

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 45mg
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－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

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〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

〈クローン病〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2.3 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2.4 重度の肝機能障害を有する患者

2.5 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者

2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者

2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

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。

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す。JAKファミリー(JAK1、JAK2、JAK3及びチロシンキナーゼ2[TYK2])は、細胞膜上に存在するサイトカイン受容体と会合し、複数のサイトカイン及び増殖因子の下流のシグナル伝達に関与しています。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、効果的に潰瘍性大腸炎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ります。

<潰瘍性大腸炎>

軽症から中等症の活動性潰瘍性大腸炎に対する治療薬としては、5-アミノサリチル酸製剤や免疫調節薬などが使用され、重症化した患者には副腎皮質ステロイドが使用されますが、副腎皮質ステロイドは潰瘍性大腸炎患者において寛解を維持する効果が認められていないことから、副腎皮質ステロイドの長期投与は推奨されていません¹⁾。中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する治療薬としては、生物学的製剤である抗ヒト腫瘍壊死因子(TNF)αモノクローナル抗体製剤、抗ヒトα4β7インテグリンモノクローナル抗体製剤、抗ヒトインターロイキン(IL)-12/23p40モノクローナル抗体製剤、JAK阻害剤があります。しかし、これらによる治療を行っても入院及び緊急結腸切除術が必要となる潰瘍性大腸炎患者が一定割合存在することから、手術のタイミングを逃して予後不良とならないよう、効果が得られない治療を長引かせないことが重要とされています²⁾。従って、生物学的製剤を含む既存の薬物治療に対して効果不十分又は不耐容の潰瘍性大腸炎患者において、新たな治療選択肢が求められています。

潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の臨床開発においては、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験である導入療法期及び維持療法期を含む第Ⅱb/Ⅲ相試験(M14-234試験)、第Ⅲ相導入療法試験(M14-675試験)及び第Ⅲ相長期継続投与試験(M14-533試験)を実施し、本剤の有効性及び安全性を評価しました。これらの試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行い、2022年9月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」の効能又は効果で承認を取得しました。本邦における現在の潰瘍性大腸炎の治療指針等では、既存の生物学的製剤及びJAK阻害剤と同様に、生物学的製剤の使用歴にかかわらず、ステロイド抵抗例、ステロイド依存例等の難治例に推奨されています。潰瘍性大腸炎の治療指針等を参考に前治療薬の使用状況等を踏まえて投与を検討する事が適切です。

<クローン病>

クローン病の自然経過は進行性であり、瘻孔及び狭窄形成を伴い、最終的には入院及び手術が必要で、生涯にわたって治療が必要となります。5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド及び免疫調節薬などの従来の治療では、必ずしも完全には炎症プロセスを軽減できないこともあります。生物学的製剤等の登場により、従来の治療に難治であった患者で臨床的寛解が導入され、維持されることが示されました。利用可能となった生物学的製剤によるベネフィットにもかかわらず、最初の生物学的製剤で改善しない(一次無効)か、又は経時的に無効(二次無効)となる患者が認められています。栄養療法、既存治療薬(ステロイド、免疫調節薬又は生物学的製剤)に対して効果不十分又は不耐容であったクローン病患者において、速やかに臨床症状を緩和し、継続して転帰を改善し、適時にステロイドを減量、中止するための新たな治療選択肢が必要とされていました。

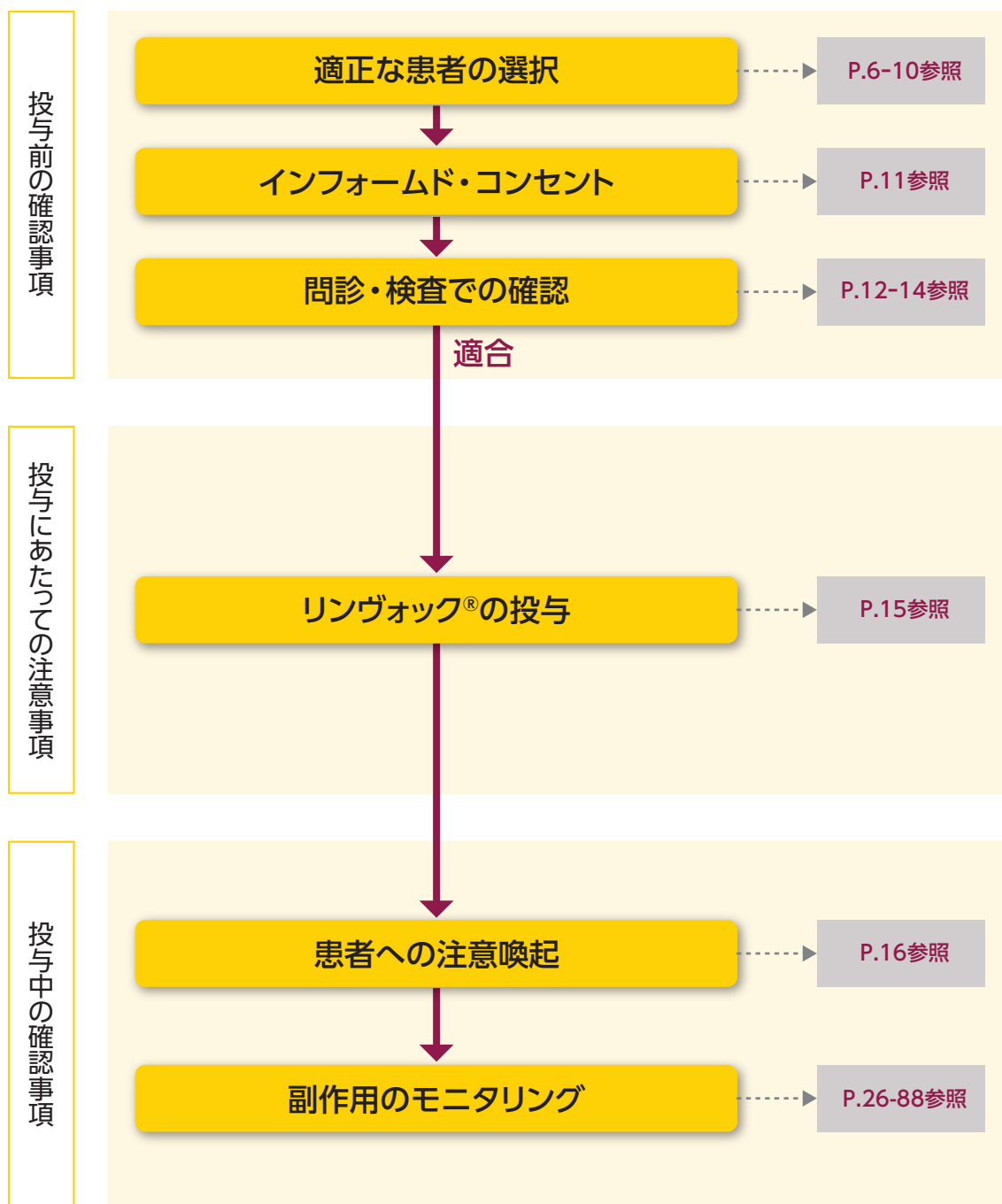
クローン病を対象とした本剤の臨床開発においては、国際共同試験である第Ⅱ相試験(M13-740試験)、第Ⅲ相導入療法試験(M14-431試験及びM14-433試験)及び第Ⅲ相維持療法試験(M14-430試験)にて、本剤の有効性及び安全性を評価しました。

これらの試験成績に基づき、本邦においては2022年8月に適応追加申請を行い、2023年6月に「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」の効能又は効果で承認を取得しました。本邦における現在のクローン病の治療指針等では、既存の生物学的製剤と同様に、生物学的製剤の使用歴にかかわらず、重症例、ステロイド抵抗性、ステロイド依存例等の難治例に推奨されています。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学的製剤)の使用を十分勘案し、前治療薬の使用状況等を踏まえて投与を検討する事が適切です。

1) Rubin DT, et al. Am J Gastroenterol. 2019; 114(3): 384-413

2) Carvello M, et al. Curr Gastroenterol Rep. 2020; 22(3): 11

リンヴォック®治療スケジュール



CONTENTS

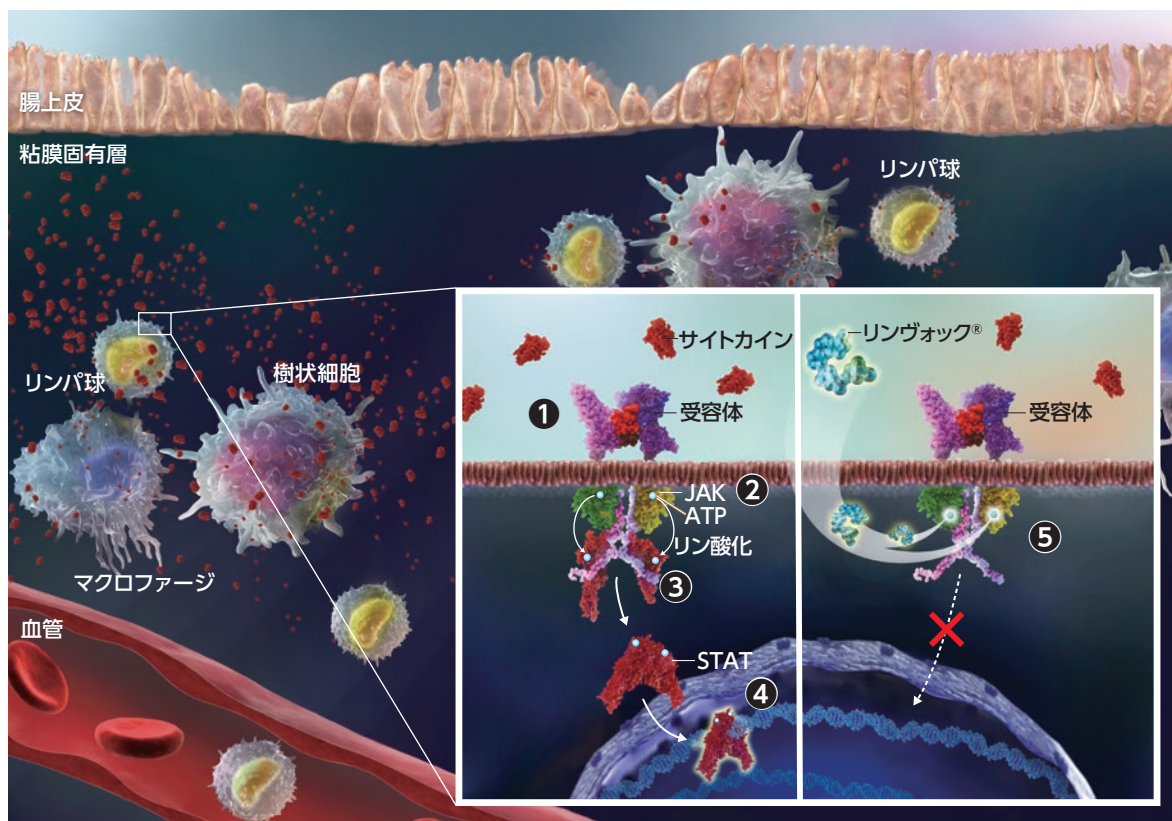
リンヴォック®治療スケジュール	3
CONTENTS	4
リンヴォック®の作用機序	5
投与前の確認事項	6
警告	6
効能又は効果	7
効能又は効果に関連する注意	7
禁忌（次の患者には投与しないでください）	7
特定の背景を有する患者に関する注意	8
注意を要するその他の患者	10
併用注意（併用に注意すること）	10
インフォームド・コンセント	11
投与前に行う問診・検査	12
投与にあたっての注意事項	15
用法及び用量	15
用法及び用量に関連する注意	15
薬剤調製時及び交付時の注意	15
投与中の確認事項	16
専門医との連携について	16
患者への注意事項	16
有害事象の概要	16
安全性併合解析対象集団の構成及び定義	16
患者背景	18
有害事象	20
比較的良好にみられる有害事象	22
高度の有害事象	24
注意すべき副作用とその対策	26
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）	26
带状疱疹	37
静脈血栓塞栓症	42
消化管穿孔	43
肝機能障害	45
間質性肺炎	52
好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少	53
B型肝炎ウイルスの再活性化	64
重篤な過敏症	64
悪性腫瘍	65
心血管系事象	70
横紋筋融解症、ミオパチー	72
腎機能障害	74
骨折	75
副作用一覧	76
臨床試験における副作用一覧（国際共同試験）	76
臨床試験における副作用一覧（日本人症例）	87

リンヴォック®の作用機序

◆炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）におけるJAK/STATシグナル経路とリンヴォック®の作用機序¹⁾

監修：札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座 教授 仲瀬 裕志 先生

炎症性腸疾患の腸管内では、リンパ球などの免疫細胞の機能異常により、炎症性サイトカインが過剰に産生されています。これらの炎症性サイトカインが免疫細胞表面の受容体と結合することでJAK/STATシグナル伝達が惹起され、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ことで、炎症が慢性化すると考えられています。



(イメージ図)

- ① サイトカインが免疫細胞表面の受容体に結合すると、受容体の細胞内ドメインに会合しているJAKにATPが結合し、JAKがリン酸化される
- ② リン酸化されたJAKは、受容体の細胞内ドメインをリン酸化する
- ③ 受容体の細胞内ドメインにSTATが会合し、STATがリン酸化される
- ④ STATは二量体を形成して核内に移行し、DNAと結合して転写を活性化させる（JAK/STATシグナル伝達）。その結果、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
- ⑤ JAKのATP結合部位にリンヴォック®が結合することで、JAK/STATシグナル伝達は阻害され、T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

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

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

投与前の確認事項

警告

1. 警告

〈効能共通〉

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

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※

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

※本ガイドに記載されていない本剤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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

〈クローン病〉

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

禁忌(次の患者には投与しないでください)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 2.3 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 重度の肝機能障害を有する患者
- 2.5 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者
- 2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者
- 2.7 ヘモグロビン値が 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

投与前の確認事項

特定の背景を有する患者に関する注意

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おそれがあります。本剤の投与に先立って結核に関連するスクリーニングを実施してください。結核の既往歴を有する場合、及び感染が疑われる場合には、結核の診療経験のある医師にご相談ください。以下のいずれかに該当する患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与してください。 ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致する、あるいは推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 なお、活動性結核の患者に対する本剤の投与はできません。 本剤投与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。
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又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又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。B型肝炎ウイルスの再活性化の発現、疑われる徴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。
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。

特定の背景を有する患者	解説
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。
好中球数減少のある患者 リンパ球数減少のある患者 ヘモグロビン値減少のある患者	本剤の投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン値減少が現れることがあるので、ベースライン値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値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、副作用が強く現れるおそれがあります。高度の腎機能障害の患者(eGFR:15~29mL/min/1.73m ²)には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与してください。維持療法では本剤30mgは投与しないでください。
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、ベースライン値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、45mg(母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日)のそれぞれ1.2倍、0.7倍、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されています。
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	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。適応外使用となりますので、小児等への投与は行わないでください。
高齢者(65歳以上)	患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与してください。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められています。また、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められています。

投与前の確認事項

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(播種性を含む带状疱疹等)が報告されています。また、外国人と比較して日本人潰瘍性大腸炎患者では带状疱疹の発現頻度が高かったことから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に十分注意してください。 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	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、副作用の発現に注意すること。 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。	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

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

- 本剤は免疫を抑制する作用を有することから、結核、敗血症、日和見感染等の重篤な感染症を発現、あるいは悪化させる可能性があります。
- 本剤の投与の後に、副作用が疑われる症状が現れる場合があります。速やかに医療機関を受診し、主治医に相談してください。

重篤な感染症—発熱、持続する咳、倦怠感、息苦しさ

帯状疱疹—痛みを伴う赤い発疹、水疱、しびれ

- 本剤との関連は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されています。
- 妊婦への投与は禁忌です。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。
- 妊娠の可能性のある患者への投与では、パートナーを含め適切な避妊を行ってください。
- 本剤は「疾病」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。
- 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又はその家族に伝えてください。

患者に本剤のリスクについて説明してください。

以下の患者向け携帯カード「リンヴォック®を服用される方へ」をご活用ください。

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

リンヴォック®携帯カード

医薬品リスク管理計画 (RMP)

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、静脈血栓症、B型肝炎ウイルスキャリアまたは既往感染者、腸管憩室、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：

abbvie

アッヴィ合同会社

*表紙デザインは変更になることがあります

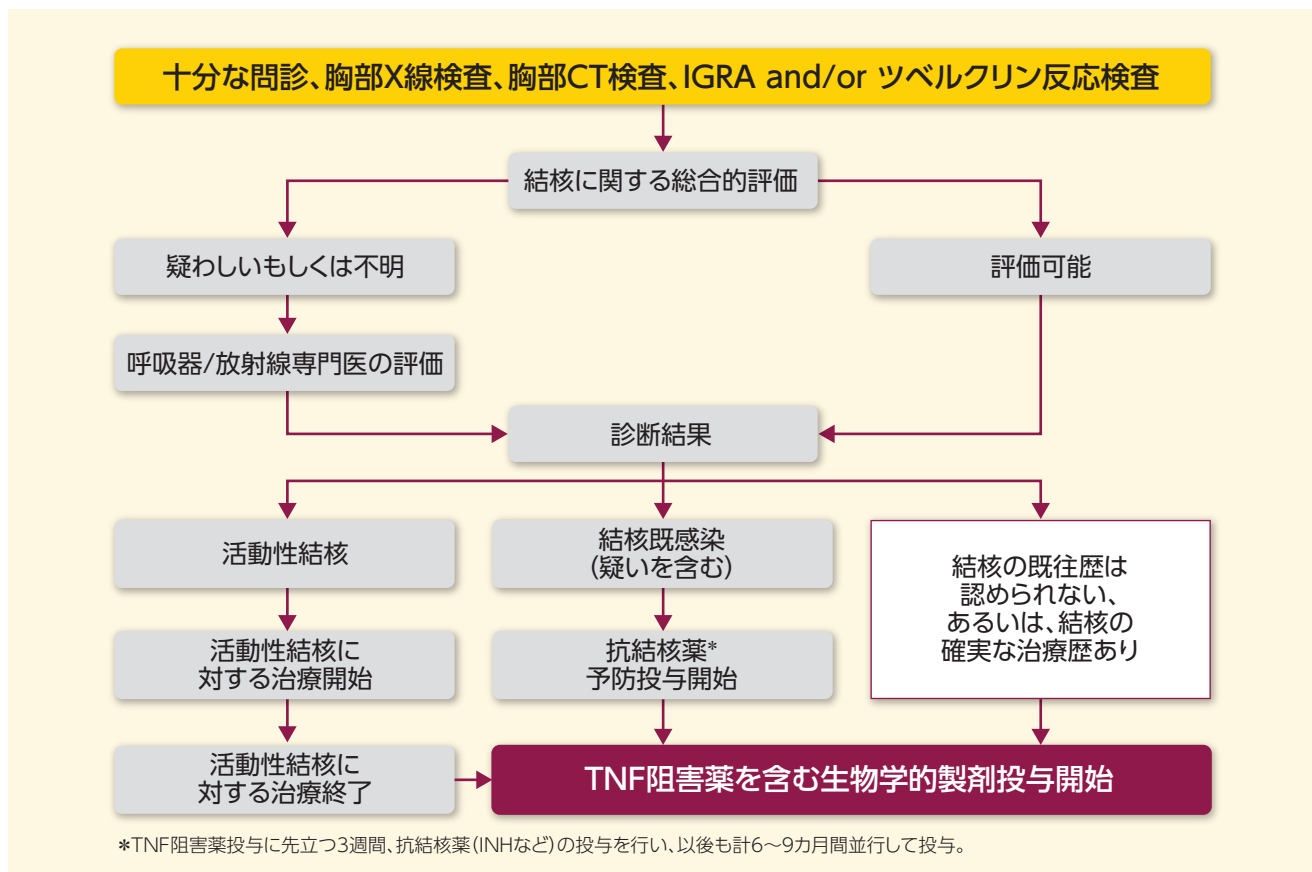
投与前の確認事項

投与前に行う問診・検査

リンゴック投与対象				注意点
本剤使用理由		潰瘍性大腸炎 クローン病		本剤の効能・効果以外:他の治療法をご検討ください。
年齢		成人	〈潰瘍性大腸炎〉 導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回8週間経口投与してください。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができます。 維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与してください。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。 〈クローン病〉 導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回12週間経口投与してください。 維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与してください。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)	患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与してください。	
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。
	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	高度の腎機能障害の患者(eGFR: 15~29mL/min/1.73m ²)には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与してください。維持療法では本剤30mgは投与しないでください。
	肝機能障害の合併	無	有	軽度又は中等度の肝機能障害の患者に投与する場合は、有害事象の発現に注意してください。重度の肝機能障害の患者(Child-Pugh分類C)への、本剤の投与は禁忌です。
	悪性腫瘍の既往歴	無	有	有害事象の発現に注意してください。
妊産婦	妊婦	無	有	本剤の投与は禁忌です。
	授乳中	無	有	本剤投与中の授乳は行わないでください。
結核	活動性結核	無	有	本剤の投与は禁忌です。
	結核の既往歴、結核治療歴	無	有	本剤投与前の問診、胸部画像検査及び結核菌検査の結果から、総合的な評価を行い、結核感染の疑いがある場合には、結核の診療経験のある医師に相談してください。 結核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遊離試験又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	肝臓専門医にご相談の上、対応してください。 ➡P.14 B型肝炎スクリーニング検査
	HBc抗体又はHBs抗体	陰性	陽性	本剤投与前にHBV DNA検査を行い、20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上の場合、肝臓専門医にご相談の上、対応してください。 ➡P.14 B型肝炎スクリーニング検査
併用薬	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阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与してください。維持療法では本剤30mgは投与しないでください。
	CYP3Aを強く誘導する薬剤等	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。
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。

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 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：68, 2020

LTBI (潜在性結核感染) の治療法

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	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。

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：69, 2020

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

注1)リファンピシンの用法及び用量については本邦適応外となっています。詳細はリファンピシンの電子添文を参照ください。

注2)最新の知見ではイソニアジド+リファンピシン3～4ヵ月投与も推奨されています。(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レジメンの見直し。Kekkaku: 94(10): 315-518, 2019)

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

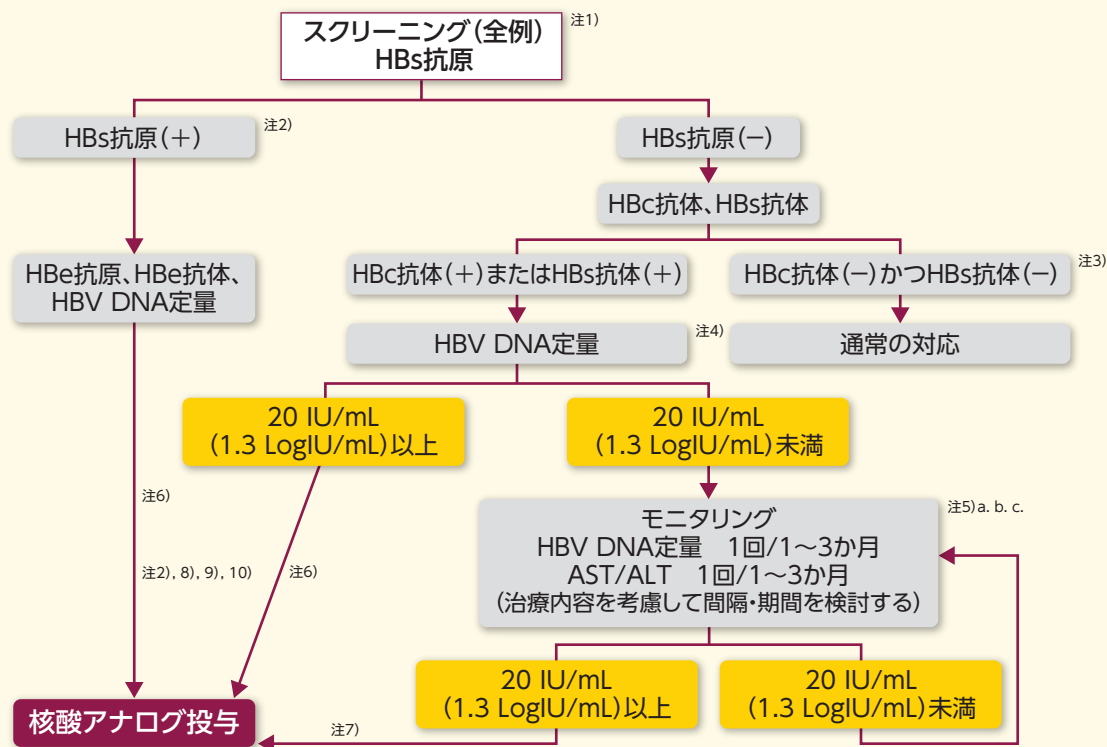
6.用法及び用量<肺結核及びその他の結核症>

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。

投与前の確認事項

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)

- リツキシマブ・オビメツズマブ (エステロイド)、フルダラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- 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。
- 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調節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) で代替することを考慮する。

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、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性 (低値陽性) あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①が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型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中にALT (GPT) が正常化していること (ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3) この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4) HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

投与にあたっての注意事項

用法及び用量

〈潰瘍性大腸炎〉

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

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

〈クローン病〉

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

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

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。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。
- 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。
- 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

〈クローン病〉

- 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。
- 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。
- 導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、本剤の投与開始24週間までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

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。

投与中の確認事項

専門医との連携について

本剤投与中に重篤な感染症などの副作用が発現した場合は、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。

有害事象の概要

安全性併合解析対象集団の構成及び定義

安全性併合解析対象集団の構成及び定義を以下に示します。

〈潰瘍性大腸炎〉

解析対象集団	目的	併合した試験	併合群
導入療法プラセボ対照併合解析集団 (PC IND集団)	ランダム化、二重盲検下でのウパダシチニブ45mgの短期安全性(8週間の導入療法期)をプラセボと比較し評価する	・M14-234 Substudy 1 ・M14-234 Substudy 2 (Part1) ・M14-675 (Part1)	・プラセボ併合群 ・ウパダシチニブ45mg併合群
導入療法延長投与併合解析集団 (EXT IND集団)	ウパダシチニブ45mgの短期安全性(16週間の導入療法期)を評価する	・M14-234 Substudy 2 ・M14-675	・ウパダシチニブ45mg併合群
改善例維持療法併合解析集団 (RESP MAIN集団)	Cohort 1:ランダム化、二重盲検下でのウパダシチニブ15mg及び30mgの長期安全性(44又は52週間の維持療法期)をプラセボと比較し評価する。 Cohort 1及び3:ウパダシチニブ15mg及び30mgの追加の長期安全性を評価する。	Cohort 1: ・M14-234 Substudy 3 Cohort 1及び3: ・M14-234 Substudy 3 ・M14-533	Cohort 1: ・プラセボ併合群 ・ウパダシチニブ15mg併合群 ・ウパダシチニブ30mg併合群 Cohort 1及び3: ・ウパダシチニブ15mg併合群 ・ウパダシチニブ30mg併合群
全ウパダシチニブ併合解析集団 (ALL TRT [subj] 集団)	投与期間(導入療法、維持療法及び長期継続投与試験)を通して、治験薬を1回以上投与したすべての被験者を対象に、包括的な安全性評価を実施する。 導入療法期に投与した用量、及び維持療法期又は長期継続投与試験で投与した主要用量に従って、相互排他的な6つのCohort [A] - [F] に被験者をグループ分けする。	・M14-234 ・M14-675 ・M14-533	Cohort A:ウパダシチニブ45mg/非移行併合群 B:ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群 C:ウパダシチニブ45mg/15mg併合群 D:ウパダシチニブ45mg/30mg併合群 E:ウパダシチニブ15-30mg/プラセボ併合群 F:ウパダシチニブ<45mg/≤30mg併合群 G:プラセボ併合群 全ウパダシチニブ併合群

