 (<0.1)	0	0	0	0
パルトリン腺炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
β溶血性レンサ球菌感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
体部白癬	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
細気管支炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (1.0)
気管支炎	81 (2.8)	29 (3.2)	0	6 (1.0)	0
細菌性気管支炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (<0.1)	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
カンジダ感染	2 (<0.1)	0	0	0	0
蜂巣炎	18 (0.6)	5 (0.6)	0	1 (0.2)	0
慢性副鼻腔炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
コクシジオイデス症	0	1 (0.1)	0	0	0
結膜炎	4 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	1 (0.1)	0	0	0
無症候性COVID-19	0	0	0	1 (0.2)	0
COVID-19	0	0	2 (0.7)	3 (0.5)	2 (1.0)
COVID-19肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
膀胱炎	18 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.3)	3 (0.5)	6 (2.9)
大腸菌性膀胱炎	0	1 (0.1)	0	0	0
涙嚢炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
毛嚢虫症	0	1 (0.1)	0	0	0
皮膚糸状菌症	3 (0.1)	0	0	0	1 (0.5)
爪の皮膚糸状菌症	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (0.5)
憩室炎	3 (0.1)	0	0	0	0
耳感染	4 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.3)	0	0
感染性腸炎	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
細菌性腸炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
エンテロウイルス感染	2 (<0.1)	0	0	0	0
丹毒	3 (0.1)	2 (0.2)	0	0	1 (0.5)
大腸菌感染	0	0	1 (0.3)	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
眼感染	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
熱性感染症	0	0	0	1 (0.2)	0
女性生殖器結核	1 (<0.1)	0	0	0	0
毛包炎	7 (0.2)	11 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
真菌感染	4 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
真菌性咽頭炎	1 (<0.1)	0	0	0	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
皮膚真菌感染	0	3 (0.3)	0	2 (0.3)	0
せつ	3 (0.1)	3 (0.3)	0	0	0
胃腸炎	21 (0.7)	8 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.5)	0
ウイルス性胃腸炎	7 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
消化器カンジダ症	1 (<0.1)	0	0	0	0
消化管感染	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0
陰部ヘルペス	1 (<0.1)	3 (0.3)	0	0	0
陰部単純ヘルペス	2 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)
泌尿生殖器感染	0	0	0	0	1 (0.5)
歯肉膿瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
歯肉炎	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腭径部膿瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
H1N1インフルエンザ	0	1 (0.1)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0
B型肝炎再活性化	0	1 (0.1)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
単純ヘルペス	15 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	1 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0
帯状疱疹	96 (3.3)	36 (4.0)	5 (1.7)	14 (2.3)	6 (2.9)
播種性帯状疱疹	2 (<0.1)	0	0	0	0
耳帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.5)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (0.2)	0
麦粒腫	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
膿痂疹	2 (<0.1)	0	0	0	0
術後創感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	1 (0.2)	0
感染性嚢腫	2 (<0.1)	0	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
大腸感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
インフルエンザ	34 (1.2)	17 (1.9)	0	3 (0.5)	2 (1.0)
注射部位感染	0	1 (0.1)	0	0	0
椎間板炎	0	0	0	0	1 (0.5)
腎感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
フレブシエラ感染	0	1 (0.1)	0	0	0
喉頭炎	4 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0
潜伏結核	30 (1.0)	5 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	0
限局性感染	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
下気道感染	8 (0.3)	4 (0.4)	0	0	1 (0.5)
乳腺炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
リステリア菌性髄膜炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
ムンプス	0	1 (0.1)	0	0	0

