付録 I

製品特性概要▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。このモニタリングにより，新たな安全性情報を速やかに特定することができる。医療専門家は副作用の疑いは全て報告するよう求められている。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

2. 定性的及び定量的組成

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。
添加物の全一覧については 6.1.項を参照すること。

3. 剤形

徐放錠。
紫色の両凸形の楕円の徐放錠（14 × 8 mm）であり，片面に「a15」の刻印がある。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

関節リウマチ
リンヴォック（本剤）は，1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分であった，又は不耐容である成人患者の中等症から重症の活動性関節リウマチの治療を適応とする。本剤は，単剤療法あるいはメトトレキサート（MTX）との併用療法として使用できる。

乾癬性関節炎
本剤は，1 種類以上の DMARD に効果不十分であった，又は不耐容である成人患者の活動性乾癬性関節炎の治療を適応とする。本剤は，単剤療法あるいはメトトレキサート（MTX）との併用療法として使用できる。

強直性脊椎炎
本剤は，既存療法で効果不十分である成人患者の活動性強直性脊椎炎の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

本剤による治療は，本剤が適応となる疾患の診断と治療に関する経験がある医師の監督の下で開始すること。

用量

本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

治療 16 週後に臨床反応が認められない強直性脊椎炎患者では，投与の中止を検討すること。最初に部分的な効果が得られた患者では，16 週を超えて治療を継続することでその後改善する可能性がある。

リンパ球絶対数（ALC）が 500 cells/mm^3 未満，好中球絶対数（ANC）が 1000 cells/mm^3 未満又はヘモグロビン（Hb）値が 8 g/dL 未満の患者に本剤の投与を開始しないこと（4.4 及び 4.8 項参照）。

投与中断

重篤な感染が発現した場合は，感染が制御されるまで本剤による治療を中断すること。

表 1 に記載されているように，臨床検査値異常の管理に投与中断が必要になる場合がある。

表 1.　　臨床検査値の指標及びモニタリングガイダンス

臨床検査値の指標	対応	モニタリングガイダンス
好中球絶対数（ANC）	ANC が 1000 cells/mm^3 未満の場合は治療を中断し，ANC がこれを上回る数値に戻ったら再開してもよい。	通常の患者管理のとおり，ベースライン時とその後に評価を行うこと。
リンパ球絶対数（ALC）	ALC が 500 cells/mm^3 未満の場合は治療を中断し，ALC がこれを上回る数値に戻ったら再開してもよい。	
ヘモグロビン（Hb）	Hb が 8 g/dL 未満の場合は治療を中断し，Hb がこれを上回る数値に戻ったら再開してもよい。	
肝トランスアミナーゼ	薬物性肝障害が疑われる場合は，治療を一時的に中断すること。	
脂質	高脂血症の国際臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。	高脂血症の国際臨床ガイドラインに従って治療開始後 12 週間及びその後。

特別な集団

高齢者

65 歳以上の患者では，用量調節は不要である。75 歳以上の患者に関するデータは限定的である。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者では，用量調節は不要である。重度の腎機能障害の被験者における本剤の使用に関するデータは限定的である（5.2 項参照）。重度の腎機能障害患者には，

本剤を注意して使用すること。末期腎不全の被験者を対象とした本剤使用の試験は行われていない。

肝機能障害

軽度（チャイルド・ピュー分類 A）又は中等度（チャイルド・ピュー分類 B）の肝機能障害患者では，用量調節は不要である（5.2 項参照）。重度の肝機能障害（チャイルド・ピュー分類 C）患者には本剤を使用しないこと（4.3 項参照）。

小児集団

0～17 歳の小児及び青年における本剤の安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

用法

本剤は食事摂取の有無にかかわらず 1 日 1 回の経口投与とし，1 日のうち，いつ投与してもよい。本剤の錠剤は丸ごと飲み込み，割ったり，砕いたり，噛んだりしないこと。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載の添加物に対する過敏症。
- 活動性結核（TB）又は活動性の重篤な感染（4.4 項参照）。
- 重度の肝機能障害（4.2 項参照）。
- 妊娠（4.6 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

免疫抑制剤

アザチオプリン，シクロスポリン，タクロリムスなどの他の強力な免疫抑制剤，及び生物学的 DMARD 又は他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬と本剤の併用は臨床試験での評価が行われておらず，追加的な免疫抑制のリスクが除外できないため推奨されない。

重篤な感染

本剤を投与した患者に，時として致死的な重篤な感染が報告されている。本剤投与により最も高い頻度で報告された重篤な感染には肺炎及び蜂巣炎があった（4.8 項参照）。本剤を投与した患者に細菌性髄膜炎の症例が報告されている。日和見感染の中では，結核，播種性帯状疱疹，口腔/食道カンジダ症及びクリプトコッカス症が本剤の使用で報告された。

限局性感染を含む，活動性の重篤な感染を有する患者には本剤の投与を開始しないこと。

以下の患者に本剤の使用を開始する前に，治療のリスクとベネフィットについて検討すること：

- 慢性又は反復性感染を有する患者

- 結核患者に接触したことがある患者
- 重篤な感染又は日和見感染の既往歴がある患者
- 結核流行地域又は風土性真菌症流行地域での居住又は渡航経験がある患者
- 感染を誘発する可能性のある基礎疾患を有する患者

本剤による治療中及び治療後には，感染の徴候及び症状が発現しないか患者を注意深く観察すること。患者が重篤な感染又は日和見感染を発症した場合は本剤の投与を中断すること。本剤による治療中に新たに感染を発症した患者は，免疫不全患者に適した，迅速で精密な診断検査を受ける必要がある。適切な抗菌薬療法を開始し，患者を注意深く観察すること。また，患者が抗菌薬療法に反応を示していない場合は本剤の投与を中断すること。感染が制御されたら本剤の投与を再開してもよい。

65 歳以上の高齢者では感染の発現率が高いため，この集団に投与する際には注意が必要である。

結核

患者は，本剤の投与開始前に，結核（TB）のスクリーニング検査を受けること。活動性 TB を有する患者には本剤を投与しないこと（4.3 項参照）。未治療の潜伏 TB を有する患者又は TB 感染のリスク因子を有する患者に本剤の投与を開始する場合は，その前に抗 TB 療法を検討すること。