M14-234 (U-ACHIEVE) 試験: 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験

M14-675 (U-ACCOMPLISH) 試験: 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験

M14-533 (U-ACTIVATE) 試験: 国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験

有害事象の概要

〈クローン病〉

解析対象集団	目的	併合した試験	併合群
導入療法プラセボ対照併合解析集団 (PC IND集団)	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験の被験者を対象に、12週間の導入療法期の安全性の包括的な要約 (治療の安全性に対する影響 [ウパダシチニブ45mgとプラセボの比較] の推定を含む)	・M14-431 (Part 1) ・M14-433 (Part 1)	・プラセボ併合群 ・ウパダシチニブ45mg併合群
導入療法ウパダシチニブ45mg併合解析集団 (45 IND集団)	第Ⅲ相試験でウパダシチニブ45mgを投与されたすべての被験者での事象の発現割合	・M14-431 (Part 1、2及び3) ・M14-433 (Part 1及び2)	・ウパダシチニブ45mg併合群
延長投与併合解析集団 (EXT TRT集団)	ウパダシチニブ45mgによる12週間の導入療法で臨床的改善を達成しなかった被験者を対象にウパダシチニブ30mgの12週間投与の安全性を評価、また24週間の安全性プロファイルと12週間の安全性プロファイルとの比較	・M14-431 (Part 1、2及び3) ・M14-433 (Part 1及び2)	・ウパダシチニブ45mg/30mg併合群
改善例維持療法併合解析集団 (RESP MAIN集団)	52週間維持療法期+追加の長期継続投与期 (M14-430試験のSS 2) における治療の安全性に対する影響について対比較 (ウパダシチニブ30mgとプラセボ、ウパダシチニブ15mgとプラセボの比較)	・M14-430 (SS 1及びSS 2)	・プラセボ併合群 ・ウパダシチニブ15mg併合群 ・ウパダシチニブ30mg併合群
被験者別全改善例併合解析集団 (ALL TRT RESP[subj] 集団)	投与経験全体 (導入療法、延長投与、維持療法及び長期継続投与) の各Cohortにおける特に一般的でない事象及び発現が稀な事象の100人年あたりの発現件数及び発現例数の推定	・M14-431 ・M14-433 ・M14-430	Cohort A: プラセボ/プラセボ併合群 B: ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群 C: ウパダシチニブ45mg/15mg併合群 D: ウパダシチニブ45mg/30mg併合群 E: レスキューウパダシチニブ30mg併合群 全ウパダシチニブ併合群

M14-431 (U-EXCEED) 試験: 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験

M14-433 (U-EXCEL) 試験: 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験

M14-430 (U-ENDURE) 試験: 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験

有害事象の概要

患者背景

〈潰瘍性大腸炎〉

各安全性併合解析対象集団(PC IND集団、EXT IND集団、RESP MAIN集団)の人口統計学的特性を以下に示します。

	導入療法			維持療法				
	8週 PC IND集団		16週まで EXT IND 集団	52週 RESP MAIN集団 (Cohort 1)			長期 RESP MAIN集団 (Cohort 1及び3)	
N (%) 又は平均 (SD)	プラセボ (N=378)	45mg (N=719)	45mg (N=127)	プラセボ (N=245)	15mg (N=250)	30mg (N=251)	15mg (N=285)	30mg (N=291)
女性 N (%)	142 (37.6)	268 (37.3)	34 (26.8)	111 (45.3)	91 (36.4)	97 (38.6)	102 (35.8)	109 (37.5)
年齢 歳 (SD)	43.1 (14.39)	42.6 (14.39)	43.1 (15.36)	42.7 (14.47)	41.9 (14.19)	42.8 (14.48)	41.9 (14.16)	43.4 (14.56)
年齢層 N (%)								
18-40	168(44.4)	324(45.1)	55(43.3)	113(46.1)	123(49.2)	108(43.0)	139(48.8)	121(41.6)
40-65	174(46.0)	327(45.5)	58(45.7)	107(43.7)	104(41.6)	120(47.8)	120(42.1)	142(48.8)
65以上	33(8.7)	62(8.6)	13(10.2)	21(8.6)	23(9.2)	21(8.4)	26(9.1)	26(8.9)
体重 kg (SD)	74.0 (19.38)	72.5 (18.04)	72.4 (13.68)	72.1 (18.16)	72.7 (19.80)	73.3 (19.20)	72.7 (19.14)	73.2 (18.73)
BMI kg/m ² (SD)	25.5 (6.17)	24.8 (5.26)	24.3 (4.03)	25.0 (5.47)	24.9 (5.72)	25.3 (5.94)*	24.8 (5.51)	25.3 (5.76)**
ステロイド投与量 (ベースライン) N (%)								
未使用	220 (58.2)	449 (62.4)	76 (59.8)	149 (60.8)	155 (62.0)	162 (64.5)	173 (60.7)	186 (63.9)
10mg/day未満	18 (4.8)	30 (4.2)	2 (1.6)	15 (6.1)	11 (4.4)	8 (3.2)	11 (3.9)	8 (2.7)
10mg/day以上 30mg/day未満	104 (27.5)	178 (24.8)	32 (25.2)	58 (23.7)	56 (22.4)	64 (25.5)	67 (23.5)	75 (25.8)
30mg/day以上	36 (9.5)	62 (8.6)	17 (13.4)	23 (9.4)	28 (11.2)	17 (6.8)	34 (11.9)	22 (7.6)
人種 N (%)								
白人	265 (70.1)	481 (66.9)	98 (77.2)	157 (64.1)	163 (65.2)	166 (66.1)	192 (67.4)	191 (65.6)
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	10 (2.6)	24 (3.3)	5 (3.9)	7 (2.9)	9 (3.6)	6 (2.4)	11 (3.9)	7 (2.4)
アジア人	95 (25.1)	205 (28.5)	24 (18.9)	71 (29.0)	77 (30.8)	76 (30.3)	81 (28.4)	90 (30.9)
日本人 (対アジア人比)	54 (56.8)	111 (54.1)	13 (54.2)	39 (54.9)	43 (55.1)	45 (59.2)	44 (53.7)	54 (60.0)

* N=249、** N=289

〈クローン病〉

各安全性併合解析対象集団(PC IND集団、45 IND集団、EXT TRT集団、RESP MAIN集団)の人口統計学的特性を以下に示します。

	導入療法				維持療法		
	12週 PC IND集団		12週 45 IND集団	24週 EXT TRT集団	52週 RESP MAIN集団		
N(%)又は平均(SD)	プラセボ (N=347)	45mg (N=674)	45mg (N=938)	30mg (N=142)	プラセボ (N=223)	15mg (N=221)	30mg (N=229)
女性 N(%)	157 (45.2)	316 (46.9)	435 (46.4)	69 (48.6)	111 (49.8)	87 (39.4)	98 (42.8)
年齢 歳(SD)	38.4 (12.91)	39.1 (13.72)	38.8 (13.34)	41.1 (11.75)	38.5 (13.06)	37.5 (13.35)	37.0 (12.95)
年齢層 N(%)							
18-40	187(53.9)	380(56.4)	532(56.7)	68(47.9)	127(57.0)	136(61.5)	142(62.0)
40-65	151(43.5)	264(39.2)	368(39.2)	69(48.6)	88(39.5)	78(35.3)	79(34.5)
65以上	9(2.6)	30(4.5)	38(4.1)	5(3.5)	8(3.6)	7(3.2)	8(3.5)
体重 kg(SD)	71.9 (20.27)	70.2 (19.21)	70.8 (19.41)	71.2 (18.18)	71.1 (20.31)	71.6 (19.86)	70.6 (19.85)
BMI kg/m ² (SD)	24.8 (6.64)	24.3 (5.96)	24.4 (6.09)	24.5 (5.90)	24.7 (6.36)	24.2 (5.90)	24.3 (6.34)
ステロイド使用(ベースライン) N(%)	124 (35.7)	234 (34.7)	326 (34.8)	43 (30.3)	80 (35.9)	80 (36.2)	85 (37.1)
ステロイド投与量 mg/day(SD)	23.37 (13.80)	22.78 (17.56)	22.59 (16.15)	21.28 (14.59)	21.47 (13.17)	23.10 (12.30)	25.26 (23.09)
人種 N(%)							
白人	256 (73.8)	488 (72.4)	695 (74.1)	111 (78.2)	170 (76.2)	165 (74.7)	160 (69.9)
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	10 (2.9)	36 (5.3)	43 (4.6)	7 (4.9)	11 (4.9)	8 (3.6)	10 (4.4)
アジア人	74 (21.3)	142 (21.1)	190 (20.3)	23 (16.2)	40 (17.9)	46 (20.8)	57 (24.9)
日本人(対アジア人比)	20 (26.7)	40 (27.8)	54 (28.1)	9 (39.1)	11 (27.5)	12 (25.5)	14 (24.6)

有害事象の概要

有害事象

〈潰瘍性大腸炎〉

各安全性併合解析対象集団(PC IND集団、EXT IND集団、RESP MAIN集団)の有害事象概要を以下に示します。

	導入療法			維持療法				
	8週 PC IND集団 N(%)		16週まで EXT IND集団 N(%)	52週 RESP MAIN集団 (Cohort 1) N(%) 【N/100人年】			長期 RESP MAIN集団 (Cohort 1及び3) N(%) 【N/100人年】	
	プラセボ (N=378)	45mg (N=719)	45mg (N=127)	プラセボ (N=245)	15mg (N=250)	30mg (N=251)	15mg (N=285)	30mg (N=291)
有害事象	199(52.6)	398(55.4)	90(70.9)	186(75.9) 【305.2】	193(77.2) 【238.6】	199(79.3) 【228.8】	238(83.5) 【187.8】	245(84.2) 【194.4】
重篤な有害事象	22(5.8)	22(3.1)	7(5.5)	23(9.4) 【17.5】	21(8.4) 【11.0】	21(8.4) 【9.9】	34(11.9) 【8.7】	40(13.7) 【9.9】
投与中止に至った有害事象	27(7.1)	17(2.4)	2(1.6)	25(10.2) 【18.7】	5(2.0) 【2.5】	17(6.8) 【7.8】	15(5.3) 【3.6】	29(10.0) 【6.8】
高度の有害事象	28(7.4)	22(3.1)	3(2.4)	23(9.4) 【17.5】	14(5.6) 【7.2】	20(8.0) 【9.4】	27(9.5) 【6.9】	35(12.0) 【8.7】
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	1(0.4) ^{※1} 【0.2】	1(0.3) ^{※2} 【0.2】

※1 維持療法期の15mg併合群で死亡に至った有害事象を発現した症例の詳細

40歳代女性で脳損傷により死亡に至りました。導入療法期にウパダシニブ45mg、維持療法期にウパダシニブ15mgが投与され、長期継続投与試験に移行後も引き続きウパダシニブ15mgが投与されました。当該症例は、長期継続投与期に脳損傷から急性呼吸不全及び低酸素症に至り死亡しました。死亡する6日前にオピオイドの過量投与が発生しました。脳損傷及び過量投与のいずれも、ウパダシニブとの因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断されています。

※2 維持療法期の30mg併合群で死亡に至った有害事象を発現した症例の詳細

50歳代男性でCOVID-19及び肺塞栓症により死亡に至りました。導入療法期にウパダシニブ45mg、維持療法期にウパダシニブ30mgが投与され、長期継続投与試験に移行後も引き続きウパダシニブ30mgが投与されました。当該症例は、ウパダシニブの投与603日目にCOVID-19が悪化し、ウパダシニブの投与619日目に肺塞栓症を発現し、同日COVID-19及び肺塞栓症により死亡しました。COVID-19及び肺塞栓症と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断されています。

〈クローン病〉

各安全性併合解析対象集団(PC IND集団、45 IND集団、EXT TRT集団、RESP MAIN集団)の有害事象概要を以下に示します。

	導入療法				維持療法		
	12週 PC IND集団 N(%)		12週 45 IND集団 N(%)	24週 EXT TRT集団 N(%)	52週 RESP MAIN集団 N(%)		
	プラセボ (N=347)	45mg (N=674)	45mg (N=938)	30mg (N=142)	プラセボ (N=223)	15mg (N=221)	30mg (N=229)
有害事象	216(62.2)	439(65.1)	612(65.2)	120(84.5)	172(77.1)	174(78.7)	188(82.1)
重篤な有害事象	29(8.4)	54(8.0)	78(8.3)	27(19.0)	35(15.7)	27(12.2)	31(13.5)
投与中止に至った有害事象	19(5.5)	33(4.9)	46(4.9)	11(7.7)	11(4.9)	17(7.7)	16(7.0)
高度の有害事象	35(10.1)	57(8.5)	86(9.2)	28(19.7)	29(13.0)	29(13.1)	27(11.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1(0.7) ^{※1}	0	0	0

※1 導入療法期の30mg併合群で死亡に至った有害事象を発現した症例の詳細

60歳代男性でCOVID-19により死亡に至りました。導入療法期にウパダシニブ45mg、延長投与期にウパダシニブ30mgが投与されました。ウパダシニブ30mg投与中の投与92日目に重篤なCOVID-19が発現し、投与97日目に死亡しました。因果関係は、治験担当医師により「関連なし」と判断されています。

有害事象の概要

比較的良好にみられる有害事象

〈潰瘍性大腸炎〉

各解析集団において、比較的良好にみられる有害事象は以下の通りです。

PC IND集団は、ざ瘡(プラセボ併合群1.1%[4/378例]、45mg併合群5.6%[40/719例]、以下同順)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(1.3%[5例]、5.1%[37例])及び潰瘍性大腸炎(9.3%[35例]、1.8%[13例])でした。

EXT IND集団(45mg併合群)は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(10.2%[13/127例]、貧血(9.4%[12例]、発熱(7.9%[10例])でした。

RESP MAIN集団(Cohort 1)は、上咽頭炎(プラセボ併合群8.2%[20/245例]、15mg併合群9.2%[23/250例]、30mg併合群10.4%[26/251例]、以下同順)、潰瘍性大腸炎(30.2%[74例]、12.4%[31例]、8.0%[20例])、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(2.0%[5例]、6.0%[15例]、7.6%[19例])でした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(15mg併合群6.7%[19/285例]、30mg併合群11.7%[34/291例]、以下同順)、上咽頭炎(10.9%[31例]、11.0%[32例])、潰瘍性大腸炎(15.1%[43例]、10.7%[31例])でした。

導入療法			維持療法				
8週 PC IND集団 N(%)		16週まで EXT IND集団 N(%)	52週 RESP MAIN集団 (Cohort 1) N(%)			長期 RESP MAIN集団 (Cohort 1及び3) N(%)	
プラセボ (N=378)	45mg (N=719)	45mg (N=127)	プラセボ (N=245)	15mg (N=250)	30mg (N=251)	15mg (N=285)	30mg (N=291)
ざ瘡		血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	上咽頭炎			血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	
4 (1.1)	40 (5.6)	13 (10.2)	20 (8.2)	23 (9.2)	26 (10.4)	19 (6.7)	34 (11.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加		貧血	潰瘍性大腸炎			上咽頭炎	
5 (1.3)	37 (5.1)	12 (9.4)	74 (30.2)	31 (12.4)	20 (8.0)	31 (10.9)	32 (11.0)
潰瘍性大腸炎		発熱	血中クレアチンホスホキナーゼ増加			潰瘍性大腸炎	
35 (9.3)	13 (1.8)	10 (7.9)	5 (2.0)	15 (6.0)	19 (7.6)	43 (15.1)	31 (10.7)

〈クローン病〉

各解析集団において、比較的良好にみられる有害事象は以下の通りです。

PC IND集団は、ざ瘡(プラセボ併合群1.4%[5/347例]、45mg併合群5.8%[39/674例]、以下同順)、上咽頭炎(3.2%[11例]、5.8%[39例])、貧血(5.2%[18例]、5.6%[38例])でした。

45 IND集団は、ざ瘡(45mg併合群6.9%[65/938例])、クローン病(5.5%[52例])、貧血(5.3%[50例])でした。

また、EXT TRT集団は、クローン病(30mg併合群20.4%[29/142例])、貧血(12.0%[17例])、悪心及び上咽頭炎(各9.9%[14例])でした。

RESP MAIN集団は、クローン病(プラセボ併合群26.9%[60/223例]、15mg併合群19.6%[43/221例]、30mg併合群9.6%[22/229例]以下同順)、COVID-19(4.0%[9例]、9.5%[21例]、12.7%[29例])、発熱(2.7%[6例]、6.8%[15例]、8.7%[20例])でした。

導入療法				維持療法		
12週 PC IND集団 N(%)		12週 45 IND集団 N(%)	24週 EXT TRT集団 N(%)	52週 RESP MAIN集団 N(%)		
プラセボ (N=347)	45mg (N=674)	45mg (N=938)	30mg (N=142)	プラセボ (N=223)	15mg (N=221)	30mg (N=229)
ざ瘡		ざ瘡	クローン病	クローン病		
5 (1.4)	39 (5.8)	65 (6.9)	29 (20.4)	60 (26.9)	43 (19.5)	22 (9.6)
上咽頭炎		クローン病	貧血	COVID-19		
11 (3.2)	39 (5.8)	52 (5.5)	17 (12.0)	9 (4.0)	21 (9.5)	29 (12.7)
貧血		貧血	悪心、上咽頭炎	発熱		
18 (5.2)	38 (5.6)	50 (5.3)	14 (9.9)	6 (2.7)	15 (6.8)	20 (8.7)

有害事象の概要

高度※の有害事象

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

- PC IND集団の全体集団では、高度の有害事象の発現割合は45mg併合群で3.1% (22/719例) でした。いずれかの併合群で3例以上に発現した高度の有害事象は、潰瘍性大腸炎(プラセボ併合群4.0% [15例]、45mg併合群0.8% [6例]、以下同順)、リンパ球減少症(0%、0.4% [3例]) 及び大腸炎(0.8% [3例]、0%) でした。
- EXT IND集団(45mg併合群)の全体集団では、高度の有害事象の発現割合は2.4% (3/127例) でした。発現した高度の有害事象は、潰瘍性大腸炎、ノロウイルス性胃腸炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加(各0.8% [1例]) であり、2例以上に発現した高度の有害事象はありませんでした。

【維持療法】

- RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、高度の有害事象の発現割合はプラセボ併合群で9.4% (23/245例)、15mg併合群で5.6% (14/250例)、30mg併合群で8.0% (20/251例) でした。いずれかの併合群で2例以上に発現した高度の有害事象は、COVID-19肺炎及びクリプトコッカス性肺炎(各プラセボ併合群0例、15mg併合群0例、30mg併合群2例、以下同順)、並びに潰瘍性大腸炎(9例、1例、1例) でした。
- RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、高度の有害事象の発現割合は、15mg併合群で9.5% (27/285例)、30mg併合群で12.0% (35/291例) でした。いずれかの併合群で2例以上に発現した高度の有害事象は、COVID-19肺炎(15mg併合群0例、30mg併合群3例、以下同順)、潰瘍性大腸炎(3例、2例)、COVID-19及び肺塞栓症(各2例、2例)、並びにクリプトコッカス性肺炎(0例、2例) でした。

〈クローン病〉

【導入療法】

- PC IND集団の全体集団では、高度の有害事象の発現割合はプラセボ併合群で10.1% (35/347例)、45mg併合群で8.5% (57/674例) でした。いずれかの併合群で3例以上に発現した高度の有害事象は、クローン病(プラセボ併合群4.0% [14例]、45mg併合群1.6% [11例]、以下同順)、腹痛(0.6% [2例]、0.7% [5例])、胃腸出血(0%、0.4% [3例]) 及び肛門膿瘍(0.9% [3例]、0.3% [2例]) でした。45 IND集団の45mg併合群の結果は、PC IND集団と同様でした。
- EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団では、高度の有害事象の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで57.9件/100人年、延長投与期終了時までで64.5件/100人年でした。高度のクローン病の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで12.2件/100人年、延長投与期終了時までで21.0件/100人年でした。

【維持療法】

- RESP MAIN集団の全体集団(15mg併合群、30mg併合群の順で記載)では、高度の有害事象の100人年あたりの発現件数は、16.9件/100人年及び16.1件/100人年でした。各併合群で2件以上発現した高度の有害事象は、クローン病(プラセボ併合群12件[8.7件/100人年]、15mg併合群7件[3.1件/100人年]、30mg併合群3件[1.1件/100人年])に加えて、プラセボ併合群では貧血、直腸出血及び腎結石症(各2件[1.4件/100人年])、15mg併合群では腹痛、腹部感染、肛門膿瘍、虫垂炎及び水腎症(各2件[0.9件/100人年])、30mg併合群では貧血、痔瘻、胃腸出血及びCOVID-19肺炎(各2件[0.8件/100人年]) でした。

※高度(Grade3-5)

- Grade3: 重症又は医学的に重要であるが緊急的に生命を脅かす可能性はない、入院又は入院期間の延長、障害、自立日常生活動作の制限が生じる(自立日常生活動作とは、入浴、着替え、食事、排泄、服薬、寝たきりでないことを指す)
- Grade4: 生命を脅かす結果に至る、緊急の治療介入を要する
- Grade5: 有害事象に関連する死亡

注意すべき副作用とその対策

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

● 対処方法、注意事項

本剤は、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから、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.34「生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」をご参照ください。

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

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

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

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

● 発現機序並びに発現状況

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。

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、重篤な感染症の発現割合は45mg併合群で1.3%（9/719例）、プラセボ併合群で1.3%（5/378例）でした。本剤投与の併合群で2例以上に発現した有害事象は、虫垂炎（45mg併合群0.3%〔2例〕、プラセボ併合群0%）でした。高度な重篤な感染症の発現割合は、45mg併合群で0.6%（4例）、プラセボ併合群で0.8%（3例）でした。投与中止に至った重篤な感染症の発現割合は、45mg併合群で0.3%（2例）、プラセボ併合群で0.5%（2例）であり、その内訳は45mg併合群でウイルス性咽頭炎及びウイルス感染（各1例）、プラセボ併合群で筋膿瘍（1例）、並びに腸球菌感染及び大腸菌感染（同一被験者1例）でした。死亡に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、重篤な感染症の発現割合は45mg併合群で1.7%（2/117例）であり、プラセボ併合群では認められませんでした。45mg併合群で発現した有害事象は、虫垂炎及びウイルス感染（各0.9%〔1例〕）でした。このうち、ウイルス感染は治験薬の投与中止に至りました。死亡に至った有害事象は認められませんでした。

EXT IND集団の全体集団（45mg併合群）では、重篤な感染症の延長治療期終了時までの発現割合は0.8%（1/127例）でした。認められた有害事象（ノロウイルス性胃腸炎）は、治験薬の投与中止には至りませんでした。日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の延長治療期終了時までの発現割合は1.6%（2/127例）でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、重篤な感染症は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団（Cohort 1）の全体集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で4.6例/100人年、30mg併合群で3.2例/100人年、プラセボ併合群で6.0例/100人年でした。投与中止に至った有害事象は、15mg併合群で細菌性関節炎1件、30mg併合群でフリプトコッカス性肺炎2件並びにCOVID-19肺炎及び带状疱疹性髄膜炎が各1件、プラセボ併合群で腹部膿瘍、急性心内膜炎及び肺炎が各1件でした。日本人部分集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で5.0例/100人年、30mg併合群で2.5例/100人年、プラセボ併合群で8.8例/100人年でした。発現した有害事象は、15mg併合群で細菌性関節炎及び大腸感染が各1件、

30mg併合群で带状疱疹性髄膜炎1件、プラセボ併合群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎(PCP)及び肺炎が各1件でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15mg併合群で細菌性関節炎1件、30mg併合群で带状疱疹性髄膜炎1件であり、プラセボ併合群では認められませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で4.3例/100人年、30mg併合群で4.6例/100人年でした。上述のCohort 1で報告されていない治験薬の投与中止に至った有害事象は15mg併合群のCOVID-19肺炎1件、30mg併合群の虫垂炎及び肺炎が各1件でした。

日本人部分集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現例数は15mg併合群で2.5例/100人年、30mg併合群で6.2例/100人年でした。上述のCohort 1で報告されていない重篤な感染症は、30mg併合群で带状疱疹2件並びに虫垂炎及び肺炎が各1件であり、15mg併合群では認められませんでした。このうち、虫垂炎及び肺炎の各1件は治験薬の投与中止に至りました。RESP MAIN集団の日本人部分集団では、死亡に至った重篤な感染症は認められませんでした。

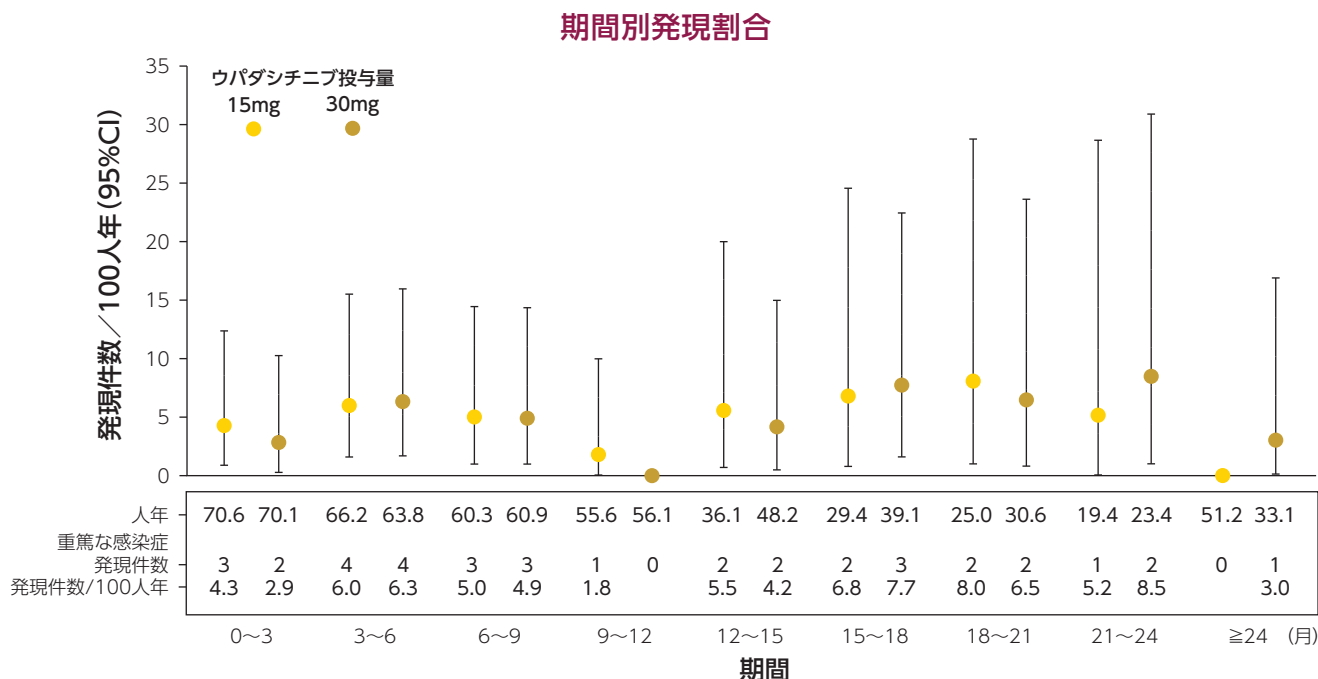
なお、活動性結核は、導入療法(PC IND集団及びEXT IND集団)及び維持療法(RESP MAIN集団)では認められませんでした。