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 (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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
爪感染	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
鼻膿瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
上咽頭炎	96 (3.3)	24 (2.6)	8 (2.8)	12 (2.0)	4 (1.9)
食道カンジダ症	5 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
爪真菌症	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
眼部単純ヘルペス	2 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
眼帯状疱疹	4 (0.1)	0	0	0	2 (1.0)
口腔カンジダ症	4 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.4)
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	35 (1.2)	13 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.2)	7 (3.3)
外耳炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
中耳炎	5 (0.2)	0	0	0	0
急性中耳炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
慢性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.5)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
爪囲炎	3 (0.1)	2 (0.2)	0	0	2 (1.0)
歯周炎	3 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
結核性腹膜炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
咽頭炎	26 (0.9)	9 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
細菌性咽頭炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	4 (0.1)	3 (0.3)	0	0	0
咽頭扁桃炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)
肺炎	50 (1.7)	8 (0.9)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
細菌性肺炎	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.1)	0	0	0
シュードモナス感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
シュードモナス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)
肺結核	1 (<0.1)	0	0	0	0
歯髄炎	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	3 (0.1)	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
膿皮症	1 (<0.1)	0	0	0	0
膿尿	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (<0.1)	0	0	0	0
気道感染	21 (0.7)	14 (1.5)	1 (0.3)	4 (0.7)	0
ウイルス性気道感染	6 (0.2)	2 (0.2)	0	0	1 (0.5)
鼻炎	9 (0.3)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	2 (1.0)
陰嚢膿瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
敗血症	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (<0.1)	0	0	0	0
副鼻腔炎	39 (1.4)	16 (1.8)	1 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.5)
皮膚細菌感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
皮膚感染	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.1)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.1)	0	0	0
縫合糸膿瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	5 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
股部白癬	1 (<0.1)	0	0	0	0
白癬感染	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
足部白癬	4 (0.1)	3 (0.3)	0	0	0
癬風	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
扁桃炎	8 (0.3)	5 (0.6)	0	2 (0.3)	0
細菌性扁桃炎	0	3 (0.3)	0	0	0
レンサ球菌性扁桃炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
歯膿瘍	9 (0.3)	4 (0.4)	0	0	1 (0.5)
歯感染	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
気管炎	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
気管気管支炎	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	1 (0.5)
上気道感染	118 (4.1)	65 (7.2)	2 (0.7)	15 (2.5)	7 (3.3)
細菌性上気道感染	1 (<0.1)	0	0	0	0
尿路感染	101 (3.5)	36 (4.0)	5 (1.7)	2 (0.3)	9 (4.3)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1)	0	0	0
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.1)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (<0.1)	0	0	0	0
膣感染	3 (0.1)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
ウイルス性筋炎	0	1 (0.1)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.1)	0	0	0
ウイルス性気管炎	0	1 (0.1)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	9 (0.3)	4 (0.4)	0	0	1 (0.5)
外陰部炎	0	1 (0.1)	0	0	0
外陰部膿瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
外陰部腔カンジダ症	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
外陰腔真菌感染	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
外陰腔炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	12 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)
麻酔による気道合併症	1 (<0.1)	0	0	0	0
挫傷	5 (0.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
転倒	1 (<0.1)	0	0	0	0

