日本標準商品分類番号	873999

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

アトピー性皮膚炎注)　注)最適使用推進ガイドライン対象

適正使用ガイド

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤

リンヴォック®錠

薬価基準収載
30mg
15mg
7.5mg

ウパダシチニブ水和物錠

RINVOQ®

劇薬　処方箋医薬品注)

注)注意ー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にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 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/mm^{3}未満の患者
2.6 リンパ球数が500/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。

abbvie

リンヴォック®錠：アトピー性皮膚炎

適正使用ガイド

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、本剤の最新の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。

リンヴォック錠（以下、本剤）は、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であるウパダシチニブを有効成分とする徐放性フィルムコーティング錠である。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る。ウパダシチニブは、炎症性サイトカインシグナルに重要なJAKを選択的かつ可逆的に阻害することで、効果的に関節リウマチなど免疫関連疾患に関連する炎症を低減できる可能性がある。

＜アトピー性皮膚炎注)＞

アトピー性皮膚炎患者では、副腎皮質ステロイド外用薬が第一選択薬として使用されているが、その有効性は限定的な場合がある。また、患者による塗布を必要とする外用薬の有効性は、アドヒアランスにより大きく影響され、塗布範囲が広い患者では疾患コントロールが難しい一因となっている[1)]。全身療法は外用療法に対する反応が十分でない患者又は外用療法が推奨されない場合に適応とされている。一例として、外用薬を中心とした既存治療で十分な効果が得られない治療抵抗性の最重症アトピー性皮膚炎の患者に対し、非選択的免疫抑制薬であるシクロスポリンが選択肢として挙げられているが、その使用は制限されており、症状が軽快した後は速やかに一般的な外用治療に切り替えることが重要とされている[2)]。

リアルワールドデータを用いたアンケート結果では、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者のうち、50%以上がこれらの既存治療を用いてなおコントロール不良とされており、大きなアンメットニーズが存在することが示唆されている[3)]ことから、皮膚症状及びかゆみに対しより高い有効性と効果発現の敏速性を持ち、許容可能な安全性プロファイルを持つ薬剤のニーズは高いと考えられる。

アトピー性皮膚炎を対象とした本剤の臨床開発においては、本剤の単独療法を検証した国際共同第Ⅱb相臨床試験（M16-048試験）及び国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-045試験）、ステロイド外用薬との併用療法を検証した国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-047試験）、並びに日本人でのステロイド外用薬との併用療法の安全性を検証した国内第Ⅲ相臨床試験（M17-377試験）を実施した。

海外においては、2022年1月時点でアトピー性皮膚炎の治療薬として欧州及び米国で適応追加が承認されている。

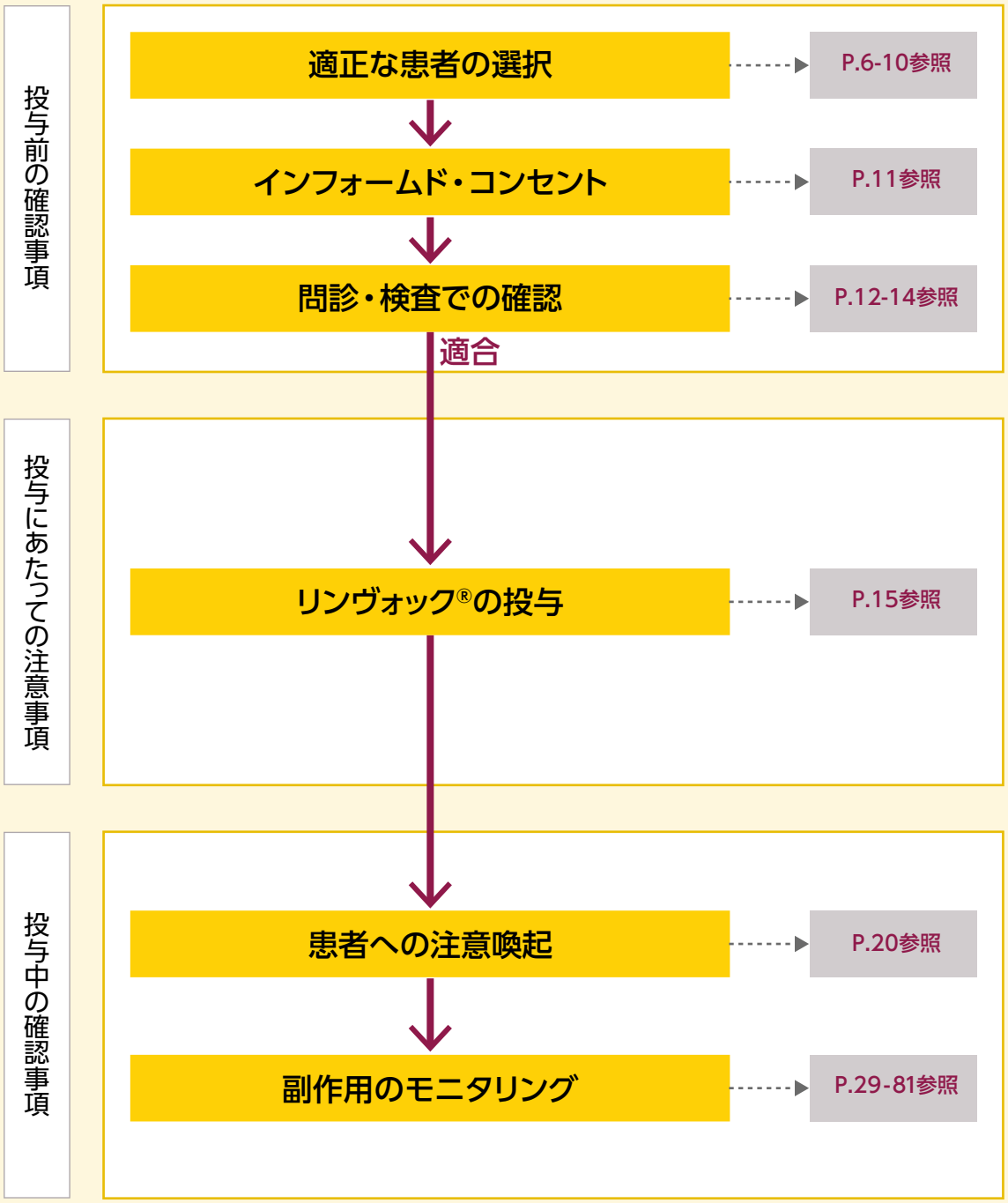
本邦においては2020年10月に適応追加承認申請を行い、2021年8月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の効能又は効果で承認を取得した注)。この際、成人に対しては15mg又は30mg1日1回投与、小児に対しては15mg1日1回投与の用法及び用量のみが申請及び承認された。さらに、第Ⅲ相臨床試験（M16-045試験、M16-047試験、M17-377試験）において12歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者に対する安全性等に係る追加の試験成績が得られたことから、30mg1日1回の用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請を行った。本邦において2024年9月に一部変更承認を取得し、12歳以上かつ体重30kg以上の小児に対して30mgの投与が可能となった。

注）最適使用推進ガイドライン対象

1）Patel N, Feldman SR. : Adv Exp Med Biol. 1027: 139-159（2017）
2）加藤則人ほか：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 年版, 日皮会誌, 2018; 128（12）: 2431-2502.
3）Wei W, et al.: J Dermatol. 45（2）: 150-157（2018）

【最適使用推進ガイドライン　ウパダシチニブ】
ウパダシチニブ水和物製剤（販売名：リンヴォック錠7.5mg, 15mg, 30mg）の一部改正について～アトピー性皮膚炎～＜医薬薬審発0924第2号（令和6年9月24日）＞
【留意事項】
ウパダシチニブ水和物製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に 伴う留意事項について＜保医発0825第4号（令和3年8月25日）＞
使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について＜保医発1124第4号（令和3年11月24日）＞

リンヴォック治療スケジュール



リンヴォック®錠：アトピー性皮膚炎

適正使用ガイド

CONTENTS

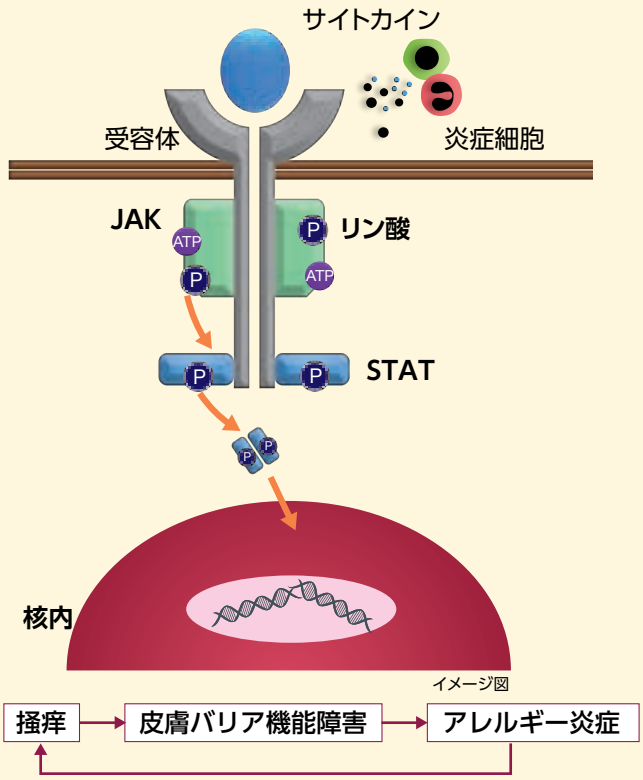
リンヴォック®の作用機序 …… 5
投与前の確認事項 …… 6
警告 …… 6
効能又は効果 …… 7
効能又は効果に関連する注意 …… 7
禁忌（次の患者には投与しないでください） …… 7
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 8
注意を要するその他の患者 …… 10
併用注意（併用に注意すること） …… 10
インフォームド・コンセント …… 11
投与前に行う問診・検査 …… 12
投与前の確認事項 …… 13
投与にあたっての注意事項 …… 15
用法及び用量 …… 15
用法及び用量に関連する注意 …… 15
薬剤調整時及び交付時の注意 …… 15
本剤の投与量を決定するための安全性・有効性の情報 …… 16
投与中の確認事項 …… 20
専門医との連携について …… 20
患者への注意事項 …… 20
アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験 有害事象の概要 …… 21
安全性の解析対象集団 …… 21
プラセボ対照併合解析（0～16週） …… 21
長期第Ⅲ相併合解析（52週） …… 23
青少年被験者集団併合解析（最長160週） …… 27
注意すべき副作用とその対策 …… 29
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） …… 29
帯状疱疹 …… 36
静脈血栓塞栓症 …… 39
消化管穿孔 …… 39
肝機能障害 …… 40
間質性肺炎 …… 43
好中球数減少、リンパ球数減少およびヘモグロビン値減少 …… 44
B型肝炎のウイルスの再活性化 …… 49
重篤な過敏症 …… 49
悪性腫瘍 …… 50
心血管系事象 …… 53
動脈血栓塞栓症（巨細胞性動脈炎）* …… 54
＊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ください。
横紋筋融解症、ミオパチー …… 56
腎機能障害 …… 57
骨折 …… 57
副作用一覧 …… 58
臨床試験における副作用一覧（国際共同試験） …… 58
臨床試験における副作用一覧（日本人症例） …… 70
臨床試験における副作用一覧（青少年症例） …… 73
臨床試験における副作用一覧（日本人青少年症例） …… 79
その他の注意すべき副作用 …… 80
ざ瘡 …… 80

リンヴォック®の作用機序

ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害します。

ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にヤヌスキナーゼ(JAK)を阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制します。JAKは炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素です。

アトピー性皮膚炎の炎症病態

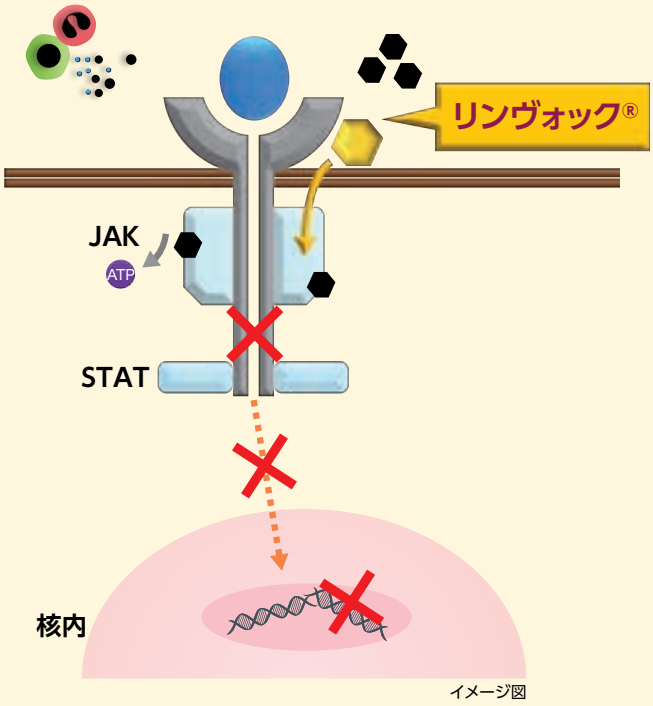


①サイトカインが受容体に結合すると、会合しているJAKにATPが結合し、JAKがリン酸化(P)される

②リン酸化されたJAKが受容体の細胞内ドメインをリン酸化し、そこにSTATが会合し、STATがリン酸化される

③STATが二量体を形成して核内に入り、遺伝子転写を活性化することで、T細胞の増殖や炎症性サイトカインなどの産生が亢進される

リンヴォック®の作用機序



①JAKのATP結合部にリンヴォック®が会合し、リン酸化を阻害する

②核内にSTATが移行しない

③T細胞の増殖や炎症性サイトカインなどの産生が抑制される

監修:京都大学大学院医学研究科皮膚科学 教授 椛島 健治先生

1) Clark JD, et al.: J Med Chem. 57, 12: 5023-5038(2014)
*2) Parmentier JM, et al.: BMC Rheumatol. 2, 23(2018)
3) Kabashima K.: J Dermatol Sci, 70, 1: 3-11(2013)
を参考に作成

*2) 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にのみ投与すること。また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 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、呼吸器専門医等の連携を行ってください。

効能又は効果※

既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎注)

注) 最適使用推進ガイドライン対象

※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

アトピー性皮膚炎

- ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。
- 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

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/mm^3未満の患者
2.6 リンパ球数が500/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

特定の背景を有する患者に関する注意

特定の背景を有する患者	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、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。 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線上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恐れがあります。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。 本剤投与中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）	抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者または既往感染者において、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、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。 B型肝炎ウイルスキャリアの患者また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の発現、疑われる兆候が現れた場合には、肝臓専門医への相談を考慮してください。
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。

特定の背景を有する患者	解説
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、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。
好中球減少のある患者 **リンパ球減少のある患者** **ヘモグロビン値減少のある患者**	本剤の投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少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。 • 好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）の場合は、好中球数減少が更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、リンパ球数減少が更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更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、副作用が強くあらわれるおそれがあります。高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与してください。
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、本剤投与中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、診断が除外されるまで投与を中断してください。 なお、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。
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。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍及び11倍、6.6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、本剤投与中の授乳は控えるようご指導ください
小児等	体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与してください。12歳未満、又は体重40kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施されていません。
高齢者（65歳以上）	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）が低下しているので、十分な観察を行ったうえで慎重に投与をしてください。 アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象（重篤な感染症および帯状疱疹等）の発現率の上昇が認められています。

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	ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（播種性を含む帯状疱疹等）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帯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。 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。
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、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。
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、悪性腫瘍の発現には注意してください。
脂質異常症を有する患者	アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、15mg群と比較して30mg群で脂質異常が多く認められています。 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、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。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮してください。

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 　フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	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。

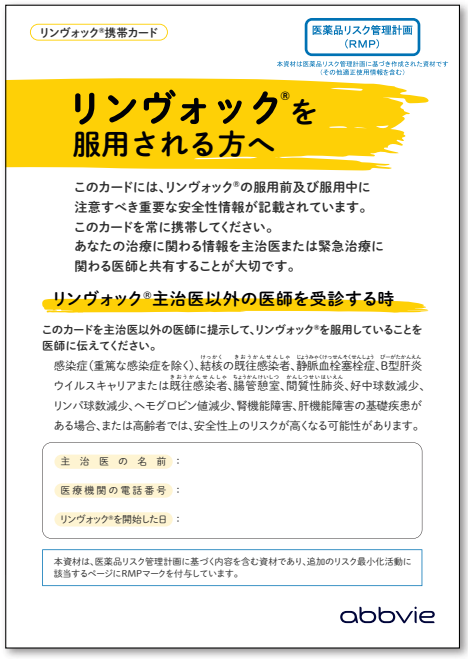
インフォームド・コンセント

リンヴォックの投与にあたっては、患者また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。妊婦また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。**
- **本剤はアトピー性皮膚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。**
- **初経を経験していない青年期の患者には、本剤を投与中に初経を迎えた場合、連絡するように伝えてください。**
- **本剤投与中も保湿外用剤を継続使用する必要があります。**
- **原則として、本剤投与中にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用する必要があります。**
- **脂質検査値異常等を把握するため、定期的なモニタリングが必要であることを患者またはその家族に伝えてください。**

患者またはその家族にリンヴォック®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またはその家族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またはその家族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またはその家族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、患者またはその家族に指導してください。


リンヴォック®携帯カード

医薬品リスク管理計画（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です（その他適正使用情報を含む）

リンヴォック®を服用される方へ

このカードには、リンヴォック®の服用前及び服用中に注意すべき重要な安全性情報が記載されています。
このカードを常に携帯してください。
あなたの治療に関わる情報を主治医または緊急治療に関わる医師と共有することが大切です。

リンヴォック®主治医以外の医師を受診する時

このカードを主治医以外の医師に提示して、リンヴォック®を服用していることを医師に伝えてください。

感染症（重篤な感染症を除く）、結核の既往感染者、静脈血栓塞栓症、B型肝炎ウイルスキャリアまたは既往感染者、膵管憩室、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、腎機能障害、肝機能障害の基礎疾患がある場合、または高齢者では、安全性上のリスクが高くなる可能性があります。

主治医の名前：
医療機関の電話番号：
リンヴォック®を開始した日：

本資材は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に該当するページにRMPマークを付与しています。

abbvie

投与前に行う問診・検査

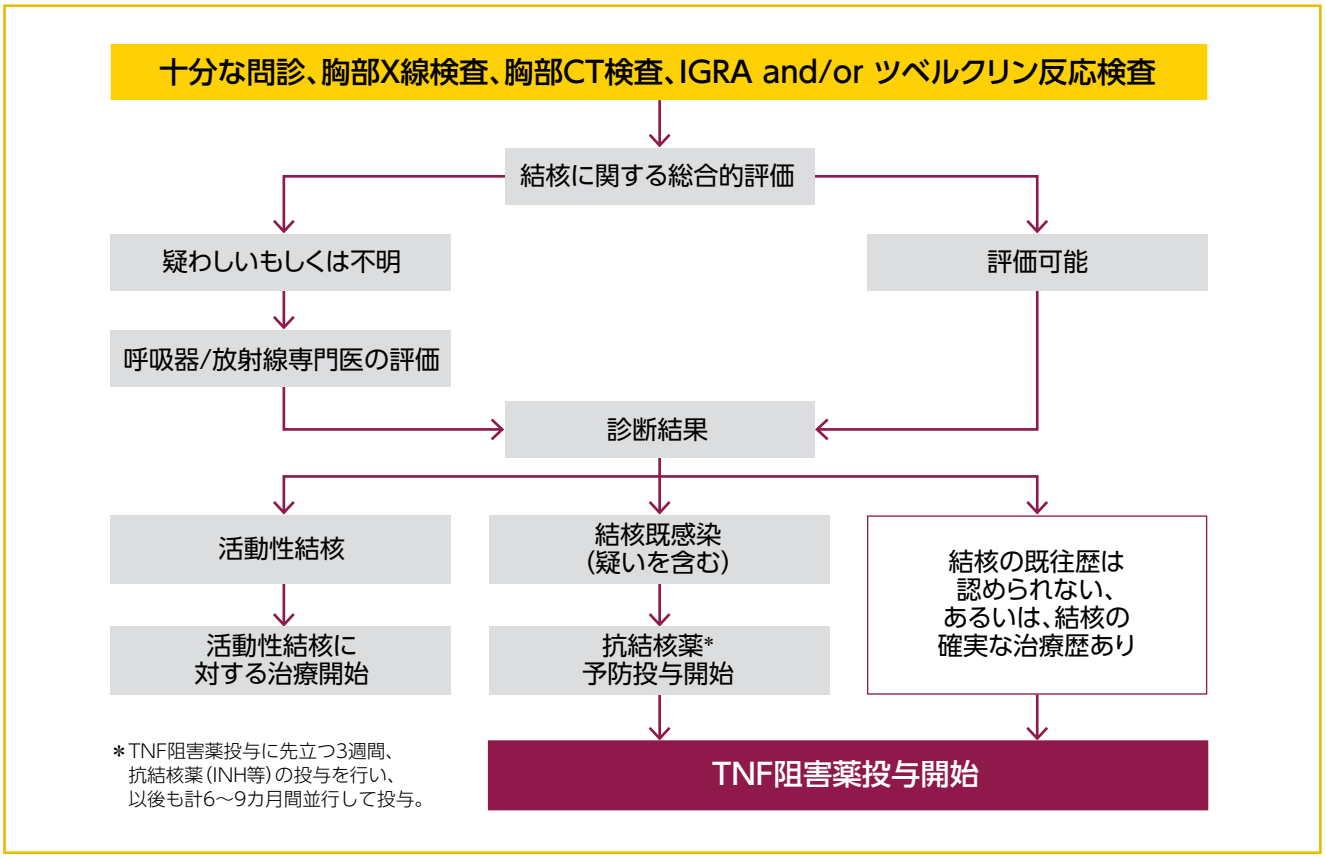
リンヴォック®の投与前に、以下の項目について必ず問診・検査を実施してください。
本剤使用理由、年齢区分が該当することを確認してください。さらに、以下の項目を確認し、本剤投与に問題がないことを確認してください。

リンヴォック投与対象				注意点
本剤使用理由		アトピー性皮膚炎		本剤使用理由以外：他の治療法をご検討ください。
年齢		成人 及び小児 (12歳以上かつ体重30kg以上)		通常、成人及び12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与してください。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができます。
		高齢者 (65歳以上)		アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象(重篤な感染症および帯状疱疹等)の発現率の上昇が認められています。
本剤投与前に確認する項目		**問診・検査結果**		**注意点**
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。高度の腎機能障害の患者(eGFR: 15～29mL/min/1.73m^2)には、本剤15mgを1日1回投与してください。
	肝機能障害の合併	無	有	軽度また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。
	結核患者との濃厚接触歴	無	有	
	インターフェロンγ遊離試験またはツベルクリン反応検査	陰性	陰性以外	
	胸部画像検査での陳旧性結核所見	無	有	➡P.13 結核スクリーニング検査
B型肝炎ウイルス	HBs抗原	陰性	陽性	HBs抗原陽性の場合は、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抗体が陽性の場合は、本剤投与前にHBV DNA検査を行い、20IU/mL(1.3LogIU/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抗体またはHBs抗体	陰性	陽性 (どちらか一方でも)	
併用	生物製剤、他の経口JAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等のような免疫抑制剤(局所製剤以外)	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には、注意してください。強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与してください。
	CYP3Aを強く誘導する薬剤	無	有	本剤と、これらの薬剤を併用する場合には、注意してください。
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）

