16.7.9 P糖蛋白質

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた（IC_{50}：311μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の1300倍）[30,31]。

16.7.10 ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1又はhOCT2）

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された（IC_{50}：150μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の625倍）。また、*in vitro*試験により、300μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の1250倍）までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された[32~35]。

16.7.11 ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1又は1B3）

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた（IC_{50}：55.3μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときのC_{max}における血漿中非結合トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍）。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の3750倍）までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された[36~39]。

16.7.12 サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験（1μM及び20μM：日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の4.17及び83.3倍）により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された[40]。

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921039試験）

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20%改善率（ACR20）、ACR50%改善率（ACR50）及びACR70%改善率（ACR70）は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	14.3（4/28）	14.3（4/28）	3.6（1/28）
1mg BID	64.3（18/28）	32.1（9/28）	7.1（2/28）
3mg BID	77.8（21/27）	44.4（12/27）	14.8（4/27）
5mg BID	96.3（26/27）	81.5（22/27）	33.3（9/27）
10mg BID	80.8（21/26）	57.7（15/26）	34.6（9/26）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象136例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、5mg BID群:19/27例（70.4%）、10mg BID群:20/26例（76.9%）、プラセボ群：11/28例（39.3%）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判断されたのは、それぞれ17例（63.0%）、19例（73.1%）、8例（28.6%）であった。本剤群において高頻度で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加で、ほとんどが軽度又は中等度であった[41]。

17.1.2 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921040試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	15.4（8/52）	7.7（4/52）	1.9（1/52）
1mg BID	37.7（20/53）	13.2（7/53）	7.5（4/53）
3mg BID	67.9（36/53）	26.4（14/53）	13.2（7/53）
5mg BID	73.1（38/52）	46.2（24/52）	26.9（14/52）
10mg BID	84.9（45/53）	69.8（37/53）	49.1（26/53）
15mg BID	90.7（49/54）	72.2（39/54）	51.9（28/54）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象317例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、1mg BID群:21/53例（39.6%）、3mg BID群:23/53例（43.4%）、5mg BID群：29/52例（55.8%）、10mg BID群：32/53例（60.4%）、15mg BID群：28/54例（51.9%）、プラセボ群：23/52例（44.2%）で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ18例（34.0%）、19例（35.8%）、24例（46.2%）、28例（52.8%）、25例（46.3%）、20例（38.5%）であった。本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、また高頻度（発現割合10%以上）にみられた副作用は鼻咽頭炎、高脂血症であった[42]。

17.1.3 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921035試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	23.7（14/59）	10.2（6/59）	3.4（2/59）
1mg BID	31.5（17/54）	11.1（6/54）	5.6（3/54）
3mg BID	45.1（23/51）	25.5（13/51）	11.8（6/51）
5mg BID	61.2（30/49）	38.8（19/49）	14.3（7/49）
10mg BID	72.1（44/61）	45.9（28/61）	24.6（15/61）
15mg BID	71.9（41/57）	50.9（29/57）	26.3（15/57）
アダリムマブ[a)]	39.6（21/53）	20.8（11/53）	3.8（2/53）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
a）40mg隔週投与

安全性解析対象384例において、投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象及び副作用の発現率は10及び15mg BID群で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。本剤群で認められた副作用は、器官別大分類では「胃腸障害」（下痢など）、「感染症および寄生虫症」（気管支炎、尿路感染など）に分類されるものが最も多かった[43]。

17.1.4 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921032試験）

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	24.4（32/131）	8.4（11/131）	1.5（2/131）
5mg BID	41.7（55/132）	26.5（35/132）	13.6（18/132）
10mg BID	48.1（64/133）	27.8（37/133）	10.5（14/133）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で53.4%（71/133例）、10mg BID群56.7%（76/134例）、プラセボ群で56.8%（75/132例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.6%（34/133例）、10mg BID群で32.8%（44/134例）、プラセボ群で19.7%（26/132例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるもので、投与群間で発現割合は同程度であった。副作用では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった[44]。