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 (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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
腓骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0
靭帯捻挫	1 (<0.1)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.1)	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (0.5)
サンバーン	1 (<0.1)	0	0	0	0
熱傷	1 (<0.1)	0	0	0	0
歯牙破折	1 (<0.1)	0	0	0	0
各種物質毒性	1 (<0.1)	0	0	0	0
臨床検査	338 (11.7)	117 (12.9)	10 (3.5)	35 (5.9)	12 (5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	105 (3.6)	38 (4.2)	2 (0.7)	11 (1.8)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	81 (2.8)	28 (3.1)	3 (1.0)	10 (1.7)	1 (0.5)
アスペルギルス検査陽性	1 (<0.1)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
血中β-D-グルカン増加	2 (<0.1)	0	0	0	0
血中重碳酸塩減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	11 (0.4)	5 (0.6)	0	0	2 (1.0)
血中クレアチン増加	0	1 (0.1)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	111 (3.9)	57 (6.3)	0	14 (2.3)	5 (2.4)
血中クレアチニン増加	19 (0.7)	5 (0.6)	0	0	0
血中葉酸減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	1 (0.1)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (<0.1)	0	0	0	0
血中リン減少	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
血中カリウム増加	2 (<0.1)	0	0	0	0
血圧上昇	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (0.1)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	12 (0.4)	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
血中尿素増加	6 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
血中尿酸増加	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	1 (0.2)	0
体温上昇	0	1 (0.1)	0	0	0
癌胎児性抗原増加	1 (<0.1)	0	0	0	0
CD8リンパ球減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
尿中結晶陽性	1 (<0.1)	0	0	0	0
予備呼気量異常	1 (<0.1)	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (<0.1)	0	0	0	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
握力低下	1 (<0.1)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	1 (0.1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	13 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
ヘモグロビン増加	1 (<0.1)	0	0	0	0
肝酵素上昇	16 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
B型肝炎DNA測定陽性	1 (<0.1)	0	0	0	0
B型肝炎DNA増加	1 (<0.1)	0	0	0	0
B型肝炎ウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.5)
高比重リポ蛋白減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
未熟顆粒球数増加	0	1 (0.1)	0	0	0
脂質異常	1 (<0.1)	0	0	0	0
肝機能検査異常	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	19 (0.7)	4 (0.4)	0	0	0
低比重リポ蛋白減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	4 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
リンパ球数減少	6 (0.2)	5 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
リンパ球数増加	1 (<0.1)	0	0	0	0
平均赤血球容積増加	0	3 (0.3)	0	0	0
単球数減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
筋酵素上昇	0	1 (0.1)	0	0	0
結核菌群検査陽性	4 (0.1)	0	0	0	0
ナチュラルキラー細胞数減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
好中球数減少	11 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.3)	0	0
好中球数増加	1 (<0.1)	0	0	0	0
フィラデルフィア染色体陽性	1 (<0.1)	0	0	0	0
血小板数減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
血小板数増加	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
総蛋白増加	0	1 (0.1)	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (<0.1)	0	0	0	0
赤血球数減少	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
血沈亢進	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
Tリンパ球数減少	1 (<0.1)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	14 (0.5)	3 (0.3)	0	2 (0.3)	0
尿潜血陽性	0	0	0	1 (0.2)	0
尿中白血球エステラーゼ	1 (<0.1)	0	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (<0.1)	0	0	0	0
超低比重リポ蛋白増加	0	2 (0.2)	0	0	0
体重減少	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
体重増加	25 (0.9)	5 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.2)	0
白血球数減少	7 (0.2)	5 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
尿中白血球	1 (<0.1)	0	0	0	0

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 (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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
尿中白血球陽性	1 (<0.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	131 (4.5)	20 (2.2)	8 (2.8)	16 (2.7)	8 (3.8)
異常体重増加	3 (0.1)	0	0	0	0
食欲障害	1 (<0.1)	0	0	0	0
食欲減退	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	0
糖尿病	1 (<0.1)	0	0	0	2 (1.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (<0.1)	0	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (<0.1)	0	0	0	0
脂質異常症	25 (0.9)	4 (0.4)	1 (0.3)	0	2 (1.0)
体液貯留	2 (<0.1)	0	0	0	0
高コレステロール血症	29 (1.0)	3 (0.3)	2 (0.7)	6 (1.0)	1 (0.5)
高血糖	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
高カリウム血症	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
高脂血症	24 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	35 (1.2)	2 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
高尿酸血症	2 (<0.1)	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
低カルシウム血症	1 (<0.1)	0	0	0	0
低コレステロール血症	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
低血糖	0	1 (0.1)	0	0	0
低カリウム血症	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
低脂血症	1 (<0.1)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (<0.1)	0	0	0	0
低リン血症	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.5)
血液量減少症	1 (<0.1)	0	0	0	0
食欲亢進	2 (<0.1)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (0.2)	0
肥満	2 (<0.1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	47 (1.6)	22 (2.4)	3 (1.0)	6 (1.0)	5 (2.4)
強直性脊椎炎	0	0	0	1 (0.2)	0
関節痛	7 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
関節炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
関節障害	1 (<0.1)	0	0	0	0
軸性脊椎関節炎	0	0	2 (0.7)	0	0
背部痛	6 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
滑液包炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
線維筋痛	0	0	0	0	1 (0.5)
瘻孔	0	1 (0.1)	0	0	0
側腹部痛	0	1 (0.1)	0	0	0
出血性関節症	1 (<0.1)	0	0	0	0
関節滲出液	1 (<0.1)	0	0	0	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
関節硬直	0	1 (0.1)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.5)
筋痙縮	2 (<0.1)	3 (0.3)	0	0	0
筋力低下	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
筋骨格痛	1 (<0.1)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
筋肉痛	6 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
頸部痛	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
変形性関節症	1 (<0.1)	0	0	0	0
骨端症	0	1 (0.1)	0	0	0
骨粗鬆症	2 (<0.1)	0	0	0	0
四肢痛	2 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0
関節周囲炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
乾癬性関節症	0	7 (0.8)	0	0	0
急速進行性変形性関節症	0	1 (0.1)	0	0	0
関節リウマチ	13 (0.5)	0	0	0	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	1 (0.5)
脊椎痛	0	1 (0.1)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	22 (0.8)	8 (0.9)	0	2 (0.3)	1 (0.5)
急性リンパ性白血病	1 (<0.1)	0	0	0	0
胃腺癌	1 (<0.1)	0	0	0	0
結腸腺癌	1 (<0.1)	0	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (<0.1)	0	0	0	0
基底細胞癌	2 (<0.1)	0	0	0	0
腎臓の良性新生物	1 (<0.1)	0	0	0	0
膀胱癌	1 (<0.1)	0	0	0	0
結腸直腸腺腫	0	1 (0.1)	0	0	0
結腸癌	1 (<0.1)	0	0	0	0
浸潤性乳管癌	1 (<0.1)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	1 (0.1)	0	0	0
リンパ増殖性障害	0	0	0	1 (0.2)	0
表皮内悪性黒色腫	1 (<0.1)	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (<0.1)	0	0	0	0
非ホジキンリンパ腫	1 (<0.1)	0	0	0	0
膀胱癌第4期	1 (<0.1)	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (<0.1)	0	0	0	0
直腸腺癌	1 (<0.1)	0	0	0	0
直腸癌	0	1 (0.1)	0	0	0
腎癌第1期	1 (<0.1)	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	1 (0.1)	0	0	0

