VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS (VTE) INCLUDE DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) AND PULMONARY EMBOLISM (PE).

相互参照：J-ISS Table 2.4　2.1.2

表 1.8.3-10. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要

	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS	(E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS	(E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS	(E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT (AE)	747	(364.7)	750	(351.1)	927	(497.1)	9649	(282.0)	6198	(368.2)	18489	(299.9)
ANY SERIOUS AE	35	(17.1)	34	(15.9)	43	(23.1)	487	(14.2)	344	(20.4)	963	(15.6)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG	17	(8.3)	16	(7.5)	30	(16.1)	277	(8.1)	223	(13.2)	581	(9.4)
ANY SEVERE AE	35	(17.1)	28	(13.1)	36	(19.3)	469	(13.7)	315	(18.7)	873	(14.2)
ANY AE WITH REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RELATED TO STUDY DRUG$	304	(148.4)	305	(142.8)	314	(168.4)	3267	(95.5)	2152	(127.8)	6190	(100.4)
ANY AE LEADING TO DEATH	0		0		2	(1.1)	23	(0.7)	19	(1.1)	46	(0.7)
DEATHS#	0		0		3	(1.6)	19	(0.6)	18	(1.1)	41	(0.7)

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3.
ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3.
ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.
TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.
EVENT WITH UNKNOWN OR LIFE THREATENING TOXICITY GRADE IS BEING COUNTED AS SEVERE. EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.
E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.

相互参照：updated J-ISS Table 2.4　1.1.2

表 1.8.3-11. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要

	JAPANESE ABT-494						OVERALL ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS	(E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS	(E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS	(E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS	(E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS	(E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS	(E/100PYS)
ANY INFECTION	300	(146.5)	300	(140.4)	338	(181.2)	3074	(89.8)	2005	(119.1)	6021	(97.7)
ANY SERIOUS INFECTION	12	(5.9)	11	(5.1)	20	(10.7)	118	(3.4)	108	(6.4)	262	(4.3)
ANY OPPORTUNISTIC INFECTION	2	(1.0)	5	(2.3)	23	(12.3)	27	(0.8)	38	(2.3)	71	(1.2)
ANY POSSIBLE MALIGNANCY	4	(2.0)	4	(1.9)	3	(1.6)	41	(1.2)	41	(2.4)	101	(1.6)
ANY MALIGNANCY	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.6)	39	(1.1)	40	(2.4)	94	(1.5)
ANY NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0		0		0		10	(0.3)	17	(1.0)	32	(0.5)
ANY MALIGNANCY OTHER THAN NMSC	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.6)	29	(0.8)	23	(1.4)	62	(1.0)
ANY LYMPHOMA	0		0		1	(0.5)	1	(<0.1)	2	(0.1)	5	(<0.1)
ANY HEPATIC DISORDER	17	(8.3)	29	(13.6)	16	(8.6)	449	(13.1)	208	(12.4)	721	(11.7)
ANY GASTROINTESTINAL PERFORATION	0		1	(0.5)	2	(1.1)	6	(0.2)	7	(0.4)	13	(0.2)

表 1.8.3-11. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（続き）

	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS	(E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS	(E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS	(E/100PYS)
ANY ANEMIA	4	(2.0)	4	(1.9)	18	(9.7)	148	(4.3)	94	(5.6)	274	(4.4)
ANY NEUTROPENIA	6	(2.9)	3	(1.4)	15	(8.0)	101	(3.0)	108	(6.4)	228	(3.7)
ANY LYMPHOPENIA	8	(3.9)	9	(4.2)	9	(4.8)	78	(2.3)	58	(3.4)	167	(2.7)
ANY HERPES ZOSTER	17	(8.3)	29	(13.6)	38	(20.4)	137	(4.0)	132	(7.8)	327	(5.3)
ANY CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) ELEVATION	11	(5.4)	18	(8.4)	29	(15.5)	199	(5.8)	204	(12.1)	460	(7.5)
ANY RENAL DYSFUNCTION	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(2.1)	13	(0.4)	16	(1.0)	31	(0.5)
ANY ACTIVE/LATENT TUBERCULOSIS	0		1	(0.5)	2	(1.1)	68	(2.0)	25	(1.5)	105	(1.7)
ANY ADJUDICATED MACE#	1	(0.5)	0		2	(1.1)	17	(0.5)	15	(0.9)	40	(0.6)
ANY ADJUDICATED VTE##	0		1	(0.5)	1	(0.5)	17	(0.5)	6	(0.4)	32	(0.5)