17.1.5 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤、A3921045試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	26.7（32/120）	12.5（15/120）	5.8（7/120）
5mg BID	59.8（144/241）	31.1（75/241）	15.4（37/241）
10mg BID	65.7（159/242）	36.8（89/242）	20.2（49/242）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で51.0%（124/243例）、10mg BID群56.7%（139/245例）、プラセボ群で54.9%（67/122例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.9%（63/243例）、10mg BID群で31.4%（77/245例）、プラセボ群で27.0%（33/122例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象及び副作用とも、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」に分類されるもので、そのうち発現割合が5%を超える有害事象は5mg BID群の頭痛のみであった[45]。

17.1.6 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（DMARD併用、A3921046試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1]もしくはプラセボ:DMARD併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p<0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	31.2（49/157）	12.7（20/157）	3.2（5/157）
5mg BID	52.7（164/311）	33.8（105/311）	13.2（41/311）
10mg BID	58.3（180/309）	36.6（113/309）	16.2（50/309）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.7%（166/315例）、10mg BID群54.4%（173/318例）、プラセボ群で61.0%（97/159例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で35.2%（111/315例）、10mg BID群で35.8%（114/318例）、プラセボ群で31.4%（50/159例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」であった。高頻度で発現した有害事象は、本剤5mg BID群では上気道感染（315例中19例、6.0%）、鼻咽頭炎（315例中16例、5.1%）及び下痢（315例中14例、4.4%）で、本剤10mg BID群では上気道感染（318例中23例、7.2%）、頭痛及び下痢（各318例中10例、3.1%）であった[46]。

17.1.7 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921064試験）

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p<0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	28.3（30/106）	12.3（13/106）	1.9（2/106）
5mg BID	51.5（101/196）	36.7（72/196）	19.9（39/196）
10mg BID	52.6（103/196）	34.7（68/196）	21.9（43/196）
アダリムマブ[b]	47.2（94/199）	27.6（55/199）	9.0（18/199）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
b）40mg隔週投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.0%（106/204例）、10mg BID群46.8%（94/201例）、プラセボ群47.2%（51/108例）、アダリムマブ群51.5%（105/204例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で32.4%（66/204例）、10mg BID群26.4%（53/201例）、プラセボ群17.6%（19/108例）、アダリムマブ群26.5%（54/204例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」であり、本剤5mg BID群では、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢及び尿路感染（いずれも5%未満）、本剤10mg BID群では上気道感染（3.5%）、頭痛、帯状疱疹及び高血圧（いずれも3.0%）であった[47]。

17.1.8 国際共同試験

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者（全集団797例、うち日本人118例を含む）を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。全体及び日本人集団の本剤5mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められ（p<0.0001）、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計的な有意差は認められなかった（p=0.0792）。

	5mg BID（全体）	プラセボ（全体）	5mg BID（日本人）	プラセボ（日本人）
ACR20[c]	51.5（159/309）[d]	25.3（39/154）	59.6（28/47）	20.8（5/24）
ACR50[c]	32.4（100/309）	8.4（13/154）	46.8（22/47）	8.3（2/24）
ACR70[c]	14.6（45/309）	1.3（2/154）	23.4（11/47）	0（0/24）
mTSSの平均変化量[e]	277例	139例	44例	22例
	0.12[f]	0.47	−0.05	1.45

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時
c）%（例数/評価対象例数）
d）p<0.0001、正規近似に基づく方法
e）地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル
f）p=0.0792

安全性解析対象797例（日本人118例を含む）において、投与開始から3ヵ月時までに少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID群：157/321例（48.9%）、10mg BID 群：171/316 例（54.1%）、プラセボ群：73/160例（45.6%）であった。そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ98例（30.5%）、105例（33.2%）、41例（25.6%）であった。本剤群で多く認められた有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「神経系障害」で、高頻度にみられた有害事象は5mg BID群では頭痛5.6%（18/321例）及び鼻咽頭炎4.4%（14/321例）、10mg BID群では鼻咽頭炎4.1%（13/316例）及び咳嗽2.8%（9/316例）であった[48]。

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.9 国際共同試験（寛解導入試験 ：A3921094試験）

前治療（ステロイド、アザチオプリン（AZA）又は6-メルカプトプリン（6-MP）、あるいはTNF阻害剤）の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者[注2]（全体598例、うち日本人62例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　8週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	10mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
	N	n（%）	N	n（%）	差（95% 信頼区間）	p値[g]
寛解率						
全体	476	88（18.5）	122	10（8.2）	10.3（4.3，16.3）	0.0070
日本人	49	11（22.4）	13	1（7.7）	14.8（−3.9，33.4）	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。
g）TNF阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）χ^2検定