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 (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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
皮膚乳頭腫	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	1 (0.5)
外陰部扁平上皮癌	1 (<0.1)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	2 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	74 (2.6)	21 (2.3)	11 (3.8)	9 (1.5)	12 (5.7)
味覚消失	0	0	0	1 (0.2)	0
異痛症	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
健忘	1 (<0.1)	0	0	0	0
無嗅覚	1 (<0.1)	0	0	0	0
灼熱感	1 (<0.1)	0	0	0	0
手根管症候群	1 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.3)	0	0
浮動性めまい	14 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)
体位性めまい	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
異常感覚	1 (<0.1)	0	0	0	0
味覚障害	1 (<0.1)	0	0	0	0
顔面麻痺	1 (<0.1)	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.5)
頭痛	38 (1.3)	8 (0.9)	6 (2.1)	6 (1.0)	6 (2.9)
知覚過敏	2 (<0.1)	0	0	0	0
感覚鈍麻	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0
低酸素性虚血性脳症	1 (<0.1)	0	0	0	0
ラクナ脳卒中	0	1 (0.1)	0	0	0
嗜眠	0	1 (0.1)	0	0	0
意識消失	1 (<0.1)	0	0	0	0
記憶障害	2 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	0
片頭痛	4 (0.1)	0	0	0	0
単神経炎	0	0	0	0	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (<0.1)	0	0	0	0
神経毒性	1 (<0.1)	0	0	0	0
錯感覚	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腓骨神経麻痺	1 (<0.1)	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	3 (0.1)	2 (0.2)	0	0	2 (1.0)
坐骨神経痛	1 (<0.1)	0	0	0	0
痙攣発作	1 (<0.1)	0	0	0	0
傾眠	3 (0.1)	0	2 (0.7)	0	0
失神	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
緊張性頭痛	1 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0
一過性全健忘	1 (<0.1)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	2 (<0.1)	0	0	0	0
三叉神経障害	0	1 (0.1)	0	0	0
三叉神経痛	0	1 (0.1)	0	0	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
声帯不全麻痺	1 (<0.1)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (0.1)	0	0	0	0
自然流産	3 (0.1)	0	0	0	0
精神障害	10 (0.3)	6 (0.7)	0	4 (0.7)	2 (1.0)
不安	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
錯乱状態	1 (<0.1)	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (<0.1)	0	0	0	0
うつ病	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
不眠症	4 (0.1)	3 (0.3)	0	0	0
リビドー減退	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
気分動揺	1 (<0.1)	0	0	0	0
睡眠障害	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
物質誘発性精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	26 (0.9)	7 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.5)	0
急性腎障害	1 (<0.1)	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (<0.1)	0	0	0	0
腺性膀胱炎	0	1 (0.1)	0	0	0
間質性膀胱炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
排尿困難	2 (<0.1)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
糖尿	1 (<0.1)	0	0	0	0
血尿	4 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0
水腎症	1 (<0.1)	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	1 (0.1)	0	0	0
白血球尿	8 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
尿意切迫	0	1 (0.1)	0	0	0
腎結石症	1 (<0.1)	0	0	0	0
蛋白尿	7 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
腎不全	1 (<0.1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	13 (0.5)	7 (0.8)	0	2 (0.3)	1 (0.5)
腺筋症	1 (<0.1)	0	0	0	0
無月経	0	1 (0.1)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
乳房嚢胞	0	1 (0.1)	0	0	0
前立腺結石	0	1 (0.1)	0	0	0
子宮内膜増殖症	1 (<0.1)	0	0	0	0
勃起不全	3 (0.1)	0	0	0	0
過長過多不規則月経	1 (<0.1)	0	0	0	0
重度月経出血	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
不規則月経	0	2 (0.2)	0	0	0
器質性勃起機能不全	1 (<0.1)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (<0.1)	0	0	0	0
前立腺炎	0	1 (0.1)	0	0	0