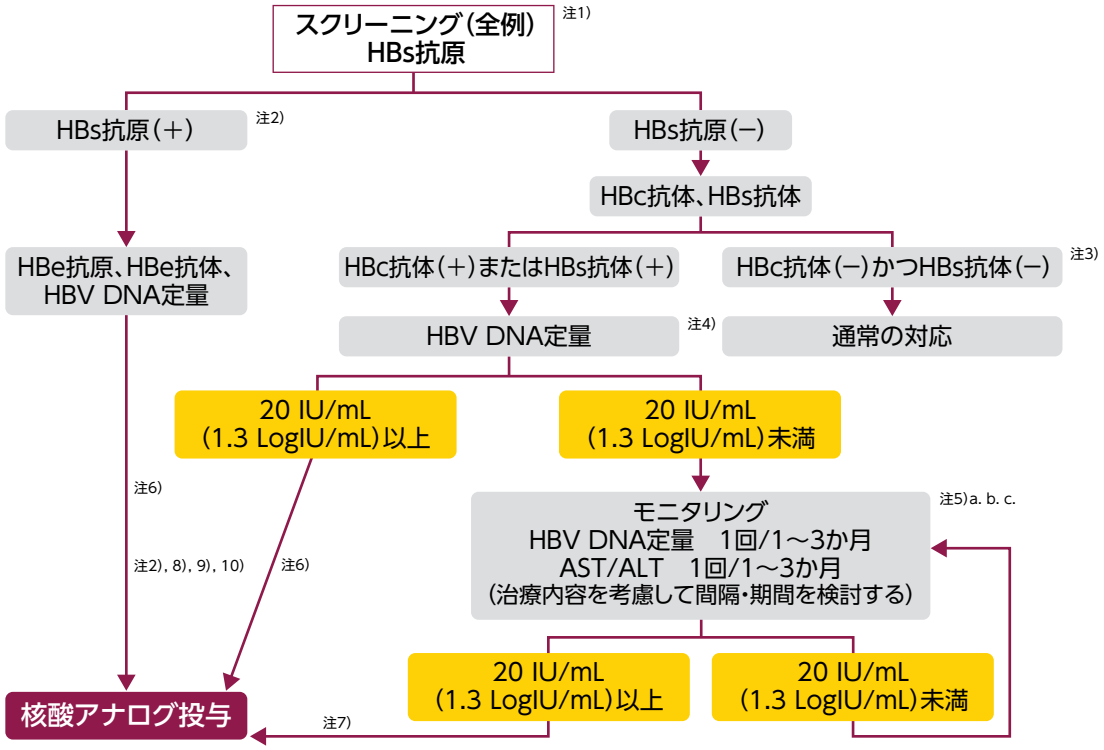
＊ A：推奨、B：代替方法として選択可、C：AおよびBを投与できないときに選択。
＊＊ Ⅰ：無作為割付臨床試験、Ⅱ：無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験、Ⅲ：専門家の意見。
注）本邦承認用法用量外

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

リファンピシンカプセル電子添文 2022年3月改訂（第1版）からの抜粋
［肺結核及びその他の結核症］
通常成人には、リファンピシンとして1回450mg(力価)を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。
原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

■ 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抗体未測定の再治療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（±ステロイド）、フルダラビン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。ことに、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未満陽性の場合は、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は、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。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月, P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b（2025年6月参照）

投与にあたっての注意事項

用法及び用量

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

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。

〈アトピー性皮膚炎〉
- 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。
- 高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。
- 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

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。

- 薬剤調製時の注意
  粉砕して使用しないこと。

- 薬剤交付時の注意
- PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

本剤の投与量を決定するための安全性・有効性の情報

本剤は、日本人を含む国際共同臨床試験、国内臨床試験及び海外試験から得られた結果に基づいて承認されました。
そのため、一部、国内で承認された用法・用量とは異なる使用成績が含まれています

■ 安全性

好中球減少症、帯状疱疹及び薬剤に関連する肝障害等でウパダシチニブ用量依存性が認められています。

➡ 有害事象の発現については、P.21～81をご確認ください。

■ 有効性（AD Up試験［M16-047試験］）

試験のデザイン： 第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

試 験 の 目 的 ： 中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者の治療での副腎皮質ステロイド外用薬併用下のウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較する

投 与 方 法 ： プラセボ、ウパダシチニブ15mg又は30mg1日1回経口

主要評価項目： 16週時のEASI 75達成率、投与16週時のIGA≦1達成率（いずれも vs プラセボ群）

有効性解析対象集団： 青少年及び成人被験者集団のintent-to-treat（ITT集団）は、全てのランダム化された青少年及び成人被験者から構成される。また、青少年被験者集団のITT集団は、全てのランダム化された青少年被験者（青少年追加サブ試験[a]の被験者を含む）から構成される。なお、欠測値は、NRI-C法[b]を用いて解析を実施した。

a）「青少年追加サブ試験」：アトピー性皮膚炎の青少年患者のデータをより多く蓄積するため、進行中の主要なアトピー性皮膚炎患者を対象としたウパダシチニブの臨床試験に青少年患者のみを登録可能として追加したサブ試験。

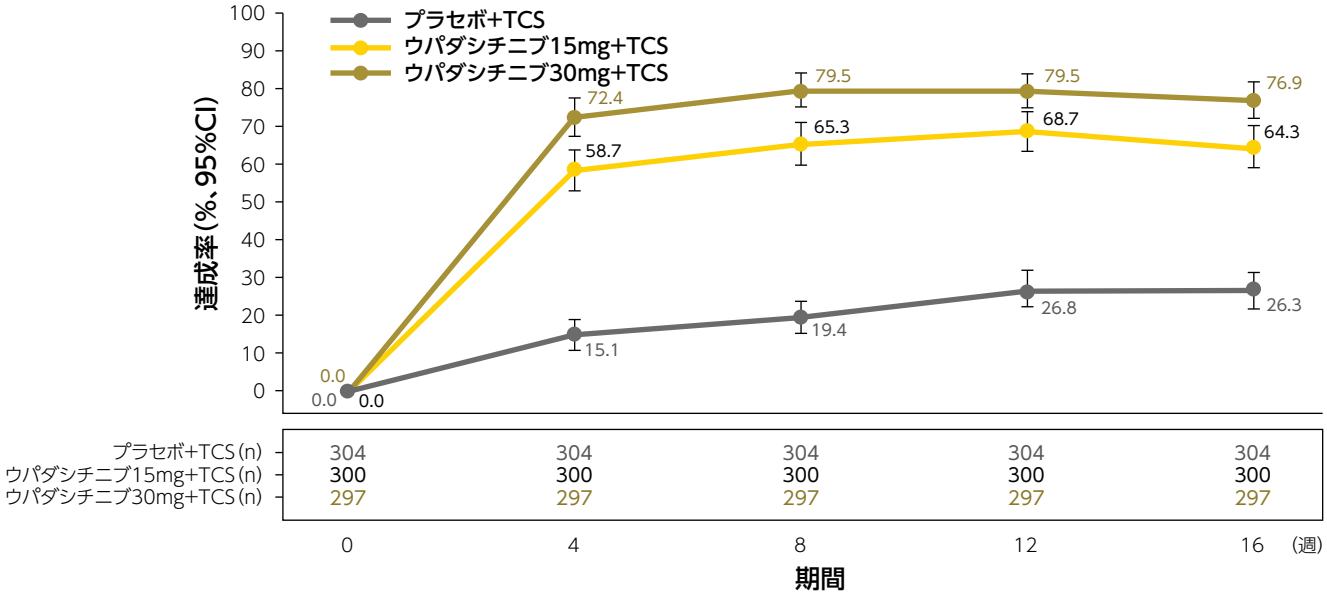
b）事前に規定した来院日に欠測値（評価未実施、又は治験の早期中止による欠測値）がある被験者をノンレスポンダーに分類して解析する手法。ただし、COVID-19 又はCOVID-19の世界的流行に関連した物流制限による欠測値は多重補完法を用いて補完した。

【主要評価項目】

EASI 75達成率（青少年及び成人被験者集団）

投与16週時のEASI 75を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤15mg投与群及び本剤30mg投与群で統計学的に有意に高くなっていました（本剤15mg投与群：P<0.001、本剤30mg投与群：P<0.001）。

図1　EASI 75達成率（NRI-C, ITT集団）

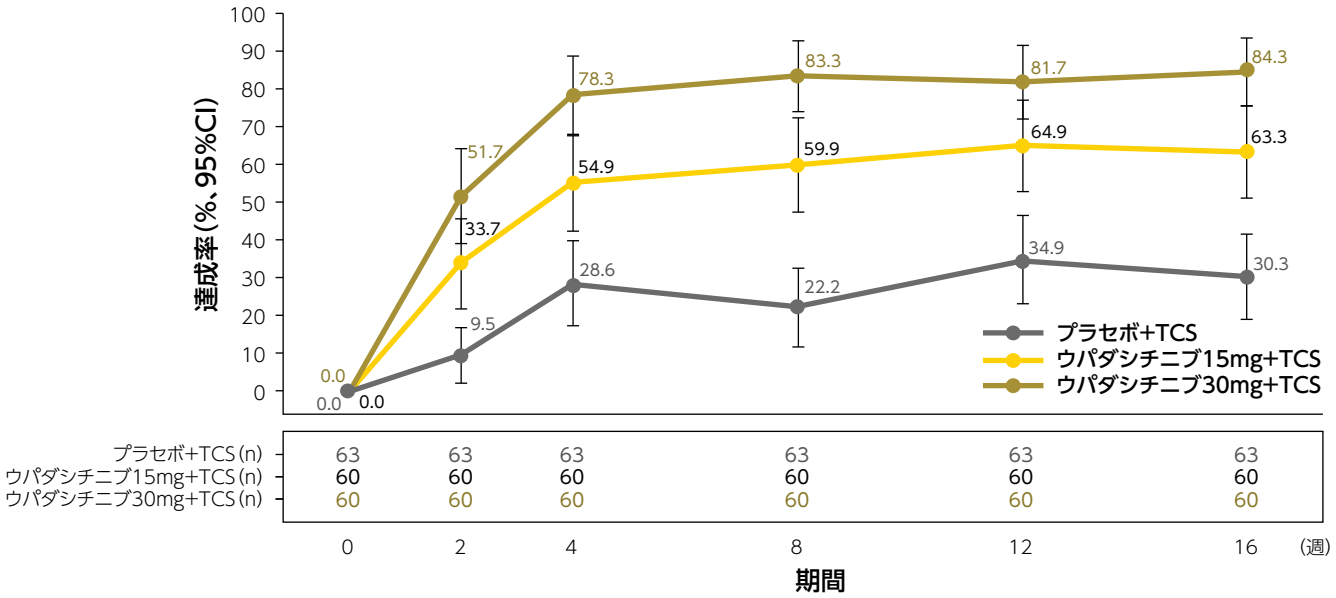


EASI（Eczema Area and Severity Index）：アトピー性皮膚炎の指標の1つで、体全体の他覚的なアトピー性皮膚炎の重症度を表す。
EASI 75は75%の改善を表している。

EASI 75達成率(青少年被験者集団)*

投与16週時のEASI 75を達成した青少年被験者の割合は、プラセボ群30.3%、本剤15mg投与群63.3%、本剤30mg投与群84.3%でした。

図2　EASI 75達成率(NRI-C, ITT集団)



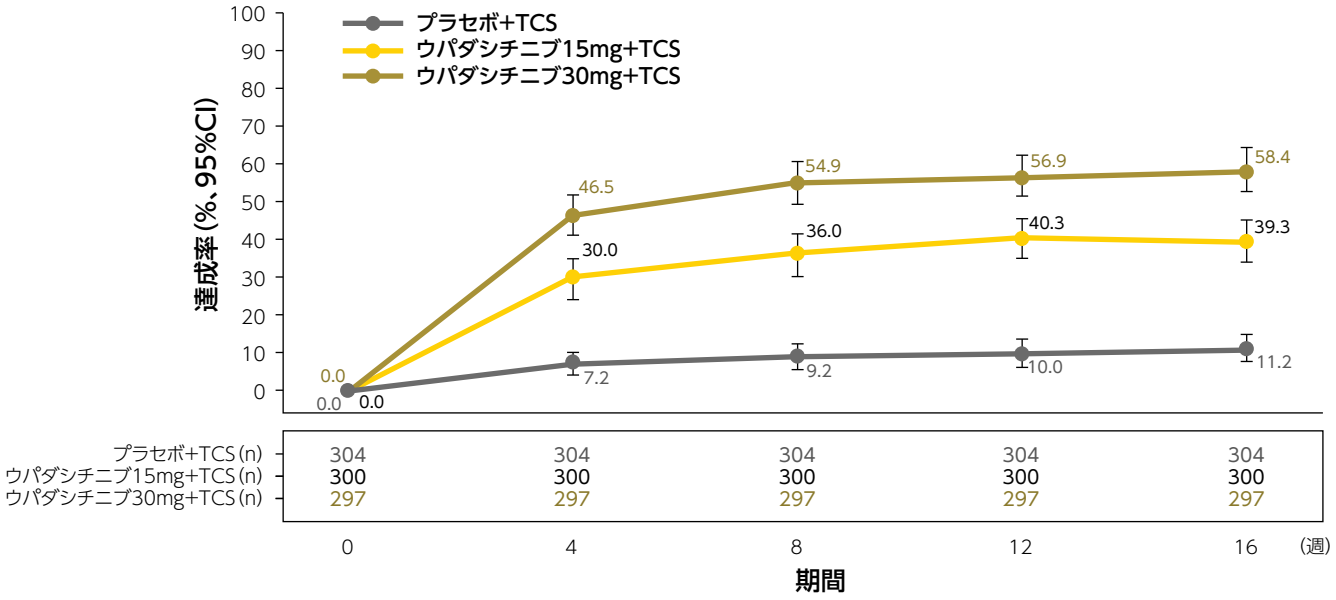
＊青少年　追加サブ試験含む
EASI(Eczema Area and Severity Index):アトピー性皮膚炎の指標の1つで、体全体の他覚的なアトピー性皮膚炎の重症度を表す。
EASI 75は75%の改善を表している。

【主要評価項目】

IGA≦1(0又は1)達成率(青少年及び成人被験者集団)

投与16週時のIGAが0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤15mg投与群及び本剤30mg投与群で統計学的に有意に高くなっていました(本剤15mg投与群:P<0.001、本剤30mg投与群:P<0.001)。

図3　IGA≦1(0又は1)達成率(NRI-C, ITT集団)

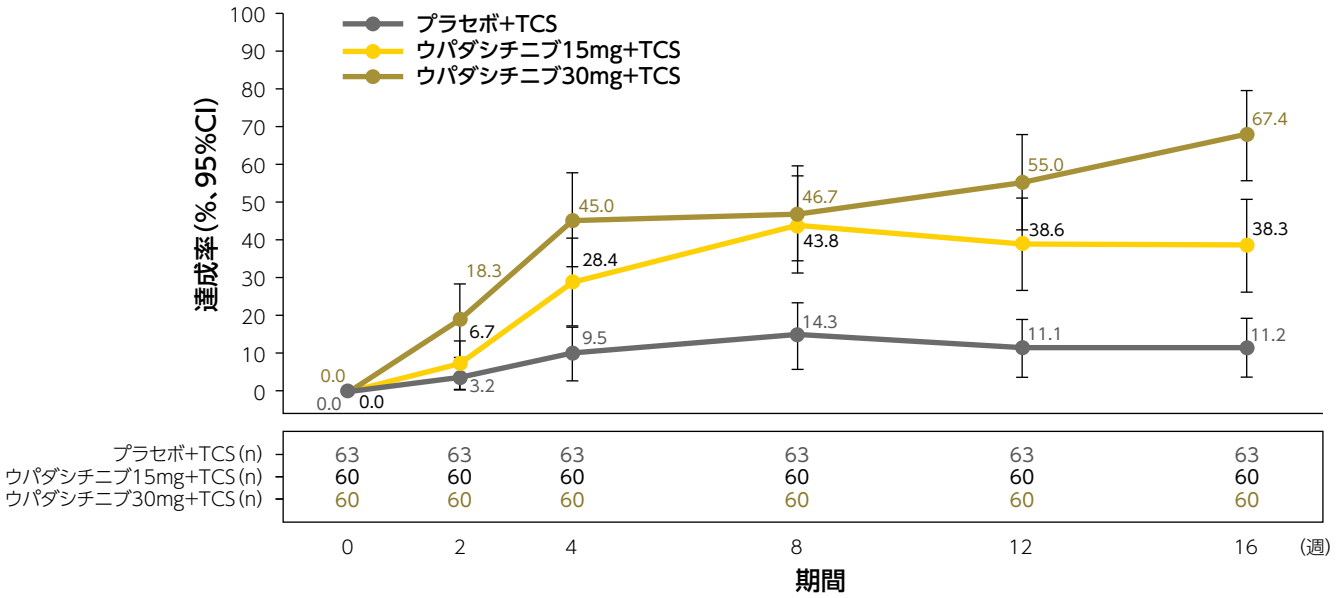


IGA(Investigator Global Assessment):vIGA-ADスコアにより、アトピー性皮膚炎の重症度を0ポイント(皮膚症状なし)から4ポイント(重症)までの5段階で全般的に評価するバリデートされた評価法。IGA 0/1はIGAが0(皮膚症状なし)又は1(ほぼ皮膚症状なし)であり、かつベースラインと比較して2グレード以上低下した患者の割合を表す。

IGA≦1（0又は1）達成率(青少年被験者集団)*

投与16週時のIGAが0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善した青少年被験者の割合は、プラセボ群11.2%、本剤15mg投与群38.3%、本剤30mg投与群67.4%でした。

図4　IGA≦1（0又は1）達成率（NRI-C, ITT集団）



＊青少年　追加サブ試験含む

IGA（Investigator Global Assessment）：vIGA-ADスコアにより、アトピー性皮膚炎の重症度を0ポイント（皮膚症状なし）から4ポイント（重症）までの5段階で全般的に評価するバリデートされた評価法。IGA 0/1はIGAが0（皮膚症状なし）又は1（ほぼ皮膚症状なし）であり、かつベースラインと比較して2グレード以上低下した患者の割合を表す。

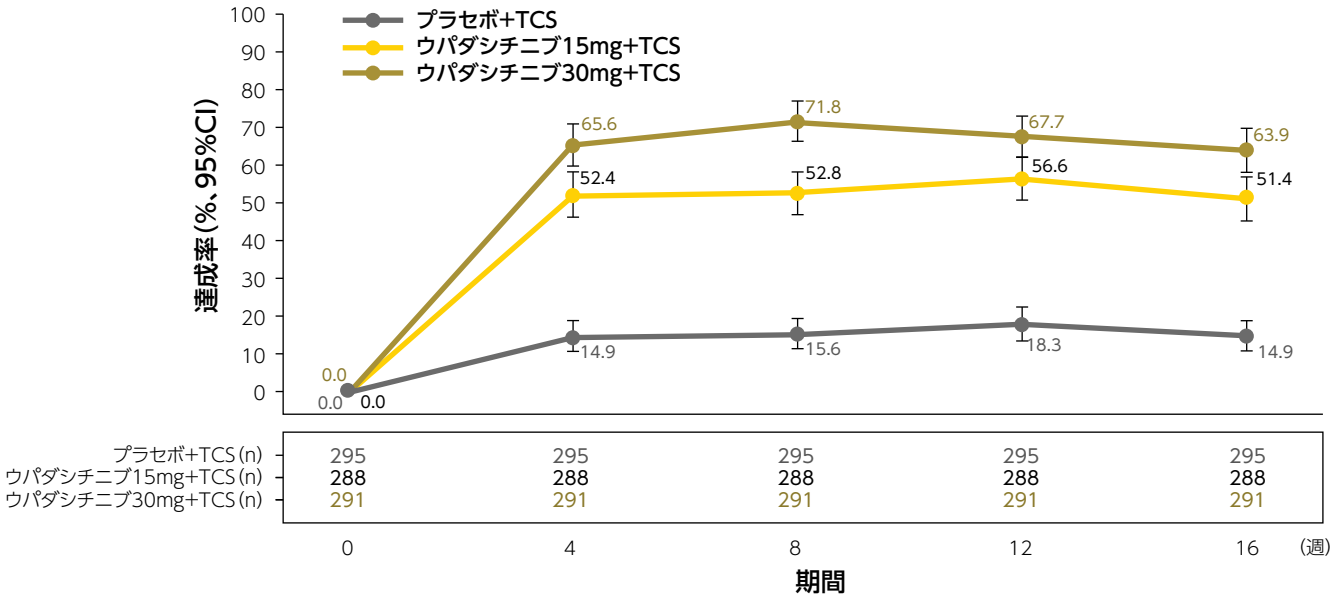
【副次評価項目】

かゆみNRSスコア4以上改善率（青少年及び成人被験者集団）

投与16週時の最悪のかゆみNRSがベースラインで4以上であった被験者のうち、最悪のかゆみNRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤15mg投与群及び本剤30mg投与群で統計学的に有意に高くなっていました（本剤15mg投与群：P<0.001，本剤30mg投与群：P<0.001）。

この改善効果は投与1週時及び4週時でも認められ、本剤15mg投与群及び本剤30mg投与群は速やかな効果発現を示しました。

図5　かゆみNRS 4以上改善率（NRI-C, ITT集団）

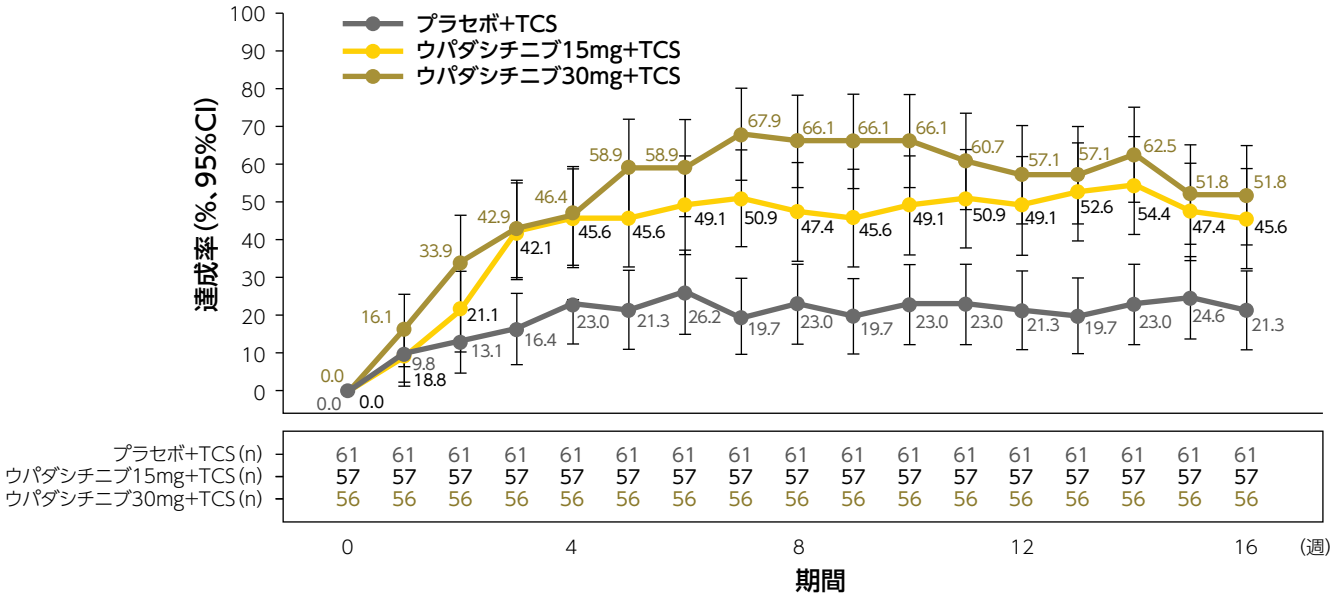


かゆみNRS：患者が過去24時間に感じた最悪のかゆみを0～10の評価尺度（Numerical Rating Scale：NRS）で評価したかゆみNRSスコアが、ベースラインから4ポイント以上改善した患者の割合を表している。