抗 TB 療法の開始が個々の患者に適切であるか判断する上での補助として，TB 治療の専門知識がある医師に相談することが望ましい。

治療開始前に潜伏 TB 感染の検査で陰性であった患者を含め，TB の徴候及び症状が発現しないか患者を観察すること。

<u>ウイルスの再活性化</u>

ヘルペスウイルスの再活性化（帯状疱疹など）を含む，ウイルスの再活性化が臨床試験において報告された（4.8 項参照）。患者が帯状疱疹を発症した場合は，その症状が消失するまで本剤の中断を検討すること。

本剤による治療の開始前及び治療中に，ウイルス肝炎のスクリーニング検査及び再活性化のモニタリングを実施すること。C 型肝炎抗体及び C 型肝炎ウイルス RNA が陽性であった患者は臨床試験から除外された。B 型肝炎表面抗原又は B 型肝炎ウイルス DNA が陽性であった患者は臨床試験から除外された。本剤の投与中に B 型肝炎ウイルス DNA が検出された場合は，肝臓専門医に相談すること。

<u>予防接種</u>

本剤を投与した患者における，生ワクチン又は不活化ワクチンによる予防接種への反応について，データは得られていない。本剤の投与中又は投与直前に生ワクチンや弱毒生ワクチンを

接種することは推奨されない。本剤の投与開始前に，最新の予防接種ガイドラインに従って，帯状疱疹の予防接種を含む全予防接種の最新情報を患者が把握していることが望ましい。

悪性腫瘍

リンパ腫などの悪性腫瘍のリスクは，関節リウマチ患者において増大する。免疫調節薬はリンパ腫などの悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性がある。臨床データは現在限定的であり，長期試験が進行中である。

本剤の臨床試験で悪性腫瘍が認められた。治療に成功した非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の既知の悪性腫瘍を有する患者に治療を開始する前，あるいは悪性腫瘍を発症した患者に本剤の継続を検討する場合には，本剤による治療のリスクとベネフィットについて考慮すること。

非黒色腫皮膚癌

本剤による治療を受けている患者に NMSC が報告されている。皮膚癌のリスクが増大している患者は，定期的な皮膚検査を受けることが望ましい。

血液学的異常

臨床試験では，1%以下の患者に好中球絶対数（ANC）1×10^9cells/L 未満，リンパ球絶対数（ALC）0.5×10^9cells/L 未満及びヘモグロビン 8 g/dL 未満が報告された（4.8 項参照）。通常の患者管理中に 1×10^9cells/L 未満の ANC，0.5×10^9cells/L 未満の ALC 又は 8 g/dL 未満のヘモグロビンが観察された患者には，治療を開始しない，あるいは一時的に中断すること（4.2 項参照）。

心血管リスク

関節リウマチ患者は心血管障害のリスクが高い。本剤を患者に投与する場合，通常の標準治療の一環としてリスク因子（高血圧，高脂血症など）を管理すること。

脂質

本剤による治療は，総コレステロール，低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールを含む脂質値の上昇と関連性があった（4.8 項参照）。エビデンスは限定的ではあるものの，LDL コレステロール値の上昇は，スタチン治療に反応を示し，治療前の数値に低下した。このような脂質値上昇が心血管疾患罹患率及び死亡率に及ぼす影響は確認されていない（モニタリングガイダンスについては 4.2 項参照）。

肝トランスアミナーゼ上昇

本剤による治療は，プラセボ群と比較して，肝酵素増加の発現率の上昇と関連性があった。

通常の患者管理のとおり，ベースライン時とその後に評価を行うこと。薬物性肝障害の潜在的な症例を特定するために，肝酵素増加の原因を迅速に究明することが望ましい。

通常の患者管理の中で ALT 又は AST の増加が認められ，薬物性肝障害が疑われる場合は，この診断が除外されるまで本剤の投与を中断すること。

静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の事象が，本剤を含む JAK 阻害剤が投与された患者に報告されている。DVT/PE のリスクが高い患者には，本剤を注意して使用すること。患者の DVT/PE リスクを決定する際に考慮すべきリスク因子には，高齢，肥満，DVT/PE の既往歴，大手術を受ける患者，長期の拘束などがある。DVT/PE の臨床的特徴が発現した場合は，本剤の投与を中止し，速やかに患者の評価を行い，その後適切な治療を行うこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品がウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性

ウパダシチニブは主に CYP3A4 によって代謝される。したがって，ウパダシチニブの血漿中曝露量は，CYP3A4 を強力に阻害又は誘導する薬剤の影響を受ける可能性がある。

CYP3A4 阻害剤との併用投与

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ポサコナゾール，ボリコナゾール，クラリスロマイシンなど）と併用投与した場合，曝露量が多くなる。臨床試験では，ウパダシチニブをケトコナゾールと併用投与すると，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 70%及び 75%増加した。強力な CYP3A4 阻害剤の長期治療を受けている患者には，本剤を注意して使用すること。長期使用時には，強力な CYP3A4 阻害剤に代わる別の薬剤を考慮すること。

CYP3A4 誘導剤との併用投与

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピン及びフェニトインなど）と併用投与した場合は曝露量が少なくなり，本剤の治療効果の低下を招く可能性がある。臨床試験では，リファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）の反復投与後にウパダシチニブを併用投与したところ，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 50%及び 60%減少した。本剤を強力な CYP3A4 誘導剤と併用投与する場合は，疾患活動性の変化について患者を観察すること。

メトトレキサート及び pH 調整剤（制酸薬又はプロトンポンプ阻害薬など）はウパダシチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさない。

ウパダシチニブが他の医薬品の薬物動態に影響を及ぼす可能性

健康被験者にウダパシチニブ 30 mg（ウダパシチニブの推奨用量の 2 倍）を 1 日 1 回反復投与しても，ミダゾラム（CYP3A の高感度基質）の血漿中曝露量への影響は限定的（ミダゾラムの AUC 及び C_{max} の 26%の減少）であったことから，ウダパシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与は CYP3A に対して弱い誘導作用を有する可能性が示された。臨床試験において，健康被験者にウダパシチニブ 30 mg を 1 日 1 回反復投与したところ，ロスバスタチン及びアトルバスタチンの AUC はそれぞれ 33%及び 23%減少し，ロスバスタチンの C_{max} は 23%減少した。ウダパシチニブ