有害事象（治験薬と関連あり）の発現割合について、全体では本剤10mg BID群で30.3%（144/476例）、プラセボ群全体で26.2%（32/122例）であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。

本剤群で最も多くみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

着目すべき有害事象（重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍、消化管穿孔）については、本剤10mg BID群の6例（1.3%）に、重篤な感染症（肛門膿瘍、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、熱性感染症外耳炎及び肺炎）が認められた。このうち、日和見感染と判定された事象はなかった。本試験期間中に、帯状疱疹が認められ、本剤10mg BID群は3例（0.6%）であった[49]。

注2）本剤1回15mg、1日2回投与群の16例（日本人3例を含む）は有効性の解析から除外した。

17.1.10 国際共同試験（寛解維持試験 ：A3921096試験）

寛解導入試験（A3921094試験又はA3921095試験）のいずれか1試験を完了し、臨床反応（ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した）が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　52週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	投与群	n/N（%）	プラセボとの差（95% 信頼区間）	p値[h)]
全体	プラセボ	22/198 (11.1)	NA	NA
	5 mg BID	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
	10 mg BID	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
日本人	プラセボ	1/11 (9.1)	NA	NA
	5 mg BID	5/16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)	NA
	10 mg BID	8/12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。
h）寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化されたCMH χ^2検定

寛解維持試験（A3921096試験）の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった。

表　52週時の寛解率（TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影）

				プラセボとの差（95% 信頼区間）	
	プラセボ N=198	5mg BID N=198	10mg BID N=197	5mg BID	10mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)	12.9% (1.6, 24.2)	25.3% (13.5, 37.1)
TNF阻害剤無効例以外	12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)	30.7% (20.0, 41.5)	33.2% (22.0, 44.4)

N：評価対象例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

有害事象の発現割合は、全体では、本剤5mg BID群で72.2%（143/198例）、10mg BID群で79.6%（156/196例[注3)]）、プラセボ群で75.3%（149/198例）であった。本剤群で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった[50)]。

注3）本剤10mg BID群に組み入れられた197例中1例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性の解析から除外した。

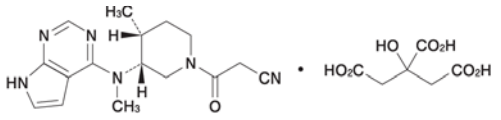
18．薬効薬理

18.1 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度に阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通のγ鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やⅠ型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トファシチニブクエン酸塩（Tofacitinib Citrate）
化学名：3-{(3*R*,4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropanenitrile monocitrate
分子式：$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$
分子量：504.49
性状：本品は白色の粉末である。本品は*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
化学構造式：



**21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉
21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

〈潰瘍性大腸炎〉
21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

28錠［14錠（PTP）×2］

23．主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.6、2.6.6.9、2018年5月25日承認 CTD2.4.5）［L20120705046］
2）社内資料：授乳ラットにおける組織分布（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.6、2.6.5.7）［L20120705038］
3）社内資料：外国第Ⅱ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響［L20140701001］
4）社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響［L20140701002］
5）Lichtenstein, G.R. et al.：J Crohns Colitis. 2018；12（Suppl.1）：S048-S049［L20180405003］
6）社内資料：がん原性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.5、2.6.6.9）［L20120705045］
7）社内資料：単回及び反復投与毒性試験（サル）（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.6.3）［L20120705041］
8）Borie, D. C. et al.：Transplantation. 2005；80（12）：1756-1764［L20110811076］
9）社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与）（2013年3月13日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.3）［L20120705067］
10）社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーションPK解析（2013年3月13日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.1）［L20120705091］
11）社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析（2018年5月25日承認 CTD2.4.4.4）［L20180327010］
12）社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1）［L20120705064］
13）社内資料：健康成人における食事の影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705065］
14）社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705092］
15）社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705093］
16）社内資料：血球への移行の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2）［L20120705094］
17）社内資料：健康成人におけるマスバランスの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705066］
18）社内資料：*in vitro*での代謝の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705095］
19）社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705096］
20）社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2）［L20120705097］
21）Krishnaswami, S. et al.：J Clin Pharmacol. 2014；54（1）：46-52［L20131113227］
22）Lawendy, N. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：421-427［L20160217002］
23）社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705068］
24）Gupta, P. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（1）：72-77［L20160510123］
25）社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705072］
26）社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705074］
27）Gupta, P. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；74（1）：109-115［L20120713047］
28）Menon, S. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5（5）：336-342［L20160927082］