【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の重篤な感染症の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で5.2例/100人年、45mg/30mg併合群で4.5例/100人年、45mg/プラセボ併合群で3.2例/100人年でした。なお、活動性結核は認められませんでした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)の重篤な感染症の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で3.7例/100人年、45mg/30mg併合群で6.1例/100人年、45mg/プラセボ併合群で5.1例/100人年でした。

■ 全体集団における重篤な感染症の発現時期(RESP MAIN集団 Cohort 1及び3)

安全性併合解析対象集団のうち、RESP MAIN集団の発現時期別の有害事象を示します。



注意すべき副作用とその対策

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、重篤な感染症の発現割合は45mg併合群で1.9% (13/674 例)、プラセボ併合群で1.7% (6/347例)でした。本剤投与の併合群で2例以上に発現した有害事象は、肛門膿瘍 (45mg併合群0.4% [3例]、プラセボ併合群0.9% [3例]) でした。投与中止に至った重篤な感染症の発現割合は、45mg併合群で0.1% (1例)、プラセボ併合群で0.3% (1例) 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。日本人部分集団では、重篤な感染症の発現割合は45mg併合群で2.6% (1/39例)、プラセボ併合群で5.0% (1/20例) でした。45mg併合群で発現した重篤な感染症は、PCP (2.6% [1例])、プラセボ併合群では肛門膿瘍 (1例 [5.0%]) でした。投与中止に至った事象及び死亡に至った事象は認められませんでした。

45 IND集団の結果は、PC IND集団と同様でした。

EXT TRT集団 (45mg/30mg併合群)の全体集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで21.3件/100人年 (7件)、延長投与期終了時までで19.4件/100人年 (累計12件) でした。EXT TRT集団 (45mg/30mg併合群)の日本人部分集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで0件/100人年、延長投与期終了時までで27.2件/100人年 (累計1件) でした。延長投与期終了時までで発現した重篤な感染症は、腹部膿瘍 (1件) でした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で4.0件/100人年 (9件)、30mg併合群で5.7件/100人年 (15件)、プラセボ併合群で7.2件/100人年 (10件) でした。投与中止に至った重篤な感染症の100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で1.3件/100人年、プラセボ併合群で1.4件/100人年で、30mg併合群では認められませんでした。日本人部分集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で26.7件/100人年 (3件)、30mg併合群で0件/100人年、プラセボ併合群で10.4件/100人年 (1件) でした。発現した重篤な感染症は、15mg併合群では肛門膿瘍 (2件) 及びPCP (1件)、プラセボ併合群では肺炎 (1件) でした。このうち、15mg併合群のPCP及びプラセボ併合群の肺炎は、投与中止に至りました。死亡に至った重篤な感染症は認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

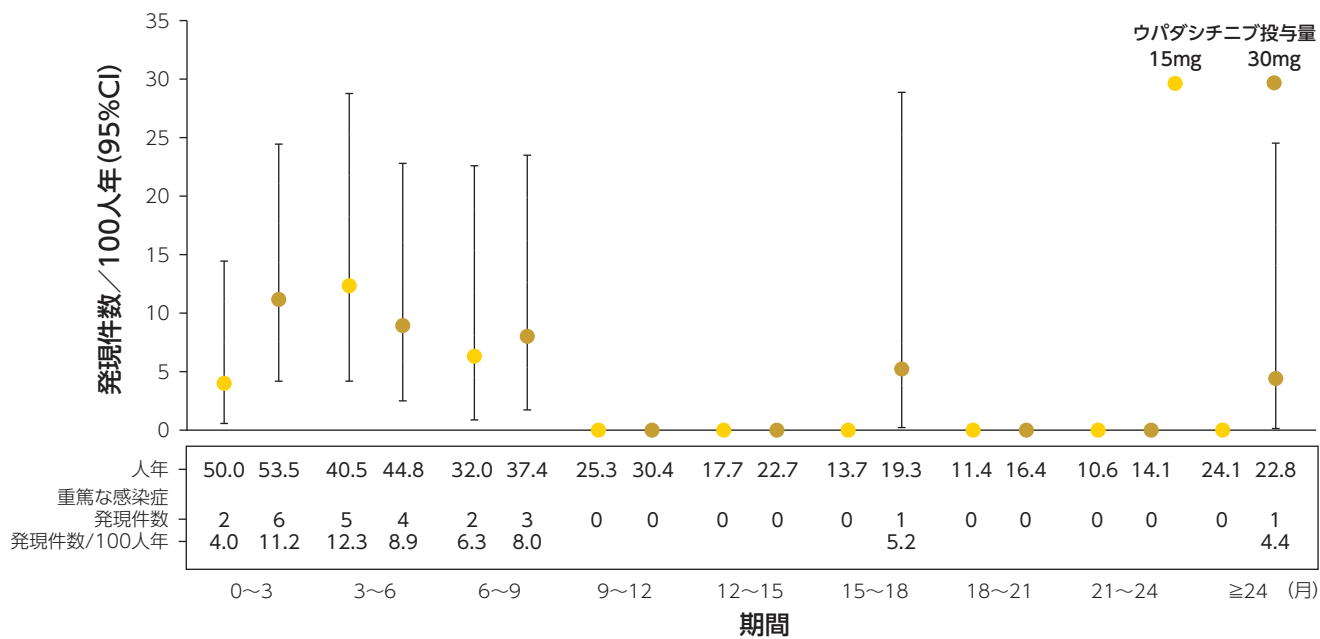
ALL TRT RESP[subj]集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で5.1件/100人年 (14件)、45mg/30mg併合群で7.3件/100人年 (37件)、レスキュー30mg併合群で8.5件/100人年 (31件) でした。

日本人部分集団では、重篤な感染症の100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で21.5件/100人年 (3件)、45mg/30mg併合群で2.6件/100人年 (1件)、レスキュー30mg併合群で9.7件/100人年 (2件)、全ウパダシチニブ併合群で7.9件/100人年 (6件)、45mg/プラセボ併合群で8.2件/100人年 (1件) でした。

■ 全体集団における重篤な感染症の発現時期 (RESP MAIN集団)

安全性併合解析対象集団のうち、RESP MAIN集団の発現時期別の有害事象を示します。

期間別発現割合



注意すべき副作用とその対策

● 日和見感染(結核及び带状疱疹を除く)

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、日和見感染の発現割合は45mg併合群で0.4%(3/719例)、プラセボ併合群で0.3%(1/378例)でした。発現した有害事象は、サイトメガロウイルス(CMV)感染(45mg併合群0.1%[1例]、プラセボ併合群0.3%[1例]、以下同順)、CMV性大腸炎(0.1%[1例]、0%)及び口腔真菌感染(0.1%[1例]、0%)でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、日和見感染の発現割合は45mg併合群で0.9%(1/117例)であり、プラセボ併合群では認められませんでした。45mg併合群の1例に発現したCMV性大腸炎は、治験薬の投与中止には至りませんでした。

EXT IND集団(45mg併合群)の全体集団では、日和見感染の延長治療期終了時までの発現割合は1.6%(2/127例)でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、日和見感染の延長治療期終了時までの発現割合は7.1%(1/14例)でした。発現した有害事象は、CMV性大腸炎でした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、日和見感染の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で1.0例/100人年、30mg併合群で0.9例/100人年、プラセボ併合群で1.5例/100人年でした。発現した有害事象は、15mg併合群でCMV感染及び食道カンジダ症が各1件、30mg併合群でクリプトコッカス性肺炎2件、プラセボ併合群でCMV感染及びPCPが各1件でした。このうち、クリプトコッカス性肺炎2件は治験薬の投与中止に至りました。日本人部分集団のCohort 1では、日和見感染の100人年あたりの発現例数は、プラセボ併合群で4.3例/100人年であり、15mg併合群及び30mg併合群では認められませんでした。プラセボ併合群で発現した有害事象は、PCPで、治験薬の投与中止には至りませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、日和見感染の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.5例/100人年、30mg併合群で0.7例/100人年でした。上述のCohort 1で報告されていない日和見感染は、30mg併合群のCMV性大腸炎1件でした。上述のCohort 1で報告されていない治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、日和見感染は認められませんでした。

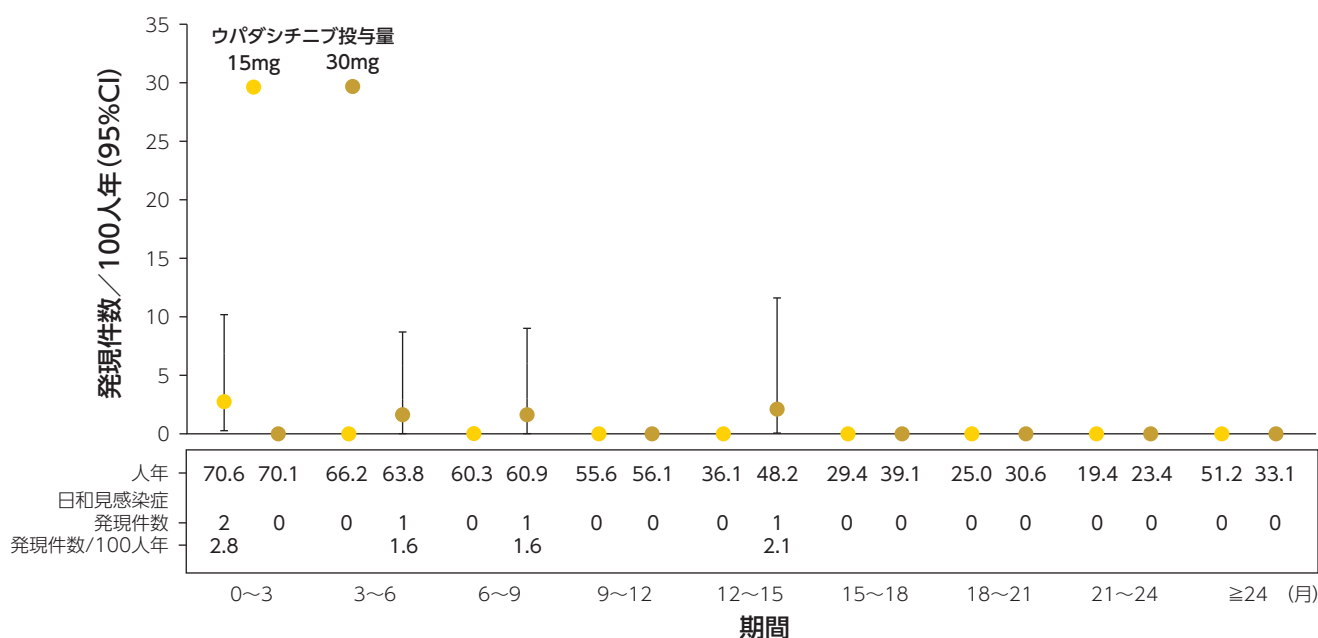
【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の日和見感染の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.5例/100人年、45mg/30mg併合群で0.7例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.4例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)の日和見感染の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.9例/100人年、45mg/30mg併合群で1.0例/100人年、45mg/プラセボ併合群で1.2例/100人年でした。

■ 全体集団における日和見感染症の発現時期(RESP MAIN集団 Cohort 1及び3)

安全性併合解析対象集団のうち、RESP MAIN集団の発現時期別の有害事象を示します。

期間別発現割合



〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団では、日和見感染の発現割合は45mg併合群で0.3% (2/674例)、プラセボ併合群で0% (0/347例) でした。45mg併合群で発現した事象は、CMV感染及びPCP (0.1% [各1例]) でした。いずれの事象も治験薬の投与中止には至りませんでした。日本人部分集団では、日和見感染の発現割合は45mg併合群で2.6% (1/39例)、プラセボ併合群で0% (0/20例) でした。45mg併合群で発現した事象は、PCP2.6% (1/39例) でした。本事象は、治験薬の休薬に至りました。

45 IND集団の全体集団では、追加で日和見感染が1例 (口腔真菌感染) 認められました。口腔真菌感染は軽度であり、治験薬の投与中止には至りませんでした。日本人部分集団の45mg併合群では、追加で発現した日和見感染はありませんでした。

EXT TRT集団 (45mg/30mg併合群) の全体集団及び日本人部分集団で、追加で発現した日和見感染はありませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団では、日和見感染は2件発現し、内訳は、15mg併合群でPCP1件 (0.4件/100人年)、30mg併合群で食道カンジダ症1件 (0.4件/100人年) でした。日本人部分集団では、日和見感染の発現は、15mg併合群で1件 (PCP) でした。

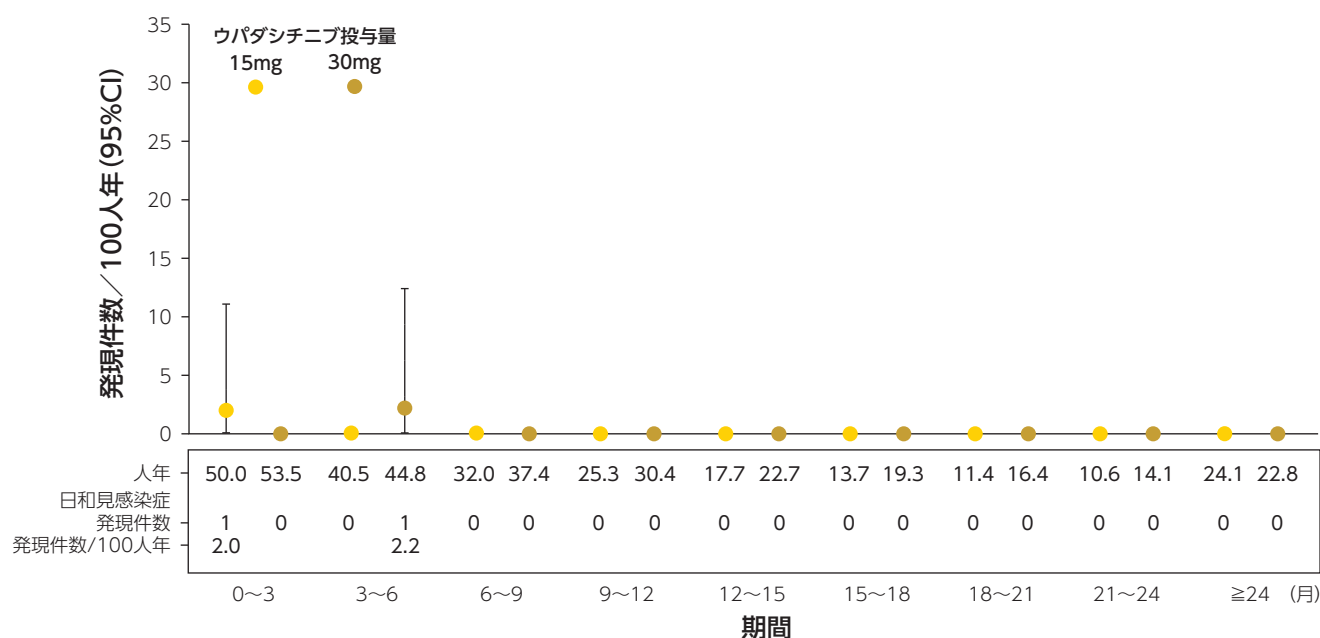
【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP [subj] 集団では、日和見感染の100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で0.7件/100人年 (2件)、45mg/30mg併合群で0.4件/100人年 (2件)、レスキュー30mg併合群で0.5件/100人年 (2件)、全ウパダシチニブ併合群で0.5件/100人年 (6件) でした。45mg/プラセボ併合群及びプラセボ/プラセボ併合群では日和見感染は認められませんでした。日本人部分集団では、日和見感染の100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で7.2件/100人年 (1件)、全ウパダシチニブ併合群で1.3件/100人年 (1件) でした。

■ 全体集団における日和見感染症の発現時期 (RESP MAIN集団)

安全性併合解析対象集団のうち、RESP MAIN集団の発現時期別の有害事象を示します。

期間別発現割合



注意すべき副作用とその対策

参考データ

日本人で発現が認められた因果関係が否定できない重篤な感染症を発現した症例を以下に示します。

〈潰瘍性大腸炎〉

■ 導入療法 (PC IND集団) で重篤な感染症を発現した症例 (日本人症例)

No.	性別	年齢 (発現時)	本剤投与量 (投与期間)	副作用名	重篤性	本剤投与 開始から 発現まで の期間 (日)	本剤投与 前のステ ロイド投 与量	本剤以外の 要因	診断	転帰	本剤の 処置
1	女性	20歳代	45mg (55日間)	虫垂炎	重篤 (入院)	56	5mg	細菌感染症	腹部CT検査、 内視鏡検査	回復	変更なし
2	女性	60歳代	45mg (51日間)	ウイルス 感染	重篤 (入院)	51	15mg	ウイルス感染 発現前に白血 球減少症(非 重篤)を発症	胸部CT	回復	中止

■ 維持療法 (RESP MAIN集団) で重篤な感染症を発現した症例 (日本人症例)

No.	性別	年齢 (発現時)	本剤投与量 導入療法(投与 期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	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	患者背景
1	女性	50歳代	45mg (56日間)	30mg (169日間)	帯状疱疹性髄 膜炎	重篤 (入院)	225	複数の 皮膚炎を 伴う片側 性の帯状 疱疹	水痘・帯状 疱疹ウイルス PCR (脳脊髄 液)	回復	中止	水疱瘡の 既往なし、 帯状疱疹 ワクチン 接種なし
2	男性	40歳代	45mg (112日 間)	30mg (83日間)	肺炎	重篤 (入院)	184	発熱、 胸痛	胸部CT、X線。 病理検査の 結果、放線 菌症と診断。	未回復 (退院 済み)	中止	喫煙歴 (30年以上)

〈クローン病〉

■ 導入療法(PC IND集団)で重篤な感染症を発現した症例(日本人症例)

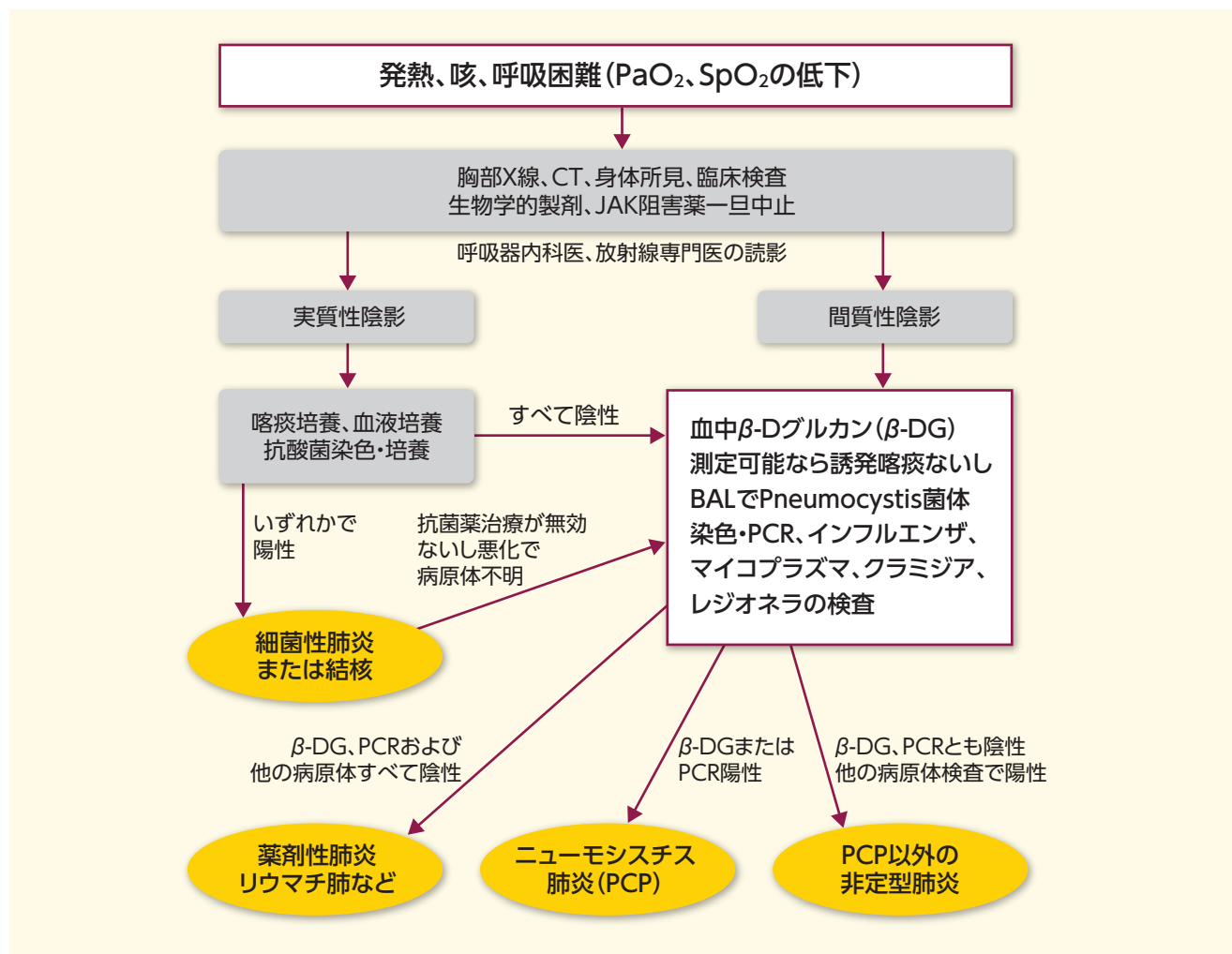
No.	性別	年齢 (発現時)	本剤投与量 (投与期間)	副作用名	重篤性	本剤投与 開始から 発現まで の期間 (日)	本剤以外の 要因	診断	転帰	本剤の 処置
1	男性	50歳代	45mg (19日間)	発熱	重篤 (入院)	19	なし	医師の所見	回復	中止
2	男性	50歳代	45mg (84日間)	PCP	重篤 (入院)	66	なし	胸部X線検査、 胸部CT検査	回復	変更なし (同意撤回 のため 中止)

■ 維持療法(RESPI MAIN集団)で重篤な感染症を発現した症例(日本人症例)

No.	性別	年齢 (発現時)	本剤投与 量導入療 法(投与 期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	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	患者背景
1	男性	30歳代	45mg (86日間)	プラセボ (4日間)	肺炎	重篤 (入院)	91	咳嗽、呼 吸困難	医師の所見	回復	中止	心房細動、 腎機能障害
2	男性	40歳代	45mg (85日間)	15mg (9日間)	PCP	重篤 (入院・ 重要な 医療 処置)	91	倦怠感、 発熱、 呼吸困 難	酸素飽和度、 胸部CT検査	回復	中止	アレルギー 性鼻炎

注意すべき副作用とその対策

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

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

●PCPを発症する危険因子

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

●PCPの診断

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

1. 徴候

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

2. 菌体の検出

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

3. 画像所見

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

4. β-D-グルカン

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

注意すべき副作用とその対策

5. PCR

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

6. LAMP

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

7. 鑑別診断

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

●PCPの治療

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

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

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

●おわりに

RA患者のPCPI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).