は，アトルバスタチンの C_{max} 及びオルト-ヒドロキシアトルバスタチン（アトルバスタチンの主要活性代謝物）の血漿中曝露量に重大な影響を及ぼさなかった。ウダパシチニブと併用投与する場合，CYP3A の基質，ロスバスタチン又はアトルバスタチンの用量調節は推奨されない。

ウパダシチニブは，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，メトトレキサート又は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 又は CYP2D6 によって代謝される基質薬剤の血漿中曝露量に重要な影響を及ぼさない。

4.6 生殖能，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性には，本剤による治療中及び本剤の最終投与後 4 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。

妊婦

妊娠女性におけるウパダシチニブの使用に関するデータはないかあっても限定的である。動物を用いた試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ウパダシチニブはラットとウサギにおいて催奇形性を示し，*子宮内*曝露によりラットの胎児の骨及びウサギの胎児の心臓に影響が認められた。

妊娠中の本剤投与は禁忌である（4.3 項参照）。

患者が本剤の服用中に妊娠した場合は，胎児への潜在的リスクについて患者に説明すること。

授乳

ウパダシチニブ及びその代謝物がヒト乳汁中に分泌されるかどうかは明らかではない。動物から得られた薬力学的/毒性学的データではウパダシチニブの乳汁中への分泌が認められている（5.3 項参照）。

新生児/乳児へのリスクは除外できない。

授乳中に本剤を使用しないこと。小児に対する授乳のベネフィット及び女性に対する治療のベネフィットを考慮に入れ，授乳を中止するか本剤の投与を中止するかを判断すること。

生殖能

ウパダシチニブがヒトの生殖能に及ぼす影響についての評価は行われていない。動物を用いた試験では生殖能に関する影響は示されていない（5.3 項参照）。

4.7 運転能力及び機械の操作能力に対する影響

本剤は運転能力及び機械の操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

最も高頻度に報告された副作用（ADR）は上気道感染，気管支炎，悪心，血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加及び咳嗽であった。主な重篤な副作用は重篤な感染であった（4.4 項参照）。

副作用の一覧表

下記の副作用の一覧は，臨床試験の経験に基づいている。下記の副作用の発現頻度は次の規則を用いて定義されている：きわめて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）。各発現頻度分類では副作用を重篤度が高い方から順に示している。

表 2. 副作用

器官別大分類	きわめて高頻度	高頻度	低頻度
感染症および寄生虫症	上気道感染（URTI）[a]	気管支炎[b] 帯状疱疹 単純ヘルペス[c]	肺炎 口腔カンジダ症
血液およびリンパ系障害		好中球減少症	
代謝および栄養障害		高コレステロール血症	高トリグリセリド血症
呼吸器，胸郭および縦隔障害		咳嗽	
胃腸障害		悪心	
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡	
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱	
臨床検査		血中 CK 増加 ALT 増加 AST 増加 体重増加	

a 上気道感染，急性副鼻腔炎，喉頭炎，上咽頭炎，口腔咽頭痛，咽頭炎，咽頭扁桃炎，鼻炎，副鼻腔炎，扁桃炎，ウイルス性上気道感染を含む
b 気管支炎，ウイルス性気管支炎，細菌性気管支炎，気管気管支炎を含む
c 単純ヘルペス，口腔ヘルペスを含む

関節リウマチ
特定の副作用の記述
感染症

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照臨床試験において，12/14 週間にわたる感染症の発現頻度は，プラセボ群の 20.9%と比較して本剤 15 mg 群で 27.4%であった。メトトレキサート（MTX）対照試験において，12/14 週間にわたる感染症の発現頻度は，MTX 群の 24.0%と比較して本剤 15 mg 単剤療法群で 19.5%であった。5 つの第 3 相臨床試験全体（2630 例）における，本剤 15 mg 群の感染の全体的な長期投与時の発現率は 93.7 件/100 人年であった。

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照臨床試験において，12/14 週間にわたる重篤な感染症の発現頻度は，プラセボ群の 0.6%と比較して本剤 15 mg 群で 1.2%であった。MTX 対照試験において，12/14 週間にわたる重篤な感染症の発現頻度は，MTX 群の 0.4%と比較して本剤 15 mg 単剤療法群で 0.6%であった。5 つの第 3 相臨床試験全体における，本剤 15 mg 群の重篤な感染の全体的な投与時の発現率は 3.8 件/100 人年であった。主な重篤な感染症は肺炎であった。長期投与の曝露でも重篤な感染症の発現率に変化は認められなかった。

データは限定的であるが，75 歳以上の患者で重篤な感染症の発現率が高かった。

本剤治療群の感染症の副作用の発現頻度はプラセボ群と比較して次のようであった：URTI（13.5%対 9.5%），肺炎（0.5%対 0.3%），帯状疱疹（0.7%対 0.2%），単純ヘルペス（0.8%対 0.5%）及び口腔カンジダ症（0.4%対 0.1%未満）。帯状疱疹の事象のほとんどは単一の皮膚分節に発現し，非重篤であった。

日和見感染（結核を除く）

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照臨床試験において，12/14 週間にわたる日和見感染の発現頻度は，プラセボ群の 0.3%と比較して本剤 15 mg 群で 0.5%であった。MTX 対照試験において，12/14 週間にわたり，本剤 15 mg 単剤療法群では日和見感染の症例はみられず，MTX 群では 0.2%にみられた。5 つの第 3 相臨床試験全体における，本剤 15 mg 群の日和見感染の全体的な長期投与時の発現率は 0.6 件/100 人年であった。

肝トランスアミナーゼ上昇

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照試験において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で基準値上限（ULN）の 3 倍以上のアラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の増加が，プラセボ群のそれぞれ 1.5%と 0.7%と比較して，本剤 15 mg 治療群ではそれぞれ 2.1%と 1.5%で認められた。肝トランスアミナーゼ上昇のほとんどの症例が無症候性及び一過性であった。

MTX 対照試験において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST の増加が，MTX 治療群のそれぞれ 1.9%と 0.9%と比較して，本剤 15 mg 治療群ではそれぞれ 0.8%と 0.4%で認められた。

