結核

プラセボ対照試験及び MTX 対照試験：プラセボ対照試験期間中に，プラセボ群，本剤 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群で活動性結核の発現例は認められなかった。MTX 対照試験期間中に，MTX 単剤療法群，本剤 15 mg 単剤療法群及びウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群で活動性結核の発現例は認められなかった。

12 ヵ月間の曝露データセット：活動性結核は本剤 15 mg 群で 2 例及びウパダシチニブ 30 mg 群で 1 例に報告された。肺外結核例が報告された。

日和見感染　（結核を除く）

プラセボ対照試験：RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験において，日和見感染はプラセボ群で 3 例（1.2 件/100 人年）及び本剤 15 mg 群で 5 例（1.9 件/100 人年）に報告された。RA-III 試験及び RA-V 試験では，日和見感染はプラセボ群で 1 例（1.2 件/100 人年），本剤 15 mg 群で 2 例（2.3 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 6 例（7.1 件/100 人年）に報告された。

MTX 対照試験：日和見感染は MTX 単剤療法群で 1 例（0.8 件/100 人年），本剤 15 mg 単剤療法群では報告がなく，ウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群で 4 例（3.2 件/100 人年）に報告された。

12 ヵ月間の曝露データセット：日和見感染は本剤 15 mg 群 7 例（0.6 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 15 例（1.4 件/100 人年）に報告された。

悪性腫瘍

プラセボ対照試験：RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験において，悪性腫瘍（NMSC を除く）はプラセボ群で 1 例（0.4 件/100 人年）及び本剤 15 mg 群で 1 例（0.4 件/100 人年）に報告された。RA-III 試験及び RA-V 試験では，悪性腫瘍（NMSC を除く）はプラセボ群では報告がなく、本剤 15 mg 群で 1 例（1.1 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 3 例（3.5 件/100 人年）に報告された。

MTX 対照試験：悪性腫瘍（NMSC を除く）は，MTX 単剤療法群で 1 例（0.8 件/100 人年），本剤 15 mg 単剤療法群で 3 例（2.4 件/100 人年）に報告され、ウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群では報告がなかった。

12 ヵ月間の曝露データセット：悪性腫瘍（NMSC を除く）は本剤 15 mg 群で 13 例（1.2 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 14 例（1.3 件/100 人年）に報告された。

消化管穿孔

プラセボ対照試験：プラセボ群，本剤 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群で（メディカルレビューに基づくと）消化管穿孔例は認められなかった。

MTX 対照試験：MTX 群及び本剤 15 mg 群において 12/14 週間に消化管穿孔例は報告されなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群で消化管穿孔が 2 例認められた。

12 ヵ月間の曝露データセット：消化管穿孔が本剤 15 mg 群で 1 例及びウパダシチニブ 30 mg 群で 4 例に報告された。

血栓症

プラセボ対照試験： RA-IV 試験では，静脈血栓症（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）がプラセブ群で 1 例及び本剤 15 mg 群で 1 例に認められた。RA-V 試験では，静脈血栓症が本剤 15 mg 群で 1 例に認められた。RA-III 試験では静脈塞栓症は 1 例も認められなかった。12/14 週間にわたり動脈血栓症は 1 例も認められなかった。

MTX 対照試験：RA-II 試験では，静脈血栓症は MTX 単剤療法群では認められず、本剤 15 mg 群で 1 例に認められ，ウパダシチニブ 30 mg 群では 14 週間にわたり認められかった。RA-II 試験では，動脈血栓症は 12/14 週間にわたり 1 例も認められなかった。RA-I 試験では、静脈血栓症は MTX 群で 1 例に認められ，本剤 15 mg 群では認められず，ウパダシチニブ 30 mg 群では 24 週間で 1 例に認められた。RA-I 試験では，動脈血栓症がウパダシチニブ 30 mg 群では 24 週間で 1 例に認められた。

12 ヵ月間の曝露データセット：静脈血栓症は本剤 15 mg 群で 5 例（0.5 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 4 例（0.4 件/100 人年）に報告された。動脈血栓症は本剤 15 mg 群では 1 例も報告されず、ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 例（0.2 件/100 人年）に報告された。

臨床検査値異常

肝トランスアミナーゼ上昇

基礎療法として DMARDs を投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験）において、最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で基準値上限（ULN）の 3 倍以上のアラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の増加が，プラセボ群のそれぞれ 1.5%と 0.7%と比較して，本剤 15 mg 群ではそれぞれ 2.1%と 1.5%で認められた。RA-III 試験及び RA-V 試験では、少なくとも 1 回の測定で ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST の増加が，プラセボ群のそれぞれ 1.3%と 1.0%と比較して，本剤 15 mg 群ではそれぞれ 0.8%と 1.0%及びウパダシチニブ 30 mg 群ではそれぞれ 1.0%と 0%に認められた。

MTX 対照試験では，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST の増加が，MTX 群のそれぞれ 1.9%と 0.9%と比較して，本剤 15 mg 群ではそれぞれ 0.8%と 0.4%及びウパダシチニブ 30 mg 群ではそれぞれ 1.7%と 1.3%に認められた。

脂質上昇

ウパダシチニブによる治療は，総コレステロール，トリグリセリド及び LDL コレステロールの用量依存性の上昇と関連性があった。ウパダシチニブは HDL コレステロールの上昇とも関連性があった。LDL 及び HDL コレステロールの増加は Week 8 までに最大値を示し，その後一定となった。対照試験における本剤 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の最長 12/14 週間にわたるそれぞれの脂質値のベースラインからの変化を以下に要約する：

- 平均 LDL コレステロールは 14.81 mg/dL/17.17 mg/dL 増加した。
- 平均 HDL コレステロールは 8.16 mg/dL/9.01 mg/dL 増加した。
- 平均 LDL/HDL 比に変化は認められなかった。

・平均トリグリセリドは 13.55 mg/dL/14.44 mg/dL 増加した。

クレアチンホスホキナーゼ増加

基礎療法として DMARDs を投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験）において，最長 12/14 週間にわたり，クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値の用量依存性の増加が認められた。12/14 週間にわたり，ULN の 5 倍を上回る CK 増加が，本剤 15 mg 群で 1.0%及びプラセボ群で 0.3%に報告された。ULN の 5 倍を上回る増加はほとんどが一過性であり，治療を中止する必要はなかった。RA-III 試験及び RA-V 試験において，ULN の 5 倍を上回る CPK 増加が，プラセボ群で 0.3%，本剤 15 mg 群では 1.6%で認められ、ウパダシチニブ 30 mg 群では 1 例も認められなかった。

好中球減少症

基礎療法として DMARDs を投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験）において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で 1000 cells/mm3 を下回る用量依存性の好中球数減少が，本剤 15 mg 群で 1.1%及びプラセボ群で 0.1%未満に発現した。RA-III 試験及び RA-V 試験において，少なくとも 1 回の測定で 1000 cells/mm3 を下回る好中球数減少が，プラセボ群で 0.3%、本剤 15 mg 群で 1.3%及びウパダシチニブ 30 mg 群で 2.4%に発現した。臨床試験では，ANC が 500 cells/mm3 未満に減少した場合は，治療が中断された。

リンパ球減少症

基礎療法として DMARDs を投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験）において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で 500 cells/mm3 を下回るリンパ球数減少が，本剤 15 mg 群で 0.9%及びプラセボ群で 0.7%に発現した。RA-III 試験及び RA-V 試験において，少なくとも 1 回の測定で 500 cells/mm3 を下回るリンパ球数減少が，プラセボ群で 0.5%，本剤 15 mg 群で 0.5%及びウパダシチニブ 30 mg 群で 2.4%に発現した。

貧血

基礎療法として DMARDs を投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験）において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で 8 g/L を下回るヘモグロビン減少が，本剤 15 mg 群及びプラセボ群の両群で 0.1%未満に発現した。RA-III 試験及び RA-V 試験において，少なくとも 1 回の測定で 8 g/L を下回るヘモグロビン減少が，プラセボ群では 0.3%に認められ，本剤 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の両群では 1 例も認められなかった。

7 薬物相互作用

7.1 強力な CYP3A 阻害剤

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾールなど）と併用投与した場合，曝露量が多くなる*[臨床薬理（12.3 項）参照]*。 強力な CYP3A4 阻害剤の長期治療を受けている患者には，本剤を注意して使用すること。

7.2 強力な CYP3A 誘導剤

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピンなど）と併用投与した場合，曝露量が少なくなり，本剤の治療効果の低下を招く可能性がある*[臨床薬理（12.3 項）参照]*。本剤と強力な CYP3A4 誘導剤との併用投与は推奨されない。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

妊娠女性における本剤のヒトデータは限定的であり，重大な先天性異常及び流産の薬剤関連性リスクについて情報提供できるほど十分ではない。動物を用いた試験によると，ウパダシチニブは発育中の胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。

動物の胚・胎児発生試験では，妊娠ラット及びウサギに対し，器官形成期にそれぞれヒトでの最大推奨臨床用量（MRHD）の約 1.6 倍と 15 倍以上の曝露量でウパダシチニブを経口投与したところ，用量依存性の骨格奇形の増加（ラットのみ），心血管奇形発現率の増加（ウサギのみ），着床後死亡の増加（ウサギのみ）及びラット及びウサギの両方で胎仔体重の減少が認められた。器官形成期に MRHD の約 0.3 倍と 2 倍でウパダシチニブを経口投与した妊娠ラット及びウサギには，発生毒性は認められなかった。妊娠ラットを用いた出産前/出産後の発達試験において，MRHD の約 3 倍の曝露量でウパダシチニブを経口投与したところ、母体毒性及び発生毒性は認められなかった[動物データ参照]。

ウパダシチニブ適応集団における重大な先天性異常及び流産が発生する推定背景リスクは明らかではない。全ての妊娠症例に，先天性異常，胎児消失又はその他の有害転帰の背景リスクが伴っている。米国の一般集団における重大な先天性異常及び流産が発生する推定背景リスクは，それぞれ 2～4%と 15～20%である。

臨床的考察

疾患関連の母体及び又は胚・胎児のリスク

公表されたデータは，疾患活動性の増大は関節リウマチの女性に有害妊娠転帰が生じるリスクと関連性があることを示唆している。有害妊娠転帰には早期産（妊娠 37 週前），低出生体重（2500 g 未満）児及び出生時に妊娠期間に比して小さい児がある。

データ

動物試験データ

経口投与による胚・胎児発生試験では，妊娠（GD）6 日目～GD17 日目の器官形成期に妊娠ラットに用量 5，25 及び 75 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。ウパダシチニブは（母ラットの経口投与量 5 mg/kg/日以上における AUC を基に）MRHD の約 1.7 倍以上の曝露量で催奇形性が認められた（上腕骨の変形及び肩甲骨の弯曲から構成される骨格奇形）。それ以外の骨格奇形（前肢及び後肢の骨弯曲及び肋骨/椎骨欠損）及び胎仔体重の減少が，（母ラットの経口投与量 75 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 84 倍の曝露量において母体毒性のない状態で認められた。

経口投与による 2 番目の胚・胎児発生試験では， GD6 日目～GD17 日目の器官形成期に妊娠ラットに用量 1.5 及び 4 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。ウパダシチニブは（母ラットの経口投与量 4 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 1.6 倍の曝露量で催奇形性が認められた（上腕骨及び肩甲骨の弯曲を含む骨格奇形）。（母ラットの経口投与量 1.5 mg/kg/日以上における AUC を基に）MRHD の約 0.3 倍の曝露量では，ラットに発生毒性は認められなかった。

経口投与による胚・胎児発生試験では， GD7 日目～GD19 日目の器官形成期に妊娠ウサギに用量 2.5，10 及び 25 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。胎児致死作用，胎仔体重の減少及び心血管奇形が，（母ウサギの経口投与量 25 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 15 倍の曝露量において母体毒性の存在下で認められた。胎児致死作用には総吸収胚数及び早期吸収胚数の増加による着床後死亡の増加が含まれた。（母ウサギの経口投与量 10 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 2 倍の曝露量において，ウサギに発生毒性は認められなかった。

経口投与による出産前/出産後の発生試験では，GD6 日目～授乳（LD）20 日目に妊娠ラットへの用量 2.5， 5 及び 10 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。（母ラットの経口投与量 10 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 3 倍の曝露量において，母体毒性と発生毒性は，それぞれ母ラットと出生ラットに認められなかった。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

ウパダシチニブがヒト乳汁中へ分泌されるかどうか，授乳中の新生児/乳児に対する影響あるいは乳汁産生への影響に関するデータはない。動物から得られた薬力学的/毒性学的データではウパダシチニブの乳汁中への分泌が認められている。ある薬剤が動物の乳汁中に分泌される場合は、その薬剤はヒト乳汁中に分泌される可能性が高い。授乳中の新生児/乳児に対する重篤な副作用の

可能性があるため、ウパダシチニブによる治療期間中及び最終投与後 6 日間（約 10 半減期）は，授乳は推奨されないことを患者に指導すること。

データ
動物試験データ

放射性同位体で標識された単回経口用量 10 mg/kg のウパダシチニブを出産後 7～8 日目の授乳 Sprague-Dawley ラットに投与した。乳汁中の経時的なウパダシチニブ濃度は母体血漿濃度と比べて約 30 倍であった。乳汁中薬剤関連物質の約 97%が親薬物であった。

8.3 生殖可能な年齢の男女

妊娠検査

本剤による治療を開始する前に，女性の妊娠可能性について確認すること [特別な患者集団への投与（*8.1 妊婦への投与項*）参照]。

避妊
女性

動物を用いた試験によると，ウパダシチニブを妊婦へ投与すると胚・胎児毒性を引き起こす可能性がある[特別な患者集団への投与（8.1 項）参照]。妊娠可能な女性には，本剤による治療中及び本剤の最終投与後 4 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。

8.4 小児等への投与

0～18 歳の小児及び青年における本剤の安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

8.5 高齢者への投与

5 つの第 3 相臨床試験における対象患者 4381 例のうち，合計 906 例の関節リウマチ患者が 65 歳以上であり，そのうち 146 例は 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者の間に有効性の差は認められていないが，全体的な有害事象の発現率は高齢者の方が高かった。

8.6 腎機能障害患者

軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者では，用量調節は不要である。末期腎不全の被験者を対象とした本剤使用の試験は行われていない。腎外クリアランスが本剤の全体的な排泄に大きく寄与しているため，血液透析が本剤の血漿曝露に臨床的に重要な影響を及ぼすとは考えられていない*[臨床薬理（12.3 項）参照]*。

8.7 肝機能障害患者

軽度（チャイルド・ピュー分類 A）又は中等度（チャイルド・ピュー分類 B）の肝機能障害患者では，用量調節は不要である。重度（チャイルド・ピュー分類 C）の肝機能障害患者に本剤を使用することは推奨されない*[用法・用量（2.2 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照]*。

10 過量投与

臨床試験において，ウパダシチニブは 1 日 AUC で 60 mg 徐放錠 1 日 1 回投与に相当する用量まで投与された。有害事象は低用量でみられるものと同等であり，特定の毒性は確認されなかった。体循環のウパダシチニブの約 90% が投与して 24 時間以内に排泄される（臨床試験で評価された用量範囲内）。過量投与が起こった場合は，副作用の徴候及び症状について患者を観察することが望ましい。副作用を発症した患者には適切な治療を行うこと。

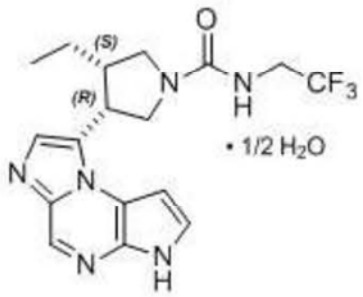
11 組織・性状

本剤は JAK 阻害薬であるウパダシチニブで製剤化されている。

ウパダシチニブは次の化学名を有する白色～薄茶色の粉末である：(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(*3H*-imidazo[1,2-a]pyrrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1- carboxamide hydrate (2:1)

ウパダシチニブの含量は無水ウパダシチニブに基づいている。ウパダシチニブの水への溶解度は 38 で，37 ℃ において pH 領域 2～9 で 0.2 mg/mL 未満までであった。

ウパダシチニブの分子量は 389.38 g/mol，分子式は $C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot ½\ H_2O$ である。ウパダシチニブの化学構造式：



本剤 15 mg 経口徐放錠は，紫色の両凸形の楕円であり，サイズは 14 x 8 mm，片面に「a15」の刻印がある。

各錠剤は次の添加物を含有する：結晶セルロース，ヒプロメロース，マンニトール，酒石酸，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール，ポリエチレングリコール，タルク，二酸化チタン，黒酸化鉄及び三二酸化鉄。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ウパダシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。JAK は造血の細胞プロセスや免疫細胞の機能に影響を及ぼす細胞膜上のサイトカイン又は成長因子受容体との相互作用から生じるシグナルを伝達する細胞内酵素である。シグナル伝達経路において，JAK は遺伝子発現を含む細胞機能を調整するシグナル伝達兼転写活性化因子（STATs）をリン酸化して活性化する。ウパダシチニブはシグナル伝達経路の JAK 発現部位を調整し，STATs のリン酸化と活性化を阻害する。

酵素である JAK は対になって作用し（JAK1/JAK2，JAK1/JAK3，JAK1/TYK2， JAK2/JAK2 及び JAK2/TYK2 など），サイトカインのシグナルを伝達する。無細胞で行う cell-free 酵素アッセイでは，ウパダシチニブは JAK3 と TYK2 に比較し、JAK1 および JAK2 でより高い阻害活性を示した。ヒト白血球の細胞アッセイでは，ウパダシチニブは JAK2/JAK2 を介した STAT リン酸化よりも，JAK1 及び JAK1/JAK3 を介したサイトカイン誘導による STAT リン酸化をより強力に阻害した。しかし，特異的な JAK を阻害することの治療効果への関連性は，現在不明である。

12.2 薬力学

IL-6 誘導 STAT3 及び IL-7 誘導 STAT5 リン酸化の阻害

健常人において，ウパダシチニブ（速放性製剤）の投与は，全血で IL-6（JAK1/JAK2）誘導 STAT3 及び IL-7（JAK1/JAK3）誘導 STAT5 リン酸化の用量及び濃度依存的阻害をもたらした。最大阻害は投与後 1 時間でみられ，投与間隔の終わりまでにベースラインに近い値に戻った。

リンパ球

ウパダシチニブによる治療により，Week 36 までに平均 ALC のベースラインからのわずかな一過性の増加がみられ，継続投与することで徐々にベースライン値又はベースラインに近い値まで戻った。

免疫グロブリン

対照期間中に，ウパダシチニブによる治療により，平均 IgG 及び IgM 値のベースラインからのわずかな低下が認められたが，ベースライン時及び全来院時の平均値は正常基準範囲内であった。

心臓電気生理学

平均最大曝露量 15 mg の 1 日 1 回投与の 6 倍では，QTc 間隔への臨床的に重要な影響は認められなかった。

12.3 薬物動態

ウパダシチニブの血漿曝露は治療量域における用量に比例する。定常状態での血漿濃度は，最少の蓄積で 1 日 1 回の反復投与後 4 日以内に達成された。本剤の薬物動態特性については表 3 に示す：

吸収

ウパダシチニブの徐放錠を経口投与後に，ウパダシチニブは平均 Tmax が 2～4 時間で吸収される。

高脂肪食/高カロリー食摂取時のウパダシチニブ投与は，同剤の曝露量に臨床的に重要な影響は及ぼさなかった（AUCinf が 29%，Cmax が 39%増加）。臨床試験では，食事摂取とは関係なくウパダシチニブの投与が行われた [用法・用量(2.1 項)参照]。

分布

ウパダシチニブの血漿タンパク結合率は 52%である。ウパダシチニブは血漿と血液細胞成分を血液/血漿濃度比 1.0 で同様に分配する。

代謝

ウパダシチニブは主に CYP3A4 を介して代謝される（若干 CYP2D6 による代謝を受ける可能性あり）。ウパダシチニブの薬理活性は親分子に起因する。放射性同位体で標識されたウパダシチニブを用いたヒト試験において，同剤の未変化体は血漿中の総放射能の 79%を占めたが、検出された主な代謝物（一酸素原子添加反応[monooxidatio]に続いてグルクロン酸化による生成物）が血漿中の総放射能の 13%を占めた。ウパダシチニブの活性代謝物は同定されていない。

排泄

[14C] ウパダシチニブ速放性溶液の単回投与後に，ウパダシチニブは未変化体親化合物として主に尿中（24%）及び糞便中（38%）に排泄された。ウパダシチニブの約 34%は代謝物として排泄された。

ウパダシチニブの平均消失半減期は 8～14 時間であった。

特殊集団

体重，性別，人種及び年齢

体重，性別，人種，民族及び年齢は，ウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった*[特別な患者集団への投与（8.5 項）参照]*。

腎機能障害

腎機能障害はウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。ウパダシチニブの AUC_{inf} は，腎機能が正常な被験者と比較して，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者で，それぞれ 18%，33%及び 44%高値であった。ウパダシチニブの C_{max} は，腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者で同様であった。

肝機能障害患者

軽度（チャイルド・ピュー分類 A）及び中等度（チャイルド・ピュー分類 B）の肝機能障害はウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。ウパダシチニブの AUCinf は，肝機能が正常な被験者と比較して，軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者で，それぞれ 28%及び 24%高値であった。ウパダシチニブの C_{max} は，軽度の肝機能障害を有する被験者では変化はなく，中等度の肝機能障害を有する被験者では，肝機能が正常な被験者と比較して 43%高値であった。重度の肝機能障害（チャイルド・ピュー分類 C）を有する被験者を対象としたウパダシチニブの試験は行われなかった。

薬物相互作用試験

ウパダシチニブは *in vitro* で CYP3A4 によって代謝され，わずかに CYP2D6 も寄与する。併用薬がウパダシチニブの血漿曝露に及ぼす影響については 3 に示す*[薬物相互作用（7 項）参照]*。

表 3.　　併用薬の存在下におけるウパダシチニブの薬物動態の変動

併用薬	併用薬のレジメン	比率（90% CI）[a]	
		C_{max}	AUC

メトトレキサート	10～25 mg/週	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93-1.06)
強力な CYP3A 阻害剤：ケトコナゾール	400 mg, 1 日 1 回×6 日間	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
強力な CYP3A 誘導剤：リファンピン	600 mg, 1 日 1 回×9 日間	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
OATP1B 阻害剤：リファンピン	600 mg，単回投与	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)

CI：信頼区間
a C_{max} 及び AUC の比率はウパダシチニブと薬剤との併用療法とウパダシチニブ単剤療法とを比較したものである。
b ウパダシチニブは速放性製剤として投与された。

In vitro 評価及び母集団薬物動態解析に基づくと，pH 調整剤（制酸薬又はプロトンポンプ阻害薬など）はウパダシチニブの血漿曝露に影響を及ぼさない。（母集団薬物動態解析に基づくと）CYP2D6 代謝表現型はウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさない。これは CYP2D6 の阻害剤はウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示唆している。

ウパダシチニブが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性

In vitro 試験において，ウパダシチニブは，臨床的に重要な用量ではシトクロム P450 (CYP) 酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19， CYP2D6 及び CYP3A4）の活性を阻害も誘導もしないことが示唆されている。In vitro 試験では，ウパダシチニブは，臨床的に重要な用量ではトランスポーターである P-gp，BCRP，OATP1B1， OATP1B3，OCT1，OCT2， OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2K を阻害しないことが示唆されれている。

臨床研究において，ウパダシチニブは，併用薬の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆されている。ウパダシチニブが他の薬剤に及ぼす影響を評価した臨床研究の要約を表 4 に示す。

表 4　ウパダシチニブの存在下における併用薬又は CYP 活性の in vivo マーカーの薬物動態の変動

併用薬又は CYP 活性のマーカー	ウパダシチニブの反復投与レジメン	比率（90% CI）[a]	
		C_{max}	AUC

メトトレキサート	6～24 mg BIDb	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
CYP1A2 の基質薬（sensitive substrate）（カフェイン）	30mgQD[c]	1.13 (1.05-1.22)	1.22 (1.15-1.29)
CYP3A の基質薬（sensitive substrate）（ミダゾラム）	30mgQD[c]	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
CYP2D6 の基質薬（sensitive substrate）（デキストロメトルフ	30mgQD[c]	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
CYP2C9 の基質薬（sensitive substrate）（S-ワルファリン）	30mgQD[c]	1.07 (1.02-1.11)	1.11 (1.07-1.15)
CYP2C19 (sensitive marker)5-OH オメプラゾール/オメプラゾー	30mgQD[c]	--	1.09 (1.00-1.19)
CYP2B6 基質薬：ブプロピオン	30mgQD[c]	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
ロスバスタチン	30mgQD[c]	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
アトルバスタチン	30mgQD[c]	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
エチニルエストラジオール	30mgQD[c]	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
レボノルゲストレル	30mgQD[c]	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)

CYP：シトクロム P450、CI：信頼区間、BID：1 日 2 回、QD：1 日 1 回
a Cmax 及び AUC の比率はウパダシチニブと薬剤との併用療法と薬剤単剤療法とを比較したものである。
b 速放性製剤
c 徐放性製剤

13 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害

<u>がん原性</u>

Sprague-Dawley（SD）ラット及び Tg.rasH2 マウスを用いて，ウパダシチニブのがん原性の可能性の評価が行われた。ウパダシチニブそれぞれ最大 15 又は 20 mg/kg/日を最長 101 週間にわたり経口投与した雄又は雌ラットにおいて，発がん性の徴候は認められなかった（AUC 換算で，雄及び雌それぞれ MRHD の約 4 倍及び 10 倍）。ウパダシチニブ最大 20 mg/kg/日を 26 週間にわた

り Tg.rasH2 マウスの雄又は雌に経口投与したところ，Tg.rasH2 マウスに発がん性の徴候は認められなかった。

変異原性

ウパダシチニブは以下の遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。細菌を用いた in vitro 変異原性試験（エームズ試験），ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験及びラット骨髄を用いた in vivo 小核試験。

生殖能障害

最大 50 mg/kg/日を経口投与した雄ラットと 75 mg/kg/日を経口投与した雌ラットでは（AUC に基づくと雄ラットでは MRHD の約 42 倍，雌ラットでは約 84 倍），ウパダシチニブは生殖能に影響を及ぼさなかった。しかし，着床後消失の増加（吸収増加）及び平均生存胚数の減少が用量依存性に認められた結果に基づくと， 25 及び 75 mg/kg/日の経口投与は妊娠の継続に有害な影響を及ぼした。ウパダシチニブ 5 mg/kg/日を経口投与し、同用量（AUC に基づくと MRHD の約 2 倍）のウパダシチニブを投与した雄ラットと交配させた雌ラットでは，生存胚数は影響を受けなかった。

14 臨床成績

本剤 1 日 1 回 15 mg の有効性及び安全性は，中等症から重症の活動性関節リウマチを有し，ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準(2010 年)を満たす患者を対象とする 5 つの第 3 相無作為化，二重盲検，多施設共同試験において検討された。参加資格があるのは 18 歳を超える患者であった。患者にはベースライン時に，6 箇所以上の圧痛関節及び 6 箇所以上の腫脹関節を有し，hsCRP 上昇に基づく全身性炎症の徴候があることが求められた。他の用量を検討したが、本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

RA-I 試験（NCT02706873）は，メトトレキサート（MTX）未治療の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 947 例を対象とした 24 週間の単剤療法試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与する単剤療法，あるいは MTX を 1 日 1 回投与する単剤療法が行われた。Week 26 にウパダシチニブに効果不十分な患者には，MTX の追加併用によるレスキュー療法を行うことができ，MTX 単剤療法が行われていた患者には盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与を追加してレスキュー療法を行うことができた。主要評価項目は Week 12 に ACR50 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は，Week 12 の疾患活動性スコア (DAS28-CRP) ≦3.2, Week 24 の DAS28-CRP＜2.6, Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量及び Week 24 時点のベースラインからの van der Heijde-modified total Sharp スコア (mTSS) の変化量であった。

RA-II 試験（NCT02706951）は， MTX に効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 648 例を対象とした 14 週間の単剤療法試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与する単剤療法，あるいは MTX の固定用量を投与する単剤療法を継続した。ベースライン時に事前に規定されていた割付に基づき， MTX 群に無作為割付けされた患者を，Week 14 に盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与する単剤療法群に移行した。主要評価項目は Week 14 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は，DAS28-CRP≦3.2, DAS28-CRP＜2.6 及び Week 14 のベースラインからの HAQ-DI 変化量であった。

RA-III 試験（NCT02675426）は，従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARDs）に効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 661 例を対象とした 12 週間の試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与，又は基礎療法としての DMARDs にプラセボの追加投与が行われた。ベースライン時に事前に規定されていた割付に基づき，プラセボ群に無作為割付けされた患者を，Week 12 に盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与群に移行した。主要評価項目は Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は, DAS28-CRP≦3.2, DAS28-CRP＜2.6 及び Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量であった。

RA-IV 試験（NCT02629159）は，MTX に効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 1629 例を対象とした 48 週間の試験である。本剤 15 mg の 1 日 1 回投与，実対照薬投与又は基礎療法としての MTX にプラセボの追加投与が行われた。Week 14 から，本剤 15 mg に効果不十分な患者には，盲検下で実対照薬によるレスキュー療法を行うことができ，実薬対照又はプラセボに効果不十分な患者には，盲検下で本剤 15 mg によるレスキュー療法を行うことができた。プラセボ群に無作為割付けされた全例を，Week 26 に盲検下で本剤 15 mg の 1 日 1 回投与に切り替えた。主要評価項目はプラセボ群に比較し Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は, DAS28-CRP≦3.2, DAS28-CRP＜2.6, Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量及び Week 26 のベースラインからの mTSS の変化量であった。

RA-V 試験（NCT02706847）は，生物学的 DMARDs に効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 499 例を対象とした 12 週間の試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与，又は基礎療法としての cDMARDs にプラセボの追加投与が行われた。ベースライン時に事前に規定されていた割付に基づき，プラセボ群に無作為割付けされた患者を，Week 12 に盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与群に移行した。主要評価項目は Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は，DAS28-CRP≦3.2 及び Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量であった。

<u>臨床効果</u>

全ての試験において ACR20，ACR50，ACR70 及び DAS28（CRP）＜ 2.6 を達成した本剤投与患者の割合を表 5 に示す。

本剤 15 mg の単剤療法又は cDMARDs との併用療法が行われた患者は，主要有効性評価項目の評価時点において MTX 単剤療法群又はプラセボ群に比べ，ACR 反応率が高かった（表 5）。

RA-IV 試験では，来院日別の ACR20 を達成した患者の割合を図 1 に示す。

RA-III 試験及び RA-V 試験では，本剤 15 mg 群はプラセボ群に比べ，ACR20 反応率が Week 1 で高かった。本剤 15 mg の単剤療法又は cDMARDs との併用療法は，MTX 群又はプラセボ群と比較して，主要有効性評価項目の評価時点において ACR の構成要素が改善した（表 6）。

表 5：臨床効果

	RA-I 試験 MTX 未治療		RA-II 試験 MTX-IR		RA-III 試験 cDMARD-IR		RA-IV 試験 MTX-IR		RA-V 試験 bDMARD-IR	
	単剤療法		単剤療法		基礎療法として cDMARD		基礎療法として MTX		基礎療法として bDMARD	
	MTX 群	本剤 15 mg 群 % △（95% CI）	MTX 群	本剤 15 mg 群 % △（95% CI）	PBO 群	本剤 15 mg 群 % △（95% CI）	PBO 群	本剤 15 mg 群 % △（95%CI）	PBO 群	本剤 15 mg 群 % △（95% CI）
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
Week										
ACR20										
12[a]/14[b]	54	76 26(14,29)	41	68 26(17,36)	36	64 28(19,37)	36	71 34(29,39)	28	65 36(26,46)
24[c]/26[d]	59	79 20(13,27)					36	67 32(27,37)		
ACR50										
12[a]/14[b]	28	52 24(16,31)	15	42 27(18,35)	15	38 23(15,31)	15	45 30(26,35)	12	34 22(14,31)
24[c]/26[d]	33	60 27(19,34)					21	54 33(28,38)		
ACR70										
12[a]/14[b]	14	32 18(12,25)	3	23 20(14,26)	6	21 15(9,21)	5	25 20(16,24)	7	12 5(-1,11)
24[c]/26[d]	18	44 26(19,33)					10	35 25(21,29)		
DAS28-CRP <2.6										
12[a]/14[b]	14	36 22(15,28)	8	28 20(13,27)	10	31 21(14,28)	6	29 23(19,27)	9	29 19(11,27)
24[c]/26[d]	18	48 30(23,37)					9	41 32(27,36)		

略語：ACR20（又は 50 又は 70）=米国リウマチ学会基準の≧20%（又は≧50%又は≧70%）改善，bDMARD = 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，CRP－C-反応性蛋白，DAS28－28 関節疾患活動性スコア，cDMARDs –従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ， IR =効果不十分例

無作為割付された治療を中止した患者、又は無作為割付された治療をクロスオーバーされた患者，あるいは評価週のデータが欠測している患者は，解析ではノンレスポンダーとして補完された。

a RA-I， RA-III， RA-IV， RA-V 試験

参照 ID：4478363

b RA-II 試験
c RA-I 試験
d RA-IV 試験

表 6：主要有効性評価項目の評価時点における ACR の構成要素 a

	RA-I 試験 MTX 未治療		RA-II[b] 試験 MTX-IR		RA-III 試験 cDMARD-IR		RA-IV 試験 MTX-IR		RA-V 試験 bDMARD-IR	
	単剤療法		単剤療法		基礎療法として cDMARD		基礎療法として MTX		基礎療法として bDMARD	
	MTX 群	本剤 15 mg 群	MTX 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群）	PBO 群	本剤 15 mg 群
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
圧痛関節数（0-68）										
ベースライン	26(16)	25(14)	25(16)	24(15)	25(15)	25(14)	26(14)	26(15)	28(15)	28(16)
Week12/14	13(15)	9(12)	15(16)	10(13)	16(17)	12(14)	16(15)	10(13)	18(17)	11(14)
腫脹関節数（0-66）										
ベースライン	17(11)	17(10)	17(12)	16(11)	15(9)	16(10)	16(9)	17(10)	16(10)	17(11)
Week12/14	6(8)	5(7)	9(11)	6(9)	9(10)	7(10)	9(9)	5(7)	9(10)	6(8)
疼痛[c]										
ベースライン	66(21)	68(21)	63(21)	62(23)	62(21)	64(19)	65(21)	66(21)	69(21)	68(20)
Week12/14	41(25)	31(25)	49(25)	36(27)	51(26)	33(24)	49(25)	33(24)	55(28)	41(28)
患者による全般評価[c]										
ベースライン	66(21)	67(22)	60(22)	62(22)	60(20)	63(22)	64(21)	64(22)	66(23)	67(20)
Week12/14	42(25)	31(24)	48(26)	37(27)	50(26)	32(24)	48(24)	33(24)	54(28)	40(26)
機能障害指数（HAQ-DI）[d]										
ベースライン	1.60(0.67)	1.60(0.67)	1.47(0.66)	1.47(0.66)	1.42(0.63)	1.48(0.61)	1.61(0.61)	1.63(0.64)	1.56(0.60)	1.67(0.64)
Week12/14	1.08(0.72)	0.76(0.69)	1.19(0.69)	0.86(0.67)	1.13(0.70)	0.85(0.66)	1.28(0.67)	0.98(0.68)	1.33(0.66)	1.24(0.77)
医師による全般評価[c]										
ベースライン	69(16)	67(17)	62(17)	66(18)	64(18)	64(16)	66(18)	66(17)	67(17)	69(17)
Week12/1	32(22)	22(19)	37(24)	26(21)	41(24)	26(21)	41(25)	27(21)	39(25)	29(22)
CRP（mg/L）										
ベースライン	21.2(22.1)	23.0(27.4)	14.5(17.3)	14.0(16.5)	12.6(14.0)	16.6(19.2)	18.0(21.5)	17.9(22.5)	16.3(21.1)	16.3(18.6)
Week12/14	10.9(14.9)	4.2(8.8)	12.8(21.4)	3.7(7.8)	13.1(15.5)	4.6(9.6)	16.2(19.8)	5.5(10.9)	13.9(17.3)	5.0(14.0)

略語：ACR＝ 米国リウマチ学会, bDMARD＝ 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬, CRP＝C-反応性蛋白， cDMARDs

参照 ID：4478363

=従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬，HAQ-DI = 健康評価質問票を用いた機能障害指数，IR =効果不十分例，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ

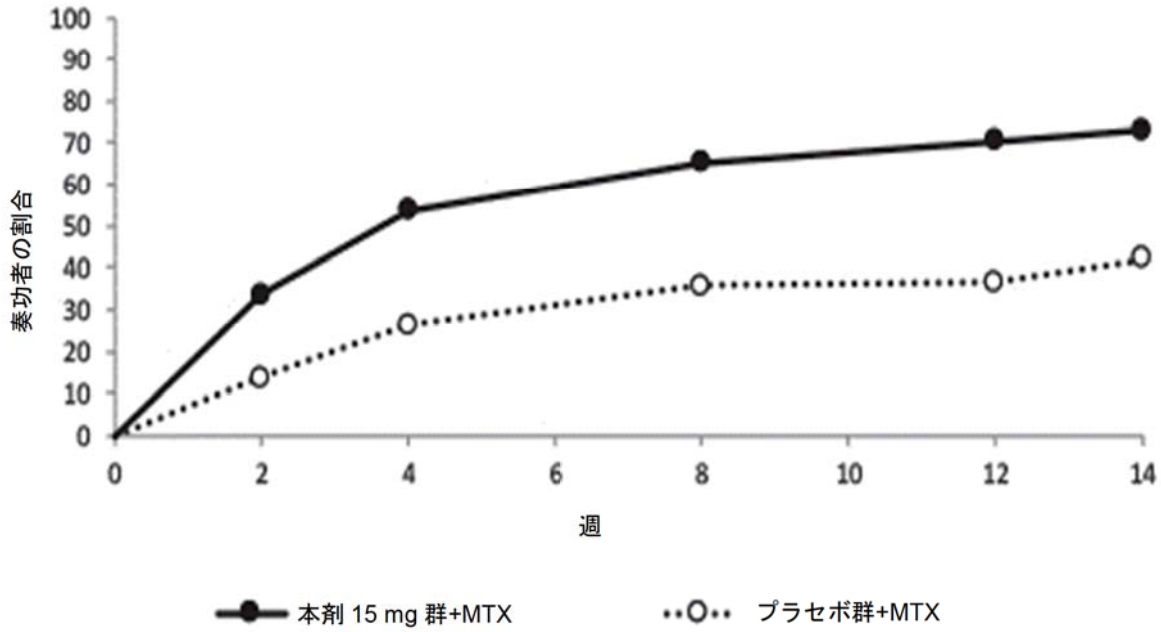
a 示されているデータは平均値（標準偏差）。

b 主要有効性評価項目の評価時点は Week 14 である。

c 視覚的アナログ尺度：0 = 最も良い，100 = 最も悪い。

d 健康評価質問票を用いた機能障害指数：0=最も良い，3=最も悪い，20 項目の質問，8 つのカテゴリー：衣類の着脱と身支度，起立，食事，歩行，衛生，届く範囲，握力及び家事や雑用。

図 1. RA- IV 試験で ACR20 を達成した患者の場合



略語：ACR20 = 米国リウマチ学会基準の≧20%改善， MTX = メトトレキサート

無作為割付された治療を中止した患者又は ACR20 の結果が欠測している患者，あるいは追跡不能もしくは試験から脱落した患者は，ノンレスポンダーとして補完された。

RA-I 試験及び RA-IV 試験では，本剤 15 mg の単剤療法又は cDMARDs との併用療法は，MTX 群又はプラセボ群と比較して，主要有効性評価項目の評価時点において DAS28-CRP < 2.6 を達成した患者の割合が高かった（表 7）。

表 7：主要有効性評価項目の評価時点において，活動性が残存している関節数と DAS28-CRP＜2.6 を達成した患者の割合

	RA-I 試験 MTX 未治療	
	単剤療法	
DAS28-CRP＜2.6	MTX 群（N=314）	本剤 15 mg 群（N＝317）
Week12 のレスポンダーの割合（n）	14%(43)	36%（113）
レスポンダーの中で、活動性関節数が 0 の割合（n）	51%(22)	45%(51)
レスポンダーの中で、活動性関節数が 1 の割合（n）	35%(15)	23%(26)
レスポンダーの中で、活動性関節数が 2 の割合（n）	9%(4)	17%(19)
レスポンダーの中で、活動性関節数が 3 以上の割合（n）	5%(2)	15%(17)
	RA-IV 試験 MTX-IR	
	基礎療法として MTX	
DAS28-CRP＜2.6	PBO 群（N=651）	本剤 15 mg 群（N＝651）
Week12 のレスポンダーの割合（n）	6%（40）	29%（187）
レスポンダーの中で、活動性関節数が 0 の割合（n）	60%（24）	48%（89）
レスポンダーの中で、活動性関節数が 1 の割合（n）	20%（8）	23%（43）
レスポンダーの中で、活動性関節数が 2 の割合（n）	15%（6）	13%（25）
レスポンダーの中で、活動性関節数が 3 以上の割合（n）	5%（2）	16%（30）
略語：CRP＝CRP＝C-反応性蛋白，DAS28＝ 28 関節疾患活動性スコア，MTX＝ メトトレキサート，PBO＝ プラセボ， IR =効果不十分例		

X 線画像上の反応

関節の構造的損傷の進展防止効果は，RA-IV 試験では Week 26，RA-I 試験では Week 24 において，modified Total Sharp スコア（mTSS）及びその構成要素である骨びらんスコアならびに関節裂隙狭小化スコアを用いて検討された。X 線画像上の進展（ベースラインからの mTSS 変化量≦0）を認めない患者の割合も評価された。

本剤 15 mg による治療は，RA-IV 試験では Week 26 に cDMARDs と併用したプラセボ群と比較して，関節の構造的損傷の進展を有意に防止した（表 8）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析結果も全体の結果と一致した。

プラセボ+MTX 群では，Week 26 に患者の 76%が X 線画像上の進展を認めなかったのに比較し、本剤 15 mg 群では 83%に X 線画像上の進展を認めた。

本剤 15 mg 単剤療法は RA-I 試験では，Week 24 に MTX 単剤療法と比較して，関節の構造的損傷の進展を有意に防止した（表 8）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析結果も全体の結果と一致した。

MTX 単剤療法群では, Week 24 に患者の 78%が X 線画像上の進展を認めなかったのに比較し、本剤 15 mg 単剤療法群では 87%に X 線画像上の進展を認めた。

表 8：X 線画像上の変化

	RA-IV 試験 MTX-IR		
	基礎療法として MTX		
mTSS	PBO 群（N=651） 平均値（SD）	本剤 15 mg 群（N＝651）平均値（SD）	Week 26 の PBO 群に比較した差の推定量 (95% CI)[1]
ベースライン	35.9(52)	34.0(50)	
Week 26[2]	0.78(0.1)	0.15(0.1)	-0.63(-0.92,-0.34)
	RA-I 試験 MTX 未治療		
	単剤療法		
	MTX 群（N=309） 平均値（SD）	本剤 15 mg 群（N=309） 平均値（SD）	Week 24 の MTX 群に比較した差の推定量 (95% CI)[3]
ベースライン	13.3(31)	18.1(38)	
Week 24[4]	0.67(2.8)	0.14(1.4)	-0.53(-0.85,-0.20)

略語：mTSS＝modified Total Sharp スコア， MTX＝ メトトレキサート，PBO＝ プラセボ， SD＝標準偏差, IR =効果不十分例, bDMARD＝ 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬, LS＝ 最小二乗， CI＝ 信頼区間

[1] ランダム係数モデルに基づく LS 平均及び 95%CI は時間，治療群，前治療における bDMARDs の使用及び治療群と時間の相互作用を調整した後で mTSS に適合し，ランダム傾きとランダム切片を持つ。

[2] Week 26 までの構造的損傷の進展の推定線形率及び標準偏差を示す。

[3] 線形回帰モデルに基づく LS 平均及び 95%CI は治療群，ベースライン時の mTSS 及び地理的地域を調整した後でベースラインからの mTSS 変化量に適合する。

[4] ベースラインからの平均変化量と標準偏差を示す。

身体機能の反応

本剤 15 mg 単剤療法又は csDMARDs との併用療法は，Week 12/14 にわたる HAQ-DI による評価で，全ての対照薬と比較して身体機能を大きく改善した。

その他の健康関連評価項目

RA-V 試験を除いた全ての試験において，本剤 15 mg 群は cDMARD とプラセボ併用療法群又は MTX 単剤療法群と比較して，Week 12/14 に身体的構成要素サマリー（PCS）スコア，精神的構成要素サマリー（MCS）スコア及びショートフォーム健康調査（SF-36）の全 8 領域でベースラインから大きな改善を示した。

RA-I, RA-III 及び RA-IV 試験において，疲労は慢性疾患治療-疲労スコアの機能評価（FACIT-F）によって検討された。本剤 15 mg 治療群は cDMARD とプラセボ併用療法群又は MTX 単剤療法群と比較して，Week 12 に疲労の改善が認められた。

16 供給形態/保存及び取り扱い方法

16.1 供給形態

本剤 15 mg 経口徐放錠は，紫色又はまだらな紫色の両凸形の楕円であり，サイズは 14 x 8 mm，片面に「a15」の刻印がある。

各瓶に 30 錠含有；NDC: 0074-2306-30

16.2 貯法及び取り扱い

2°C～25°C（36°F～77°F）で保存すること。

湿気から保護するため，元のボトルのまま保存すること。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け情報を参照するよう患者に指導すること（患者向け医薬品ガイド）。

重篤な感染

本剤を投与すると感染を発症しやすくなる可能性があることを患者に説明すること。治療中に感染の徴候や症状が発現した場合は，直ちに担当の医療提供者に連絡を取るよう患者に指導すること*[警告及び使用上の注意（5.1 項）参照]*。

本剤の投与患者で帯状疱疹のリスクが増大し，一部の症例では重篤になる可能性があることを患者に指導すること*[警告及び使用上の注意（5.1 項）参照]*。

悪性腫瘍

本剤は特定のがんのリスクを増大させる可能性があることを患者に説明すること。どんな種類のがんでも発症したことがある場合は，担当の医療提供者に知らせるよう患者に指導すること*[警告及び使用上の注意（5.2 項）参照]*。