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 (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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
陰部そう痒症	1 (<0.1)	0	0	0	0
陰嚢痛	0	1 (0.1)	0	0	0
子宮頸外反	1 (<0.1)	0	0	0	0
子宮出血	1 (<0.1)	0	0	0	0
子宮ポリープ	1 (<0.1)	0	0	0	0
腔嚢胞	0	0	0	1 (0.2)	0
腔出血	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (2.6)	24 (2.6)	3 (1.0)	7 (1.2)	11 (5.3)
急性呼吸窮迫症候群	1 (<0.1)	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	1 (0.1)	0	0	0
喘息	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
気管支反応性亢進	0	1 (0.1)	0	0	0
気管支痙攣	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
カタル	4 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (<0.1)	0	0	0	0
咳嗽	32 (1.1)	4 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.4)
呼吸困難	7 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	3 (1.4)
労作性呼吸困難	0	2 (0.2)	0	0	0
鼻出血	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
咯血	1 (<0.1)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	1 (0.1)	0	0	0
鼻閉	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
鼻部不快感	0	1 (0.1)	0	0	0
鼻粘膜潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0
口腔咽頭痛	10 (0.3)	5 (0.6)	0	0	1 (0.5)
咽頭紅斑	1 (<0.1)	0	0	0	0
胸膜線維症	1 (<0.1)	0	0	0	0
胸膜炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
湿性咳嗽	6 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)
肺うっ血	1 (<0.1)	0	0	0	0
肺塞栓症	3 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	5 (2.4)
肺線維症	2 (<0.1)	0	0	0	0
肺高血圧症	0	1 (0.1)	0	0	0
肺梗塞	0	0	1 (0.3)	0	0
肺腫瘍	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸障害	1 (<0.1)	0	0	2 (0.3)	0
呼吸窮迫	0	1 (0.1)	0	0	0
気道うっ血	1 (<0.1)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
鼻漏	0	2 (0.2)	0	0	0
副鼻腔うっ血	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
扁桃障害	1 (<0.1)	0	0	0	0

副作用一覧

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
上気道うっ血	1 (<0.1)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
喘鳴	2 (<0.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	92 (3.2)	39 (4.3)	5 (1.7)	17 (2.9)	12 (5.7)
ざ瘡	7 (0.2)	4 (0.4)	0	7 (1.2)	1 (0.5)
光線角化症	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.5)
脱毛症	14 (0.5)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
円形脱毛症	0	0	0	0	1 (0.5)
汎発性脱毛症	0	0	0	0	1 (0.5)
水疱	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腕橈骨筋そう痒症	0	0	0	0	1 (0.5)
慢性特発性蕁麻疹	0	1 (0.1)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0
皮膚嚢腫	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
皮膚炎	4 (0.1)	3 (0.3)	0	2 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	3 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
疱疹状皮膚炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
びまん性脱毛症	0	0	1 (0.3)	0	0
薬疹	1 (<0.1)	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)
斑状出血	0	0	0	1 (0.2)	0
湿疹	6 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
紅斑	5 (0.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
毛髪成長異常	0	1 (0.1)	0	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (0.2)	0
汗腺炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
男性型多毛症	0	0	0	0	1 (0.5)
多汗症	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.5)
間擦疹	0	3 (0.3)	0	0	0
爪変色	1 (<0.1)	0	0	0	0
爪成長異常	0	1 (0.1)	0	0	0
爪痛	1 (<0.1)	0	0	0	0
爪破損	0	1 (0.1)	0	0	0
脂肪織炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
口囲皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
光線過敏性反応	1 (<0.1)	0	0	0	0
靴擦疹	1 (<0.1)	0	0	0	0
そう痒症	6 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
乾癬	0	8 (0.9)	0	0	0
発疹	18 (0.6)	6 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.5)