29) Klamerus, K. J. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：499-507 [L20160217001]
30) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705098]
31) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705099]
32) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705100]
33) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5） [L20120705077]
34) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327006]
35) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327007]
36) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705101]
37) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B3）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705102]
38) Giacomini, K. M. et al.：Nat Rev Drug Discov. 2010；9（3）：215-236 [L20130325001]
39) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP1B1及びhOATP1B3）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327008]
40) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.4.3.6.3、2.6.4.7.3、2.6.5.15） [L20180327009]
41) Tanaka, Y. et al.：Arthritis Care Res. 2011；63（8）：1150 [L20110811041]
42) Tanaka, Y. et al.：Mod Rheumatol. 2015；25（4）：514-521 [L20150630132]
43) Fleischmann, R. et al.：Arthritis Rheum. 2012；64（3）：617-629 [L20120314078]
44) Burmester, G. R. et al.：Lancet. 2013；381（9865）：451-460 [L20130212001]
45) Fleischmann, R. et al.：N Engl J Med. 2012；367（6）：495-507 [L20120914175]
46) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD効果不十分例、DMARD併用） [L20120705081]
47) van Vollenhoven, R. F. et al.：N Engl J Med. 2012；367（6）：508-519 [L20120914072]
48) van der Heijde, D. et al.：Arthritis Rheum. 2013；65（3）：559-570 [L20130314182]
49) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験（A3921094試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.2） [L20180327027]
50) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験（A3921096試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.4） [L20180327029]

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

1.8 添付文書（案）

年　月作成（第１版）

貯法： 室温保存
有効期間： 24ヵ月

最新の添付文書を参照すること
（案）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号
販売開始

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠

劇薬
処方箋医薬品注）

リンヴォック錠7.5mg
リンヴォック錠15mg
RINVOQ Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.2 参照］

1.2 感染症

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

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

1.3 本剤の治療を行う前に、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。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

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。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1 参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］
2.4 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、16.6.2 参照］
2.5 好中球数が 1000/mm³未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3 参照］
2.6 リンパ球数が 500/mm³未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3 参照］
2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3 参照］
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リンヴォック錠 7.5mg	リンヴォック錠 15mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 7.7mg （ウパダシチニブとして 7.5mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 15.4mg （ウパダシチニブとして 15mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース 2208、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース 2208、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて7.5 mgを1日1回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤や抗リウマチ生物学的製剤、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）等との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。［8.1参照］

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。［2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照］

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

8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.5参照］

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

8.7 悪性リンパ腫、固形癌の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.2参照］

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照］

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

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

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

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

9.1.3 易感染性の状態にある患者

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

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

［11.1.6参照］

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

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

9.1.6 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.7 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。［2.5、8.3参照］

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。［2.6、8.3参照］

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

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。［2.7、8.3参照］

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

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

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも一定の期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事

象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

肺炎（0.1%未満）、帯状疱疹（0.7%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1参照]

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

11.1.3 好中球減少（1.4%）、リンパ球減少（0.8%）、ヘモグロビン減少（貧血：0.7%）

好中球数：本剤投与開始後、1000/mm³未満になった場合には、1000/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。

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

[2.5-2.7、8.3参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT上昇（1.8%）、AST上昇（1.4%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.9参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.2 その他副作用

	1%以上	1%未満
消化器	悪心	
呼吸器		咳嗽
感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、ウイルス上気道感染を含む）	単純ヘルペス（口腔ヘルペスを含む）、口腔カンジダ
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱
臨床検査値	CK上昇	高脂血症、体重増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

表1：投与期間別の発現状況

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

表1：本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）

注1） 中央値［最小値－最大値］

注2） 調和平均値（疑似標準偏差）

16.1.2 反復投与

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

表 2：本剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg (6 例)	15mg (13 例)	30mg (10 例)
C_{max}（ng/mL）	31.9 (4.12)	61.0 (19.5)	111 (46.9)
T_{max}[注1)]（h）	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC_{τ}[注2)]（ng·h/mL）	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値（標準偏差）
注 1） 中央値［最小値－最大値］
注 2） 投与間隔（τ）：24 時間