血栓症

本剤の臨床試験において，DVT 及び PE が報告されていることを患者に説明すること。

DVT や PE の徴候や症状が発現した場合は，担当の医療提供者に連絡を取るよう患者に指導すること[警告及び使用上の注意（5.3 項）参照]。

臨床検査値異常

本剤は特定の臨床検査に影響を及ぼす可能性があるため，本剤による治療前及び治療中に血液検査を実施する必要があることを患者に説明すること*[警告及び使用上の注意（5.5 項）参照]*。

妊婦
妊婦や妊娠可能な女性には，本剤を妊娠期間中に投与すると胎児に害を及ぼす可能性があることを説明すること。患者が本剤の投与中に妊娠したことがわかった場合，または疑われる場合は，担当の医療提供者に連絡を取るよう患者に指導すること[警告及び使用上の注意（5.7 項）及び特別な患者集団への投与（8.1 項）参照]。

妊娠可能な女性には，本剤による治療中及び本剤の最終投与後 4 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。患者が本剤の投与中に妊娠した場合は，胎児への潜在的リスクについて患者に説明すること*[特別な患者集団への投与（8.3 項）参照]*。

授乳婦
女性には，本剤による治療中は授乳しないよう指導すること*[特別な患者集団への投与（8.2 項）参照]*。

用法
本剤の錠剤を噛んだり，潰したり，割ったりしないよう患者に指導すること[用法及び用量（2.2 項）参照]。

製造元: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Ireland
出荷元，販売元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064
RINVOQ は AbbVie Biotechnology Ltd.の登録商標です。
©2019 AbbVie Inc.
03-B725 2019 年 8 月

患者向け医薬品ガイド
RINVOQ™（リンヴォック）
（ウパダシチニブ）
経口徐放錠

本剤について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？本剤は以下の重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

1　重篤な感染

本剤は免疫系に影響を及ぼす薬剤です。本剤は感染と闘う免疫力を低下させる可能性があります。本剤の服用中に，結核（TB）及び細菌，真菌又は全身に広がるウイルスによる感染などの重篤な感染を発症した例もあります。このような感染で死亡した例もあります。

- 担当の医療提供者は，本剤による治療を開始する前に TB の検査を実施する必要があります。
- 担当の医療提供者は，本剤による治療中は TB の徴候及び症状について，あなたを注意深く観察する必要があります。

いかなる感染でも発症している場合は，担当の医療提供者の了承を得ていない限り，本剤の服用を開始してはいけません。帯状疱疹を発症するリスクが高まることがあります。（帯状疱疹）本剤の服用を開始する前に，次の場合は担当の医療提供者に伝えてください：

- 感染の治療を受けている。
- 治らない又は再発を繰り返す感染がある。
- 糖尿病，慢性肺疾患，HIV を発症している又は免疫系が弱っている。
- TB を発症している又は TB 患者と密接な接触があった。
- 帯状疱疹を発症している。（帯状疱疹）
- B 型又は C 型肝炎を発症している。
- 何らかの真菌感染を発症する可能性が高まっている国の特定の地域（オハイオ川とミシシッピ川流域及び南西部など）に居住しているか居住したことがある，又は渡航したことがある。このような感染は，本剤を使用した場合に発現するか重症化することがあります。このような感染が一般的である地域に居住したことがあるかどうか不明な場合には，担当の医療提供者に相談してください。
- 感染を発症していると思う又は以下のような感染の症状がある：

- 発熱，発汗又は悪寒
- 息切れ
- 皮膚熱感，発赤又は疼痛，あるいは体の痛み
- 筋肉痛
- 疲労感
- 血痰
- 下痢又は胃痛
- 咳嗽
- 体重減少
- 排尿時の灼熱感又は通常よりも頻度が増した排尿

本剤の服用開始後に何らかの感染の症状が現れた場合は，直ちに担当の医療提供者に電話連絡をしてください。本剤は感染を発症しやすくする，又は発症している感染を悪化させることがあります。

2　がん

本剤は免疫系の働きを変化させることで，特定のがんのリスクを高めることがあります。

- 皮膚癌を含むリンパ腫などのがんが，本剤を服用している人に発現する可能性があります。これまでに，どんな種類のがんでも発症したことがある場合は，担当の医療提供者に伝えてください。

3. 血餅（血栓症）

本剤を服用している人の脚の静脈（深部静脈血栓：DVT）や肺の静脈（肺塞栓症：PE），又は動脈（動脈血栓症）に血餅が発現する可能性があります。これらの血餅は命にかかわることや死亡につながることがあります。

・これまでに脚や肺の静脈に血餅が発現したことがある場合は，担当の医療提供者に伝えてください。
・本剤の投与期間中に以下のような何らかの血餅の徴候や症状が現れた場合は，直ちに担当の医療提供者に電話連絡をしてください。
・むくみ　・説明できない突然の胸痛
・脚の痛み又は圧痛　・息切れ
4. 胃又は腸に穴があくこと（穿孔）
・これまでに憩室炎（大腸の一部の炎症）又は胃や腸に潰瘍を発症したことがある場合は，担当の医療提供者に伝えてください。本剤を服用している人は，胃や腸に穴があくことがあります。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs），コルチコステロイド又はメトトレキサートを服用している人で起こることが多いです。
・発熱や胃の付近に痛みがあり，痛みが消えない場合や排便習慣が変化した場合は，直ちに担当の医療提供者に電話連絡をしてください。
5. 特定の臨床検査結果の変化
担当の医療提供者は，あなたが本剤の服用を開始する前と服用中に，血液検査を行って以下について確認します：
・好中球数とリンパ球数が少ない。好中球とリンパ球は白血球の一種で，体が感染と闘うのを助けます。
・赤血球数が少ない。赤血球は酸素を運びます。赤血球が少ないと，貧血を起こす可能性があります。赤血球数が少ないと，脱力感や疲れを感じることがあります。
・コレステロール値が高い。担当の医療提供者は，あなたが本剤の服用を開始してから約 12 週間後に，またその後も必要に応じて血液検査を実施しコレステロール値を確認します。
・肝酵素の増加。肝酵素は肝臓が正常に機能しているか判断するのに役立ちます。肝酵素の増加は，担当の医師があなたの肝臓について追加検査を行う必要があることを示唆していることがあります。

好中球数，リンパ球数又は赤血球数が少な過ぎる，あるいは肝臓検査値が高過ぎる場合は，本剤を服用しないでください。担当の医療提供者は，これらの血液検査結果の変化により，必要に応じて本剤による治療をしばらくの間中止することがあります。
副作用の詳しい情報については 「本剤ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？」をご覧ください。

本剤はどんな薬ですか？

- 本剤はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬という処方箋医薬品です。本剤は，メトトレキサートが効かない、又は耐えられない，成人の中等症から重症の関節リウマチ患者の治療に使用されます。

本剤を18歳以下の小児に対して用いた場合の安全性及び有効性については明らかになっていません。

本剤の服用を開始する前に，以下の情報を含む健康状態について全てを担当の医療提供者に伝えてください：

- **「本剤について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」**を参照してください。
- 感染を発症している。
- 肝疾患を発症している。
- 赤血球数又は白血球数が少ない。
- 最近，予防接種（ワクチン接種）を受けた又は受ける予定である。本剤を服用する人は生ワクチンを接種しないでください。
- 妊娠している又は妊娠する予定がある。動物を用いた試験によると，本剤は胎児に害を及ぼす可

能性があります。本剤の服用を開始する前に，担当の医療提供者はあなたが妊娠しているかどうかを確認します。本剤の服用中及び本剤の最終投与後少なくとも 4 週間は，妊娠を避けるために有効な避妊法（避妊）を用いる必要があります。

- 授乳中又は授乳の予定がある。本剤は乳汁中に移行する可能性があります。あなたと担当の医療提供者は，本剤を服用するか授乳するかを決めなければなりません。両方を行わないでください。

本剤の最終投与後 6 日間は，授乳は行わないでください。

処方箋医薬品や大衆薬，ビタミン剤及びハーブサプリメントなど，**使用している全ての薬剤を担当の医療提供者に伝えてください。**本剤と他の薬剤は相互に作用し，副作用を引き起こすことがあります。
特に，以下を服用する場合は担当の医療提供者に伝えてください：

- 真菌感染に対する薬剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ポサコナゾール又はボリコナゾールなど）又はクラリスロマイシン（細菌感染に対する）。これらの薬剤は本剤の血中濃度を高める可能性があります。
- リファンピシン（細菌感染に対する）又はフェニトイン（神経疾患に対する）。これらの薬剤は本剤の効果を低下させる可能性があります。
- 免疫系に影響を及ぼす薬剤（アザチオプリン，シクロスポリン及びタクロリムスなど）。これらの薬剤は感染のリスクを高める可能性があります。

これらの薬剤を服用しているかどうかがはっきりしない場合は，担当の医療提供者又は薬剤師に聞いてください。
服用している薬剤を認識しておいてください。薬剤リストを保管し，新たな薬剤が処方される際には担当の医療提供者や薬剤師に見せてください。

本剤はどのように使用すべきですか？

- 本剤は必ず担当の医療提供者の指示に従って服用してください。
- 食事摂取の有無にかかわらず，本剤を 1 日 1 回服用してください。
- 本剤は毎日ほぼ同じ時間に水と一緒に丸ごと飲み込んでください。錠剤を割ったり，潰したり，噛んだりしないでください。

本剤ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？
本剤は次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

- **「本剤について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」**を参照してください。

本剤による頻度の高い副作用は以下の通りです。上気道感染症（風邪，副鼻腔炎），悪心，咳嗽及び発熱。
（これらは本剤によって起こり得る副作用の全てではありません）：
副作用について医学的な助言を得るには担当医師に電話連絡をしてください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

本剤はどのように保管したらよいですか？
湿気から保護するため，2°C～25°C（36°F～77°F）で元の容器のまま本剤を保存してください。
本剤を含め全ての医薬品を，お子さまの手の届かないところに保管してください。

本剤の安全かつ効果的な使用についての一般的情報
医薬品は患者向け医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方された目的とは異なる症状のために本剤を使用しないでください。
たとえ症状が同じであっても，本剤を他人に譲渡しないで下さい。譲った人に害を及ぼす可能性があります。
医薬従事者用に作成された本剤についての情報を，担当の医療提供者や薬剤師に求めることができま

す。
本剤の成分は何ですか？ **有効成分**：ウパダシチニブ **添加物**：結晶セルロース，ヒプロメロース，マンニトール，酒石酸，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール，ポリエチレングリコール，タルク，二酸化チタン，黒酸化鉄及び三二酸化鉄
製造元：AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Ireland 販売元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064 RINVOQ は AbbVie Biotechnology Ltd.の登録商標です。 ©2019 AbbVie Inc. 詳細情報については，1-800-2-RINVOQ（1-800-274-6867）に電話するか www. RINVOQ.com.を閲覧してください。

この患者向け医薬品ガイドは米国食品医薬品局の承認を得ています。

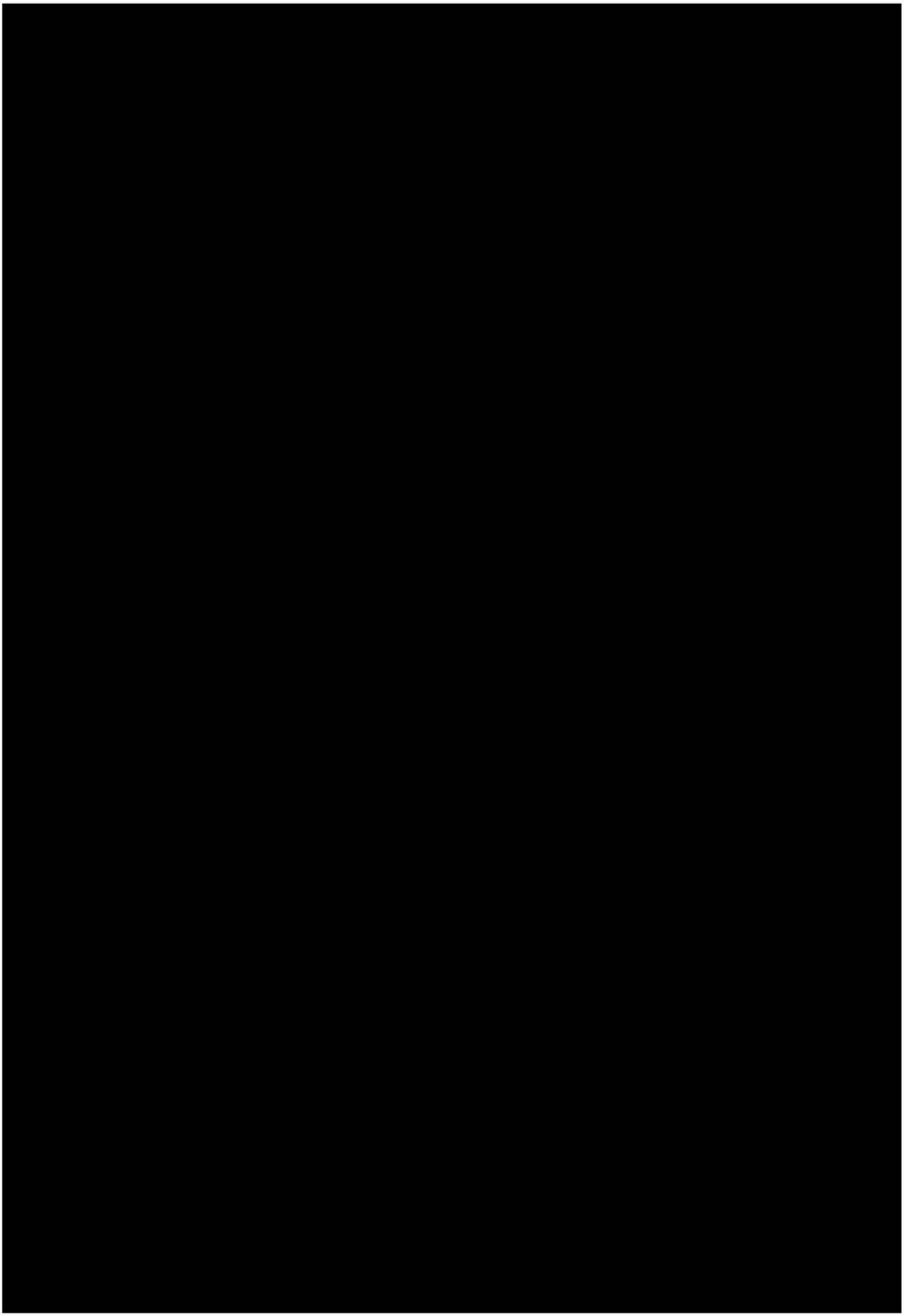
発行：2019 年 8 月

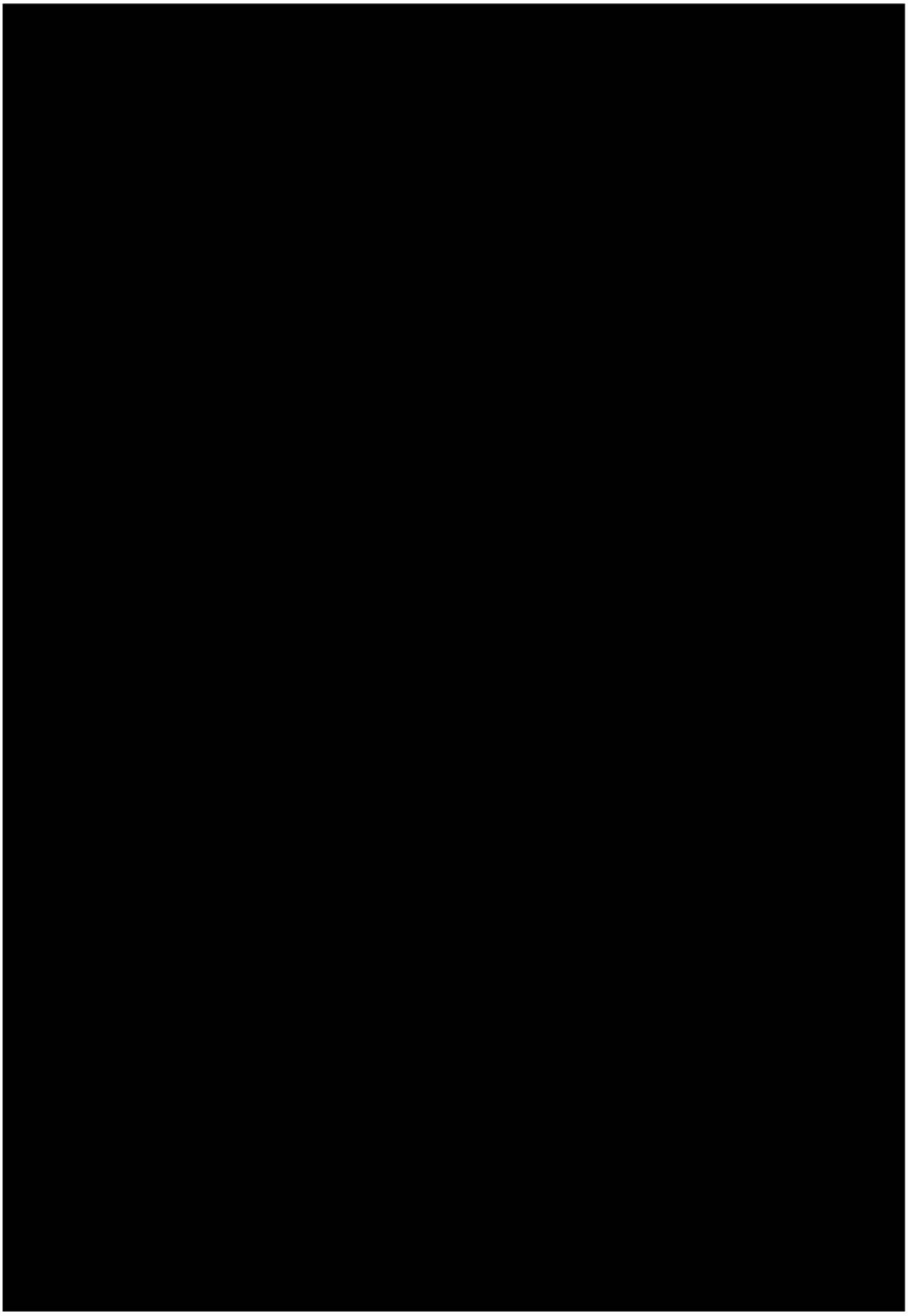
03-B725

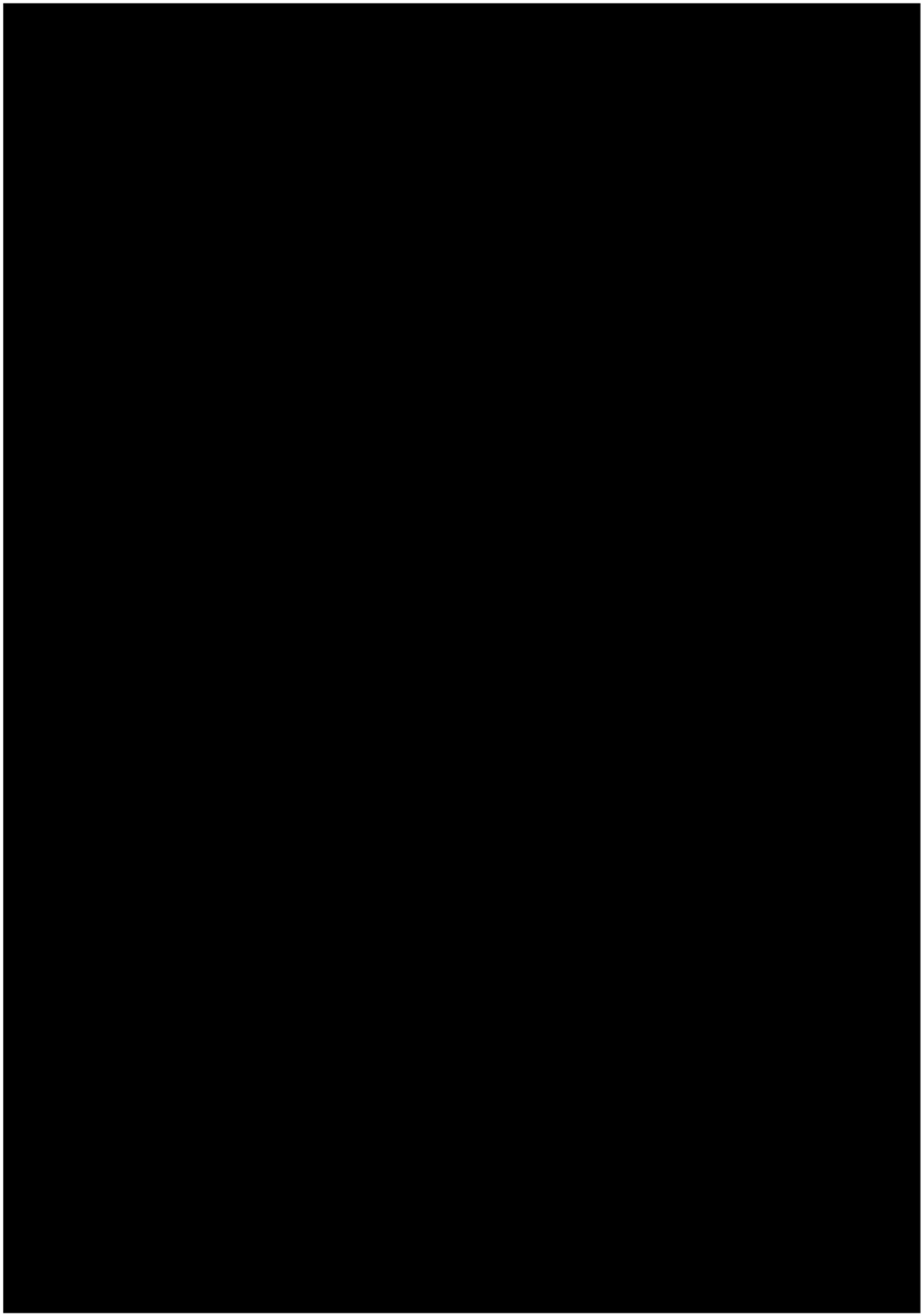
1.6.2.2 欧州における添付文書

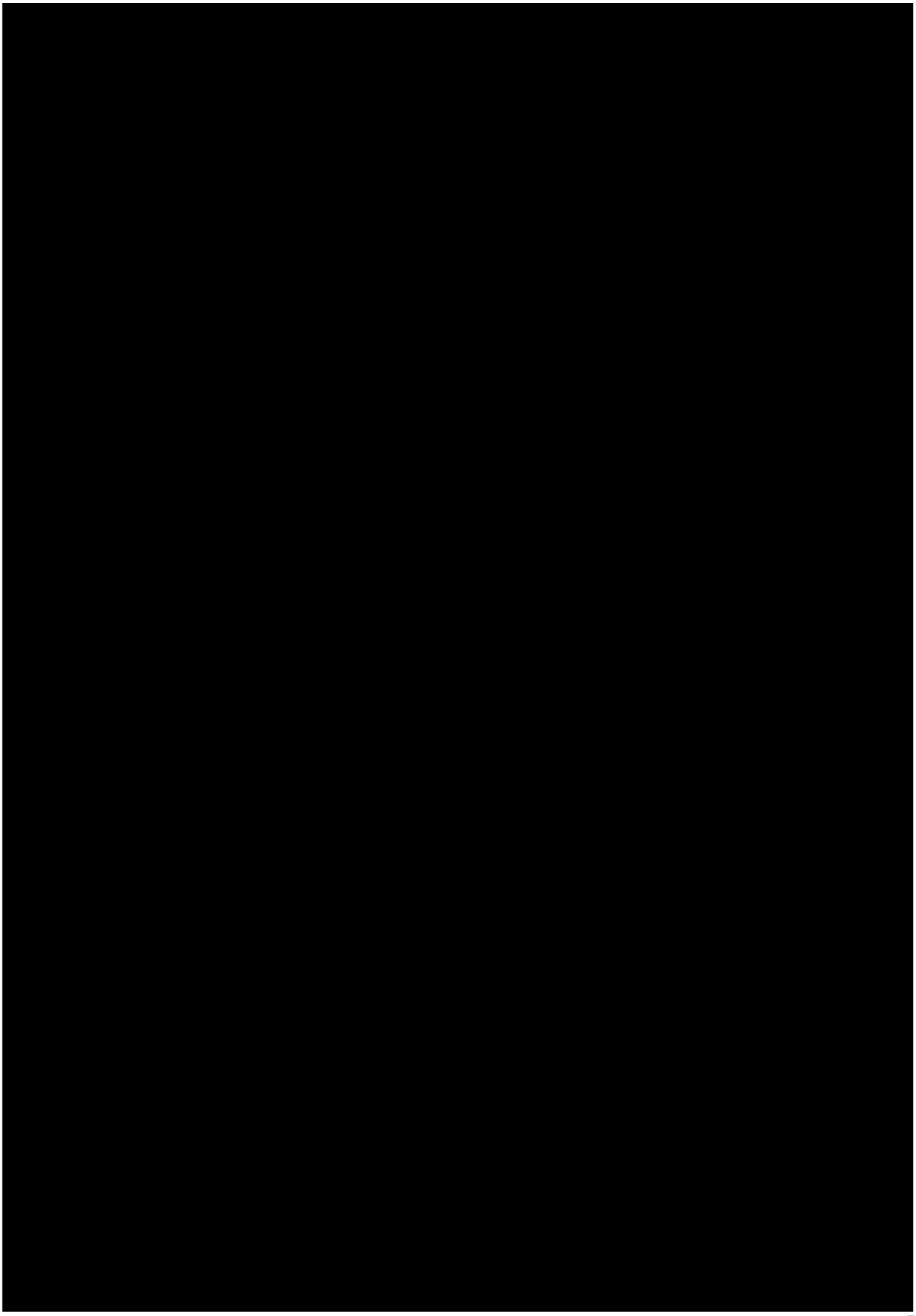
ANNEX I

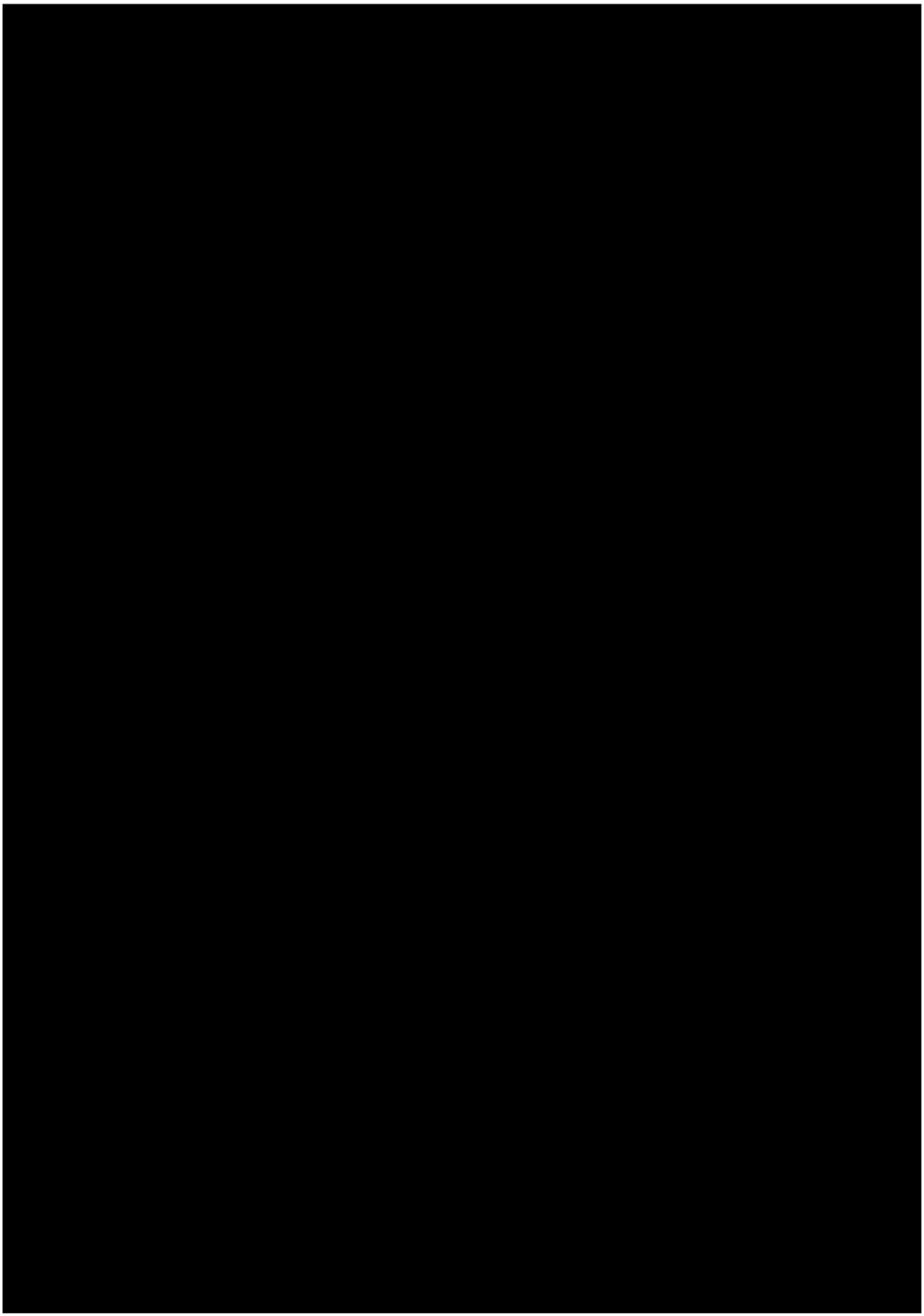
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