かゆみNRSスコア4以上改善率(青少年被験者集団)*

投与16週時の最悪のかゆみNRSがベースラインで4以上であった青少年被験者のうち、最悪のかゆみNRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、プラセボ群21.3%、本剤15mg投与群45.6%、本剤30mg投与群51.8%でした。

図6　かゆみNRS 4以上改善率(NRI-C, ITT集団)



＊青少年　追加サブ試験含む

かゆみNRS：患者が過去24時間に感じた最悪のかゆみを0～10の評価尺度(Numerical Rating Scale：NRS)で評価したかゆみNRSスコアが、ベースラインから4ポイント以上改善した患者の割合を表している。

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。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験 有害事象の概要

安全性の解析対象集団

表1

安全性の解析対象集団は、プラセボ対照期に治験薬を 1 回以上受けた全ての被験者で構成される。

解析した被験者集団		解析した試験(被験者集団)	観察期間	解析した投与群
プラセボ対照併合解析(0〜16週)	・全体集団(成人および青少年) ・全体集団(成人および青少年)のうち日本人部分集団	M16-048(用量設定試験)	16 週時まで	プラセボ群、ウパダシチニブ15mg群、30mg群
		M16-045(Measure Up-1)		
		M16-047(AD Up)		
		M17-377(Rising Up)		
		M18-891(Measure Up-2)		
長期第Ⅲ相併合解析(52週)	・全体集団(成人および青少年) ・全体集団(成人および青少年)のうち日本人部分集団	M16-045	52週時まで	ウパダシチニブ15mg群、30mg群
		M16-047		
		M18-891		
		M17-377		
青少年被験者集団併合解析(最長160週)	・青少年集団 ・青少年集団のうちの日本人部分集団	M16-045 (青少年　追加サブ試験含む)	76週時まで	ウパダシチニブ15mg群、30mg群
		M16-047 (青少年　追加サブ試験含む)		
		M18-891 (青少年　追加サブ試験含む)		
		M17-377	160 週時まで	

「青少年 追加サブ試験」:ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎の適応の承認後、青少年患者のより多くのデータを蓄積するため、進行中の主要なアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験に青少年患者のみを登録するサブ試験を追加した。

プラセボ対照併合解析(0〜16週) (M16-045試験、M16-047試験、M16-048試験、M17-377試験、M18-891試験)

表2　患者背景(全体集団)

平均 (SD) or %	プラセボ投与群 (n=992)	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=990)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=997)
女性(%)	42.1	40.5	40.0
年齢(歳)	34.5(15.07)	33.7(15.01)	34.7(15.60)
体重(kg)	75.3(19.58)	73.9(19.44)	74.0(17.98)
BMI(kg/m^2)	26.1(5.81)	25.6(5.91)	25.7(5.62)
人種(%)			
白人	63.4	59.7	63.2
黒人またはアフリカ系アメリカ人	6.1	7.3	4.5
アジア人	28.3	29.5	29.9
アメリカ先住民/アラスカ先住民	0.9	0.8	0.5
ハワイ先住民または太平洋諸島民	0.2	0.7	0.2
その他	0.0	0.0	0.0
混血	1.0	2.0	1.7

表3　有害事象の概要（全体集団）

n (%)	プラセボ投与群 (n=992)	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=990)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=997)
有害事象	566 (57.1)	625 (63.1)	688 (69.0)
副作用	196 (19.8)	310 (31.3)	391 (39.2)
Grade 3以上の有害事象	43 (4.3)	45 (4.5)	46 (4.6)
重篤な有害事象	27 (2.7)	20 (2.0)	20 (2.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	35 (3.5)	23 (2.3)	27 (2.7)
有害事象による死亡	0	0	0

表4　いずれかの群で5%以上発現した有害事象（全体集団）

n (%)	プラセボ投与群 (n=992)	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=990)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=997)
有害事象	566 (57.1)	625 (63.1)	688 (69.0)
ざ瘡	25 (2.5)	98 (9.9)	155 (15.5)
上咽頭炎	78 (7.9)	91 (9.2)	108 (10.8)
上気道感染	58 (5.8)	73 (7.4)	84 (8.4)
頭痛	41 (4.1)	51 (5.2)	58 (5.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21 (2.1)	42 (4.2)	52 (5.2)

表5　特に注目すべき有害事象（全体集団）

n (%)	プラセボ投与群 (n=992)	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=990)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=997)
感染症			
重篤な感染症	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)
日和見感染症（帯状疱疹、結核を除く）	4 (0.4)	9 (0.9)	8 (0.8)
帯状疱疹	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)
活動性結核	0	0	0
悪性腫瘍	0	3 (0.3)	6 (0.6)
非黒色腫皮膚癌（NMSC）	0	3 (0.3)	2 (0.2)
NMSCを除く悪性腫瘍	0	0	4 (0.4)
リンパ腫	0	0	1 (0.1)
肝障害	12 (1.2)	16 (1.6)	16 (1.6)
貧血	4 (0.4)	3 (0.3)	14 (1.4)
好中球数減少	3 (0.3)	11 (1.1)	30 (3.0)
リンパ球数減少	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	21 (2.1)	42 (4.2)	52 (5.2)
腎機能障害	0	1 (0.1)	0
心血管系事象*	0	1 (0.1)	0
静脈血栓塞栓症**	1 (0.1)	0	0
消化管穿孔	0	0	0

＊ 心血管系事象：外部主導の独立判定委員会により判定された心血管事象。心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中などを含む
＊＊ 静脈血栓塞栓症：外部主導の独立判定委員会により判定された静脈血栓塞栓症。深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死性および非致死を含む）などを含む

長期第Ⅲ相併合解析（52週）（M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験、M18-891 試験）

表6　患者背景（全体集団）

n (%)	日本人部分集団 全ウパダシチニブ15mg併合 (n=177)	日本人部分集団 全ウパダシチニブ30mg併合 (n=181)	全体集団 全ウパダシチニブ15mg併合 (n=1372)	全体集団 全ウパダシチニブ30mg併合 (n=1380)
性別				
女性	43 (24.3)	38 (21.0)	564 (41.1)	563 (40.8)
男性	134 (75.7)	143 (79.0)	808 (58.9)	817 (59.2)
年齢（歳）				
＜18	16 (9.0)	16 (8.8)	181 (13.2)	180 (13.0)
≧18 ～ ＜40	82 (46.3)	92 (50.8)	759 (55.3)	736 (53.3)
≧40 ～ ＜65	77 (43.5)	72 (39.8)	383 (27.9)	395 (28.6)
≧65 ～ ＜75	2 (1.1)	1 (0.6)	49 (3.6)	64 (4.6)
≧75	0	0	0	5 (0.4)
人種				
白人	0	0	837 (61.0)	876 (63.5)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	89 (6.5)	58 (4.2)
アジア人	177 (100)	181 (100)	405 (29.5)	409 (29.6)
アメリカ先住民	0	0	9 (0.7)	11 (0.8)
ハワイ原住民	0	0	7 (0.5)	3 (0.2)
その他	0	0	0	0
混血	0	0	25 (1.8)	23 (1.7)
体重（kg）				
＜60	65 (36.7)	59 (32.6)	331 (24.2)	309 (22.4)
≧60 ～ ＜100	111 (62.7)	119 (66.5)	911 (66.5)	955 (69.2)
≧100	1 (0.6)	3 (1.7)	128 (9.3)	116 (8.4)
不明	0	0	2	0
BMI（kg/m^2）				
＜25	111 (62.7)	117 (64.6)	723 (52.9)	704 (51.3)
≧25	66 (37.3)	64 (35.4)	643 (47.1)	669 (48.7)
不明	0	0	2	0

表7　患者背景　年齢、体重及びBMI（全体集団）

	治療群	全体					
		n	平均	SD	中央値	最小	最大
年齢（歳）	全ウパダシチニブ15mg併合	1372	33.5	14.88	29.2	12	74
	全ウパダシチニブ30mg併合	1380	34.6	15.41	31.0	12	75
体重（kg）	全ウパダシチニブ15mg併合	1370	74.0	19.83	71.2	33.0	175
	全ウパダシチニブ30mg併合	1380	74.3	18.0	72.0	36.3	151
BMI（kg/m^2）	全ウパダシチニブ15mg併合	1366	25.7	5.95	24.5	15.3	58.6
	全ウパダシチニブ30mg併合	1372	25.8	5.52	24.8	15.6	55.7

表8　有害事象の概要（日本人部分集団、全体集団）

例（例/100人年）	日本人部分集団		全体集団	
	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=177) (人年=225.5)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=181) (人年=228.3)	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=1372) (人年=1407.0)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=1380) (人年=1446.5)
有害事象	140（166.5）	150（235.0）	1001（191.1）	1086（254.2）
副作用	67（39.3）	77（49.8）	538（55.6）	664（77.3）
Grade 3 以上の有害事象	14（6.4）	13（5.9）	127（9.5）	156（11.5）
重篤な有害事象	10（4.6）	6（2.7）	70（5.1）	79（5.6）
投与中止に至った有害事象	7（3.1）	6（2.6）	58（4.1）	63（4.4）
死亡に至った有害事象	0	0	0	1（<0.1）

表9　いずれかの群で10件/100人年以上発現した有害事象（日本人部分集団、全体集団）

件（件/100人年）	日本人部分集団		全体集団	
	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=177) (人年=225.5)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=181) (人年=228.3)	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=1372) (人年=1407.0)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=1380) (人年=1446.5)
有害事象				
ざ瘡	39（17.3）	62（27.2）	204（14.5）	335（23.2）
上咽頭炎	77（34.1）	75（32.9）	261（18.5）	249（17.2）
上気道感染	7（3.1）	2（0.9）	173（12.3）	169（11.7）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3（1.3）	10（4.4）	104（7.4）	145（10.0）
アトピー性皮膚炎	23（10.2）	13（5.7）	122（8.7）	83（5.7）
帯状疱疹	13（5.8）	26（11.4）	52（3.7）	84（5.8）

表10　特に注目すべき有害事象（日本人部分集団、全体集団）

例（例/100人年）	日本人部分集団 全ウパダシチニブ15mg併合 (n=177) (人年=225.5)	日本人部分集団 全ウパダシチニブ30mg併合 (n=181) (人年=228.3)	全体集団 全ウパダシチニブ15mg併合 (n=1372) (人年=1407.0)	全体集団 全ウパダシチニブ30mg併合 (n=1380) (人年=1446.5)
感染症				
重篤な感染症	5（2.2）	5（2.2）	30（2.2）	37（2.6）
日和見感染症（帯状疱疹、結核を除く）	11（5.0）	8（3.6）	28（2.0）	29（2.0）
帯状疱疹	15（7.0）	25（11.8）	56（4.1）	88（6.3）
活動性結核	0	0	1（0.5）	1（<0.1）
悪性腫瘍	1（0.4）	0	6（0.4）	11（0.8）
非黒色腫皮膚癌（NMSC）	0	0	4（0.3）	6（0.4）
NMSCを除く悪性腫瘍	1（0.4）	0	2（0.1）	5（0.3）
リンパ腫	0	1（0.4）	0	3（0.2）
肝障害	8（3.7）	12（5.5）	51（3.7）	68（4.9）
貧血	4（1.8）	6（2.7）	15（1.1）	41（2.9）
好中球数減少症	2（0.9）	6（2.7）	24（1.7）	41（2.9）
リンパ球数減少症	0	1（0.4）	4（0.3）	10（0.7）
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	3（1.3）	10（4.5）	80（6.0）	124（9.2）
腎機能障害	0	0	1（<0.1）	2（0.1）
心血管系事象*	1（0.4）	0	3（0.2）	1（<0.1）
静脈血栓塞栓症**	0	0	2（0.1）	0
消化管穿孔	0	0	1（<0.1）	0

＊ 心血管系事象：外部主導の独立判定委員会により判定された心血管事象。心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中などを含む
＊＊ 静脈血栓塞栓症：外部主導の独立判定委員会により判定された静脈血栓塞栓症。深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死性および非致死を含む）などを含む

表11　有害事象の概要（全体集団における年齢別の発現率）

例（例/100人年）	12歳から17歳 全ウパダシチニブ15mg併合 (n=181) (人年=194.3)	12歳から17歳 全ウパダシチニブ30mg併合 (n=180) (人年=197.0)	18歳から64歳 全ウパダシチニブ15mg併合 (n=1142) (人年=1366.2)	18歳から64歳 全ウパダシチニブ30mg併合 (n=1131) (人年=1377.0)	65歳以上 全ウパダシチニブ15mg併合 (n=49) (人年=40.8)	65歳以上 全ウパダシチニブ30mg併合 (n=69) (人年=69.4)
有害事象	135（193.7）	136（245.4）	832（189.7）	892（252.0）	34（222.0）	58（325.2）
副作用	67（49.8）	76（63.1）	453（56.6）	559（80.9）	18（54.9）	29（62.0）
Grade 3 以上の有害事象	21（11.6）	14（7.5）	98（8.8）	130（11.8）	8（21.2）	12（18.3）
重篤な有害事象	9（4.7）	4（2.1）	57（5.0）	62（5.4）	4（10.0）	13（19.7）
投与中止に至った有害事象	9（4.6）	6（3.1）	44（3.8）	45（3.8）	5（12.3）	12（17.7）
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	1（1.4）

表12　特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団における年齢別の発現率）

例（例/100人年）	12歳から17歳		18歳から64歳		65歳以上	
	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=181) (人年=194.3)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=180) (人年=197.0)	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=1142) (人年=1366.2)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=1131) (人年=1377.0)	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=49) (人年=40.8)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=69) (人年=69.4)
感染症						
重篤な感染症	4 (2.1)	4 (2.1)	26 (2.2)	28 (2.4)	0	5 (7.2)
日和見感染症（帯状疱疹、結核を除く）	2 (1.0)	1 (0.5)	26 (2.2)	27 (2.3)	0	1 (1.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	5 (2.6)	54 (4.7)	81 (7.1)	1 (2.5)	2 (2.9)
活動性結核	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0
悪性腫瘍	0	0	6 (0.5)	7 (0.6)	0	4 (5.9)
非黒色腫皮膚癌（NMSC）	0	0	4 (0.3)	5 (0.4)	0	1 (1.5)
NMSCを除く悪性腫瘍	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	3 (4.3)
リンパ腫	0	1 (0.5)	0	2 (0.2)	0	0
肝障害	9 (4.8)	2 (1.0)	41 (3.6)	66 (5.8)	1 (2.5)	0
貧血	7 (3.7)	2 (1.0)	6 (0.5)	26 (2.2)	2 (5.0)	13 (20.3)
好中球数減少	5 (2.6)	10 (5.4)	19 (1.6)	28 (2.4)	0	3 (4.5)
リンパ球数減少	0	0	4 (0.3)	9 (0.8)	0	1 (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	12 (6.6)	18 (10.0)	66 (5.9)	101 (9.1)	2 (5.0)	5 (7.5)
腎機能障害	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	1 (1.4)
心血管系事象*	0	0	2 (0.2)	0	1 (2.5)	1 (1.4)
静脈血栓塞栓症**	0	0	1 (<0.1)	0	1 (2.5)	0
消化管穿孔	0	0	1 (<0.1)	0	0	0

＊ 心血管系事象：外部主導の独立判定委員会により判定された心血管事象。心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中などを含む
＊＊ 静脈血栓塞栓症：外部主導の独立判定委員会により判定された静脈血栓塞栓症。深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死性および非致死を含む）などを含む

青少年被験者集団併合解析(最長160週)(M16-045試験、M16-047試験、M18-377試験、M18-891試験)

表13　患者背景(日本人部分集団、全体集団)

	日本人部分集団		全体集団	
平均(SD) or %	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=16)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=16)	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=278)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=279)
女性(%)	4(25.0)	2(12.5)	148(53.2)	132(47.3)
年齢(歳)	15.6(1.78)	16.2(1.68)	15.3(1.78)	15.5(1.76)
平均体重(kg)	53.57(9.1)	60.11(12.4)	61.41(15.3)	63.53(15.6)
中央値	50.95	56.00	58.55	60.00
最小値、最大値	41.2, 75.3	42.7, 83.6	40.0, 125.5	37.4, 135.6
＜40	0	0	0	1(0.4)
≧40	16(100)	16(100)	278(100)	278(99.6)
平均BMI(kg/m^2)	20.94(2.8)	22.91(4.1)	22.92(4.8)	23.13(4.6)
中央値	20.23	21.53	21.80	22.00
最小値、最大値	17.9, 28.0	16.7, 31.8	15.7, 41.5	15.7, 43.8
＜25	14(87.5)	11(68.8)	206(74.4)	197(70.9)
≧25 ～ ＜30	2(12.5)	4(25.0)	43(15.5)	57(20.5)
≧30	0	1(6.3)	28(10.1)	24(8.6)
不明	0	0	1	1
人種(%)				
白人	0	0	189(68.0)	192(68.8)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	24(8.6)	17(6.1)
アジア人	16(100)	16(100)	57(20.5)	58(20.8)
アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	2(0.7)	2(0.7)
ハワイ先住民または太平洋諸国民	0	0	2(0.7)	1(0.4)
その他	0	0	0	0
混血	0	0	4(1.4)	9(3.2)

表14　いずれかの群で10件/100人年以上発現した主な有害事象(日本人部分集団、全体集団)

	日本人部分集団		全体集団	
件(件/100人年)	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=16) (人年=42.9)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=16) (人年=39.6)	全ウパダシチニブ15mg併合 (n=278) (人年=532.4)	全ウパダシチニブ30mg併合 (n=279) (人年=555.6)
ざ瘡	6(14.0)	7(17.7)	64(12.0)	95(17.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(4.7)	2(5.1)	44(8.3)	59(10.6)
上気道感染	3(7.0)	1(2.5)	59(11.1)	58(10.4)
頭痛	1(2.3)	8(20.2)	37(6.9)	49(8.8)
上咽頭炎	6(14.0)	12(30.3)	40(7.5)	40(7.2)
発熱	3(7.0)	4(10.1)	17(3.2)	36(6.5)
アトピー性皮膚炎	2(4.7)	4(10.1)	38(7.1)	23(4.1)
帯状疱疹	0	4(10.1)	6(1.1)	17(3.1)
ワクチン接種部位疼痛	0	4(10.1)	0	4(0.7)

表15　有害事象の概要（青少年被験者集団併合解析:日本人部分集団、全体集団）

n (%)	日本人部分集団		全体集団	
	全ウパダシチニブ15mg投与群* (n=16)	全ウパダシチニブ30mg投与群* (n=16)	全ウパダシチニブ15mg投与群* (n=278)	全ウパダシチニブ30mg投与群*
有害事象	15(93.8)	15(93.8)	235(84.5)	243(87.1)
副作用	8(50.0)	9(56.3)	114(41.0)	149(53.4)
重篤な有害事象	3(18.8)	1(6.3)	27(9.7)	18(6.5)
投与中止に至った有害事象	1(6.3)	1(6.3)	18(6.5)	17(6.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

* ベースライン時にプラセボ投与期間後にウパダシチニブ15mg群又は30mg群に継続となった症例を含む

表16　特に注目すべき有害事象（青少年被験者集団併合解析:日本人部分集団、全体集団）

n (%)	日本人部分集団		全体集団	
	全ウパダシチニブ15mg投与群*** (n=16)	全ウパダシチニブ30mg投与群*** (n=16)	全ウパダシチニブ15mg投与群*** (n=278)	全ウパダシチニブ30mg投与群*** (n=279)
感染症				
重篤な感染症	1(6.3)	0	10(3.6)	8(2.9)
日和見感染症（帯状疱疹、結核を除く）	1(6.3)	0	8(2.9)	3(1.1)
帯状疱疹	0	4(25.0)	7(2.5)	19(6.8)
活動性結核	0	0	2(0.7)	2(0.7)
悪性腫瘍				
非黒色腫皮膚癌（NMSC）	0	0	0	0
NMSCを除く悪性腫瘍	0	0	1(0.4)	0
リンパ腫	0	0	0	0
肝障害	4(25.0)	1(6.3)	22(7.9)	12(4.3)
貧血	3(18.8)	0	15(5.4)	4(1.4)
好中球数減少	0	1(6.3)	8(2.9)	15(5.4)
リンパ球数減少	0	0	1(0.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	2(12.5)	2(12.5)	28(10.1)	44(15.8)
腎機能障害	0	0	0	0
心血管系事象*	0	0	0	0
静脈血栓塞栓症**	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0

* 心血管系事象:外部主導の独立判定委員会により判定された心血管事象。心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中などを含む
** 静脈血栓塞栓症:外部主導の独立判定委員会により判定された静脈血栓塞栓症。深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死性および非致死を含む）などを含む
*** ベースライン時にプラセボ投与期間後にウパダシチニブ15mg群又は30mg群に継続となった症例を含む

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）

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、肺炎、敗血症、結核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.33「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ので、胸部画像検査を定期的に実施するとともに、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、呼吸器専門医等の連携を行ってください。

■ 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。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、重篤な感染症*1は、本剤15mg投与群で2.2例/100人年、本剤30mg投与群で2.6例/100人年でした。その内、治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は、本剤15mg投与群で0.3件/100人年（3件）、本剤30mg投与群で1.2件/100人年（12件）でした。死亡に至った重篤な感染症は認められませんでした。

日和見感染症*2の有害事象の発現率は、本剤15mg投与群で2.0例/100人年、本剤30mg投与群で2.0例/100人年でした。その内、重篤な日和見感染症の100人年あたりの発現率は、本剤15mg投与群で0.3件/100人年（4件）、本剤30mg投与群で0.1件/100人年（2件）でした。2件以上発現した事象はヘルペス性状湿疹（本剤15mg投与群0.2件/100人年（3件）、本剤30mg投与群0.1件/100人年（2件））でした。治験薬の投与中止に至った日和見感染の100人年あたりの発現率は、本剤15mg投与群で0.2件/100人年（3件）、本剤30mg投与群で0.2件/100人年（3件）でした。2件以上発現した事象は本剤30mg投与群でのヘルペス性状湿疹（0.1件/100人年（2件））でした。重篤な有害事象として、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が1名で認められました。