帯状疱疹

*帯状疱疹性髄膜炎、耳帯状疱疹等を含む
「重篤な感染症」の項で述べている帯状疱疹も含んで記述しています。

● 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又は赤い発疹、しびれ、麻痺などを伴う水疱、皮疹が現れた場合には、患者に対して速やかに医療機関に相談するようご指導ください。

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。

● 発現機序並びに発現状況

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⁾。

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

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、帯状疱疹(HZ)の発現割合は45mg併合群で0.6%(4/719例)であり、プラセボ併合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有害事象は、45mg併合群の1例(HZ)で認められました。日本人部分集団では、HZの発現割合は45mg併合群で0.9%(1/117例)であり、プラセボ併合群では認められませんでした。

EXT IND集団(45mg併合群)の全体集団では、HZの延長治療期終了時までの発現割合は3.9%(5/127例)でした。いずれの有害事象も治験薬の投与中止には至りませんでした。日本人部分集団では、HZの延長治療期終了時までの発現割合は7.1%(1/14例)でした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、HZの100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で6.2例/100人年、30mg併合群で6.6例/100人年、プラセボ併合群で0.0例/100人年でした。重篤な有害事象は、15mg併合群及び30mg併合群で各1件認められました。治験薬の投与中止に至った有害事象は、30mg併合群で1件認められ、15mg併合群では認められませんでした。日本人部分集団では、HZの100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で9.9例/100人年、30mg併合群で12.8例/100人年、プラセボ併合群で0.0例/100人年でした。発現した有害事象は、15mg併合群でHZ4件、30mg併合群でHZ5件及び帯状疱疹性髄膜炎1件でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は30mg併合群で3件(HZ2件及び帯状疱疹性髄膜炎1件)でした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、15mg併合群及び30mg併合群で認められたHZの全般的なパターンは、上述のCohort 1と同様でした。HZの100人年あたりの発現例数は15mg併合群で5.8例/100人年、30mg併合群で6.2例/100人年でした。重篤な有害事象は、15mg併合群で2件(HZ1件及び耳帯状疱疹1件)、30mg併合群で4件(HZ3件及び帯状疱疹性髄膜炎1件)認められ、上述のCohort 1で報告されていない重篤な有害事象は15mg併合群の耳帯状疱疹(1件)、30mg併合群のHZ(3件)でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は30mg併合群で3件(HZ2件及び帯状疱疹性髄膜炎1件)で、いずれも上述のCohort 1で報告された有害事象であり、15mg併合群では認められませんでした。日本人部分集団では、HZの100人年あたりの発現例数は15mg併合群で7.1例/100人年、30mg併合群で11.6例/100人年でした。上述のCohort 1で報告されていないHZは、15mg併合群のHZ1件、30mg併合群のHZ4件及びヘルペス後神経痛1件でした。このうち、30mg併合群のHZ2件は重篤でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

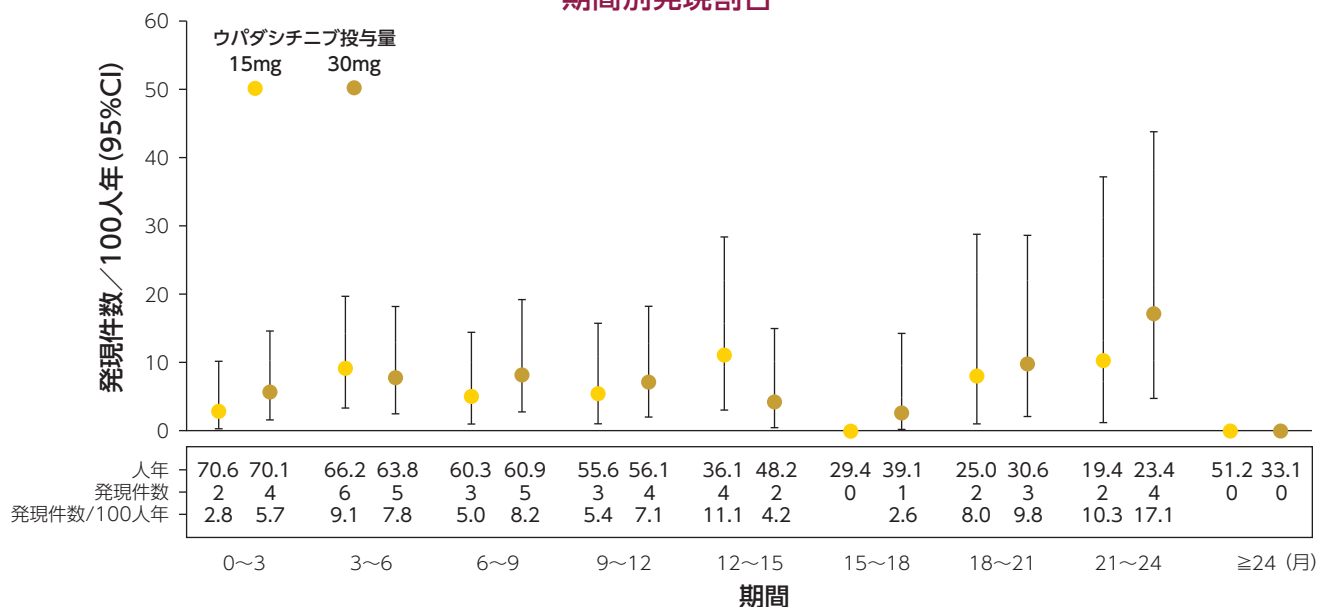
【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)のHZの100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で5.4例/100人年、45mg/30mg併合群で5.1例/100人年、45mg/プラセボ併合群で2.4例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)のHZの100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で6.2例/100人年、45mg/30mg併合群で10.5例/100人年、45mg/プラセボ併合群で3.7例/100人年でした。

■ 全体集団における帯状疱疹の発現時期(RESPI MAIN集団 Cohort 1及び3)

安全性併合解析対象集団のうち、RESPI MAIN集団の発現時期別の有害事象を示します。

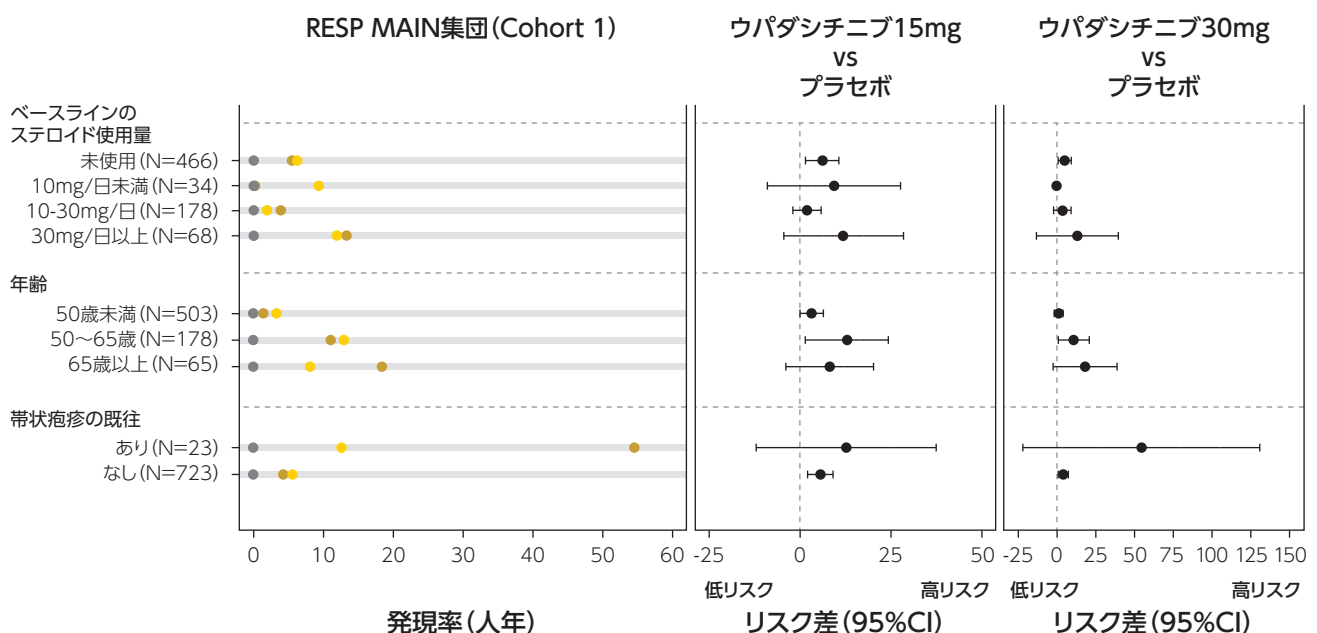
期間別発現割合



■ 帯状疱疹のサブグループごとのForest plot(RESPI MAIN集団 全体集団M14-234 Substudy[Cohort 1])

RESPI MAIN集団(Cohort 1)の全体集団のForest plotを以下に示します。

Forest plot



● プラセボ(N=245) ● ウパダシチニブ15mg(N=250) ● ウパダシチニブ30mg(N=251)

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、HZの発現割合は45mg併合群で2.2% (15/674例) であり、プラセボ併合群では認められませんでした。日本人部分集団では、HZの発現割合は45mg併合群で5.1% (2/39例) であり、プラセボ併合群では認められませんでした。

45 IND集団の全体集団では、追加で5例にHZが発現しました。重篤なHZは認められず、1例が投与中止に至りました。日本人部分集団の45mg併合群では、追加で発現したHZはありませんでした。

EXT TRT集団 (45mg/30mg併合群) の全体集団では、HZの100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで9.1件/100人年 (3件)、延長投与期終了時までで11.3件/100人年 (累計7件) でした。日本人部分集団では、HZの100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで53.1件/100人年 (1件)、延長投与期で新たなHZの発現は認められず、延長投与期終了時までで27.2件/100人年 (累計1件) でした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、HZの100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で4.0件/100人年 (9件)、30mg併合群で5.4件/100人年 (14件)、プラセボ併合群で3.6件/100人年 (5件) でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、HZの100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で8.9件/100人年 (1件)、30mg併合群で14.6件/100人年 (3件)、プラセボ併合群で0件/100人年 でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

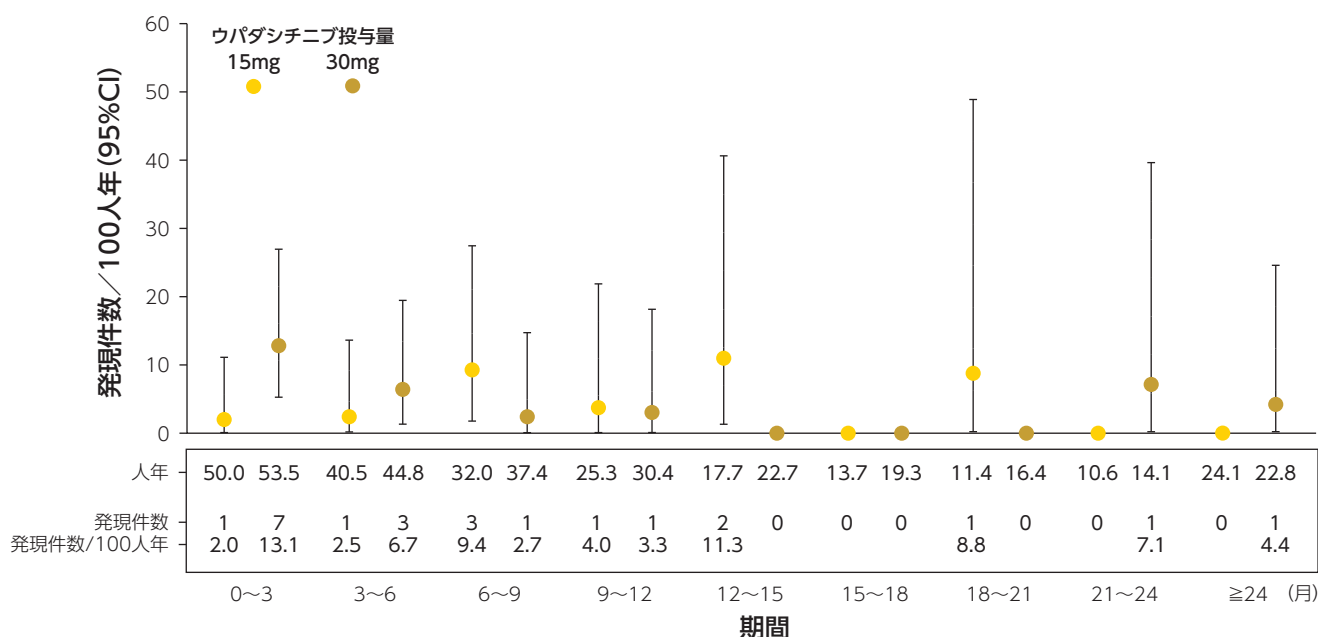
【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP [sub j] 集団では、HZの100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で5.1件/100人年、45mg/30mg併合群で5.7件/100人年、レスキュー30mg併合群で5.2件/100人年、全ウパダシチニブ群で5.4件/100人年 でした。日本人部分集団では、HZの100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で7.2件/100人年 (1件)、45mg/30mg併合群20.9件/100人年 (8件)、レスキュー30mg併合群4.9件/100人年 (1件)、全ウパダシチニブ併合群13.2件/100人年 (10件) であり、プラセボ/プラセボ併合群及び45mg/プラセボ併合群ではHZは認められませんでした。

■ 全体集団における带状疱疹の発現時期 (RESP MAIN集団)

安全性併合解析対象集団のうち、RESP MAIN集団の発現時期別の有害事象を示します。

期間別発現割合

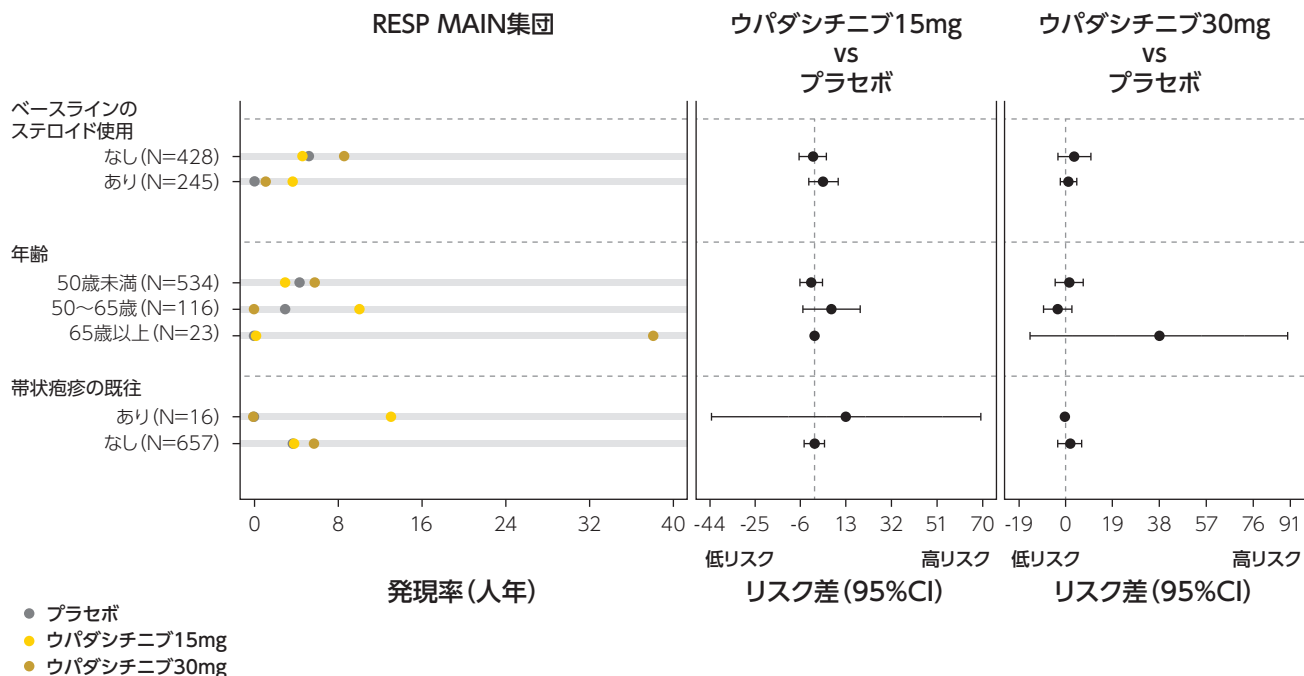


注意すべき副作用とその対策

■ 帯状疱疹のサブグループごとのForest plot (RESP MAIN集団 全体集団M14-430)

RESP MAIN集団の全体集団のForest plotを以下に示します。

Forest plot



参考データ

〈潰瘍性大腸炎〉

■ 維持療法 (RESP MAIN集団) 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)

* 帯状疱疹性髄膜炎は、「重篤な感染症」の項で掲載しています。

重篤な帯状疱疹を発現した症例

No.	性別	年齢 (発現時)	本剤投与量 導入療法 (投与期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	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	所見	皮膚 分節	副作用の 発現から 転帰まで の期間 (日)	転帰	発現時 のステ ロイド 投与	本剤の 処置
1	男性	60歳代	45mg (111日間)	30mg (364日間)	帯状疱疹、 ヘルペス後 神経痛	368	あり	三叉神経の 領域の皮膚炎。 ヘルペス後 神経痛あり。	1	25	回復	なし	休薬

〈クローン病〉

PC IND集団、45 IND集団、EXT TRT集団およびRESP MAIN集団の全体集団および日本人部分集団において、重篤な帯状疱疹は認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

静脈血栓塞栓症

*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

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。

● 発現機序並びに発現状況

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⁾。

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

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、静脈血栓塞栓症(VTE)の発現割合は45mg併合群で0.1%(1/719例)、プラセボ併合群で0.3%(1/378例)でした。これら2例は、いずれも非致死性の深部静脈血栓症と肺塞栓症の併発でした。発現したVTEはいずれも重篤でした。日本人部分集団では、VTEは認められませんでした。

EXT IND集団の全体集団及び日本人部分集団では、VTEは認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、VTEの100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で1.0例/100人年、30mg併合群で0.9例/100人年であり、プラセボ併合群で0.0例/100人年でした。発現した有害事象は、15mg併合群で非致死性の肺塞栓症2件、30mg併合群で非致死性の深部静脈血栓症2件でした。日本人部分集団では、VTEは認められませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、VTEの100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で1.0例/100人年、30mg併合群で0.7例/100人年でした。上述のCohort 1で報告されていないVTEは、15mg併合群での非致死性の肺塞栓症及び非致死性の深部静脈血栓症が各1件、30mg併合群の非致死性の肺塞栓症が1件でした。これらの事象は、15mg併合群の非致死性の肺塞栓症を除いていずれも治験薬の投与中止に至りました。日本人部分集団では、VTEは認められませんでした。

【全ウパダシニブ併合解析集団】

全ウパダシニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(245例)のVTEの100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.6例/100人年、45mg/30mg併合群で0.5例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.0例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(41例)でVTEの発現は認められませんでした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団、45 IND集団及びEXT TRT集団の全体集団及び日本人部分集団では、VTEは認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、VTEの100人年あたりの発現例数は、30mg併合群で0.4例/100人年(非致死性の深部静脈血栓症が1件)であり、15mg併合群及びプラセボ併合群では認められませんでした。日本人部分集団では、VTEは認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj] 集団の全体集団では、VTEの100人年あたりの発現例数は、45mg/30mg併合群(3例[0.6例/100人年])、45mg/15mg併合群では認められませんでした。全ウパダシニブ併合群でのVTEの100人年あたりの発現例数は、0.2例/100人年でした。45mg/プラセボ併合群及びレスキュー30mg併合群ではVTEは認められませんでした。日本人部分集団では、VTEは認められませんでした。

消化管穿孔 *社内専門家により、非医原性及び非外傷性の急性特発性消化管穿孔と判定された事象

● 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。

消化管穿孔のリスク(憩室症、憩室炎の既往、NSAIDs、ステロイド、オピオイドを服用中等)がある患者に投与する場合は観察を十分に行い、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。

● 発現機序並びに発現状況

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。

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

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法【PC IND集団、EXT IND集団】、維持療法【RESP MAIN集団(Cohort 1)、RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)】の全体集団及び日本人部分集団において、本剤投与の併合群では消化管穿孔は認められませんでした。

【全ウパダシニブ併合解析集団】

全ウパダシニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の消化管穿孔の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.2例/100人年、45mg/30mg併合群で0.0例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.2例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(41例)で消化管穿孔の発現は認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団及び45 IND集団の全体集団では、計4例(いずれも45mg併合群)に消化管穿孔(PT:腸管穿孔2例、後腹膜膿瘍1例及び回腸穿孔1例)が発現しました。PC IND集団の日本人部分集団では、消化管穿孔は認められませんが、45 IND集団の日本人部分集団において消化管穿孔(PT:腸管穿孔)が1例に認められ、治験薬の投与中止に至りました。

EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団及び日本人部分集団では、消化管穿孔は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、消化管穿孔の100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で0.4件/100人年(1件)、30mg併合群で0.4件/100人年(1件)、プラセボ併合群で0.7件/100人年(1件)でした。日本人部分集団では、消化管穿孔は認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]集団では、消化管穿孔の100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で0.4件/100人年(1件)、45mg/30mg併合群で0.4件/100人年(2件)、レスキュー30mg併合群で1.4件/100人年(5件)でした。日本人部分集団では、消化管穿孔は認められませんでした。

参考データ

〈クローン病〉

■ 導入療法(45 IND集団)で発現した因果関係を否定できない消化管穿孔(日本人症例)

重篤な消化管穿孔を発現した症例

No.	性別	年齢 (発現時)	本剤投与量 (投与期間)	副作用名	重篤性	本剤投与開始 から発現までの 期間(日)	本剤以外の 要因	診断	転帰	本剤の 処置
1	女性	40歳代	45mg (14日間)	腸管 穿孔	重篤 (入院・重要な医療処置)	13	なし	腹部CT 検査	回復	中止

* 本症例は導入療法期に本治験を中止したため維持療法期に移行していないことから、被験者別全改善例併合解析集団の集計から除外されている。

肝機能障害

*血中ビリルビン増加、薬物性肝障害、トランスアミナーゼ上昇等を含む

● 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。

● 発現機序並びに発現状況

類薬で肝機能障害のリスクが認められています。

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、肝機能障害の発現割合は45mg併合群で3.5% (25/719例)、プラセボ併合群で2.4% (9/378例)でした。発現した有害事象は主として軽度又は中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、肝機能障害の発現割合は45mg併合群で5.1% (6/117例)、プラセボ併合群で1.8% (1/56例)でした。発現した有害事象は、ALT増加 (45mg併合群1.7% [2例]、プラセボ併合群1.8% [1例]、以下同順)、AST増加 (1.7% [2例]、1.8% [1例])、肝機能異常 (1.7% [2例]、0%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT) 増加 (0.9% [1例]、1.8% [1例]) 及び薬物性肝障害 (0.9% [1例]、0%) でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

EXT IND集団 (45mg併合群) の全体集団では肝機能障害の延長治療期終了時までの発現割合は3.9% (5/127例) でした。いずれの有害事象も治験薬の投与中止には至りませんでした。日本人部分集団では、肝機能障害は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団 (Cohort 1) の全体集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で9.5例/100人年、30mg併合群で6.1例/100人年、プラセボ併合群で4.6例/100人年でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、30mg併合群で1件 (薬物性肝障害) 認められました。日本人部分集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で13.1例/100人年、30mg併合群で10.5例/100人年、プラセボ併合群で9.0例/100人年でした。発現した有害事象は、15mg併合群では γ -GT増加3件、AST増加2件、並びに脂肪肝及びALT増加が各1件、30mg併合群ではALT増加4件及びAST増加3件、プラセボ併合群では肝機能異常及び肝損傷が各1件でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

RESP MAIN集団 (Cohort 1及び3) の全体集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で6.6例/100人年、30mg併合群で5.2例/100人年でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現例数は15mg併合群で8.5例/100人年、30mg併合群で7.8例/100人年でした。発現した有害事象は15mg併合群では γ -GT増加5件、AST増加2件並びに肝機能異常、脂肪肝及びALT増加が各1件、30mg併合群ではALT増加6件、AST増加5件及び肝機能異常1件でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の肝機能障害の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で7.0例/100人年、45mg/30mg併合群で5.9例/100人年、45mg/プラセボ併合群で4.0例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)の肝機能障害の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で9.8例/100人年、45mg/30mg併合群で9.0例/100人年、45mg/プラセボ併合群で5.3例/100人年でした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、肝機能障害の発現割合は45mg併合群で2.7%(18/674例)、プラセボ併合群で2.9%(10/347例)でした。各併合群で2例以上に認められた薬剤に関連する肝障害は、45mg併合群では肝機能異常1.0%(7例)、AST増加0.7%(5例)、ALT増加0.6%(4例)及び血中ビリルビン増加0.4%(3例)であり、プラセボ併合群ではALT増加1.7%(6例)及びAST増加0.9%(3例)でした。治験薬の投与中止に至った事象は、45mg併合群で2例、プラセボ併合群で1例に認められました。日本人部分集団では、肝機能障害の発現割合は45mg併合群で7.7%(3/39例)、プラセボ併合群で10.0%(2/20例)でした。発現した事象は、45mg併合群では肝機能異常7.7%(3例)であり、プラセボ併合群ではALT増加10.0%(2例)及びAST増加5.0%(1例)でした。治験薬の投与中止に至った事象は、45mg併合群で1例(2.6%)に認められました。

45 IND集団の45mg併合群の結果は、PC IND集団と同様でした。

EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで15.2件/100人年(5件)、延長投与期終了時までで11.3件/100人年(累計7件)でした。日本人部分集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで53.1件/100人年(1件)でした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で10.2件/100人年、30mg併合群で10.0件/100人年、プラセボ併合群で2.2件/100人年でした。日本人部分集団では、薬剤に関連する肝障害の100人年あたりの発現件数は、15mg併合群で8.9件/100人年(1件)、30mg併合群で19.5件/100人年(4件)、プラセボ併合群で0件/100人年でした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]集団の全体集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で10.1件/100人年、45mg/30mg併合群で9.7件/100人年、45mg/プラセボ併合群で3.1件/100人年でした。日本人部分集団では、肝機能障害の100人年あたりの発現件数は、45mg/15mg併合群で7.2件/100人年(1件)、45mg/30mg併合群で23.5件/100人年(9件)、レスキュー30mg併合群で14.6件/100人年(3件)、45mg/プラセボ併合群で0件/100人年、プラセボ/プラセボ併合群で57.9件/100人年(5件)でした。

参考データ

■ 各安全性解析集団の全体集団におけるALT及びASTのベースラインからの平均変化量

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、投与8週時のALT及びASTのベースラインからの平均変化量は、ALTが45mg併合群で5.6IU/L、プラセボ併合群で-0.1IU/L、ASTが45mg併合群で5.8IU/L、プラセボ併合群で-0.4IU/Lでした。Grade3又は4の増加が認められた被験者の割合(45mg併合群、プラセボ併合群)は、ALTで0.3%(2/717例)及び0%、ASTで0.6%(4/717例)及び0%、ビリルビンで0.4%(3/717例)及び0%でした。

EXT IND集団(45mg併合群)の全体集団では、投与8週時及び16週時のALT及びASTのベースラインからの平均変化量は、ALTがそれぞれ7.0IU/L及び7.8IU/L、ASTがそれぞれ7.5IU/L及び8.6IU/Lでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、投与52週時のALT及びASTのベースラインからの平均変化量は、ALTが15mg併合群で9.1IU/L、30mg併合群で10.6IU/L、プラセボ併合群で2.5IU/L、ASTが15mg併合群で7.3IU/L、30mg併合群で10.3IU/L、プラセボ併合群で3.4IU/Lでした。ALTがベースラインの3倍以上となった被験者の割合は15mg併合群で2.0%(5/250例)、30mg併合群で4.4%(11/250例)、プラセボ併合群で1.2%(3/245例)、ASTがベースラインの3倍以上となった被験者の割合は15mg併合群で1.6%(4/250例)、30mg併合群で2.0%(5/250例)、プラセボ併合群で0.4%(1/245例)でした。

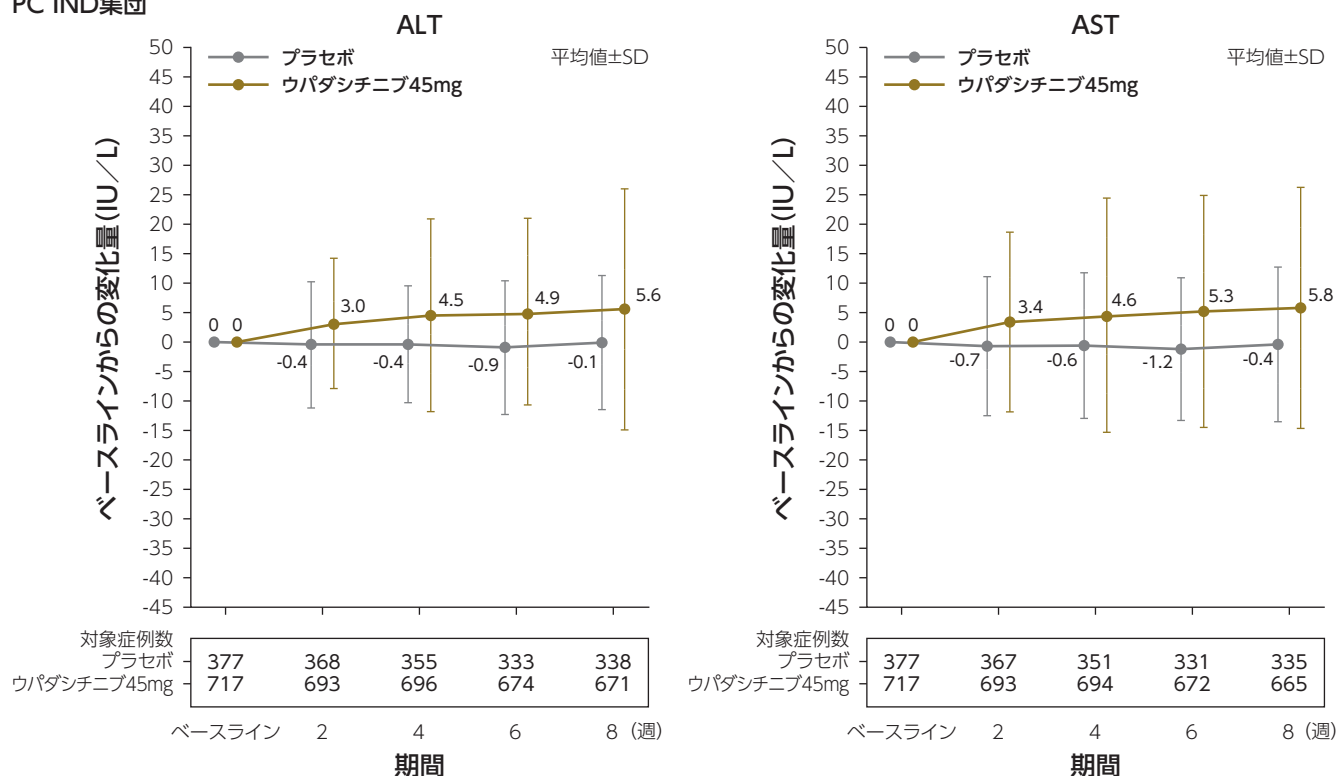
RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、ALT及びASTの経時的増加について、Cohort 1と同様の傾向が認められ、ALTがベースラインの3倍以上となった被験者の割合は15mg併合群で4.2%(12/285例)、30mg併合群で4.5%(13/290例)、ASTがベースラインの3倍以上となった被験者の割合は15mg併合群で3.5%(10/285例)、30mg併合群で2.8%(8/290例)でした。

* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE)version 4.03の基準に従って重症度を評価した。

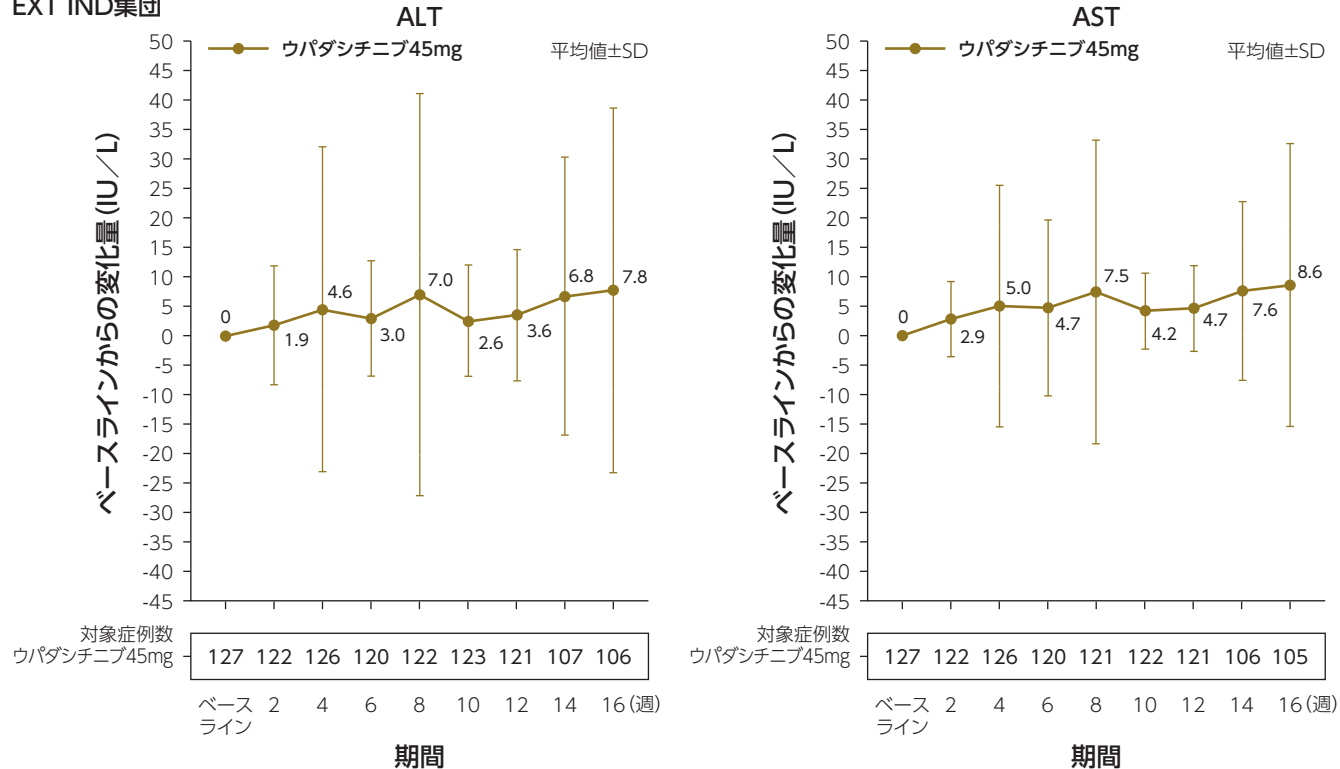
注意すべき副作用とその対策

潰瘍性大腸炎の各安全性解析集団の全体集団におけるALT及びASTのベースラインからの変化量の推移

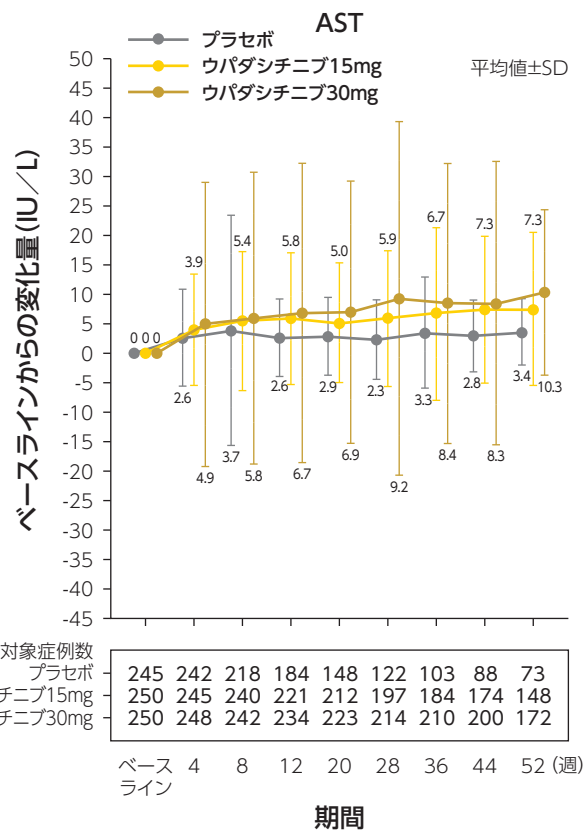
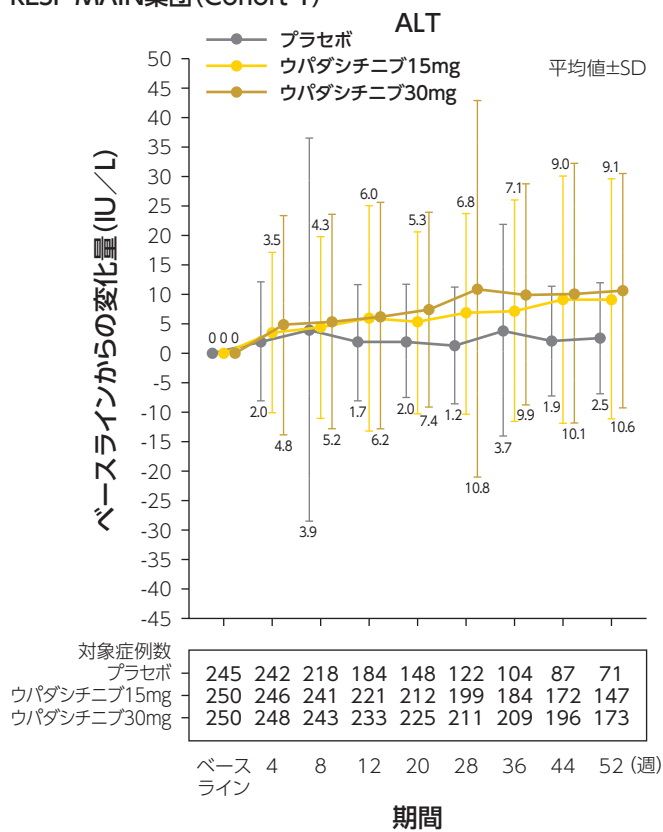
PC IND集団



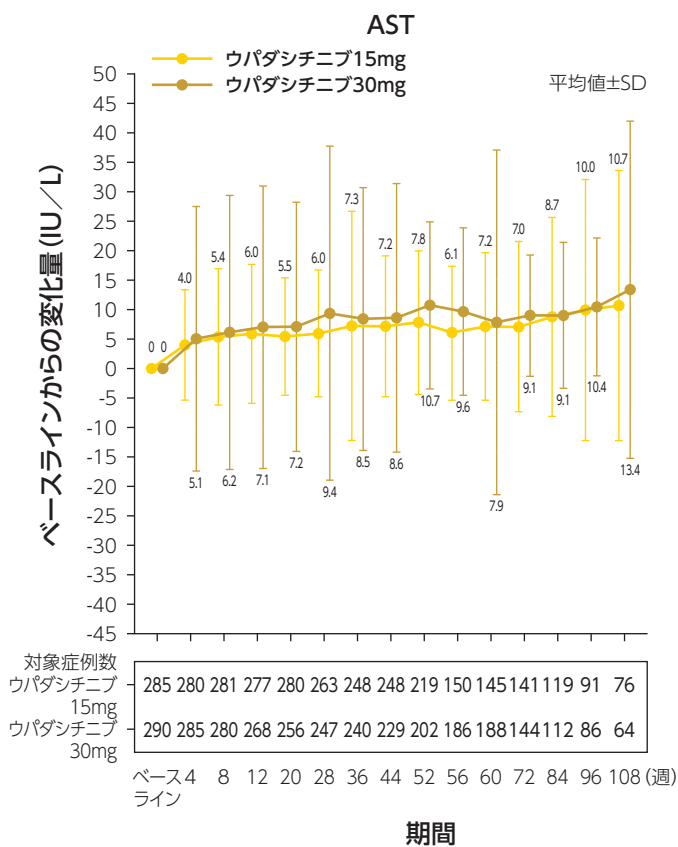
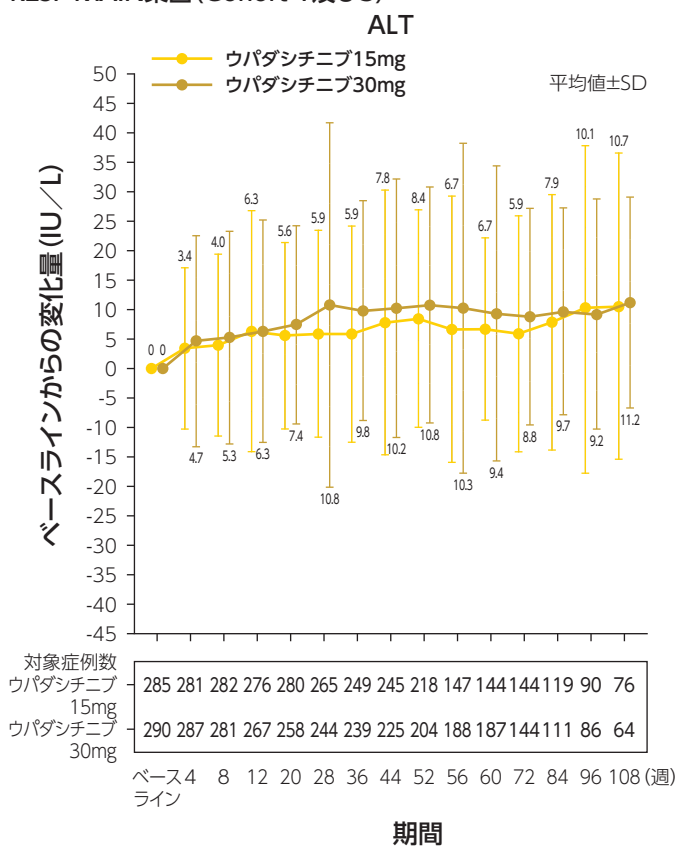
EXT IND集団



RESP MAIN集団 (Cohort 1)



RESP MAIN集団 (Cohort 1及び3)



注意すべき副作用とその対策

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、投与12週時のALT及びASTのベースラインからの平均変化量(SD)は、45mg併合群ではそれぞれ4.7(17.10)IU/L及び6.4(13.28)IU/Lで、プラセボ併合群ではそれぞれ-0.1(17.19)IU/L及び-1.4(34.96)IU/Lでした。

45 IND集団の45mg併合群の結果は、PC IND集団と同様でした。

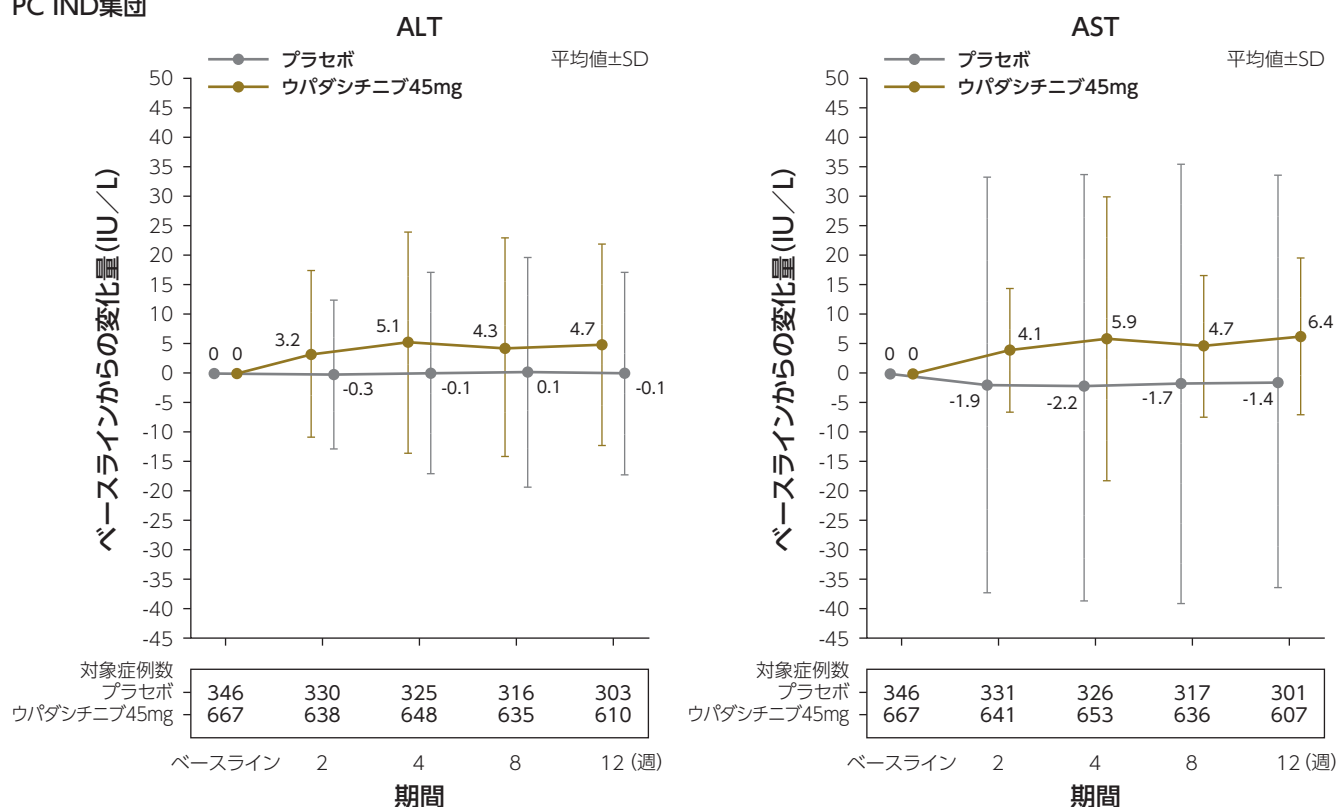
EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団では、投与24週時(延長投与期終了時)のALTのベースラインからの平均変化量(SD)は-0.7(23.42)IU/Lでした。

【維持療法】

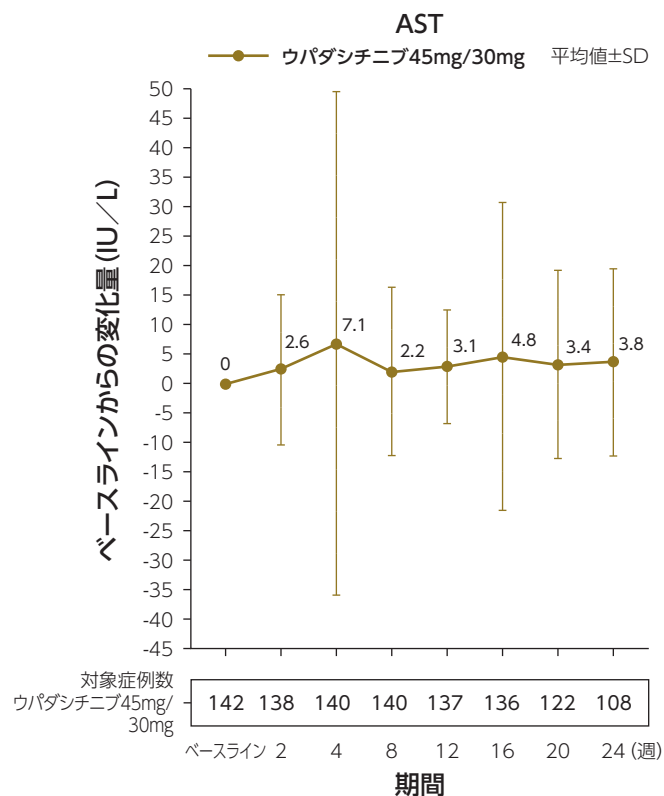
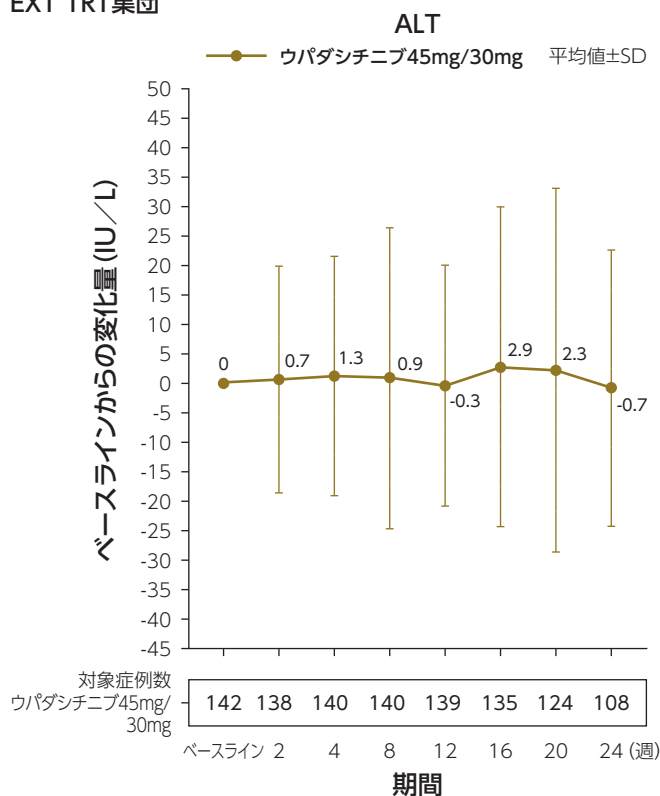
RESP MAIN集団では、投与52週時のベースラインからの平均変化量(SD)(15mg併合群、30mg併合群、プラセボ併合群の順で記載)は、ALTが5.6(17.45)IU/L、7.9(22.60)IU/L及び3.1(10.51)IU/L、ASTが8.6(12.02)IU/L、8.5(15.63)IU/L及び1.9(6.84)IU/Lでした。

クローン病の各安全性解析集団の全体集団におけるALT及びASTのベースラインからの変化量の推移

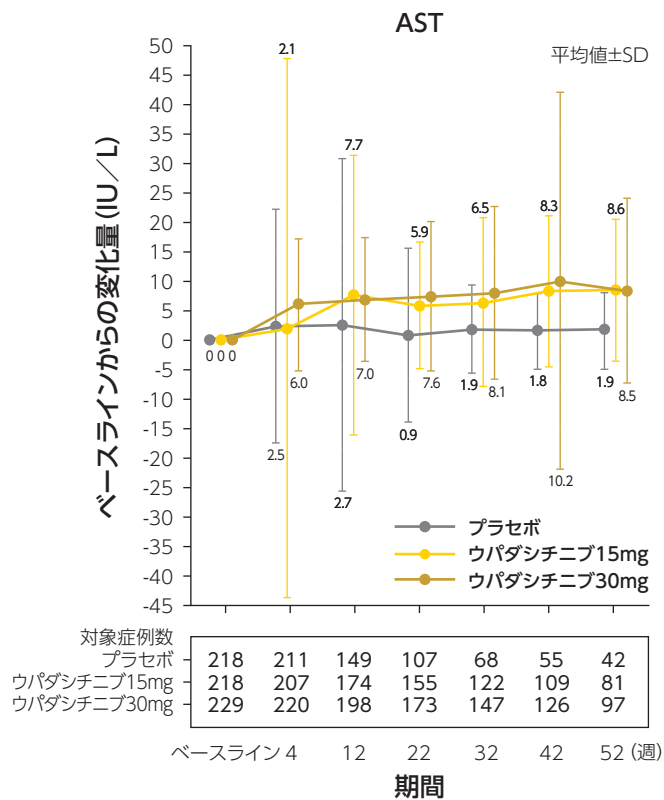
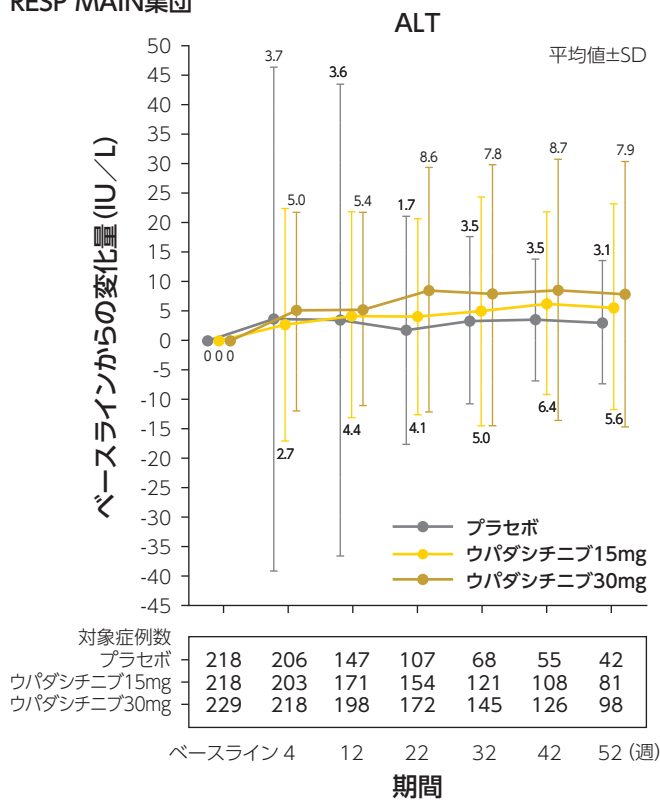
PC IND集団



EXT TRT集団



RESP MAIN集団



注意すべき副作用とその対策

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.34「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。

● 発現機序並びに発現状況

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。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法【PC IND集団、EXT IND集団】、維持療法【RESP MAIN集団（Cohort 1）、RESP MAIN集団（Cohort 1及び3）】の全体集団及び日本人部分集団において、本剤投与の併合群では間質性肺炎は認められませんでした。

【全ウパダシニブ併合解析集団】

全ウパダシニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシニブ45mg/15mg併合群（306例）、ウパダシニブ45mg/30mg併合群（307例）、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群（245例）の間質性肺炎の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群及び45mg/30mg併合群では認められませんでした。45mg/プラセボ併合群で0.2例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシニブ45mg/15mg併合群（49例）、ウパダシニブ45mg/30mg併合群（54例）、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群（41例）で間質性肺炎の発現は認められませんでした。

〈クローン病〉

導入療法（PC IND集団）、維持療法（RESP MAIN集団）及び被験者別全改善例併合解析集団の全体集団及び日本人部分集団では、間質性肺炎の発現は認められませんでした。

参考データ

〈クローン病〉

■ 導入療法（PC IND集団）で発現した因果関係を否定できない肺障害（日本人症例）

重篤な肺障害を発現した症例

No.	性別	年齢 (発現時)	本剤投与量 (投与期間)	副作用名	重篤性	本剤投与開始 から発現までの 期間(日)	本剤以外の 要因	診断	転帰	本剤の 処置
1	女性	50歳代	45mg (58日間)	肺障害	重篤 (入院・重要な医療処置)	70	なし	胸部X線検査、 胸部CT検査	回復	中止

* 本症例は導入療法期に本治験を中止したため維持療法期に移行していないことから、被験者別全改善例併合解析集団の集計から除外されている。

** 肺障害発現時の気管支肺泡洗浄液はリンパ球増加を示し、ニューモシスチス・イロベチイは検出されなかった。また、KL-6:1146U/mL、β-Dグルカン上昇なしであったことから、報告者はリンゴック投与による薬剤性の肺障害として報告している。間質性肺炎と同義と判断し、本項に掲載する。

好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少

● 対処方法

本剤投与中は、好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少が発現する可能性があります。定期的に血液検査を行ってください。本剤投与中も、好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 、リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 、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。

● 発現機序並びに発現状況

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。

● 好中球数減少

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3又は4の好中球数減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で2.8% (20/717例)であり、プラセボ併合群では認められませんでした。Grade4の好中球数減少は認められませんでした。日本人部分集団では、Grade3又は4の好中球数減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で9.4% (11/117例)であり、プラセボ併合群では認められませんでした。Grade4の好中球数減少は認められませんでした。

EXT IND集団 (45mg併合群) の全体集団及び日本人部分集団では、Grade3又は4の好中球数減少は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団 (Cohort 1) の全体集団では、好中球数減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で4.1例/100人年、30mg併合群で7.2例/100人年、プラセボ併合群で3.8例/100人年でした。Grade3又は4の好中球数減少が認められた被験者の割合は15mg併合群で0.8% (2/250例)、30mg併合群で2.4% (6/250例)、プラセボ併合群で0.8% (2/244例) でした。Grade4の好中球数減少は認められませんでした。日本人部分集団では、好中球数減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で2.5例/100人年、30mg併合群で22.7例/100人年 (8例/35.2人年)、プラセボ併合群で9.1例/100人年でした。Grade3又は4の好中球数減少が認められた被験者の割合は15mg併合群で0%、30mg併合群で11.1% (5/45例)、プラセボ併合群で2.4% (1/41例) でした。Grade4の好中球数減少は認められませんでした。