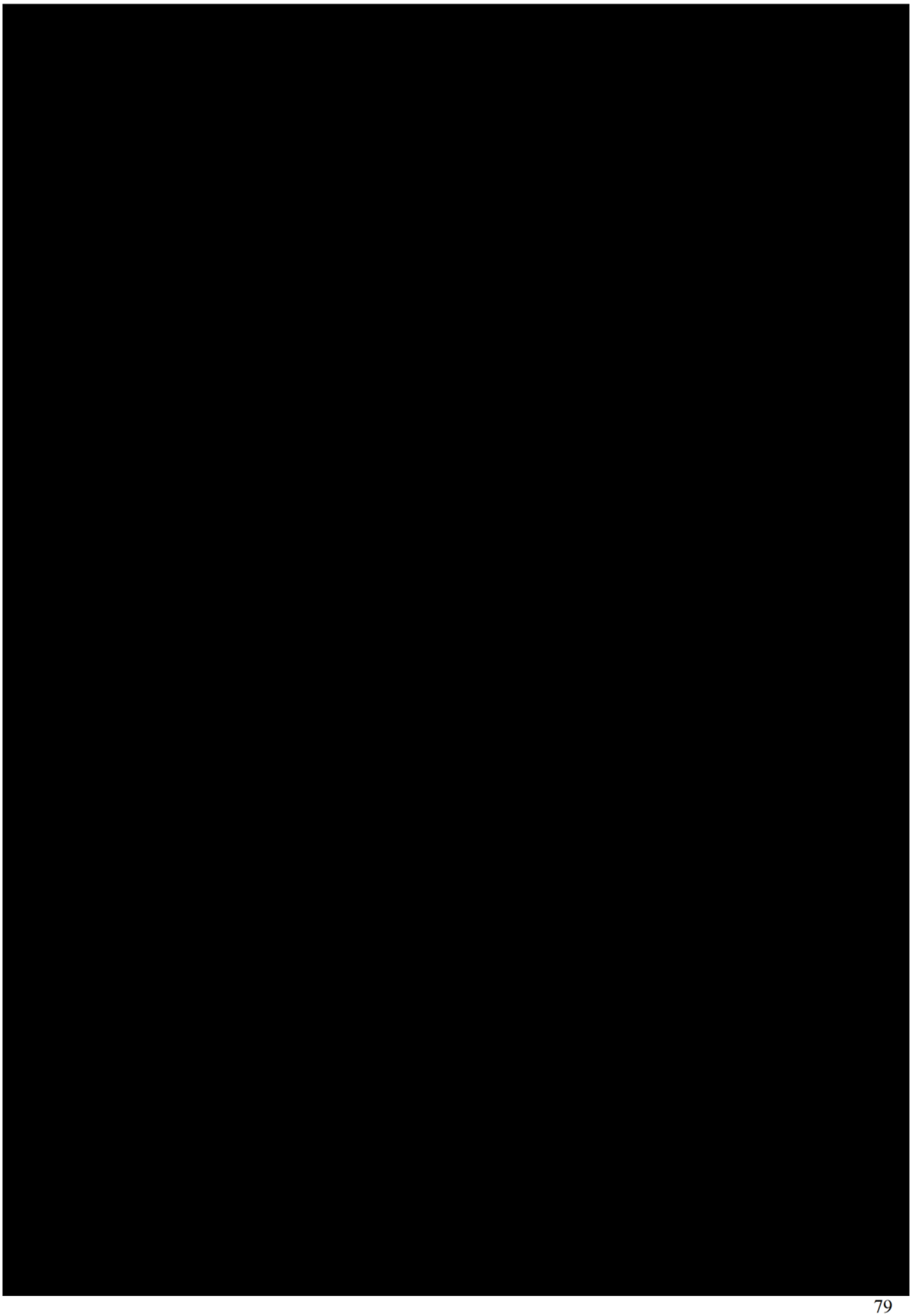


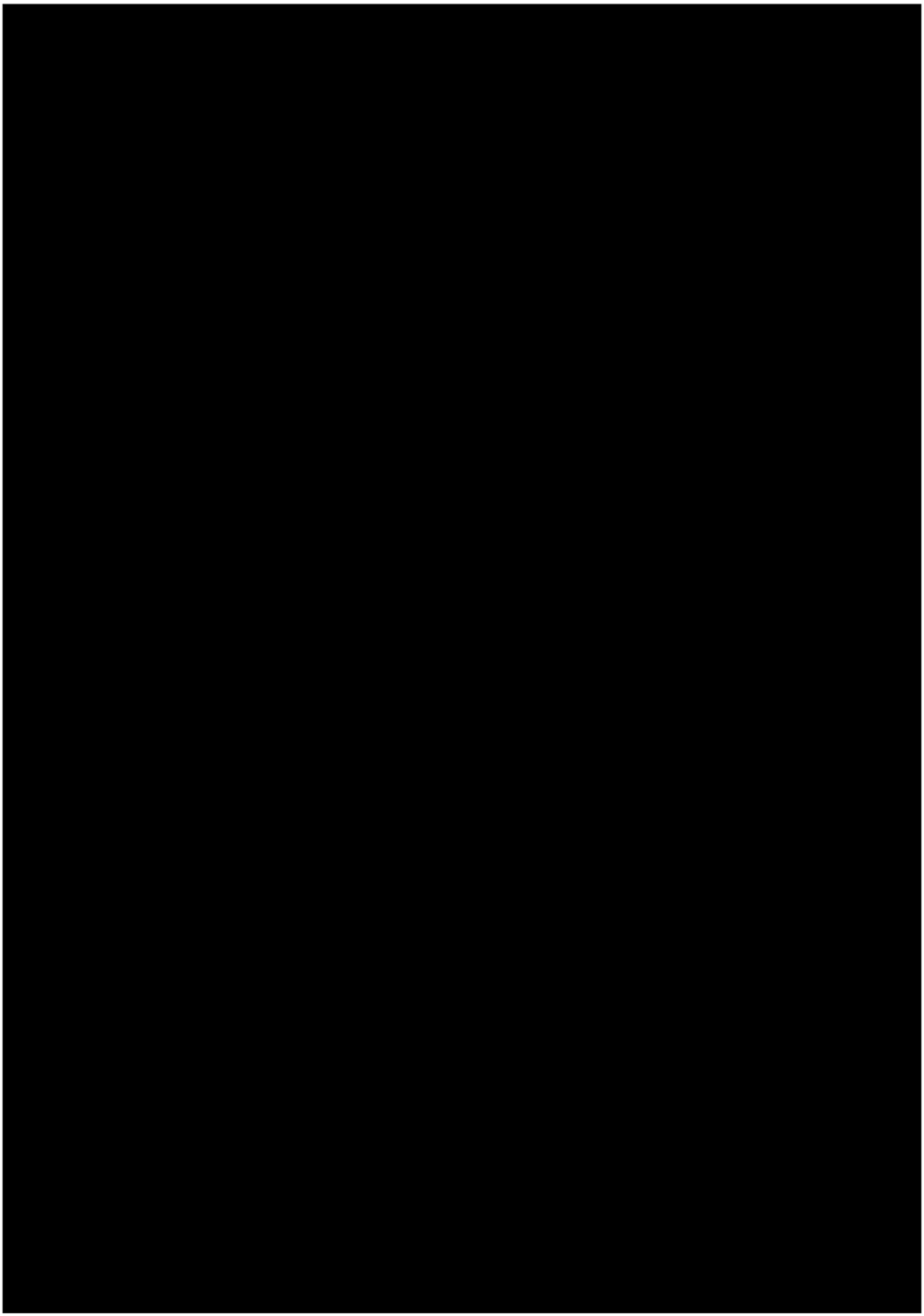


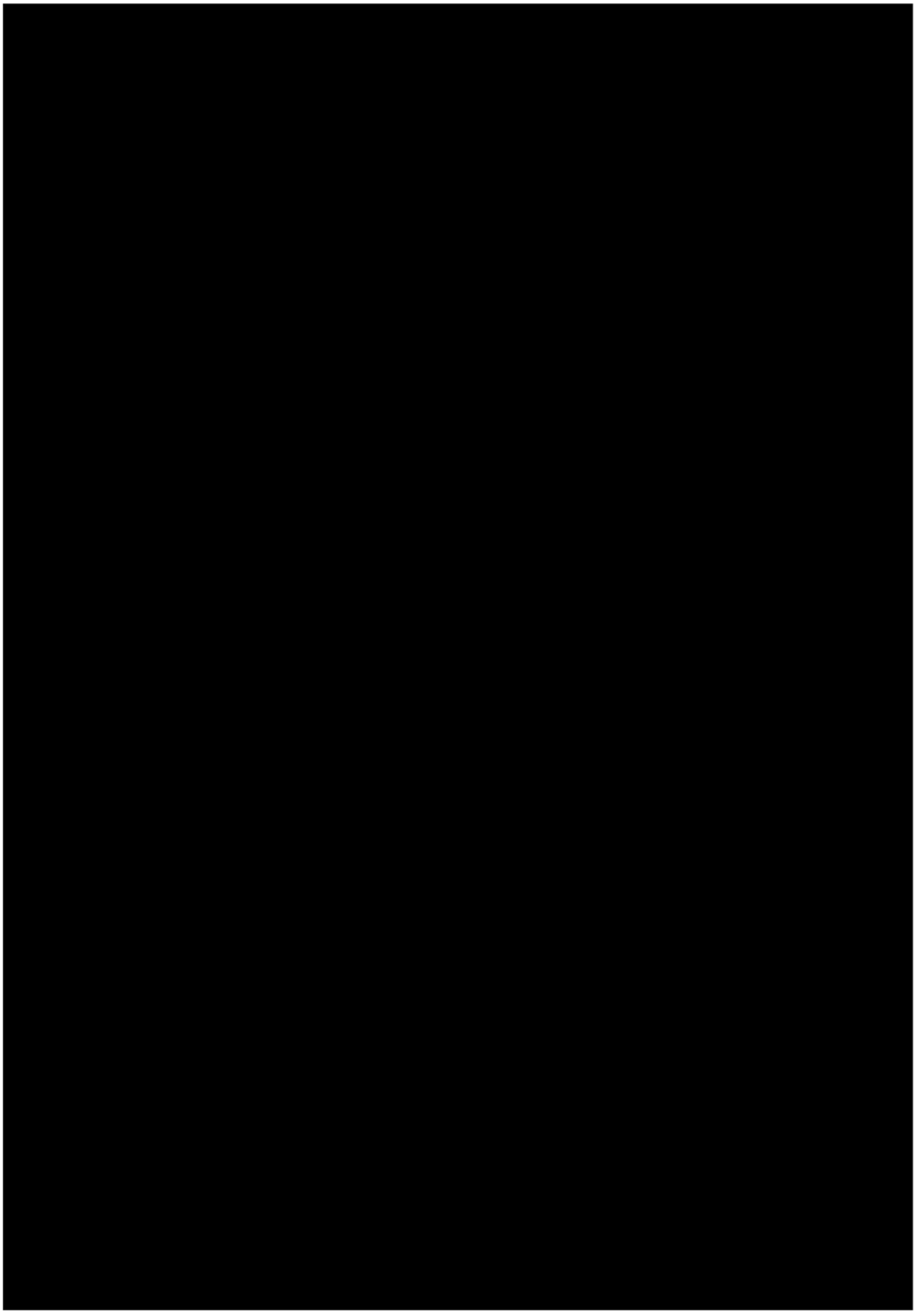


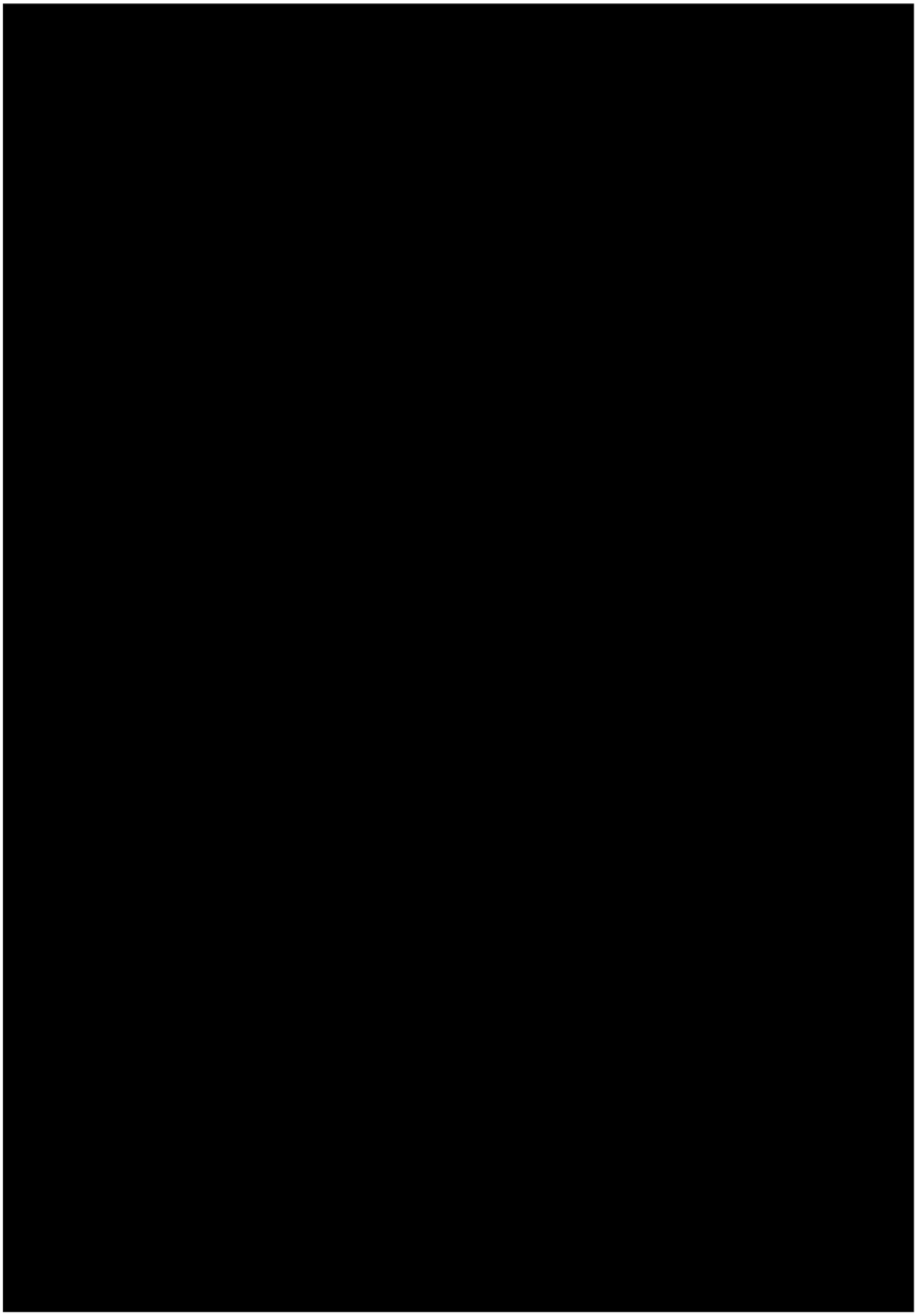


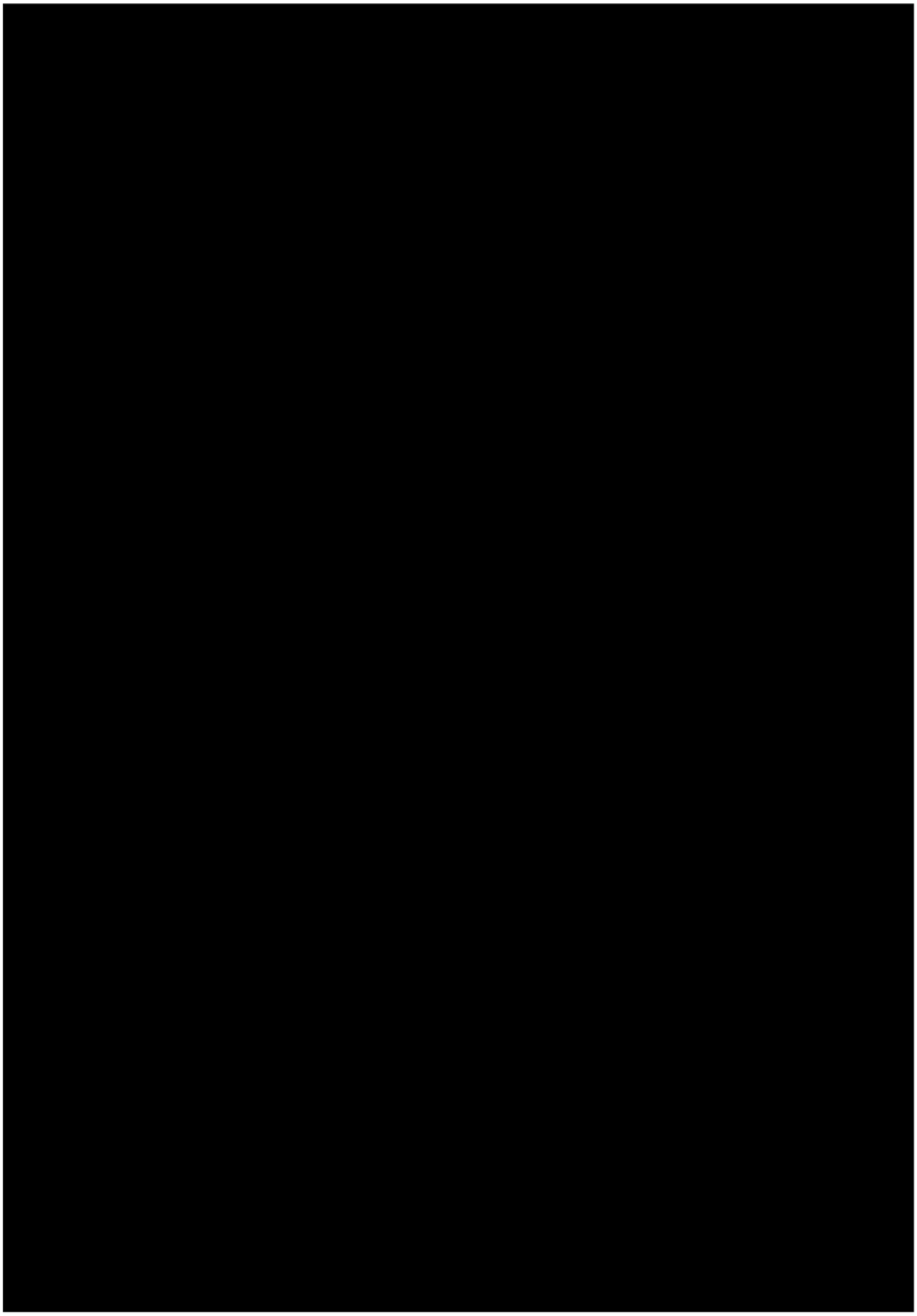


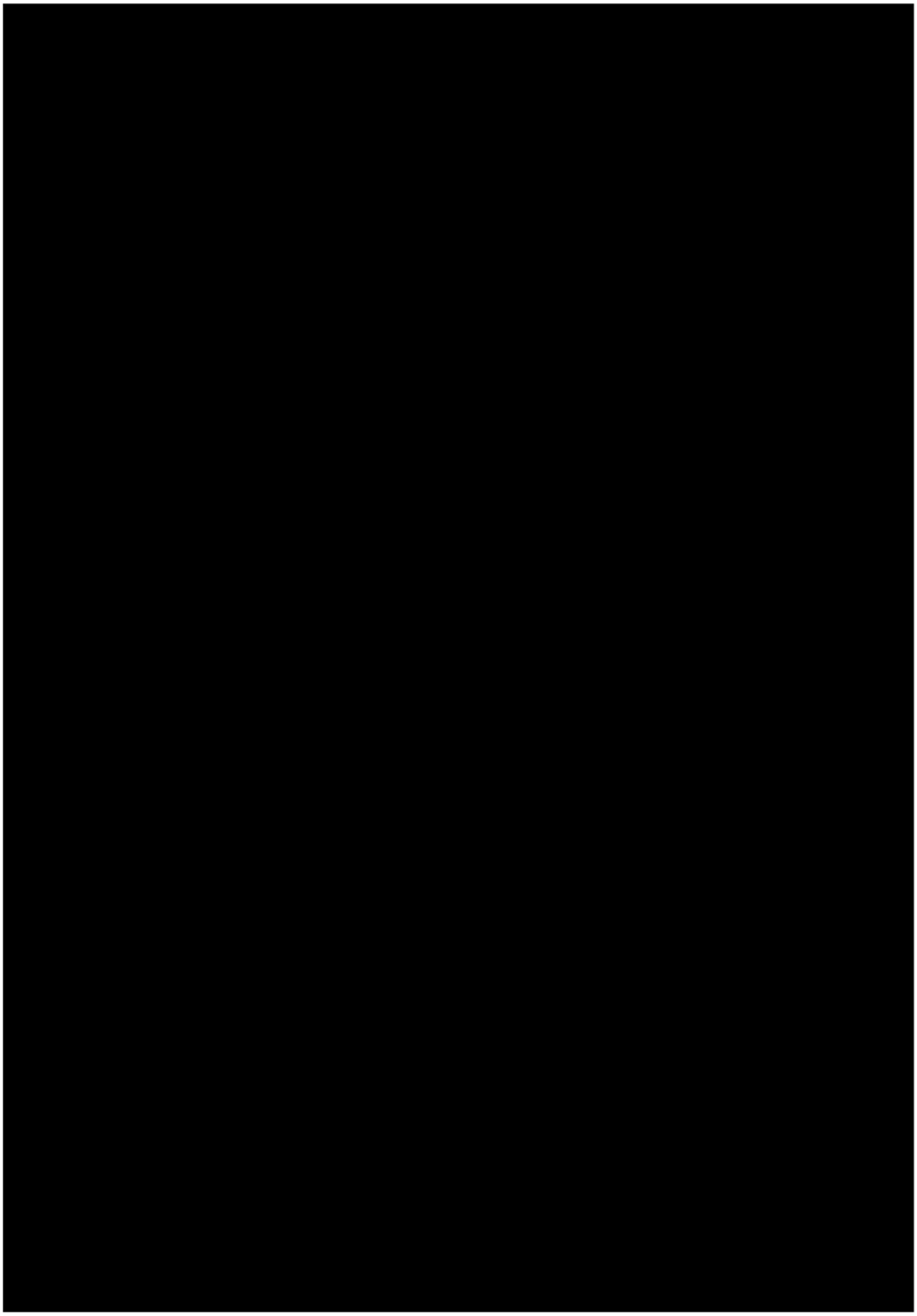


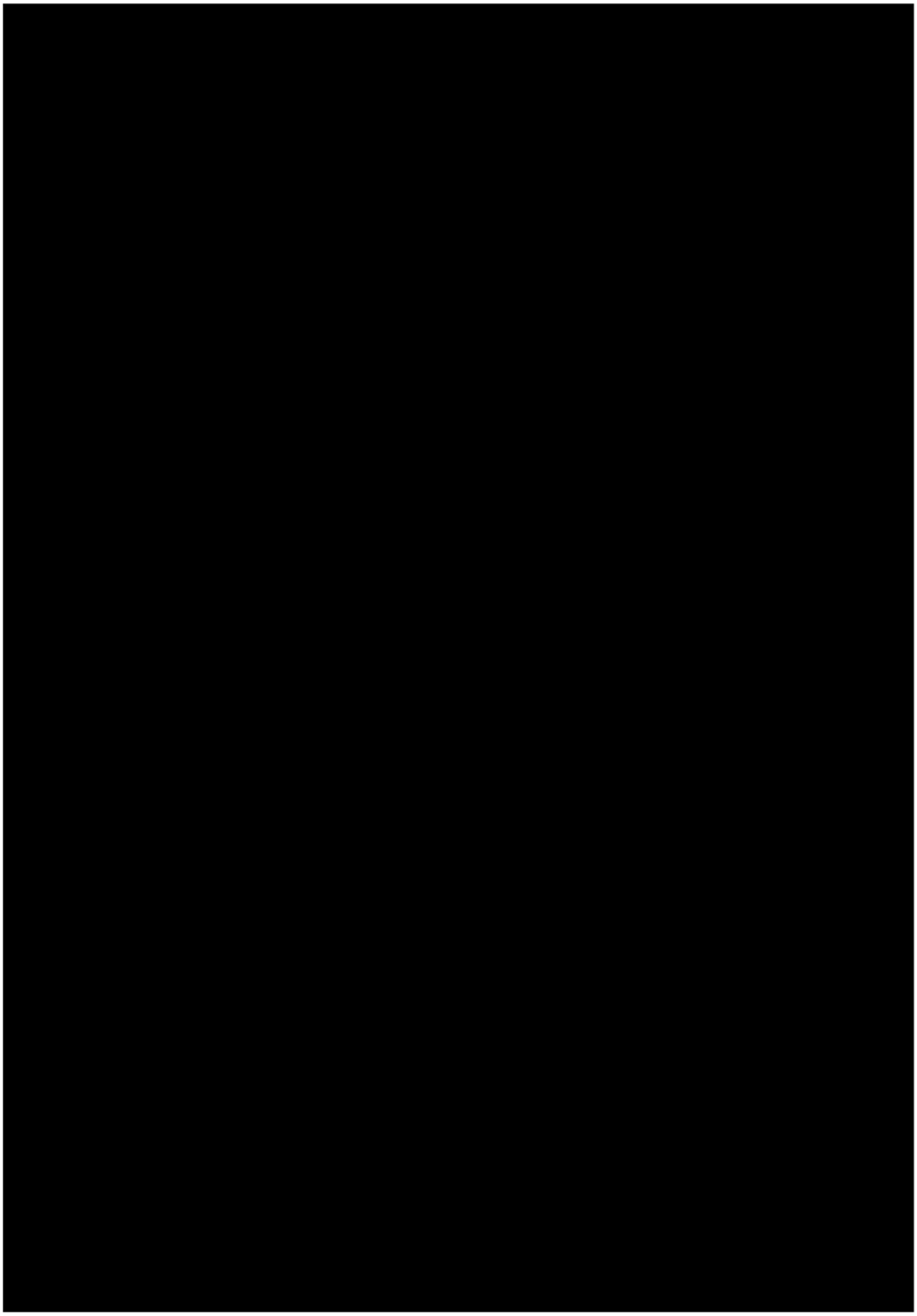


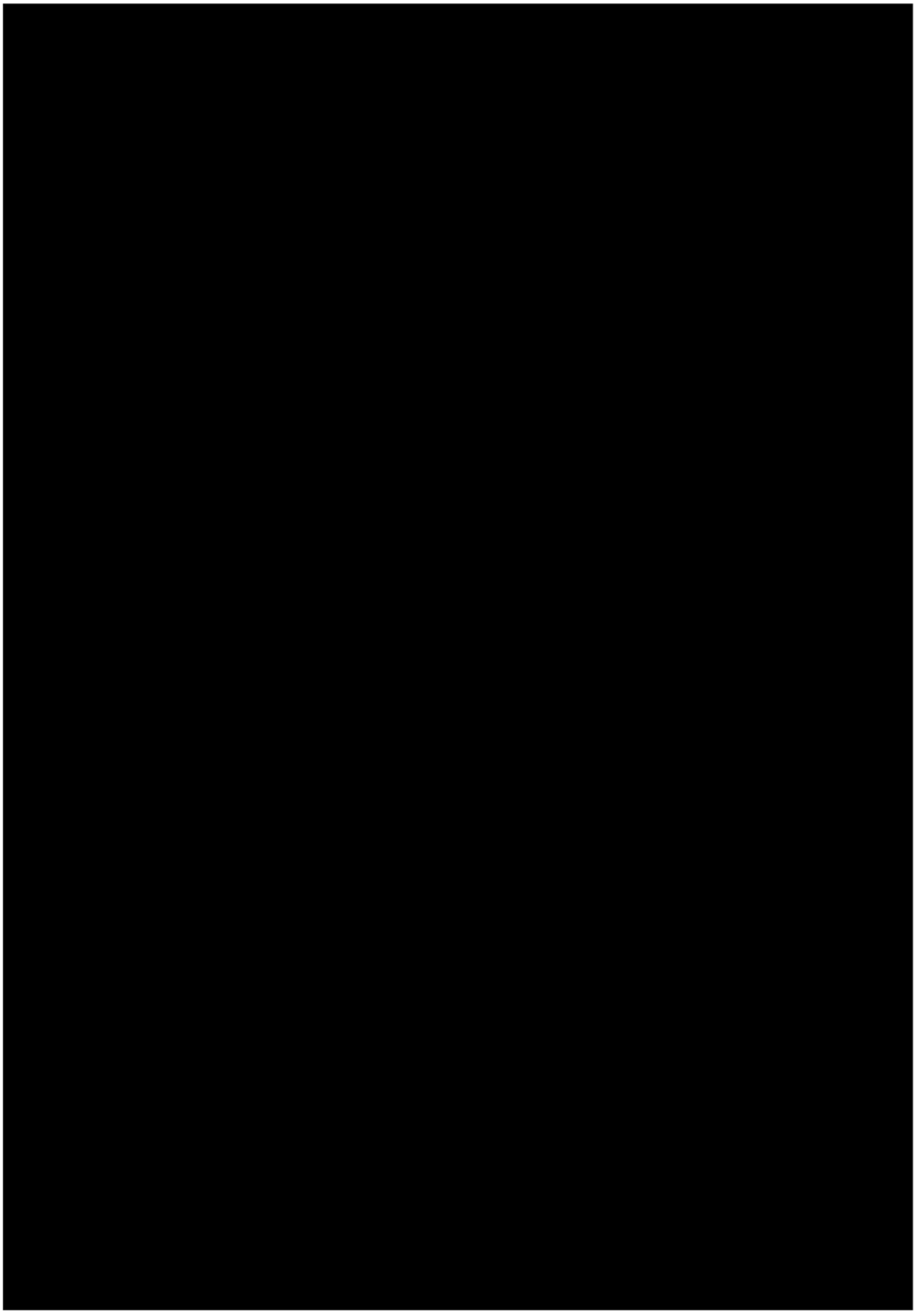


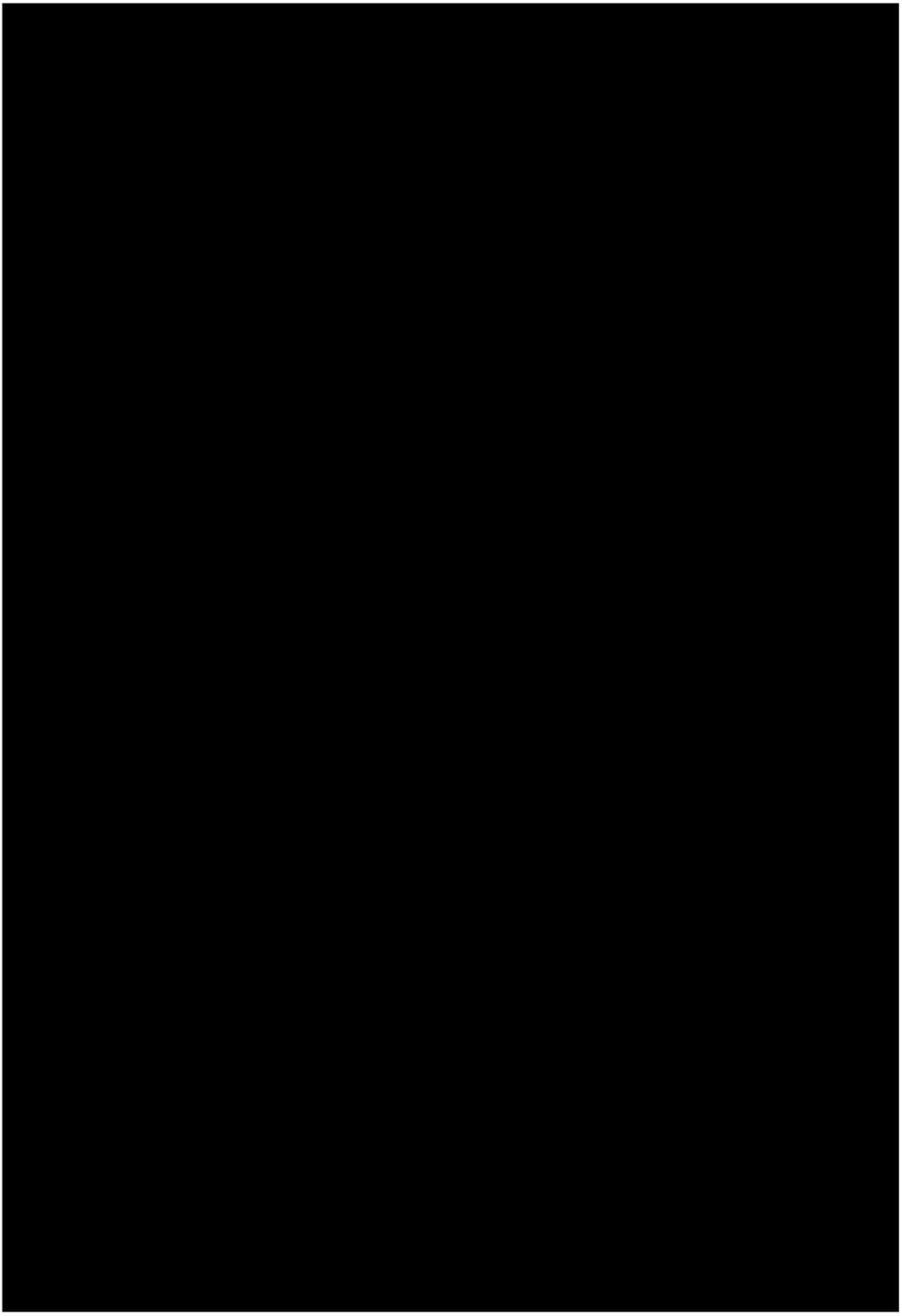


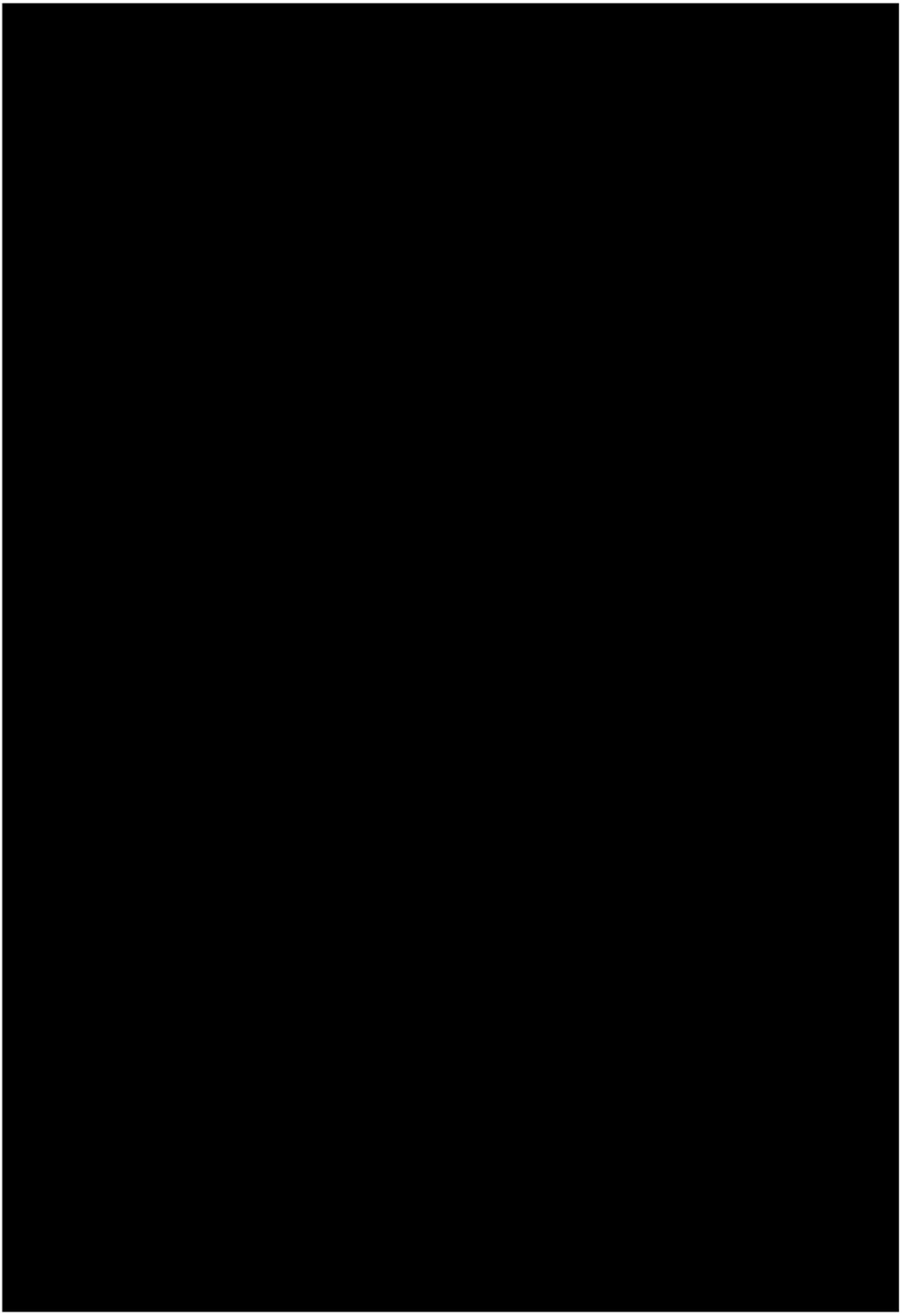


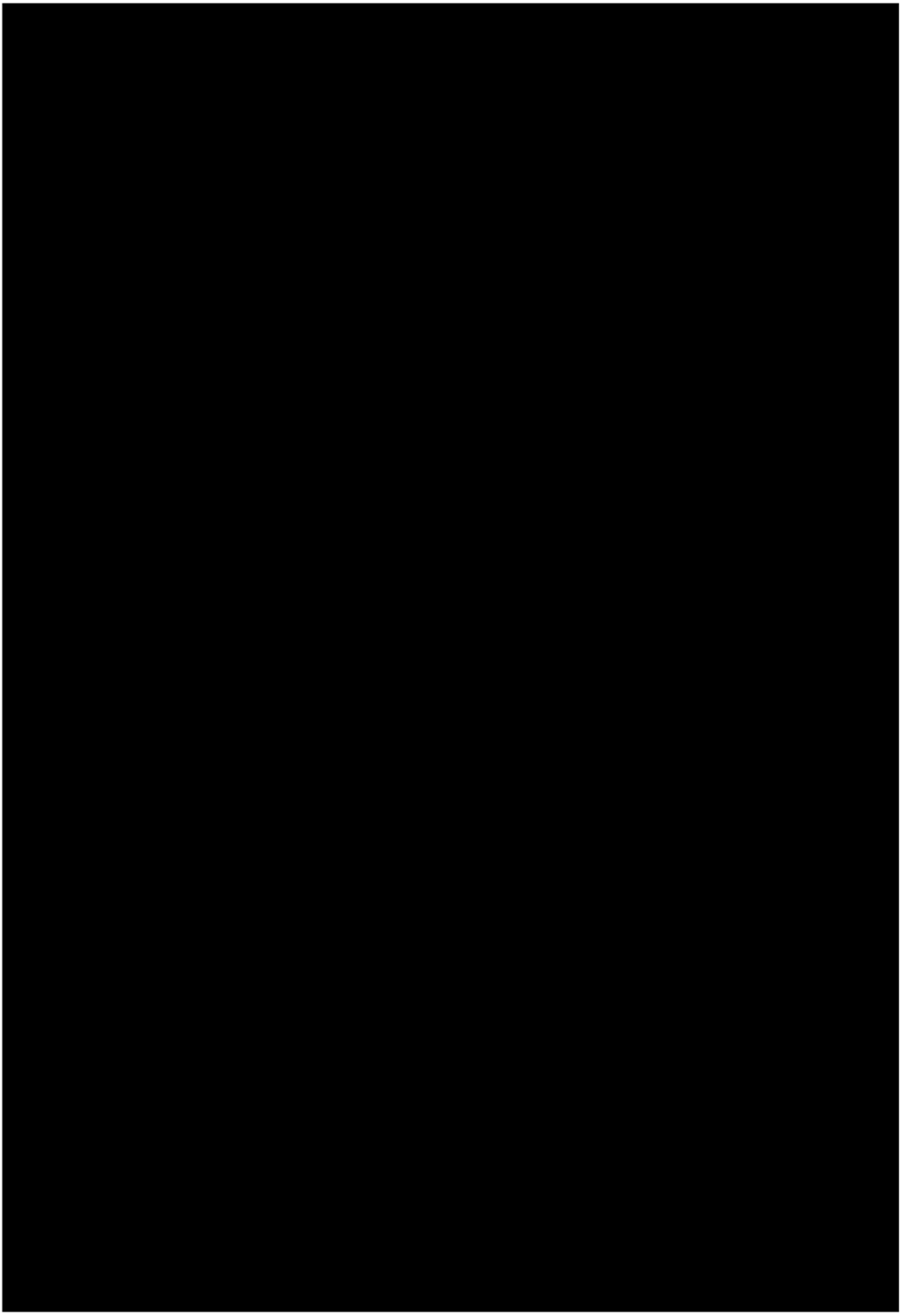


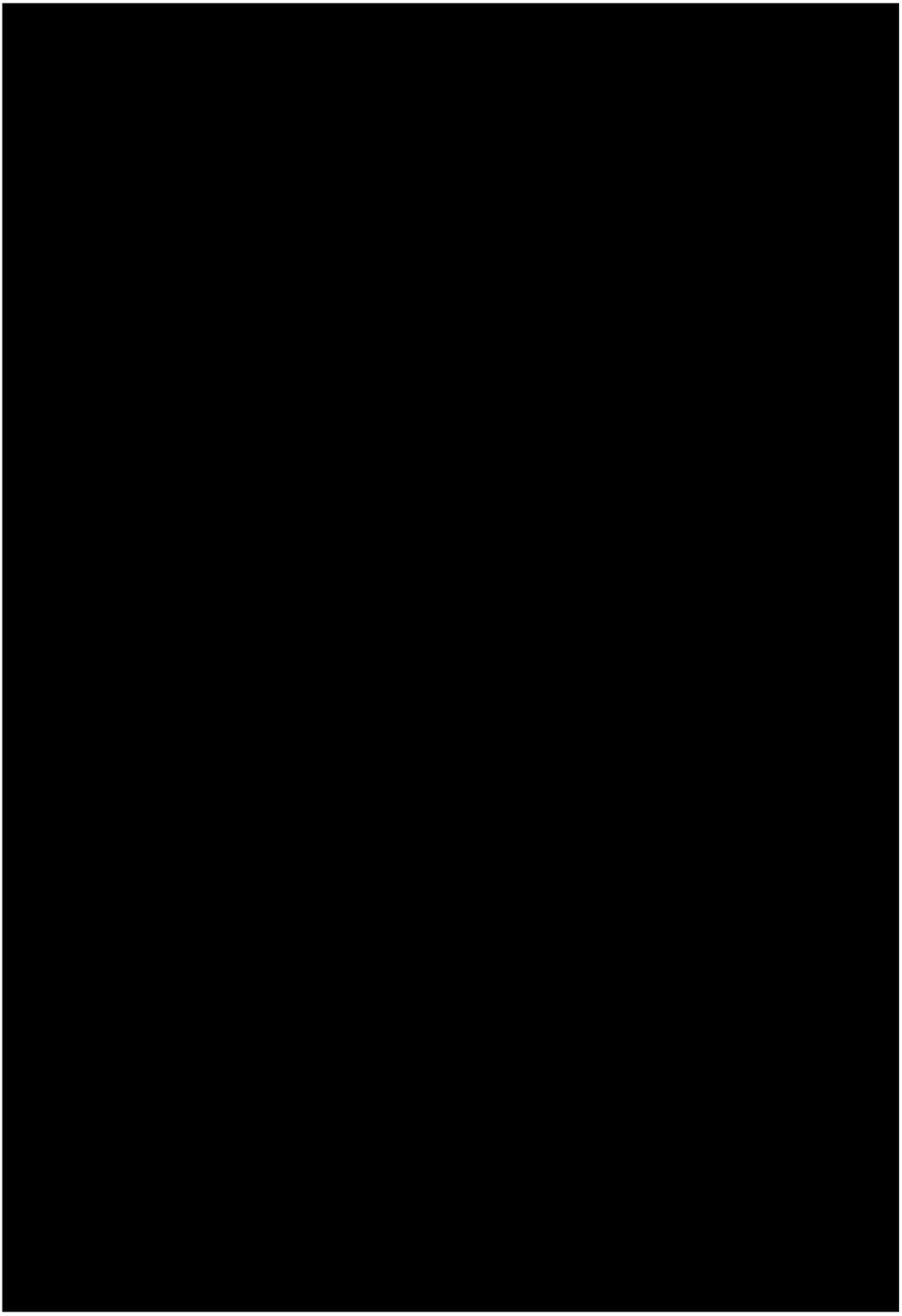


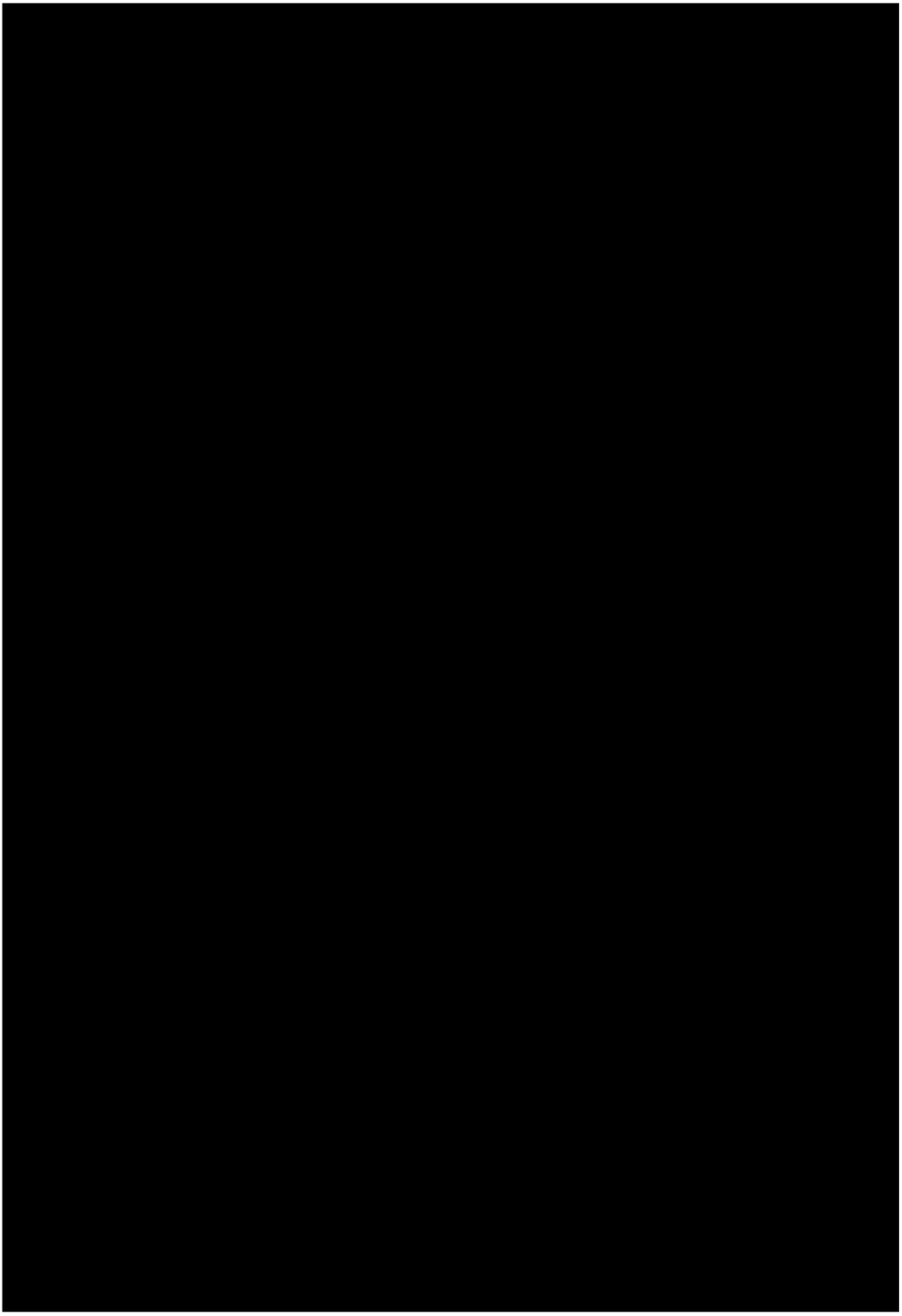










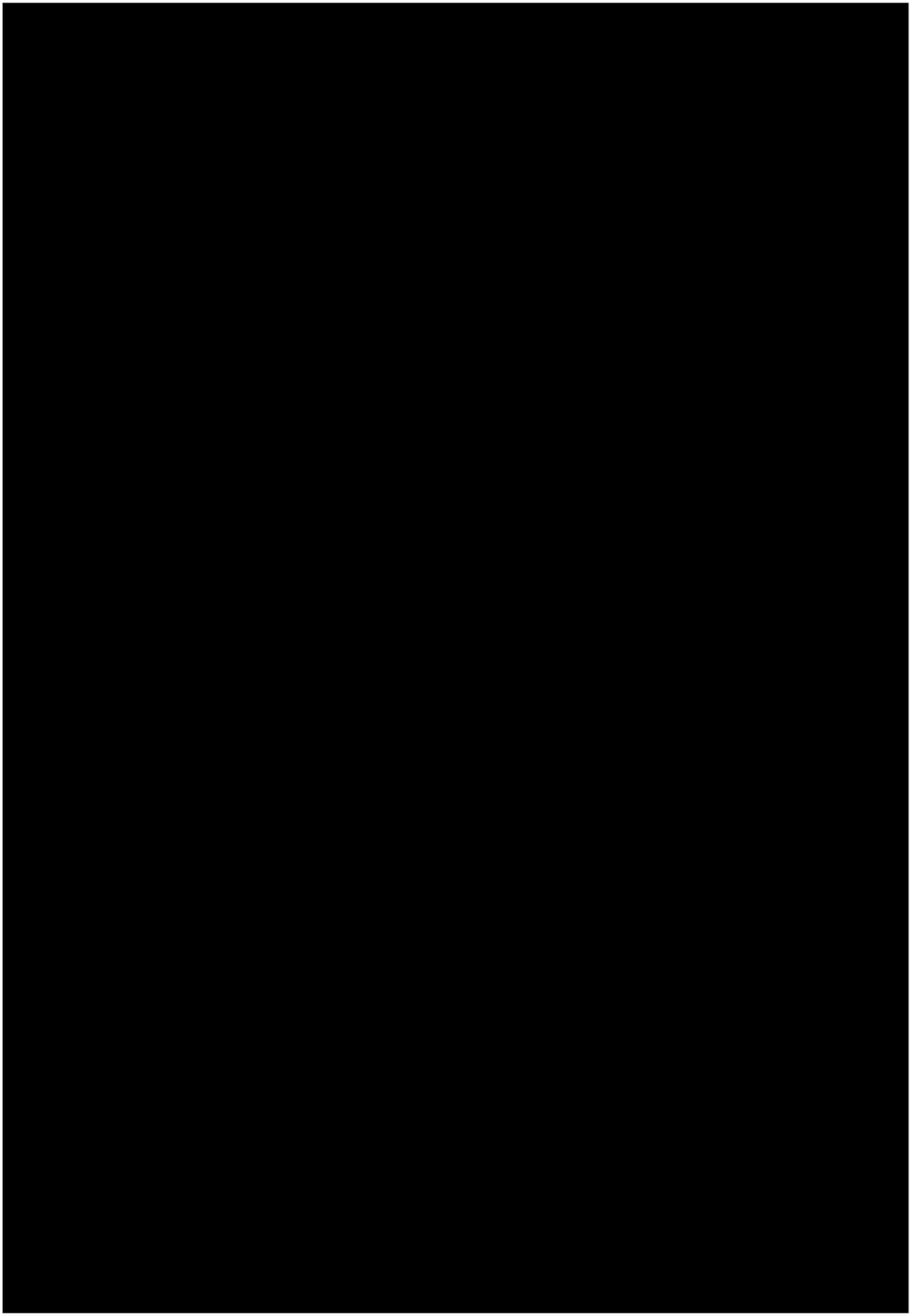


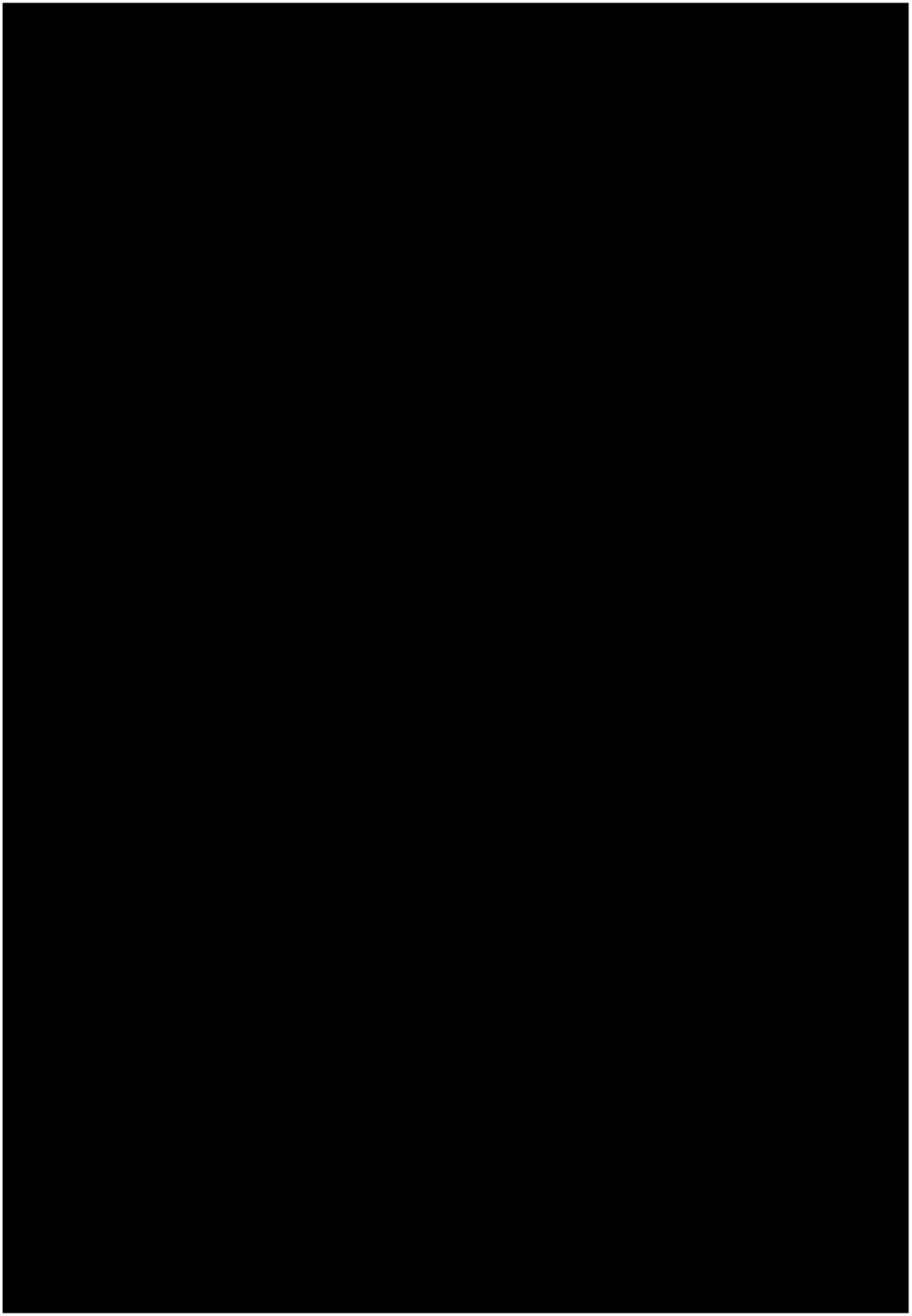
10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

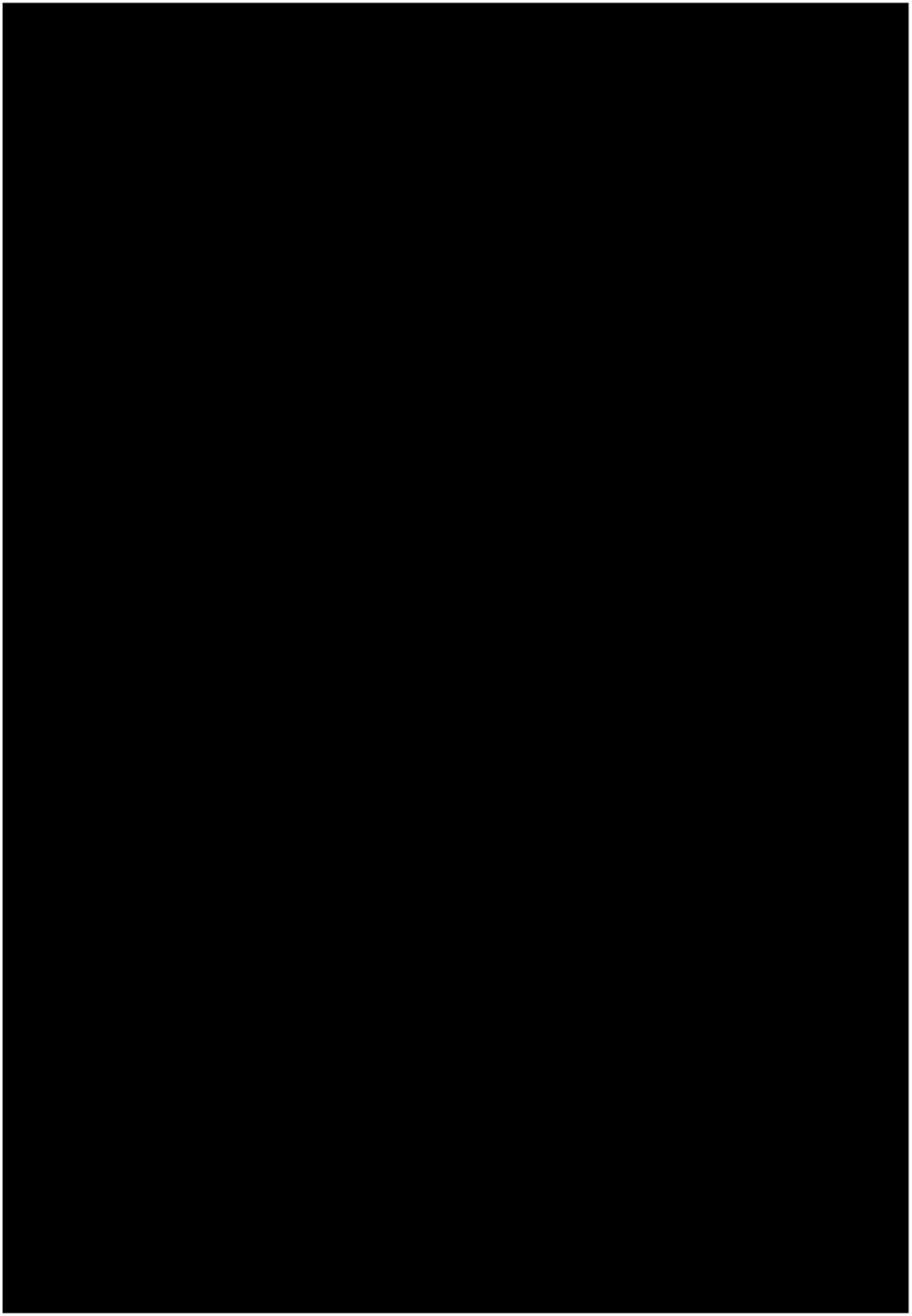
Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