ALT/AST 増加のパターンと発現率には，長期継続試験を含め経時的な変化は認められなかった。

脂質上昇

本剤 15 mg による治療は，総コレステロール，トリグリセリド，LDL コレステロール及び HDL コレステロールなどの脂質値の用量依存的な上昇と関連性があった。LDL/HDL 比に変化は認められなかった。治療 2～4 週時に増加が認められ，より長期の治療では一定となった。ベースライン値が規定範囲を下回った対照試験の患者のうち，12/14 週間のうち 1 回以上，以下の頻度で規定範囲を超えた変化が観察された（単発的な高値を示した患者を含む）。

- 5.17 mmol/L（200 mg/dL）以上の総コレステロール：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 62%及び 31%
- 3.36 mmol/L（130 mg/dL）以上の LDL コレステロール：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 42%及び 19%
- 1.03 mmol/L（40 mg/dL）以上の HDL コレステロール：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 89%及び 61%
- 2.26 mmol/L（200 mg/dL）以上のトリグリセリド：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 25%及び 15%

クレアチンホスホキナーゼ

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照試験において，最長 12/14 週間にわたり，クレアチンホスホキナーゼ（CK）値の増加が認められた。基準値上限（ULN）の 5 倍を上回る CK 増加が，12/14 週間にわたり，本剤 15 mg 群で 1.0%及びプラセボ群で 0.3%に報告された。ULN の 5 倍を上回る増加のほとんどが一過性であり治療を中止する必要はなかった。平均 CK 値は 4 週間増加し，12 週後に平均増加は 60 U/L となり，その後の継続療法を含め，増加した値に変化は認められなかった。

好中球減少症

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照試験において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で 1000 cells/mm^3 を下回る好中球数減少が，本剤 15 mg 群で 1.1%及びプラセボ群で 0.1%未満に発現した。臨床試験では，ANC 1000 cells/mm^3 未満という数値に対して治療が中断された（4.2 項参照）。平均好中球数は 4～8 週間で減少した。好中球数減少は，ベースライン値より低い値のまま，継続療法を含め経時的な変化は認められなかった。

乾癬性関節炎

全体として，本剤 15 mg を用いて治療した活動性乾癬性関節炎患者で認められた安全性プロファイルは，関節リウマチ患者で認められた安全性プロファイルと一致していた。ざ瘡及び気管支炎の発現率は，プラセボ群（それぞれ 0.3%及び 2.7%）と比較して，本剤 15 mg 群（それぞれ 1.3%及び 3.9%）では高値が認められた。重篤な感染症（それぞれ 2.6 件/100 人年及び 1.3 件/100 人年）及び肝トランスアミナーゼ上昇（それぞれ ALT 増加グレード 3 ならびに 1.4%及び 0.4%）

の発現率は，本剤の単剤療法群と比較してメトトレキサートとの併用療法で高値が認められた。データは限定的であるが，65 歳以上の患者で重篤な感染症の発現率が高かった。

強直性脊椎炎

全体として，本剤 15 mg を用いて治療した活動性強直性脊椎炎患者で認められた安全性プロファイルは，関節リウマチ患者で認められた安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性の所見は認められなかった。

副作用の疑いの報告

本医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，本医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能になる。医療専門家は，付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

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

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：免疫抑制剤，選択的免疫抑制剤，ATC コード：L04AA44

作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は，炎症反応，造血及び免疫監視などの多様な細胞プロセスに関わるサイトカイン又は成長因子シグナルを伝達する細胞内酵素である。JAK ファミリー酵素には，対になって作用し，シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化して活性化する JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 の 4 種類がある。次に，このリン酸化が遺伝子発現及び細胞機能を調整する。

JAK1 は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であり，JAK2 は赤血球成熟に対して重要であり，JAK3 シグナルは免疫監視及びリンパ球機能に関与している。

ウパダシチニブは選択的，可逆的 JAK 阻害薬である。ヒト細胞アッセイでは，ウパダシチニブは JAK1 又は JAK1/3 によるシグナル伝達を選択的に阻害し，その機能的選択性は JAK2 ペアを介してシグナルを伝達するサイトカイン受容体よりも高い。

薬力学的作用

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

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

リンパ球

関節リウマチ患者において，ウパダシチニブでの治療により，Week 36 までに平均 ALC のベースラインからのわずかな一過性の増加がみられ，継続投与することで徐々にベースライン値又はベースラインに近い値まで戻った。

hsCRP（高感度 C-反応性蛋白）

関節リウマチ患者において，ウパダシチニブでの治療により，早ければ Week 1 に平均 hsCRP 値のベースラインからの減少がみられ，継続投与することで持続した。

臨床的有効性及び安全性

関節リウマチ

本剤 1 日 1 回 15 mg の有効性及び安全性は，中等症から重症の活動性関節リウマチを有し，ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準（2010 年）を満たす患者を対象とする 5 つの第 3 相無作為化，二重盲検，多施設共同試験において検討された（表 3 参照）。18 歳以上の患者は試験への参加資格があった。患者には，ベースライン時に，6 箇所以上の圧痛関節及び 6 箇所以上の腫脹関節を有し，かつ hsCRP 上昇に基づく全身性炎症の徴候があることが求められた。全試験に最長 5 年の長期継続投与が組み込まれた。

これらの試験それぞれの主要解析は，無作為割付けされ，治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を対象とし，カテゴリカル評価項目にはノンレスポンダー補完法を用いた。

第 3 相試験全体で，本剤 15 mg QD 群に認められた有効性は，本剤 30 mg QD 群に認められた有効性と概ね類似していた。

表 3.　　臨床試験の概要

試験名	母集団（n）	治療群	主要な評価指標
SELECT-EARLY 試験	MTX-naïvea (947)	● ウパダシチニブ 15 mg 群 ● ウパダシチニブ 30 mg 群 ● MTX 群 単剤療法	● 主要評価項目：Week 24 時の臨床的寛解（DAS28-CRP） ● 低疾患活動性（DAS28-CRP） ● ACR50 ● X 線画像上の進展（mTSS） ● 身体機能（HAQ-DI） ● SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY 試験	MTX-IRb (648)	● ウパダシチニブ 15 mg 群 ● ウパダシチニブ 30 mg 群 ● MTX 群 単剤療法	● 主要評価項目：Week 14 時の低疾患活動性（DAS28-CRP） ● 臨床的寛解（DAS28-CRP） ● ACR20 ● 身体機能（HAQ-DI） ● SF-36 PCS ● 朝のこわばり
SELECT-NEXT 試験	csDMARD-IRc (661)	● ウパダシチニブ 15 mg 群 ● ウパダシチニブ 30 mg 群 ● プラセボ群 基礎療法として csDMARD を投与	● 主要評価項目：Week 12 時の低疾患活動性（DAS28-CRP） ● 臨床的寛解（DAS28-CRP） ● ACR20 ● 身体機能（HAQ-DI） ● SF-36 PCS ● 低疾患活動性（CDAI） ● 朝のこわばり ● FACIT-F
SELECT-COMPARE 試験	MTX-IRd (1629)	● ウパダシチニブ 15 mg 群 ● プラセボ群 ● アダリムマブ 40 mg 群 基礎療法として MTX を投与	● 主要評価項目：Week 12 時の臨床的寛解（DAS28-CRP） ● 低疾患活動性（DAS28-CRP） ● ACR20 ● 低疾患活動性（DAS28-CRP）対アダリムマブ ● X 線画像上の進展（mTSS） ● 身体機能（HAQ-DI） ● SF-36 PCS ● 低疾患活動性（CDAI） ● 朝のこわばり ● FACIT-F