QD:1日1回
BID:1日2回

リンヴォック®の用法及び用量 (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。

	関節リウマチ 6mg BID /15mg QD (n=2,883) 総曝露期間 3,421.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg QD (n=907) 総曝露期間 1,247.2人年 n (%)	X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎 15mg QD (n=286) 総曝露期間 273.5人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg QD (n=596) 総曝露期間 506.4人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg QD +26週間 CS漸減投与群 (n=209) 総曝露期間 178.1人年 n (%)
紅斑性皮疹	1 (<0.1)	0	0	0	0
毛孔性皮疹	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
斑状皮疹	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
リウマトイド好中球性皮膚症	1 (<0.1)	0	0	0	0
酒さ	6 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (<0.1)	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (<0.1)	0	0	0	0
皮膚刺激	0	1 (0.1)	0	0	0
皮膚病変	3 (0.1)	3 (0.3)	0	0	1 (0.5)
皮膚腫瘍	1 (<0.1)	0	0	0	0
皮膚壊死	0	1 (0.1)	0	0	0
皮膚潰瘍	3 (0.1)	0	0	0	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (<0.1)	0	0	0	0
黄色皮膚	0	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	49 (1.7)	14 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.2)	17 (8.1)
大動脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.5)
深部静脈血栓症	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	4 (1.9)
潮紅	1 (<0.1)	0	0	0	0
巨細胞性動脈炎	0	0	0	0	10 (4.8)
ほてり	2 (<0.1)	3 (0.3)	0	0	0
高血圧	33 (1.1)	8 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)
高血圧クリーゼ	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
低血圧	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0
リンパうっ滞	0	0	0	0	1 (0.5)
骨盤静脈血栓症	1 (<0.1)	0	0	0	0
末梢静脈疾患	1 (<0.1)	0	0	0	0
静脈炎	2 (<0.1)	0	0	0	0
レイノー現象	1 (<0.1)	0	0	0	0
血栓性静脈炎	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA version 26.1 / 英語版アルファベット順で記載

副作用一覧

臨床試験における副作用一覧（日本人症例）

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験、乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験、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臨床試験の長期試験における併合解析及び巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験の52週時点の解析における日本人症例の副作用一覧を以下に示します。

	関節リウマチ 7.5mg投与群 (n=121) 総曝露期間 204.8人年 n (%)	関節リウマチ 15mg投与群 (n=126) 総曝露期間 213.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg投与群 (n=23) 総曝露期間 35.2人年 n (%)	X線基準を 満たさない 体軸性脊椎 関節炎 15mg投与群 (n=10) 総曝露期間 9.0人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg投与群 (n=24) 総曝露期間 25.3人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg+26週間 CS漸減投与群 (n=10) 総曝露期間 9.2人年 n (%)
全副作用	98 (81.0)	90 (71.4)	14 (60.9)	3 (30.0)	12 (50.0)	3 (30.0)
血液およびリンパ系障害	10 (8.3)	9 (7.1)	0	1 (10.0)	1 (4.2)	0
貧血	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
赤血球減少症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
白血球減少症	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	0
リンパ球減少症	4 (3.3)	4 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0
好中球減少症	2 (1.7)	2 (1.6)	0	1 (10.0)	0	0
好中球増加症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
徐脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0
心タンポナーデ	1 (0.8)	0	0	0	0	0
動悸	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心膜炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (4.3)	0	0	0
耳痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
突発性難聴	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (0.8)	0	0	0	0
回転性めまい	0	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
眼障害	0	4 (3.2)	0	0	0	0
アレルギー性眼瞼炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ドライアイ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
羞明	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃腸障害	25 (20.7)	19 (15.1)	1 (4.3)	1 (10.0)	1 (4.2)	0
腹部不快感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
上腹部痛	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
慢性胃炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
便秘	2 (1.7)	3 (2.4)	0	0	1 (4.2)	0
齲歯	0	2 (1.6)	0	0	0	0
下痢	5 (4.1)	1 (0.8)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	0
消化不良	1 (0.8)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腸炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	3 (2.4)	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0