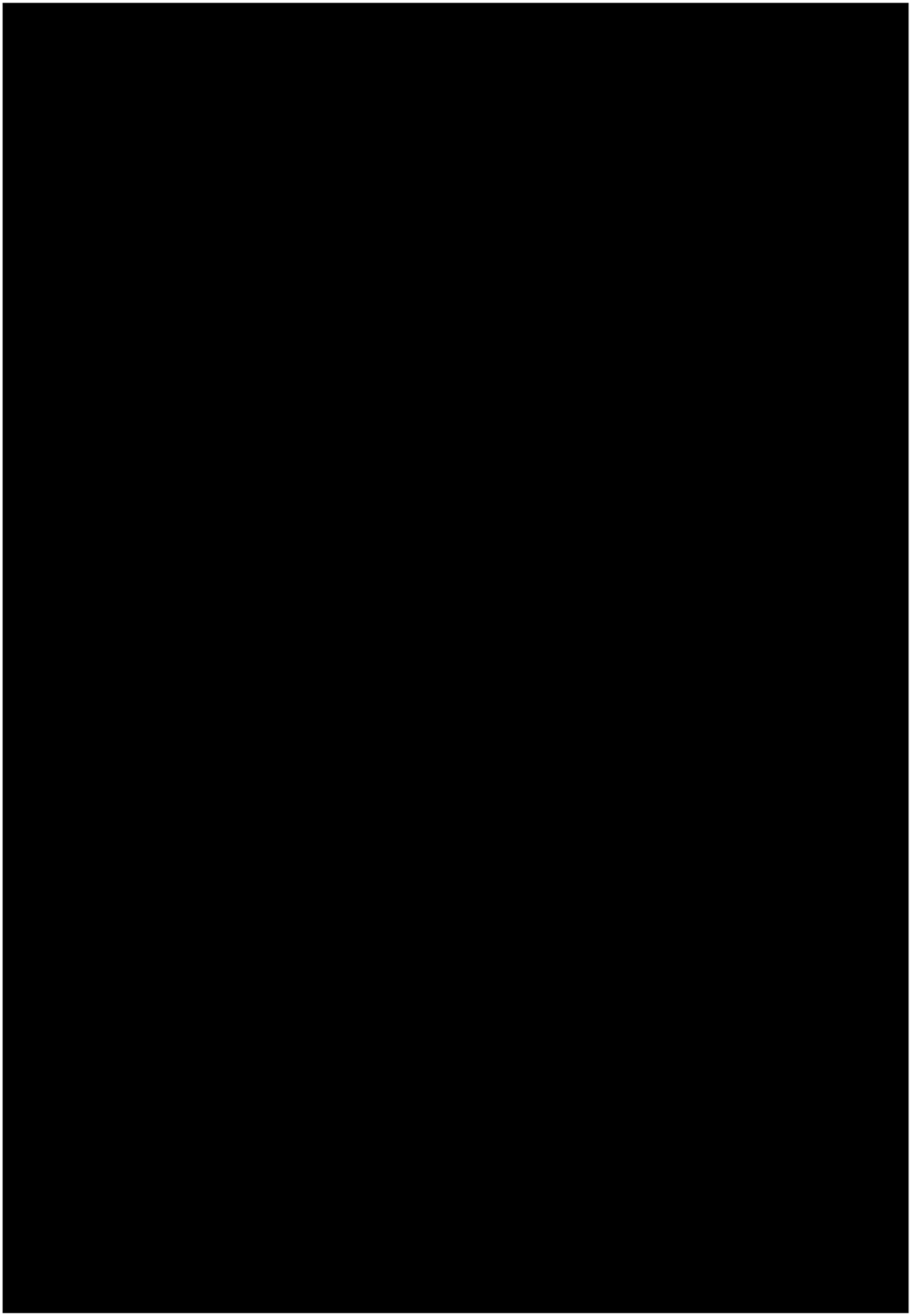
ANNEX III

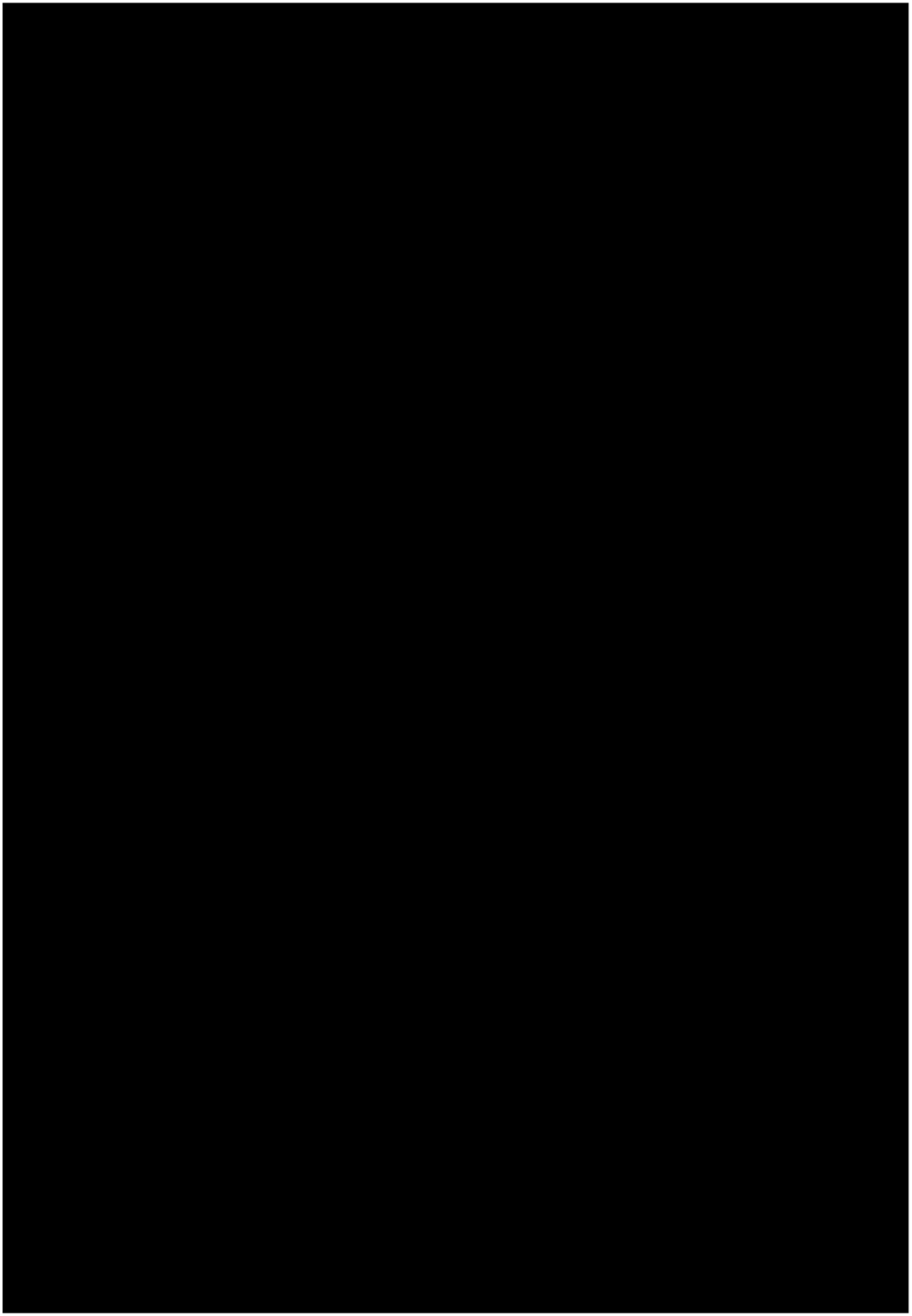
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