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3.
ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3.
ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.
TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.
E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

MACE: MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, DEFINED AS CARDIOVASCULAR DEATH, NON-FATAL MYOCARDIAL INFARCTION AND NON-FATAL STROKE.

VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS (VTE) INCLUDE DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) AND PULMONARY EMBOLISM (PE).

相互参照：updated J-ISS Table 2.4　2.1.2

1.8.3.3 まとめ

5 つの国際共同第 III 相試験において，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）は頑健な有効性を示し，関節リウマチのさまざまな患者集団に対して，csDMARD との併用療法又は単独療法で関節リウマチの症状・徴候，身体機能，患者の生活の質並びに関節の構造的損傷の防止に対して高い有効性を示すことが確認された。ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）の有効性はウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）と概ね類似しており，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）に比べて 30 mg（1 日 1 回）でのさらなる有効性のベネフィットは小さいと考えられた。安全性において，ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）における有害事象（有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象）の発現頻度は 15 mg（1 日 1 回）に比べて高かった。

国内第 IIb/III 相試験を含む日本人関節リウマチ患者集団において，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）はいずれも関節リウマチの症状・徴候，身体機能，患者の生活の質に対して有効性を示した。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の有効性は概ね同程度であり，有効性のより厳しい評価項目ではウパダシチニブ 7.5 mg に比べて 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）で高かった。また，関節の構造的損傷の防止に対して，mTSS のベースラインからの変化量はウパダシチニブのいずれの用量においても MTX に比べて小さく，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）では MTX に対する統計学的有意差が見られた。安全性において，ウパダシチニブにおける有害事象の発現率（有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象）は 15 mg（1 日 1 回）に比べて 30 mg（1 日 1 回） で高かった。ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）における有害事象の発現率は，肝障害，帯状疱疹及び CPK 上昇を除き 7.5 mg（1 日 1 回）と概ね類似していた。肝障害，帯状疱疹及び CPK 上昇の発現率はウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）に比べて 15 mg（1 日 1 回）で高かったが，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現は低く，それらの発現率に明らかな差はなかった。

従って，日本人関節リウマチ患者に対して最適なベネフィット・リスクバランスを示すウパダシチニブの用法・用量は 15 mg（1 日 1 回）と判断した。一方，日本人関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）は 15 mg（1 日 1 回）ほどではないものの，プラセボ群又は MTX 群に比べて，関節リウマチの症状・徴候の改善及び関節の構造的損傷の防止を含め高い有効性を示した。さらに，安全性において帯状疱疹及び CPK 上昇の発現率は用量に依存して高くなる傾向が認められた。

以上を踏まえ，患者の状態や疾患活動性を考慮し，患者の状態に応じて 7.5 mg（1 日 1 回）も選択できることは適切と考えられたため，上記の用法・用量（案）を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	1.1 本剤は免疫反応に関与するJAK ファミリーを阻害することから、重篤な感染症等の安全上の懸念について患者に十分な説明をし、その理解を確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回る場合において、緊急時の対応が可能な医療施設及び医師が使用することを設定した。
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］	1.2 本剤は免疫反応に関与するJAK ファミリーを阻害することから、本剤の使用経験を踏まえ、致命的な感染症や結核に対する注意を設定した。
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。	1.3 本剤の効能又は効果を「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）」と設定したことから、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注意を設定した。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必要があることから設定した。
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、	2.1 このような患者では重篤な過敏症を発現するおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。 2.2、2.3 既存の重篤な感染症や