RESP MAIN集団 (Cohort 1及び3) の全体集団では、好中球数減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で3.3例/100人年、30mg併合群で5.3例/100人年でした。Grade3又は4の好中球数減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で2.1% (6/285例)、30mg併合群で2.8% (8/290例) でした。Grade4の好中球数減少は認められませんでした。日本人部分集団では、好中球数減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で3.8例/100人年、30mg併合群で17.3例/100人年 (12例/69.5人年) でした。Grade3又は4の好中球数減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で4.3% (2/46例)、30mg併合群で13.0% (7/54例) でした。Grade4の好中球数減少は認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の好中球数減少の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で4.9例/100人年、45mg/30mg併合群で5.5例/100人年、45mg/プラセボ併合群で3.8例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)の好中球数減少の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で8.5例/100人年、45mg/30mg併合群で20.7例/100人年、45mg/プラセボ併合群で6.9例/100人年でした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3の好中球数減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で0.9%(6/670例)でした。プラセボ併合群では認められませんでした。Grade4の好中球数減少は認められませんでした。日本人部分集団では、好中球減少症の発現割合は45mg併合群で2.6%(1/39例)、プラセボ併合群で認められませんでした。

45 IND集団の全体集団の結果は、PC IND集団と同様でした。

EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)では、好中球減少症の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで9.1件/100人年(3件)、延長投与期終了時までで6.5件/100人年(累計4件)でした。日本人部分集団では、Grade3以上の好中球数減少は、延長投与期終了時までには認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、Grade3の好中球数減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で1.4%(3/218例)、30mg併合群で2.6%(6/229例)であり、15mg併合群と比較して30mg併合群の方が高かったです。プラセボ併合群ではGrade3の好中球数減少は認められませんでした。Grade4の好中球数減少はいずれの併合群でも認められませんでした。日本人部分集団では、Grade3の好中球数減少が認められた被験者の割合は、30mg併合群で14.3%(2/14例)であり、15mg併合群及びプラセボ併合群では認められませんでした。Grade4の好中球数減少はいずれの併合群でも認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]の全体集団では、Grade3の好中球数減少が認められた被験者の割合は、45mg/15mg併合群で2.7%(6/221例)、45mg/30mg併合群で2.3%(7/300例)でした。Grade4の好中球数減少はいずれの併合群でも認められませんでした。日本人部分集団では、Grade3の好中球数減少が認められた被験者の割合は、45mg/15mg併合群で0%(0/12例)、45mg/30mg併合群で10.5%(2/19例)、レスキュー30mg併合群で6.3%(1/16例)、全ウパダシチニブ併合群で6.1%(3/49例)でした。Grade4の好中球数減少はいずれの併合群でも認められませんでした。

* 米国立がん研究所の有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 4.03の基準に従って重症度を評価した。

● リンパ球数減少

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3又は4のリンパ球数(Lymp)減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で2.0%(14/717例)、プラセボ併合群で0.8%(3/374例)でした。Grade4のLymp減少は、45mg併合群の1例で認められました。日本人部分集団では、Grade3又は4のLymp減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で4.3%(5/117例)であり、プラセボ併合群では認められませんでした。Grade4のLymp減少は認められませんでした。

EXT IND集団(45mg併合群)の全体集団及び日本人部分集団では、Grade3又は4のLymp減少は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、Lymp減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で3.1例/100人年、30mg併合群で2.3例/100人年、プラセボ併合群で3.0例/100人年でした。Grade3又は4のLymp減少が認められた被験者の割合は15mg併合群で1.6%(4/250例)、30mg併合群で1.2%(3/250例)、プラセボ併合群で0.8%(2/244例)でした。Grade4のLymp減少は認められませんでした。日本人部分集団では、Lymp減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で5.0例/100人年、プラセボ併合群で4.4例/100人年でした。Grade3又は4のLymp減少が認められた被験者の割合は15mg併合群で2.2%(1/45例)、30mg併合群で2.2%(1/45例)、プラセボ併合群で0%でした。Grade4のLymp減少は認められませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、Lymp減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で2.5例/100人年、30mg併合群で1.9例/100人年でした。Grade3又は4のLymp減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で2.8%(8/285例)、30mg併合群で2.1%(6/290例)でした。Grade4のLymp減少は認められませんでした。日本人部分集団では、Lymp減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で5.0例/100人年でした。Grade3又は4のLymp減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で4.3%(2/46例)、30mg併合群で3.7%(2/54例)でした。Grade4のLymp減少は認められませんでした。

【全ウパダシニブ併合解析集団】

全ウパダシニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(245例)のLymp減少の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で3.0例/100人年、45mg/30mg併合群で2.8例/100人年、45mg/プラセボ併合群で2.6例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(41例)のLymp減少の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で2.9例/100人年、45mg/30mg併合群で6.2例/100人年、45mg/プラセボ併合群で5.4例/100人年でした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3のLymp減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で2.2%(15/669例)、プラセボ併合群で1.7%(6/346例)でした。Grade4のLymp減少は、プラセボ併合群の1例に認められ、45mg併合群では認められませんでした。日本人部分集団では、Grade3のLymp減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で10.3%(4/39例)、プラセボ併合群で0%でした。Grade4のLymp減少は認められませんでした。

45 IND集団の全体集団の結果は、PC IND集団と同様でした。

EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団では、リンパ球減少症の100人年あたりの発現件数は、導入療法期終了時までで6.1件/100人年(2件)、延長投与期終了時までで6.5件/100人年(累計4件)でした。日本人部分集団では、Grade3以上のLymp減少は延長投与期終了時まで認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、Grade3のLymf減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で4.6% (10/218例)、30mg併合群で5.2% (12/229例)、プラセボ併合群で1.8% (4/217例)であり、プラセボ併合群と比較して15mg併合群及び30mg併合群の方が高かったです。Grade4のLymf減少は認められませんでした。日本人部分集団では、Grade3のLymf減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で0% (0/11例)、30mg併合群で14.3% (2/14例)、プラセボ群で9.1% (1/11例)でした。Grade4のLymf減少はいずれの併合群でも認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]の全体集団では、Grade3のLymf減少が認められた被験者の割合は、45mg/15mg併合群で7.7% (17/221例)、45mg/30mg併合群で8.0% (24/300例)、レスキュー30mg併合群で6.6% (22/333例)、全ウパダシチニブ併合群では7.1% (59/832例)でした。Grade4のLymf減少は、レスキュー30mg併合群で2例に認められました。日本人部分集団では、Grade3のLymf減少が認められた被験者の割合は、45mg/15mg併合群で16.7% (2/12例)、45mg/30mg併合群で15.8% (3/19例)、レスキュー30mg併合群で0% (0/16例)、全ウパダシチニブ併合群では10.2% (5/49例)でした。Grade4のLymf減少はいずれの併合群でも認められませんでした。

* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 (NCI-CTCAE) version 4.03の基準に従って重症度を評価した。

● ヘモグロビン値減少

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3又は4のヘモグロビン値(Hb)減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で0.3%(2/717例)、プラセボ併合群で2.1%(8/376例)でした。日本人部分集団では、Grade3又は4のHb減少が認められた被験者の割合は、プラセボ併合群で1.8%(1/56例)であり、45mg併合群では認められませんでした。

EXT IND集団(45mg併合群)の全体集団及び日本人部分集団では、Grade3又は4のHb減少は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、Hb減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で5.7例/100人年、30mg併合群で4.7例/100人年、プラセボ併合群で11.7例/100人年でした。Grade3又は4のHb減少が認められた被験者の割合は15mg併合群で0%、30mg併合群で0.4%(1/250例)、プラセボ併合群で1.2%(3/244例)でした。日本人部分集団では、Hb減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で2.5例/100人年、30mg併合群で7.8例/100人年、プラセボ併合群で18.3例/100人年でした。Grade3又は4のHb減少は認められませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、Hb減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で5.3例/100人年、30mg併合群で4.2例/100人年でした。Grade3又は4のHb減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で0.4%(1/285例)、30mg併合群で0.3%(1/290例)でした。日本人部分集団では、Hb減少の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で2.5例/100人年、30mg併合群で3.9例/100人年でした。Grade3又は4のHb減少は認められませんでした。

【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)のHb減少の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で6.3例/100人年、45mg/30mg併合群で4.8例/100人年、45mg/プラセボ併合群で6.4例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)のHb減少の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で5.9例/100人年、45mg/30mg併合群で4.2例/100人年、45mg/プラセボ併合群で6.5例/100人年でした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3のHb減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で2.7%(18/670例)、プラセボ併合群で1.4%(5/347例)でした。日本人部分集団では、Grade3のHb減少が認められた被験者の割合は、45mg併合群で7.7%(3/39例)、プラセボ併合群で0%(0/20例)でした。

45 IND集団の全体集団の結果は、PC IND集団と同様でした。

EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団ではHb減少(Grade3以上)は6.3%(9/142例)に認められました。日本人部分集団(45mg/30mg併合群)では、Hb減少(Grade3以上)は認められませんでした。

【維持療法】

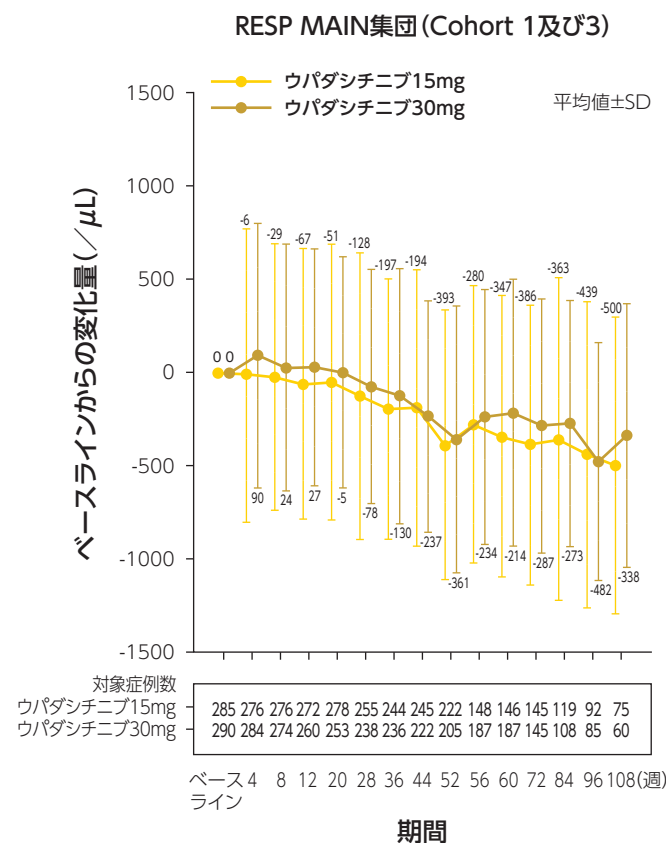
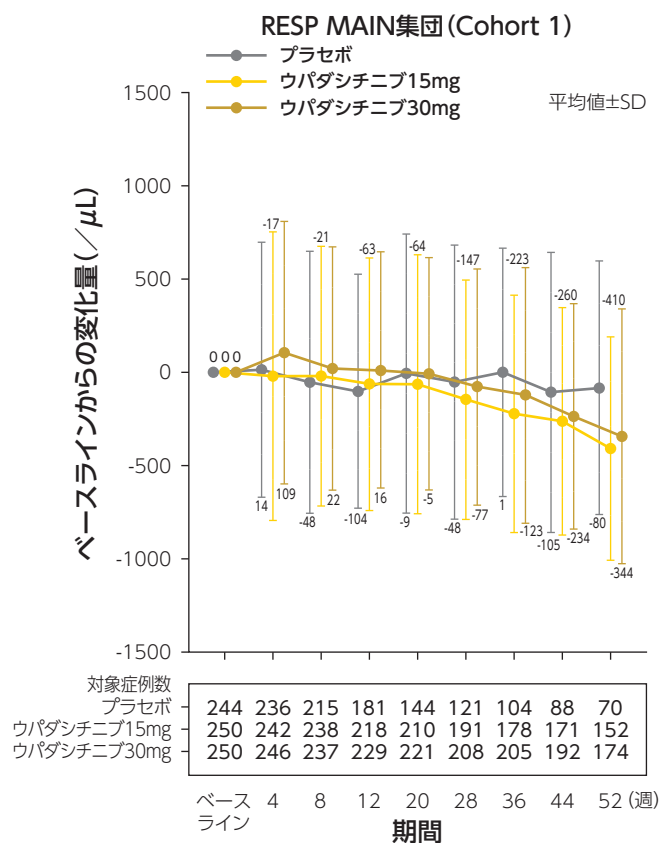
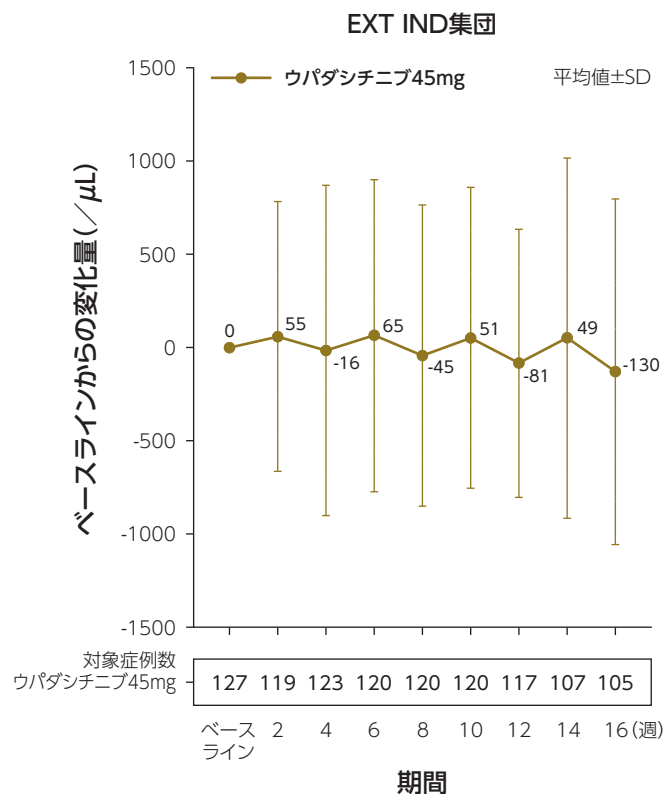
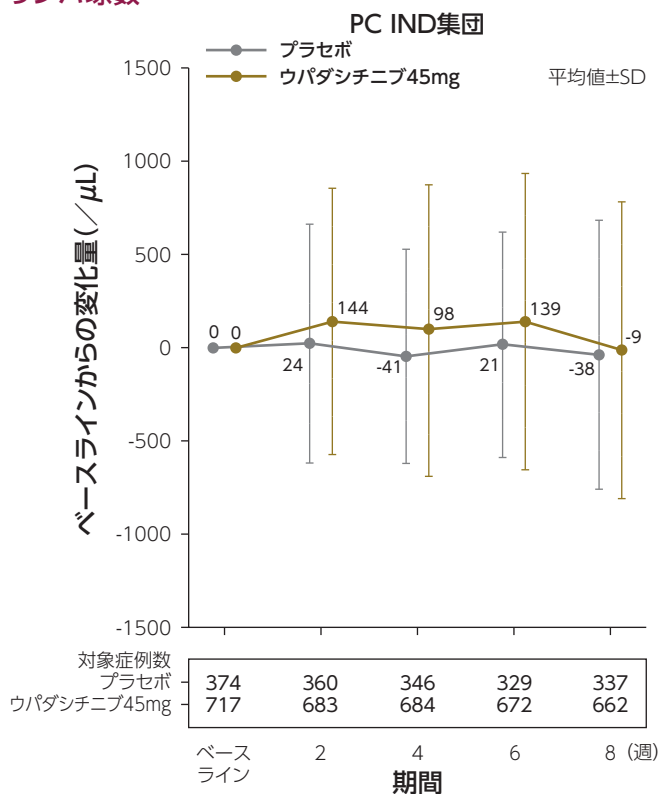
RESP MAIN集団の全体集団では、Grade3のHb減少が認められた被験者の割合は、15mg併合群で1.4%(3/219例)、30mg併合群で4.4%(10/229例)、プラセボ併合群で2.8%(6/218例)でした。日本人部分集団では、Grade3以上のHb減少が認められた被験者はいませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]の全体集団では、Grade3のHb減少が認められた被験者の割合は、45mg/15mg併合群で1.8%(4/221例)、45mg/30mg併合群で6.3%(19/300例)、45mg/15mg併合群(1.8%)、レスキュー30mg併合群で5.7%(19/344例)でした。日本人部分集団では、Grade3のHb減少が認められた被験者の割合は、45mg/15mg併合群で0%(0/12例)、45mg/30mg併合群で5.3%(1/19例)、45mg/プラセボ併合群で9.1%(1/11例)、レスキュー30mg併合群で12.5%(2/16例)でした。

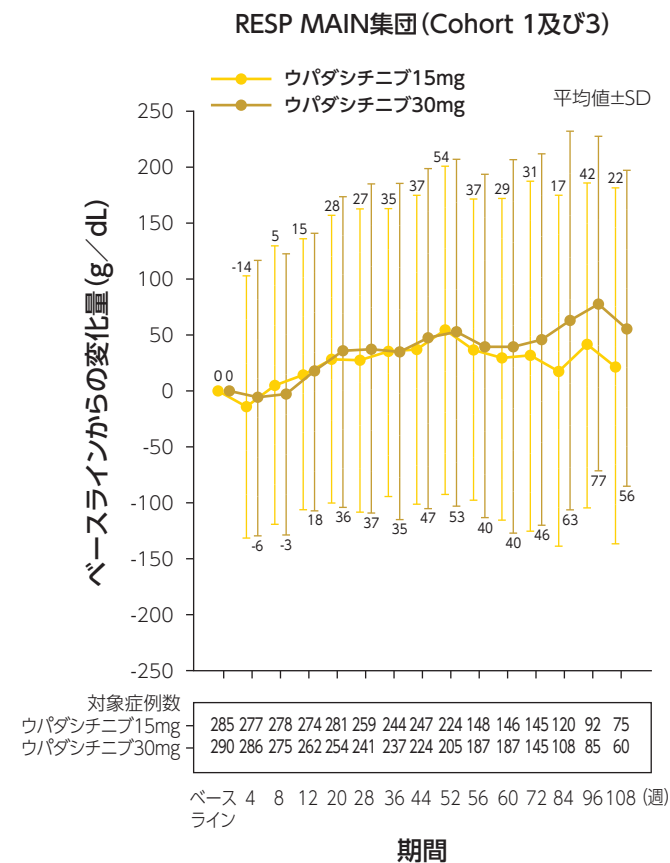
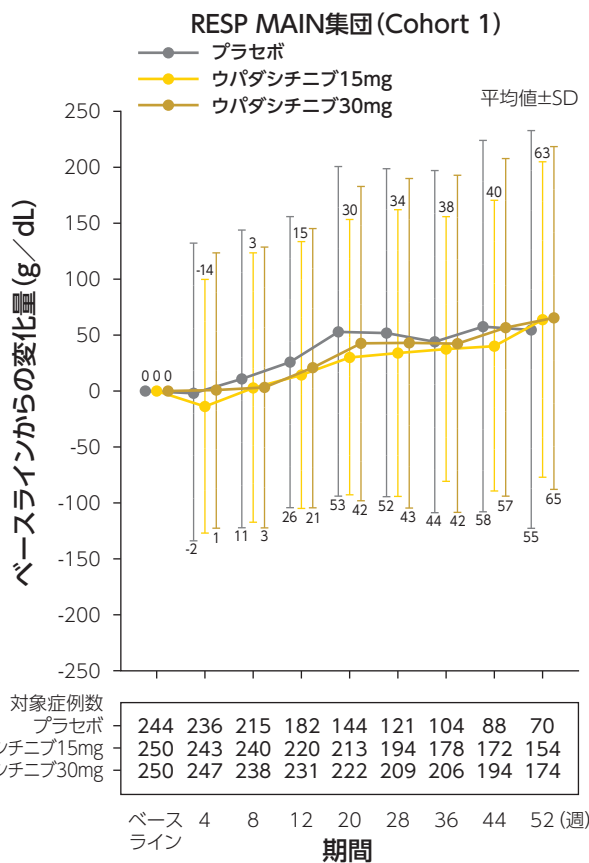
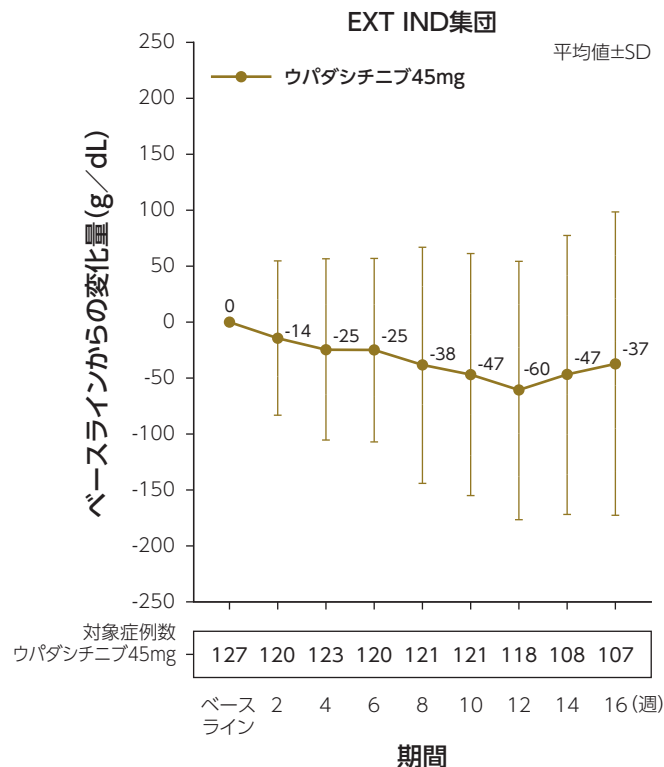
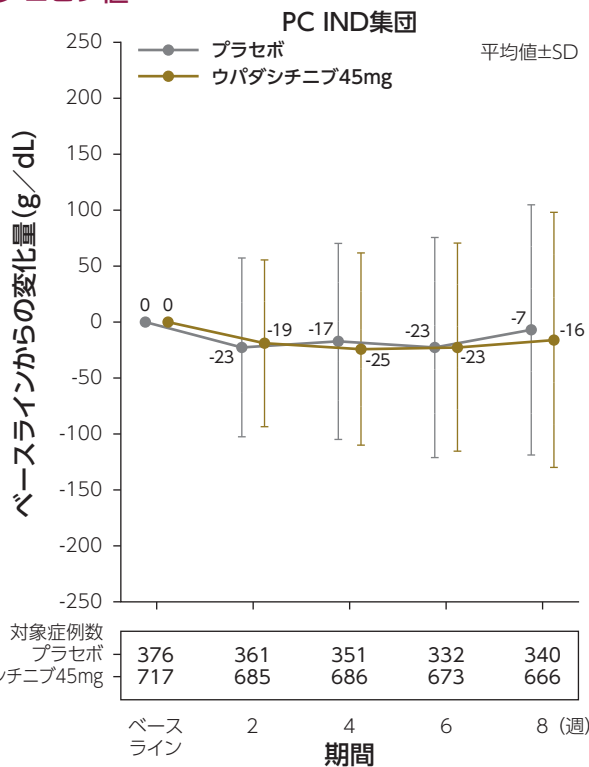
* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 4.03の基準に従って重症度を評価した。

リンパ球数



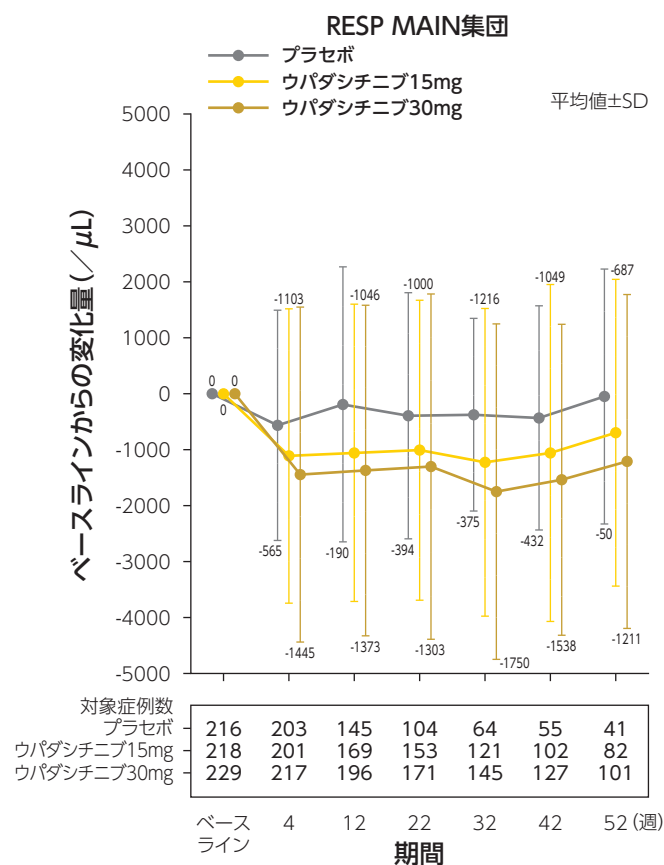
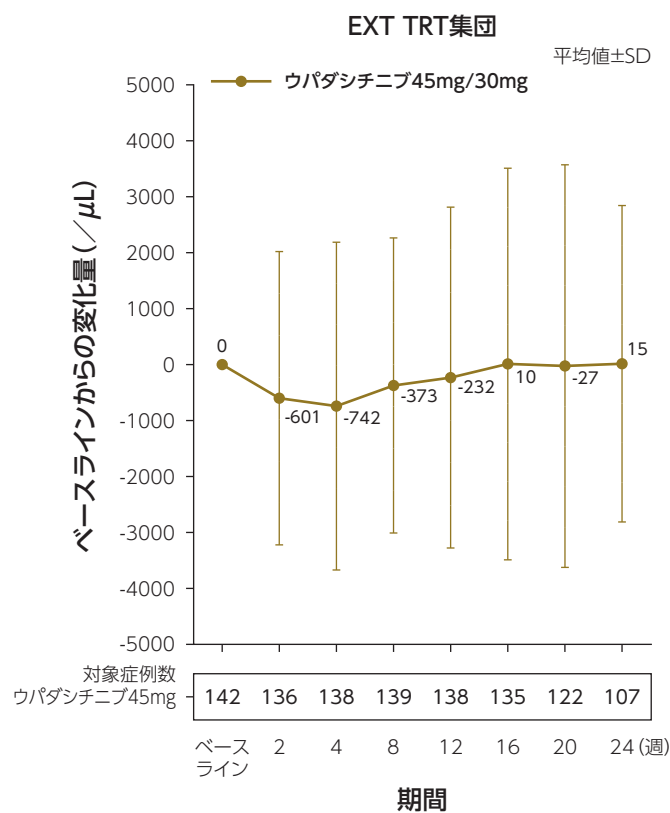
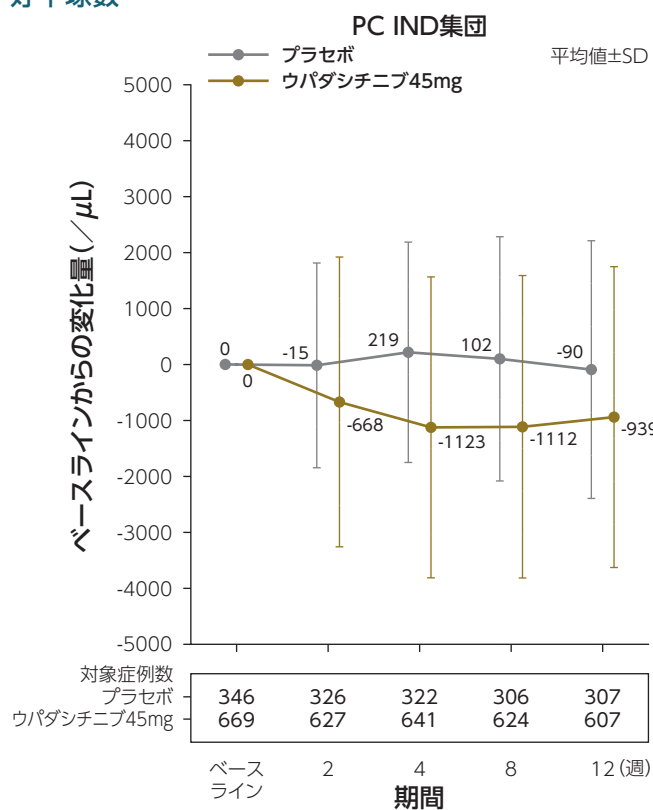
注意すべき副作用とその対策