表 3.　　臨床試験の概要（続き）

試験名	母集団（n）	治療群	主要な評価指標
SELECT- BEYOND 試験	bDMARD-IRe (499)	● ウパダシチニブ 15 mg 群 ● ウパダシチニブ 30 mg 群 ● プラセボ群 基礎療法として csDMARD を投与	● 主要評価項目：Week 12 時の低疾患活動性（DAS28-CRP） ● ACR20 ● 身体機能（HAQ-DI） ● SF-36 PCS

略語：ACR20（又は 50）＝米国リウマチ学会基準≥20%（又は≥50%）改善，bDMARD＝生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，CRP＝C-反応性蛋白，DAS28＝28 関節疾患活動性スコア，mTSS＝修正トータルシャープスコア，csDMARD＝従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬，HAQ-DI ＝健康評価質問票を用いた機能障害指数，SF-36 PCS＝ショートフォーム健康調査（SF-36）の身体的構成要素サマリー（PCS），CDAI＝臨床的疾患活動性指標，FACIT-F＝慢性疾患治療疲労スコアの機能評価，IR＝効果不十分例，MTX＝メトトレキサート，n＝無作為割付け数

a. MTX の治療歴がない又は週 1 回の MTX の投与を 3 回未満受けた患者
b. MTX に効果不十分であった患者
c. csDMARD に効果不十分であった患者。以前に最大 1 回 DMARD に曝露した患者は，短期曝露（3 ヵ月未満）の場合又は不耐容のために bDMARD を中止する必要があった場合は，参加資格を有した（患者総数の 20%まで）。
d. TX に効果不十分であった患者。以前に最大 1 回 bDMARD（アダリムマブを除く）に曝露した患者は，短期曝露（3 ヵ月未満）の場合又は不耐容のために bDMARD を中止する必要があった場合は，参加資格を有した（患者総数の 20%まで）。
e. 1 つ以上の bDMARD に対し効果不十分又は不耐容であった患者

臨床効果：

寛解及び疾患活動性の低下

試験において，低疾患活動性（DAS28-CRP 3.2 以下）及び臨床的寛解（DAS28-CRP 2.6 未満）を達成した被験者の割合は，プラセボ群，MTX 群又はアダリムマブ群と比較して，有意に高かった（表 4）。SELECT-COMPARE 試験では，Week 12 に低疾患活動性を達成した被験者の割合は，アダリムマブ群と比較して，有意に高かった。全体として，MTX の有無にかかわらず，患者集団を通して低疾患活動性及び臨床的寛解を達成した被験者の割合は一貫していた。

ACR 反応

全ての試験において，本剤 15 mg 治療群の患者における 12 週後の ACR20，ACR50 及び ACR70 反応率は，プラセボ群，MTX 群又はアダリムマブ群と比較して高かった（表 4）。効果発現までの時間は速く，ACR20 反応率は Week 1 で高かった。MTX の有無にかかわらず，ACR20/50/70 反応率は 1 年以上持続した。

本剤 15 mg 単剤療法又は csDMARD との併用療法は，圧痛及び腫脹関節数，患者及び医師による全般評価，HAQ-DI，疼痛評価ならびに hsCRP などの ACR の構成要素で有意に改善した。

表 4.　　効果及び寛解

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT MONO 試験 MTX-IR		SELECT NEXT 試験 csDMARD-IR		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR			SELECT BEYOND 試験 bDMARD-IR	
	MTX 群	UPA 15 mg 群	MTX 群	UPA 15 mg 群	PBO 群	UPA 15 mg 群	PBO 群	UPA 15 mg 群	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg 群
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
週											
LDA DAS28-CRP ≤3.2（患者の%）											
12[a]/14[b]	28	53[g]	19	45[e]	17	48[e]	14	45[e,h]	29	14	43[e]
24[c]26[d]	32	60[f]					18	55[g,h]	39		
48	39	59[g]						50h	35		
CR DAS28-CRP <2.6（患者の%）											
12[a]/14[b]	14	36[g]	8	28[e]	10	31[e]	6	29[e,h]	18	9	29[g]
24[c]26[d]	18	48[e]					9	41[g,h]	27		
48	29	49[g]						38[i]	28		
ACR20（患者の%）											
12[a]/14[b]	54	76[g]	41	68[e]	36	64[e]	36	71[e,j]	63	28	65[e]
24[c]/26[d]	59	79[g]					36	67[g,i]	57		
48	57	74[g]						65[i]	54		
ACR50（患者の%）											
12[a]/14[b]	28	52[g]	15	42[g]	15	38[g]	15	45[g,h]	29	12	34[g]
24[c]/26[d]	33	60[e]					21	54[g,h]	42		
48	43	63[g]						49[i]	40		
ACR70（患者の%）											
12[a]/14[b]	14	32[g]	3	23[g]	6	21[g]	5	25[g,h]	13	7	12
24[c]/26[d]	18	44[g]					10	35[g,h]	23		
48	29	51[g]						36[h]	23		

表 4.　　効果及び寛解（続き）

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT MONO 試験 MTX-IR		SELECT NEXT 試験 csDMARD-IR		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR			SELECT BEYOND 試験 bDMARD-IR	
	MTX 群	UPA 15 mg 群	MTX 群	UPA 15 mg 群	PBO 群	UPA 15 mg 群	PBO 群	UPA 15 mg 群	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg 群
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
週											
CDAI ≤10（患者の%）											
12[a]/14[b]	30	46[g]	25	35[l]	19	40[e]	16	40[e,h]	30	14	32[g]
24[c]/26[d]	38	56[g]					22	53[g,h]	38		
48	43	60[g]						47[h]	34		