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］	活動性結核がさらに悪化するおそれがあることから設定した。 2.4 重度の肝機能障害患者における使用経験がなく安全性が確立していないことから設定した。 2.5-2.7 これらの検査値を下回る患者に対する投与はさらにこれらの症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 2.8 生殖発生毒性試験において催奇形性が認められていることから設定した。
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。	5.1 本剤の効能又は効果を「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）」と設定したことから、本剤の治療を行う前に、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を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。
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］	7.1 強力な免疫抑制剤との併用は感染症のリスクが増加するおそれがあるため設定した。
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。本剤の投与中及び投与後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。本剤とアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ミゾリビンのような強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。本剤とこれら薬剤との併用について臨床試験が行われていない。［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	8.1 本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがあることから設定した。 8.2 本剤開始前に結核感染の有無を確認する必要があることから類薬を参考に設定した。 8.3 これら症状が発現するおそれがあることから定期的なモニ

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］	タリングの必要性について設定した。 8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化が報告されており、さらに帯状疱疹の発現頻度が外国人患者と比較して日本人患者で高かったことから特に注意が必要であることから設定した。 8.5 抗リウマチ生物学的製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから類薬を参考に設定した。 8.6 ワクチン接種に由来する感染症のリスクが否定できないため設定した。 8.7 本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍が報告されているため設定した。 8.8 臨床試験において脂質検査値異常が認められていることから定期的なモニタリングと必要な措置について設定した。 8.9 臨床試験において、トランスアミナーゼ値の上昇が報告されていることから定期的なモニタリングと必要な措置について設定した。
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］	9.1.1 本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。 9.1.2 (1) 本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため類薬を参考に設定した。 (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる患者では本剤投与前に適切な抗結核薬を投与する必要あるため類薬を参考に設定した。 9.1.3 易感染性の状態にある患者では感染症のリスクが高いことから設定した。

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］	9.1.4 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されている。このような患者ではリスクが高くなるため設定した。
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］	9.1.5 抗リウマチ生物学的製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に対する注意が必要であるため類薬を参考に設定した。
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。	9.1.6 C 型肝炎患者における使用経験がなく安全性が確立していないことから設定した。
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]	9.1.7 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、消化管穿孔のリクスファクターとなる腸管憩室のある患者を設定した。
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]	9.1.8 間質性肺炎は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、間質性肺炎のリクスファクターとなる既往歴のある患者を設定した。
9.1.9 好中球減少（好中球数 1000/mm^3 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］	9.1.9-9.1.11 これらの背景を有する患者では本剤投与でさらに検査値異常が悪化するおそれがあるため設定した。
9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数 500/mm^3 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]	9.2 腎機能障害を有する患者では本剤投与により血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。
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］	9.3.1 重度の肝機能障害患者における使用経験がなく安全性が確立していないことから設定した。
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]	9.3.2 肝機能障害を有する患者では本剤投与により血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。
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］	9.4, 9.5 生殖発生毒性試験において催奇形性が認められていることから設定した。
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。［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。	9.6 ラットにおいて本剤成分の乳汁中への移行が認められてい
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］	ることから設定した。 9.7 小児等に対する臨床試験は実施していないため設定した。 9.8 臨床試験において 65 歳以上の高齢者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が高かったため設定した。
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。	本剤は主として CYP3A で代謝されるため CYP3A を強く阻害あるいは誘導する薬剤との併用には注意が必要であることから、本剤の薬物相互作用臨床試験結果に基づき設定した。
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%）	本剤の CCDS を参考に設定した。副作用の発現頻度はプラセボ対照第Ⅲ相試験（M14-465, M13-542, M13-549 の 3 試験）の統合解析における頻度を使用した。これらの統合解析において報告されていない事象は頻度不明とした。 11.1.1 本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。 11.1.2 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される稀では