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者 42 例に本剤 30mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して AUC_{∞} 及び C_{max} がそれぞれ 29%及び 39%増加した。（外国人データ）[4)]

16.3 分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は 52%であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は 1.0 であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった。（*in vitro*）[5)]

16.4 代謝

ウパダシチニブは CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の 79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が 13%及び一酸素付加後の開環体が 7.1%検出された。ウパダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない。（*in vitro* 及び外国人データ）[6)、7)] ［10. 参照］

16.5 排泄

ウパダシチニブの終末相における平均消失半減期は 8～14 時間であった。健康成人被験者に ^{14}C-ウパダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の 24%が尿中に、38%が糞中にウパダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された（外国人データ）[7)、8)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシチニブの AUC_{∞} は腎機能正常被験者（eGFR:90mL/min/1.73m^2 以上）と比較して、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）及び高度（eGFR:15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害被験者でそれぞれ 18%、33%及び 44%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった。（外国人データ）[9)] ［9.2 参照］

表 3：本剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）
注 1） 中央値［最小値－最大値］
注 2） 調和平均値（疑似標準偏差）

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシチニブの AUC_{∞} は肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者でそれぞれ 28%及び 24%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では 43%高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 C）における試験は実施していない。（外国人データ）[10)] ［2.4、9.3.1、9.3.2 参照］

表 4：本剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）
注 1） 中央値［最小値－最大値］
注 2） 調和平均値（疑似標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

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

表 5：併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

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

注 1） ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH 調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）や CYP2D6 表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[13)、14)]。

16.7.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す。（外国人データ）

表 6：ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C_{max}	AUC
ミダゾラム[15)]（CYP3A 基質）	5mg 単回	30mg 1 日 1 回 10 日間	20	0.74 [0.68-0.80]	0.74 [0.68-0.80]
ロスバスタチン[16)]（OATP1B 基質）	5mg 単回	30mg 1 日 1 回 10 日間	12	0.77 [0.63-0.94]	0.67 [0.56-0.82]
アトルバスタチン[16)]（OATP1B 基質）	10mg 単回	30mg 1 日 1 回 10 日間	24	0.88 [0.79-0.97]	0.77 [0.70-0.85]
エチニルエストラジオール[17)]（経口避妊薬）	0.03mg 単回	30mg 1 日 1 回 14 日間	22	0.96 [0.89-1.02]	1.11 [1.04-1.19]
レボノルゲストレル[17)]（経口避妊薬）	0.15mg 単回	30mg 1 日 1 回 14 日間	22	0.96 [0.87-1.06]	0.96 [0.85-1.07]
メトトレキサート[12)]	10 から 25mg/週を少なく	6、12 又は 24mg 1 日 2 回 26 日間[注1)]	10	1.03 [0.86-1.23]	1.14 [0.91-1.43]

	とも4週間				
カフェイン[15] (CYP1A2 基質)	200mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.13 [1.05-1.22]	1.22 [1.15-1.29]
ブプロピオン[18] (CYP2B6 基質)	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87 [0.79-0.96]	0.92 [0.87-0.98]
デキストロメトルファン[15] (CYP2D6 基質)	30mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.09 [0.98-1.21]	1.07 [0.95-1.22]
オメプラゾール[15] (CYP2C19 基質)	40mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	0.87 [0.72-1.05]	0.82 [0.72-0.94]
S ワルファリン[15] (CYP2C9 基質)	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.07 [1.02-1.11]	1.11 [1.07-1.15]

注1) ウパダシチニブ速放性製剤

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

一定用量の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）で効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD 併用下、本剤 7.5mg、15mg、 30mg（1日1回）又はプラセボを投与した。投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた。[19]

表1：投与 12 週時の ACR20、50 及び 70 改善率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	本剤 7.5mg 群	プラセボ 群
ACR20 改善率 注1)	83.7% (41/49)	75.5% (37/49)	42.9% (21/49)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	40.8 [23.5, 58.1]	32.7 [14.3, 51.0]	－
P 値 注2)		< 0.001	
ACR50 改善率 注1)	65.3% (32/49)	40.8% (20/49)	16.3% (8/49)
ACR70 改善率 注1)	34.7% (17/49)	20.4% (10/49)	2.0% (1/49)