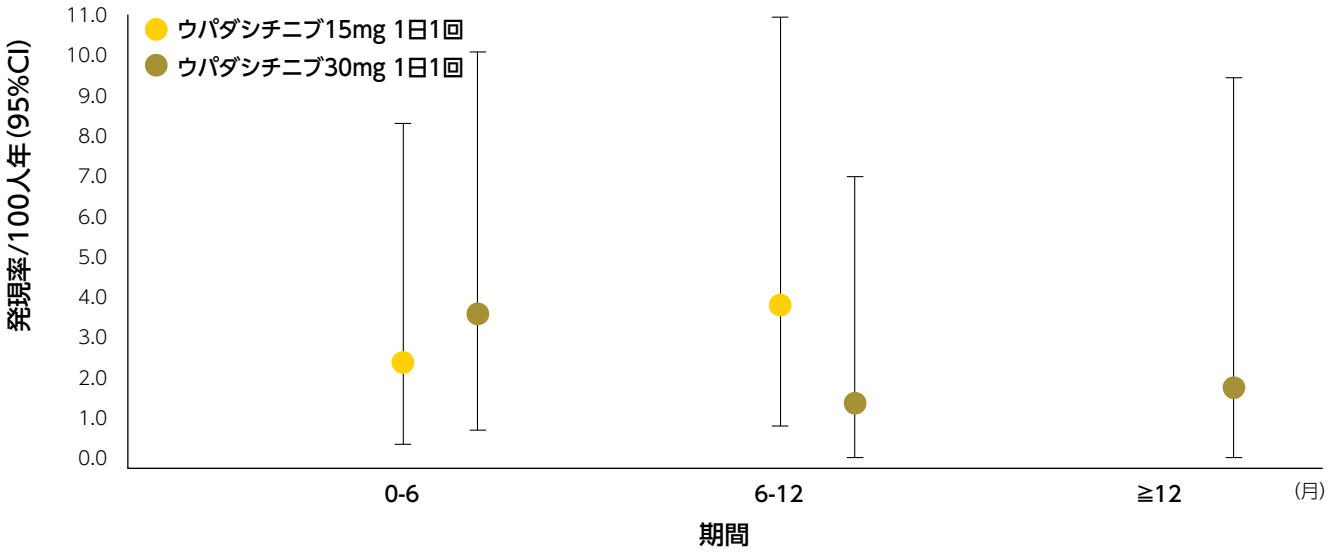
アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）※において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、重篤な感染症が本剤15mg投与群で1.9例/100人年及び30mg 投与群で1.5例/100人年認められました。日和見感染症の発現率は、本剤15mg投与群で1.5例/100人年、本剤30mg投与群で0.5例/100人年でした。

※M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

*1 重篤な感染症：感染症に関する有害事象をMedDRA検索基準「感染症」company MedDRA query（以下「CMQ」）によって同定し、その後、重篤度分類基準で重篤に合致する感染を特定した。MedDRA検索基準「感染症」CMQは、MedDRA SOCの「感染症および寄生虫症」のみならず「臨床検査」に含まれるMedDRA基本語も含まれる。

*2 日和見感染症は、結核及び帯状疱疹を除く

図7　アトピー性皮膚炎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Ⅲ相臨床試験の日本人症例［成人および青少年集団］における52週までの併合解析の有害事象）



発現率/100人年	2.3	3.5	3.7	1.3		1.7
イベント数	2	3	3	1	0	1
人年	87.0	86.9	80.2	79.3	55.3	58.7

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（日本人症例）

長期第Ⅲ相併合解析（52週）において、15mg投与群で「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」1例が認められています。
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。

表17　本剤との因果関係が否定できないニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した日本人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	重篤性	本剤投与開始から発現までの期間（日）	副作用に関連する要因	ステロイド経口（ベースライン）	経口免疫抑制薬（ベースライン）	診断	転帰	本剤の処置
1	男	50歳代	15mg	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	重篤	188	喘息、甲状腺機能低下症、高血圧、過去の喫煙歴	投与なし	投与なし	胸部CT：スリガラス影、小葉間隔壁が肥厚 β-D-グルカン：陽性	回復	中止

■ 臨床試験で発現した因果関係を否定できない活動性結核（外国人症例）

長期第Ⅲ相併合解析（52週）において、日本人での結核の発現は認められませんでした。
一方、外国人症例において、15mg投与群で「肺結核」1例、30mg投与群で「結核」1例が認められています。
以下に、活動性結核の一覧を示します。

表18　本剤との因果関係が否定できない活動性結核を発現した外国人症例の一覧

No.	性別	年齢	国	本剤投与量	副作用名	重篤性	本剤投与開始から発現までの期間（日）	副作用に関連する要因	インターフェロンγ遊離試験（ベースライン）	BCGワクチン接種歴	診断	転帰	本剤の処置
1	男	20歳代	ロシア	15mg	肺結核	重篤	369	喘息	陰性	あり	胸部X線：両肺浸潤影、結核腫の崩壊 胸部CT：両肺浸潤影、多発性空洞病変 QFT検査：陽性	未回復（カットオフ時点）	中止
2	男	20歳代	カナダ	30mg	結核	重篤	155	なし	陰性	なし	胸部X線、胸部CT：浸潤、胸水、縦隔リンパ節腫脹および石灰化 胸膜生検：壊死性肉芽腫	回復	中止

■ 臨床試験で発現した因果関係を否定できないカポジ水痘様発疹（日本人症例）

対処方法

カポジ水痘様発疹症はアトピー性皮膚炎の合併症として引き起こされる場合が多いのでご注意ください。顔面や首部分を中心とする多発する水疱、その水疱が痒みや痛みをともなう場合には、医師に連絡するよう患者にご指導ください。

カポジ水痘様発疹が発現した日本人症例

長期第Ⅲ相併合解析（52週）において、本剤との因果関係が否定できない「カポジ水痘様発疹」が15mg投与群で9例、30mg投与群で7例認められました。いずれも非重篤の事象でした。以下に、カポジ水痘様発疹を発現した日本人症例の一覧を示します。

カポジ水痘様発疹の発現による本剤の処置は、全16例中8例が継続、8例が休薬しました。本剤の中止に至った症例はありませんでした。また、全16例で転帰は回復に至りました。

表19　本剤との因果関係が否定できないカポジ水痘様発疹を発現した日本人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	重篤性	本剤投与開始から発現までの期間（日）	発現部位	カポジ水痘様発疹の体表面積	転帰	本剤の処置
1	男	20歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	493	顔	1%	回復	休薬
2	女	40歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	46	顔	不明	回復	継続
3	男	30歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	298	顔、胸部	3%	回復	休薬
4	男	20歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	136	顔、頸部、上半身	5%	回復	継続
5	男	20歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	68	上幹	5%	回復	休薬
6	男	20歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	31	顔	不明	回復	休薬
7	女	20歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	451	顔	5%	回復	継続
8	男	20歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	419	顔	3%	回復	継続
9	女	10歳代	15mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	105	顔、頸部	30%	回復	継続
10	男	60歳代	30mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	367	顔、頸部	2%	回復	休薬
11	男	40歳代	30mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	386	顔	1%	回復	休薬
12	男	30歳代	30mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	175	顔	3%	回復	継続
13	男	30歳代	30mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	322	頸部、躯幹、上肢	40%	回復	休薬
14	男	30歳代	30mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	51	顔、頸部	4%	回復	継続
15	男	20歳代	30mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	212	顔	2%	回復	継続
16	男	20歳代	30mg	カポジ水痘様発疹	非重篤	477	顔	3%	回復	休薬

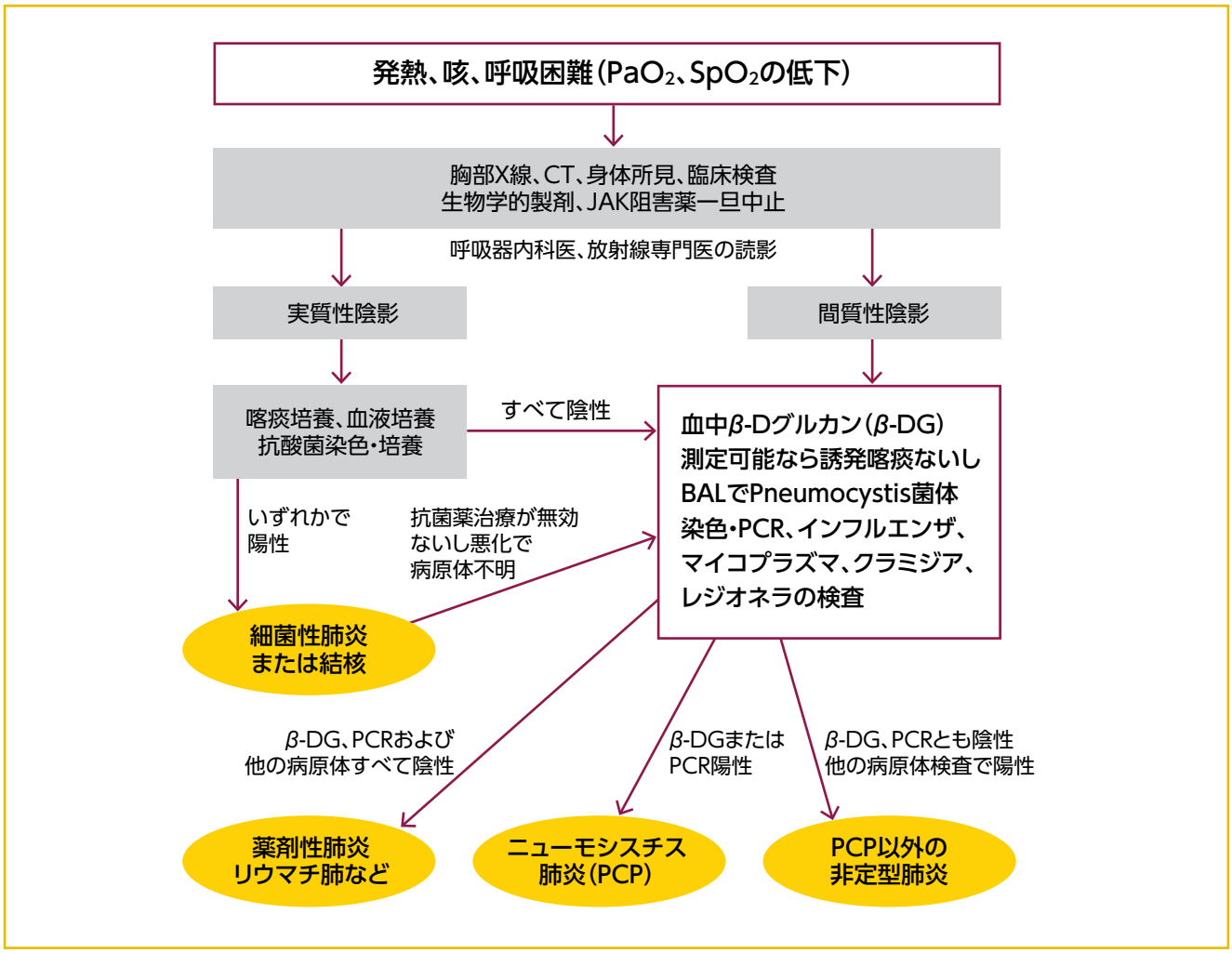
■ 臨床試験で発現した因果関係を否定できない重篤な感染症（青少年被験者：日本人症例）

青少年被験者集団併合解析（最長160週）において、15mg投与群で重篤な感染症1例が認められております。
以下に、重篤な感染症の一覧を示します。

表20　本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症を発現した青少年日本人症例の一覧

No.	性別	年齢	国	本剤投与量	副作用名	重篤性	本剤投与開始から発現までの期間（日）	所見	診断	転帰	本剤の処置
1	男	10歳代	日本	15mg	虫垂炎	重篤	301	激しい腹痛	白血球数：13,000U/L 腹部CT：壊疽性虫垂炎	回復	中断

図8　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（2023年3月22日改訂版）：11, 2023

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の発生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、HIV16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（PaO_2≦70Torrまたは A- aDO_2≧35Torr）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)

帯状疱疹* *皮膚播種性帯状疱疹、耳帯状疱疹等を含む

対処方法、注意事項

帯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、患者に帯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または赤い発疹、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。

帯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

本剤が帯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)]。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、帯状疱疹の発現率は、本剤15mg投与群で4.1例/100人年、本剤30mg投与群で6.3例/100人年でした。その内、日本人集団での発現率は、本剤15mg投与群で7.0例/100人年、本剤30mg投与群で11.8例/100人年でした。

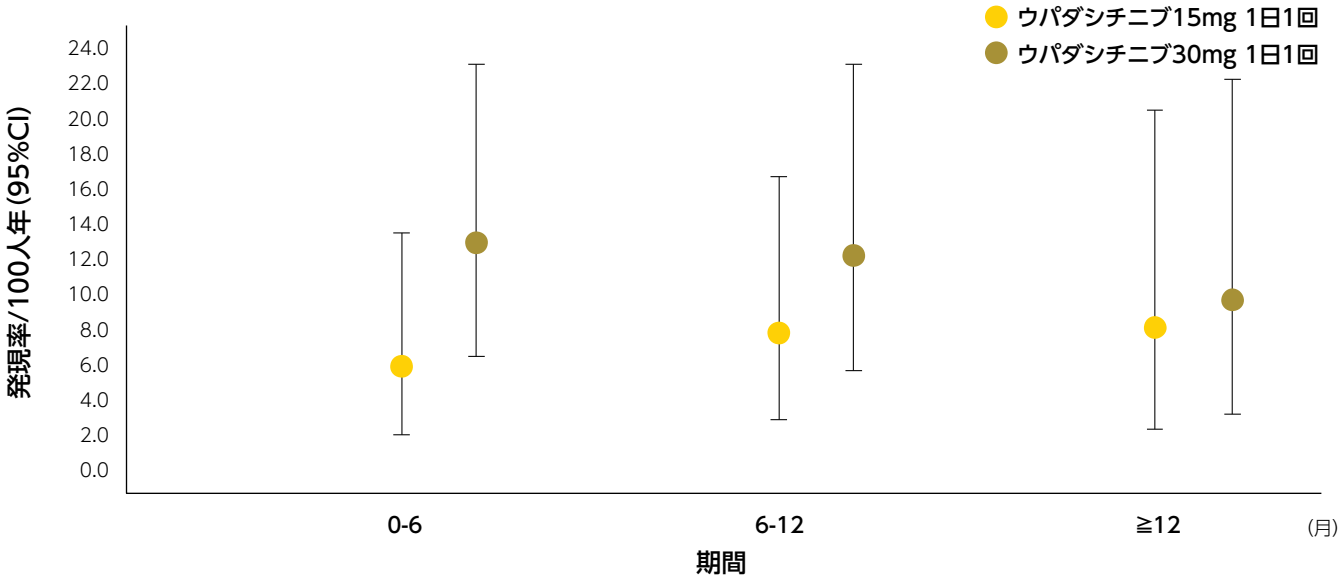
全体集団における重篤な帯状疱疹の有害事象の発現率は、本剤15mg投与群で0.3件/100人年（3件）、本剤30mg投与群で0.3件/100人年（3件）でした。その内、治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率は、本剤15mg投与群では認められず、本剤30mg投与群で0.1件/100人年（1件）でした。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、帯状疱疹が本剤15mg投与群で1.3例/100人年及び30mg 投与群で3.5例/100人年認められました。日本人被験者では帯状疱疹は本剤15mg投与群で0.0例/100人年、本剤30mg投与群で10.9例/100人年(4例)でした。

*M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

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

図9　アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験での、投与期間ごとの帯状疱疹の発現率及び95%信頼区間（第Ⅲ相臨床試験の日本人症例[成人および青少年集団]における52週までの併合解析の有害事象）



	0-6		6-12		≧12	
発現率/100人年	5.8	12.9	7.7	12.2	8.0	9.6
イベント数	5	11	6	9	4	5
人年	86.4	85.2	77.6	73.9	49.8	52.3

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（日本人症例）

長期第Ⅲ相併合解析（52週）において、本剤との因果関係が否定できない「帯状疱疹」が15mg投与群で10例、30mg投与群で20例認められています。また、本剤との因果関係が否定できない「皮膚播種性帯状疱疹」が15mg投与群で1例認められています。この内、重篤な帯状疱疹（皮膚播種性帯状疱疹を含む）は、それぞれ15mg投与群で2例、30mg投与群で3例でした。

以下に、重篤な帯状疱疹（皮膚播種性帯状疱疹を含む）の一覧を示します。

重篤な帯状疱疹（皮膚播種性帯状疱疹を含む）の発現による本剤の処置は、全5例中1例が継続、4例が休薬しました。本剤の中止に至った症例はありませんでした。また、全5例で転帰は回復に至りました。

表21　本剤との因果関係が否定できない重篤な帯状疱疹（皮膚播種性帯状疱疹を含む）を発現した日本人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	本剤投与開始から発現までの期間（日）	水痘症既往	帯状疱疹ワクチン接種歴	所見	転帰	本剤の処置
1	男	20歳代	15mg	帯状疱疹	254	あり	なし	腹部から背部中にかけた複数の水疱と紅斑性乳輪を伴う疼痛	回復	休薬
2	男	20歳代	15mg	皮膚播種性帯状疱疹	234	なし	なし	胸部から背部にかけた紅斑を伴う水疱、体幹と四肢に水疱と丘疹	回復	休薬
3	男	50歳代	30mg	帯状疱疹	266	なし	なし	眼瞼と顔面に小胞様の腫脹	回復	休薬
4	男	40歳代	30mg	帯状疱疹	231	あり	なし	顔面に水疱、疼痛	回復	継続
5	男	20歳代	30mg	帯状疱疹	722	なし	なし	顔面に水疱、痛みを伴う頭痛	回復	休薬

■ 臨床試験で発現した因果関係を否定できない帯状疱疹（青少年被験者：日本人症例）

青少年被験者集団併合解析（最長160週）において、30mg投与群で「帯状疱疹」4例が認められております。

以下に、重篤な感染症の一覧を示します。

帯状疱疹の発現による本剤の処置は全4例中3例が継続、1例が休薬しました。本剤の中止に至った症例はありませんでした。また、全4例で転帰は回復に至りました。

表22　本剤との因果関係が否定できない帯状疱疹を発現した青少年日本人症例の一覧

No.	性別	年齢	国	本剤投与量	副作用名	重篤性	本剤投与開始から発現までの期間（日）	水痘症既往	転帰	本剤の処置
1	女	10歳代	日本	30mg	帯状疱疹	非重篤	948	なし	回復	休薬
2	女	10歳代	日本	30mg	帯状疱疹	非重篤	545	なし	回復	継続
3	男	10歳代	日本	30mg	帯状疱疹	非重篤	813	なし	回復	継続
4	男	10歳代	日本	30mg	帯状疱疹	非重篤	1082	なし	回復	継続

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、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徴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、慢性の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)]。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、静脈血栓塞栓症の発現率は、全体集団では本剤15mg投与群で0.1例/100人年、本剤30mg投与群で0.0例/100人年でした。

発現した有害事象は深部静脈血栓症及び肺塞栓症（非心臓性、非神経性）（非致死性）各1名であり、いずれも治験薬の投与中止に至りました。深部静脈血栓症はGrade 3以上の重篤な血栓症と判断されました。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、本剤15mg投与群及び30mg投与群で静脈血栓塞栓症の発現は認められませんでした。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む
※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade0～4に分類

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)

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。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、消化管穿孔の発現率は、本剤15mg投与群で<0.1例/100人年、本剤30mg投与群で0.0例/100人年でした。

発現した有害事象は腸管穿孔（1件）であり、Grade 3以上の重篤な消化管穿孔と判断されました。治験薬の投与中止に至った消化管穿孔は認められませんでした。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、本剤15mg投与群及び30mg投与群で消化管穿孔の発現は認められませんでした。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む
※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade0～4に分類

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* *肝炎、高ビリルビン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加等を含む

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

他のJAK阻害剤で肝機能障害のリスクが認められています。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、肝機能障害の発現率は、本剤15mg投与群で3.7例/100人年、本剤30mg投与群で4.9例/100人年でした。

重篤な薬剤に関連する肝障害の有害事象は、いずれの本剤投与群でも認められませんでした。また、治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の有害事象の発現率は、本剤15mg投与群で0.1件/100人年（1件）、本剤30mg投与群で0.4件/100人年（4件）でした。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、肝機能障害が本剤15mg投与群で4.4例/100人年及び30mg 投与群で2.2例/100人年認められました。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む
※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade0～4に分類

■ アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験で認められたGrade 3以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（日本人症例）（長期第Ⅲ相併合解析［52週］における日本人集団［成人及び青少年］）

表23

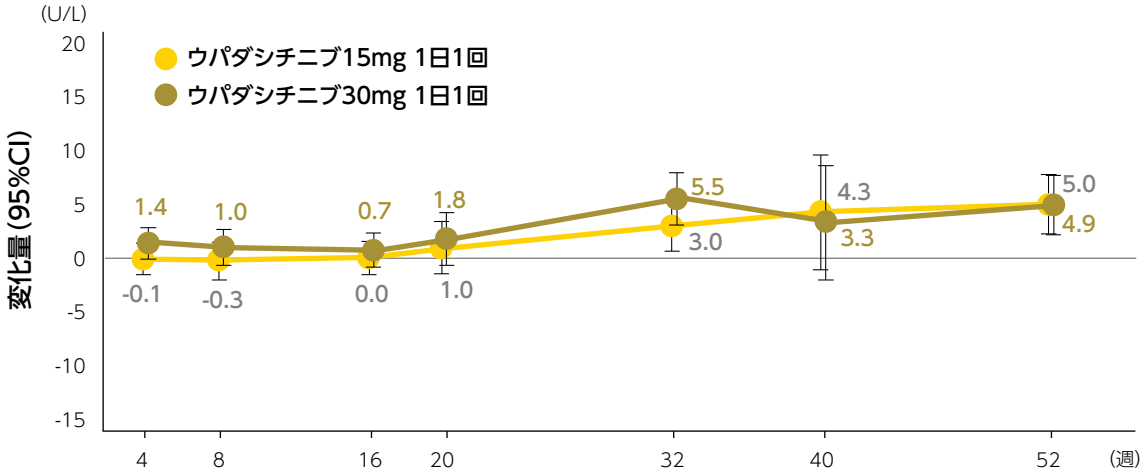
	ウパダシチニブ15mg 1日1回 (n=177) n/N (%)	ウパダシチニブ30mg 1日1回 (n=181) n/N (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）		
Grade 3以上	1/177 (0.6)	1/181 (0.6)
Grade 4以上	0/177	0/181
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）		
Grade 3以上	1/177 (0.6)	2/181 (1.1)
Grade 4以上	0/177	0/181

※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade 0～4に分類

参考データ

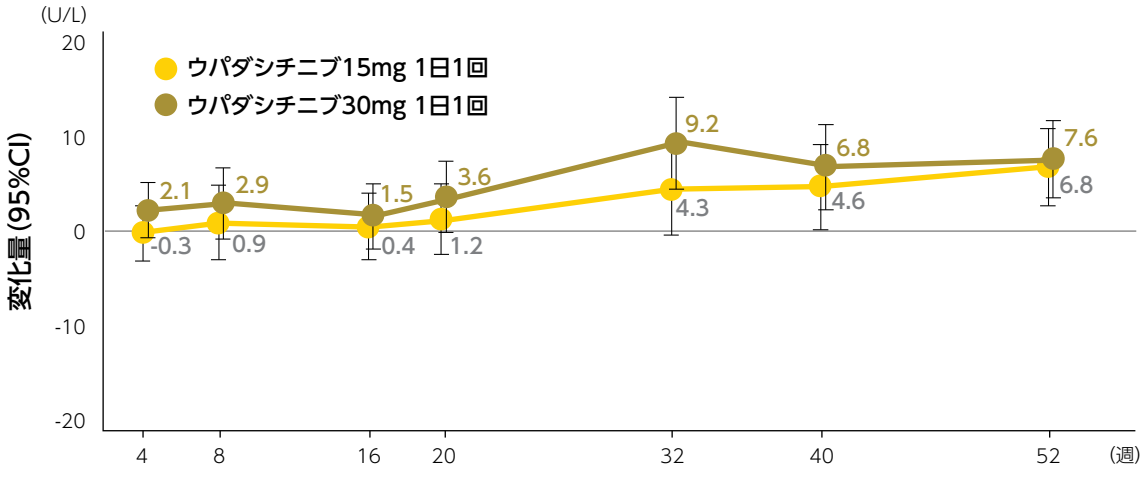
■ アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験での全日本人被験者におけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼのベースラインからの変化量の推移（長期第Ⅲ相併合解析［52週］における日本人集団［成人及び青少年］）