略語：ACR20（又は 50 又は 70）＝米国リウマチ学会基準の≥20%（又は≥50%又は≥70%）改善，ADA＝アダリムマブ，CDAI＝臨床的疾患活動性指標，CR＝臨床的寛解，CRP＝C-反応性蛋白，DAS28＝28 関節疾患活動性スコア，IR＝効果不十分例，LDA＝低疾患活動性，MTX＝メトトレキサート，PBO＝プラセボ，UPA＝ウパダシチニブ

a. SELECT-NEXT 試験，SELECT-EARLY 試験，SELECT-COMPARE 試験，SELECT-BEYOND 試験
b. SELECT-MONOTHERAPY 試験
c. SELECT-EARLY 試験
d. SELECT-COMPARE 試験
e. 多重性をコントロールした p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
f. 多重性をコントロールした p≤0.01 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
g. 名目上の p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
h. 名目上の p≤0.001 ウパダシチニブ対アダリムマブ比較
i. 名目上の p≤0.01 ウパダシチニブ対アダリムマブ比較
j. 名目上の p≤0.05 ウパダシチニブ対アダリムマブ比較
k. 名目上の p≤0.01 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
l. 名目上の p≤0.05 ウパダシチニブ対 MTX 比較

注：Week 48 のデータは，無作為割付け群別にノンレスポンダー補完法を用いて最大の解析対象集団（FAS）を対象とした解析から得られた。

X 線画像上の反応

関節の構造的損傷の進展防止効果は，SELECT-EARLY 試験及び SELECT-COMPARE 試験の Week 24/26 及び Week 48 に，手及び足の X 線スコア（mTSS）及びその項目，骨びらんスコアならびに関節裂隙狭小化スコアを用いて検討された。

本剤 15 mg による治療は，SELECT-COMPARE 試験ではプラセボと MTX の併用療法と比較して，また SELECT-EARLY 試験（単剤療法）では MTX と比較して，関節の構造的損傷の進展を有意に防止した（表 5）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアは全体的なスコアと一致していた。X 線画像上の進展がみられなかった（mTSS の変化が 0 以下）患者の割合は，いずれの試験でも，本剤 15 mg 群が有意に高かった。

表 5.　　X 線所見の変化

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR		
治療群	MTX 群	UPA 15 mg 群	PBO 群 [a]	UPA 15 mg 群	ADA 40 mg
mTSS のベースラインからの平均変化量					
Week 24[b]/26[c]	0.7	0.1[f]	0.9	0.2[g]	0.1
Week 48	1.0	0.03[e]	1.7	0.3[e]	0.4
X 線画像上で進展がみられなかった患者の割合 [d]					
Week 24[b]/26[c]	77.7	87.5[f]	76.0	83.5[f]	86.8
Week 48	74.3	89.9[e]	74.1	86.4[e]	87.9

略語：ADA = アダリムマブ，IR = 効果不十分例，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

a. Week 48 の全てのプラセボデータは直線外挿法を用いた。
b. SELECT-EARLY 試験
c. SELECT-COMPARE 試験
d. 進展なしは mTSS の変化が 0 以下と定義された
e. 名目上の p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
f. 多重性をコントロールした p≤0.01 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
g. 多重性をコントロールした p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較

身体機能の反応及び健康関連アウトカム

本剤 15 mg 単剤療法又は csDMARD との併用療法は，HAQ-DI による評価で，全対照薬と比較して身体機能を有意に改善した（表 6 参照）。

表 6. HAQ-DI におけるベースラインからの平均変化量 [a,b]

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT MONO 試験 MTX-IR		SELECT NEXT 試験 csDMARD-IR		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR			SELECT-BEYOND 試験 BIO-IR	
治療群	MTX 群	UPA 15 mg 群	MTX 群	UPA 15 mg 群	PBO 群	UPA 15 mg 群	PBO 群	UPA 15 mg 群	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg 群
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
ベースラインスコア，平均値	1.6	1.6	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7
Week 12[c]/14[d]	–0.5	–0.8[h]	–0.3	–0.7[g]	–0.3	–0.6[g]	–0.3	–0.6[g,i]	–0.5	–0.2	–0.4[g]
Week 24[e]/26[f]	–0.6	–0.9[g]					–0.3	–0.7[h,i]	–0.6		

略語：ADA＝アダリムマブ，HAQ-DI＝健康評価質問票を用いた機能障害指数，IR＝効果不十分例，MTX＝メトトレキサート，PBO＝プラセボ，UPA＝ウパダシチニブ

a. 示されているデータは平均値である
b. 健康評価質問票を用いた機能障害指数：0＝最も良い，3＝最も悪い，20 項目の質問，8 つのカテゴリー：衣類の着脱と身支度，起立，食事，歩行，衛生，届く範囲，握力及び家事や雑用。
c. SELECT-EARLY 試験，SELECT-NEXT 試験，SELECT-COMPARE 試験，SELECT-BEYOND 試験
d. SELECT-MONOTHERAPY 試験
e. SELECT-EARLY 試験
f. SELECT-COMPARE 試験
g. 多重性をコントロールした p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
h. 名目上の p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
i. 名目上の p≤0.01 ウパダシチニブ対アダリムマブ比較

SELECT-MONOTHERAPY 試験，SELECT-NEXT 試験及び SELECT-COMPARE 試験において，本剤 15 mg による治療は，プラセボ群又は MTX 群と比較して，朝の関節のこわばりの平均持続時間を有意に改善した。

臨床試験では，プラセボ群及び MTX 群と比較して，本剤治療群の患者でショートフォーム健康調査（SF-36）の身体的構成要素サマリー（PCS）で評価したときの患者報告の生活の質に有意な改善が報告された。また，慢性疾患治療疲労スコアの機能評価（FACIT-F）で測定したときの疲労にも，プラセボ群と比較して本剤治療群で有意な改善が報告された。

乾癬性関節炎

本剤 1 日 1 回 15 mg の有効性及び安全性は，中等症から重症の活動性乾癬性関節炎を有する 18 歳以上の患者を対象とする 2 つの第 3 相，無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照試験において検討された。すべての患者が，Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）