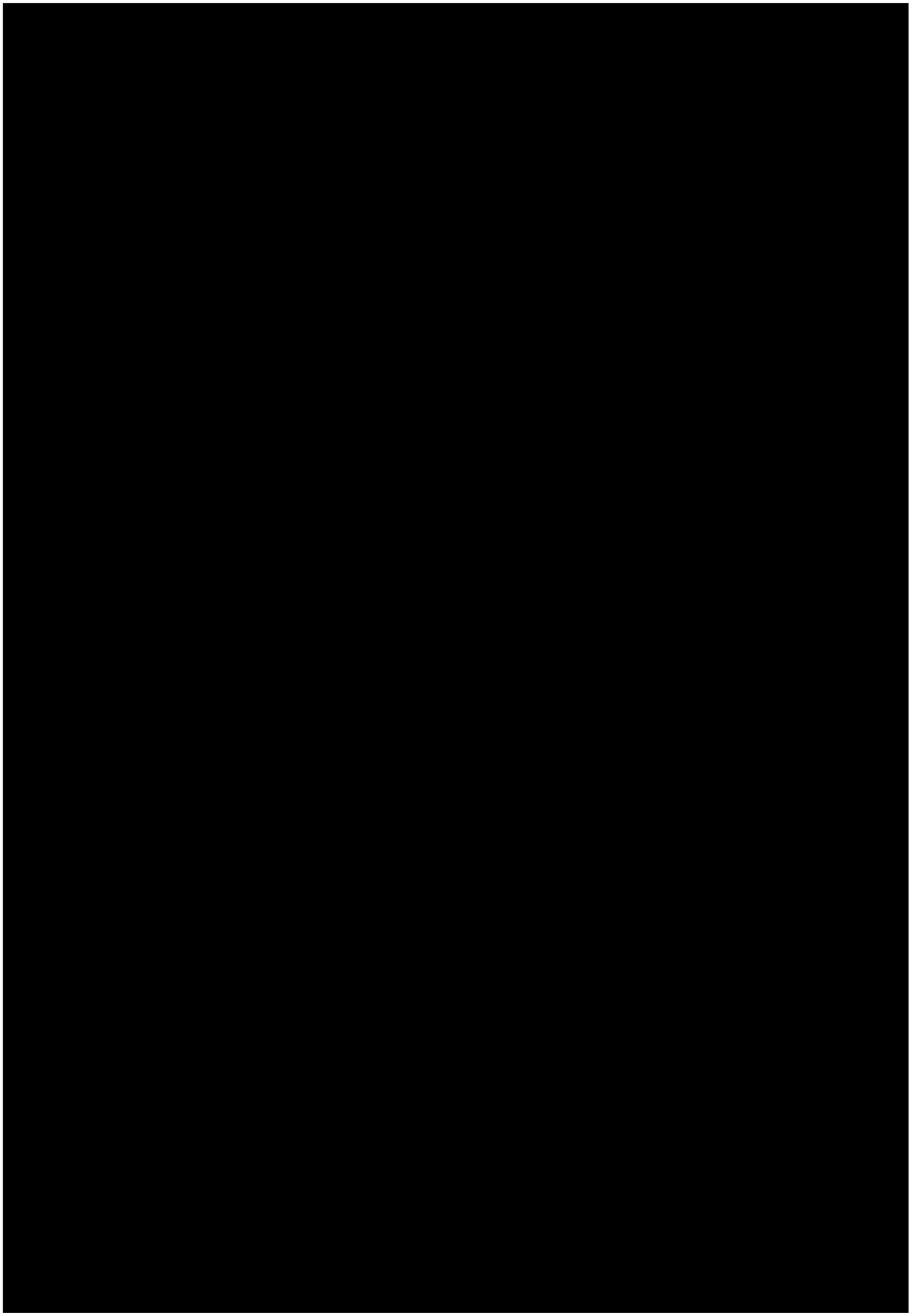


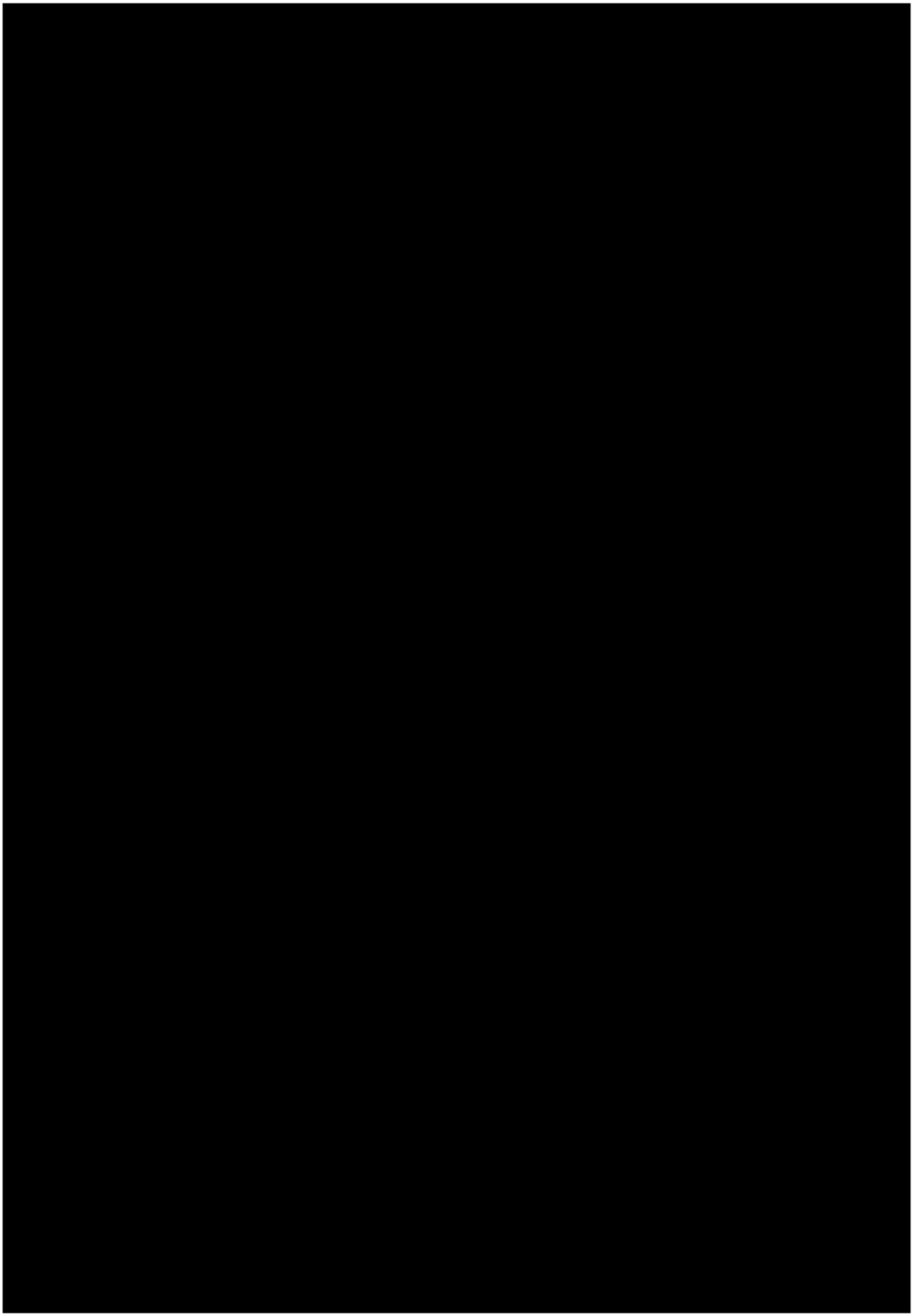


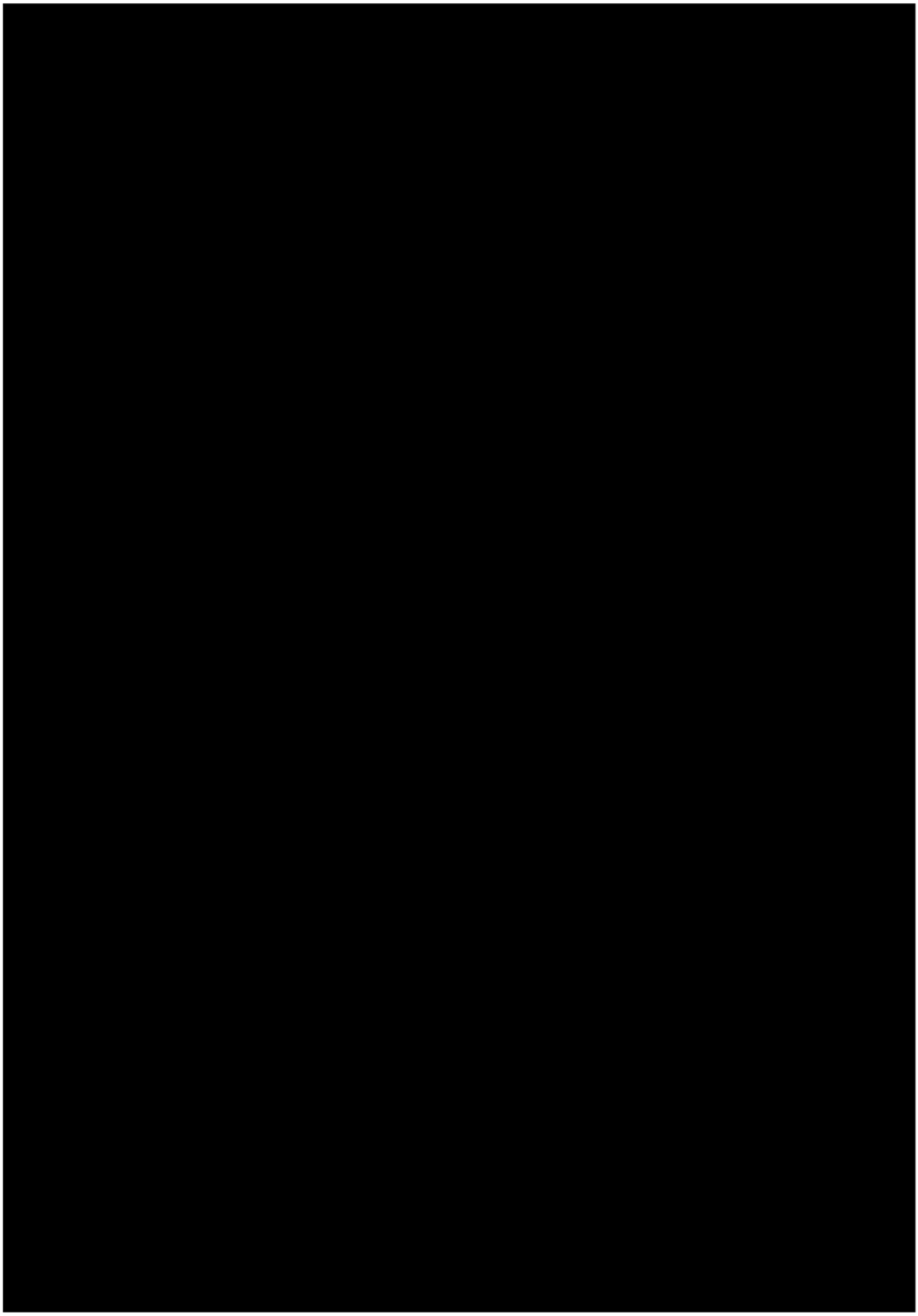


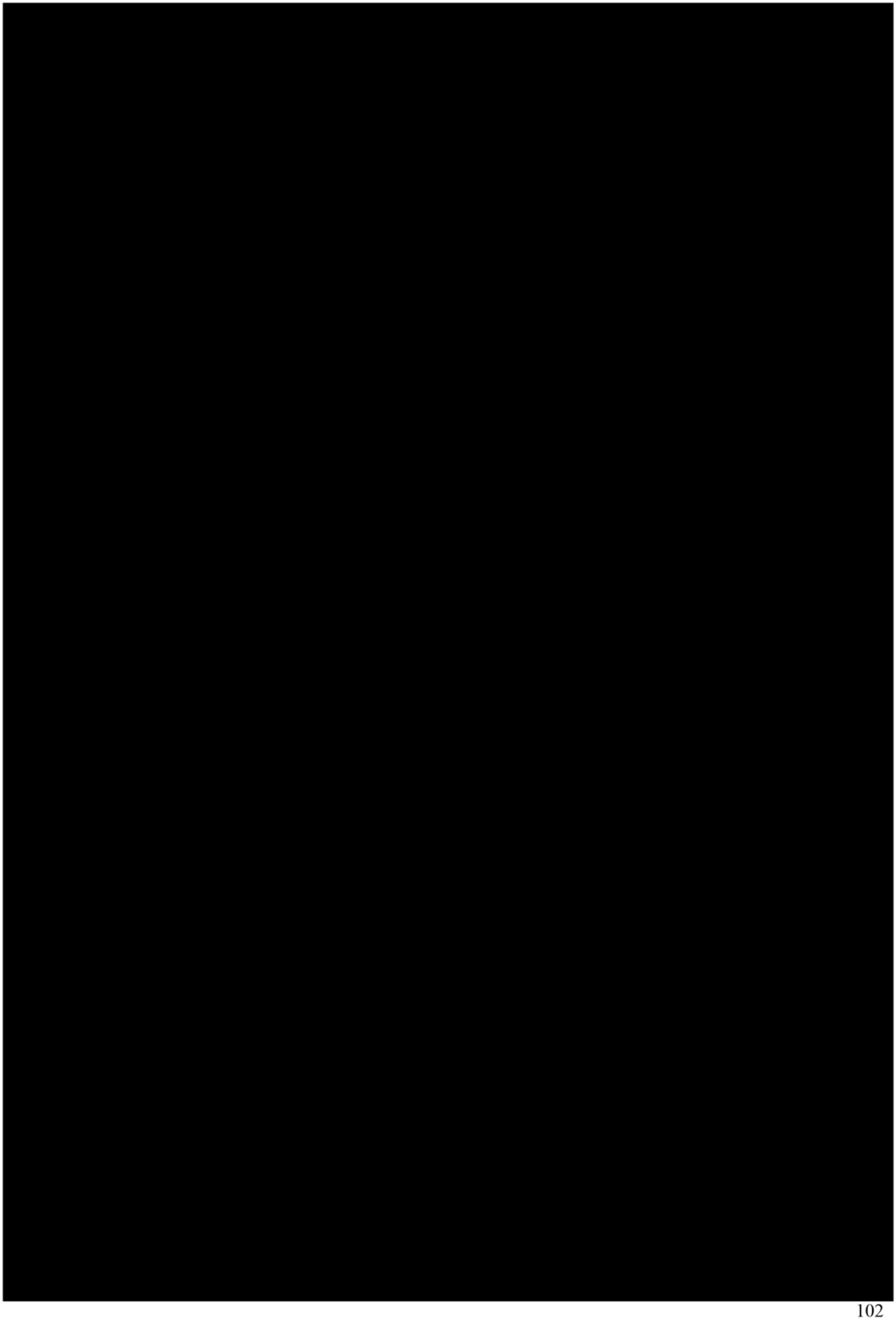


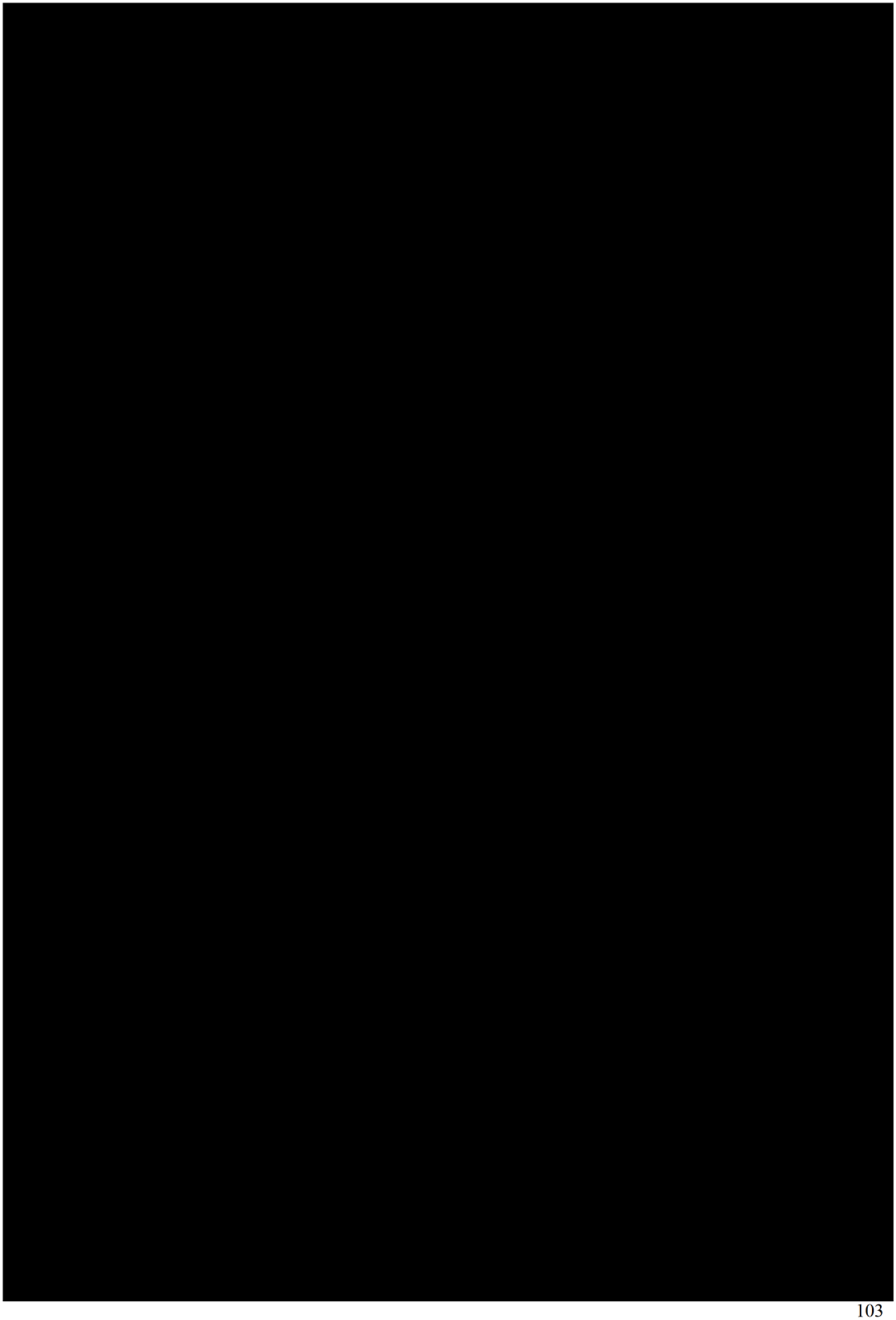


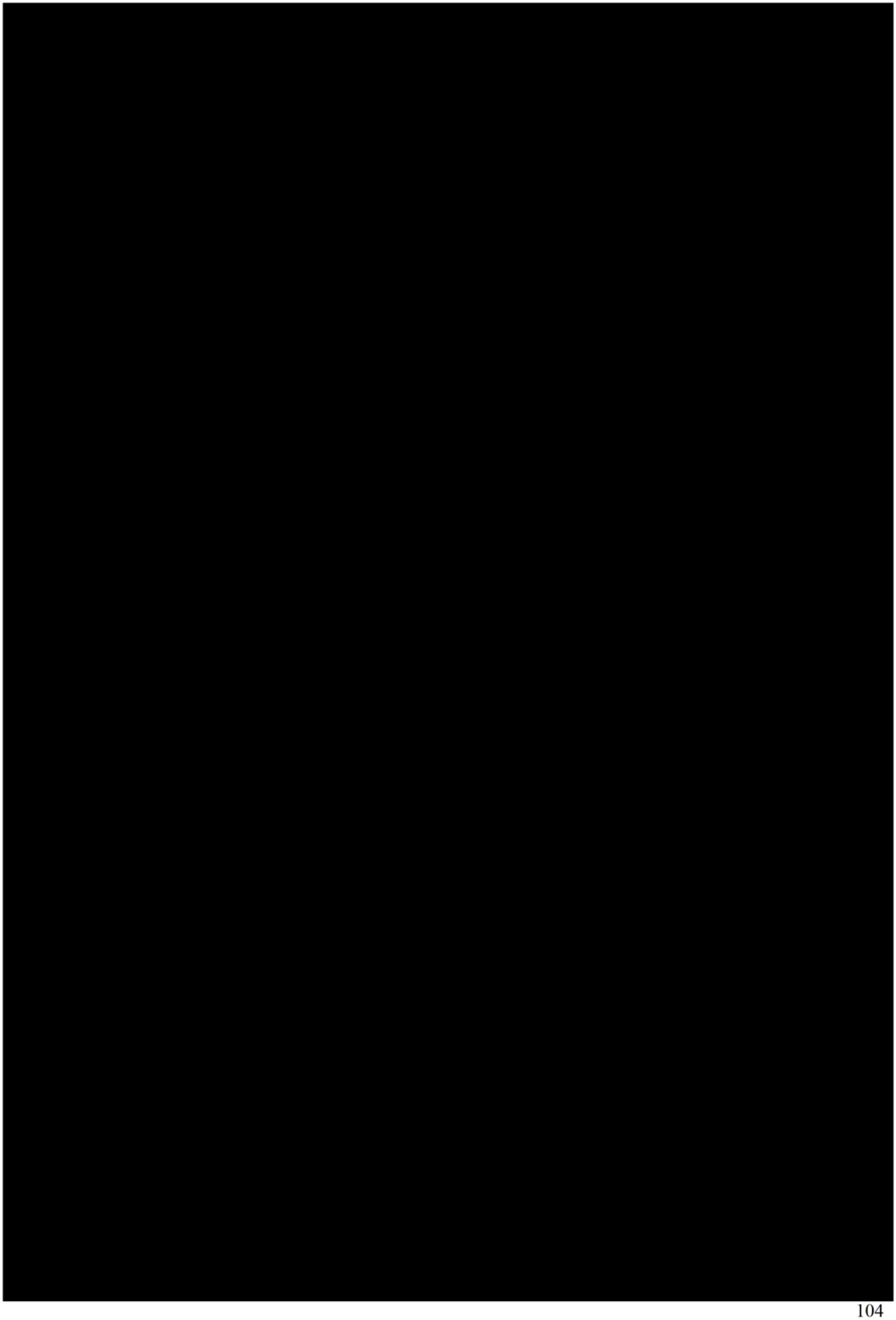


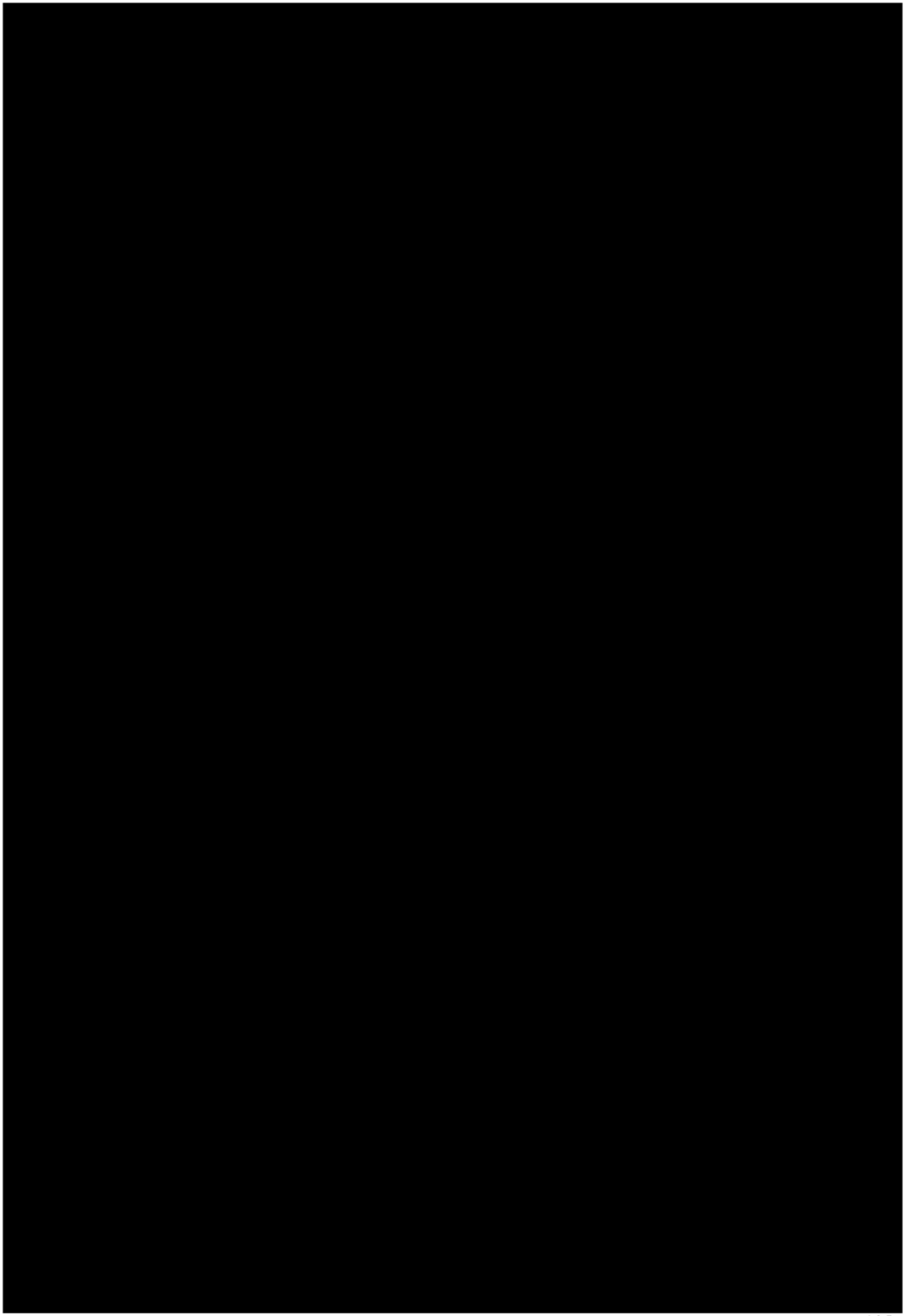


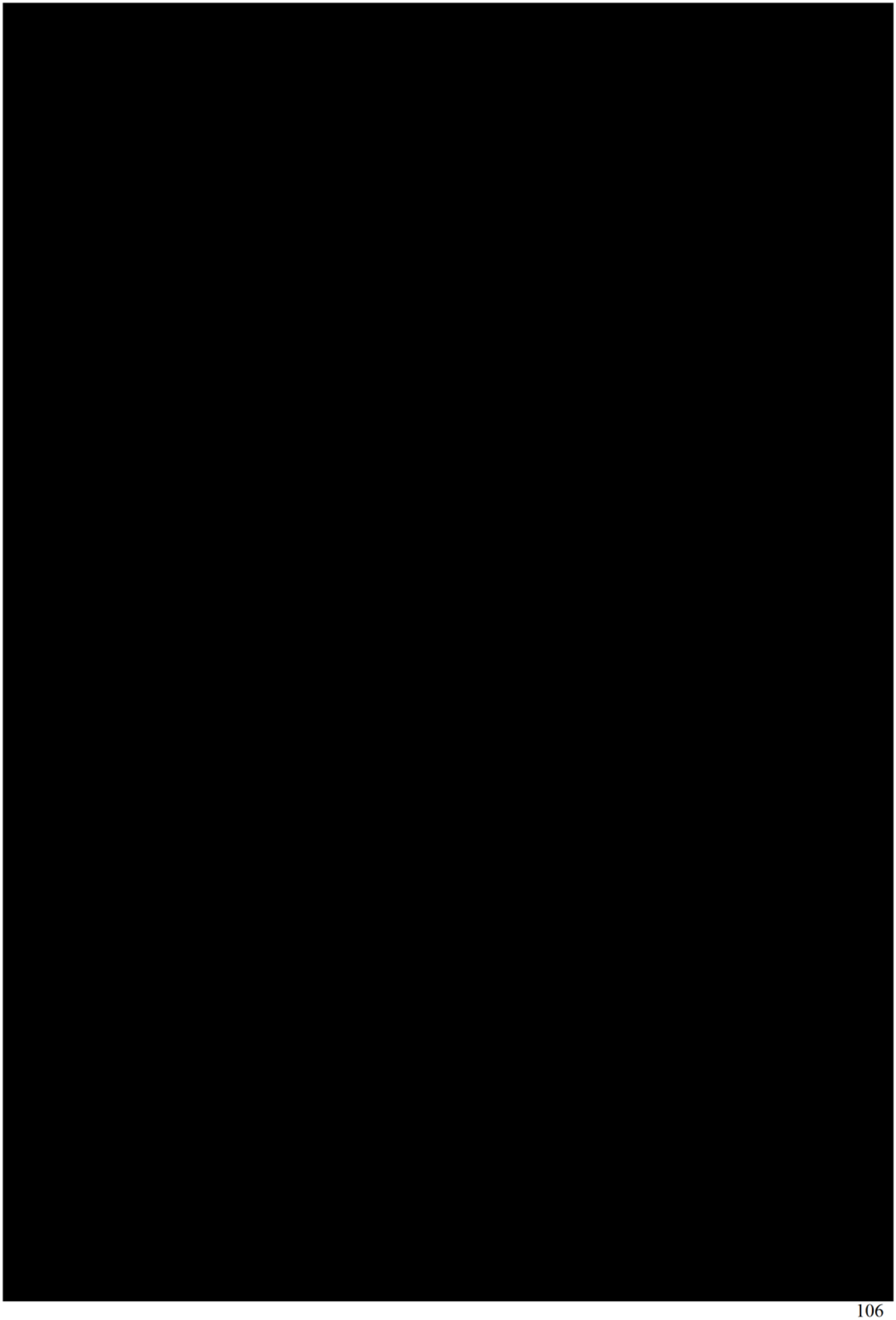


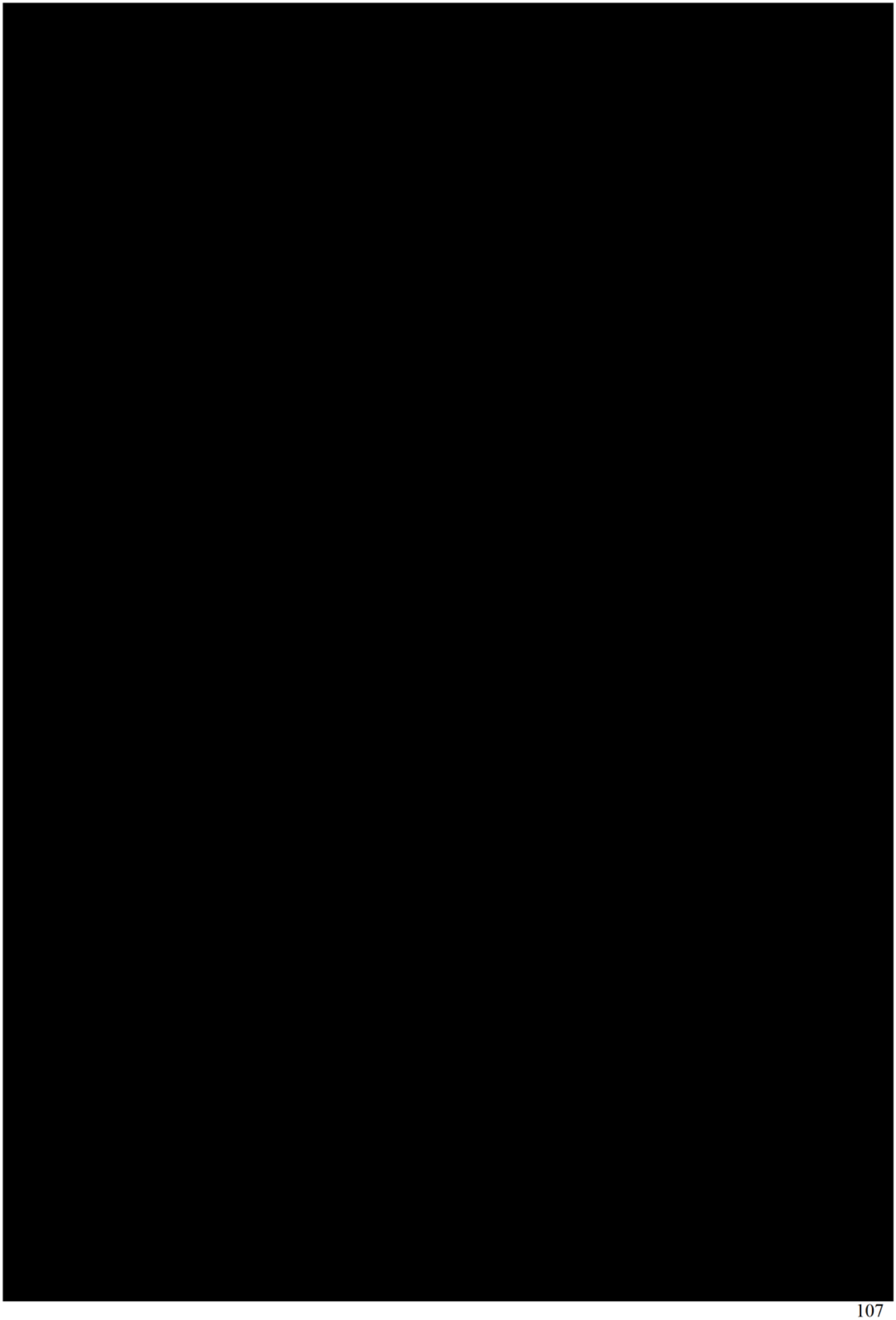


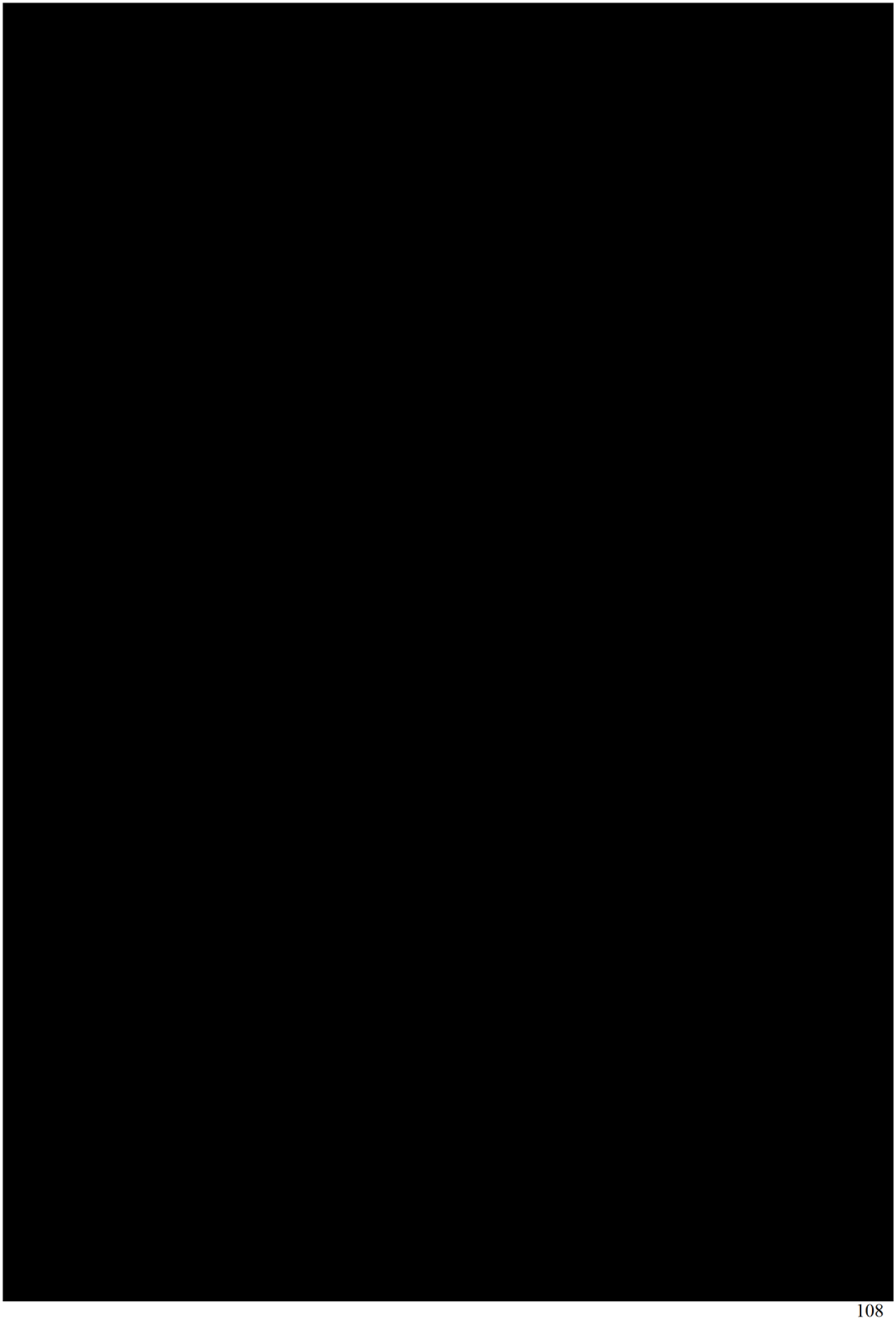


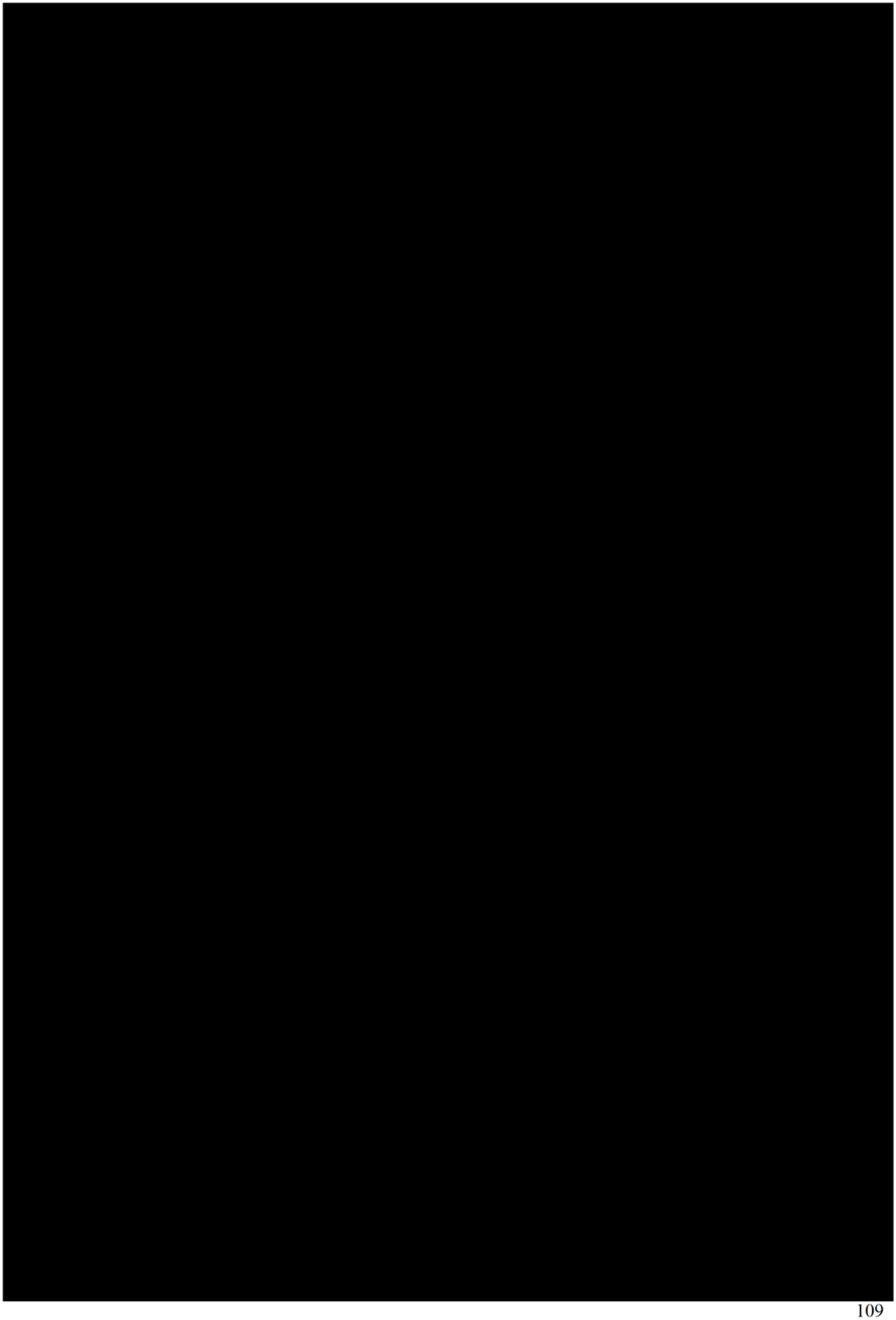


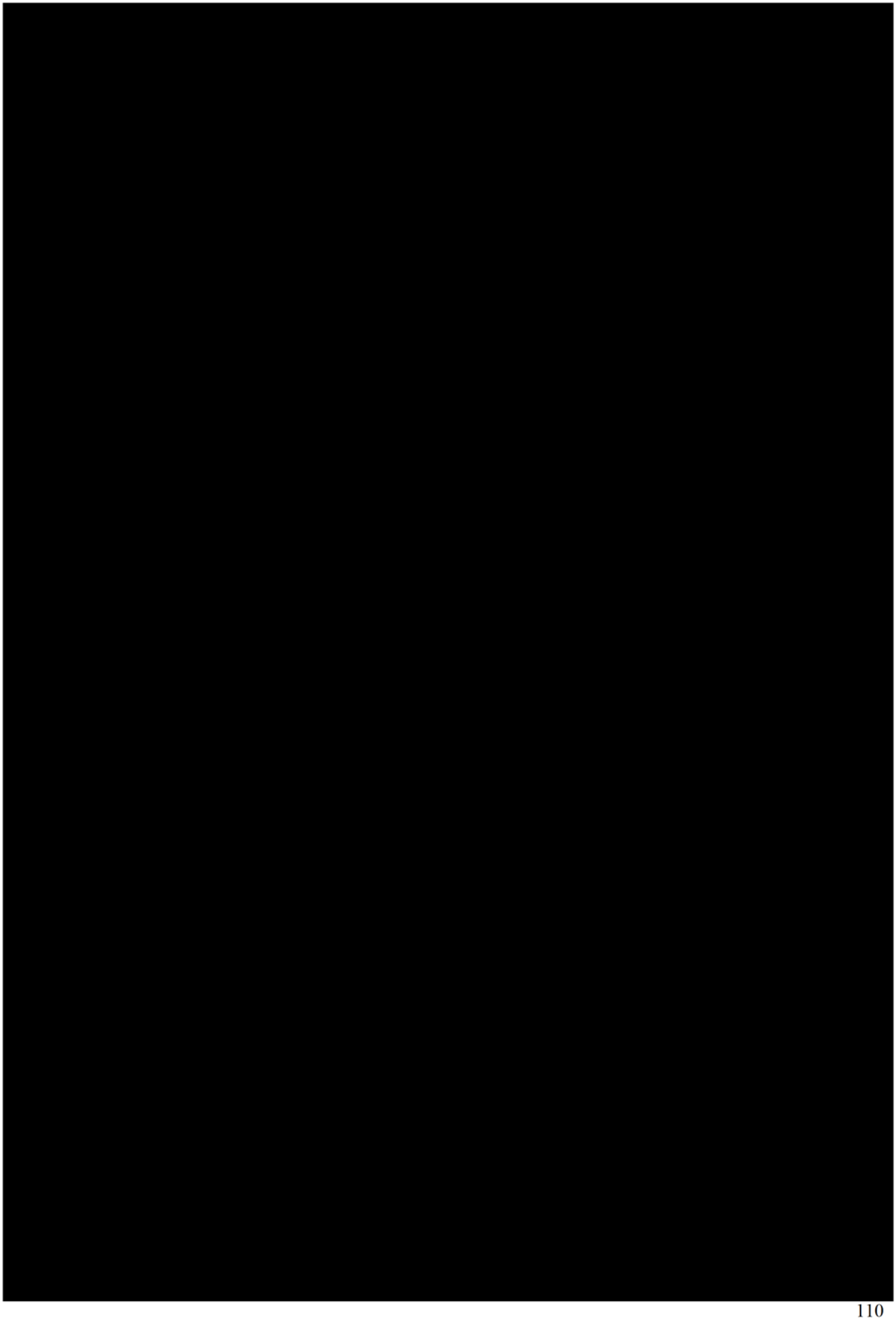


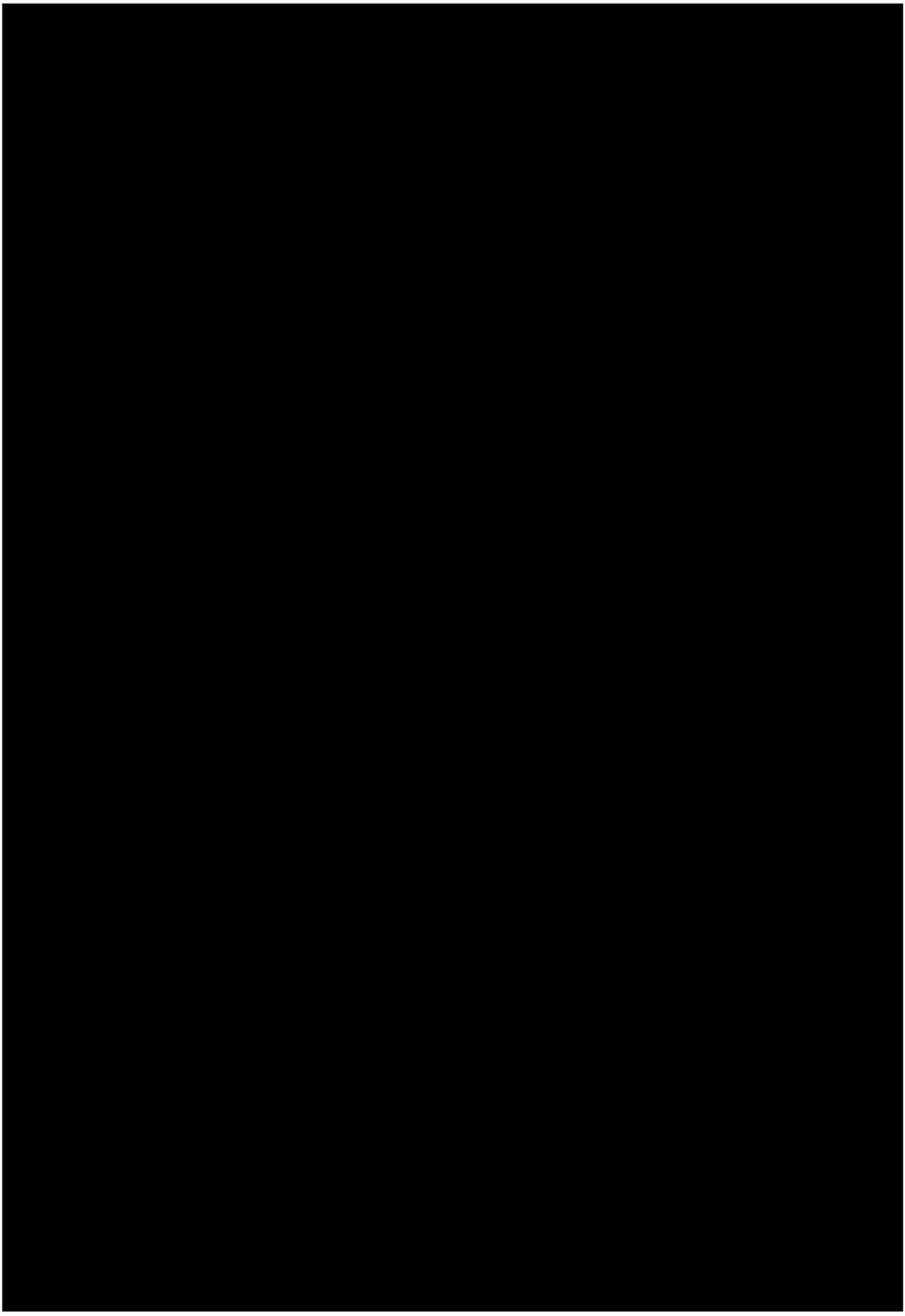


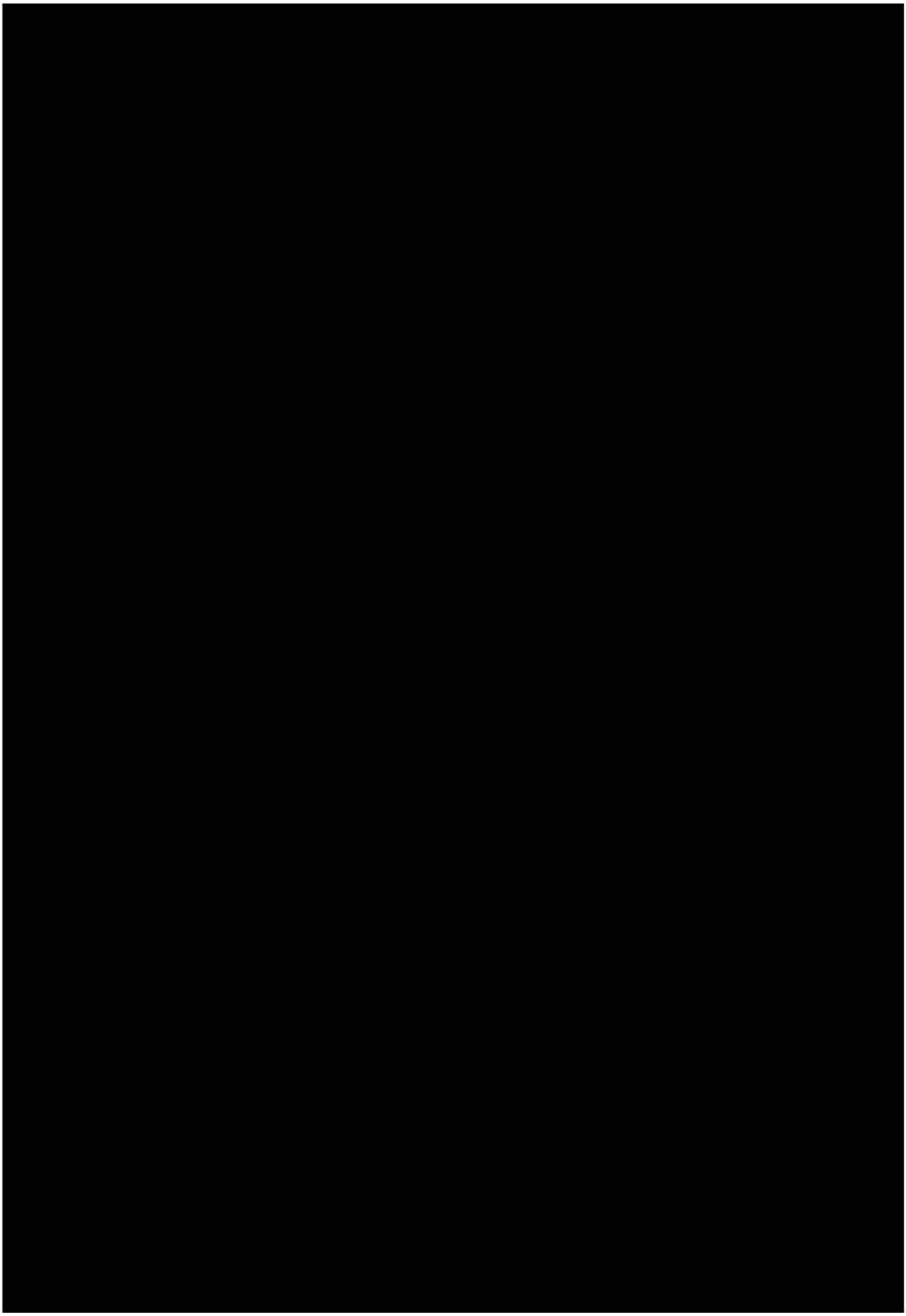


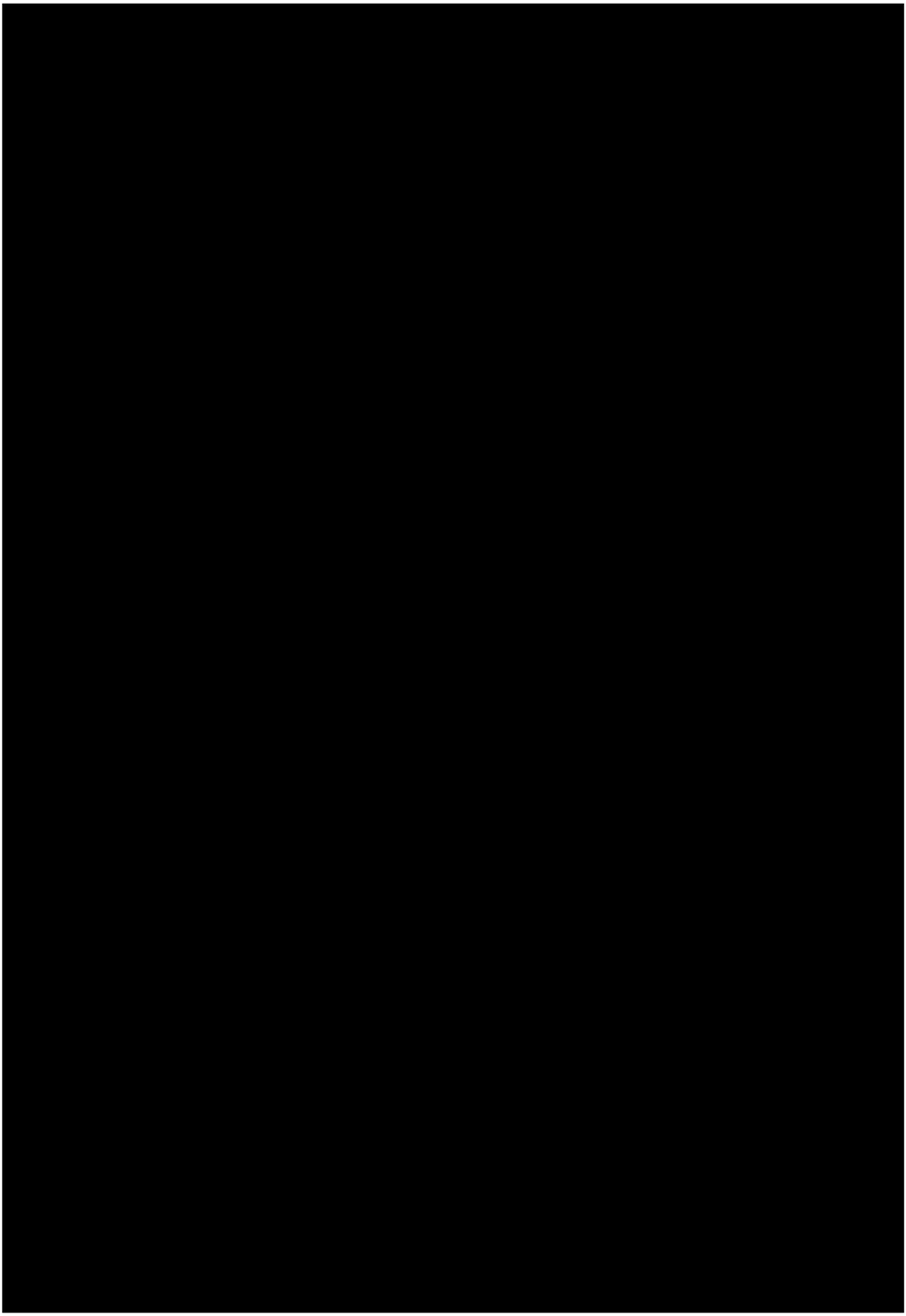