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）を考慮に入れて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	あるが重篤な有害事象であるため、他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。 11.1.3 本剤投与により好中球減少、リンパ球減、ヘモグロビン減少あらわれるおそれがあるため設定した。 11.1. 4 本剤投与により肝機能障害があらわれるおそれがあるため設定した。 11.1.5 間質性肺炎は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。 11.1.6 本剤との関連は明らかではないが、静脈血栓塞栓症は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。

	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。	14.1 本剤は徐放性製剤であることから設定した。 14.2.1 PTP 包装薬剤における一般的な注意事項を設定した。 14.2.2 本剤は徐放性製剤であることから設定した。
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	15.1.1 類薬を参考に本剤の重篤

（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 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。	な感染症の発現状況を記載した。 15.1.2 類薬を参考に本剤の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。 15.2 類薬を参考に JAK 阻害作用が免疫系及び造血系に及ぼす影響について記載した。

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]

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

平成 29 年 12 月 26 日付薬生薬審発 1226 第 1 号により通知された。

一般的名称
日本名：ウパダシチニブ水和物
英名：Upadacitinib Hydrate

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

Recommended INN として List 77 WHO Drug Information, Vol. 31, No.1, 2017, P139-140 に収載されている。

INN 収載名称：upadacitinib

薬生薬審発 1226 第 1 号
平成 29 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

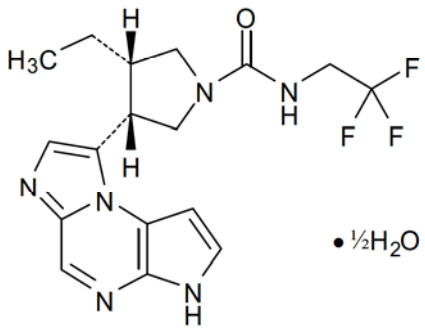
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　29-2-B6

JAN（日本名）：ウパダシチニブ水和物

JAN（英　名）：Upadacitinib Hydrate



$C_{17}H_{19}F_3N_6O \bullet {}^1/_2H_2O$

(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-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

(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hemihydrate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR  50
IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG 100
GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"

Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"

Inter-H-L (h 5-CL 126)* 223-214' 223"-214'"

Inter-H-H (h 11, h 14)* *229-229'* *232-232"*

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, on average 2 or 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.

*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 2 or 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.

*Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 2 o 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

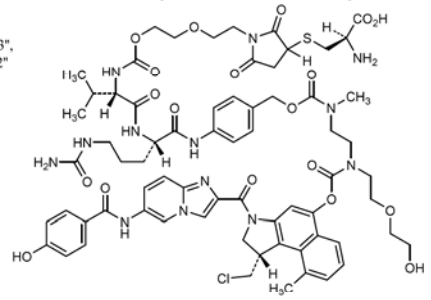
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
300, 300'

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales

C*
214', 214'", 223, 223",
229, 229", 232, 232"



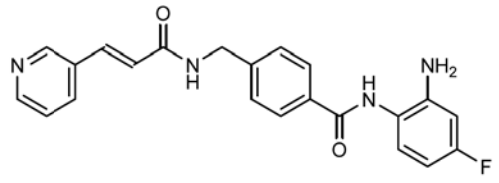
tucidinostatum

tucidinostat — *N*-(2-amino-4-fluorophenyl)-4-{[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl}benzamide

tucidinostat — *N*-(2-amino-4-fluorophényl)-4-{[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-énamido]méthyl}benzamide

tucidinostat — *N*-(2-amino-4-fluorofenil)-4-{[(2*E*)-3-(piridin-3-il)prop-2-enamido]metil}benzamida

$C_{22}H_{19}FN_4O_2$



upadacitinibum

upadacitinib — (3*S*,4*R*)-3-ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide

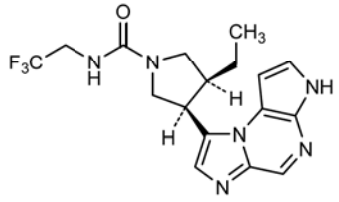
upadacitinib

(3*S*,4*R*)-3-éthyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroéthyl)pyrrolidine-1-carboxamide

upadacitinib

(3*S*,4*R*)-3-etil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida

$C_{17}H_{19}F_3N_6O$



uprifosbuvirum

uprifosbuvir

propan-2-yl *N*-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-chloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-3-hydroxy-4-methyloxolan-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-D-alaninate

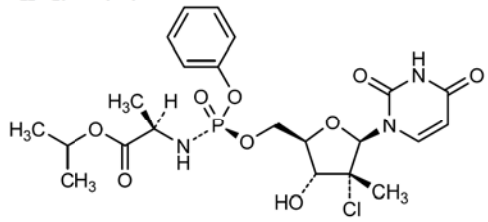
uprifosbuvir

N-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-chloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-3-hydroxy-4-méthyloxolan-2-yl]méthoxy}phénoxyphosphoryl]-D-alaninate de propan-2-yle

uprifosbuvir

N-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-hidroxi-4-metiloxolan-2-il]metoxi}fenoxifosforil]-D-alaninato de propan-2-ilo

$C_{22}H_{29}ClN_3O_9P$



utomilumabum #

utomilumab

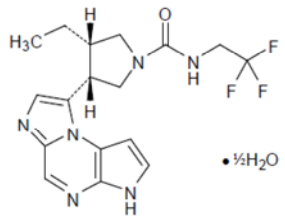
immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily member 9, 4-1BB, T cell antigen ILA, CD137)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-442) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-10-1*04 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (117-214), hinge (215-226), CH2 (227-335), CH3 (336-440), CHS (441-442)) (117-442)], (130-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-1*01 (90.00%) -IGLJ7*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dimer (218-218":219-219":222-222":225-225")-tetrakisdisulfide

utomilumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (membre 9 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, 4-1BB, antigène ILA de lymphocyte T, CD137)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hemihydrate （別名 ウパダシチニブ水和物）及びその製剤
構造式	 $C_{17}H_{19}F_3N_6O \bullet {}^1/_2H_2O$
効能・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）
用法・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ウパダシチニブ水和物 製剤：リンヴォック錠 15mg [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)含有] リンヴォック錠 7.5mg [1 錠中ウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5mg)含有]
毒性	ウパダシチニブ（投与量の単位は mg/kg） 急性：単回投与毒性試験は実施していない。ラット及びイヌを用いて実施した反復投与毒性試験のうち，最高用量を含む 4 週間試験における投与初日の死亡の有無から概略の致死量を記載する 概略の致死量（mg/kg） 経口 ラット：100（ラット 4 週間試験の結果） イヌ：5*を超える量（イヌ 4 週間試験の結果） *：イヌでは，4 週間の非 GLP 毒性試験が最初に実施した試験であり，その最高用量である 5 mg/kg は，予想臨床薬効曝露量を十分上回る曝露量が期待される投与量として設定した。この投与量における死亡例なし 慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（下線：無毒性量）	主な所見
ラット	26 週間	経口	0, 5, 20, 50	毒性でない程度の循環血中リンパ球の減少，リンパ器官における細胞数の減少，赤血球系パラメータの減少。腎臓尿細管上皮変性/ 壊死

<table>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>0, 0.1, 0.5, 1.5</td><td>毒性でない程度の赤血球系パラメータの減少。毒性とは考えられない免疫抑制による毛嚢虫症（ニキビダニによる皮膚所見）</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="5">関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）に おいて本剤を投与した安全性評価対象 4638 例（日本人症例 371 例を含む）中 2214 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含 む）が認められた。