% （例数）
注1) ノンレスポンダー補完法
注2) 有意水準両側 5%、Cochran-Armitage の傾向性検定

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

表2：投与 12 週時までの有害事象の概要 （安全性解析対象集団）

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

% （例数）

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

一定用量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時の MTX 対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤 15 mg 又は 30 mg（1 日 1 回）の単独療法への切り替え群と MTX 継続単独療法群を比較した。本剤 15mg 投与群における 14 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX 投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。[20]

表3：投与 14 週時の ACR20、50 及び 70 改善率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	MTX 群
ACR20 改善率 注1)	67.7% (147/217)	41.2% (89/216)
MTX 群との差 [95% 信頼区間 注2)]	26.5 [17.5, 35.6]	－
P 値 注3)	< 0.001	
ACR50 改善率 注1)	41.9% (91/217)	15.3% (33/216)
ACR70 改善率 注1)	22.6% (49/217)	2.8% (6/216)

% （例数）
注1) ノンレスポンダー補完法
注2) 正規分布に基づいた 95%信頼区間
注3) 治験実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

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

表4：投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

% （例数）

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

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5mg（日本人のみ）、15mg、 30mg（1日1回） 又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた。[21]

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

	本剤 15mg 群	MTX 群
ACR20 改善率 注1)	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX 群との差 [95% 信頼区間 注2)] P 値 注3)	21.6 [14.3, 28.8] < 0.001	－
ACR50 改善率 注1)	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70 改善率 注1)	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSS のベースラインからの変化量 注4)，注5)	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX 群との差 [95% 信頼区間 注5)] P 値 注6)	-0.53 [-0.85, -0.20] 0.001	－

注1) ノンレスポンダー補完法
注2) 正規分布に基づいた 95%信頼区間
注3) 治験実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
注4) 最小二乗平均法
注5) 線形外挿解析法
注6) 治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

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

	本剤 15mg 群	本剤 7.5mg 群	MTX 群
ACR20 改善率 注1)	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX 群との差 [95% 信頼区間 注2)]	28.0 [5.3, 50.7]	28.3 [7.7, 48.9]	－
ACR50 改善率 注1)	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70 改善率 注1)	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSS のベースラインからの変化量 注3)，注4)	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX 群との差 [95% 信頼区間 注4)]	-2.40 [-4.45, -0.35]	-1.69 [-3.47, 0.09]	－

注1） ノンレスポンダー補完法
注2） 正規分布に基づいた95%信頼区間
注3） 最小二乗平均法
注4） 線形外挿解析法

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

表7：投与24週時までの有害事象の概要　（安全性解析対象集団）

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

%　（例数）

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

一定用量のMTX（15-25mg/週）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15 mgを1日1回投与、アダリムマブ40 mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。[22)]

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	MTX群
ACR20改善率 注1）	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 注2）] P値 注3）	34.1 [29.0, 39.2] ＜0.001	—	—
ACR50改善率 注1）	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70改善率 注1）	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

注1） ノンレスポンダー補完法
注2） 正規分布に基づいた95%信頼区間
注3） bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

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

表9：投与26週時までの有害事象の概要　（安全性解析対象集団）

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

%　（例数）

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

bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15 mg、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率(主要評価項目)は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。[23)]

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20改善率 注1）	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 注2）] P値 注3）	36.2 [26.2, 46.2] ＜0.001	—
ACR50改善率 注1）	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70改善率 注1）	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%　（例数）
注1） ノンレスポンダー補完法
注2） 正規分布に基づいた95%信頼区間
注3） 無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

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

表11：投与12週時までの有害事象の概要　（安全性解析対象集団）

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

%　（例数）

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

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。MTX併用下、ウパダシチニブ15 mg、30 mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。[24)]

表12：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20改善率 注1）	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 注2）] P値 注3）	28.1 [19.1, 37.0] ＜0.001	—
ACR50改善率 注1）	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70改善率 注1）	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%　（例数）
注1） ノンレスポンダー補完法
注2） 正規分布に基づいた95%信頼区間
注3） bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

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

表13：投与12週時までの有害事象の概要　（安全性解析対象集団）

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

%　（例数）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す。[25] ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し，STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