図10　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ



ウパダシチニブ15mg 1日1回(n)	177	122	174	176	163	131	155
ウパダシチニブ30mg 1日1回(n)	181	124	175	176	156	137	152

図11　アラニンアミノトランスフェラーゼ



ウパダシチニブ15mg 1日1回(n)	177	122	174	176	164	131	155
ウパダシチニブ30mg 1日1回(n)	181	124	176	176	156	137	152

■ アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験で認められたGrade 3以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（M16-047試験［追加サブ試験含む］の青少年集団の76週時の解析）

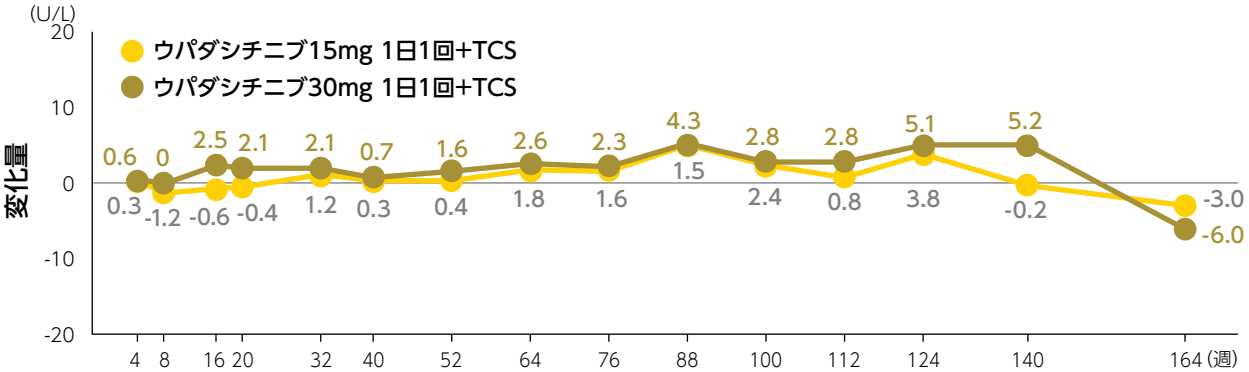
表24

	ウパダシチニブ15mg 1日1回+TCS (n=89) n/N (%)	ウパダシチニブ30mg 1日1回+TCS (n=90) n/N (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）		
Grade 3以上	0/89	0/90
Grade 4以上	0/89	0/90
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）		
Grade 3以上	0/89	0/90
Grade 4以上	0/89	0/90

※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade 0～4に分類

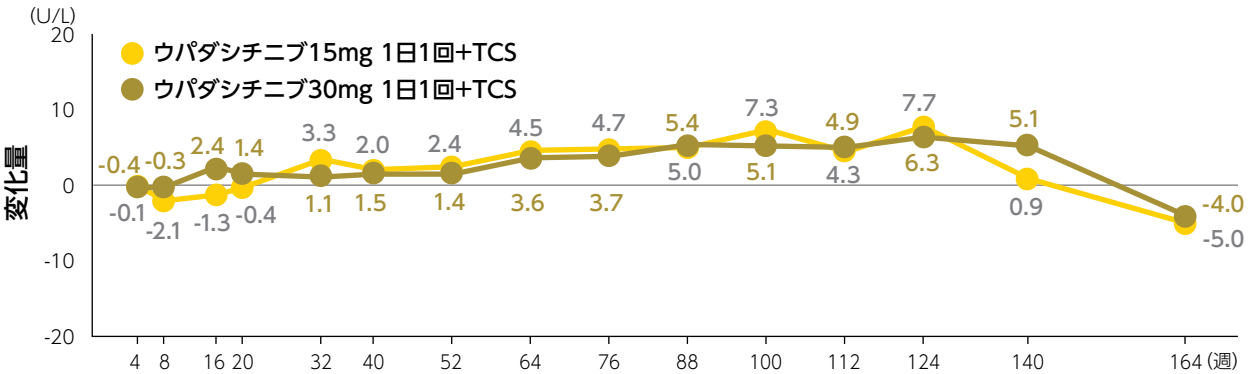
■ アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験での青少年被験者におけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼのベースラインからの変化量の推移（M16-047試験［追加サブ試験含む］の青少年集団の76週時の解析）

図12　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ



	4	8	16	20	32	40	52	64	76	88	100	112	124	140	164 (週)
ウパダシチニブ15mg 1日1回+TCS (n)	85	57	84	82	71	63	71	67	66	57	49	41	28	17	1
95%CI	-1.54, 2.06	-2.46, 0.07	-2.34, 1.11	-3.07, 2.29	-1.79, 4.13	-1.28, 1.86	-1.23, 1.96	-0.27, 3.79	-0.18, 3.39	-0.60, 3.51	-0.17, 5.07	-1.18, 2.83	0.06, 7.44	-4.35, 3.88	-92.85, 86.85
ウパダシチニブ30mg 1日1回+TCS (n)	90	61	84	84	71	72	81	76	71	55	48	41	38	16	3
95%CI	-1.16, 2.34	-1.24, 1.21	0.79, 4.24	-0.55, 4.74	-0.89, 5.03	-0.80, 2.13	0.10, 3.09	0.66, 4.47	0.54, 3.97	2.16, 6.35	0.16, 5.46	0.68, 4.85	1.65, 8.54	0.95, 9.43	-69.53, 57.53

図13　アラニンアミノトランスフェラーゼ



	4	8	16	20	32	40	52	64	76	88	100	112	124	140	164 (週)
ウパダシチニブ15mg 1日1回+TCS (n)	86	57	83	82	71	62	71	66	66	57	49	41	28	17	1
95%CI	-2.50, 2.26	-3.61, -0.64	-3.28, 0.70	-2.34, 1.56	-0.67, 7.26	-0.58, 4.48	-0.38, 5.11	0.99, 8.01	1.47, 7.98	1.41, 8.55	1.80, 9.07	0.49, 8.19	0.62, 14.81	-3.35, 5.12	-39.15, 29.15
ウパダシチニブ30mg 1日1回+TCS (n)	90	61	84	85	74	72	81	78	71	55	49	39	33	17	3
95%CI	-1.89, 2.76	-1.76, 1.11	0.46, 4.42	-0.52, 3.32	-2.82, 4.95	-0.85, 3.85	-1.16, 3.98	0.36, 6.82	0.57, 6.84	1.80, 9.07	0.55, 9.61	0.93, 8.82	-0.23, 12.84	0.88, 9.35	-23.72, 15.72

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.33「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

関節リウマチ等の呼吸器系を含む自己免疫性疾患は、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。本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験においては、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。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、間質性肺炎の発現は認められませんでした。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、本剤15mg投与群及び30mg 投与群で間質性肺炎の発現は認められませんでした。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

好中球数減少、リンパ球数減少およびヘモグロビン値減少*1

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/mm^3、リンパ球数500/mm^3、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。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、好中球数減少、リンパ球数減少およびヘモグロビン値減少の発現率は、本剤15mg投与群で1.7例/100人年、0.3例/100人年および1.1例/100人年、本剤30mg投与群で2.9例100人年、0.7例/100人年および2.9例/100人年でした。

発現した有害事象のうち、重篤または治験薬の中止に至った好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血は以下のとおりです。重篤な好中球減少症は、いずれの本剤併合群でも認められませんでした。治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率は、本剤15mg投与群では認められず、本剤30mg投与群で0.2件/100人年（3件）でした。

重篤なリンパ球減少症、治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はいずれの本剤投与群でも認められませんでした。

重篤な貧血の発現率は、本剤15mg投与群では認められず、本剤30mg投与群で0.1件未満/100人年（1件、ヘモグロビン減少）でした。治験薬の投与中止に至った貧血の発現率は、本剤15mg投与群では認められず、本剤30mg投与群で0.1件/100人年（2件、ヘモグロビン減少）でした。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）※において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、好中球数減少、リンパ球数減少およびヘモグロビン値減少の発現率が本剤15mg投与群で1.5例/100人年、0.2例/100人年及び0.8例/100人年、本剤30mg投与群で2.8例/100人年、0.0例/100人年及び0.4例/100人年でした。

※M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

*1 鉄欠乏性貧血、小球性貧血等の貧血関連の事象を含む

参考データ

■ アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験で認められたGrade 3以上の好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン減少（長期第Ⅲ相併合解析［52週］における日本人集団［成人及び青少年］）

発現した有害事象のうち、Grade3以上の好中球減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン減少は以下のとおりです。好中球数減少（Grade 3以上）は、本剤15mg投与群（1.7%）及び本剤30mg投与群（1.7%）で認められましたが、Grade 4以上の好中球数減少は、いずれの本剤投与群でも認められませんでした。また、いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められませんでした。

リンパ球数減少（Grade 3以上）は、本剤15mg投与群（1.1%）で認められました。いずれの被験者のリンパ球数減少も30日以内に消失しました。Grade 4以上のリンパ球数減少は認められませんでした。

ヘモグロビン減少は、いずれもGrade 2以下でした。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は、いずれの本剤投与群でも認められませんでした。

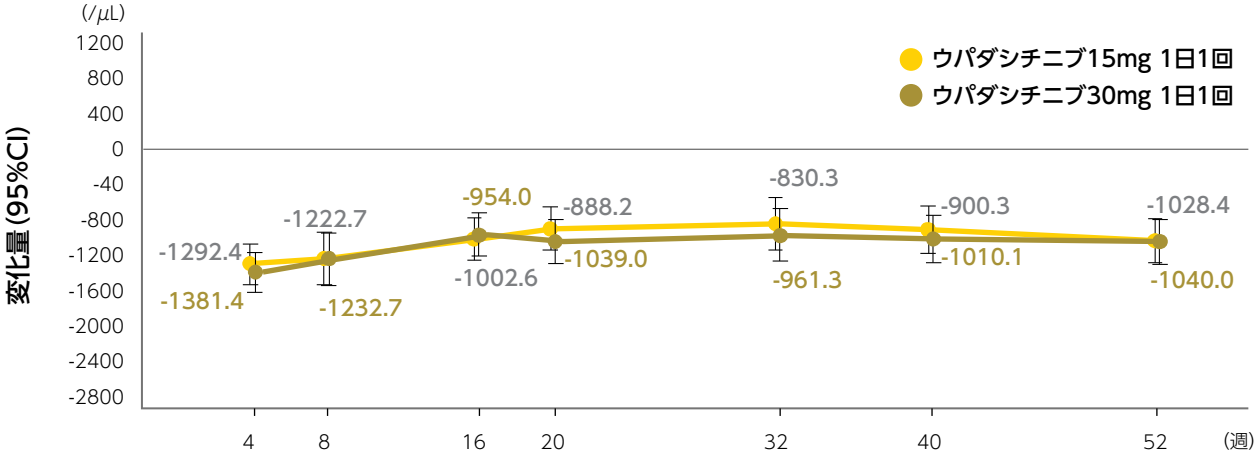
表25

	ウパダシチニブ15mg 1日1回 (n=177) n/N (%)	ウパダシチニブ30mg 1日1回 (n=181) n/N (%)
好中球数減少（10^9/L）		
Grade 3以上	3/177 (1.7)	3/181 (1.7)
Grade 4以上	0/177	0/181
リンパ球数減少（10^9/L）		
Grade 3以上	2/177 (1.1)	0/181
Grade 4以上	0/177	0/181
ヘモグロビン減少（g/L）		
Grade 3以上	0/177	0/181
Grade 4以上	0/177	0/181

※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade 0～4に分類

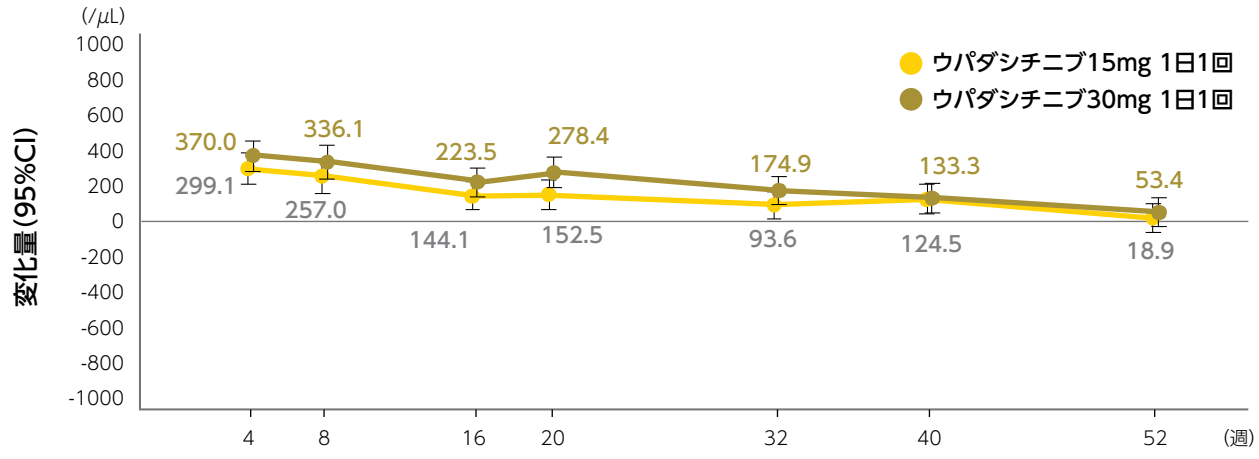
■ アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験での全日本人被験者における好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量の推移（第Ⅲ相臨床試験の日本人症例［成人および青少年集団］における52週までの併合解析）

図14　好中球数



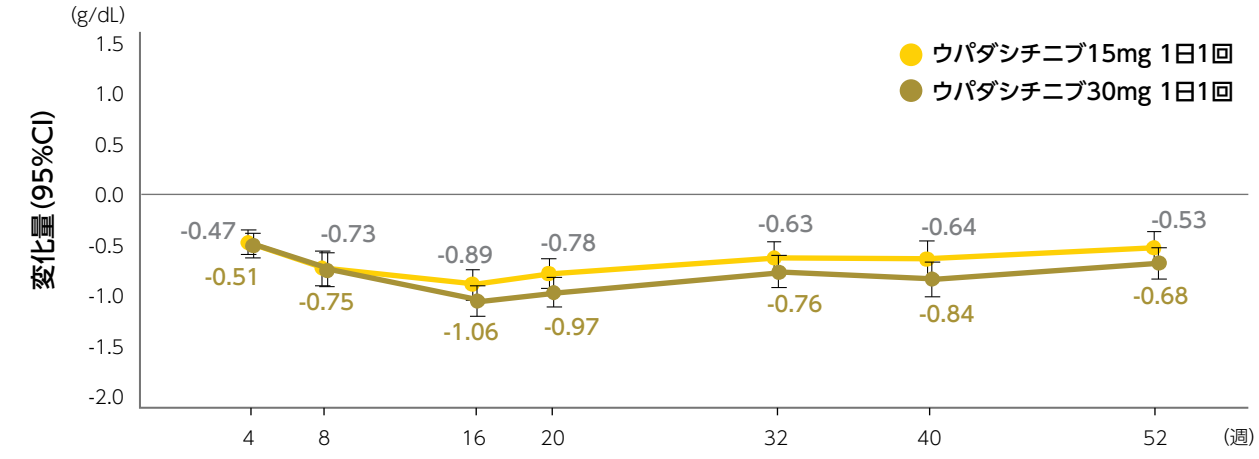
ウパダシチニブ15mg 1日1回(n)	176	123	175	176	163	131	155
ウパダシチニブ30mg 1日1回(n)	181	125	175	176	158	137	151

図15　リンパ球数



ウパダシチニブ15mg 1日1回(n)	176	123	175	176	163	131	155
ウパダシチニブ30mg 1日1回(n)	181	125	175	176	158	137	151

図16　ヘモグロビン値



ウパダシチニブ15mg 1日1回(n)	176	123	175	176	163	131	155
ウパダシチニブ30mg 1日1回(n)	181	125	175	176	158	137	151

■ アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験で認められたGrade 3以上の好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン減少（M16-047試験［追加サブ試験含む］の青少年集団の76週時の解析）

発現した有害事象のうち、Grade 3以上の好中球減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン減少は以下のとおりです。

好中球数減少（Grade 3以上）は、本剤15mg投与群（1.1%）及び本剤30mg投与群（1.1%）で認められましたが、Grade 4以上の好中球数減少は、いずれの本剤投与群でも認められませんでした。

リンパ球数減少（Grade 3以上）及びヘモグロビン減少（Grade 3以上）は、いずれの本剤投与群でも認められませんでした。

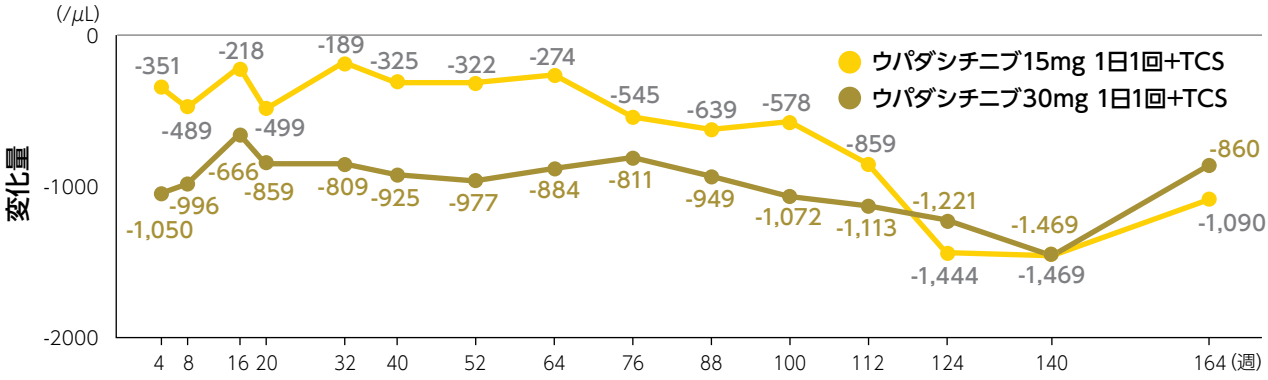
表26

	ウパダシチニブ15mg 1日1回+TCS (n=89) n/N (%)	ウパダシチニブ30mg 1日1回+TCS (n=90) n/N (%)
好中球数減少（10^9/L）		
Grade 3以上	1/89 (1.1)	3/90 (1.1)
Grade 4以上	0/89	0/90
リンパ球数減少（10^9/L）		
Grade 3以上	0/89	0/90
Grade 4以上	0/89	0/90
ヘモグロビン減少（g/L）		
Grade 3以上	0/89	0/90
Grade 4以上	0/89	0/90

※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade 0～4に分類

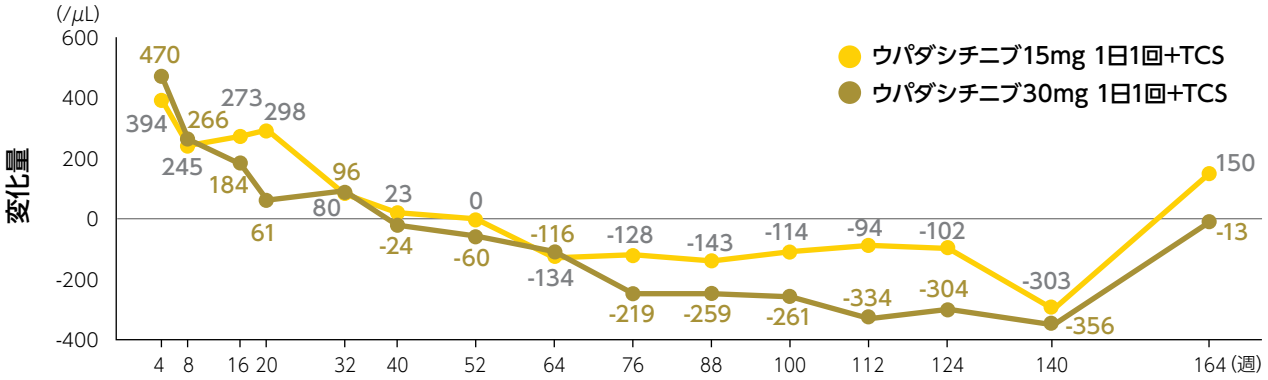
■ アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験での全日本人被験者における好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量の推移（M16-047試験［追加サブ試験含む］の青少年集団の76週時の解析）

図17　好中球数



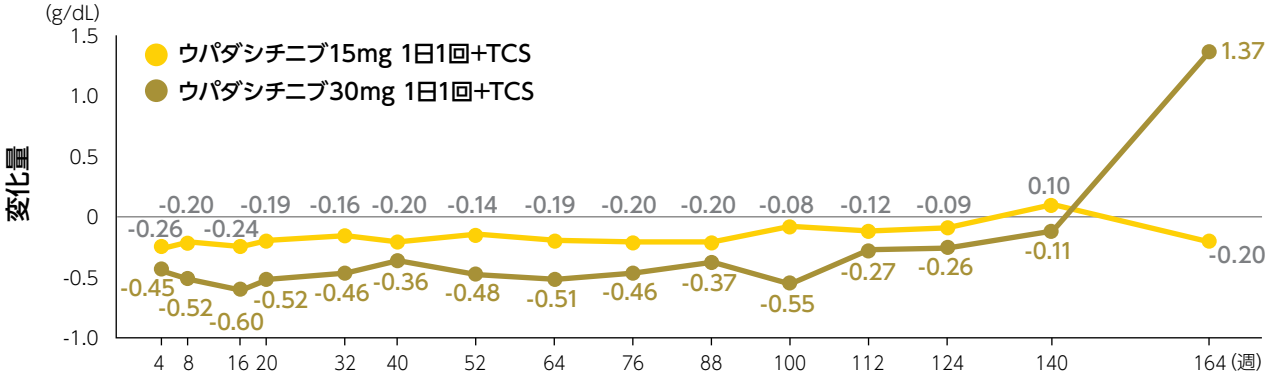
ウパダシチニブ15mg 1日1回+TCS (n)	85	57	81	81	70	65	71	67	64	56	49	41	30	16	1
95%CI	-739.6, 37.0	-943.2, -35.4	-663.2, 226.9	-849.4, -148.8	-576.0, 198.2	-775.5, 126.2	-713.1, 68.6	-684.8, 137.6	-990.6, -98.8	-1,138.9, -139.3	-1,034.3, -122.4	-1,377.8, -339.3	-2,083.6, -803.7	-2,408.6, -530.2	-5,355.5, 3,175.5
ウパダシチニブ30mg 1日1回+TCS (n)	90	63	85	85	73	71	80	77	71	55	48	41	33	17	3
95%CI	-1,427.3, -672.5	-1,427.9, -564.5	-1,100.3, -231.4	-1,200.8, -516.9	-1,187.7, -429.6	-1,356.9, -494.1	1,344.9, -608.6	1,344.9, -608.6	-1,233.9, -387.2	-1,453.6, -445.0	-1,532.7, -611.4	-1,632.2, -593.7	-1,830.8, -610.4	-2,380.6, -558.3	-3,322.7, 1,602.7