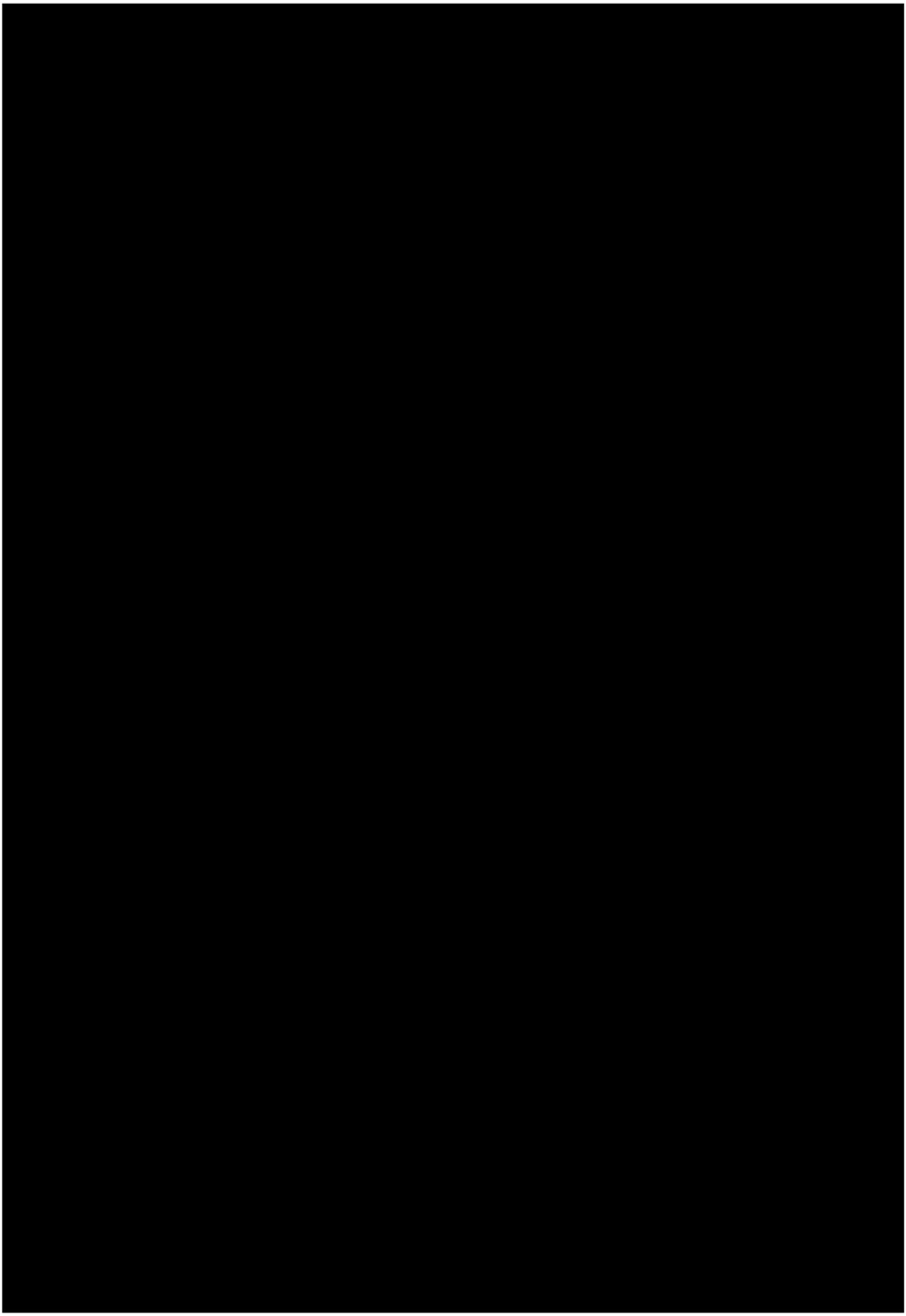


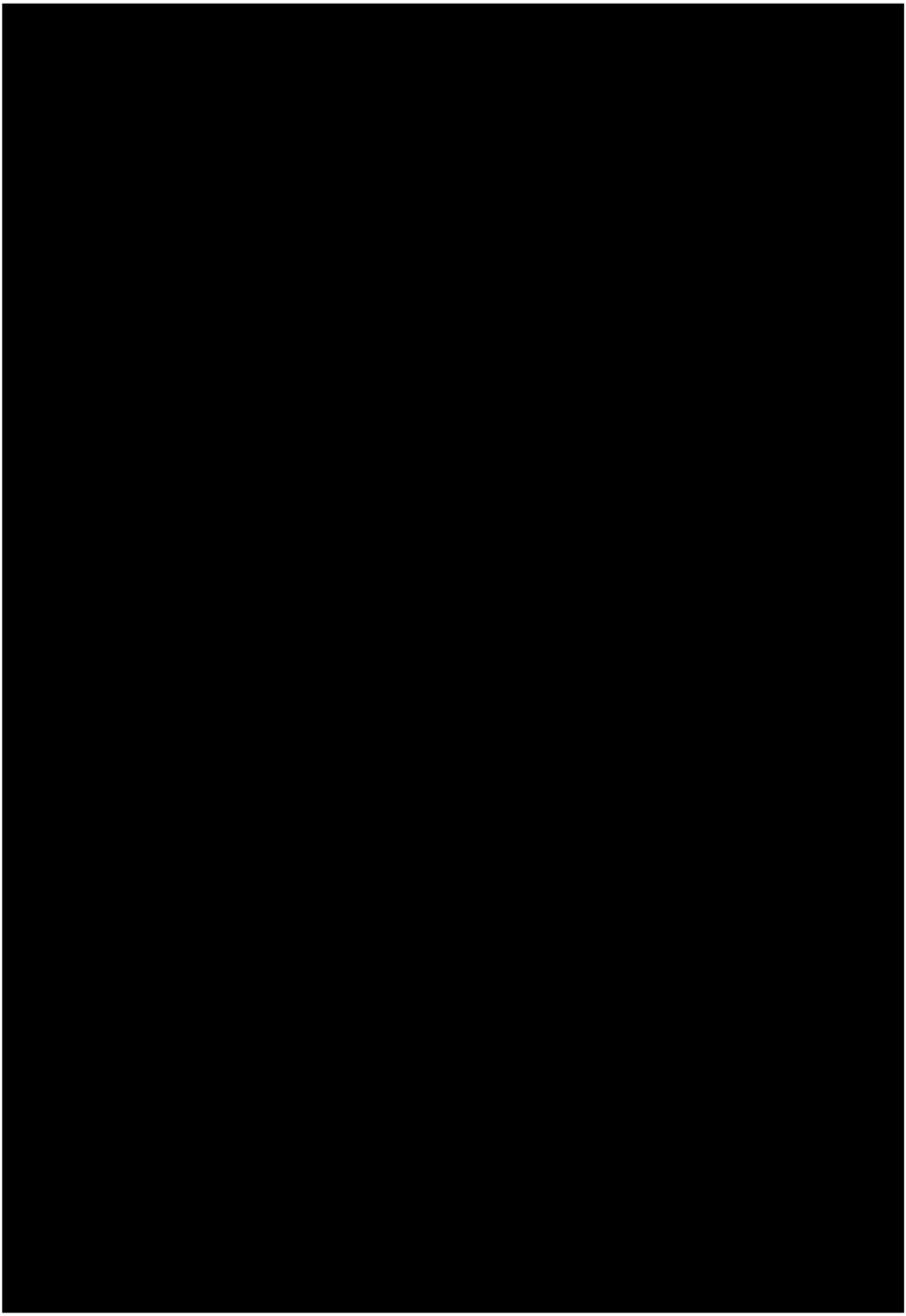


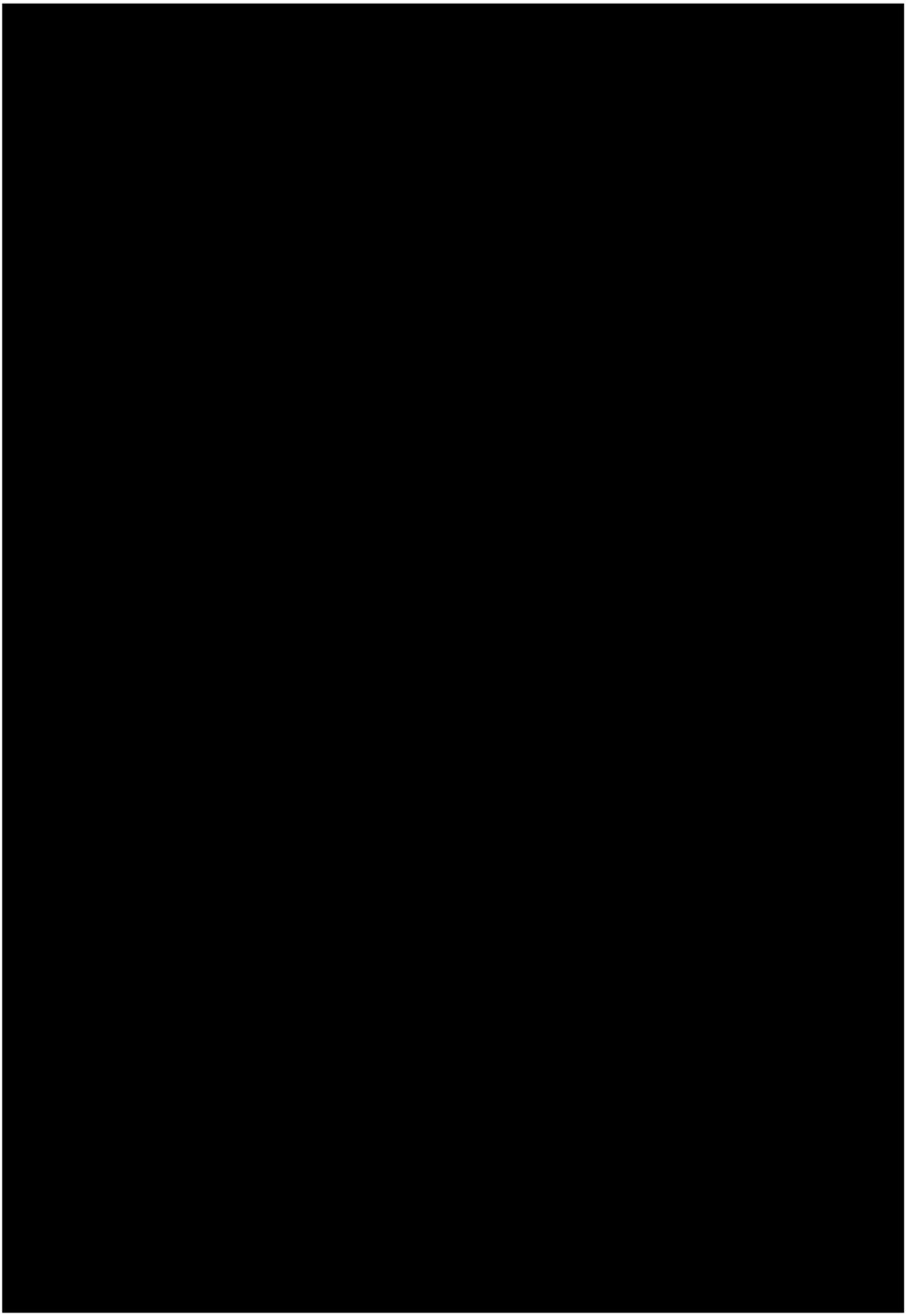


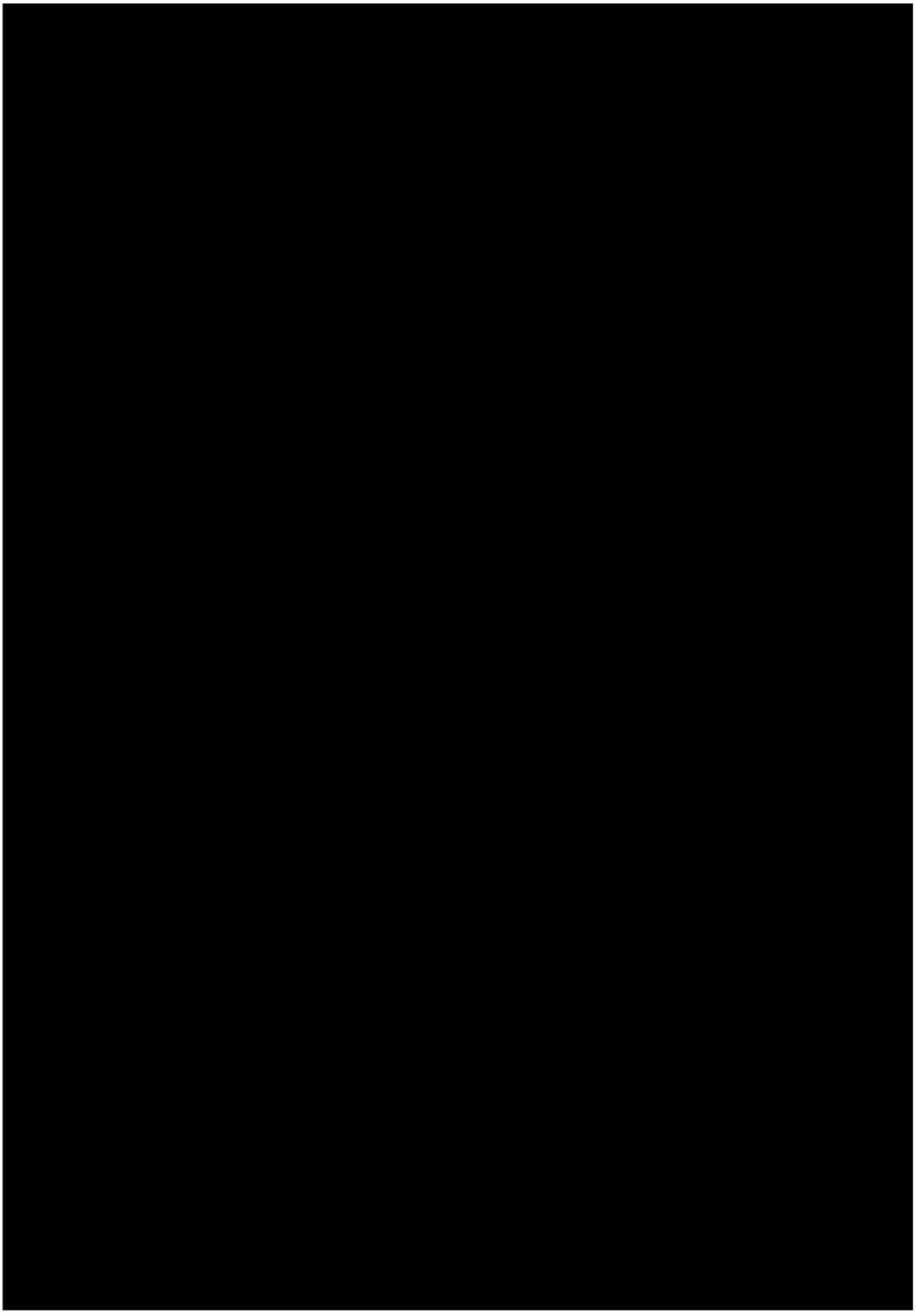


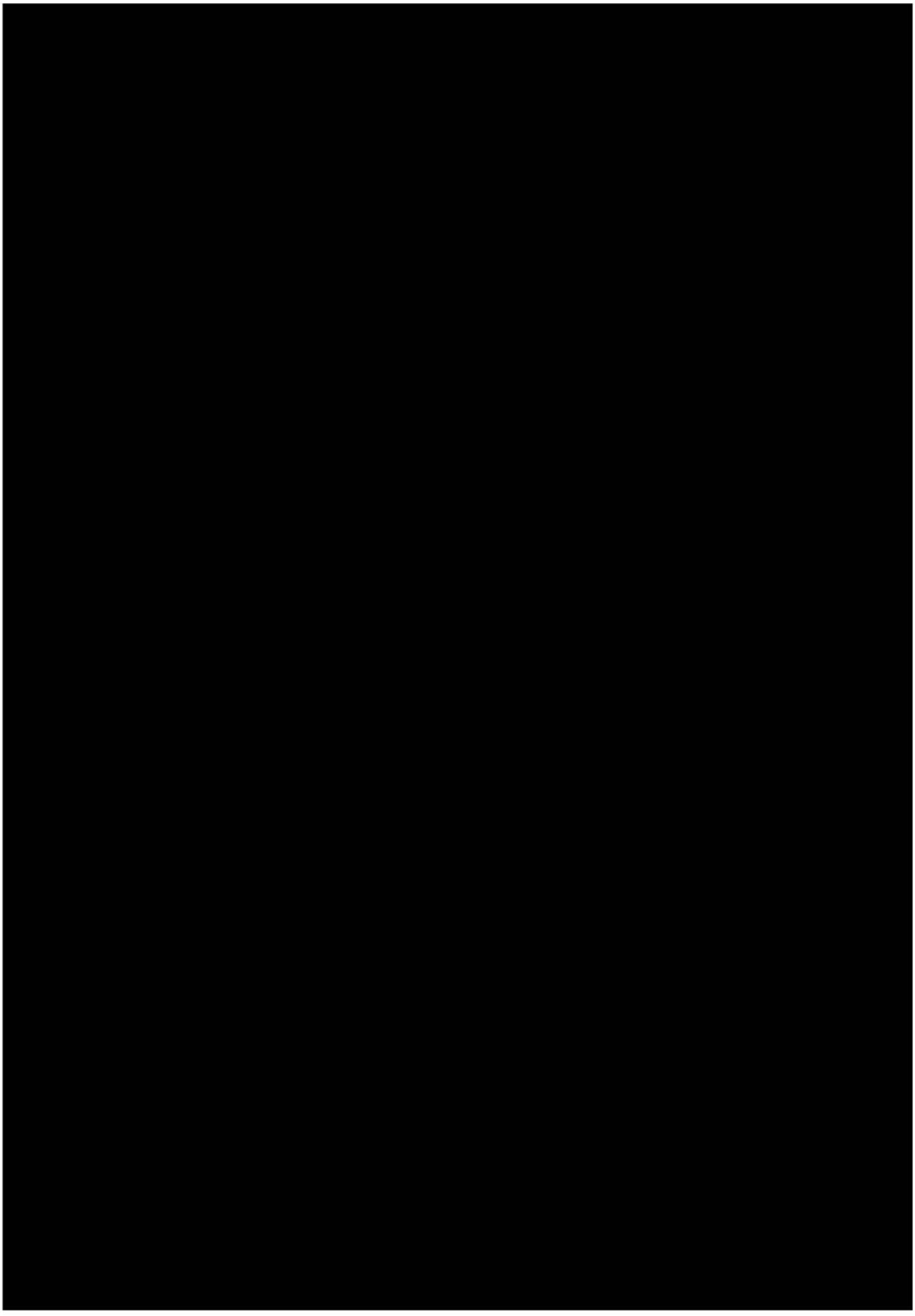


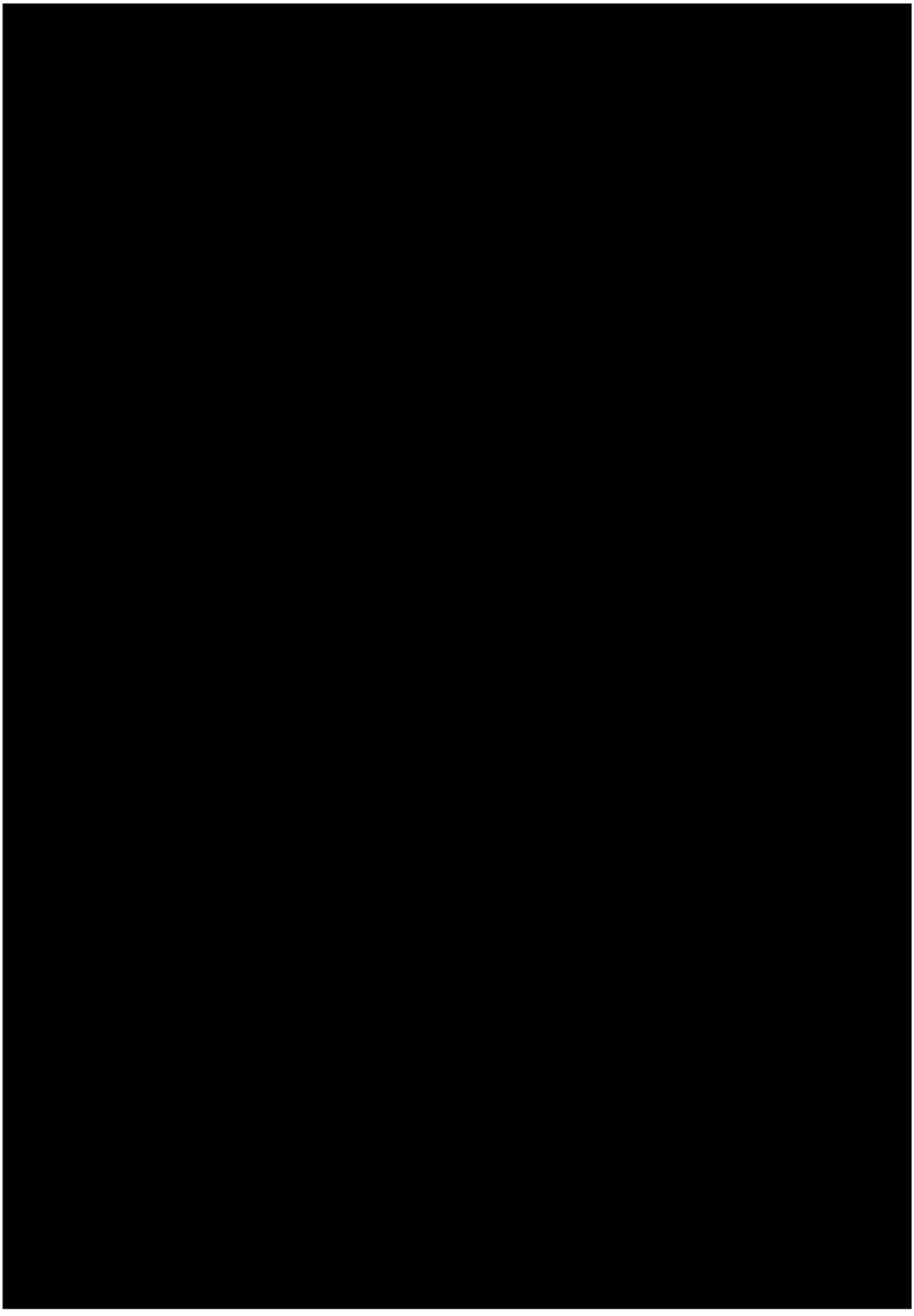


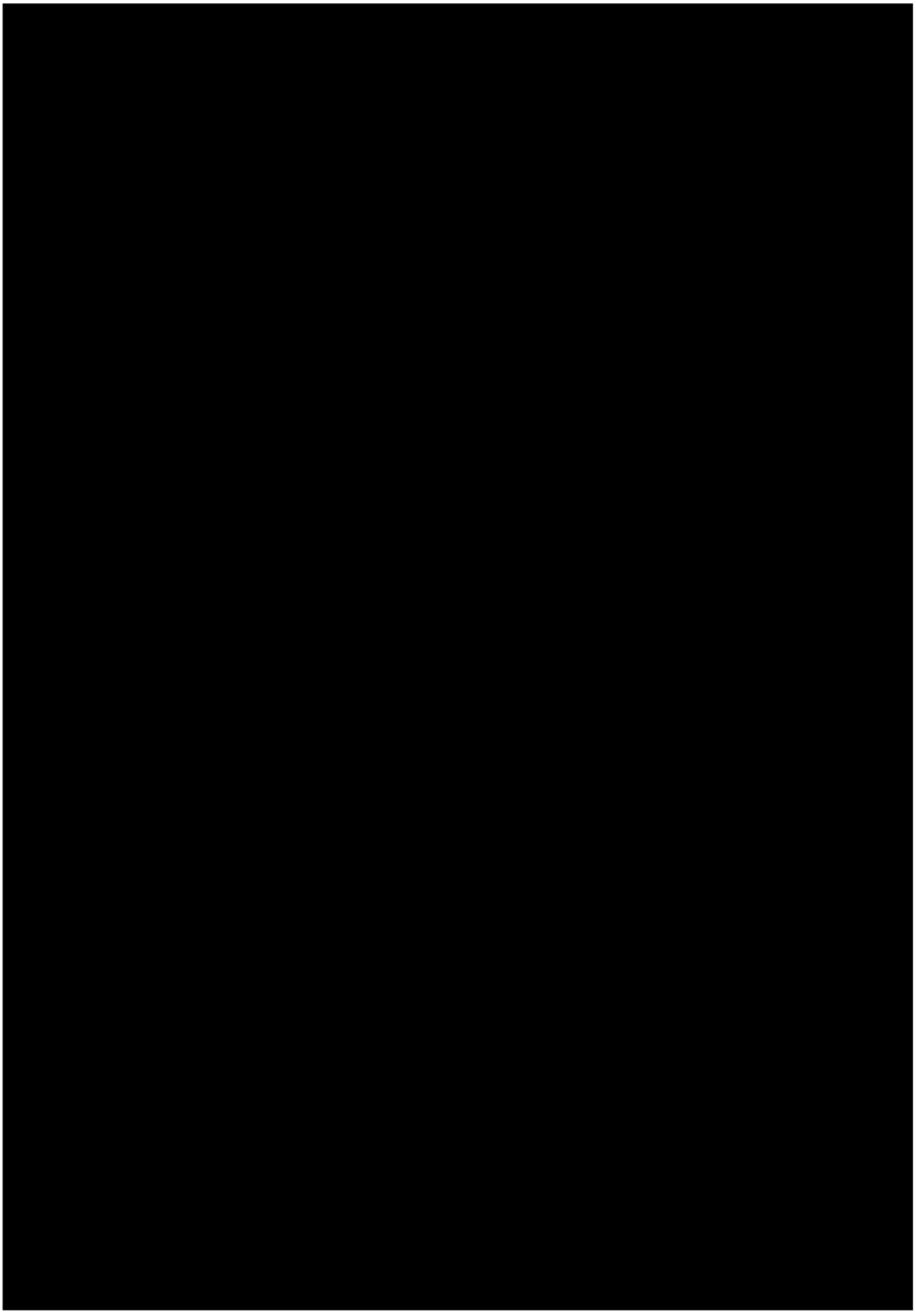


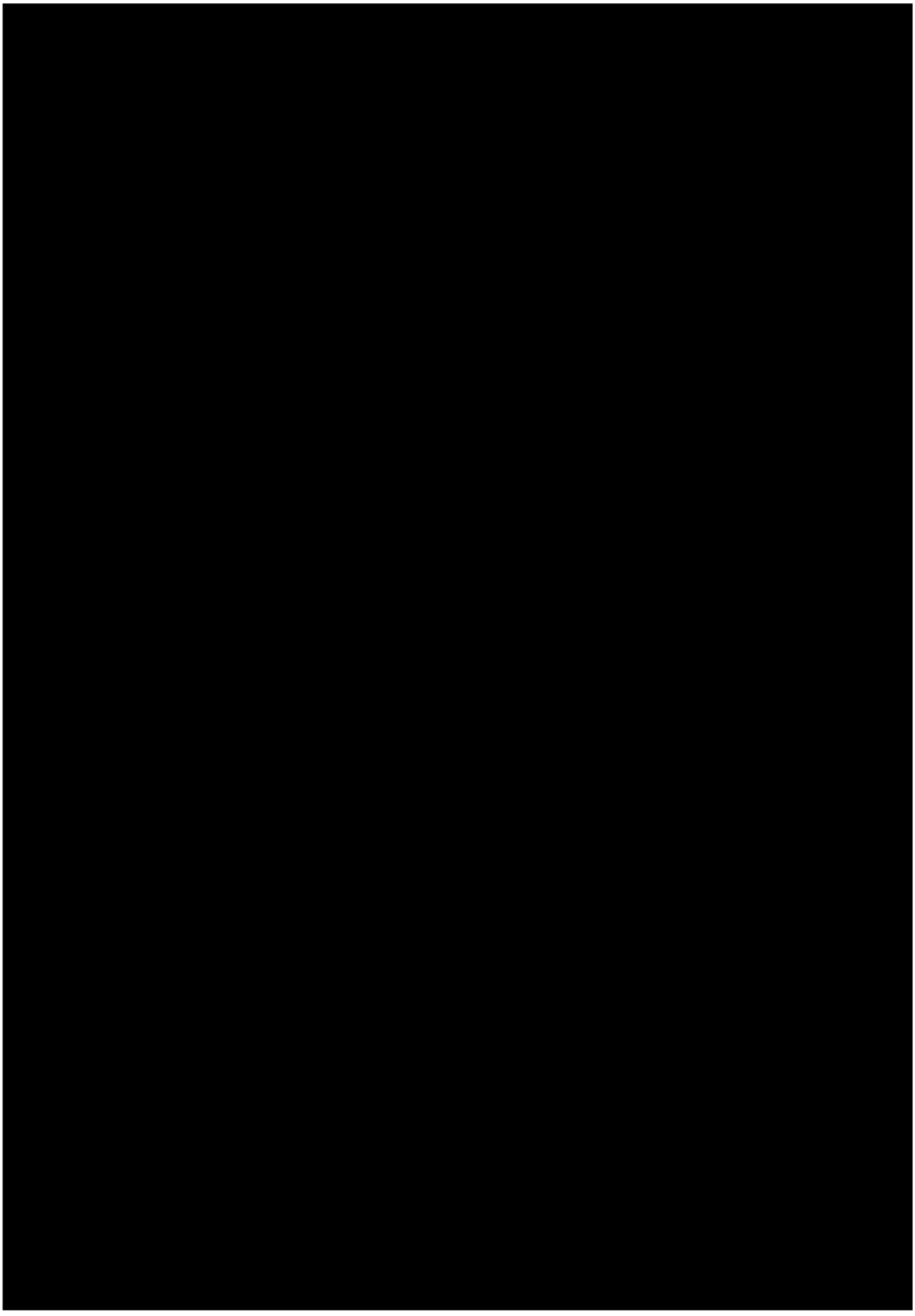


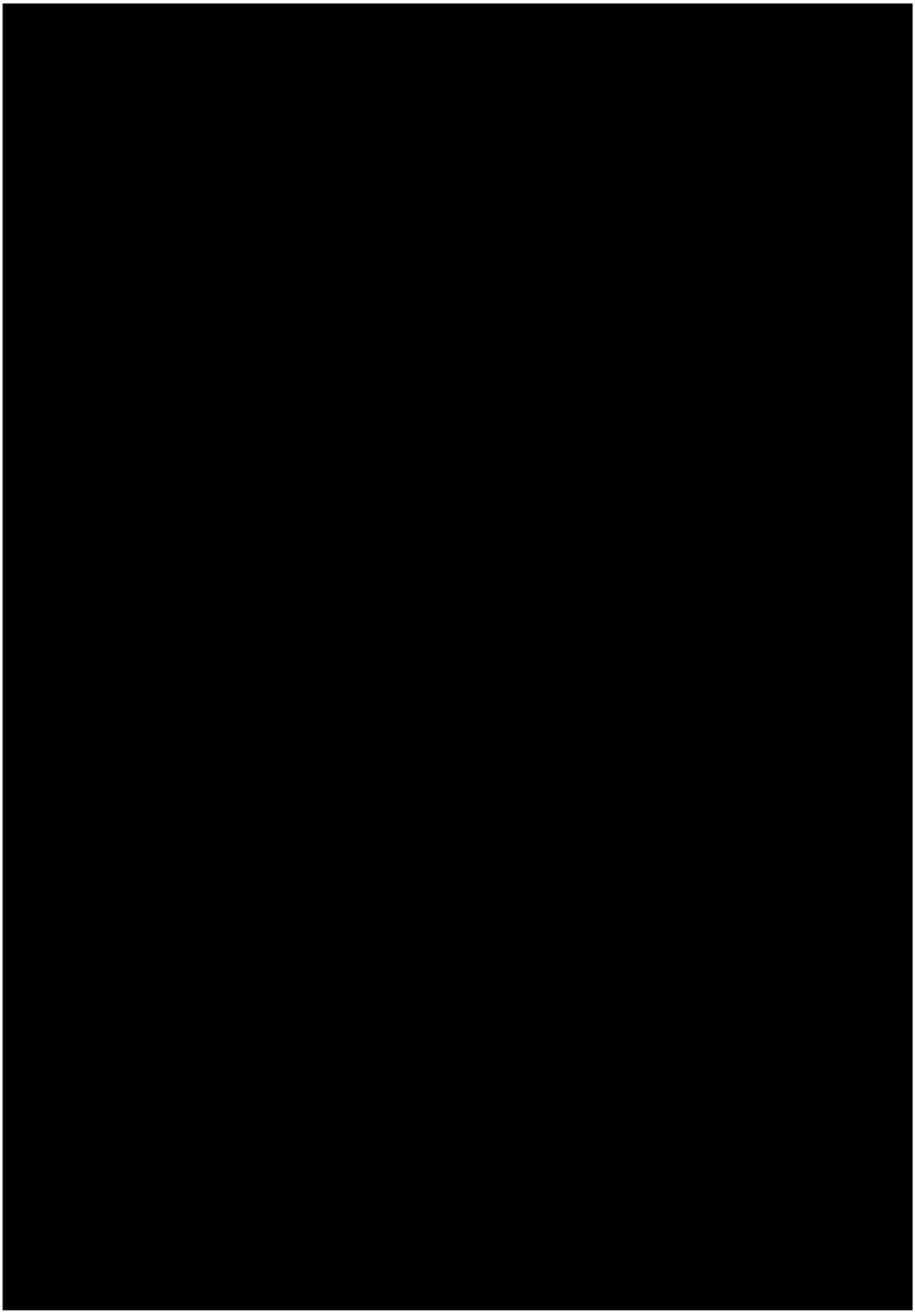


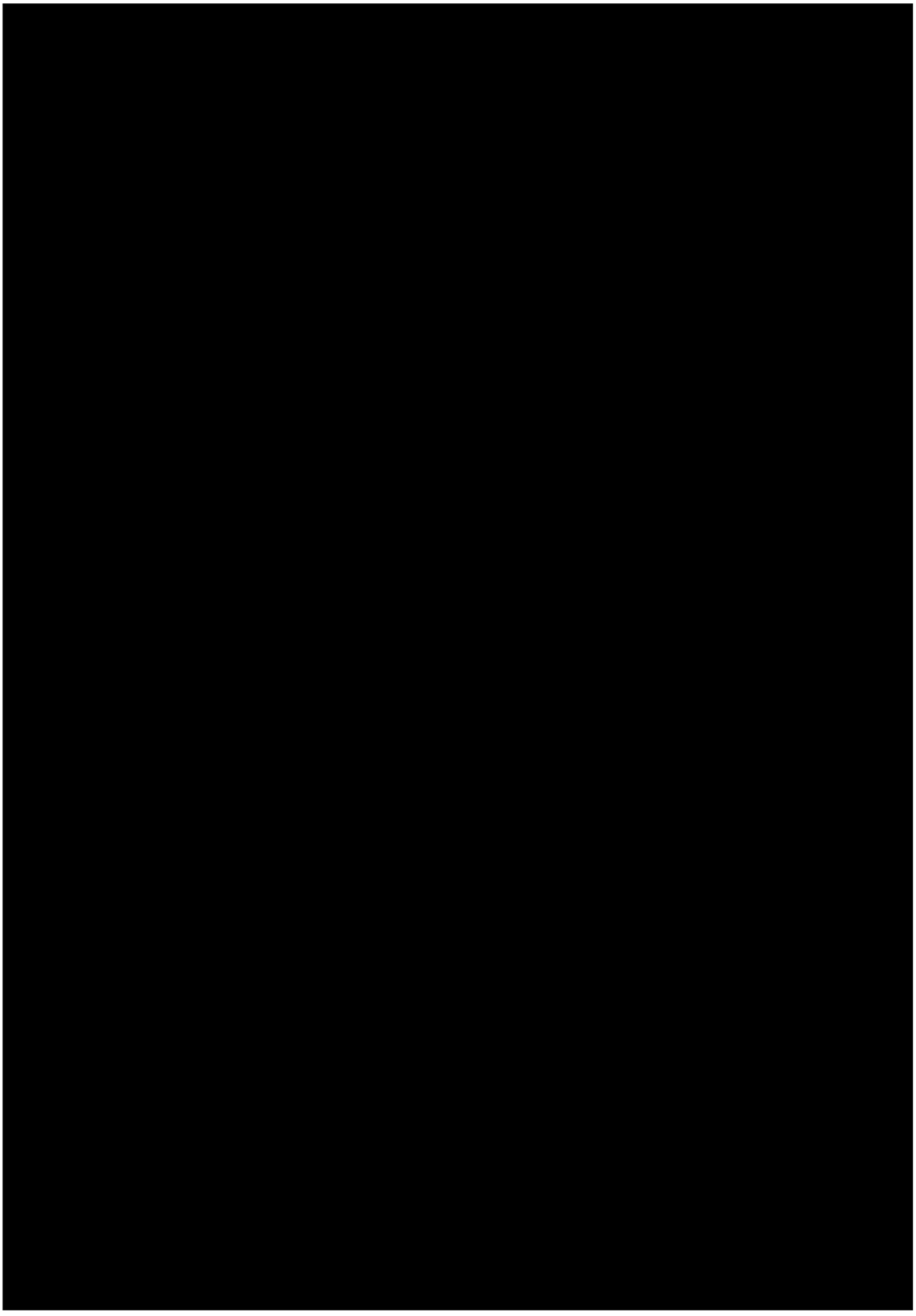


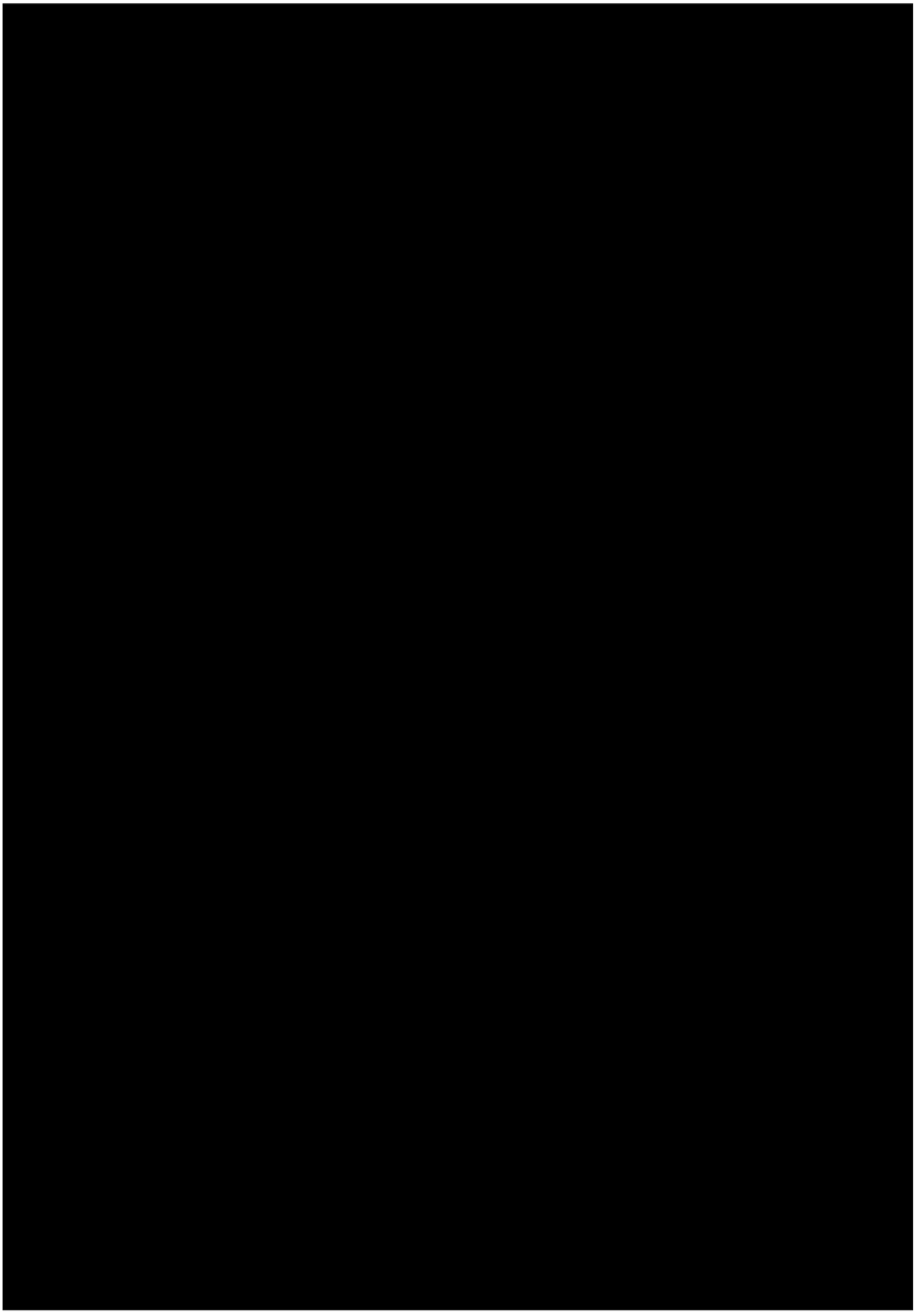


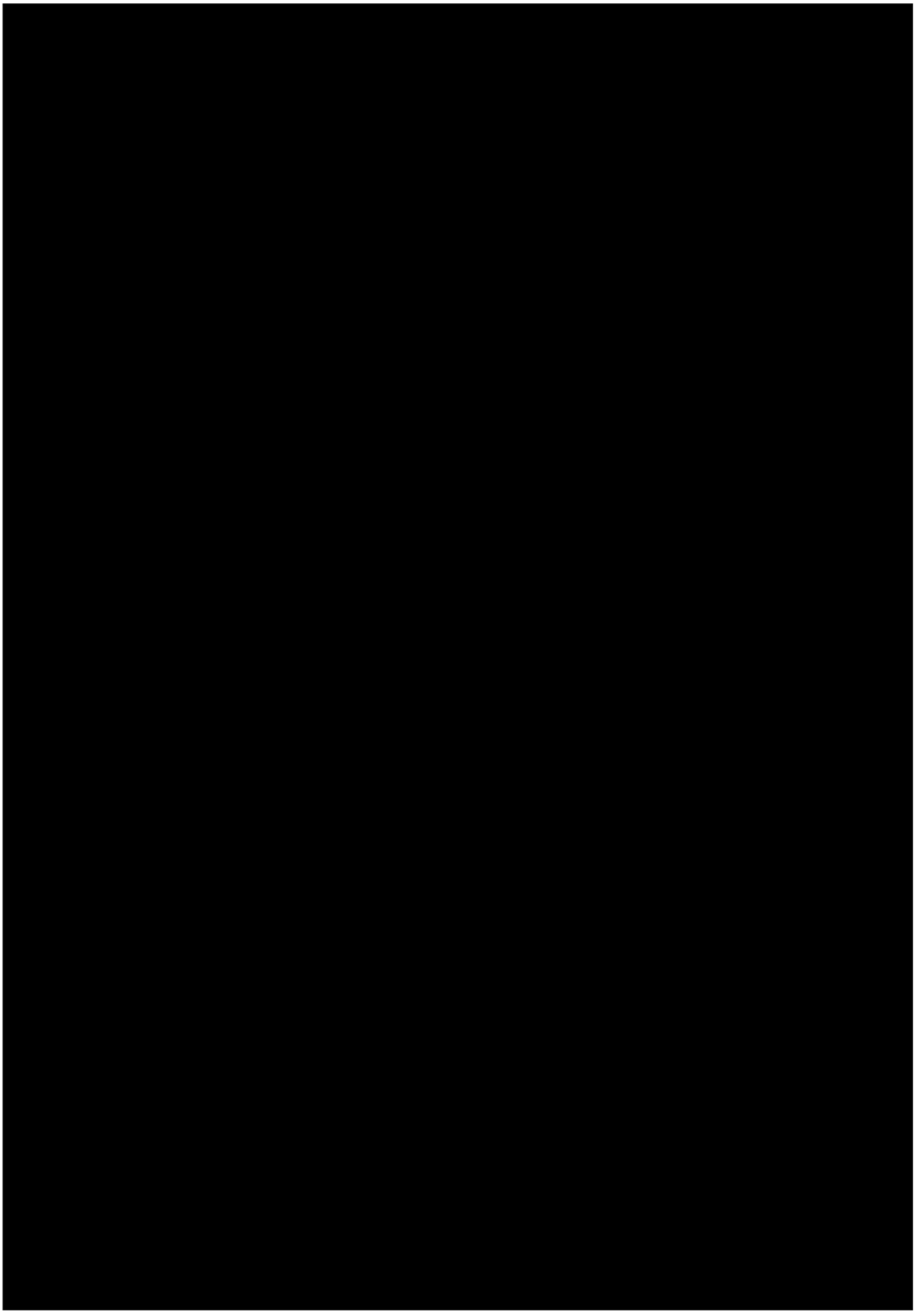


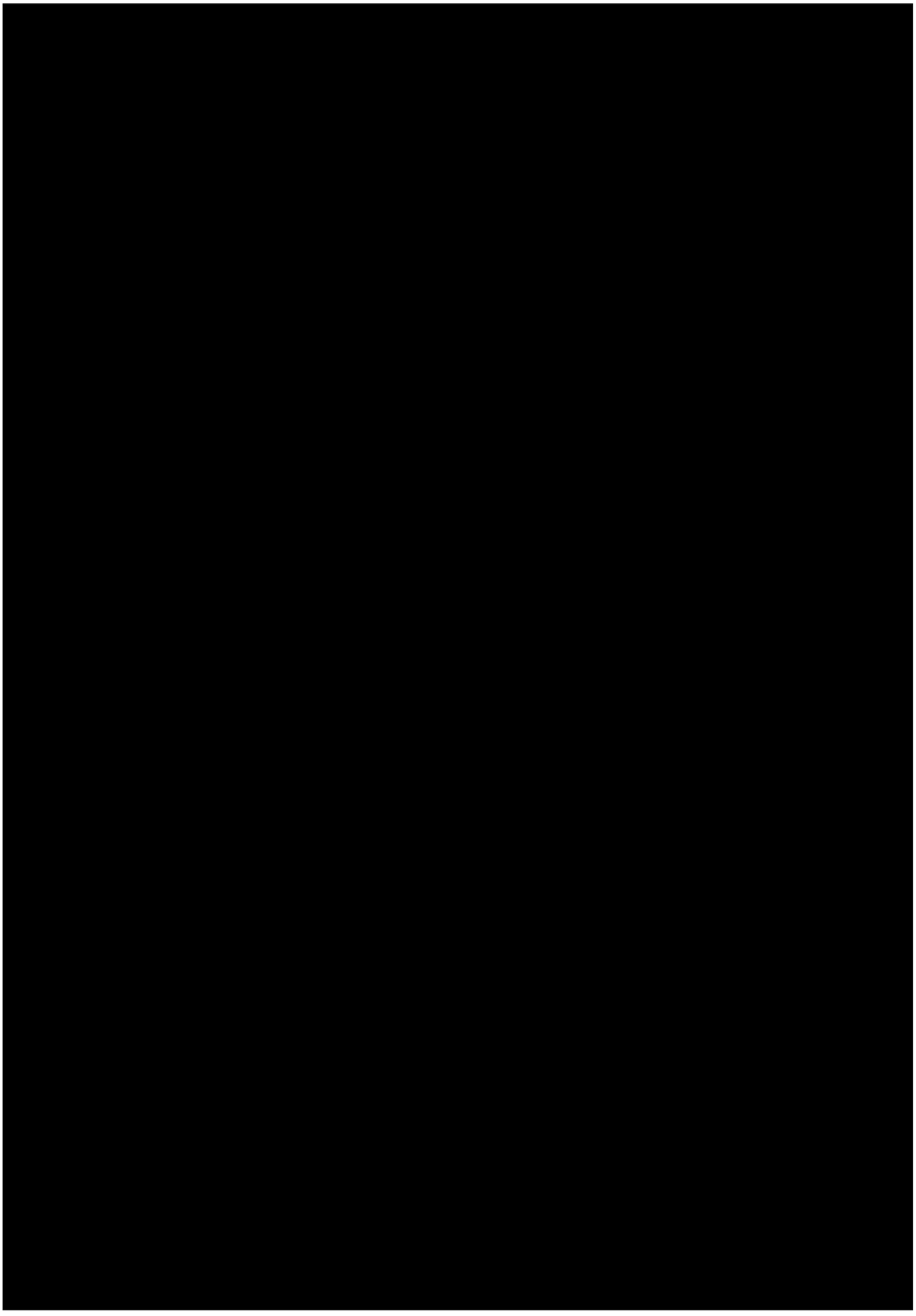


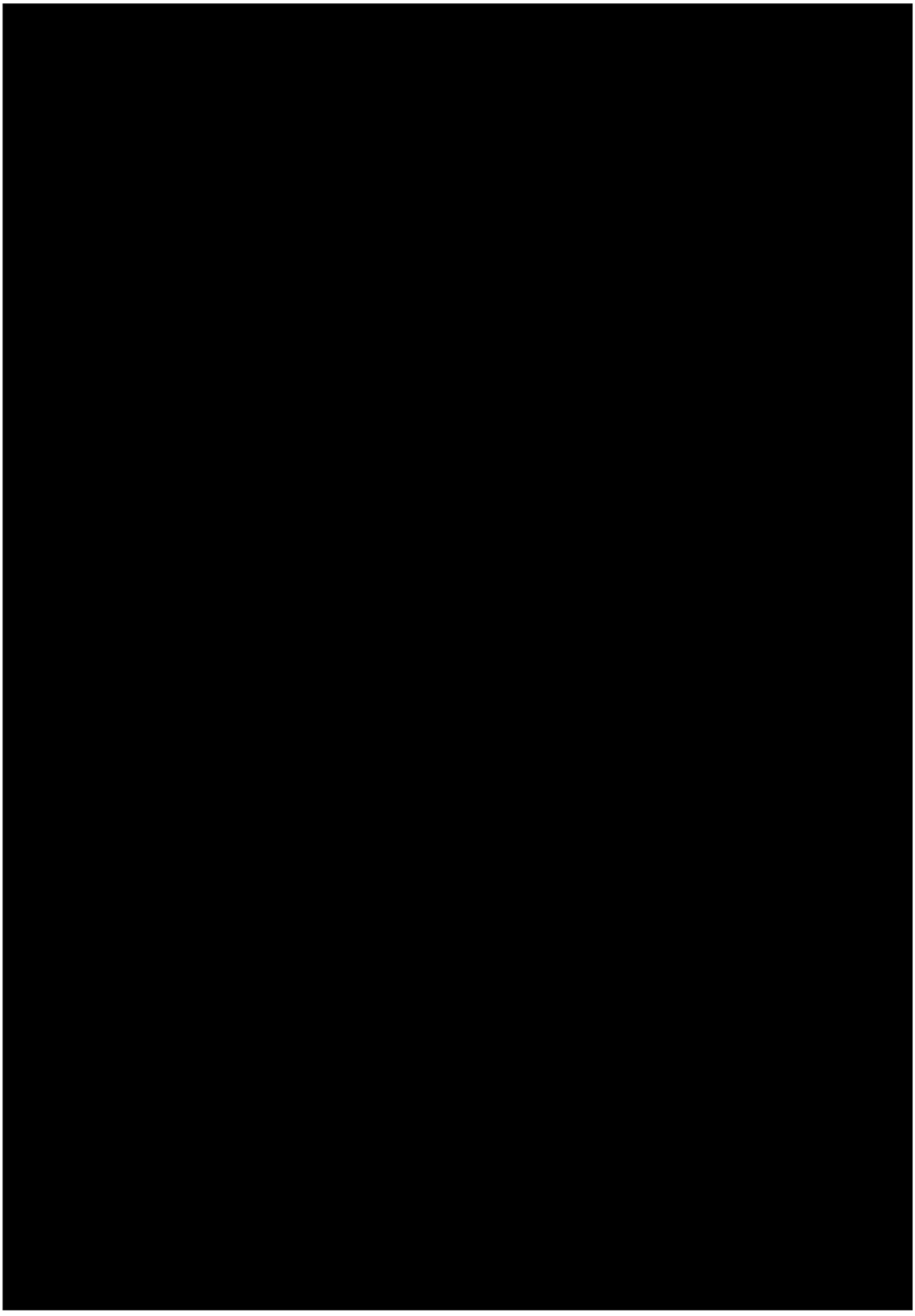


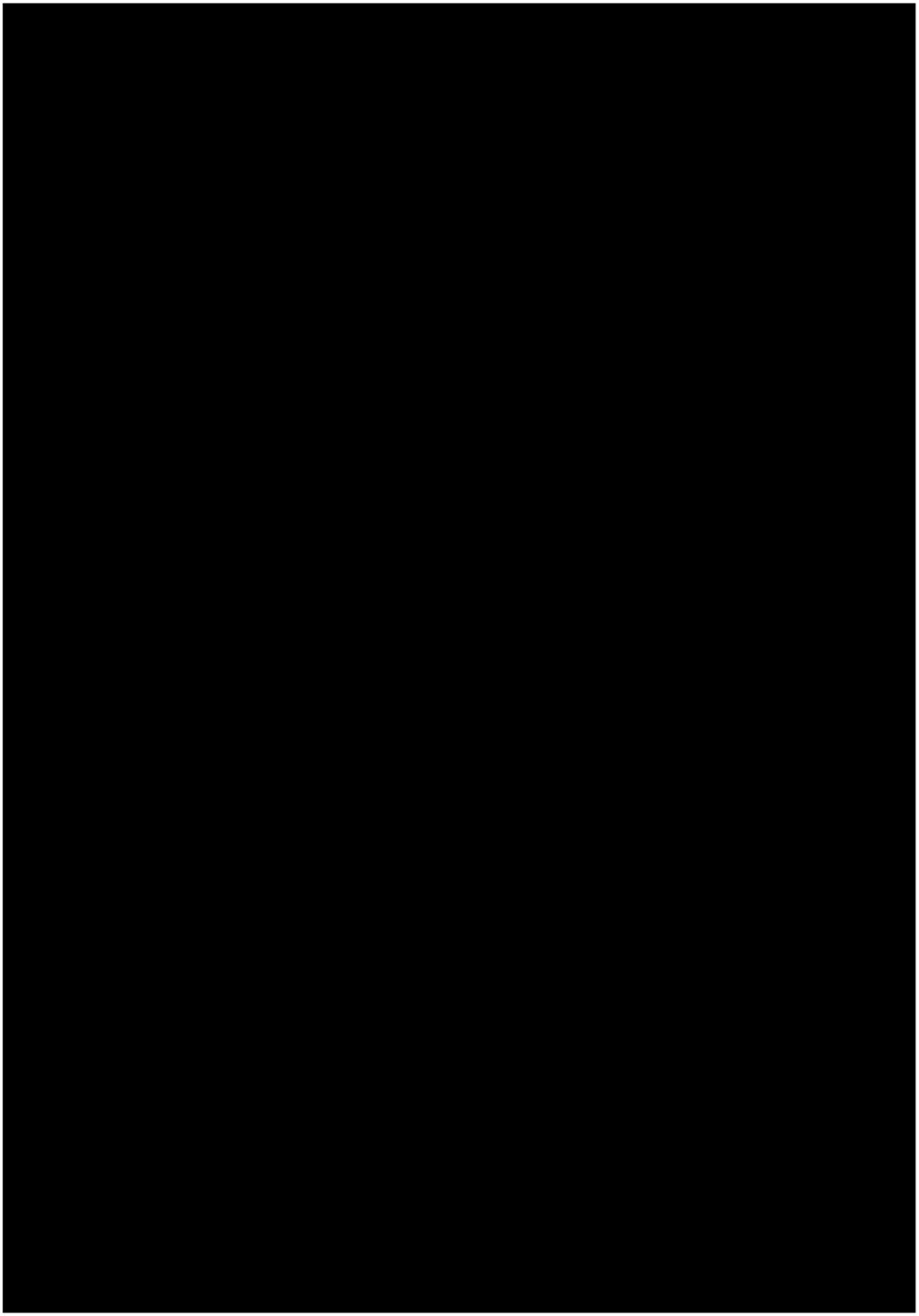


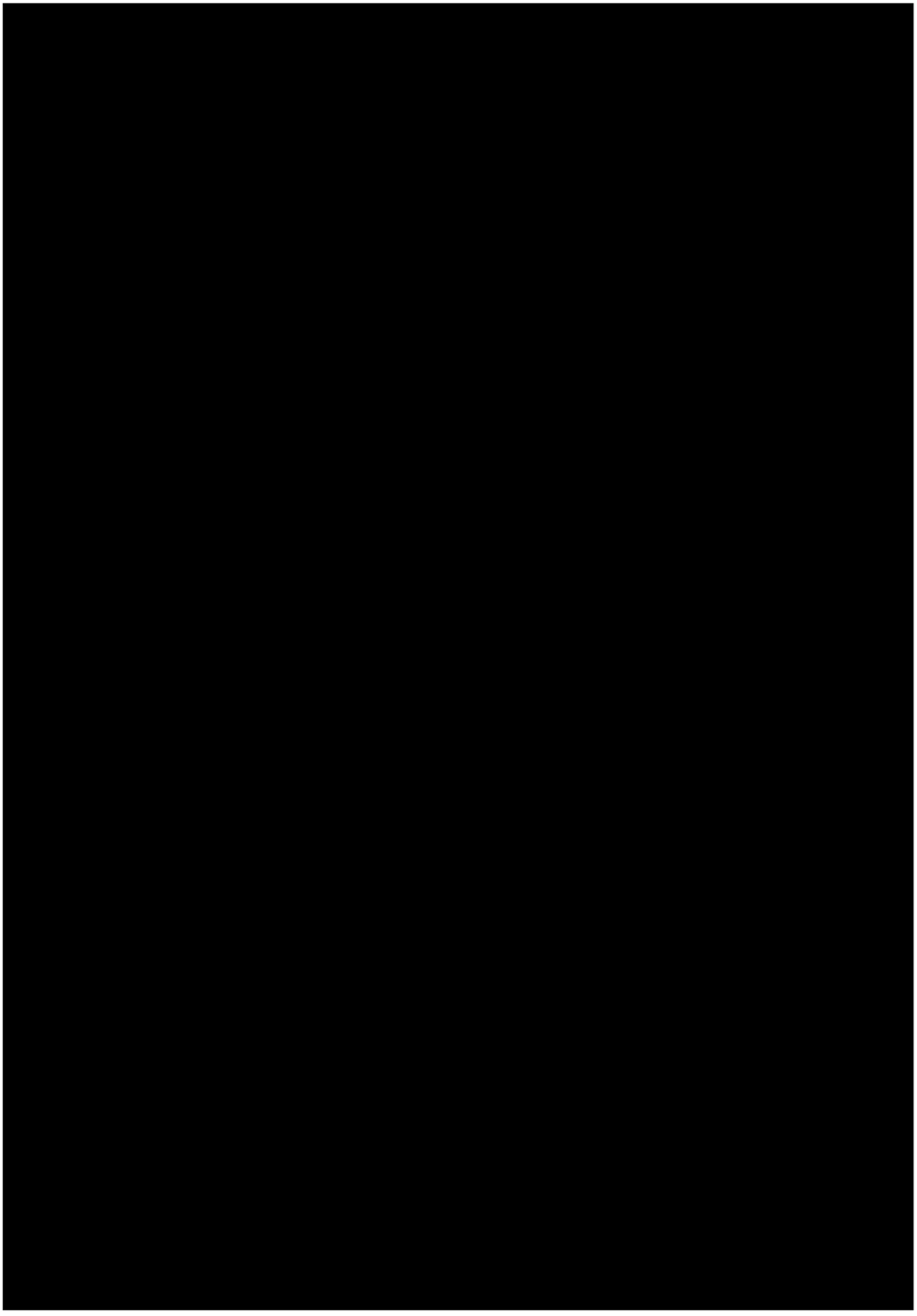