副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7%

副作用の種類　例数　(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加　239　(5.2%)
帯状疱疹　222　(4.8%)
上気道感染　219　(4.7%)
鼻咽頭炎　186　(4.0%)
尿路感染　186　(4.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　165　(3.6%)
気管支炎　142　(3.1%)
好中球減少症　126　(2.7%)
白血球減少症　107　(2.3%)
他</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td colspan="5">アッヴィ合同会社</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	—	—	海外	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	—	—	海外	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	—	—	海外	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	—	—	海外	評価
3.2.S.2.2-1	3.2.S.2.2 Drug Substance Control Strategy	—	—	海外	評価
3.2.S.2.2-2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	海外	評価
3.2.S.2.3-1	3.2.S.2.3 Control of Materials	—	—	海外	評価
3.2.S.2.3-2	3.2.S.2.3 Specification for Bromo Tosylate	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.2.3-3	3.2.S.2.3 Specification for A*	—	—	海外	評価
3.2.S.2.3-4	3.2.S.2.3 Specification for B*	—	—	海外	評価
3.2.S.2.3-5	3.2.S.2.3 Raw Material Specifications - includes all raw materials, solvents, catalyst and processing aids	—	—	海外	評価
3.2.S.2.4-1	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	海外	評価
3.2.S.2.4-2	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, Stage 1	—	—	海外	評価
3.2.S.2.4-3	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, Stage 2	—	—	海外	評価
3.2.S.2.4-4	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, Stage 3	—	—	海外	評価
3.2.S.2.4-5	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, Stage 4	—	—	海外	評価

*新薬承認情報提供時に置換

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.2.4-6	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, Stage 5	—	—	海外	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	—	—	海外	評価
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development Evolution of Clinical Processes	—	—	海外	評価
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	—	—	海外	評価
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	海外	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	—	—	海外	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of Appearance and Color for Upadacitinib Drug Substance, [redacted]	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of Identification in Upadacitinib Drug Substance by FT-IR ATR, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of Assay, Impurities and Identification in Upadacitinib Drug Substance by HPLC, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-4	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Identification of Upadacitinib Drug Substance [redacted] by X-ray Powder Diffraction, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-5	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of C* in Upadacitinib Drug Substance by ICP OES, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-6	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of D* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-7	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of E* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-8	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of F* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC-MS, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-9	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of G* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC-MS, [redacted]	—	—	海外	評価

*新薬承認情報提供時に置換

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.2-10	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of Residual Solvents and B* in Upadacitinib Drug Substance by GC, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-11	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of Water Content in Upadacitinib Drug Substance by Coulometric Karl Fischer Titration, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-12	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Sulphated Ash (EP/BP)/Residue On Ignition (USP), [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2-13	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Determination of the Particle Size Distribution of Upadacitinib Drug Substance by [redacted], [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Overview	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3 Verification of Analytical Procedure - Identification by Infrared Spectroscopy, USP <197A>	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3 Validation of Determination of Assay, Identification and Impurities in Upadacitinib Drug Substance by HPLC ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Crystal Form, [redacted]	—	—	海外	評価

*新薬承認情報提供時に置換

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.3-5	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - C* , [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-6	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Determination of D* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-7	3.2.S.4.3 Validation of Determination of E* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-8	3.2.S.4.3 Validation of Determination of F* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC-MS ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-9	3.2.S.4.3 Validation of Determination of G* in Upadacitinib Drug Substance by HPLC MS ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-10	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents and B* , [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-11	3.2.S.4.3 Verification of Analytical Procedure - Water Content	—	—	海外	評価
3.2.S.4.3-12	3.2.S.4.3 Validation of Determination of Particle Size Distribution of Upadacitinib Drug Substance by [redacted] ([redacted])	—	—	海外	評価

*新薬承認情報提供時に置換

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.3-13	3.2.S.4.3 Verification of Total Aerobic Microbial Count and Total Combined Yeasts and Molds Count Procedures in Upadacitinib Drug Substance	—	—	海外	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-1	3.2.S.4.5 Justification of Specification - Overview	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-2	3.2.S.4.5 Justification of Description and Solution Clarity Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-3	3.2.S.4.5 Justification of Identification Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-4	3.2.S.4.5 Justification of Crystal Form Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-5	3.2.S.4.5 Justification of C* Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-6	3.2.S.4.5 Justification of Impurities Specification	—	—	海外	評価