ヘモグロビン値



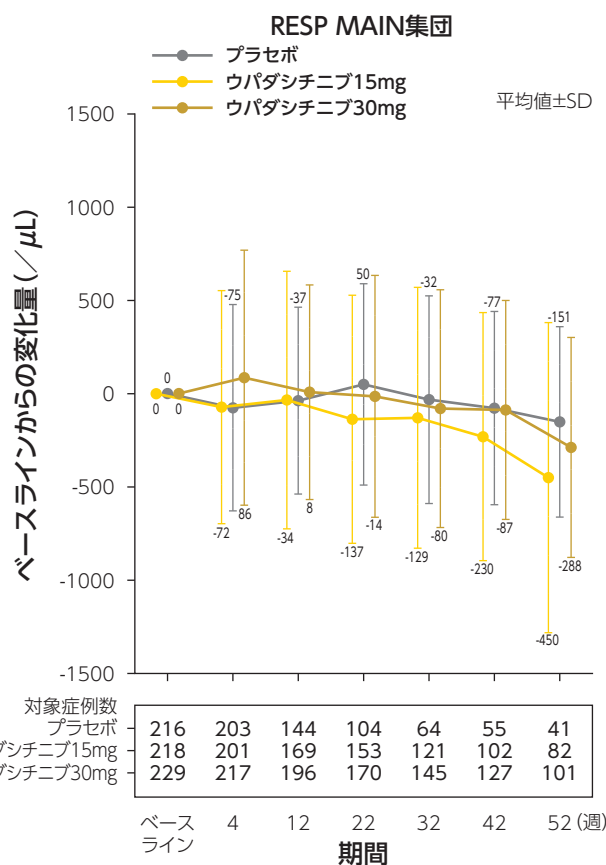
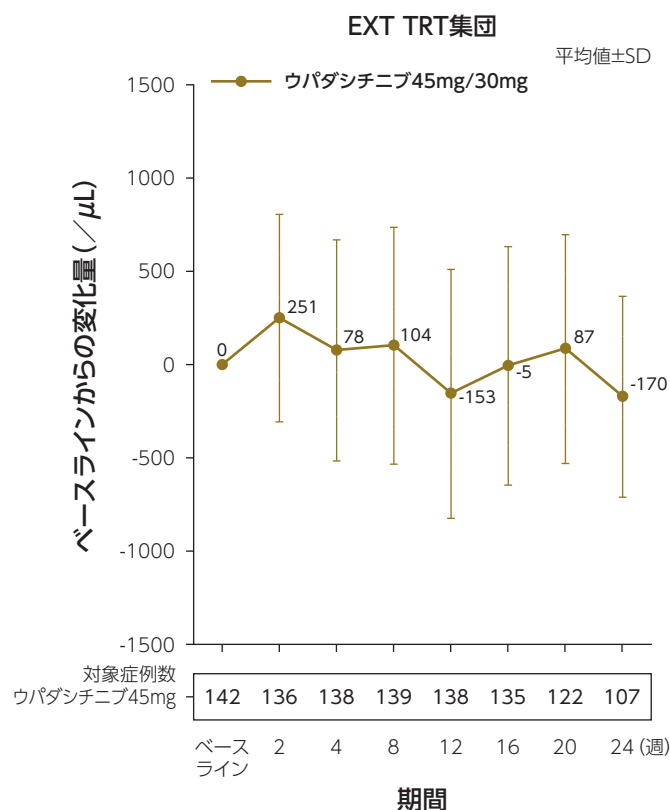
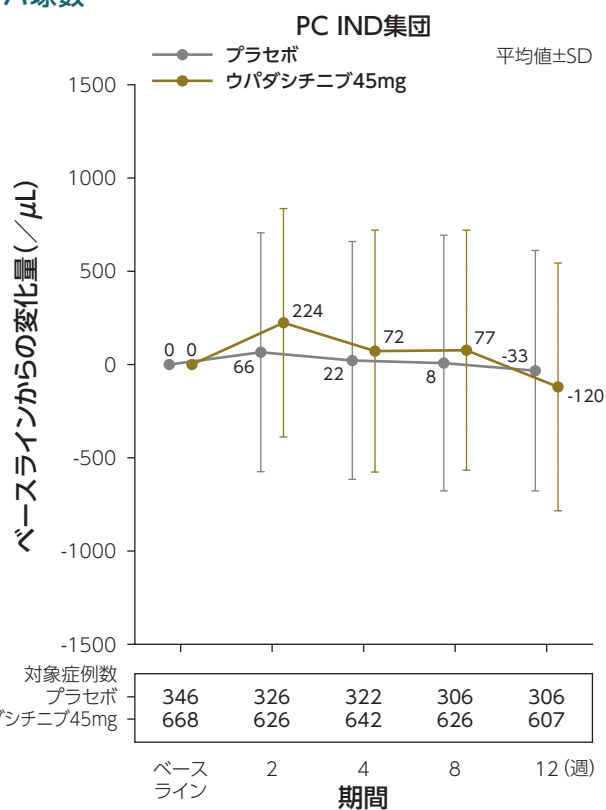
〈クローン病〉

好中球数

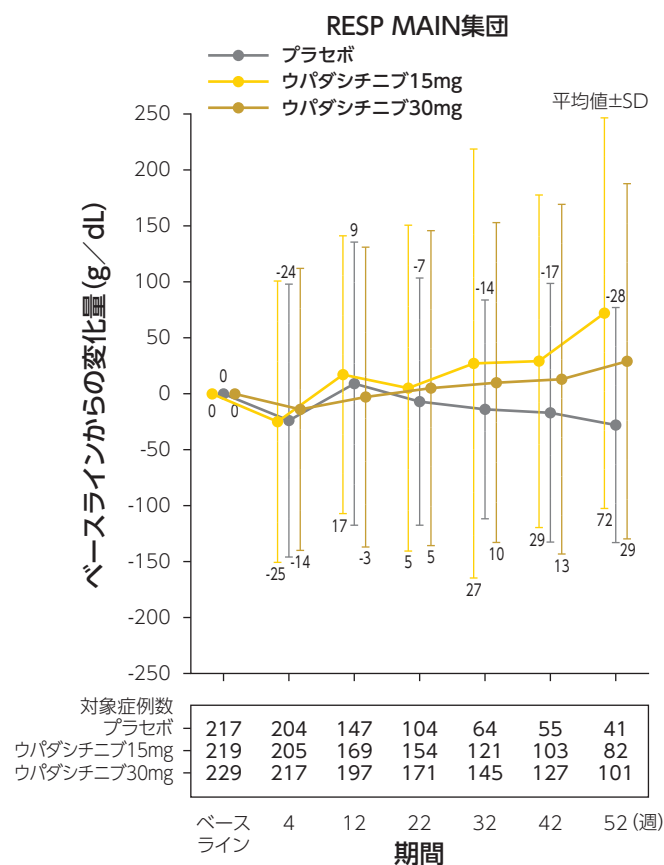
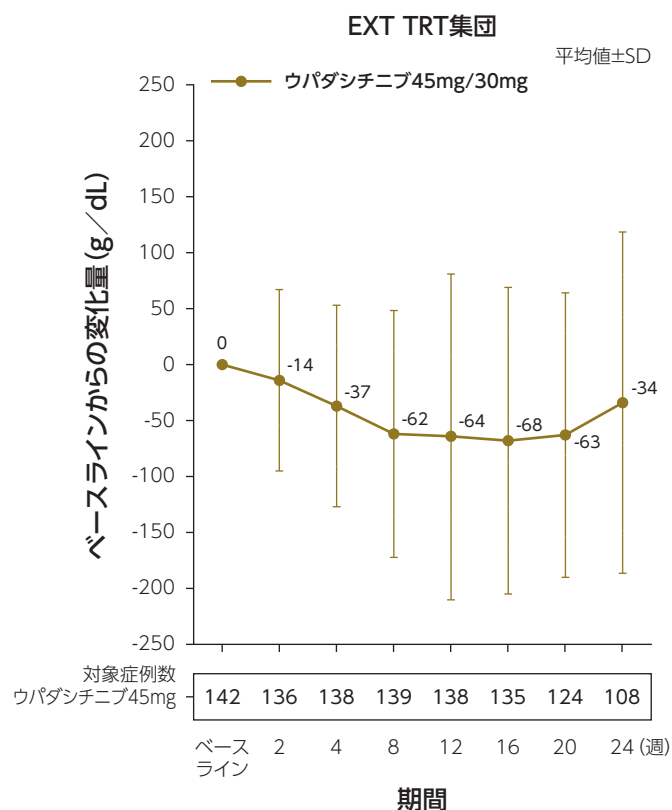
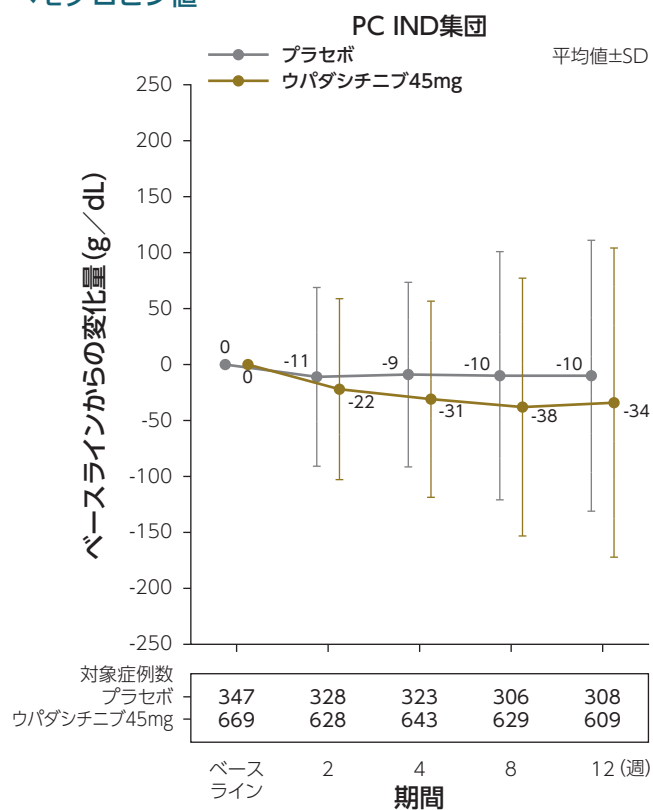


注意すべき副作用とその対策

リンパ球数



ヘモグロビン値



注意すべき副作用とその対策

B型肝炎ウイルスの再活性化

● 対処方法

本剤投与前のスクリーニングと、投与中のモニタリングを行ってください。

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

B型肝炎症状が現れた場合には、肝臓専門医と連携して治療を行ってください。

● 発現機序並びに発現状況

B型肝炎ウイルスキャリア又は既往感染のある関節リウマチ患者に生物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。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法【PC IND集団、EXT IND集団】、維持療法【RESP MAIN集団 (Cohort1)、RESP MAIN集団 (Cohort 1及び3)】の全体集団及び日本人部分集団では、B型肝炎ウイルスの再活性化は認められませんでした。

全ウパダシチニブ併合解析集団においても全体集団及び日本人部分集団で、B型肝炎ウイルスの再活性化は認められませんでした。

〈クローン病〉

導入療法【PC IND集団、45 IND集団、EXT TRT集団】、維持療法【RESP MAIN集団】及び被験者別全改善例併合解析の全体集団及び日本人部分集団では、B型肝炎ウイルスの再活性化の発現は認められませんでした。

重篤な過敏症

● 対処方法

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

また、顔面や口唇などの腫脹、呼吸困難、蕁麻疹など過敏症が疑われる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。

● 発現機序並びに発現状況

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

関節リウマチ、乾癆性関節炎、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病の国内評価対象臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)では、本剤投与群において重篤な過敏症の発現は認められていません。

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。

● 発現機序並びに発現状況

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、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。

*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。

<NMSCを除く悪性腫瘍>

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍は、導入療法（PC IND集団、EXT IND集団）の全体集団及び日本人部分集団では認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団（Cohort 1）の全体集団では、NMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.5例/100人年（浸潤性乳癌1例）、30mg併合群で0.9例/100人年（結腸腺癌及び小細胞癌が各1例の計2例）、プラセボ併合群で0.7例/100人年（浸潤性乳癌1例）でした。いずれの有害事象も治験薬の投与中止に至りました。日本人部分集団では、NMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、30mg併合群で2.5例/100人年（結腸腺癌1例）であり、15mg併合群及びプラセボ併合群では認められませんでした。30mg併合群の1例で発現した結腸腺癌は、治験薬の投与中止に至りました。

RESP MAIN集団（Cohort 1及び3）の全体集団では、NMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.2例/100人年、30mg併合群で0.7例/100人年でした。Cohort 1で報告されていないNMSCを除く悪性腫瘍は、30mg併合群の子宮頸部扁平上皮癌1例であり、治験薬の投与中止に至りました。日本人部分集団では、NMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で1.2例/100人年でした。Cohort 1で報告されたNMSCを除く悪性腫瘍以外は認められませんでした。

【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群（306例）、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群（307例）、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群（245例）のNMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.3例/100人年、45mg/30mg併合群で0.7例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.6例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群（49例）、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群（54例）、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群（41例）のNMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、45mg/30mg併合群で1.0例/100人年、45mg/15mg併合群及び45mg/プラセボ併合群では認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団、45 IND集団及びEXT TRT集団の全体集団及び日本人部分集団では、NMSCを除く悪性腫瘍は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、NMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.4例/100人年(遠隔転移を伴う卵巣癌1例)、30mg併合群で1.5例/100人年(計4例:結腸腺癌、乳腺浸潤性小葉癌、多形型悪性線維性組織球腫、扁平上皮癌が各1例)、プラセボ併合群で0.7例/100人年(乳管内増殖性病変[乳管上皮内癌として報告]1例)でした。日本人部分集団では、NMSCを除く悪性腫瘍は認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]集団の全体集団では、NMSCを除く悪性腫瘍の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.4例/100人年(1例)、45mg/30mg併合群で1.2例/100人年(6例、NMSCの1例を除外した場合は1.0例/100人年)でした。また、45mg/プラセボ併合群で1例(0.5例/100人年)、レスキュー30mg併合群で3例(0.8例/100人年)にNMSCを除く悪性腫瘍が認められました。日本人部分集団では、NMSCを除く悪性腫瘍は認められませんでした。

<NMSC>

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

非黒色腫皮膚癌(NMSC)は、PC IND集団、EXT IND集団の全体集団及び日本人部分集団では認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、NMSCの100人年あたりの発現例数は30mg併合群で1.4例/100人年(基底細胞癌3例[3件])であり、15mg併合群及びプラセボ併合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有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、NMSCは認められませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、NMSCの100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で1.4例/100人年でした。上述のCohort 1で報告されていないNMSCは30mg併合群の基底細胞癌3例(4件)、1例に発現したボーエン病及び皮膚有棘細胞癌(各1件)でした。NMSCの100人年あたりの発現例数は15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で1.4例/100人年(6例)でした。重篤な有害事象は、30mg併合群の基底細胞癌1例(2件)でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。日本人部分集団では、NMSCは認められませんでした。

【全ウパダシニブ併合解析集団】

全ウパダシニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(245例)のNMSCの100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.0例/100人年、45mg/30mg併合群で1.0例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.6例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(41例)でNMSCの発現は認められませんでした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団、45 IND集団及びEXT TRT集団の全体集団及び日本人部分集団では、NMSCは認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、NMSCの100人年あたりの発現例数は、プラセボ併合群で0.7例/100人年（基底細胞癌1例）であり、15mg併合群及び30mg併合群では認められませんでした。日本人部分集団では、NMSCは認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP [subj] 集団の全体集団では、NMSCの100人年あたりの発現例数は、45mg/30mg併合群で0.2例/100人年（1例）であり、45mg/15mg併合群では認められませんでした。45mg/プラセボ併合群で1例、レスキュー30mg併合群で2例にNMSCが認められました。全ウパダシチニブ併合群でのNMSCの100人年あたりの発現例数は0.2例/100人年（3例）でした。日本人部分集団では、NMSCは認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

参考データ

■ 全体集団において、発現が認められたNMSCを除く悪性腫瘍（因果関係なしも含む）を発現した症例を以下に示します。

〈潰瘍性大腸炎〉

No.	性別	年齢 (発現時)	人種	本剤投与量 導入療法 (投与期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	副作用 名	本剤投与 開始から 発現までの 期間(日)	治験医師 の本剤 との因果 関係評価	関連 する 要因	診断	転移の 有無	副作用に 対する 処置	本剤の 処置
1	女性	60歳代	黒人又は アフリカ系 アメリカ人	45mg (58日間)	15mg (159日間)	浸潤性 乳癌	197	関連なし	特発性	生検	不明	乳房 切除術	中止
2	男性	30歳代	日本人	45mg (56日間)	30mg (8日間)	結腸 腺癌	79	関連なし	潰瘍性 大腸炎	生検	なし (ステージ0)	腹腔鏡下 の結腸全 摘術及び J型回腸囊 肛門吻合術	中止
3	男性	50歳代	アジア人	45mg (57日間)	30mg (356日間)	小細胞 癌(前立 腺癌)	390	関連なし	なし	生検	骨転移、 リンパ節転移、 肝転移	化学 療法	中止
4	女性	40歳代	白人	45mg (57日間)	30mg (560日間)	子宮頸 部扁平 上皮癌	603	関連なし	異形成 からの 進行	生検	なし (ステージ2)	外科 療法	中止

〈クローン病〉

No.	性別	年齢 (発現時)	人種	本剤投与量 導入療法 (投与期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	副作用 名	本剤投与 開始から 発現までの 期間(日)	治験医師 の本剤 との因果 関係評価	関連 する 要因	診断	転移の 有無	副作用に 対する 処置	本剤の 処置
1	男性	30歳代	白人	45mg (84日間)	30mg (8日間)	S状結 腸腺癌	92	関連なし	クローン 病	生検	不明	結腸 全摘手術	中止
2	男性	30歳代	白人	45mg (77日間)	30mg (827日間)	扁平上 皮癌	904	関連なし	なし	不明	不明	Mohs 手術	継続
3	女性	60歳代	白人	45mg (85日間)	15mg (160日間)	転移性 卵巣癌	244	関連なし	なし	腹部 CT 画像	子宮への 浸潤あり	化学療法	中止
4	女性	40歳代	白人	45mg (86日間)	30mg (202日間)	浸潤性 小葉癌	269	関連なし	不明	不明	不明	不明	中止
5	女性	50歳代	白人	45mg (86日間)	30mg (221日間)	多形性悪 性線維性 組織球腫	500	関連あり	不明	不明	不明	不明	中止
6	女性	30歳代	アジア人	45mg (86日間)	プラセボ (716日間)	乳管内 増殖性 病変	760	関連あり	不明	胸部 MRI 画像、 生検	不明	右乳房 全摘手術	中止

■ 全体集団において、NMSC (因果関係なしも含む) を発現した症例を以下に示します。

〈潰瘍性大腸炎〉

No.	性別	年齢 (発現時)	人種	本剤投与量 導入療法 (投与期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	副作用名	本剤投与開始 から発現まで の期間(日)	治験医師の 本剤との 因果関係評価	本剤の 処置
1	男性	70歳代	白人	45mg (54日間)	30mg (369日間)	基底細胞癌	418	関連あり	継続
2	男性	70歳代	白人	45mg (113日間)	30mg (364日間)	基底細胞癌	219	関連なし	継続
						基底細胞癌	447	関連なし	休薬
3	男性	50歳代	白人	45mg (55日間)	30mg (364日間以上)	基底細胞癌	816	関連なし	継続
4	女性	50歳代	白人	45mg (65日間)	30mg (368日間以上)	ボーエン病	507	関連あり	継続
						皮膚有棘細胞癌	828	関連なし	継続

〈クローン病〉

No.	性別	年齢 (発現時)	人種	本剤投与量 導入療法 (投与期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	副作用名	本剤投与開始 から発現まで の期間(日)	治験医師の 本剤との 因果関係評価	本剤の 処置
1	男性	60歳代	白人	45mg (85日間)	プラセボ (365日間)	基底細胞癌	765	関連なし	継続

■ 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)

(潰瘍性大腸炎患者以外を対象とした臨床試験(非盲検第Ⅱ及びⅢ相試験を含む)の併合解析の有害事象も含む)

	全体		日本	
件(件/100人年) (95% CI)	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

**2021年8月15日時点でのウパダシチニブ15mg及び30mgの適応症全体(関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎)での併合データ

注意すべき副作用とその対策

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。

● 発現機序並びに発現状況

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)}。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*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。

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

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団、EXT IND集団の全体集団及び日本人部分集団では、心血管系事象は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、心血管系事象の100人年あたりの発現例数は15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で0.5例/100人年(非致死性脳卒中1例1件)、プラセボ併合群で0.7例/100人年(非致死性心筋梗塞1例1件)でした。発現した有害事象はいずれも、治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され、このうちプラセボ併合群で発現した非致死性心筋梗塞は治験薬の投与中止に至りました。日本人部分集団では、心血管系事象の100人年あたりの発現例数は、30mg併合群で2.5例/100人年(非致死性脳卒中1例)であり、15mg併合群及びプラセボ併合群では認められませんでした。30mg併合群で発現した非致死性脳卒中は、治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止には至りませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、100人年あたりの発現例数は15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で0.5例/100人年(2例)でした。上述のCohort 1で報告されていない心血管系事象は、30mg併合群の非致死性脳卒中(1例1件)でした。当該事象は、治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止には至りませんでした。日本人部分集団では、心血管系事象の100人年あたりの発現例数は15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で1.2例/100人年(非致死性脳卒中1例)でした。上述のCohort 1で報告された心血管系事象以外は認められませんでした。

【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の心血管系事象の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.2例/100人年、45mg/30mg併合群で0.5例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.2例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)の心血管系事象の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.2例/100人年、45mg/30mg併合群で1.0例/100人年、45mg/プラセボ併合群では心血管系事象の発現は認められませんでした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団、45 IND集団及びEXT TRTの全体集団及び日本人部分集団では、心血管系事象は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団及び日本人部分集団では、心血管系事象は認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]集団では、心血管系事象は45mg/15mg併合群、45mg/30mg併合群、45mg/プラセボ併合群及びプラセボ/プラセボ併合群では認められませんでした。レスキュー30mg併合群では、2例に2件の心血管系事象(非致死性脳卒中及び非致死性心筋梗塞)が認められました。全ウパダシチニブ併合群での心血管系事象の100人年あたりの発現例数は0.2例/100人年(2例)でした。日本人部分集団では、心血管系事象は認められませんでした。

参考データ

〈潰瘍性大腸炎〉

■ 臨床試験で発現した非致死性脳卒中【くも膜下出血】(日本人)

No.	性別	発現時年齢	本剤投与量 導入療法 (投与期間)	本剤投与量 維持療法 (投与期間)	副作用名	本剤投与開始 から発現までの 期間(日)	治験医師の本剤との 因果関係評価	診断	転帰	本剤の 処置
1	男性	50歳代	45mg (58日間)	30mg (318日間)	くも膜下 出血	90	関連なし	頭部 CT	回復	継続

*治験医師は、過度な飲酒による影響として本剤との因果関係評価は関連なしと報告しています。

注意すべき副作用とその対策

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、臨床試験の全ウパダシニブ併合解析集団で平均クレアチンホスホキナーゼ値の増加は投与後6週間までに認められ、その後は平均CPK値の増加傾向は認められませんでした。

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。

● 発現機序並びに発現状況

本剤投与症例において、他のJAK阻害剤と同様に、クレアチンホスホキナーゼ値の増加が認められています。なお、JAK阻害剤によるクレアチンホスホキナーゼ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⁾。

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

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法【PC IND集団、EXT IND集団】、維持療法【RESP MAIN集団 (Cohort 1)、RESP MAIN集団 (Cohort 1 及び3)】の全体集団及び日本人部分集団では、横紋筋融解症、ミオパチーは認められませんでした。

【全ウパダシニブ併合解析集団】

全ウパダシニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の横紋筋融解症、ミオパチーの100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.2例/100人年、45mg/30mgおよび45mg/プラセボ併合群では認められませんでした。日本人部分集団のウパダシニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシニブ45mg/プラセボ併合群(41例)で横紋筋融解症、ミオパチーの発現は認められませんでした。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団、45 IND集団及びEXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団及び日本人部分集団では、横紋筋融解症は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団では、15mg併合群及び30mg併合群で横紋筋融解症が各1件認められました。日本人部分集団では、横紋筋融解症は認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj] 集団では、45mg/15mg併合群及び45mg/30mg併合群で横紋筋融解症が各1例に認められました。日本人部分集団では、横紋筋融解症は認められませんでした。

参考データ

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3又は4のクレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加が認められた被験者の割合は45mg併合群で2.2%(16/716例)、プラセボ併合群で0.3%(1/376例)でした。Grade4のCPK増加が認められた被験者の割合は、45mg併合群で0.7%(5/716例)、プラセボ併合群で0.3%(1/376例)でした。EXT IND集団の全体集団では、Grade3又は4のCPK増加は4例に認められ、うちGrade4のCPK増加は1例でした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、Grade3又は4のCPK増加が認められた被験者の割合は15mg併合群で4.4%(11/250例)、30mg併合群で6.8%(17/251例)、プラセボ併合群で1.2%(3/242例)でした。Grade4のCPK増加が認められた被験者の割合は15mg併合群で1.2%(3/250例)、30mg併合群で1.6%(4/251例)、プラセボ併合群で0.4%(1/242例)でした。RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、Grade3又は4のCPK増加が認められた被験者の割合は15mg併合群で4.9%(14/285例)、30mg併合群で5.8%(17/291例)でした。Grade4のCPK増加が認められた被験者の割合は15mg併合群で2.1%(6/285例)、30mg併合群で1.4%(4/291例)でした。

* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 4.03の基準に従って重症度を評価した。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、Grade3のCPK増加が認められた被験者の割合は、45mg併合群で1.0%(7/667例)、プラセボ併合群で0.3%(1/345例)でした。Grade4のCPK増加が認められた被験者の割合は、45mg併合群で1.3%(9/667例)、プラセボ併合群で0.3%(1/345例)でした。

EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団では、Grade3以上のCPK増加は3.5%(5/142例)に認められ、うちGrade4の増加は2.8%(4/142例)でした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団では、Grade3以上のCPK増加が認められた被験者の割合は、15mg併合群で2.3%(5/216例)、30mg併合群で4.8%(11/229例)、プラセボ併合群で0.9%(2/216例)でした。

注意すべき副作用とその対策

腎機能障害

*急性腎機能障害、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性等を含む

● 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。

● 発現機序並びに発現状況

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⁾。

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

〈潰瘍性大腸炎〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、腎機能障害は認められませんでした。Grade3又は4のクレアチニン(Cr)増加が認められた被験者の割合は、45mg併合群で0.1%(1/717例)、プラセボ併合群では認められませんでした。Grade4のCr増加は認められませんでした。日本人部分集団では、腎機能障害は認められませんでした。Grade3又は4のCr増加はいずれの併合群でも認められませんでした。

EXT IND集団(45mg併合群)の全体集団では、腎機能障害は認められませんでした。Grade3又は4のCr増加は認められませんでした。日本人部分集団では、腎機能障害は認められませんでした。Grade3又は4のCr増加は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団(Cohort 1)の全体集団では、腎機能障害の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.5例/100人年、30mg併合群で0.5例/100人年、プラセボ併合群で0.7例/100人年でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15mg併合群で1件認められました。Grade3又は4のCr増加は認められませんでした。日本人部分集団では、腎機能障害の100人年あたりの発現例数は、30mg併合群で2.5例/100人年、15mg併合群及びプラセボ併合群では認められませんでした。30mg併合群で発現した有害事象は、急性腎障害1件でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。Grade3又は4のCr増加は認められませんでした。

RESP MAIN集団(Cohort 1及び3)の全体集団では、腎機能障害の100人年あたりの発現例数は、15mg併合群で0.2例/100人年、30mg併合群で0.5例/100人年でした。上述のCohort 1で報告されていない腎機能障害は、30mg併合群の急性腎障害1件でした。当該事象は治験薬の投与中止に至った有害事象ではありませんでした。Grade3又は4のCr増加は30mg併合群で0.3%(1/291例)に認められ、15mg併合群では認められませんでした。Grade4のCr増加は認められませんでした。日本人部分集団では、腎機能障害の100人年あたりの発現例数は15mg併合群で0.0例/100人年、30mg併合群で1.2例/100人年でした。30mg併合群で発現した有害事象は、急性腎障害1件(上述のCohort 1の被験者と同一被験者)でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。Grade3又は4のCr増加は認められませんでした。

【全ウパダシチニブ併合解析集団】

全ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のうち、ウパダシチニブ45mg/15mg併合群(306例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(307例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(245例)の腎機能障害の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.6例/100人年、45mg/30mg併合群で0.3例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.2例/100人年でした。日本人部分集団のウパダシチニブ45mg/15mg併合群(49例)、ウパダシチニブ45mg/30mg併合群(54例)、ウパダシチニブ45mg/プラセボ併合群(41例)の腎機能障害の100人年あたりの発現例数は、45mg/15mg併合群で0.9例/100人年、45mg/30mg併合群で1.0例/100人年、45mg/プラセボ併合群で0.0例/100人年でした。

* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 4.03の基準に従って重症度を評価した。

〈クローン病〉

【導入療法】

PC IND集団の全体集団では、腎機能障害は45mg併合群で2例(急性腎障害1例、腎機能障害1例)に認められました。いずれもGrade2のCr増加が認められました。日本人部分集団では、腎機能障害が1例認められました。Grade3及び4のCr増加は認められませんでした。

45 IND集団の全体集団の結果は、PC IND集団と同様でした。

EXT TRT集団(45mg/30mg併合群)の全体集団では、1例(慢性腎臓病の既往歴あり)で高度の重篤な腎機能障害(PT:急性腎障害)が認められました。日本人部分集団では、Grade3及び4のCr増加は認められませんでした。

【維持療法】

RESP MAIN集団の全体集団及び日本人部分集団では、Grade3及び4のCr増加は認められませんでした。

【被験者別全改善例併合解析集団】

ALL TRT RESP[subj]集団の全体集団では、腎機能障害の100人年あたりの発現件数は、45mg/30mg併合群で1.0件/100人年、45mg/プラセボ併合群で1.6件/100人年であり、同様でした。45mg/15mg併合群、レスキュー30mg併合群及びプラセボ/プラセボ併合群では、腎機能障害は認められませんでした。日本人部分集団では、腎機能障害は認められませんでした。

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。

● 発現機序並びに発現状況

臨床試験の併合解析結果において、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、骨折の発現率が高くなりました。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。

2022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*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投与群(4,014例)で2.28例/100人年、ウパダシチニブ15mg投与群(4,224例)で1.79例/100人年でした。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1.31倍高かったことが認められました(ハザード比:1.31、95%信頼区間1.08,1.59、有意水準:0.007)。ウパダシチニブの全試験併合解析集団**における潰瘍性大腸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。

- 潰瘍性大腸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投与群及び15mg投与群でそれぞれ1.48例/100人年及び1.72例/100人年でした。
- クローン病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投与群及び15mg投与群でそれぞれ1.01例/100人年及び1.42例/100人年でした。

* 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ました(関節リウマチ、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病の試験が含まれます)。

** 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ました(関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病の試験が含まれます)。

副作用一覧

臨床試験における副作用一覧(国際共同試験)

全ウパダシチニブ併合解析集団及び被験者別全改善例併合解析集団の全体集団における副作用の一覧を以下に示します。

総曝露期間 〈潰瘍性大腸炎〉15mg:622.4人年、30mg:591.7人年

〈クローン病〉15mg:277.1人年、30mg:507.3人年

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
症例数	N=306	N=307	N=221	N=300
合計	171	179	102	170
血液およびリンパ系障害	30	24	14	33
貧血	4	7	7	14
失血性貧血	0	1	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	1
鉄欠乏性貧血	2	1	0	2
白血球増加症	0	1	3	0
白血球減少症	12	6	1	6
リンパ節症	0	0	1	4
リンパ球増加症	0	1	1	0
リンパ球減少症	6	3	4	8
小球性貧血	1	0	0	0
好中球減少症	12	12	2	6
好中球増加症	1	0	0	0
汎血球減少症	1	0	0	0
心臓障害	2	2	1	1
急性心筋梗塞	1	0	0	0
第一度房室ブロック	0	1	0	0
期外収縮	1	0	0	0
洞性徐脈	0	1	1	1
上室性期外収縮	0	0	0	1
耳および迷路障害	1	2	3	0
聴力低下	1	0	0	0
メニエール病	0	1	0	0
突発性難聴	1	0	0	0
耳痛	0	0	1	0
耳鳴	1	0	2	0
回転性めまい	0	1	1	0
内分泌障害	0	0	1	0
甲状腺機能亢進症	0	0	1	0
甲状腺障害	0	0	1	0
眼障害	3	2	2	2
ドライアイ	0	2	0	0
眼部腫脹	1	0	0	0
角膜炎	1	0	0	0
眼充血	1	0	0	0
眼窩周囲腫脹	1	0	0	0
眼脂	0	0	0	1
虹彩炎	0	0	1	0
霧視	0	0	1	2

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)				
胃腸障害	30	35	25	41
腹部不快感	0	0	0	1
腹部膨満	0	4	2	3
腹痛	1	2	4	0
下腹部痛	1	0	1	1
上腹部痛	1	0	0	1
腹部圧痛	0	1	1	0
肛門湿疹	0	0	0	1
肛門の炎症	0	1	0	0
裂肛	0	0	1	0
痔瘻	0	0	1	1
肛門失禁	0	0	1	0
肛門直腸障害	0	0	0	1
アフタ性潰瘍	0	5	1	2
大腸炎	1	0	0	0
潰瘍性大腸炎	16	6	0	0
結腸異形成	2	1	0	0
便秘	2	4	3	5
クローン病	0	0	3	14
便意切迫	0	0	1	0
歯組織の壊死	0	0	0	1
下痢	2	0	4	1
口内乾燥	0	0	0	1
消化不良	1	1	2	1
おくび	0	1	0	0
小腸炎	0	0	0	1
鼓腸	0	5	0	2
胃炎	1	0	1	1
胃腸出血	0	0	0	1
胃食道逆流性疾患	2	1	0	1
歯肉痛	0	1	0	0
痔核	0	1	0	0
口唇水疱	0	1	0	0
舌炎	0	0	0	1
舌痛	0	0	0	1
血便排泄	0	0	0	1
歯の知覚過敏	0	0	0	1
イレウス	0	0	1	0
大腸狭窄	0	0	1	0
下部消化管出血	0	0	1	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1	1
悪心	0	5	6	6
非感染性歯肉炎	0	1	1	0
嚥下痛	0	1	0	0
口腔障害	0	1	0	0
口腔内痛	1	0	0	0
口蓋潰瘍	0	0	0	1

副作用一覧

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
痔炎	0	1	0	0
直腸出血	0	0	1	3
直腸分泌物	0	1	0	0
小腸狭窄	0	0	0	1
口内炎	0	2	0	2
歯痛	1	1	0	0
嘔吐	0	2	1	4
一般・全身障害および投与部位の状態	18	16	11	13
無力症	1	2	0	0
胸部不快感	1	0	0	1
胸痛	1	1	0	0
嚢胞	0	0	0	1
悪寒	0	2	0	0
不快感	0	1	0	0
疲労	7	3	5	3
異常感	0	1	0	0
びくびく感	1	0	0	0
高体温症	0	0	1	0
インフルエンザ様疾患	2	1	1	0
注射部位疼痛	1	0	0	0
倦怠感	2	1	0	0
腫瘍	0	1	0	0
小結節	0	1	0	0
末梢性浮腫	1	1	0	0
疼痛	2	0	1	0
末梢腫脹	0	2	0	1
発熱	2	4	4	7
腫脹	0	1	0	0
評価不能の事象	1	0	0	0
肝胆道系障害	3	4	3	5
肝機能異常	0	0	1	4
硬化性胆管炎	0	1	0	0
胆石症	0	1	0	0
薬物性肝障害	1	1	0	0
高ビリルビン血症	0	0	1	0
高トランスアミナーゼ血症	1	0	0	1
肝障害	0	1	0	0
肝損傷	1	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	0	1	0
免疫系障害	0	0	0	1
過敏症	0	0	0	1
感染症および寄生虫症	82	77	40	80
腹部膿瘍	1	0	0	0
腹壁膿瘍	1	0	0	0
虫垂炎	1	0	0	0
細菌性関節炎	1	0	0	0
無症候性細菌尿	1	0	0	0

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
肛門膿瘍	0	0	1	2
細菌性膣症	0	0	1	0
気管支炎	3	0	1	5
感染性滑液包炎	0	1	0	0
COVID-19	2	4	0	4
COVID-19肺炎	1	1	0	1
カンジダ感染	1	1	0	0
蜂巣炎	2	0	1	0
感染性胆嚢炎	1	0	0	0
子宮頸管炎	0	0	1	0
クラミジア性子宮頸管炎	0	0	1	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1	1
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	2	1	2
結膜炎	1	2	0	1
サイトメガロウイルス感染	1	0	0	0
サイトメガロウイルス感染再燃	0	0	0	1
毛嚢虫症	4	3	0	1
爪の皮膚糸状菌症	0	1	0	0
感染性下痢	0	1	0	0
耳感染	2	0	0	1
眼感染	1	0	0	0
大腸菌感染	0	0	1	1
毛包炎	2	10	4	4
真菌感染	0	0	0	1
皮膚真菌感染	0	1	1	3
せつ	1	1	1	1
胃腸炎	0	1	1	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1
消化管感染	0	0	0	1
陰部ヘルペス	1	1	2	1
陰部単純ヘルペス	1	1	1	0
兎径部膿瘍	1	0	0	0
手足口病	0	1	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1	0	0	0
ヘルペス眼感染	0	1	0	0
単純ヘルペス	1	1	0	2
帯状疱疹	25	24	9	24
帯状疱疹性髄膜炎	0	1	0	0
耳帯状疱疹	1	0	0	0
麦粒腫	0	1	0	0
感染性皮膚嚢腫	1	0	0	0
インフルエンザ	6	4	1	3
腎感染	0	0	0	1
潜伏結核	2	2	2	0
限局性感染	0	0	0	2
下気道感染	1	0	0	1
爪感染	0	0	0	1

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

有害事象の概要

注意すべき副作用とその対策

副作用一覧

副作用一覧

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
上咽頭炎	15	11	9	8
ノロウイルス感染症	0	0	0	1
爪真菌症	2	1	0	0
口腔カンジダ症	0	2	1	1
口腔真菌感染	0	0	0	1
口腔ヘルペス	2	3	1	5
中耳炎	1	0	0	1
乳頭腫ウイルス感染	0	0	1	0
爪囲炎	1	0	0	1
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1
咽頭炎	3	1	0	3
胸膜感染	0	1	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1	0
肺炎	0	2	3	2
クリプトコッカス性肺炎	0	2	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	1	0
歯髄炎	0	1	0	0
膿疱	2	0	0	0
腎盂腎炎	1	0	0	2
直腸膿瘍	1	0	0	0
RSウイルス感染	1	0	0	0
気道感染	1	0	2	0
ウイルス性気道感染	1	0	0	0
鼻炎	0	1	0	0
敗血症	1	0	0	0
副鼻腔炎	4	2	1	3
皮膚カンジダ	0	0	0	1
皮膚感染	0	1	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1
皮下組織膿瘍	0	1	1	0
股部白癬	0	1	0	1
足部白癬	0	1	0	0
癬風	2	0	0	0
扁桃炎	2	1	0	0
歯膿瘍	3	0	0	1
歯感染	0	2	1	1
気管炎	0	0	0	1
上気道感染	9	9	5	15
尿路感染	3	2	3	4
陰感染	0	0	0	1
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	0	1	0
ウイルス感染	0	2	2	3
ウイルス性上気道感染	1	1	0	1
外陰部腔カンジダ症	2	0	0	0
外陰腔真菌感染	0	0	1	1

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

有害事象の概要

注意すべき副作用とその対策

副作用一覧

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
傷害、中毒および処置合併症	1	3	1	2
偶発的過量投与	1	2	0	0
挫傷	0	1	1	1
胃腸吻合部狭窄	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1
腱断裂	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	1
臨床検査	61	69	29	49
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	10	5	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	9	4	8
血中アルブミン増加	1	1	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1	1	0
血中ビリルビン増加	2	2	1	1
血中カルシウム増加	1	0	0	0
血中コレステロール減少	1	0	0	0
血中コレステロール増加	2	5	3	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28	36	9	17
血中クレアチニン増加	1	5	2	0
血中カリウム減少	1	0	0	1
血圧上昇	1	1	0	0
血中トリグリセリド異常	1	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1	1	1	1
血中尿素増加	1	0	0	0
尿中血陽性	0	2	0	0
クロストリジウム検査陽性	1	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	3	0	0
糸球体濾過率減少	1	0	0	0
顆粒球数減少	0	1	0	0
握力低下	1	0	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	1
心電図QT延長	0	0	0	2
便中カルプロテクチン増加	0	0	0	1
ヘマトクリット減少	1	0	0	1
ヘモグロビン減少	1	3	1	3
肝酵素上昇	3	3	0	1
B型肝炎DNA測定陽性	0	1	0	0
B型肝炎DNA増加	0	0	0	1
高比重リボ蛋白増加	3	3	1	2
肝機能検査値上昇	0	1	0	0
低比重リボ蛋白減少	1	0	1	0
低比重リボ蛋白増加	1	4	0	0
リンパ球数減少	9	8	4	15
リンパ球数増加	1	4	0	2
リンパ球百分率減少	3	1	1	0
平均赤血球容積異常	0	1	0	0
平均赤血球容積増加	1	0	0	0
単球数減少	0	0	0	2

副作用一覧

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
単球数増加	1	0	0	0
好中球数減少	12	13	5	4
好中球数増加	3	3	1	1
好中球百分率増加	0	1	2	3
便潜血陽性	0	0	0	1
血小板数減少	0	1	1	0
血小板数増加	0	3	1	2
総蛋白増加	0	1	0	0
尿中蛋白陽性	1	2	1	1
尿中赤血球陽性	0	0	0	1
赤血球数減少	2	3	0	0
網状赤血球数減少	1	0	1	0
網状赤血球数増加	1	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3	0	1	0
尿中ケトン体陽性	0	1	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	0	0	0
体重減少	0	0	1	0
体重増加	0	2	1	1
白血球数減少	12	10	6	8
白血球数増加	1	0	2	1
尿中白血球陽性	0	1	0	2
代謝および栄養障害	11	9	7	10
食欲減退	0	0	0	1
高カルシウム血症	0	0	1	0
脂質異常症	1	1	0	0
高コレステロール血症	4	3	1	1
高血糖	2	1	0	0
高脂血症	5	2	4	4
高トリグリセリド血症	0	0	1	1
高尿酸血症	0	1	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1
低リン血症	0	1	0	0
低蛋白血症	0	0	0	1
血液量減少症	0	0	0	1
肥満	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12	14	7	10
強直性脊椎炎	0	0	1	0
関節痛	3	8	2	4
腸炎性関節炎	0	0	1	0
関節障害	1	1	1	1
背部痛	2	1	1	0
骨痛	0	1	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	1
指炎	0	0	1	0
瘻孔	0	0	1	2
四肢拘縮	1	0	0	0
関節弛緩	0	1	0	0

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
関節ロック	0	1	0	0
関節硬直	0	0	0	1
関節腫脹	0	0	0	1
筋拘縮	1	0	0	0
筋痙縮	1	1	2	2
筋骨格痛	1	0	0	0
筋骨格硬直	0	1	0	0
筋肉痛	2	4	0	1
頸部痛	1	0	0	0
四肢痛	1	3	0	2
足底筋膜炎	0	1	0	0
横紋筋融解症	1	0	1	0
顎関節症候群	0	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	4	1	6
肛門性器疣贅	0	0	0	1
基底細胞癌	0	2	0	1
ボーエン病	0	1	0	0
子宮内膜癌	0	0	0	1
線維性組織球腫	0	1	0	0
多形型悪性線維性組織球腫	0	0	0	1
脂漏性角化症	0	0	1	2
皮膚乳頭腫	2	0	0	1
神経系障害	15	18	15	17
灼熱感	1	0	0	0
脳虚血	1	0	0	0
頸髄圧迫	0	1	0	0
注意力障害	1	0	0	1
浮動性めまい	3	5	3	0
異常感覚	0	0	1	0
頭痛	10	7	6	10
感覚鈍麻	1	2	2	2
記憶障害	0	1	1	0
片頭痛	2	1	1	1
脊髄症	0	1	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1	0
末梢性ニューロパシー	0	0	0	1
錯感覚	0	1	4	1
ヘルペス後神経痛	0	1	0	1
会話障害	1	0	0	0
視野欠損	0	1	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	1
睡眠不足	0	0	0	1
傾眠	0	0	1	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1
稽留流産	0	0	0	1

副作用一覧

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
精神障害	1	5	0	2
激越	0	0	0	1
不安	1	0	0	1
うつ病	0	2	0	0
不眠症	0	3	0	0
腎および尿路障害	5	8	3	5
急性腎障害	1	1	0	1
慢性腎臓病	0	1	0	0
膀胱痙攣	0	0	1	0
排尿困難	0	2	1	0
腎結石症	0	0	0	1
血尿	1	0	0	0
蛋白尿	1	3	2	2
腎仙痛	0	1	0	0
腎機能障害	2	0	0	0
腎不全	0	0	0	1
生殖系および乳房障害	2	5	3	1
良性前立腺肥大症	0	1	0	0
勃起不全	1	0	0	0
女性生殖器瘻	0	0	1	0
月経障害	0	0	1	0
不規則月経	0	1	0	1
月経前頭痛	0	1	0	0
前立腺腫瘍	0	1	0	0
精液変色	0	2	0	0
陰分泌物	1	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	13	7	16
咳嗽	4	1	3	7
咽喉乾燥	0	0	0	1
呼吸困難	0	0	1	0
労作性呼吸困難	0	1	1	0
鼻出血	1	1	0	1
肺陰影	0	0	0	1
鼻閉	0	2	2	1
非感染性気管支炎	0	1	0	0
鼻粘膜障害	0	0	0	1
口腔咽頭痛	3	2	0	1
咽頭潰瘍	0	0	0	1
湿性咳嗽	1	1	1	0
肺塞栓症	1	1	0	1
肺腫瘍	0	0	0	1
気道うっ血	0	0	1	0
鼻漏	0	1	1	1
副鼻腔うっ血	2	2	0	1
副鼻腔障害	0	1	0	1
咽喉刺激感	0	0	0	1

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
上気道咳症候群	0	1	1	1
喘鳴	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	44	48	23	52
ざ瘡	14	19	11	22
嚢胞性ざ瘡	1	0	0	0
光線角化症	0	1	0	0
急性熱性好中球性皮膚症	0	0	1	0
脱毛症	4	5	0	3
水疱	0	1	0	0
冷汗	0	0	1	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1
皮膚炎	0	0	0	3
ざ瘡様皮膚炎	1	2	1	2
アレルギー性皮膚炎	0	1	0	1
接触皮膚炎	1	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1
皮膚症	0	0	1	1
皮膚乾燥	1	0	1	2
異汗性湿疹	0	0	0	1
斑状出血	0	1	0	0
湿疹	0	1	1	0
紅斑	2	4	0	1
間擦疹	1	0	0	0
結節性紅斑	0	0	0	1
肉芽腫性皮膚炎	0	0	0	1
寝汗	1	0	0	1
爪破損	0	1	0	0
皮膚疼痛	0	1	0	0
脂肪織炎	1	0	0	0
丘疹	2	3	0	0
口囲皮膚炎	1	0	0	2
光線過敏性反応	1	0	0	0
そう痒症	3	3	0	1
乾癬	0	0	0	1
膿疱性乾癬	0	0	1	0
壊疽性膿皮症	0	0	0	1
発疹	9	14	5	9
紅斑性皮疹	2	0	0	0
毛孔性皮疹	1	0	0	0
斑状皮疹	2	1	0	1
斑状丘疹状皮疹	1	1	0	0
丘疹性皮疹	1	0	0	1
そう痒性皮疹	0	0	0	1
酒さ	3	0	1	1
脂漏性皮膚炎	0	2	0	1
皮膚変色	1	0	0	0

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

有害事象の概要

注意すべき副作用とその対策

副作用一覧

副作用一覧

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
皮膚剥脱	1	1	0	0
皮膚病変	2	3	0	1
皮膚線条	1	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1	0	0
毛細血管拡張症	1	0	0	0
血管障害	8	4	1	4
深部静脈血栓症	0	0	0	1
潮紅	1	0	0	0
血腫	0	0	0	2
高血圧	4	4	1	0
蒼白	1	0	0	0
レイノー現象	1	0	0	0
静脈血栓症	1	0	0	0
血栓症	0	0	0	1

MedDRA Ver.24.0

臨床試験における副作用一覧(日本人症例)

全ウパダシチニブ併合解析集団及び被験者別全改善例併合解析集団の日本人部分集団における副作用の一覧を以下に示します。

総曝露期間 〈潰瘍性大腸炎〉15mg:110.9人年、30mg:100.9人年

〈クローン病〉15mg:14.0人年、30mg:38.4人年

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
症例数	N=49	N=54	N=12	N=19
合計	31	42	7	11
血液およびリンパ系障害	7	8	0	2
貧血	1	3	0	0
鉄欠乏性貧血	1	0	0	0
白血球減少症	1	1	0	1
リンパ球減少症	1	0	0	0
好中球減少症	3	6	0	1
耳および迷路障害	0	1	0	0
メニエール病	0	1	0	0
胃腸障害	0	4	1	1
便秘	0	2	0	0
イレウス	0	0	1	0
口内炎	0	2	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2	0	1
発熱	0	2	0	1
肝胆道系障害	0	0	0	1
肝機能異常	0	0	0	1
感染症および寄生虫症	15	16	4	9
虫垂炎	1	0	0	0
細菌性関節炎	1	0	0	0
無症候性細菌尿	1	0	0	0
COVID-19	0	1	0	0
カンジダ感染	0	1	0	0
クラミジア性子宮頸管炎	0	0	1	0
サイトメガロウイルス感染	1	0	0	0
サイトメガロウイルス感染再燃	0	0	0	1
毛包炎	0	1	0	1
ヘルペス性皮膚炎	1	0	0	0
ヘルペス眼感染	0	1	0	0
帯状疱疹	6	10	1	7
帯状疱疹性髄膜炎	0	1	0	0
インフルエンザ	1	2	1	0
潜伏結核	0	1	0	0
上咽頭炎	4	2	1	1
口腔ヘルペス	0	1	0	0
咽頭炎	1	0	0	0
胸膜感染	0	1	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1	0
肺炎	0	1	1	0

副作用一覧

(例)

対象疾患	潰瘍性大腸炎		クローン病	
ウパダシチニブ1日1回投与量(導入療法/維持療法)	45mg/15mg	45mg/30mg	45mg/15mg	45mg/30mg
皮膚感染	0	1	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1
副鼻腔炎	0	0	1	0
上気道感染	0	1	1	0
外陰部腔カンジダ症	1	0	0	0
臨床検査	12	21	3	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	4	0	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	3	0	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	8	1	1
血中クレアチニン増加	0	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	3	0	0	0
リンパ球数減少	1	5	1	4
リンパ球数増加	0	1	0	0
リンパ球百分率減少	1	0	0	0
好中球数減少	4	8	0	1
好中球数増加	0	1	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	0	0	0
体重増加	0	1	0	0
白血球数減少	4	5	1	1
代謝および栄養障害	2	2	0	0
脂質異常症	1	0	0	0
高コレステロール血症	0	1	0	0
高脂血症	1	1	0	0
神経系障害	0	2	0	2
頭痛	0	0	0	1
感覚鈍麻	0	1	0	0
ヘルペス後神経痛	0	1	0	1
腎および尿路障害	1	1	0	1
急性腎障害	0	1	0	0
腎機能障害	1	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	7	13	0	4
ざ瘡	3	5	0	0
脱毛症	0	1	0	0
皮膚炎	0	0	0	1
ざ瘡様皮膚炎	0	1	0	1
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1
湿疹	0	1	0	0
皮膚疼痛	0	1	0	0
脂肪織炎	1	0	0	0
そう痒症	2	0	0	0
発疹	1	2	0	1
斑状丘疹状皮疹	0	1	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1	0	0

MedDRA Ver.24.0