18.2 JAK阻害活性

ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC_{50}はそれぞれ9 nmol/L及び628 nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L及び4.69μmol/Lであった。[26]

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した。[27]

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

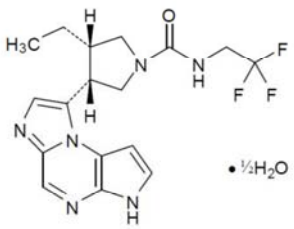
化学名：(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

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

分子量：389.38

性　状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

＜リンヴォック錠7.5mg＞　14錠（PTP）×2

＜リンヴォック錠15mg＞　14錠（PTP）×2

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験　（年 月 日承認、CTD 2.6.6.9）
2) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
3) 社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
4) 社内資料：食事の影響に関する試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.3）
5) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験　（年 月 日承認、CTD 2.6.4.4）
6) 社内資料：*in vitro*代謝試験　（年 月 日承認、CTD 2.6.4.5）
7) 社内資料：マスバランス試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
8) 社内資料：第Ⅰ相試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
9) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019;59(6): 856-862
10) 社内資料：肝機能障害患者における試験（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
11) Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
12) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
13) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
14) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
15) 社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
16) 社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
17) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
18) 社内資料：ププロピオンとの薬物相互作用試験　（年 月 日承認、CTD 2.7.2.2）
19) 社内資料：cDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第III相試験　（年 月 日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
20) 社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第III相試験（年 月 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
21) 社内資料：MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第III相試験（年 月 日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
22) 社内資料：MTXで効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした第III相実薬対照試験　（年 月 日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
23) 社内資料：bDMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験　（年 月 日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
24) 社内資料：cDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験　（年 月 日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
25) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
26) 社内資料：JAK酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用　（年 月 日承認，CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
27) 社内資料：*In vivo*薬効薬理試験　（年 月 日承認、CTD2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室

〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル　0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

1.8.2.2 設定の根拠

ウパダシチニブの効能・効果は，1 つの国内第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験：5.3.5.1-1 項及び 5.3.5.1-1-2 項）及び 5 つの国際共同第 III 相比較試験（M15-555 試験：5.3.5.1-2 項，5.3.5.1-3 項及び 5.3.5.1-3-2 項，M13-545 試験：5.3.5.1-4 項及び 5.3.5.1-4-2 項，M14-465 試験：5.3.5.1-5 項及び 5.3.5.1-5-2 項，M13-542 試験：5.3.5.1-6 項及び 5.3.5.1-6-2 項，M13-549 試験：5.3.5.1-7 項，5.3.5.1-8 項及び 5.3.5.1-8-2 項）の結果を基に設定した。

2 つの国際共同第 III 相比較試験（M15-555 試験及び M13-545 試験）では日本人関節リウマチ患者が含まれた。

1.8.2.2.1 試験の概要

1.8.2.2.1.1 M14-663 試験

M14-663 試験は，一定用量の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）療法で効果不十分な中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者を対象として， csDMARD 併用下にウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の用量反応性を検討した第 IIb/III 相，無作為化，二重盲検，並行群間試験である。被験者はウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群，30 mg 群（いずれも 1 日 1 回）又は 3 つのプラセボ群のいずれかに 3:3:3:1:1:1 の比率でランダムに割付けられた。本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオドは 12 週間の無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照期間であり，ウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較した。3 つのプラセボ群は投与 12 週の解析で 1 つの群に併合した。投与 12 週時に，プラセボ群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えられた。第 2 ピリオドは第 1 ピリオドを完了した被験者を対象として，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性について，実施医療機関及び被験者に対して盲検下で検討した。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）とした。

1.8.2.2.1.2 M15-555 試験

M15-555 試験は，一定用量のメトトレキサート（以下「MTX」）療法で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を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法への切り替えと MTX 継続（以下「cMTX」）単独療法を比較した，無作為化，