図18　リンパ球数



ウパダシチニブ15mg 1日1回+TCS (n)	85	57	81	81	70	65	71	67	64	56	49	41	30	16	1
95%CI	250.2, 537.8	94.9, 394.2	127.5, 419.2	163.0, 432.0	-67.9, 228.8	-128.8, 175.3	-148.2, 149.1	-300.1, 32.3	-266.5, 9.9	-322.4, 37.1	-272.0, 43.4	-281.1, 92.3	-319.2, 115.9	-592.6, -12.4	-1,947.9, 2,247.9
ウパダシチニブ30mg 1日1回+TCS (n)	90	63	85	85	73	71	80	77	71	55	48	41	33	17	3
95%CI	329.8, 609.3	123.7, 408.4	41.4, 326.1	-70.6, 192.0	-49.3, 241.3	-169.0, 122.0	-199.9, 80.2	-270.7, 39.4	-350.6, -88.2	-440.7, -77.9	420.4, -101.7	-520.6, -147.2	-511.7, -96.8	-637.3, -74.4	-1,224.5, 1,197.9

図19　ヘモグロビン値



ウパダシチニブ15mg 1日1回+TCS (n)	85	57	81	81	70	65	71	67	64	56	49	41	30	16	1
95%CI	-0.411, -0.100	-0.385, -0.008	-0.435, -0.049	-0.373, -0.012	-0.359, 0.048	-0.430, 0.033	-0.342, 0.055	-0.406, 0.021	-0.434, 0.031	-0.479, 0.082	-0.326, 0.163	-0.422, 0.179	-0.458, 0.271	-0.457, 0.657	-3.129, 2.729
ウパダシチニブ30mg 1日1回+TCS (n)	90	63	85	85	73	71	80	77	71	55	48	41	33	17	3
95%CI	0.598, -0.296	-0.698, -0.340	-0.788, -0.412	-0.692, -0.339	-0.656, -0.257	0.578, -0.135	-0.666, -0.292	-0.707, -0.309	-0.679, -0.237	-0.479, 0.082	-0.797, -0.303	-0.574, 0.027	-0.608, 0.087	-0.646, 0.434	-0.324, 3.058

B型肝炎の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または既往感染のある関節リウマチ患者に生物学的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。本剤の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7.5mg投与群で0.0例/100人年、本剤15mg投与群で0.1例/100人年未満でした。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、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。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、本剤15mg投与群及び30mg投与群でB型肝炎のウイルスの再活性化の発現は認められませんでした。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

重篤な過敏症[1)]

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。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、重篤な過敏症が本剤15mg投与群で0.8例/100人年、30mg 投与群で0.5例/100人年で認められました。日本人被験者では重篤な過敏症は認められませんでした。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

1) “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、アトピー性皮膚炎患者では一般集団と比較してリスク増加の報告[1)]があります。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。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、悪性腫瘍の発現率は、本剤15mg投与群で0.4例/100人年、本剤30mg投与群で0.8例/100人年でした。

発現した有害事象のうち、重篤な悪性腫瘍の発現率は、悪性腫瘍（疑いも含む）では本剤15mg投与群で0.1名/100人年（2名）、本剤30mg投与群で0.3名/100人年（5名）でした。また、いずれの本剤投与群でも、重篤な非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫は認められませんでした。また、治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の発現率は、悪性腫瘍（疑いも含む）では本剤15mg投与群で0.1名/100人年（2名）、本剤30mg投与群で0.3名/100人年（5名）でした。

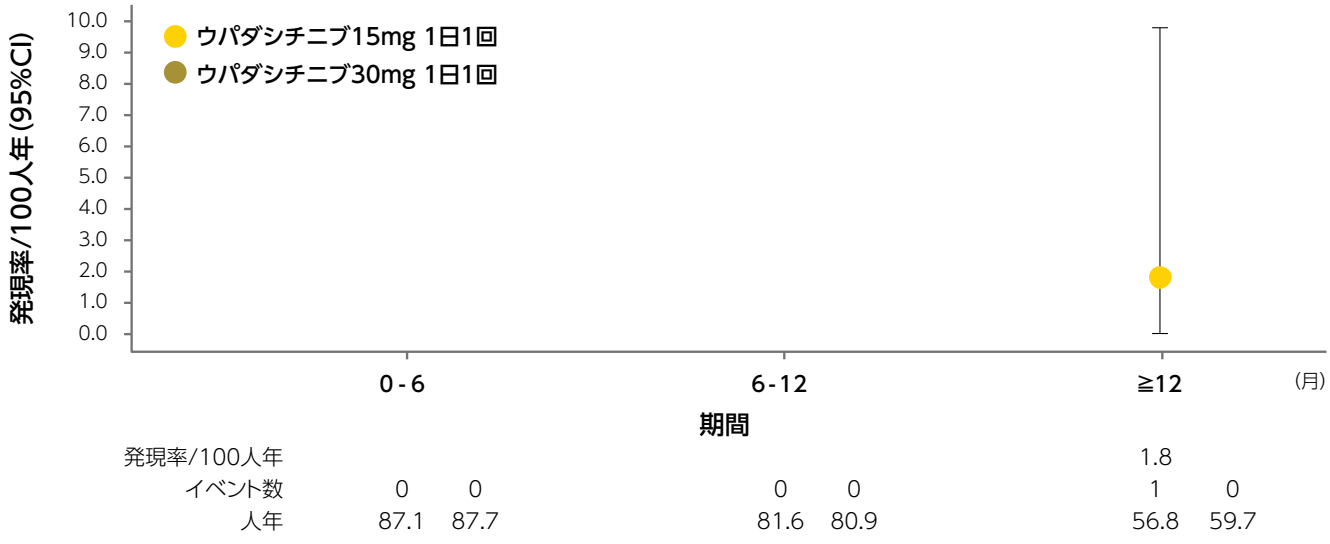
アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）が本剤15mg投与群で0.2例/100人年、30mg投与群で0.0例/100人年でした。非黒色腫皮膚癌の発現は本剤15mg投与群及び30mg投与群で認められませんでした。

*M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

※1つ以上の心血管リスク因子を有する50歳以上のメトトレキサート（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) Hagströmer L, et al.: Arch Dermatol. 141 (9): 1123-1127 (2005)

図20　アトピー性皮膚炎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の発現率及び95%信頼区間（第Ⅲ相臨床試験の日本人症例[成人および青少年集団]における52週までの併合解析の有害事象）



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（日本人症例）

長期第Ⅲ相併合解析（52週）において、15mg投与群で「乳癌」及び「結腸癌」2件1例認められてます。

表27　本剤との因果関係が否定できない悪性腫瘍を発現した日本人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	副作用に関連する要因	本剤投与開始から発現までの期間（日）	診断	リンパ節転移	副作用に対する処置	本剤の処置
1	女	40歳代	15mg	乳癌	家族歴（祖母が悪性腫瘍を発現（詳細不明））	407	生検、乳腺超音波検査	なし	乳房切除術	中止
				結腸癌		437	生検、結腸内視鏡	なし	切除術	—

■ 臨床試験で発現した皮膚T細胞性リンパ腫（外国人症例）

本剤のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、日本人での「皮膚T細胞性リンパ腫」の発現は報告されませんでした。一方、30mg投与群で本剤との因果関係が否定されている「皮膚T細胞性リンパ腫」1例が外国人症例で報告されています。

アトピー性皮膚炎の皮疹との鑑別が臨床上問題になることがあります。疑わしいときは皮膚生検で病理学的所見（表皮内へのリンパ球浸潤の有無など）を検討ください。

表28　本剤との因果関係が否定されている皮膚T細胞性リンパ腫を発現した外国人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	合併症・既往歴	本剤投与開始から発現までの期間（日）	診断	副作用に対する処置	転帰	本剤の処置
1	女	50歳代	30mg	皮膚T細胞性リンパ腫	更年期障害 アレルギー（ホルムアルデヒド） 花粉症	194	皮膚生検	本剤の中止	未回復	中止

■ ウパダシチニブ臨床試験での、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）

表29

件（件/100人年）（95% CI）	全体		日本	
	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	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	169 (1.1) (0.9, 1.2)	159 (1.6) (1.4, 1.9)	11 (1.0) (0.5, 1.8)	7 (0.8) (0.3, 1.6)
NMSC*	64 (0.4) (0.3, 0.5)	82 (0.8) (0.7, 1.1)	1 (<0.1) (0.0, 0.5)	0
NMSCを除く悪性腫瘍	105 (0.7) (0.5, 0.8)	77 (0.8) (0.6, 1.0)	10 (0.9) (0.4, 1.7)	7 (0.8) (0.3, 1.6)

* 非黒色腫皮膚癌

■ 臨床試験で発現した髄芽腫（外国人症例）

青少年被験者集団併合解析（最長160週）において、15mg投与群で本剤と因果関係が否定されている「髄芽腫」1例が認められています。

表30　本剤との因果関係が否定されている髄芽腫を発現した青少年外国人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	合併症・既往歴	本剤投与開始から発現までの期間（日）	診断	副作用に対する処置	転帰	本剤の処置
1	男	10歳代	15mg	髄芽腫	蜂窩織炎 腫瘍（右肘窩） MRSA陽性 中耳炎 喘息	267	MRI検査等	本剤の中止	未回復	中止

心血管系事象* *社外のCardiovascular Adjudication Committeeにより定められた要綱に従い判定された事象

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上昇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。これらの脂質の増加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チニブの海外臨床試験※1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。

長期第Ⅲ相併合解析(52週)の結果認められた有害事象のうち、心血管系事象の発現率は、本剤15mg投与群で0.2例/100人年、本剤30mg投与群で<0.1例/100人年でした。

発現した心血管系事象の有害事象は、いずれも非致死性脳卒中であり、すべてGrade 3以上でした。また、いずれの事象も重篤な心血管事象と判定され、治験薬の投与中止に至りました。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験(追加サブ試験含む)*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析(最長160週)では、本剤15mg投与群及び30mg投与群で心血管系事象の発現は認められませんでした。

*M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

※1 1つ以上の心血管リスク因子を有する50歳以上のメトトレキサート(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。

※2 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE)に基づきGrade 0～4に分類

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)

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心血管系事象(日本人症例)

長期第Ⅲ相併合解析(52週)において、15mg投与群で非致死性脳卒中「小脳出血」1例が認められています。

表31　本剤との因果関係が否定できない心血管系事象を発現した日本人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	本剤投与開始から発現までの期間(日)	診断	転帰	本剤の処置
1	男	20歳代	15mg	小脳出血	65	頭部CT:小脳出血 頭部MRI:右小脳中央部の小脳出血	回復	中止

動脈血栓塞栓症（巨細胞性動脈炎）*

*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。

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。

1) Michailidou D, et al.: J Intern Med. 291, 5: 665-675（2022）
2) Zhu K, et al.: Heliyon. 10, 12: e30615（2024）

参考データ

- 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。
- 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）[3)]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）3）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。

3) 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含む

■ **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および偶発的に非重篤性の両側肺塞栓が認められ、ヘパリンおよ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、鼡径部血種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/m^{2}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。

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)]。

長期第Ⅲ相併合解析(52週)の結果認められた有害事象のうち、横紋筋融解症、ミオパチーの発現率は、本剤15mg投与群で<0.1例/100人年、本剤30mg投与群で0.0例/100人年でした。

発現した有害事象うち、重篤な血中クレアチンホスホキナーゼ増加は本剤15mg投与群で1件認められ、本剤30mg投与群では認められませんでした。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は、本剤15mg投与群で0.1件未満/100人年(1件)、本剤30mg投与群で0.1件/100人年(2件)でした。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験(追加サブ試験含む)*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析(最長160週)では、横紋筋融解症、ミオパチーが本剤15mg投与群で0.0例/100人年、本剤30mg投与群で0.4例/100人年でした。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む

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

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横紋筋融解症(外国人症例)

長期第Ⅲ相併合解析(52週)において、15mg投与群で横紋筋融解症1例が認められています。

表32　本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症を発現した外国人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	本剤投与開始から発現までの期間(日)	診断	転帰	本剤の処置
1	男	20歳代	15mg	横紋筋融解症	85	クレアチンキナーゼ 1682 U/L	回復	中止

■ 臨床試験で発現した因果関係を否定できない横紋筋融解症(青少年被験者:外国人症例)

青少年被験者集団併合解析(最長160週)において、30mg投与群で横紋筋融解症2例が認められています。2例のうち1例は、10歳代 男性で非重篤な横紋筋融解症を認めました。身体活動量は多い被験者であり、筋肉痛とCPK上昇を示しました。救急治療室で静脈内水分補給による治療を受けました。もう1例は、10歳代 男性で重篤な横紋筋融解症を認めました。肝機能検査値上昇及びCPK上昇を示しました。静脈内水分補給のため入院しました。重篤な横紋筋融解症の詳細を以下に示します

表33　本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症を発現した青少年外国人症例の一覧

No.	性別	年齢	本剤投与量	副作用名	本剤投与開始から発現までの期間(日)	診断	転帰	本剤の処置
1	男	10歳代	30mg	横紋筋融解症	624	クレアチンキナーゼ 5699 U/L (26112 U/Lまで上昇)	回復	中止

腎機能障害* *アルブミン尿、血中クレアチニン増加等を含む

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]。

長期第Ⅲ相併合解析（52週）の結果認められた有害事象のうち、腎機能障害の発現率は、本剤15mg投与群で<0.1例/100人年、本剤30mg投与群で0.1例/100人年でした。

発現した有害事象うち、いずれの本剤投与群でも治験薬の投与中止に至った腎機能障害は認められませんでした。Grade 3以上の血清クレアチニン増加は本剤15mg投与群では認められず、本剤30mg投与群で2名（0.1%）でした。Grade 4以上のクレアチニン増加は本剤30mg投与群で1名（<0.1%）に認められました。

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）*において最長160週間投与までの安全性を検討した12歳以上の青少年の集団の全被験者を対象に実施した青少年被験者集団併合解析（最長160週）では、本剤15mg投与群及び30mg投与群で腎機能障害の発現は認められませんでした。

＊M16-045試験、M16-047試験及びM18-891試験は追加したサブ試験の被験者を含む
※米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づきGrade 0～4に分類

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

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[1]において、ウパダシチニブ30mg投与群ではウパダシチニブ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ウパダシチニブの30mg及び15mg試験解析対象集団[2]における骨折イベントの曝露量で調整した発現率は、ウパダシチニブ30mg（4,077例）で2.19例/100人年、ウパダシチニブ15mg（4,248例）で1.72例/100人年であった。ウパダシチニブ30mg投与を受けた被験者は、ウパダシチニブ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）。ウパダシチニブの全試験併合解析集団[3]におけるアトピー性皮膚炎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。

アトピー性皮膚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、ウパダシチニブ30mg投与および15mg投与でそれぞれ1.82例/100人年および1.22例/100人年でした。

1）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
2）ウパダシチニブ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、ウパダシチニブ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た。
3）全試験併合解析集団には、ウパダシチニブ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た。

副作用一覧

副作用一覧　長期第Ⅲ相併合解析（52週）　全体集団

アトピー性皮膚炎を対象とした本剤の臨床試験（成人および青少年集団）における52週までに報告された、副作用の一覧を以下に示します（総曝露期間 15mg：1,407.0人年、30mg：1446.5人年）。

表34

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
全副作用	538(39.2)	664(48.1)
血液およびリンパ系障害	25(1.8)	52(3.8)
貧血	4(0.3)	14(1.0)
大球性貧血	0	1(<0.1)
ビタミンB_{12}欠乏性貧血	0	1(<0.1)
好酸球増加症	1(<0.1)	0
赤血球減少症	0	1(<0.1)
出血性素因	1(<0.1)	0
内出血発生の増加傾向	0	3(0.2)
白血球増加症	3(0.2)	0
白血球減少症	0	5(0.4)
リンパ節石灰化	1(<0.1)	0
リンパ節炎	1(<0.1)	0
リンパ節症	4(0.3)	5(0.4)
リンパ球減少症	1(<0.1)	5(0.4)
大赤血球症	1(<0.1)	0
単球減少症	0	1(<0.1)
好中球減少症	9(0.7)	25(1.8)
好中球増加症	1(<0.1)	0
汎血球減少症	0	1(<0.1)
血小板減少症	0	1(<0.1)
血小板増加症	0	2(0.1)
心臓障害	1(<0.1)	4(0.3)
徐脈	0	1(<0.1)
動悸	0	3(0.2)
洞性徐脈	1(<0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1(<0.1)	0
表皮母斑	1(<0.1)	0
耳および迷路障害	2(0.1)	5(0.4)
難聴	0	1(<0.1)
耳痛	1(<0.1)	1(<0.1)
突発性難聴	0	1(<0.1)
耳鳴	0	2(0.1)
回転性めまい	1(<0.1)	1(<0.1)
眼障害	10(0.7)	25(1.8)
眼瞼炎	0	4(0.3)
白内障	0	1(<0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
結膜沈着物	0	1(<0.1)
結膜充血	0	1(<0.1)
アレルギー性結膜炎	1(<0.1)	2(0.1)
ドライアイ	2(0.1)	1(<0.1)
眼瞼湿疹	0	1(<0.1)
眼の炎症	1(<0.1)	0
眼刺激	0	1(<0.1)
眼球浮腫	0	1(<0.1)
眼痛	1(<0.1)	0
眼の異常感覚	0	1(<0.1)
眼そう痒症	0	3(0.2)
眼瞼障害	0	1(<0.1)
眼瞼浮腫	0	1(<0.1)
眼瞼皮膚乾燥	0	1(<0.1)
眼瞼そう痒症	0	1(<0.1)
流涙増加	3(0.2)	0
近視	0	1(<0.1)
眼充血	0	1(<0.1)
視神経乳頭浮腫	0	1(<0.1)
羞明	0	1(<0.1)
網膜剥離	1(<0.1)	1(<0.1)
裂孔原性網膜剥離	0	1(<0.1)
眼瞼腫脹	0	1(<0.1)
潰瘍性角膜炎	0	1(<0.1)
霧視	1(<0.1)	1(<0.1)
視力障害	1(<0.1)	0
硝子体剥離	0	1(<0.1)
硝子体浮遊物	0	1(<0.1)
眼球乾燥症	1(<0.1)	0
胃腸障害	54(3.9)	72(5.2)
腹部不快感	1(<0.1)	3(0.2)
腹部膨満	2(0.1)	2(0.1)
腹痛	5(0.4)	6(0.4)
上腹部痛	11(0.8)	5(0.4)
口角口唇炎	0	1(<0.1)
肛門直腸不快感	0	1(<0.1)
アフタ性潰瘍	1(<0.1)	1(<0.1)
便習慣変化	0	1(<0.1)
潰瘍性大腸炎	1(<0.1)	0
便秘	3(0.2)	4(0.3)
齲歯	1(<0.1)	0
下痢	12(0.9)	19(1.4)
憩室	0	1(<0.1)
腸憩室	1(<0.1)	0
口内乾燥	0	3(0.2)
出血性十二指腸潰瘍	1(<0.1)	0
消化不良	4(0.3)	5(0.4)
嚥下障害	0	1(<0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
白色便	1(<0.1)	0
軟便	0	2(0.1)
鼓腸	2(0.1)	2(0.1)
排便回数増加	0	1(<0.1)
胃炎	3(0.2)	1(<0.1)
胃腸障害	2(0.1)	0
消化管運動過剰	1(<0.1)	0
消化器痛	1(<0.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	5(0.4)
舌炎	1(<0.1)	0
胃酸過多	0	1(<0.1)
鼠径ヘルニア	1(<0.1)	0
過敏性腸症候群	0	1(<0.1)
口唇腫脹	0	1(<0.1)
口腔内出血	0	1(<0.1)
口腔内潰瘍形成	2(0.1)	1(<0.1)
粘液便	1(<0.1)	0
悪心	16(1.2)	19(1.4)
大網梗塞	0	1(<0.1)
急性膵炎	0	1(<0.1)
口内炎	0	1(<0.1)
嘔吐	3(0.2)	6(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	39(2.8)	49(3.6)
無力症	1(<0.1)	0
胸部不快感	1(<0.1)	2(0.1)
胸痛	1(<0.1)	0
悪寒	0	2(0.1)
不快感	0	1(<0.1)
薬効欠如	1(<0.1)	1(<0.1)
顔面浮腫	1(<0.1)	1(<0.1)
顔面痛	1(<0.1)	0
疲労	9(0.7)	10(0.7)
びくびく感	0	1(<0.1)
体温変動感	0	1(<0.1)
インフルエンザ様疾患	9(0.7)	12(0.9)
倦怠感	2(0.1)	3(0.2)
小結節	0	1(<0.1)
末梢性浮腫	1(<0.1)	2(0.1)
疼痛	1(<0.1)	1(<0.1)
発熱	12(0.9)	14(1.0)
軟部組織の炎症	1(<0.1)	0
腫脹	2(0.1)	0
顔面腫脹	3(0.2)	0
乾燥症	0	1(<0.1)
肝胆道系障害	2(0.1)	9(0.7)
肝機能異常	2(0.1)	4(0.3)
脂肪肝	0	1(<0.1)
肝炎	0	1(<0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
肝細胞損傷	0	1(<0.1)
肝腫大	0	1(<0.1)
高ビリルビン血症	0	1(<0.1)
免疫系障害	2(0.1)	2(0.1)
アナフィラキシー反応	0	1(<0.1)
食物アレルギー	0	1(<0.1)
過敏症	1(<0.1)	0
複合アレルギー	1(<0.1)	0
感染症および寄生虫症	314(22.9)	359(26.0)
膿瘍	0	1(<0.1)
四肢膿瘍	0	1(<0.1)
虫垂炎	3(0.2)	1(<0.1)
細菌感染	1(<0.1)	1(<0.1)
細菌性膣症	0	1(<0.1)
バルトネラ症	1(<0.1)	0
体部白癬	2(0.1)	4(0.3)
気管支炎	6(0.4)	7(0.5)
カンジダ感染	0	1(<0.1)
よう	0	1(<0.1)
蜂巣炎	3(0.2)	0
条虫感染	1(<0.1)	0
慢性副鼻腔炎	1(<0.1)	0
結膜炎	5(0.4)	12(0.9)
ウイルス性結膜炎	0	1(<0.1)
コロナウイルス感染	2(0.1)	2(0.1)
膀胱炎	2(0.1)	2(0.1)
感染性皮膚炎	1(<0.1)	1(<0.1)
皮膚糸状菌症	1(<0.1)	1(<0.1)
爪の皮膚糸状菌症	1(<0.1)	0
医療機器関連感染	1(<0.1)	0
耳感染	2(0.1)	3(0.2)
膿瘡	1(<0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	15(1.1)	10(0.7)
膿痂疹性湿疹	1(<0.1)	0
感染性湿疹	1(<0.1)	2(0.1)
エンテロバクター感染	1(<0.1)	0
丹毒	1(<0.1)	1(<0.1)
大腸菌性尿路感染	0	1(<0.1)
外耳蜂巣炎	1(<0.1)	0
眼感染	1(<0.1)	0
ブドウ球菌性眼感染	1(<0.1)	0
糸状虫症	0	1(<0.1)
毛包炎	24(1.7)	29(2.1)
真菌感染	1(<0.1)	0
せつ	11(0.8)	8(0.6)
ウイスル性胃炎	2(0.1)	0
胃腸炎	4(0.3)	7(0.5)
ウイルス性胃腸炎	1(<0.1)	2(0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
陰部ヘルペス	1(<0.1)	4(0.3)
陰部単純ヘルペス	0	2(0.1)
歯肉炎	1(<0.1)	1(<0.1)
手足口病	1(<0.1)	0
ヘルパンギーナ	0	1(<0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	2(0.1)
ヘルペス眼感染	2(0.1)	6(0.4)
単純ヘルペス	32(2.3)	35(2.5)
ヘルペスウイルス感染	2(0.1)	1(<0.1)
帯状疱疹	39(2.8)	67(4.9)
皮膚播種性帯状疱疹	1(<0.1)	2(0.1)
播種性帯状疱疹	2(0.1)	1(<0.1)
耳帯状疱疹	0	3(0.2)
麦粒腫	3(0.2)	5(0.4)
膿痂疹	13(0.9)	8(0.6)
感染	0	1(<0.1)
インフルエンザ	4(0.3)	8(0.6)
椎間板炎	1(<0.1)	0
カポジ水痘様発疹	9(0.7)	11(0.8)
腎感染	1(<0.1)	0
大腸感染	1(<0.1)	0
喉頭炎	2(0.1)	0
潜在結核	2(0.1)	6(0.4)
限局性感染	1(<0.1)	0
下気道感染	2(0.1)	0
細菌性リンパ節炎	0	1(<0.1)
マラセチア感染	1(<0.1)	1(<0.1)
伝染性軟属腫	5(0.4)	9(0.7)
鼻ヘルペス	0	2(0.1)
上咽頭炎	43(3.1)	37(2.7)
食道カンジダ症	0	1(<0.1)
爪真菌症	2(0.1)	0
眼部単純ヘルペス	5(0.4)	9(0.7)
眼帯状疱疹	1(<0.1)	2(0.1)
口腔カンジダ症	2(0.1)	5(0.4)
口腔ヘルペス	33(2.4)	51(3.7)
精巣炎	0	1(<0.1)
外耳炎	3(0.2)	1(<0.1)
中耳炎	3(0.2)	3(0.2)
急性中耳炎	0	1(<0.1)
爪囲炎	0	3(0.2)
インプラント周囲炎	1(<0.1)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1(<0.1)	0
咽頭膿瘍	0	1(<0.1)
咽頭炎	6(0.4)	7(0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	2(0.1)	2(0.1)
咽頭扁桃炎	2(0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(<0.1)	0