	関節リウマチ 7.5mg投与群 (n=121) 総曝露期間 204.8人年 n (%)	関節リウマチ 15mg投与群 (n=126) 総曝露期間 213.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg投与群 (n=23) 総曝露期間 35.2人年 n (%)	X線基準を 満たさない 体軸性脊椎 関節炎 15mg投与群 (n=10) 総曝露期間 9.0人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg投与群 (n=24) 総曝露期間 25.3人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg+26週間 CS漸減投与群 (n=10) 総曝露期間 9.2人年 n (%)
胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
悪心	5 (4.1)	0	1 (4.3)	1 (10.0)	0	0
口腔障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口内炎	10 (8.3)	5 (4.0)	0	0	0	0
歯痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	5 (4.0)	0	0	1 (4.2)	0
胸痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
過形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (4.2)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
発熱	0	3 (2.4)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0
胆嚢炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (0.8)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0
感染症および寄生虫症	70 (57.9)	70 (55.6)	9 (39.1)	2 (20.0)	10 (41.7)	2 (20.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歯槽骨炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
細菌性膣症	0	0	1 (4.3)	0	0	0
気管支炎	7 (5.8)	8 (6.3)	0	0	0	0
細菌性気管支炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.8)	5 (4.0)	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.8)	4 (3.2)	0	1 (10.0)	1 (4.2)	1 (10.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (4.2)	0
感染性腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (4.2)	0
細菌性腸炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
胃腸炎	7 (5.8)	4 (3.2)	1 (4.3)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (4.2)	0
歯肉炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	2 (1.6)	0	0	0	0
帯状疱疹	14 (11.6)	21 (16.7)	3 (13.0)	0	5 (20.8)	1 (10.0)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	1 (4.2)	0
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	5 (4.1)	9 (7.1)	0	0	1 (4.2)	1 (10.0)
細菌性角膜炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0

副作用一覽

	関節リウマチ 7.5mg投与群 (n=121) 総曝露期間 204.8人年 n (%)	関節リウマチ 15mg投与群 (n=126) 総曝露期間 213.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg投与群 (n=23) 総曝露期間 35.2人年 n (%)	X線基準を 満たさない 体軸性脊椎 関節炎 15mg投与群 (n=10) 総曝露期間 9.0人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg投与群 (n=24) 総曝露期間 25.3人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg+26週間 CS漸減投与群 (n=10) 総曝露期間 9.2人年 n (%)
潜伏結核	0	1 (0.8)	0	0	0	0
上咽頭炎	30 (24.8)	26 (20.6)	3 (13.0)	2 (20.0)	3 (12.5)	0
食道カンジダ症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (4.2)	0
爪真菌症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	10 (8.3)	4 (3.2)	1 (4.3)	0	0	0
外耳炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
中耳炎	2 (1.7)	2 (1.6)	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	0
歯周炎	0	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
咽頭炎	8 (6.6)	5 (4.0)	1 (4.3)	0	0	0
肺炎	4 (3.3)	3 (2.4)	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
フリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
敗血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.8)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	3 (2.5)	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
白癬感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0
上気道感染	4 (3.3)	5 (4.0)	0	0	0	0
尿路感染	3 (2.5)	2 (1.6)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
外陰部腔カンジダ症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.6)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0
熱傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0
臨床検査	22 (18.2)	28 (22.2)	4 (17.4)	0	5 (20.8)	1 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.1)	5 (4.0)	0	0	2 (8.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.3)	4 (3.2)	0	0	2 (8.3)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (4.2)	0
アスペルギルス検査陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血中β-D-グルカン増加	0	2 (1.6)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.5)	10 (7.9)	2 (8.7)	0	3 (12.5)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
癌胎児性抗原増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
細胞マーカー増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
B型肝炎DNA測定陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0
B型肝炎DNA増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
B型肝炎表面抗原陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
B型肝炎ウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (10.0)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0