に基づき，6 ヵ月以上活動性乾癬性関節炎を有し，3 箇所以上の圧痛関節及び 3 箇所以上の腫脹関節，及び活動性尋常性乾癬を有するか，尋常性乾癬の既往歴がある患者であった。両試験の主要評価項目は，12 週時に ACR 20 反応を達成した患者の割合とした。

SELECT-PsA 1 試験は，1 種類以上の非生物学的 DMARD に効果不十分であった，又は不耐容であった患者 1705 例を対象とした 24 週間試験である。ベースライン時に，1 種類以上の非生物学的 DMARD を併用していた患者は 1393 例（82%）であり，MTX のみとの併用療法の患者は 1084 例（64%），単剤療法の患者は 311 例（18%）であった。患者には本剤 1 日 1 回 15 mg 若しくは 30 mg ，アダリムマブ，又はプラセボを投与した。24 週時に，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を，本剤 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg に盲検下で切り替えた。SELECT-PsA 1 試験には最長 5 年間の長期継続投与が組み込まれた。

SELECT-PsA 2 試験は，1 種類以上の生物学的 DMARD に効果不十分であった，又は不耐容であった患者 642 例を対象とした 24 週間試験である。ベースライン時に，1 種類以上の非生物学的 DMARD を併用していた患者は 296 例（46%），MTX のみとの併用療法の患者は 222 例（35%），単剤療法の患者は 345 例（54%）であった。患者には本剤 1 日 1 回 15 mg 若しくは 30 mg，アダリムマブ，又はプラセボを投与した。24 週時に，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を，本剤 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg に盲検下で切り替えた。SELECT-PsA 2 試験には最長 3 年間の長期継続投与が組み込まれた。

臨床効果

いずれの試験でも，ACR 20 反応を達成した患者の割合は，本剤 15 mg 群をプラセボ群と比較して 12 週時で統計学的に有意に高かった（**Error! Reference source not found.**）。有効性の発現までの時間はすべての測定項目で速やかであり，ACR 20 では 2 週時の早期に大きな反応が認められた。

本剤 15 mg による治療は，圧痛／疼痛関節及び腫脹関節数，患者及び医師による全般評価，HAQ-DI，疼痛評価，ならびに hsCRP を含む，ACR の各項目がプラセボ群と比較して改善した。

SELECT-PsA 1 試験では，12 週時の ACR 20 反応を達成した患者の割合において，本剤 15 mg はアダリムマブと比較して非劣性を示した。しかし，アダリムマブに対する優位性は示されなかった。

いずれの試験でも，主要評価項目及び主な副次評価項目について，単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法で一貫した反応が認められた。

本剤 15 mg の有効性は，ベースラインの BMI，ベースラインの hsCRP 及び過去の非生物学的 DMARD の数（≤1 又は>1）を含む，評価したサブグループにかかわらず実証された。

表 7.　SELECT-PsA 1 及び SELECT-PsA 2 における臨床効果

試験	SELECT-PsA 1 試験 非生物学的 DMARD-IR			SELECT-PsA 2 試験 DMARD-IR	
治療群	PBO 群	UPA 15 mg 群	ADA 40 mg 群	PBO 群	ADA 40 mg 群
N	423	429	429	212	211
ACR20，患者の%（95%信頼区間）					
Week 12	36 (32, 41)	71 (66, 75)[f]	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
プラセボ群との違い（95% 信頼区間）	35 (28, 41)[d,e]		-	33 (24, 42)[d,e]	
Week 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Week 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50，患者の%（95%信頼区間）					
Week12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Week 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Week 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70，患者の%（95%信頼区間）					
Week 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Week 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Week 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA，患者の%（95%信頼区間）					
Week 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Week 24	12 (9, 15)	37 (32, 41)[e]	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31)[e]
Week 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
付着部炎の消散（LEI＝0），患者の%（95%信頼区間）[a]					
Week 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Week 24	32 (27, 39)	54 (48, 60)[e]	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Week 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)

表 7. SELECT-PsA 1 及び SELECT-PsA 2 における臨床効果（続き）

指炎の消散（LDI＝0），患者の%（95%信頼区間）[b]					
Week 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Week 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Week 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75，患者の%（95%信頼区間）[c]					
Week 16	21 (16, 27)	63 (56, 69)[e]	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61)[e]
Week 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Week 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90，患者の%（95%信頼区間）[c]					
Week 12	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Week 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Week 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

略語：ACR20（又は 50，又は 70）＝ 米国リウマチ学会基準≥20%（又は≥50%，又は≥70%）改善，ADA＝アダリムマブ，bDMARD＝ 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，IR＝ 効果不十分例，MDA＝ 最小疾患活動性，PASI75（又は 90）＝ 乾癬の面積と重症度の指標における≥75%（又は≥90%）改善，PBO＝プラセボ，UPA＝ウパダシチニブ

無作為化された投与を中止した患者又は評価の週にデータが欠測していた患者は，解析においてノンレスポンダーとして補完した。24／56 週時の MDA，付着部炎の消散及び指炎の消散については，16 週時に寛解した患者を解析においてノンレスポンダーとして補完した。

a. ベースライン時に付着部炎を有する患者（それぞれ，SELECT-PsA 1 試験で 241，270，265 例，SELECT-PsA 2 試験で 144，133 例）
b. ベースライン時に炎を有する患者（それぞれ，SELECT-PsA 1 試験で 126，136，127 例，SELECT-PsA 2 試験で 64，55 例）
c. ベースライン時に乾癬の BSA≥3%を有する患者（それぞれ，SELECT-PsA 1 試験で 211，214，211 例，SELECT-PsA 2 試験で 131，130 例）
d. 主要評価項目
e. 多重性をコントロールした p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ比較
f. 多重性をコントロールした p≤0.001 ウパダシチニブ対アダリムマブ比較（非劣勢試験）

X 線画像上の反応

SELECT-PsA 1 試験では，関節の構造的損傷の進展防止効果は X 線画像上で評価し，24 週時の手及び足の X 線スコア（mTSS）及びその項目，骨びらんスコアならびに関節裂隙狭小化スコアにおけるベースラインからの変化として表れる。

本剤 15 mg による治療は，24 週時のプラセボ群と比較して，関節の構造的損傷の進展を統計学的に有意に防止した（表 8）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析は全体的なス