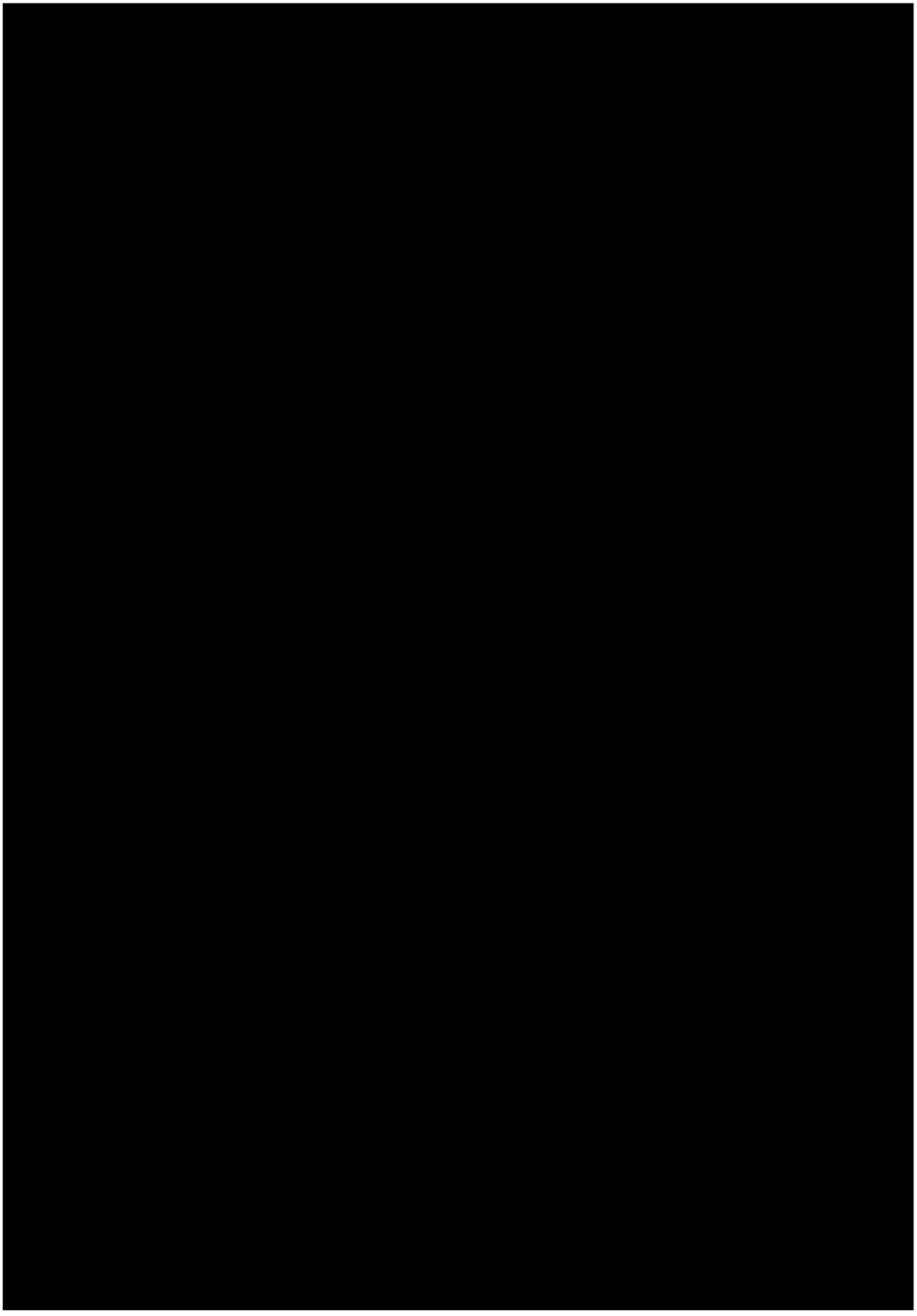


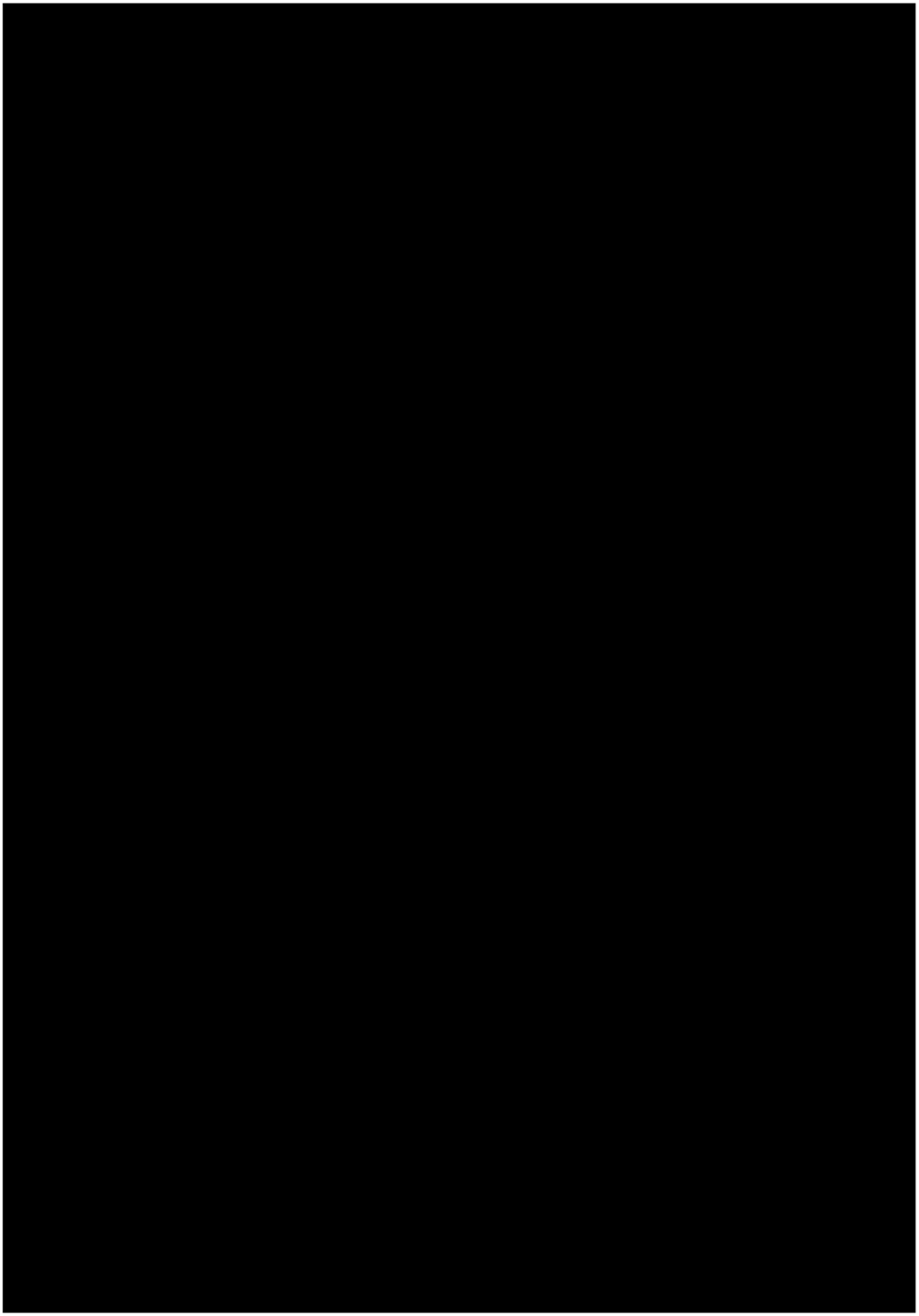


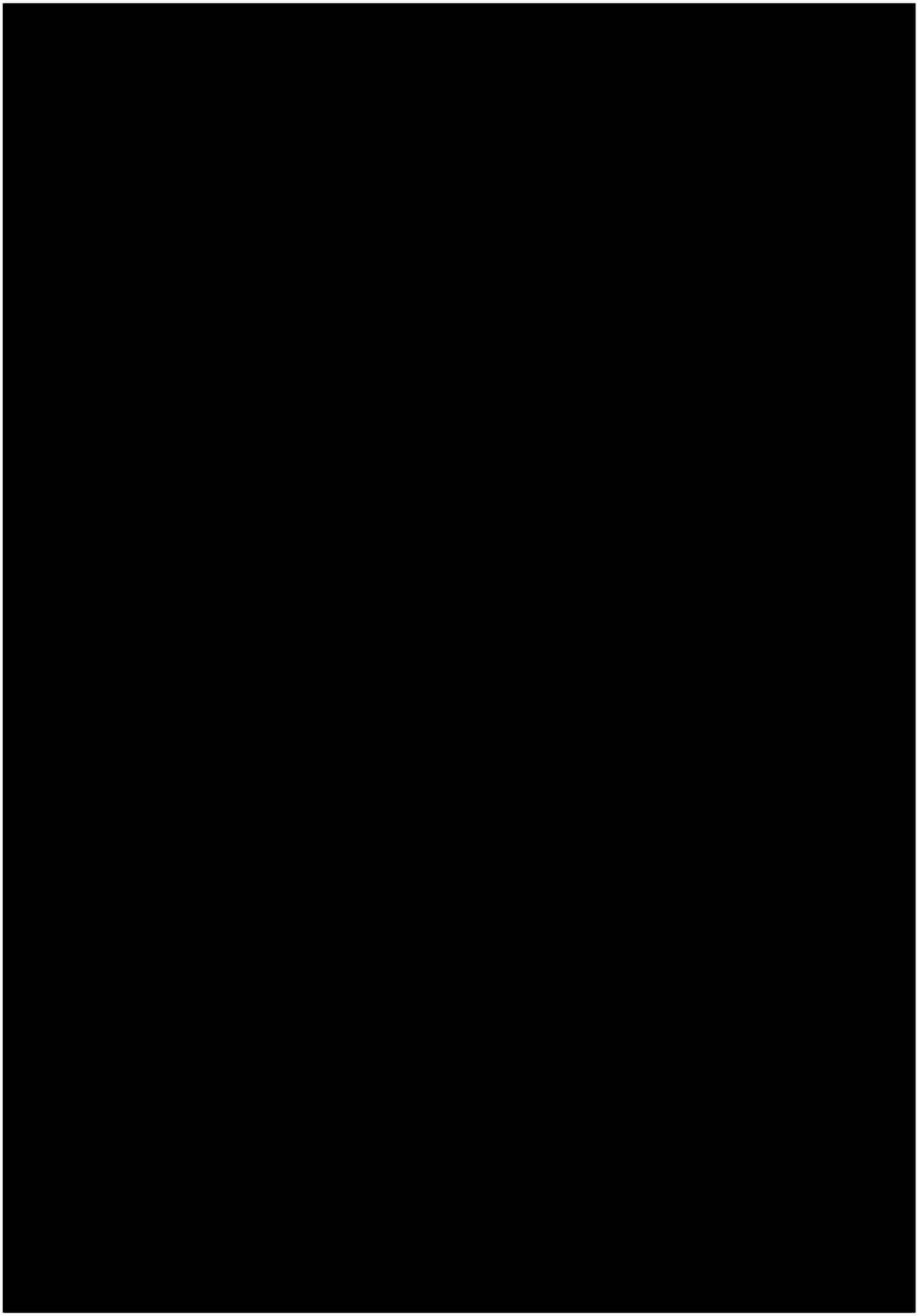


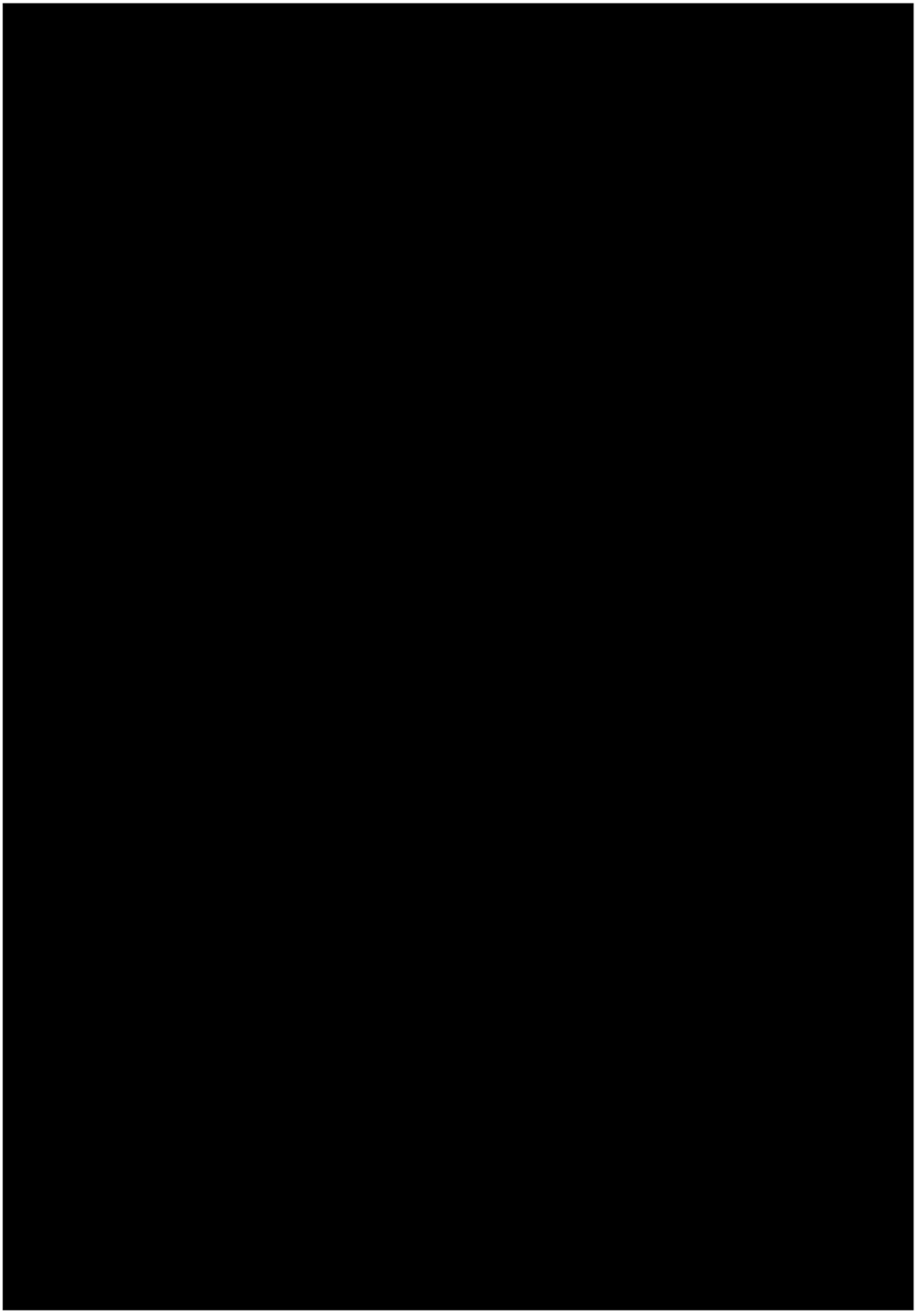


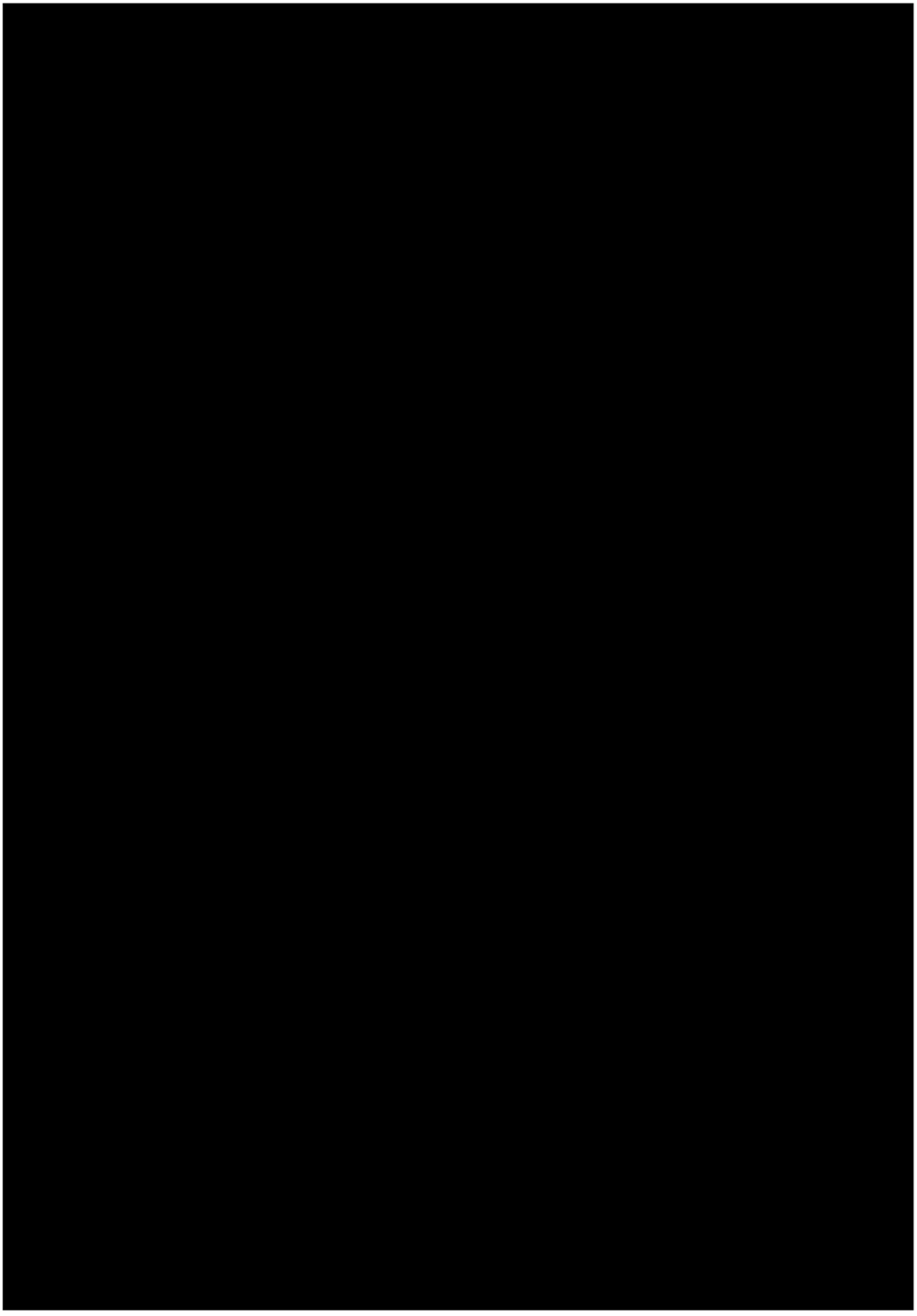


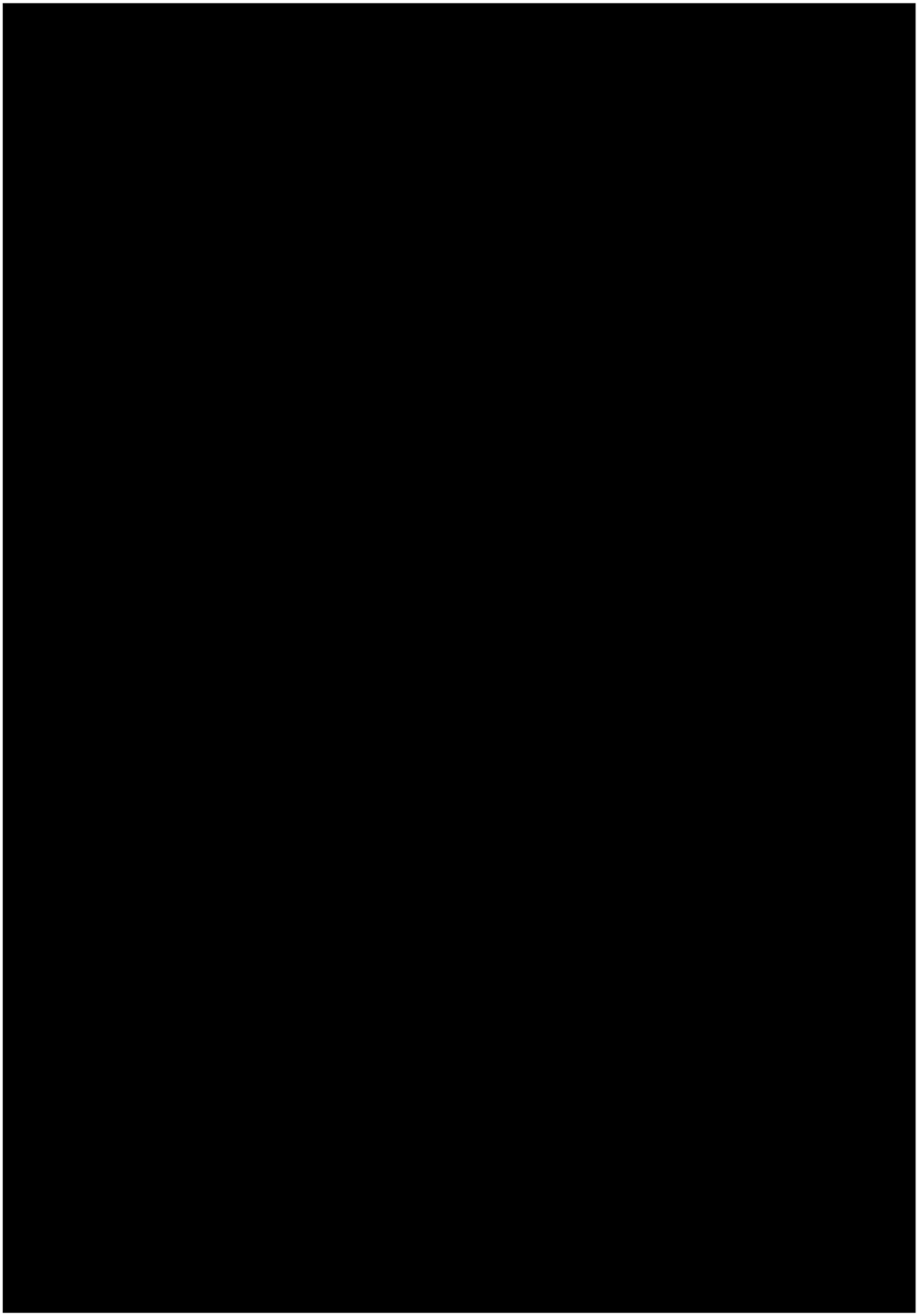


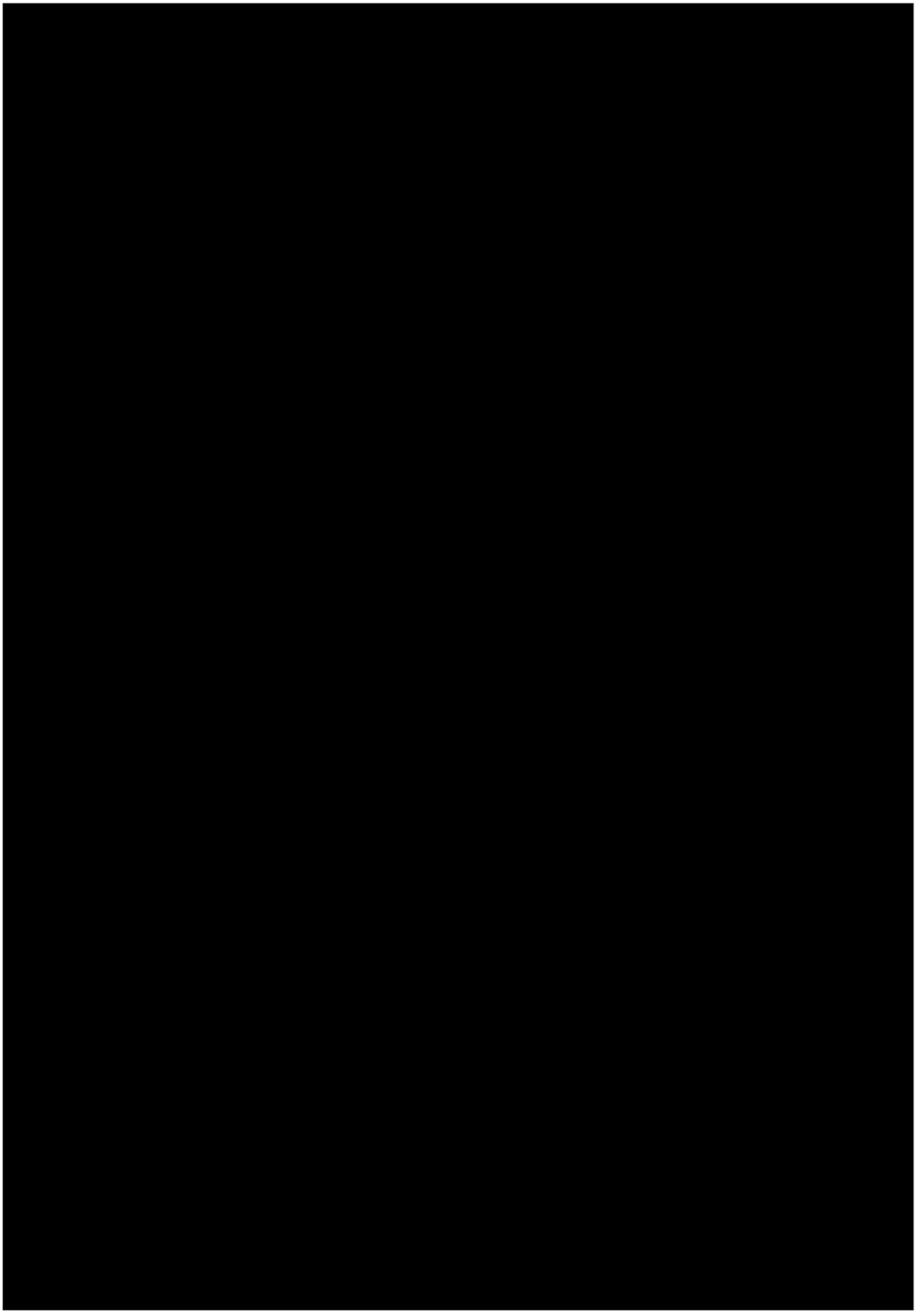


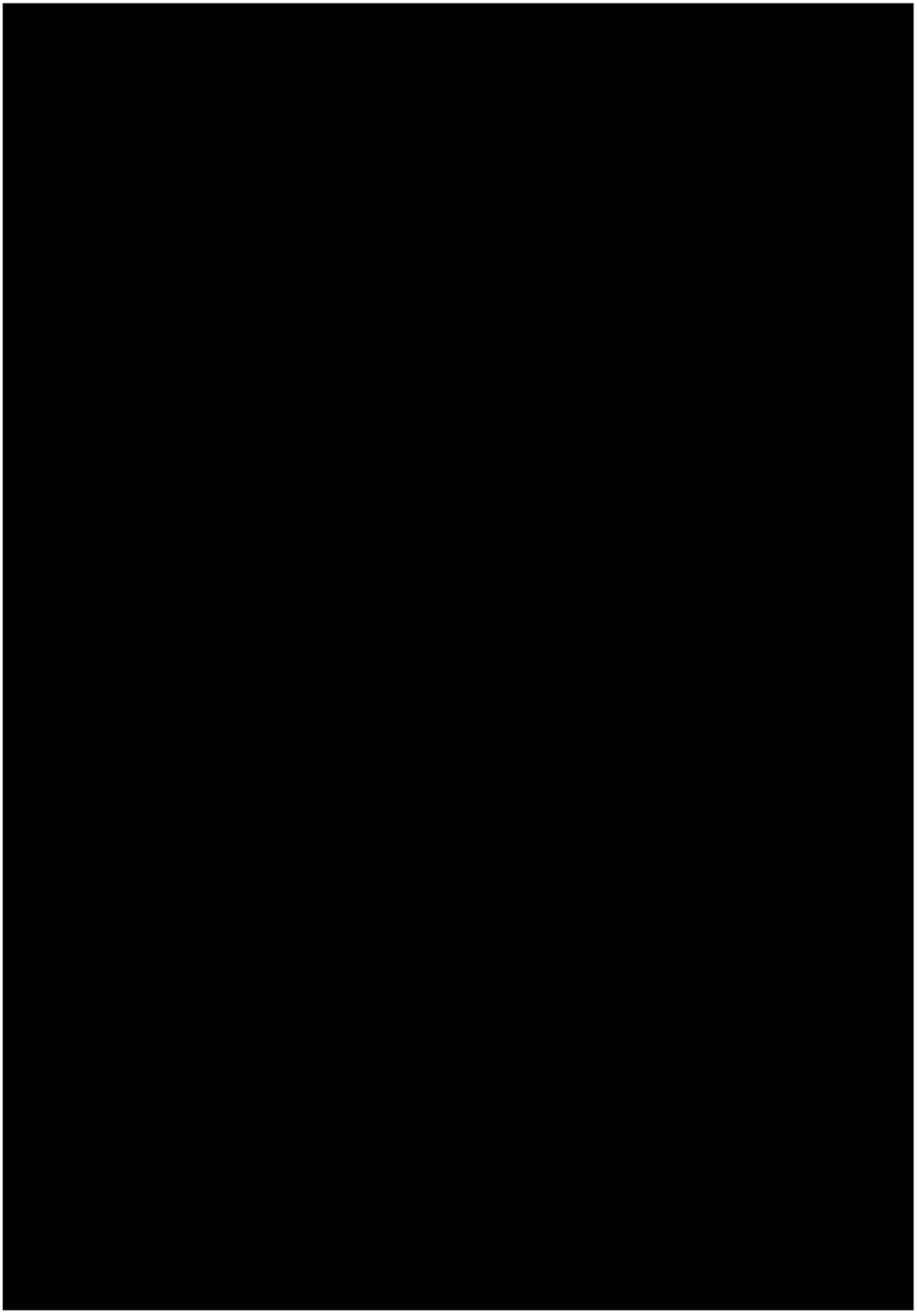


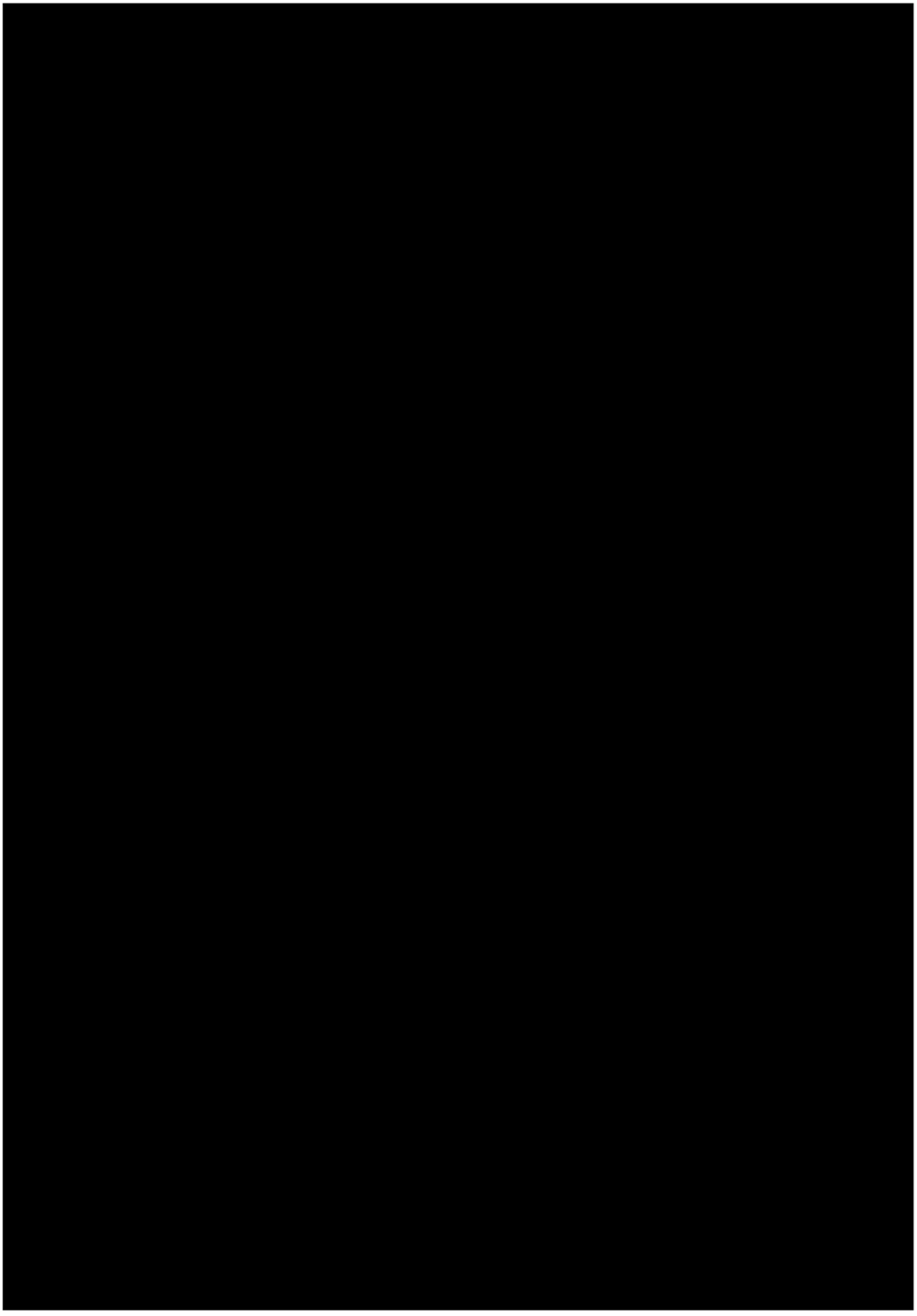


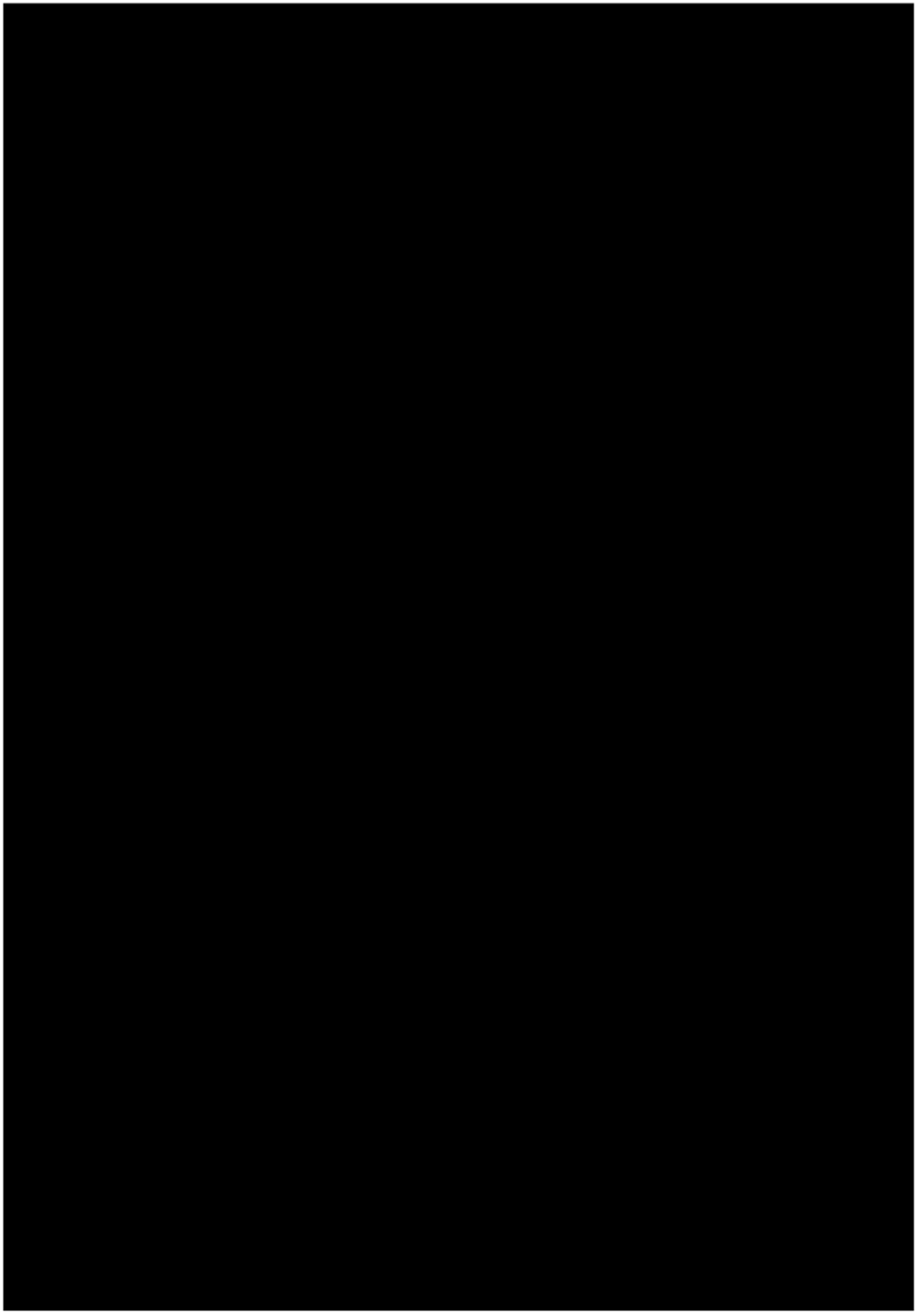


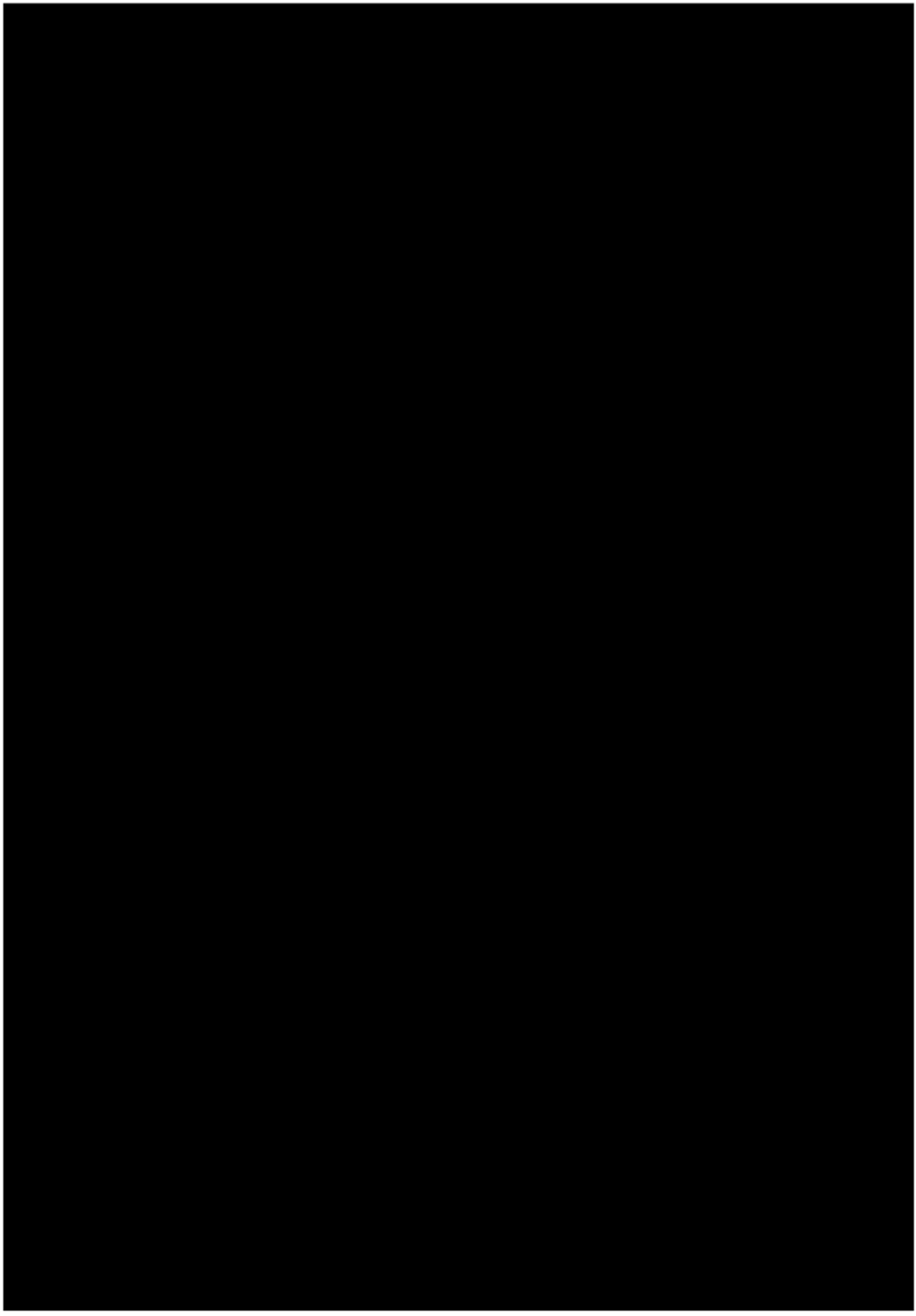


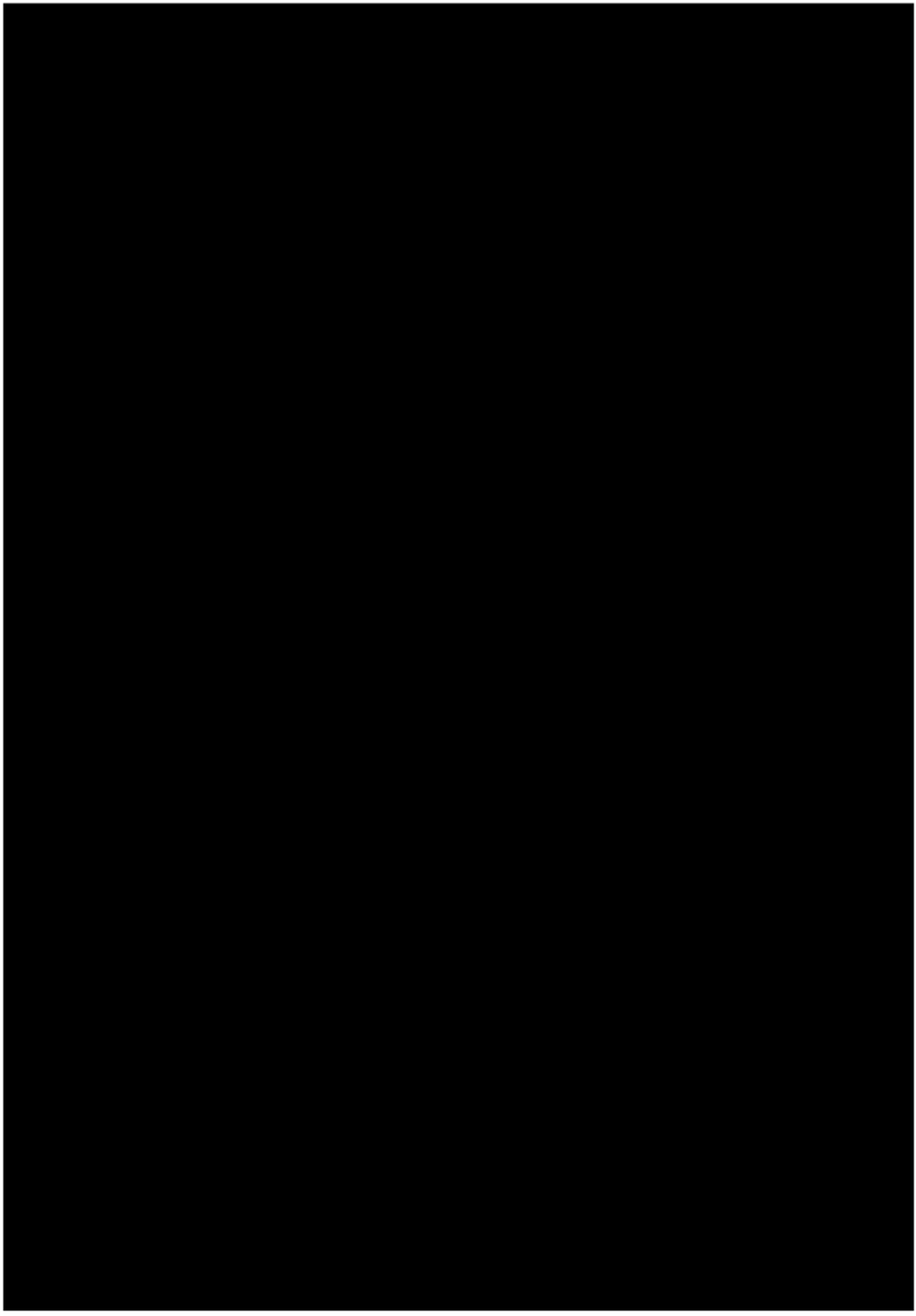


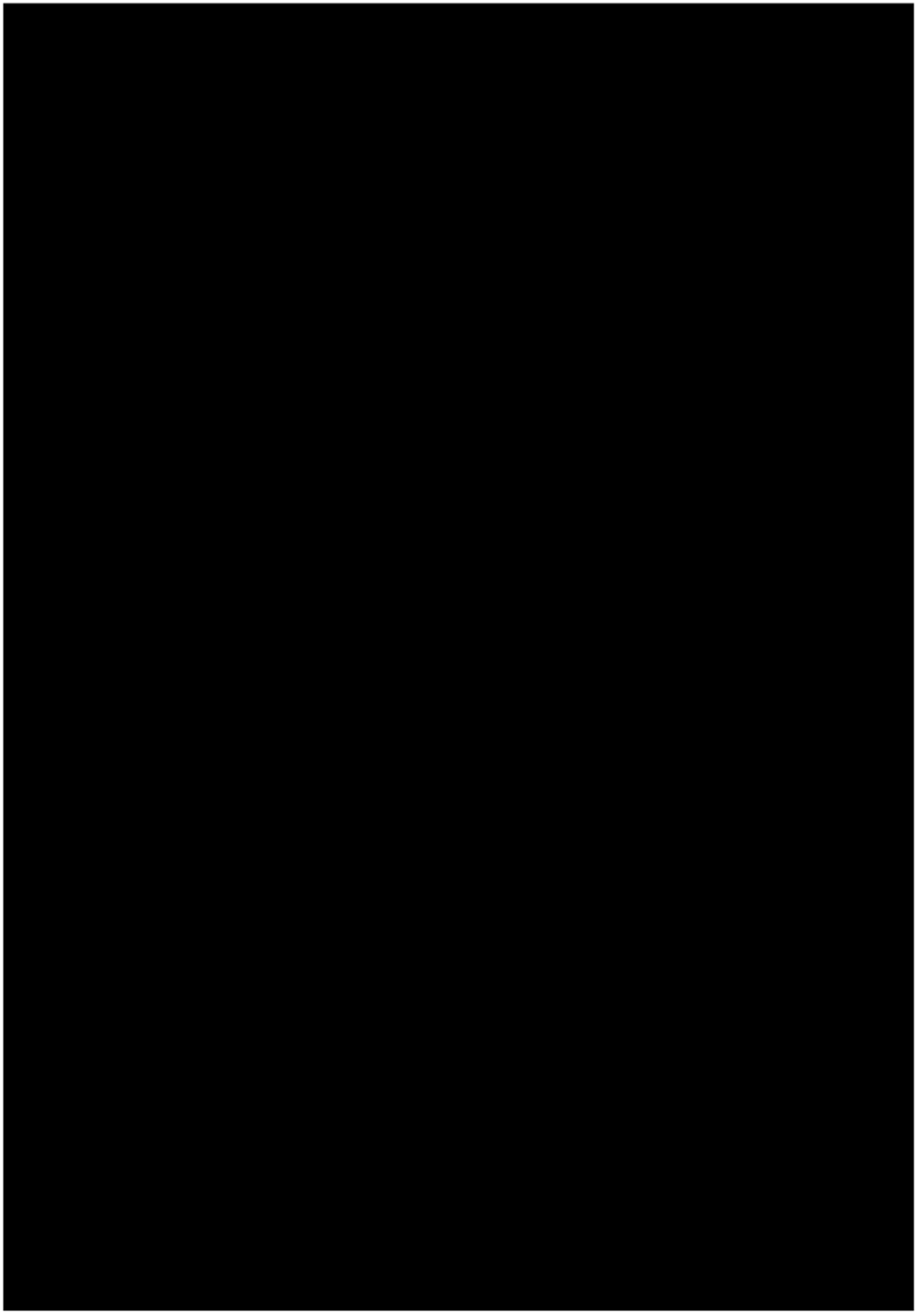


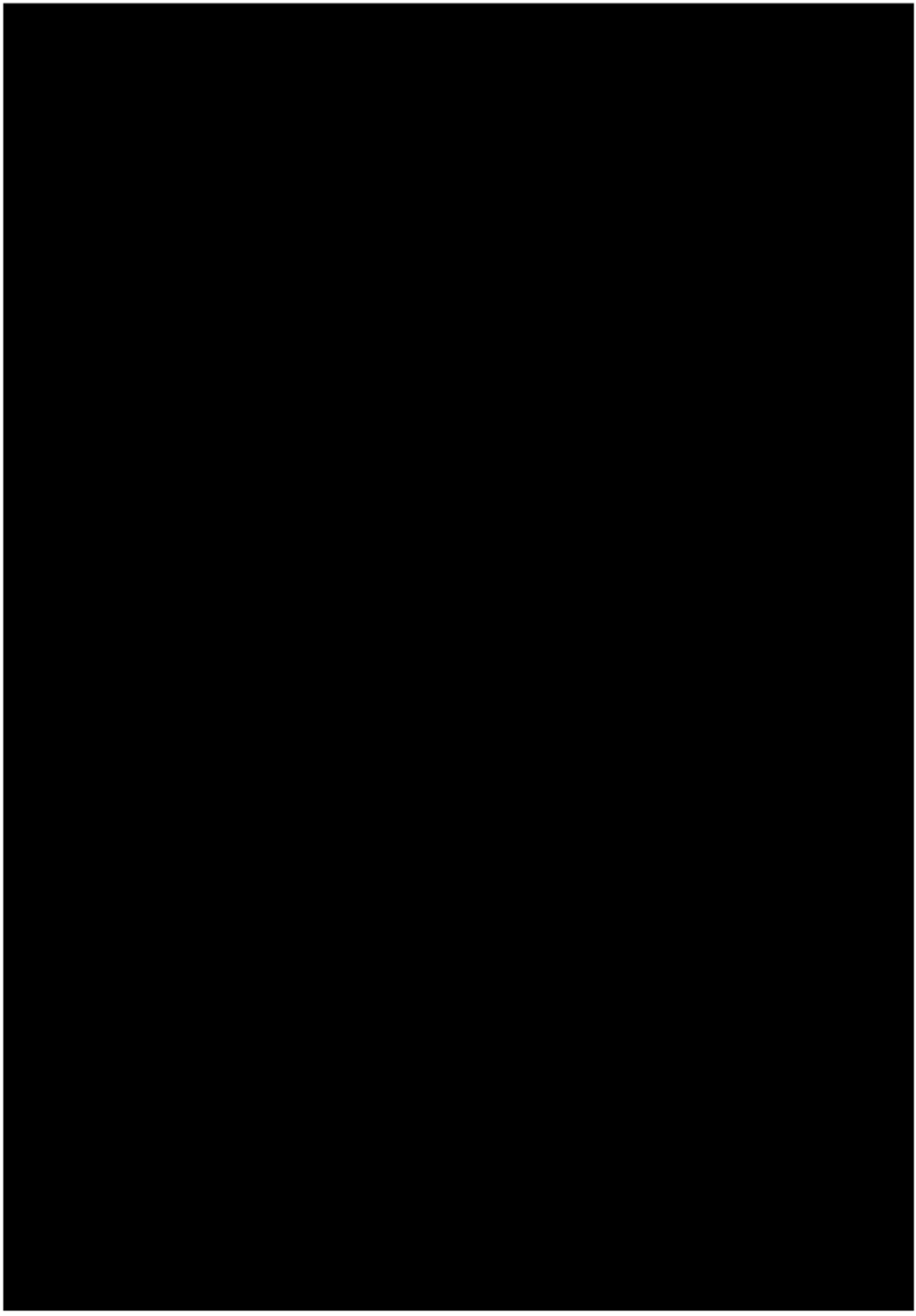


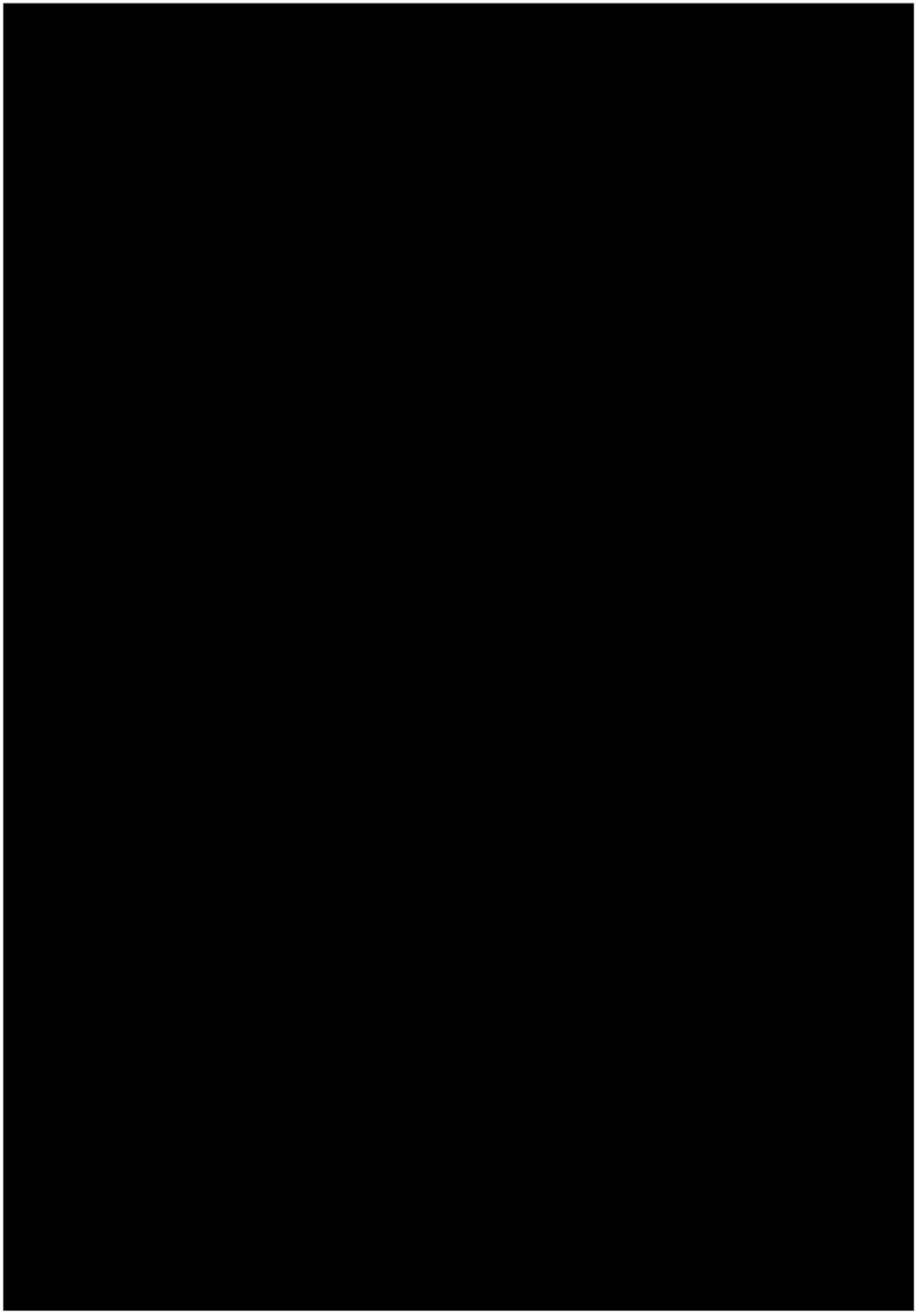