	関節リウマチ 7.5mg投与群 (n=121) 総曝露期間 204.8人年 n (%)	関節リウマチ 15mg投与群 (n=126) 総曝露期間 213.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg投与群 (n=23) 総曝露期間 35.2人年 n (%)	X線基準を 満たさない 体軸性脊椎 関節炎 15mg投与群 (n=10) 総曝露期間 9.0人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg投与群 (n=24) 総曝露期間 25.3人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg+26週間 CS漸減投与群 (n=10) 総曝露期間 9.2人年 n (%)
肝機能検査異常	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	4 (3.3)	4 (3.2)	1 (4.3)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0
リンパ球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
好中球数減少	4 (3.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
フィラデルフィア染色体陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0
体重増加	0	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
白血球数減少	3 (2.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (10.7)	13 (10.3)	2 (8.7)	0	0	0
糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	0	0
脂質異常症	6 (5.0)	7 (5.6)	0	0	0	0
高コレステロール血症	2 (1.7)	2 (1.6)	0	0	0	0
高脂血症	2 (1.7)	4 (3.2)	1 (4.3)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (4.3)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
栄養障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.5)	5 (4.0)	2 (8.7)	0	0	0
関節痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
出血性関節症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
椎間板障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.8)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	1 (0.8)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (4.3)	0	0	0
骨粗鬆症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
関節周囲炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
乾癬性関節症	0	0	1 (4.3)	0	0	0
関節リウマチ	1 (0.8)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.8)	4 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0
急性リンパ性白血病	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃の良性新生物	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腎臓の良性新生物	0	1 (0.8)	0	0	0	0
直腸腺癌	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
リンパ増殖性障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0
神経系障害	5 (4.1)	6 (4.8)	0	2 (20.0)	1 (4.2)	1 (10.0)
味覚消失	0	0	0	0	1 (4.2)	0
脳梗塞	1 (0.8)	0	0	1 (10.0)	0	0
浮動性めまい	0	2 (1.6)	0	0	0	0
頭痛	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0	0
知覚過敏	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (10.0)

副作用一覧

	関節リウマチ 7.5mg投与群 (n=121) 総曝露期間 204.8人年 n (%)	関節リウマチ 15mg投与群 (n=126) 総曝露期間 213.6人年 n (%)	乾癬性関節炎 15mg投与群 (n=23) 総曝露期間 35.2人年 n (%)	X線基準を 満たさない 体軸性脊椎 関節炎 15mg投与群 (n=10) 総曝露期間 9.0人年 n (%)	強直性脊椎炎 15mg投与群 (n=24) 総曝露期間 25.3人年 n (%)	巨細胞性動脈炎 15mg+26週間 CS漸減投与群 (n=10) 総曝露期間 9.2人年 n (%)
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
感覚障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
一過性全健忘	0	1 (0.8)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.8)	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (10.0)	0	0
腎および尿路障害	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
水腎症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
子宮頸部上皮異形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
陰嚢痛	0	0	1 (4.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5.0)	3 (2.4)	1 (4.3)	1 (10.0)	0	0
喘息	3 (2.5)	0	0	1 (10.0)	0	0
咳嗽	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻漏	2 (1.7)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (5.0)	10 (7.9)	2 (8.7)	0	1 (4.2)	0
ざ瘡	0	1 (0.8)	1 (4.3)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	1 (0.8)	0	0	0	0
湿疹	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
紅斑	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
爪破損	1 (0.8)	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (4.3)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	2 (1.6)	0	0	0	0
血管障害	4 (3.3)	5 (4.0)	0	1 (10.0)	0	0
深部静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
高血圧	4 (3.3)	3 (2.4)	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	1 (10.0)	0	0
静脈炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0

MedDRA version 26.1 / 英語版アルファベット順で記載

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき副作用とその対策

巨細胞性動脈炎患者における
有害事象の発現状況

副作用一覧

製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874

2025年6月作成
JP-RNQ-200001-10.0

abbvie