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
肺炎	8(0.6)	7(0.5)
マイコプラズマ性肺炎	0	1(<0.1)
肺結核	1(<0.1)	0
膿疱	1(<0.1)	1(<0.1)
腎盂腎炎	0	2(0.1)
膿皮症	0	1(<0.1)
膿疱性皮疹	0	3(0.2)
RSウイルス感染	0	1(<0.1)
気道感染	4(0.3)	3(0.2)
細菌性気道感染	1(<0.1)	0
ウイルス性気道感染	2(0.1)	2(0.1)
鼻炎	2(0.1)	6(0.4)
鼻咽頭炎	0	1(<0.1)
敗血症	0	1(<0.1)
副鼻腔炎	6(0.4)	3(0.2)
皮膚細菌感染	2(0.1)	3(0.2)
皮膚カンジダ	0	1(<0.1)
皮膚感染	7(0.5)	3(0.2)
膿性痰	1(<0.1)	0
ブドウ球菌性膿瘍	1(<0.1)	0
ブドウ球菌性膿痂疹	0	1(<0.1)
ブドウ球菌感染	2(0.1)	5(0.4)
ブドウ球菌敗血症	0	1(<0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	3(0.2)	3(0.2)
皮下組織膿瘍	0	1(<0.1)
股部白癬	0	4(0.3)
白癬感染	1(<0.1)	0
足部白癬	3(0.2)	4(0.3)
癜風	1(<0.1)	2(0.1)
扁桃炎	3(0.2)	2(0.1)
細菌性扁桃炎	1(<0.1)	0
レンサ球菌性扁桃炎	1(<0.1)	0
歯膿瘍	1(<0.1)	2(0.1)
歯感染	1(<0.1)	2(0.1)
気管炎	0	2(0.1)
気管気管支炎	2(0.1)	0
結核	0	1(<0.1)
上気道感染	51(3.7)	40(2.9)
尿路感染	9(0.7)	18(1.3)
細菌性尿路感染	0	1(<0.1)
水痘	0	1(<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1(<0.1)
ウイルス感染	1(<0.1)	2(0.1)
ウイルス性咽頭炎	3(0.2)	0
ウイルス性上気道感染	5(0.4)	9(0.7)
外陰部腟カンジダ症	4(0.3)	1(<0.1)
外陰腟真菌感染	0	1(<0.1)
ブドウ球菌性創感染	0	1(<0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
傷害、中毒および処置合併症	4(0.3)	7(0.5)
節足動物咬傷	0	2(0.1)
皮膚化学熱傷	1(<0.1)	0
挫傷	0	1(<0.1)
転倒	1(<0.1)	1(<0.1)
熱射病	0	1(<0.1)
肉離れ	0	1(<0.1)
瘢痕	1(<0.1)	0
皮膚裂傷	1(<0.1)	0
ワクチン接種合併症	0	1(<0.1)
創部分泌	0	1(<0.1)
臨床検査	122(8.9)	146(10.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16(1.2)	19(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(0.8)	15(1.1)
B リンパ球数増加	1(<0.1)	1(<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(<0.1)	0
血中ビリルビン増加	1(<0.1)	1(<0.1)
血中コレステロール増加	4(0.3)	7(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	45(3.3)	72(5.2)
血中クレアチニン増加	3(0.2)	1(<0.1)
血中葉酸減少	1(<0.1)	0
血中ブドウ糖増加	1(<0.1)	0
免疫血中グロブリン E 増加	3(0.2)	2(0.1)
血中鉄減少	0	1(<0.1)
血中リン減少	1(<0.1)	0
血圧上昇	1(<0.1)	0
血中トリグリセリド増加	5(0.4)	2(0.1)
血中尿酸増加	1(<0.1)	1(<0.1)
尿中血陽性	1(<0.1)	1(<0.1)
体温上昇	0	1(<0.1)
CD4リンパ球減少	1(<0.1)	0
CD8リンパ球百分率減少	1(<0.1)	0
CD8リンパ球減少	0	1(<0.1)
心雑音	0	1(<0.1)
心電図 QT 間隔異常	2(0.1)	0
好酸球数	0	1(<0.1)
好酸球数増加	2(0.1)	0
好酸球百分率増加	1(<0.1)	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(<0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	1(<0.1)
ヘモグロビン減少	4(0.3)	10(0.7)
心拍数増加	0	1(<0.1)
ヘリコバクター検査陽性	1(<0.1)	0
肝酵素増加	3(0.2)	1(<0.1)
脂質増加	0	1(<0.1)
肝機能検査異常	0	1(<0.1)
肝機能検査値上昇	1(<0.1)	0
低比重リポ蛋白増加	1(<0.1)	3(0.2)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
リンパ球数減少	1(<0.1)	3(0.2)
リンパ球数増加	1(<0.1)	0
リンパ球形態異常	0	1(<0.1)
平均赤血球容積増加	1(<0.1)	0
単球数増加	0	1(<0.1)
骨髄球存在	0	1(<0.1)
ナチュラルキラー細胞数減少	1(<0.1)	1(<0.1)
好中球数減少	14(1.0)	10(0.7)
好中球数増加	1(<0.1)	0
好中球百分率減少	1(<0.1)	0
好中球百分率増加	1(<0.1)	0
血小板数増加	1(<0.1)	2(0.1)
尿蛋白	1(<0.1)	0
尿中蛋白陽性	4(0.3)	1(<0.1)
赤血球数減少	2(0.1)	1(<0.1)
Tリンパ球数減少	1(<0.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	2(0.1)	5(0.4)
腫瘍マーカー上昇	0	1(<0.1)
尿中ケトン体陽性	0	1(<0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	1(<0.1)	0
体重減少	1(<0.1)	0
体重増加	19(1.4)	24(1.7)
白血球数減少	4(0.3)	6(0.4)
白血球数増加	1(<0.1)	1(<0.1)
尿中白血球陽性	1(<0.1)	0
代謝および栄養障害	18(1.3)	25(1.8)
食欲減退	2(0.1)	2(0.1)
脂質異常症	0	2(0.1)
痛風	1(<0.1)	1(<0.1)
高コレステロール血症	5(0.4)	7(0.5)
高カリウム血症	1(<0.1)	0
高脂血症	1(<0.1)	5(0.4)
高ナトリウム血症	1(<0.1)	0
高トリグリセリド血症	3(0.2)	3(0.2)
高尿酸血症	5(0.4)	3(0.2)
食欲亢進	0	4(0.3)
鉄欠乏	1(<0.1)	1(<0.1)
肥満	1(<0.1)	0
ビタミンD欠乏	0	1(<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	14(1.0)	20(1.4)
関節痛	1(<0.1)	2(0.1)
関節炎	1(<0.1)	0
腋窩腫瘤	0	1(<0.1)
背部痛	1(<0.1)	1(<0.1)
滑液包炎	1(<0.1)	1(<0.1)
椎間板突出	0	1(<0.1)
関節ロック	0	1(<0.1)
筋肉疲労	0	1(<0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
筋痙攣	0	3(0.2)
筋骨格系胸痛	0	1(<0.1)
筋骨格痛	2(0.1)	0
筋肉痛	6(0.4)	11(0.8)
頚部腫瘤	0	1(<0.1)
頚部痛	2(0.1)	0
四肢痛	0	1(<0.1)
横紋筋融解症	1(<0.1)	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）	10(0.7)	14(1.0)
アクロコルドン	1(<0.1)	0
肛門性器疣贅	1(<0.1)	3(0.2)
乳癌	1(<0.1)	0
結腸癌	1(<0.1)	0
異形成母斑	1(<0.1)	0
ケラトアカントーマ	0	1(<0.1)
脂漏性角化症	1(<0.1)	0
皮膚乳頭腫	5(0.4)	9(0.7)
皮膚有棘細胞癌	0	1(<0.1)
神経系障害	33(2.4)	49(3.6)
健忘	0	1(<0.1)
手根管症候群	1(<0.1)	0
小脳出血	1(<0.1)	0
注意力障害	1(<0.1)	0
浮動性めまい	5(0.4)	8(0.6)
味覚不全	0	2(0.1)
頭痛	20(1.5)	28(2.0)
知覚過敏	1(<0.1)	0
過眠症	0	1(<0.1)
虚血性脳卒中	1(<0.1)	0
嗜眠	0	1(<0.1)
片頭痛	0	1(<0.1)
前兆を伴う片頭痛	0	1(<0.1)
多発性硬化症再発	0	1(<0.1)
末梢性ニューロパチー	1(<0.1)	1(<0.1)
錯感覚	1(<0.1)	1(<0.1)
ヘルペス後神経痛	0	1(<0.1)
失神寸前の状態	1(<0.1)	0
傾眠	2(0.1)	4(0.3)
失神	1(<0.1)	2(0.1)
緊張性頭痛	0	1(<0.1)
振戦	0	1(<0.1)
精神障害	13(0.9)	12(0.9)
感情不安定	2(0.1)	0
不安	2(0.1)	0
無感情	1(<0.1)	0
注意欠陥多動性障害	0	1(<0.1)
双極性障害	0	1(<0.1)
抑うつ気分	0	2(0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
うつ病	1(<0.1)	1(<0.1)
不眠症	0	2(0.1)
故意の自傷行為	1(<0.1)	0
リピドー減退	1(<0.1)	1(<0.1)
リピドー亢進	1(<0.1)	0
精神障害	0	1(<0.1)
混合性不安抑うつ障害	0	1(<0.1)
悪夢	1(<0.1)	0
パニック発作	0	1(<0.1)
落ち着きのなさ	0	1(<0.1)
睡眠障害	1(<0.1)	1(<0.1)
ストレス	1(<0.1)	0
自殺念慮	1(<0.1)	0
自殺企図	1(<0.1)	1(<0.1)
腎および尿路障害	13(0.9)	12(0.9)
アルブミン尿	3(0.2)	2(0.1)
排尿困難	1(<0.1)	4(0.3)
血尿	1(<0.1)	2(0.1)
高シュウ酸尿症	1(<0.1)	0
尿意切迫	1(<0.1)	0
夜間頻尿	1(<0.1)	0
頻尿	0	1(<0.1)
多尿	1(<0.1)	2(0.1)
蛋白尿	3(0.2)	2(0.1)
尿異常	1(<0.1)	0
生殖系および乳房障害	7(0.5)	10(0.7)
無月経	1(<0.1)	2(0.1)
乳房腫大	0	1(<0.1)
乳房圧痛	0	1(<0.1)
子宮頚部上皮異形成	1(<0.1)	0
月経困難症	1(<0.1)	0
勃起不全	0	2(0.1)
過少月経	0	1(<0.1)
閉経期症状	0	1(<0.1)
月経過多	2(0.1)	0
不規則月経	1(<0.1)	0
希発月経	0	1(<0.1)
前立腺炎	1(<0.1)	0
精巣痛	1(<0.1)	1(<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39(2.8)	46(3.3)
失声症	1(<0.1)	0
喘息	4(0.3)	8(0.6)
カタル	0	1(<0.1)
咳嗽	18(1.3)	13(0.9)
呼吸困難	5(0.4)	4(0.3)
鼻出血	3(0.2)	3(0.2)
肺浸潤	1(<0.1)	0
鼻閉	0	2(0.1)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
口腔咽頭痛	6(0.4)	13(0.9)
咽頭腫脹	0	1(<0.1)
胸水	1(<0.1)	0
気胸	0	1(<0.1)
湿性咳嗽	2(0.1)	0
肺塞栓症	1(<0.1)	0
肺腫瘤	1(<0.1)	0
呼吸器症状	0	1(<0.1)
アレルギー性鼻炎	1(<0.1)	0
鼻漏	3(0.2)	0
副鼻腔うっ血	2(0.1)	3(0.2)
喀痰増加	0	1(<0.1)
喘息発作重積	0	1(<0.1)
喘鳴	1(<0.1)	1(<0.1)
皮膚および皮下組織障害	210(15.3)	290(21.0)
ざ瘡	132(9.6)	217(15.7)
嚢胞性ざ瘡	0	1(<0.1)
後天性ブラシュコ皮膚炎	1(<0.1)	0
光線角化症	0	1(<0.1)
脱毛症	3(0.2)	2(0.1)
円形脱毛症	0	1(<0.1)
汎発性脱毛症	1(<0.1)	0
水疱	0	2(0.1)
頭部粃糠疹	0	1(<0.1)
皮膚嚢腫	0	1(<0.1)
皮膚炎	2(0.1)	2(0.1)
ざ瘡様皮膚炎	9(0.7)	10(0.7)
アレルギー性皮膚炎	0	1(<0.1)
アトピー性皮膚炎	32(2.3)	19(1.4)
接触皮膚炎	0	2(0.1)
乾癬性皮膚炎	1(<0.1)	0
異汗性湿疹	2(0.1)	0
斑状出血	1(<0.1)	0
湿疹	6(0.4)	4(0.3)
紅斑	3(0.2)	1(<0.1)
過剰肉芽組織	1(<0.1)	0
毛髪成長異常	1(<0.1)	3(0.2)
汗腺炎	0	1(<0.1)
多汗症	2(0.1)	2(0.1)
多毛症	1(<0.1)	1(<0.1)
間擦疹	0	1(<0.1)
苔癬化	0	1(<0.1)
機械性蕁麻疹	0	1(<0.1)
稗粒腫	0	1(<0.1)
神経皮膚炎	1(<0.1)	0
寝汗	1(<0.1)	1(<0.1)
爪破損	0	1(<0.1)
皮膚疼痛	1(<0.1)	0

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=1372) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=1380) n/(%)
丘疹	0	1(<0.1)
口囲皮膚炎	1(<0.1)	2(0.1)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	1(<0.1)
光線過敏性反応	0	1(<0.1)
炎症後色素沈着変化	1(<0.1)	0
そう痒症	4(0.3)	3(0.2)
偽毛包炎	1(<0.1)	0
紫斑	1(<0.1)	1(<0.1)
発疹	1(<0.1)	2(0.1)
斑状丘疹状皮疹	0	2(0.1)
丘疹性皮疹	3(0.2)	3(0.2)
そう痒性皮疹	2(0.1)	0
小水疱性皮疹	0	1(<0.1)
酒さ	2(0.1)	6(0.4)
痂皮	0	2(0.1)
脂漏	2(0.1)	2(0.1)
脂漏性皮膚炎	3(0.2)	2(0.1)
皮膚変色	1(<0.1)	0
皮膚障害	0	2(0.1)
皮膚剥脱	1(<0.1)	0
皮膚亀裂	0	2(0.1)
皮膚病変	1(<0.1)	0
皮膚腫瘤	1(<0.1)	2(0.1)
皮膚線条	2(0.1)	0
皮膚腫脹	0	1(<0.1)
日光黒子	1(<0.1)	1(<0.1)
中毒性皮疹	0	1(<0.1)
蕁麻疹	6(0.4)	7(0.5)
尋常性白斑	0	1(<0.1)
血管障害	5(0.4)	3(0.2)
深部静脈血栓症	1(<0.1)	0
潮紅	1(<0.1)	0
ほてり	0	1(<0.1)
高血圧	3(0.2)	1(<0.1)
レイノー現象	0	1(<0.1)

MedDRA version 22.1

副作用一覧　長期第Ⅲ相併合解析（52週）　日本人部分集団

アトピー性皮膚炎を対象とした本剤の臨床試験（成人および青少年集団）における52週までに報告された、日本人で発現した副作用の一覧を以下に示します（総曝露期間 15mg：225.5人年、30mg：228.3人年）。

表35

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=177) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=181) n/(%)
全副作用	67(37.9)	77(42.5)
血液およびリンパ系障害	3(1.7)	6(3.3)
貧血	2(1.1)	2(1.1)
リンパ節症	1(0.6)	0
リンパ球減少症	0	1(0.6)
好中球減少症	0	4(2.2)
耳および迷路障害	0	1(0.6)
突発性難聴	0	1(0.6)
眼障害	1(0.6)	1(0.6)
アレルギー性結膜炎	1(0.6)	1(0.6)
胃腸障害	4(2.3)	7(3.9)
腹部不快感	0	1(0.6)
腹部膨満	1(0.6)	1(0.6)
便秘	0	1(0.6)
下痢	1(0.6)	3(1.7)
鼠径ヘルニア	1(0.6)	0
粘液便	1(0.6)	0
悪心	0	1(0.6)
急性膵炎	0	1(0.6)
口内炎	0	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(1.1)	6(3.3)
顔面浮腫	0	1(0.6)
倦怠感	1(0.6)	2(1.1)
末梢性浮腫	0	1(0.6)
発熱	1(0.6)	2(1.1)
肝胆道系障害	0	1(0.6)
肝機能異常	0	1(0.6)
感染症および寄生虫症	39(22.0)	46(25.4)
虫垂炎	1(0.6)	1(0.6)
よう	0	1(0.6)
結膜炎	0	2(1.1)
膀胱炎	1(0.6)	1(0.6)
丹毒	1(0.6)	1(0.6)
毛包炎	5(2.8)	1(0.6)
せつ	4(2.3)	2(1.1)
ウイルス性胃腸炎	0	1(0.6)
歯肉炎	1(0.6)	0
単純ヘルペス	6(3.4)	3(1.7)
ヘルペスウイルス感染	1(0.6)	0
帯状疱疹	10(5.6)	20(11.0)
皮膚播種性帯状疱疹	1(0.6)	0
播種性帯状疱疹	1(0.6)	0

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=177) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=181) n/(%)
耳帯状疱疹	0	1(0.6)
麦粒腫	1(0.6)	2(1.1)
膿痂疹	1(0.6)	1(0.6)
感染	0	1(0.6)
インフルエンザ	1(0.6)	1(0.6)
カポジ水痘様発疹	9(5.1)	7(3.9)
伝染性軟属腫	2(1.1)	2(1.1)
上咽頭炎	5(2.8)	2(1.1)
口腔ヘルペス	3(1.7)	6(3.3)
中耳炎	0	2(1.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(0.6)	0
肺炎	0	1(0.6)
膿疱	0	1(0.6)
皮膚細菌感染	1(0.6)	1(0.6)
ブドウ球菌感染	1(0.6)	0
足部白癬	0	2(1.1)
扁桃炎	2(1.1)	0
尿路感染	1(0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1(0.6)
熱射病	0	1(0.6)
臨床検査	10(5.6)	8(4.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6)	2(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6)	1(0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(0.6)
ヘモグロビン減少	1(0.6)	2(1.1)
肝酵素上昇	1(0.6)	0
リンパ球形態異常	0	1(0.6)
骨髄球存在	0	1(0.6)
好中球数減少	2(1.1)	1(0.6)
尿中蛋白陽性	2(1.1)	0
赤血球数減少	1(0.6)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1(0.6)	0
体重増加	0	1(0.6)
白血球数減少	1(0.6)	1(0.6)
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）	3(1.7)	1(0.6)
乳癌	1(0.6)	0
結腸癌	1(0.6)	0
皮膚乳頭腫	2(1.1)	1(0.6)
神経系障害	1(0.6)	5(2.8)
小脳出血	1(0.6)	0
頭痛	0	1(0.6)
ヘルペス後神経痛	0	1(0.6)
傾眠	0	3(1.7)
精神障害	1(0.6)	1(0.6)
落ち着きのなさ	0	1(0.6)
睡眠障害	1(0.6)	0
生殖系および乳房障害	0	1(0.6)
無月経	0	1(0.6)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=177) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=181) n/(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.1)	3(1.7)
喘息	1(0.6)	2(1.1)
咳嗽	1(0.6)	0
気胸	0	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	23(13.0)	29(16.0)
ざ瘡	12(6.8)	24(13.3)
脱毛症	1(0.6)	0
水疱	0	1(0.6)
アトピー性皮膚炎	9(5.1)	3(1.7)
紅斑	0	1(0.6)
そう痒症	1(0.6)	0
脂漏性皮膚炎	1(0.6)	0
蕁麻疹	1(0.6)	0

MedDRA version 22.1

副作用一覧　青少年被験者集団併合解析（最長160週）　青少年集団

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）において最長160週間投与までに報告された、青少年症例で発現した副作用の一覧を以下に示します（総曝露期間 15mg:532.4人年、30mg:555.6人年）。