*新薬承認情報提供時に置換

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.5-7	3.2.S.4.5 Justification of Residual Solvents Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-8	3.2.S.4.5 Justification of Particle Size Distribution Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-9	3.2.S.4.5 Justification of Assay Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-10	3.2.S.4.5 Justification of Compendial Analytical Procedures Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-11	3.2.S.4.5 Justification of Category 3 CQAs Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.4.5-12	3.2.S.4.5 Justification of Noncritical CQAs Specification	—	—	海外	評価
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	—	—	海外	評価
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.1-1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	—	—	海外	評価
3.2.S.7.2-1	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-2	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 12 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-3	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-4	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-5	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 12 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-6	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-7	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-8	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 12 Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-9	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-10	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-11	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 9 Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-12	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-13	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-14	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 9 Months	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-15	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-16	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-17	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 9 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-18	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-19	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-20	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-21	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-22	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-23	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-24	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-25	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-26	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 30°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-27	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-28	3.2.S.7.3 Stability of Upadacitinib Drug Substance Lot [redacted] in an Antistatic Plastic Bag in a Polyethylene Liner with Twist Ties at [redacted] at [redacted] Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-29	3.2.S.7.3 Photostability (ICH-Q1B, Opt 2-2) of Lot [redacted] at 25°C/60% RH at 5 days	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-30	3.2.S.7.3 Photostability (ICH-Q1B, Opt 2-2) of Lot [redacted] at 25°C/60% RH at 5 days	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-31	3.2.S.7.3 Photostability (ICH-Q1B, Opt 2-2) of Lot [redacted] at 25°C/60% RH at 5 days	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition	—	—	海外	評価
3.2.P.1-2	3.2.P.1 Description and Composition (7.5 mg)	—	—	海外	評価
3.2.P.2	3.2.P.2 Overview of Pharmaceutical Development	—	—	海外	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2-1	3.2.P.2.2 Drug Product	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2-2	3.2.P.2.2 Drug Product - Alcohol Study Report	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2-3	3.2.P.2.2 Drug Product - Dissolution Tables	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.2-4	Dissolution Comparison Study for Japan BE Waiver, DC vs. WG of 15 mg ER Tablet ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2-5	Dissolution Comparison Study for Japan BE Waiver, Coating Comparison of 15 mg ER Tablet ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2-6	Dissolution Comparison Study for Japan BE Waiver, 7.5 mg vs. 15 mg ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2-7	Dissolution Comparison Study for Japan BE Waiver ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Includes no discussion of assay limits not being met as for countries not required to have [redacted] to [redacted]% limits	—	—	海外	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Suitability of Container Closure System	—	—	海外	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturers - [redacted] - Includes only [redacted] as a Packaging Site; Testing Sites including [redacted] as Release and Stability Testing; [redacted] is a Secondary Packaging Site; [redacted] as Batch Release	—	—	海外	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	—	—	海外	評価
3.2.P.3.2-2	3.2.P.3.2 Batch Formula	—	—	海外	評価
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3 Drug Product Control Strategy	—	—	海外	評価
3.2.P.3.3-2	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	海外	評価
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	海外	評価
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4 Justification of Control of Critical Steps	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation or Evaluation - Includes justification that process is standard with less details than EU version and no reference the process validation scheme	—	—	海外	評価
3.2.P.4-1 (compendial)	3.2.P.4 Specifications - Compendial Excipients	—	—	海外	評価
3.2.P.4-1 (Microcrystalline Cellulose)	3.2.P.4 Specifications - Compendial Excipients [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.4-2 (Microcrystalline Cellulose)	3.2.P.4 Specifications - Compendial Excipients [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.4-1 (Hypromellose)	3.2.P.4 Specifications - Compendial Excipients - hypromellose, [redacted], [redacted] mPas	—	—	海外	評価