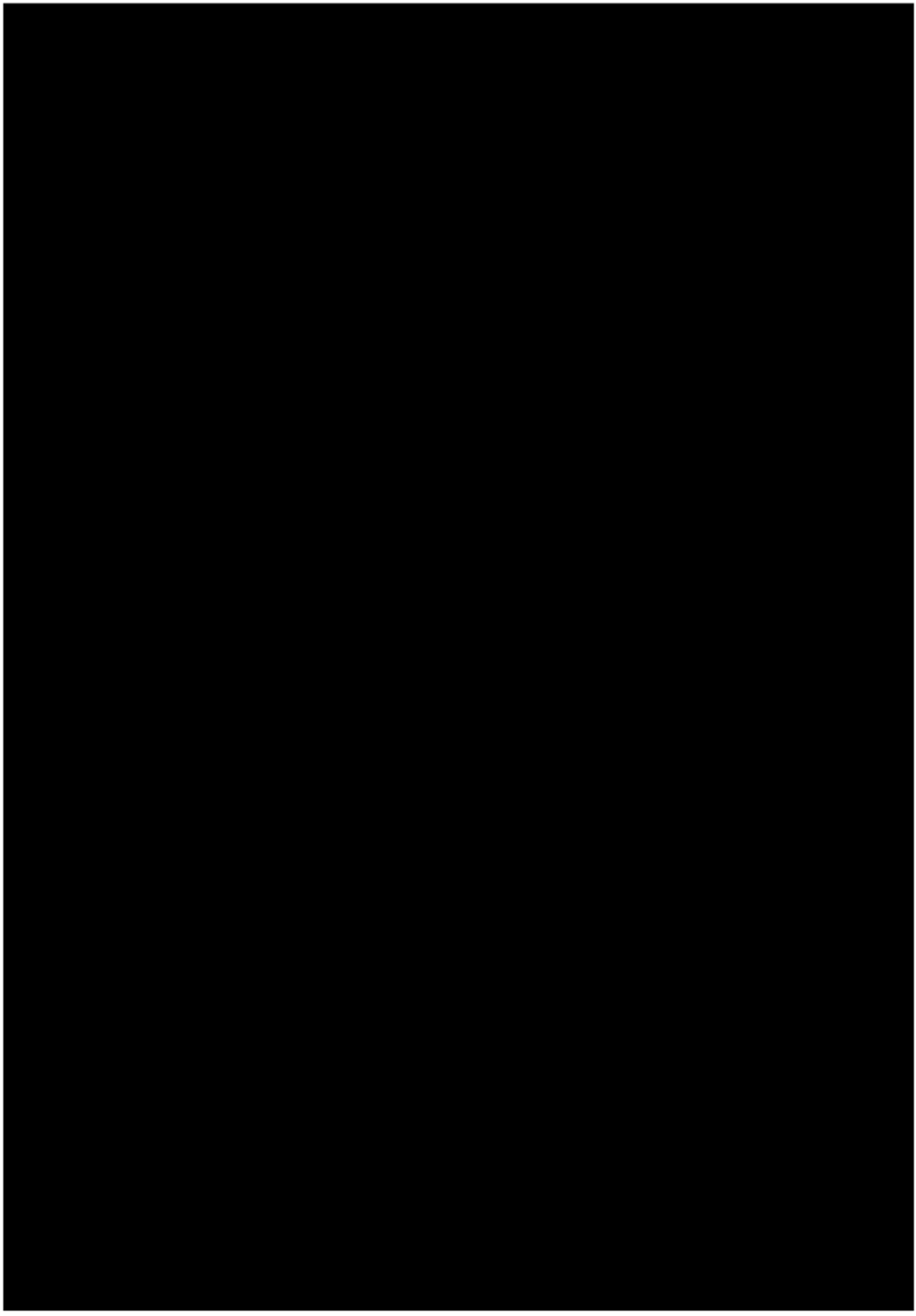


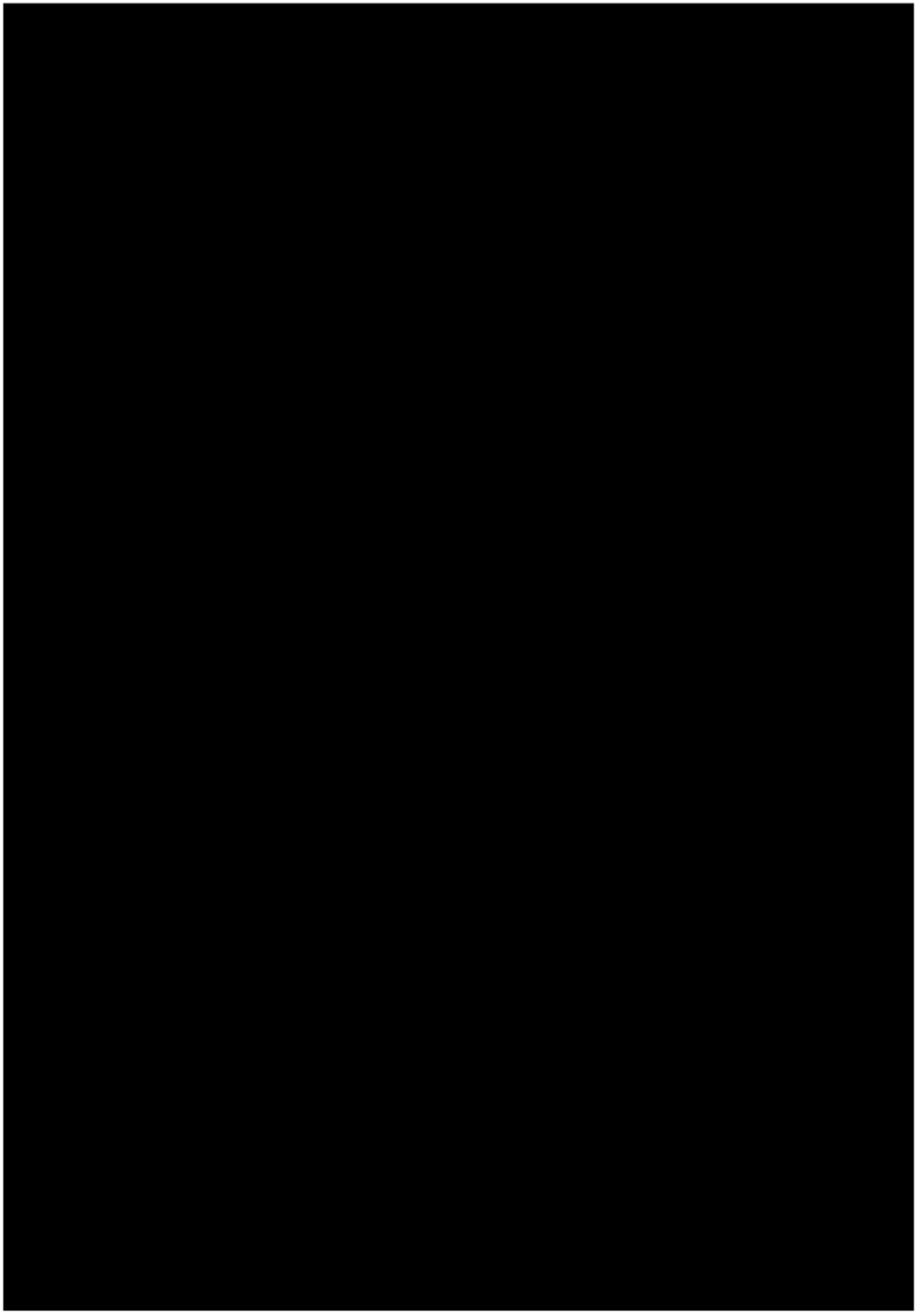


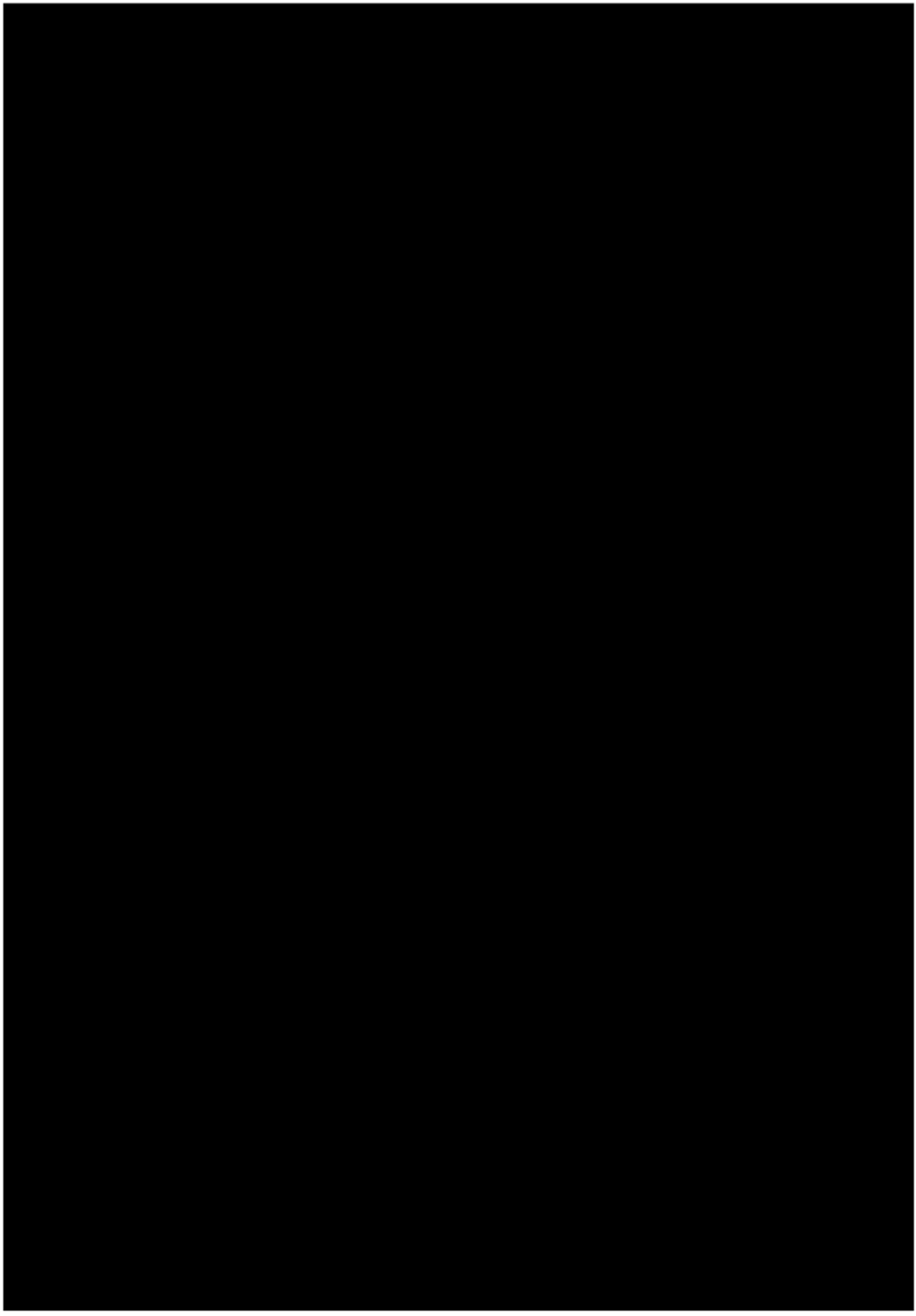


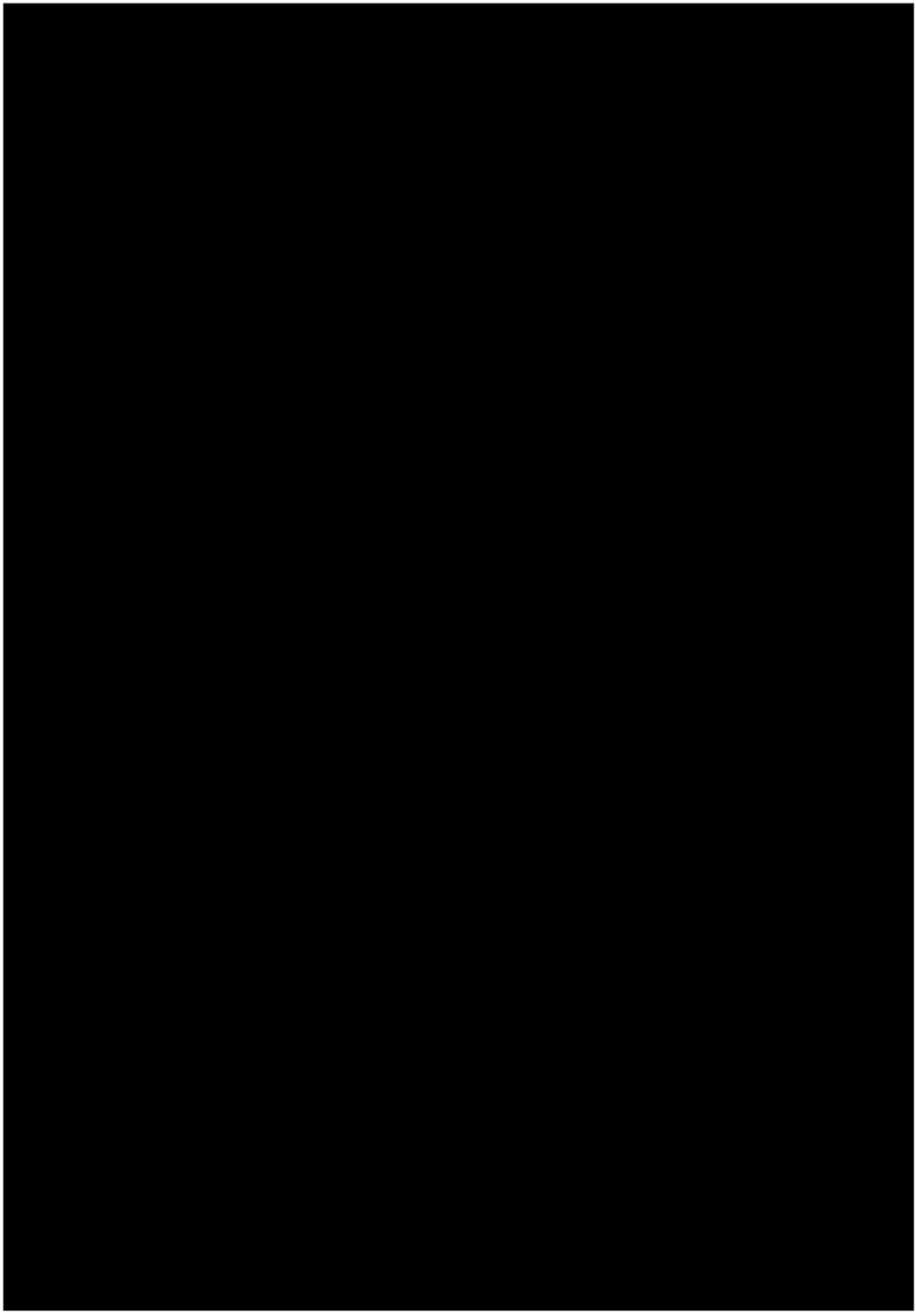


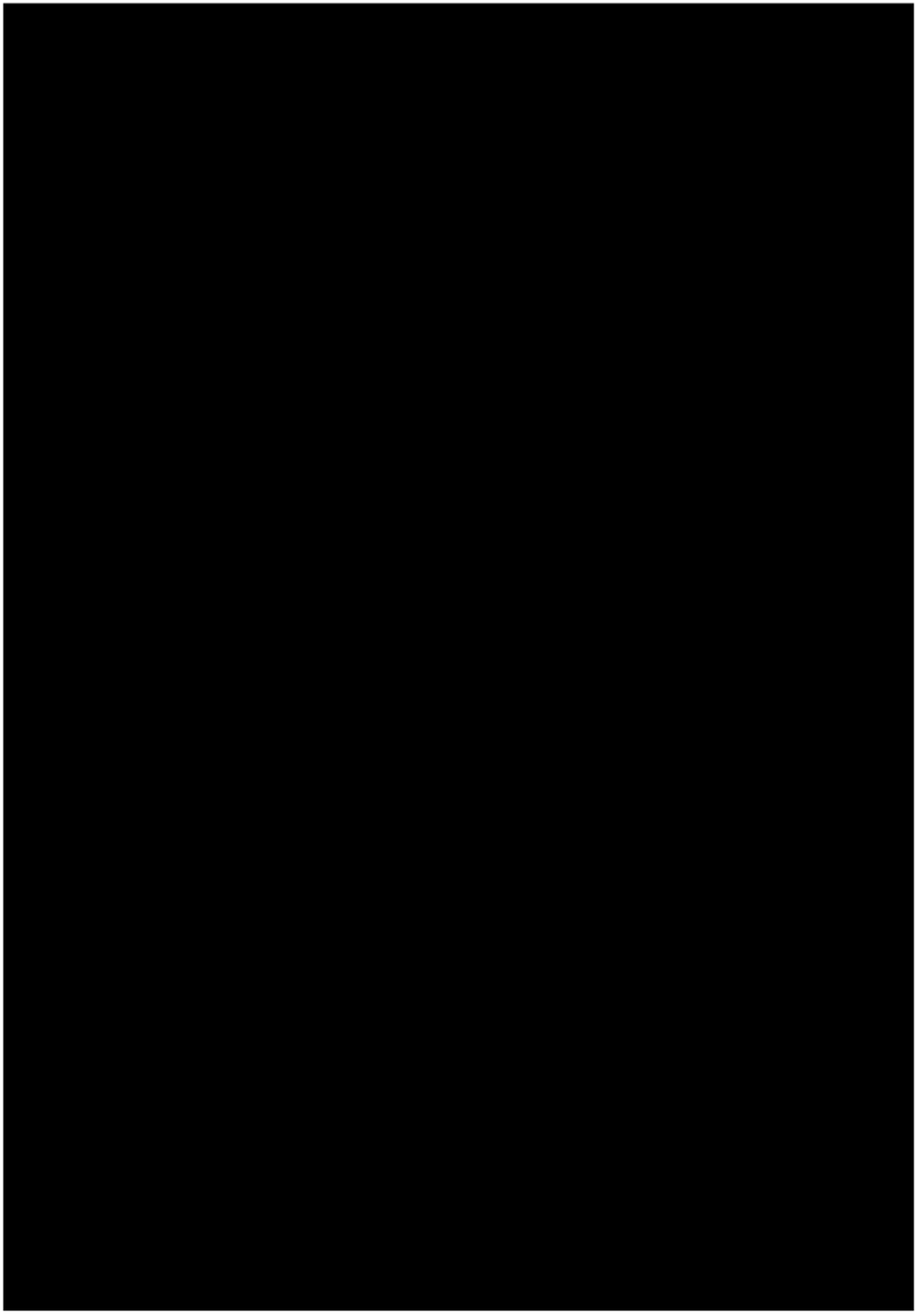


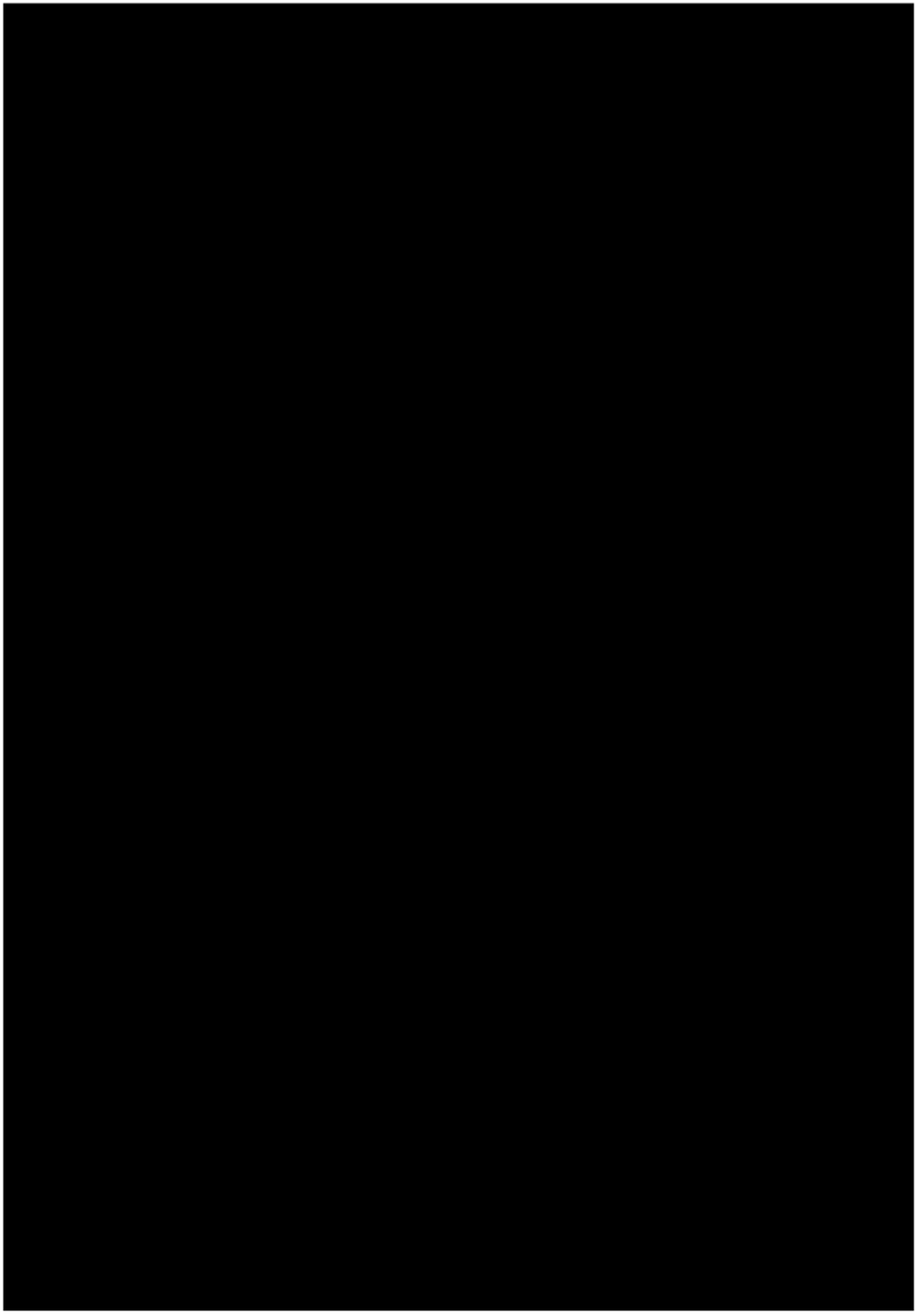


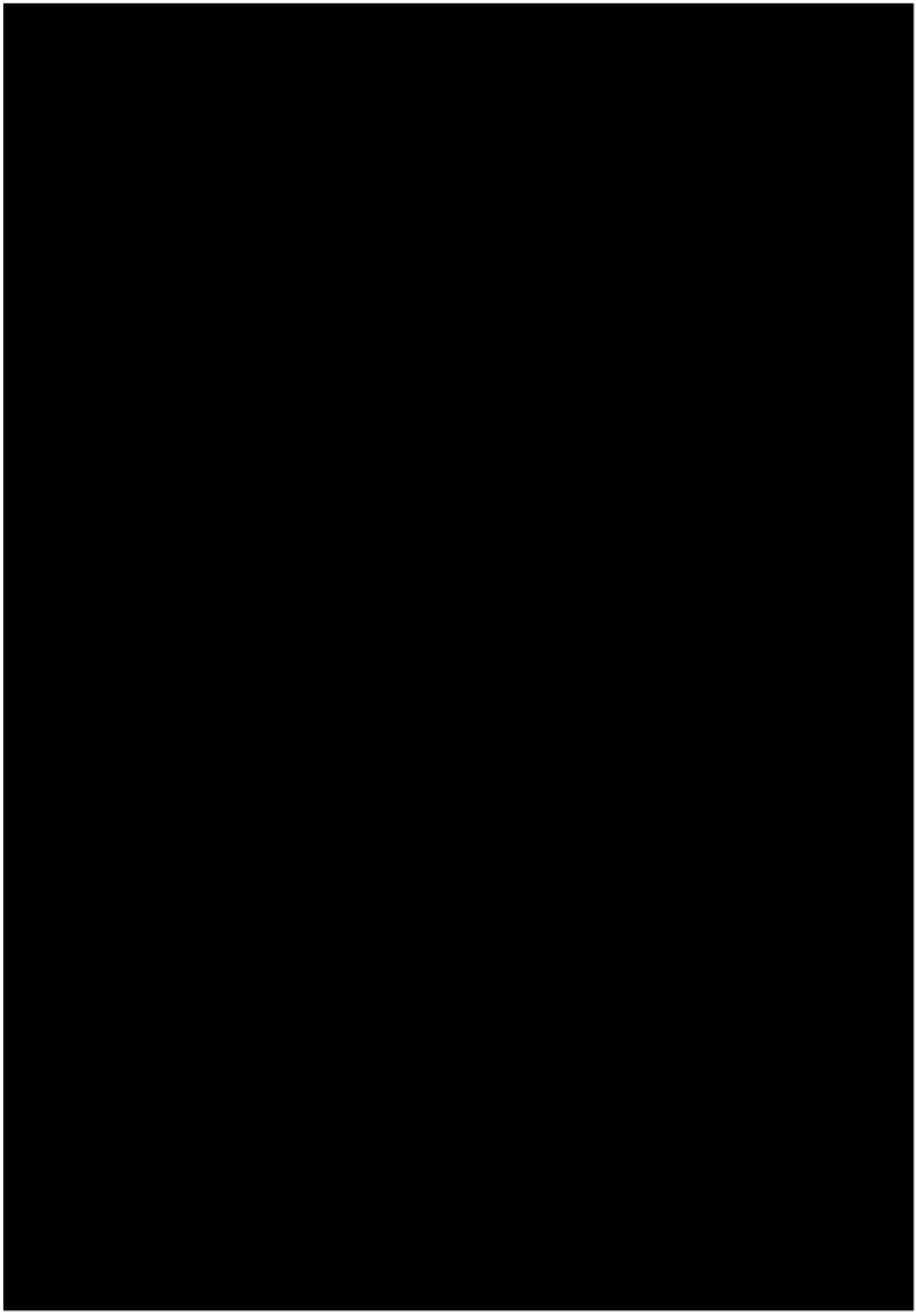


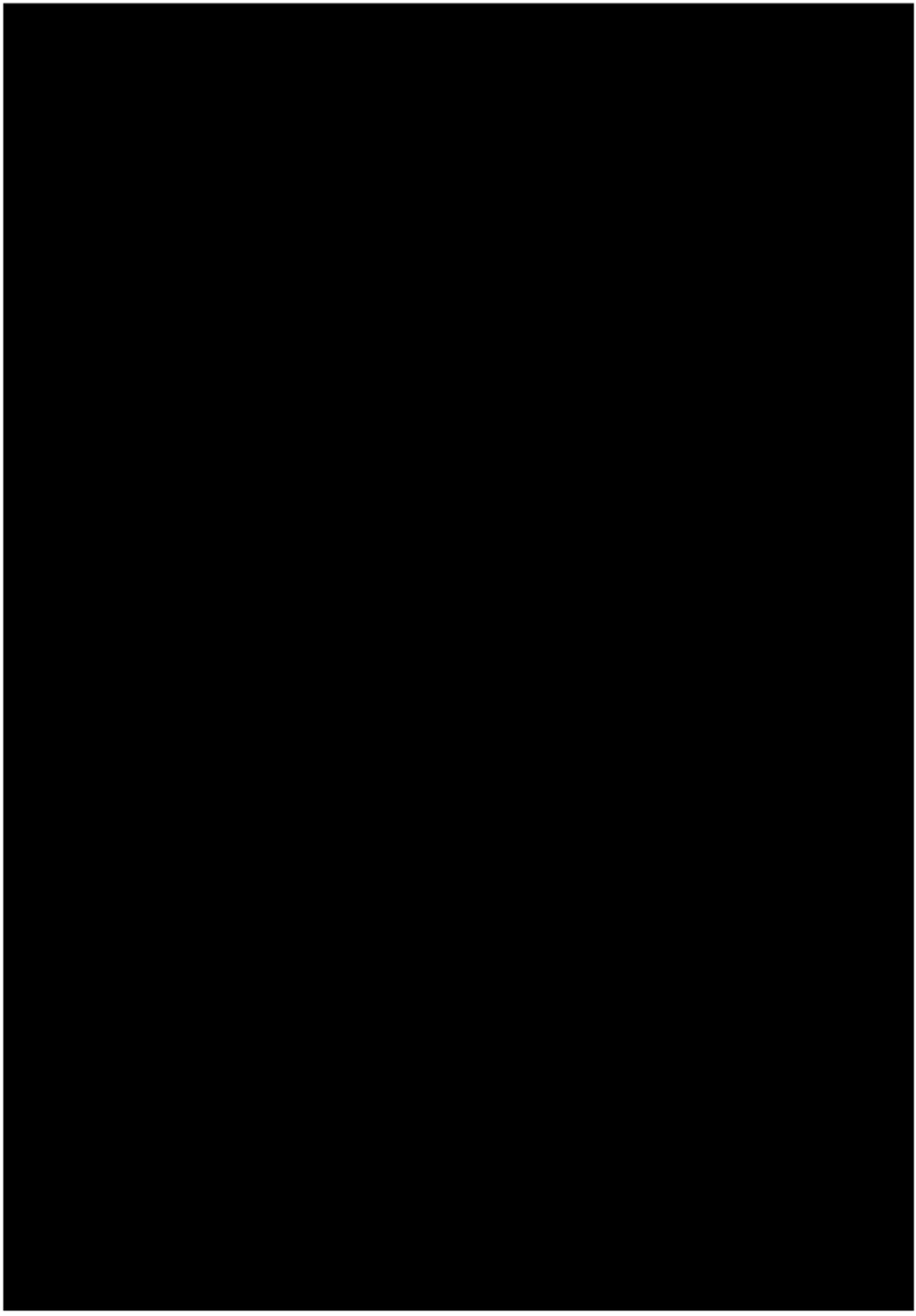


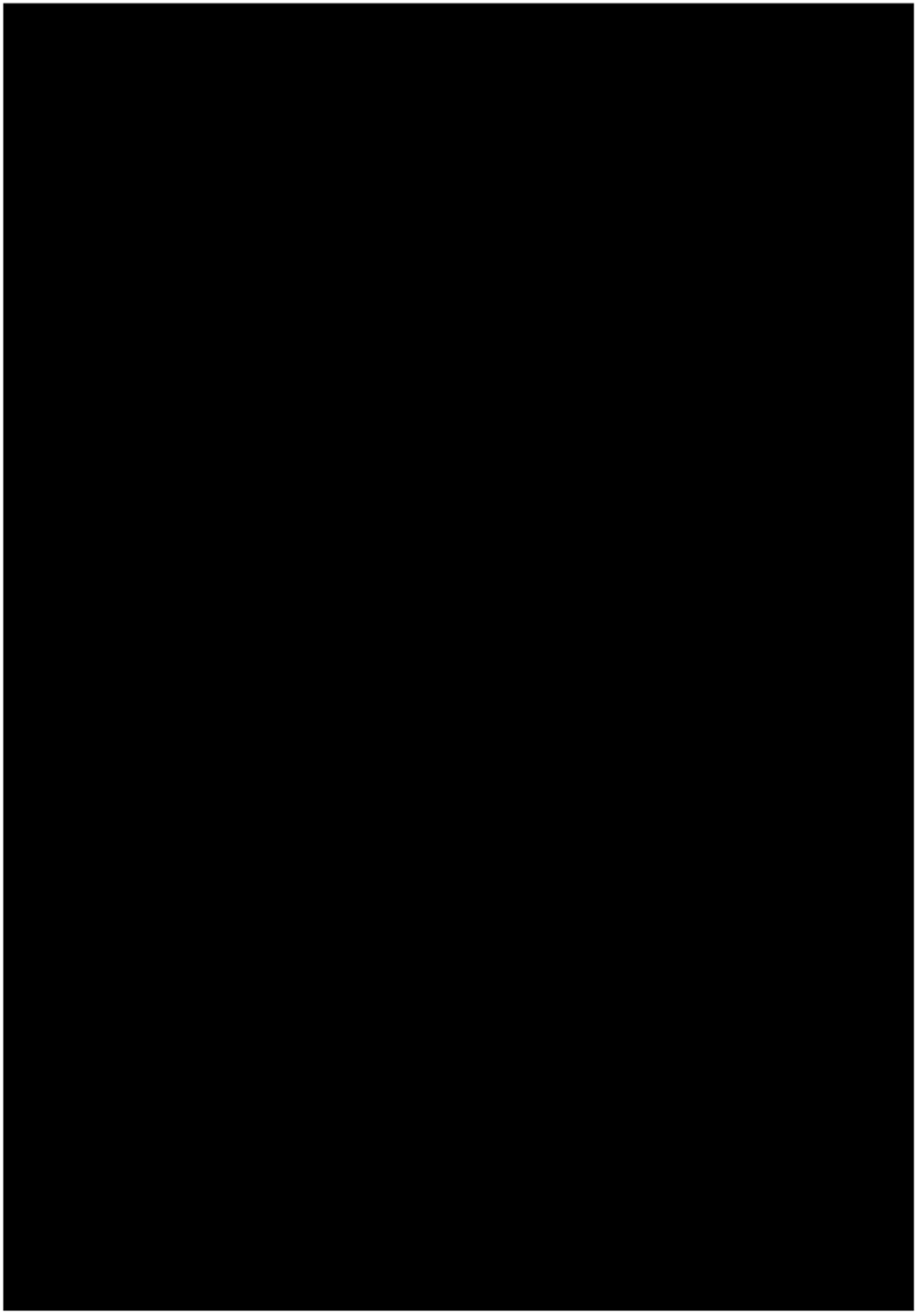


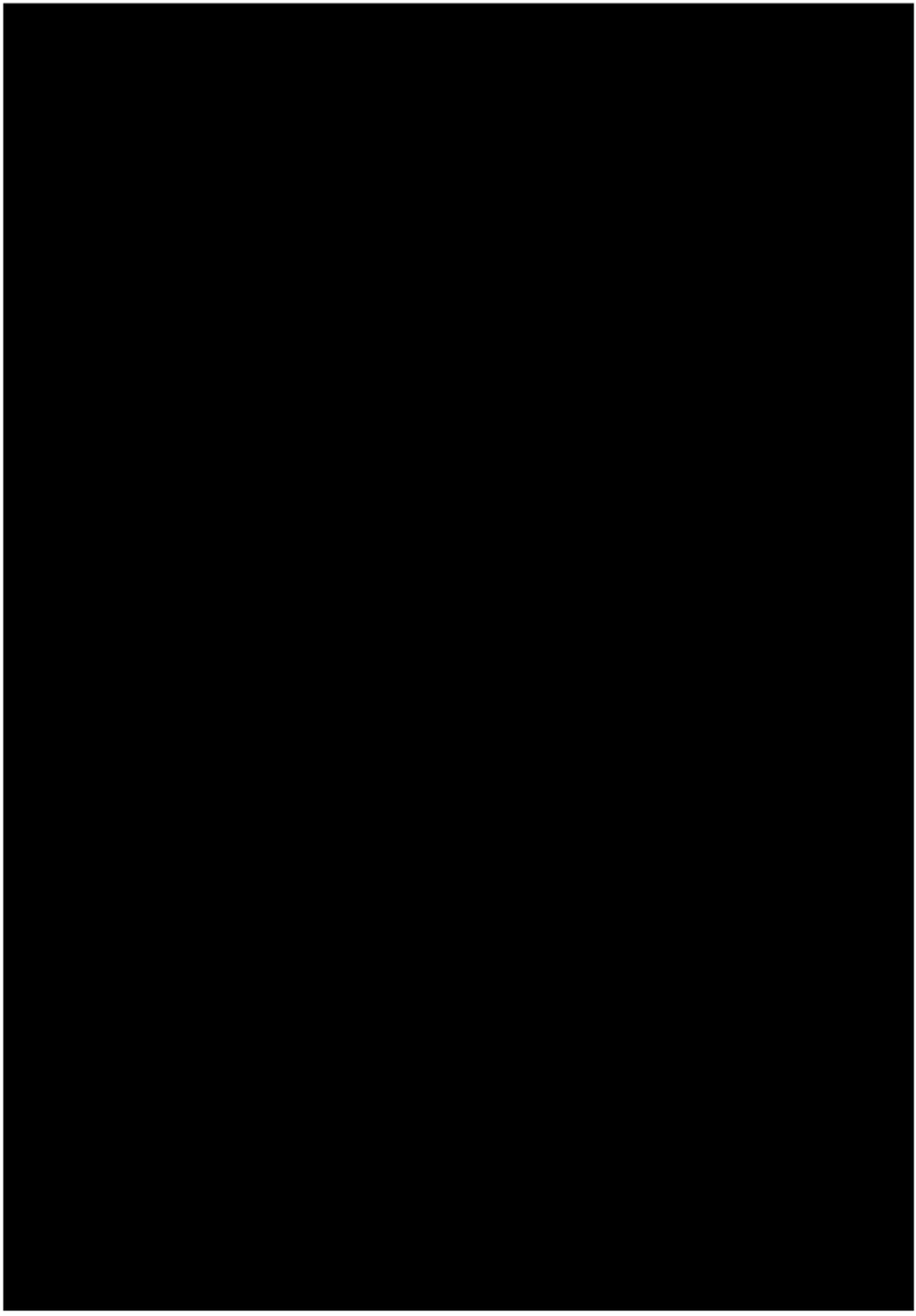


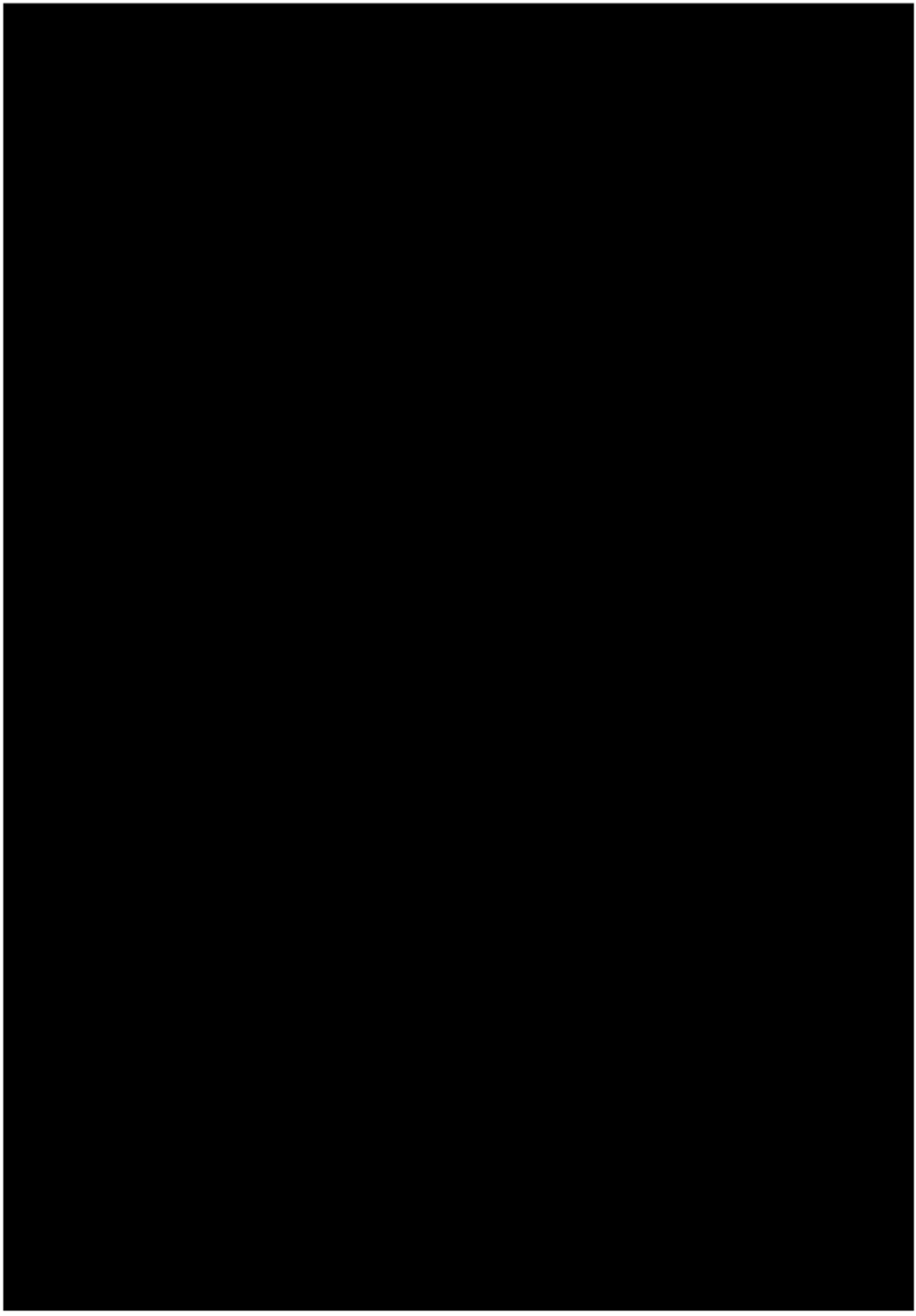


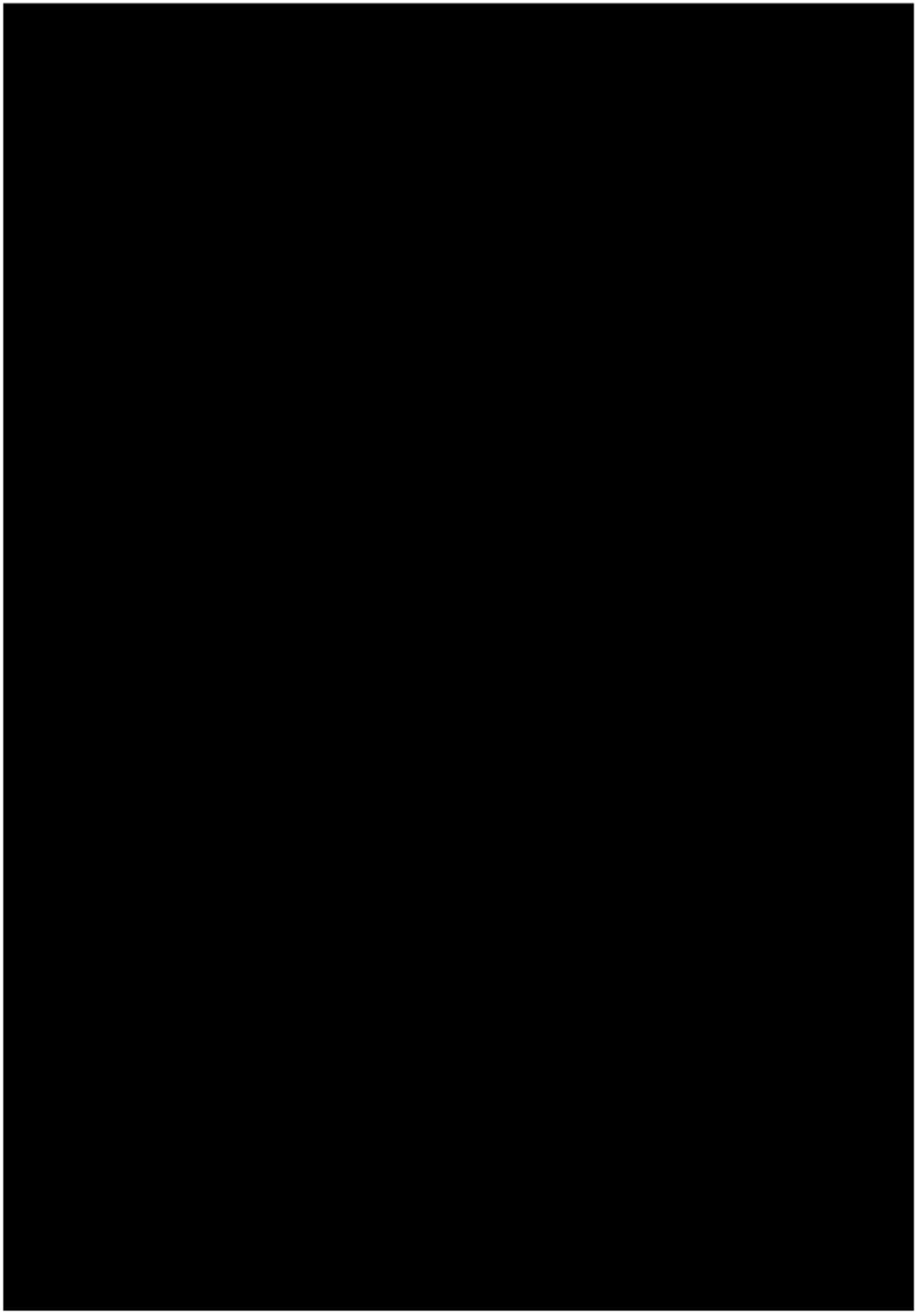


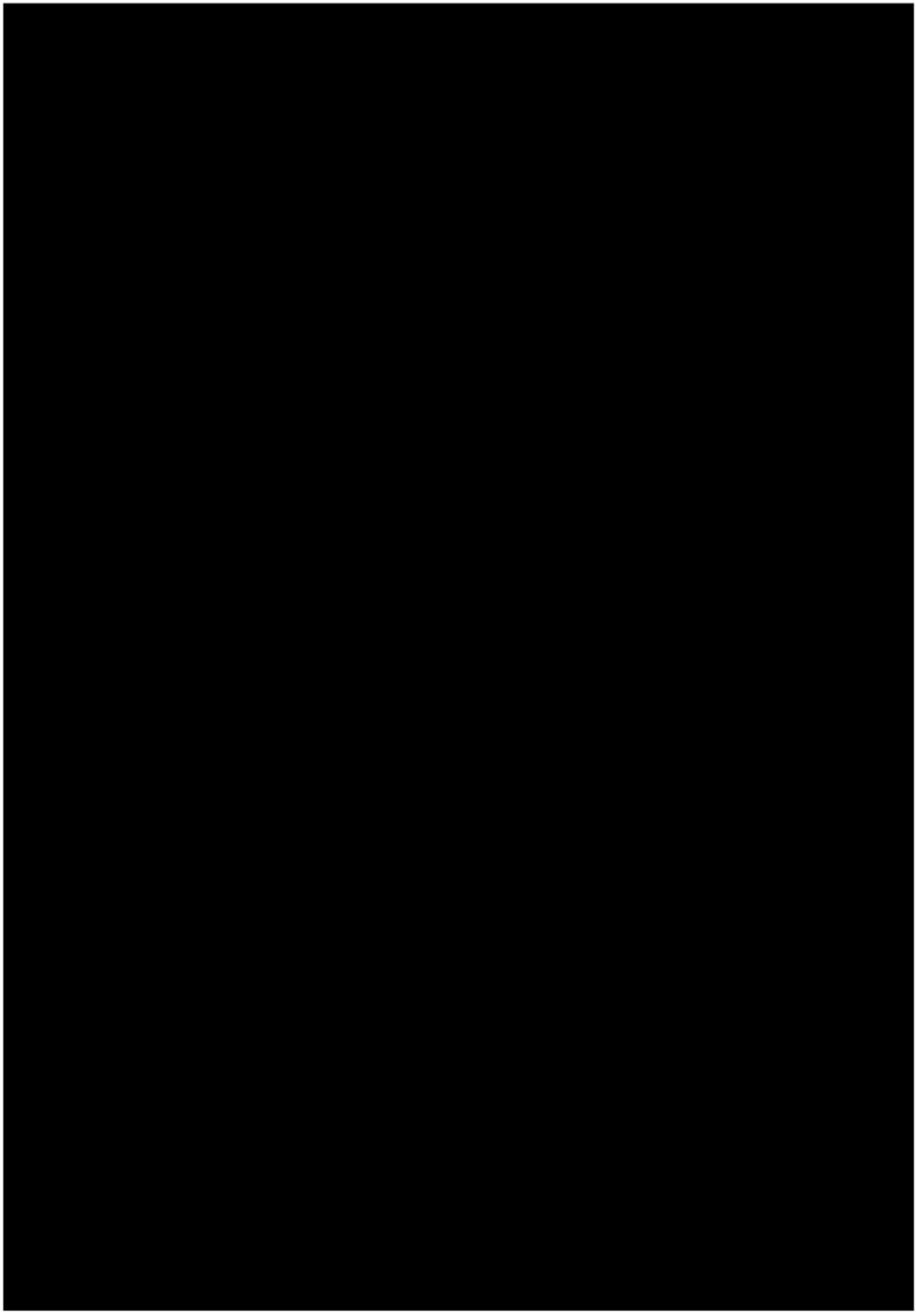


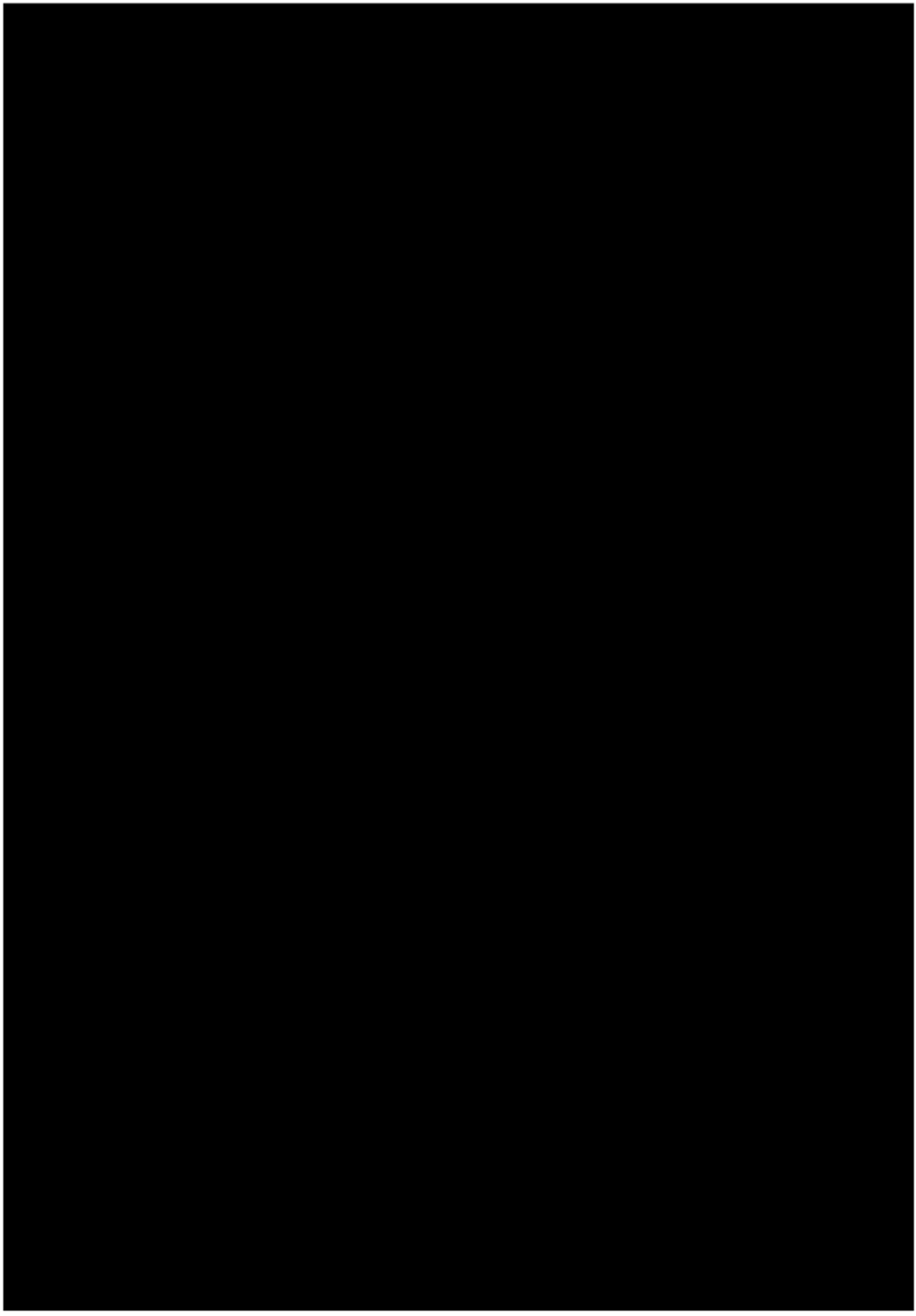


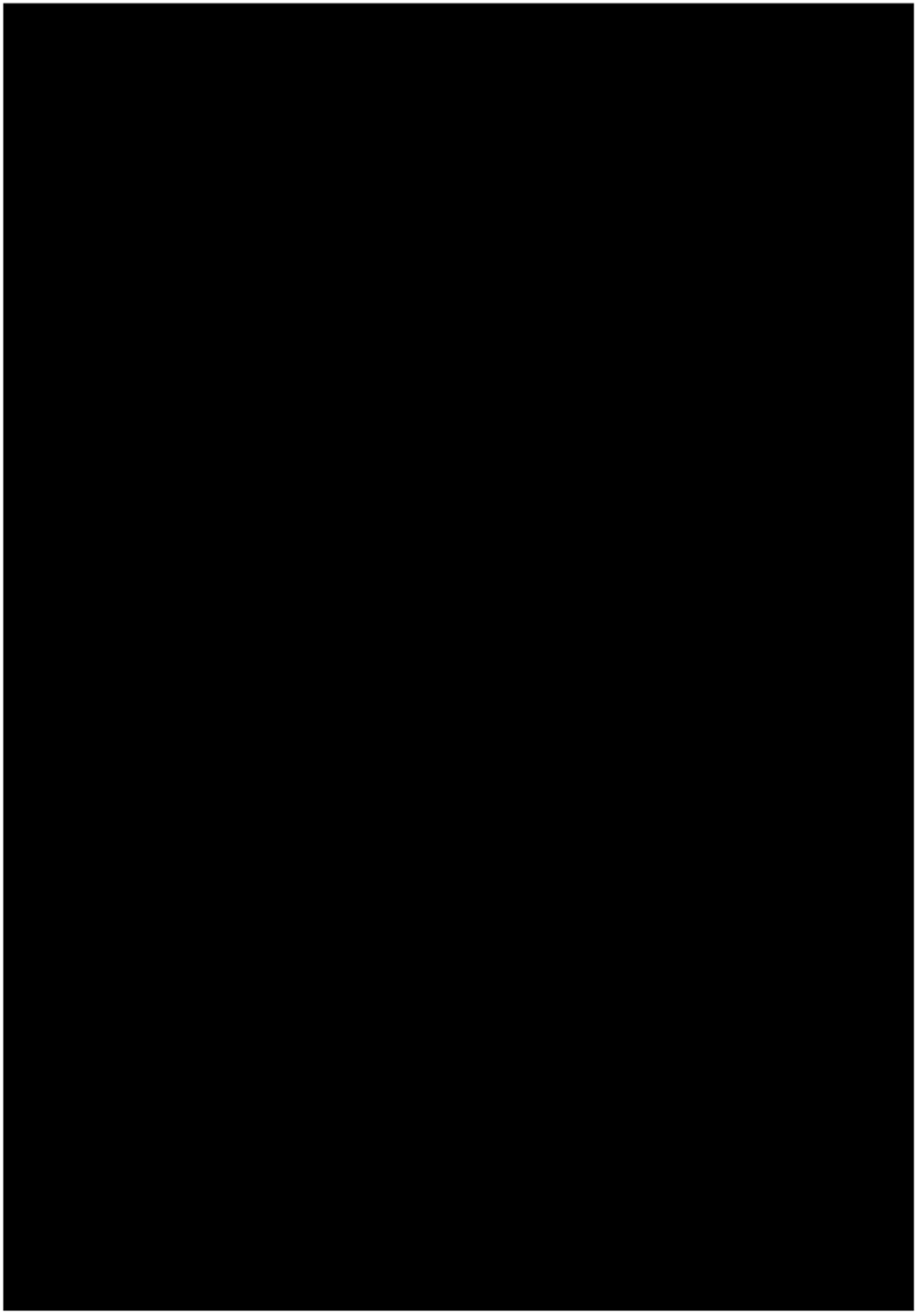












1.6.3　企業中核データシート