表36

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=278) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=279) n/(%)
全副作用	**114(41.0)**	**149(53.4)**
血液およびリンパ系障害	**10(3.6)**	**12(4.3)**
貧血	4(1.4)	0
好酸球増加症	1(0.4)	0
内出血発生の増加傾向	0	1(0.4)
鉄欠乏性貧血	1(0.4)	0
白血球減少症	0	3(1.1)
リンパ節症	1(0.4)	1(0.4)
大赤血球症	1(0.4)	0
小球性貧血	1(0.4)	0
単球減少症	0	1(0.4)
好中球減少症	3(1.1)	10(3.6)
心臓障害	0	1(0.4)
洞性徐脈	0	1(0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1(0.4)
魚鱗癬	0	1(0.4)
耳および迷路障害	0	1(0.4)
難聴	0	1(0.4)
耳鳴	0	1(0.4)
眼障害	1(0.4)	5(1.8)
眼瞼炎	0	2(0.7)
眼刺激	0	1(0.4)
眼そう痒症	0	1(0.4)
眼瞼浮腫	0	1(0.4)
眼瞼そう痒症	0	1(0.4)
緑内障	1(0.4)	0
眼充血	0	1(0.4)
霧視	0	1(0.4)
胃腸障害	12(4.3)	15(5.4)
腹痛	2(0.7)	3(1.1)
上腹部痛	2(0.7)	3(1.1)
便秘	0	1(0.4)
齲歯	1(0.4)	0
下痢	3(1.1)	5(1.8)
消化不良	1(0.4)	2(0.7)
胃炎	1(0.4)	0
胃腸障害	1(0.4)	0
胃食道逆流性疾患	2(0.7)	1(0.4)
過敏性腸症候群	1(0.4)	0
口唇腫脹	0	1(0.4)
悪心	6(2.2)	3(1.1)
嘔吐	1(0.4)	5(1.8)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=278) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=279) n/(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(2.5)	6(2.2)
無力症	1(0.4)	0
悪寒	0	1(0.4)
嚢胞	0	1(0.4)
疲労	2(0.7)	1(0.4)
インフルエンザ様疾患	1(0.4)	1(0.4)
倦怠感	1(0.4)	0
発熱	2(0.7)	2(0.7)
腫脹	2(0.7)	0
肝胆道系障害	4(1.4)	1(0.4)
肝機能異常	2(0.7)	0
脂肪肝	1(0.4)	0
高ビリルビン血症	0	1(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1(0.4)	0
免疫系障害	1(0.4)	1(0.4)
アナフィラキシー反応	0	1(0.4)
過敏症	1(0.4)	1(0.4)
感染症および寄生虫症	70(25.2)	71(25.4)
四肢膿瘍	1(0.4)	0
急性副鼻腔炎	1(0.4)	0
虫垂炎	1(0.4)	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1(0.4)	0
細菌性疾患キャリアー	1(0.4)	0
細菌感染	0	1(0.4)
バルトネラ症	1(0.4)	0
体部白癬	1(0.4)	0
気管支炎	1(0.4)	3(1.1)
水疱性膿痂疹	1(0.4)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3(1.1)	1(0.4)
よう	0	1(0.4)
蜂巣炎	0	1(0.4)
結膜炎	1(0.4)	2(0.7)
ウイルス性結膜炎	1(0.4)	0
膀胱炎	1(0.4)	1(0.4)
耳感染	1(0.4)	1(0.4)
コクサッキー性湿疹	1(0.4)	0
ヘルペス性状湿疹	7(2.5)	3(1.1)
膿痂疹性湿疹	1(0.4)	0
感染性湿疹	2(0.7)	1(0.4)
エンテロバクター感染	1(0.4)	0
外耳蜂巣炎	1(0.4)	0
眼瞼毛包炎	1(0.4)	0
毛包炎	2(0.7)	3(1.1)
せつ	1(0.4)	1(0.4)
ウイルス性胃炎	1(0.4)	0
ウイルス性胃腸炎	1(0.4)	1(0.4)
手足口病	2(0.7)	0
ウイルス性肝炎	1(0.4)	1(0.4)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=278) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=279) n/(%)
単純ヘルペス	13(4.7)	5(1.8)
帯状疱疹	5(1.8)	15(5.4)
皮膚播種性帯状疱疹	1(0.4)	0
麦粒腫	1(0.4)	1(0.4)
膿痂疹	7(2.5)	5(1.8)
伝染性単核症	0	1(0.4)
インフルエンザ	1(0.4)	2(0.7)
潜伏結核	1(0.4)	1(0.4)
伝染性軟属腫	2(0.7)	2(0.7)
上咽頭炎	10(3.6)	8(2.9)
眼部単純ヘルペス	4(1.4)	2(0.7)
眼帯状疱疹	0	1(0.4)
口腔ヘルペス	1(0.4)	3(1.1)
中耳炎	2(0.7)	3(1.1)
爪囲炎	0	1(0.4)
眼窩周囲蜂巣炎	1(0.4)	0
咽頭炎	3(1.1)	1(0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	1(0.4)	0
咽頭扁桃炎	1(0.4)	0
肺炎	0	3(1.1)
マイコプラズマ性肺炎	1(0.4)	0
腎盂腎炎	0	1(0.4)
膿皮症	0	1(0.4)
膿疱性皮疹	1(0.4)	0
気道感染	1(0.4)	0
ウイルス性気道感染	1(0.4)	0
鼻炎	2(0.7)	0
敗血症	0	1(0.4)
副鼻腔炎	1(0.4)	1(0.4)
皮膚感染	1(0.4)	1(0.4)
ブドウ球菌性膿瘍	1(0.4)	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1(0.4)
ブドウ球菌皮膚感染	2(0.7)	2(0.7)
癜風	2(0.7)	1(0.4)
細菌性扁桃炎	1(0.4)	0
レンサ球菌性扁桃炎	1(0.4)	0
歯感染	0	1(0.4)
上気道感染	13(4.7)	10(3.6)
尿路感染	3(1.1)	4(1.4)
ウイルス性咽頭炎	1(0.4)	0
ウイルス性上気道感染	1(0.4)	1(0.4)
外陰部腟カンジダ症	1(0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1(0.4)	2(0.7)
肉離れ	0	1(0.4)
瘢痕	1(0.4)	0
サンバーン	0	1(0.4)
臨床検査	31(11.2)	44(15.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(2.9)	2(0.7)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=278) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=279) n/(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(2.9)	2(0.7)
血中アルブミン増加	0	1(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.4)	0
血中コレステロール増加	2(0.7)	1(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16(5.8)	21(7.5)
血中葉酸減少	1(0.4)	0
血中免疫グロブリンＥ増加	0	1(0.4)
血中トリグリセリド増加	2(0.7)	0
血中尿酸増加	2(0.7)	0
心雑音	0	1(0.4)
心電図ＱＴ間隔異常	1(0.4)	0
ヘモグロビン減少	2(0.7)	2(0.7)
心拍数増加	0	1(0.4)
肝酵素上昇	1(0.4)	2(0.7)
肝機能検査値上昇	0	1(0.4)
リンパ球数減少	1(0.4)	0
リンパ球形態異常	0	1(0.4)
平均赤血球容積増加	1(0.4)	0
単球数減少	0	1(0.4)
骨髄球存在	0	1(0.4)
好中球数減少	4(1.4)	4(1.4)
好中球百分率減少	1(0.4)	0
血小板数増加	1(0.4)	1(0.4)
尿中蛋白陽性	2(0.7)	0
尿潜血陽性	1(0.4)	0
体重減少	0	1(0.4)
体重増加	2(0.7)	7(2.5)
白血球数減少	0	4(1.4)
白血球数増加	2(0.7)	0
尿中白血球陽性	1(0.4)	0
代謝および栄養障害	6(2.2)	3(1.1)
食欲減退	1(0.4)	0
高コレステロール血症	2(0.7)	0
高脂血症	0	2(0.7)
高トリグリセリド血症	2(0.7)	0
鉄欠乏	1(0.4)	1(0.4)
肥満	1(0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	3(1.1)	5(1.8)
関節痛	0	1(0.4)
筋骨格系胸痛	0	1(0.4)
筋骨格痛	1(0.4)	0
筋骨格硬直	0	1(0.4)
筋肉痛	1(0.4)	1(0.4)
頚部痛	1(0.4)	0
横紋筋融解症	0	2(0.7)
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）	2(0.7)	6(2.2)
異形成母斑	1(0.4)	0
皮膚乳頭腫	1(0.4)	6(2.2)

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=278) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=279) n/(%)
神経系障害	9(3.2)	7(2.5)
浮動性めまい	2(0.7)	0
全身性強直性間代性発作	0	1(0.4)
頭痛	8(2.9)	6(2.2)
振戦	2(0.7)	0
精神障害	3(1.1)	4(1.4)
注意欠如・多動性障害	0	1(0.4)
抑うつ気分	0	1(0.4)
うつ病	1(0.4)	0
不眠症	1(0.4)	1(0.4)
悪夢	1(0.4)	0
自殺念慮	1(0.4)	1(0.4)
腎および尿路障害	4(1.4)	2(0.7)
排尿困難	0	1(0.4)
腎結石症	1(0.4)	0
蛋白尿	3(1.1)	1(0.4)
生殖系および乳房障害	2(0.7)	2(0.7)
無月経	0	1(0.4)
乳房嚢胞	0	1(0.4)
重度月経出血	1(0.4)	0
不規則月経	1(0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(4.0)	8(2.9)
喘息	1(0.4)	1(0.4)
カタル	0	1(0.4)
咳嗽	6(2.2)	3(1.1)
咳喘息	1(0.4)	0
呼吸困難	1(0.4)	1(0.4)
鼻出血	2(0.7)	0
口腔咽頭痛	2(0.7)	2(0.7)
湿性咳嗽	1(0.4)	0
副鼻腔うっ血	2(0.7)	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	53(19.1)	71(25.4)
ざ瘡	37(13.3)	60(21.5)
円形脱毛症	0	1(0.4)
血管浮腫	1(0.4)	0
皮膚炎	0	1(0.4)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.4)	2(0.7)
アトピー性皮膚炎	7(2.5)	8(2.9)
接触皮膚炎	0	1(0.4)
乾癬様皮膚炎	1(0.4)	1(0.4)
異汗性湿疹	1(0.4)	0
斑状出血	1(0.4)	0
湿疹	4(1.4)	2(0.7)
多汗症	0	1(0.4)
ばら色粃糠疹	1(0.4)	0
炎症後色素沈着変化	1(0.4)	0
そう痒症	1(0.4)	1(0.4)
丘疹性皮疹	1(0.4)	0

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=278) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=279) n/(%)
酒さ	0	1(0.4)
脂漏	0	1(0.4)
脂漏性皮膚炎	1(0.4)	1(0.4)
皮膚線条	1(0.4)	0
蕁麻疹	0	2(0.7)
尋常性白斑	0	1(0.4)
血管障害	2(0.7)	0
ほてり	1(0.4)	0
レイノー現象	1(0.4)	0

MedDRA 25.0

副作用一覧　青少年被験者集団併合解析（最長160週）
青少年集団のうち日本人部分集団

アトピー性皮膚炎を対象とした長期臨床4試験（追加サブ試験含む）において最長160週間投与までに報告された、日本人青少年症例で発現した副作用の一覧を以下に示します（総曝露期間 15mg:42.9人年、30mg:82.5人年）。

表37

	ウパダシチニブ15mg投与群 (n=16) n/(%)	ウパダシチニブ30mg投与群 (n=16) n/(%)
全副作用	**8(50.0)**	**9(56.3)**
血液およびリンパ系障害	**2(12.5)**	**0**
貧血	2(12.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(6.3)	0
倦怠感	1(6.3)	0
肝胆道系障害	1(6.3)	0
肝機能異常	1(6.3)	0
感染症および寄生虫症	4(25.0)	8(50.0)
虫垂炎	1(6.3)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1(6.3)
結膜炎	0	1(6.3)
膀胱炎	1(6.3)	0
ヘルペス性状湿疹	1(6.3)	0
毛包炎	0	1(6.3)
帯状疱疹	0	4(25.0)
麦粒腫	1(6.3)	0
膿痂疹	1(6.3)	0
伝染性軟属腫	1(6.3)	0
上咽頭炎	0	1(6.3)
中耳炎	0	1(6.3)
臨床検査	3(18.8)	1(6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(12.5)	0
リンパ球形態異常	0	1(6.3)
骨髄球存在	0	1(6.3)
尿中蛋白陽性	1(6.3)	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）	0	1(6.3)
皮膚乳頭腫	0	1(6.3)
神経系障害	1(6.3)	0
頭痛	1(6.3)	0
振戦	1(6.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(6.3)	0
喘息	1(6.3)	0
皮膚および皮下組織障害	4(25.0)	1(6.3)
ざ瘡	3(18.8)	0
円形脱毛症	1(6.3)	0

MedDRA 25.0

その他の注意すべき副作用

ざ瘡

対処方法

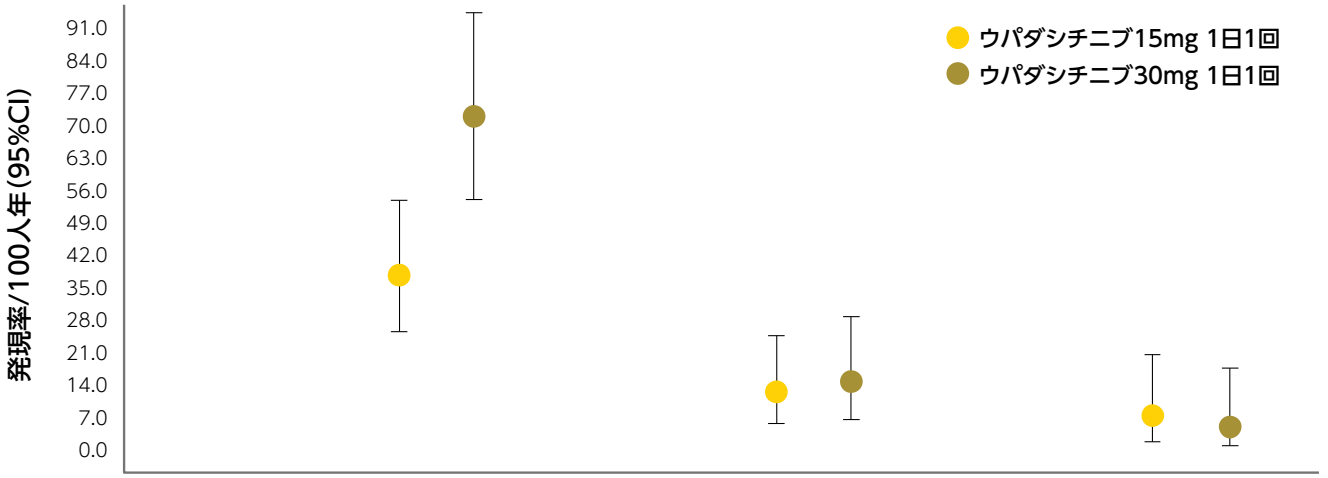
にきび（ざ瘡）がみられた場合には、医師に連絡するよう患者にご指導ください。治療上の有益性と危険性を勘案してアトピー性皮膚炎の治療を行ってください。

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、本剤投与群でのざ瘡の発現割合の増加が認められました。プラセボ対照併合解析集団（16週）での有害事象のざ瘡の発現割合は、本剤15mg投与群で10.5%（104/990名）、本剤30mg投与群で16.3%（163/997名）、プラセボ群で2.7%（27/992名）でした。

また、長期第Ⅲ相併合解析（52週）での有害事象のざ瘡の発現割合は、本剤15mg投与群で14.5%（199/1372名）、本剤30mg投与群で22.9%（316/1,380名）であり、本剤15mg投与群と比較して本剤30mg投与群で高かったです。重篤なざ瘡は認められず、Grade 3以上のざ瘡は本剤30mg投与群の3件に認められました。これらの事象の大多数は顔に発現し、炎症性丘疹、膿疱又は面皰を伴いました。比較的よく見られたリスク因子は、ざ瘡の既往歴（28.2～31.2%）及び家族歴（25.3～28.6%）でした。治験薬の投与中止に至ったざ瘡の発現率（件/100人年）は、本剤15mg投与群で0.1件未満/100人年（1件）、本剤30mg投与群で0.2件/100人年（3件）でした。

図21　アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験での、投与期間ごとのざ瘡の発現率及び95%信頼区間
（第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）



	0-6		6-12		≧12	
発現率/100人年	37.3	71.9	12.2	14.5	6.9	4.8
イベント数	29	52	8	8	3	2
人年	77.8	72.3	65.6	55.1	43.6	41.5

日本人アトピー性皮膚炎青少年および成人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（Rising Up試験【M17-377試験】）での、ざ瘡の発現時期および持続期間（プラセボ群を除く）（日本人症例における有害事象）

160週時までの成人および青少年の15mg群133例および30mg群136例におけるざ瘡の発現率は、本剤15mg投与群で11.6例/100人年、本剤30mg投与群で22.3例/100人年でした。ざ瘡は全て軽度または中等度で、本剤の中止に至ったざ瘡は本剤30mg群で1件でした。ざ瘡は、炎症性丘疹、膿疱、および面皰を伴いました。

図22　ウパダシチニブ 15mg 1日1回投与

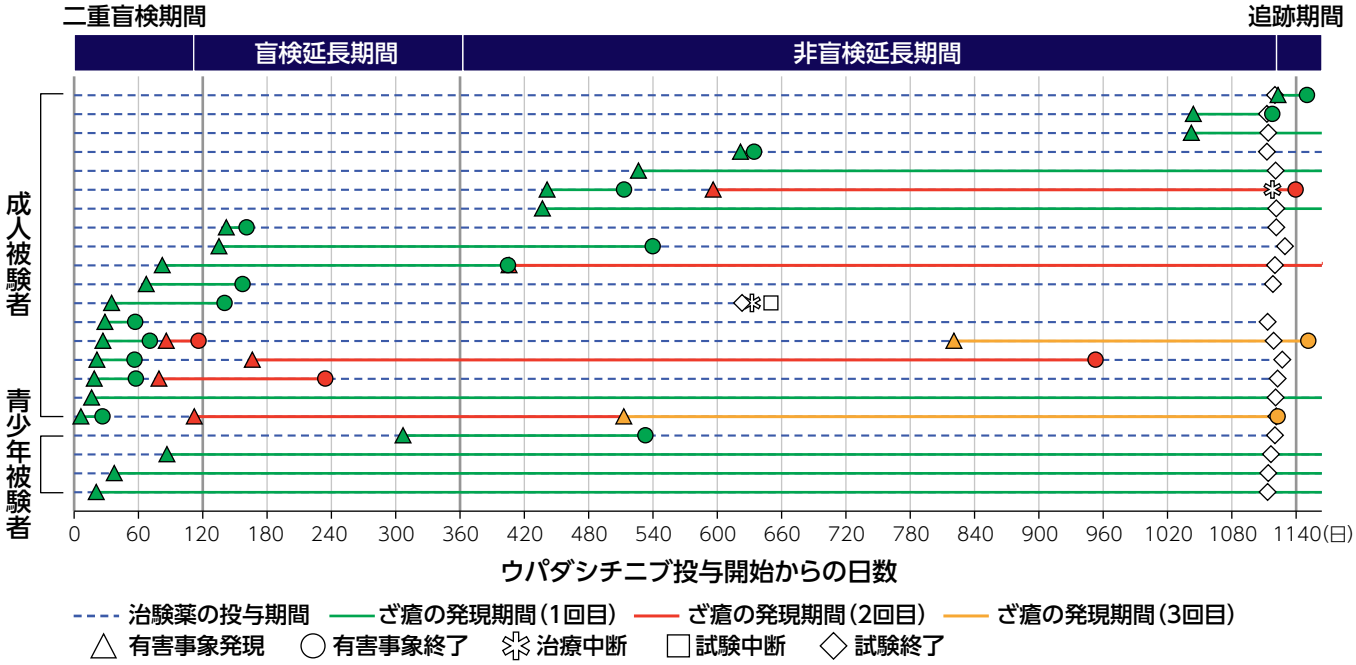
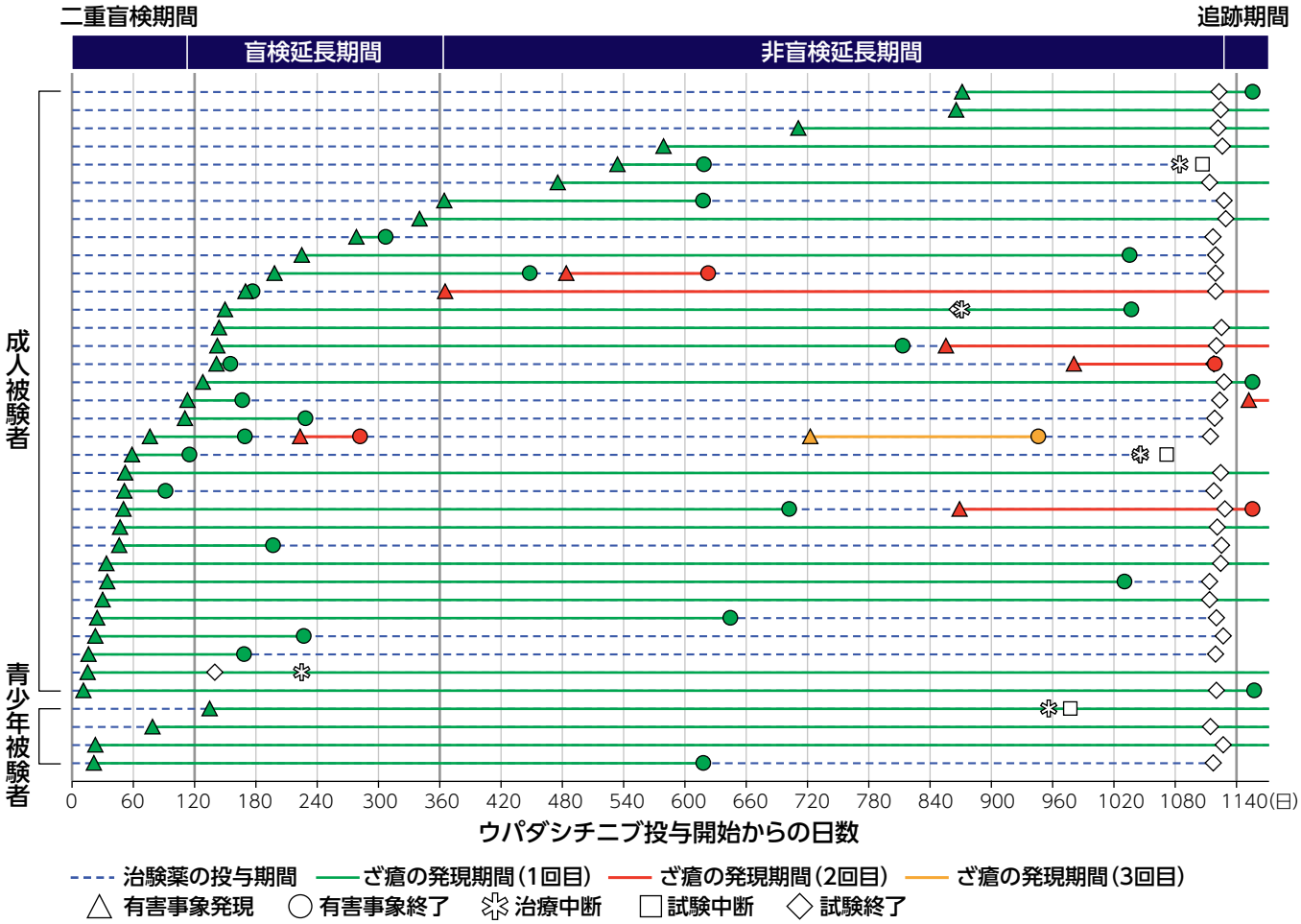


図23　ウパダシチニブ 30mg 1日1回投与



Kato N, et al.: Dermatol Ther. (Heidelb) 14 (1): 213-232 (2024)

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-210009-9.0