3.2.P.4.1-1 (Film Coating - Purple)	3.2.P.4.1 Specifications for Opadry II Purple [redacted], [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.4.2-1 (Film Coating - Purple)	3.2.P.4.2 Identification Magnesium Procedure for [redacted] Film Coating Powders - Version 1	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.4.2-2 (Film Coating - Purple)	3.2.P.4.2 Identification Titanium Dioxide Procedure for [redacted] Film Coating Powders. Version 1	—	—	海外	評価
3.2.P.4.2-3 (Film Coating - Purple)	3.2.P.4.2 Identification Iron Oxide Procedure for [redacted] Film Coating Powders ([redacted]) - Version 1	—	—	海外	評価
3.2.P.4.3-1 (Film Coating - Purple)	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures, Overview, Opadry® II Purple, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.4.4-1 (Film Coating - Purple)	3.2.P.4.4 Justification of Specifications, Opadry® II Purple, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.4.1-1 (Film Coating - Green)	3.2.P.4.1 Specifications for Opadry II Green [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.4.3-1 (Film Coating - Green)	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures, Overview, Opadry II Green [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.4.4-1 (Film Coating - Green)	3.2.P.4.4 Justification of Specifications, Opadry Green [redacted]	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.4.5-1	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	—	—	海外	評価
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specifications for Upadacitinib Tablets - Includes Assay Limits of [redacted] to [redacted]% LA	—	—	海外	評価
3.2.P.5.1-2	3.2.P.5.1 Specifications for Upadacitinib Tablets 7.5mg	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedure - Determination of Assay, Identification and Degradation Products by HPLC ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Determination of Water Content by Loss on Drying ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Dissolution ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Determination of Content Uniformity by HPLC ([redacted])	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures Overview	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures: Assay, Identification and Degradation Products, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Water Content ([redacted])	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Dissolution, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Content Uniformity, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses - No discussion of Assay Results not meeting commercial specifications for those countries that don't require [redacted] to [redacted]% limit	—	—	海外	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification of Specification Overview	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Description	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-3	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Identification	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-4	3.2.P.5.6 Justification of Assay Specification for Limit looser than [redacted] to [redacted]%. No specific limit is stated	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-5	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Degradation Products	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-6	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Water Content	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-7	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Dissolution	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.6-8	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Uniformity of Dosage Units	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-9	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Category 3 Critical Quality Attributes	—	—	海外	評価
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	—	—	海外	評価
3.2.P.7-1	3.2.P.7 Container Closure System - Contains Reference to Only Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.7-2	3.2.P.7 Specification for Unprinted Film Roll, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.7-3	3.2.P.7 Specification for Foil Roll, [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions - No discussion of Assay Results not meeting commercial specifications for those countries that don't require [redacted] to [redacted]% limit	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment - for Zone I/iI Countries with Holds for 25C/60% RH if 30C/75% RH Fails	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at [redacted] at [redacted] Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 25°C/60% RH at 12 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 30°C/75% RH at 12 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 25°C/60% RH at 12 Months	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 30°C/75% RH at 12 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 25°C/60% RH at 12 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 30°C/75% RH at 12 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 25°C/60% RH at 9 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 30°C/75% RH at 9 Months	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 25°C/60% RH at 9 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 30°C/75% RH at 9 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 25°C/60% RH at 9 Months	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-19	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 30°C/75% RH at 9 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-20	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-21	3.2.P.8.3 Stability of Drug Product – Water Activity Stability Data for 15 mg Upadacitinib Tablets	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-22	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at [redacted] at [redacted] Weeks	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-23	3.2.P.8.3 Stability of 15 mg Upadacitinib Tablets, Lot [redacted] in [redacted] Blisters at [redacted] at [redacted] Weeks	—	—	海外	評価