二重盲検，並行群間試験である。被験者はウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群（いずれも 1 日 1 回）又は 2 つの cMTX 群のいずれかに 2:2:1:1 の比率でランダムに割付けられた。ベースライン時に，被験者はそれまで投与されていた MTX からウォッシュアウトをせずに盲検下でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の単独投与もしくは一定用量の MTX 単独投与を継続した。本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオド（14 週間）では関節リウマチの症状・徴候に対するウパダシチニブ単独投与時の治療効果を cMTX 単独投与と比較した。2 つの cMTX 群は投与 14 週の解析で 1 つの群に併合した。投与 14 週時に，cMTX 群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独投与に切り替えられた。第 2 ピリオドは第 1 ピリオドを完了した被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性について，実施医療機関及び被験者に対して盲検下で検討した。主要評価項目は投与 14 週時の ACR20 反応率（米国食品医薬品局［以下「FDA」］の薬事要件）又は 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］）に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合（欧州医薬品庁［以下「EMA」］の薬事要件）とした。

1.8.2.2.1.3 M13-545 試験

M13-545 試験は，MTX の治療経験のない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象として，ウパダシチニブ 7.5 mg （日本の患者のみ），15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法と MTX 単独療法を比較した，無作為化，二重盲検，並行群間試験である。被験者はウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群（いずれも 1 日 1 回）又は MTX 群（10 – 20 mg/週の経口投与）のいずれかに 1:1:1 の比率（日本の被験者はウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群，30 mg 群（いずれも 1 日 1 回）又は MTX 群［7.5 – 15 mg/週の経口投与］のいずれかに 2:1:1:1 の比率）にランダムに割付けられた。本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオド（48 週間）はウパダシチニブ 7.5 mg（日本の被験者のみ），15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独投与と MTX 単独投与を比較した。第 2 ピリオドは第 1 ピリオドを完了した被験者を対象として，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本の被験者のみ），15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性をすべての被験者が第 1 ピリオドを終了するまで，実施医療機関及び被験者に対して盲検下で検討した。主要評価項目（日本医薬品医療機器総合機構の薬事要件）は，投与 12 週時の ACR20 反応率及び投与 24 週時の修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量とした。

1.8.2.2.1.4 M14-465 試験

M14-465 試験は，一定用量の MTX 療法で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を対象として，MTX 併用下にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与，アダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与及びプラセボを比較した，無作為化，二重盲検，並行群間試験である。アダリムマ

ブ 40 mg 群は，本試験の対象集団における標準治療薬の実薬対照として設定した。被験者はウパダシチニブ 15 mg 群（1 日 1 回），プラセボ群又はアダリムマブ 40 mg 群のいずれかに 2:2:1 の比率でランダムに割付けられた。投与 26 週時にプラセボ群は盲検下でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）に切り替えられた。本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオド（48 週間）はウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の関節リウマチの症状・徴候に対する治療効果をプラセボ（投与 26 週まで）及びアダリムマブ（投与 48 週まで）と比較した。また，第 1 ピリオドでは関節の構造的損傷の防止効果についてウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）とプラセボを比較した。投与 26 週時に，プラセボ群に割付けられた被験者はウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）に切り替えられた。第 2 ピリオドは第 1 ピリオドを完了した被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg （1 日 1 回）長期投与時の安全性，忍容性及び有効性をすべての被験者が第 1 ピリオドを終了するまで，実施医療機関及び被験者に対して盲検下でアダリムマブと比較した。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件）又は DAS28（CRP） に基づく臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）とした。

1.8.2.2.1.5 M13-542 試験

M13-542 試験は，生物学的製剤療法で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象として，一定用量の csDMARD 併用下にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボを比較した，無作為化，二重盲検，並行群間試験である。被験者はウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群（いずれも 1 日 1 回）又は 2 つのプラセボ群のいずれかに 2:2:1:1 の比率でランダムに割付けられた。本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオド（24 週間）の最初の 12 週間は，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の関節リウマチの症状・徴候に対する治療効果をプラセボと比較した。投与 12 週時に，プラセボ群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えられた。2 つのプラセボ群は投与 12 週の解析で 1 つの群に併合した。第 2 ピリオドは第 1 ピリオドを完了した被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性について，実施医療機関及び被験者に対して盲検下で検討した。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件）又は DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）とした。

1.8.2.2.1.6 M13-549 試験

M13-549 試験は，一定用量の csDMARD 療法で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を対象として，csDMARD 併用下にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボを比較した，無作為化，二重盲検，並行群間試験である。被験者はウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群（いずれも 1 日 1 回）又は 2 つのプラセボ群のいずれかに 2:2:1:1 の比率でランダムに割付けられた。本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオド（12 週間）