コアと一致していた。X 線画像上の進展がみられなかった（mTSS の変化が 0.5 以下）患者の割合は，プラセボ群と比較して，本剤 15 mg 群が高かった。

表 8. SELECT-PsA 1 における X 線所見の変化

治療群	PBO 群	UPA 15 mg 群	ADA 40 mg 群
mTSS のベースラインからの平均変化量（95%信頼区間）			
Week 24	0.25 (0.13, 0.36)	-0.04 (-0.16, 0.07)[c]	0.01 (-0.11, 0.13)
Week 56[a]	0.44 (0.29, 0.59)	-0.05 (-0.20, 0.09)	-0.06 (-0.20, 0.09)
X 線画像上で進展がみられなかった患者の割合（95%信頼区間）[b]			
Week 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Week 56	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)

略語：ADA = アダリムマブ，PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ
a. 56 週時の全てのプラセボデータは直線外挿法を用いた。
b. 進展なしは mTSS の変化が 0.5 以下と定義された
c. 多重性をコントロールした p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ比較

身体機能の反応及び健康関連アウトカム

SELECT-PsA 1 試験では，本剤 15 mg の投与を受けた患者について，12 週時の HAQ-DI により評価した身体機能において，プラセボ群（-0.14［95%信頼区間：-0.18，-0.09］）と比較して，ベースラインから統計学的に有意な改善（-0.42［95% 信頼区間：-0.47，-0.37］）が認められた。アダリムマブの投与を受けた患者の改善は-0.34（95%信頼区間：-0.38，-0.29）であった。SELECT-PsA 2 試験では，本剤 15 mg の投与を受けた患者について，12 週時の HAQ-DI においてプラセボ群（-0.10［95%信頼区間：-0.16，-0.03］）と比較して，ベースラインから統計学的に有意な改善（-0.30［95%信頼区間：-0.37，-0.24］）が認められた。身体機能の改善はいずれの試験も 56 週を通して維持された。

健康と関係した生活の質は，SF-36v2 により評価した。いずれの試験においても，本剤 15 mg 投与を受けた患者では，12 週時にプラセボ群と比較して，身体的構成要素サマリーのスコアがベースラインから統計学的に有意で大きく改善した。ベースラインからの改善はいずれの試験も 56 週を通して維持された。

いずれの試験においても，本剤 15 mg 投与を受けた患者では，12 週時にプラセボ群と比較して FACIT-F スコアにより評価した疲労にベースラインから統計学的に有意な改善が認められた。ベースラインからの改善はいずれの試験も 56 週時を通して維持された。

ベースライン時に，SELECT-PsA 1 試験及び SELECT-PsA 2 試験の患者のそれぞれ 31%及び 34%に乾癬性脊椎炎が報告された。本剤 15 mg を投与した乾癬性脊椎炎患者では，24 週時にプラセボ群と比較して，バス強直性脊椎炎疾患の活動性指数（BASDAI）スコアにベースラインから改善が認められた。ベースラインからの改善はいずれの試験も 56 週を通して維持された。

強直性脊椎炎

本剤 1 日 1 回 15 mg の有効性及び安全性は，バス強直性脊椎炎疾患の活動性指数（BASDAI）≥4 及び患者による背部痛の合計スコア≥4 に基づいて，活動性強直性脊椎炎を有する 18 歳以上の患者を対象とする無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照試験で評価した。本試験には最長 2 年間の長期継続投与が組み込まれた。

SELECT-AXIS 1 試験は，2 種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に効果不十分であった，又は NSAIDs に不耐容若しくは禁忌であり，生物学的 DMARD による治療歴の無い強直性脊椎炎患者 187 例を対象とした 14 週間試験である。ベースライン時に，患者は平均 14.4 年間の強直性脊椎炎の症状を有し，患者の約 16%が csDMARD の併用療法を受けていた。患者には本剤 1 日 1 回 15 mg 又はプラセボを投与した。14 週時に，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を本剤 1 日 1 回 15 mg に切り替えた。主要評価項目は，14 週時の国際脊椎関節炎評価学会基準 40（ASAS40）反応に達した患者の割合とした。

臨床効果

SELECT-AXIS 1 試験では，ASAS40 反応を達成した本剤 15 mg の投与患者の割合は，プラセボ群と比較して 14 週時で有意に高かった（表 9）。投与群間の数値的な差は 2 週時に認められ，反応は 64 週を通して維持された。

本剤 15 mg による治療は，14 週時の ASAS の各項目（患者による疾患活動性の全般評価，背部痛の総合評価，炎症及び機能）及び hsCRP を含む疾患活動性のその他の指標がプラセボ群と比較して改善した。

本剤 15 mg の有効性は，性別，ベースラインの BMI，AS の罹病期間及びベースラインの hsCRP を含む，評価したサブグループにかかわらず実証された。

表 9. SELECT-AXIS 1 における臨床効果

治療群	PBO 群	UPA 15 mg 群
N	94	93
ASAS40，患者の%（95%信頼区間）[a]		
Week 14	25.5 (16.7, 34.3)	51.6 (41.5, 61.8)
プラセボ群との違い（95%信頼区間）	26.1 (12.6, 39.5)[b,c]	
ASAS20，患者の%（95%信頼区間）[a]		
Week 14	40.4 (30.5, 50.3)	64.5 (54.8, 74.2)[e]
ASAS 部分寛解，患者の%（95%信頼区間）		
Week 14	1.1 (0.0, 3.1)	19.4 (11.3, 27.4)[c]
BASDAI 50，患者の%（95%信頼区間）		
Week 14	23.4 (14.8, 32.0)	45.2 (35.0, 55.3)d
ASDAS-CRP におけるベースラインからの変化 (95% CI)		
Week 14	-0.54 (-0.71, -0.37)	-1.45 (-1.62, -1.28)[c]
ASDAS 不活性疾患，患者の%（95%信頼区間）		
Week 14	0	16.1 (8.7, 23.6)[e]
ASDAS 低疾患活動性，患者の%（95%信頼区間）[f]		
Week 14	10.6 (4.4, 16.9)	49.5 (39.3, 59.6)[e]
ASDAS 大幅な改善，患者の%（95%信頼区間）		
Week 14	5.3 (0.8, 9.9)	32.3 (22.8, 41.8)[e]

略語：ASAS20（又は ASAS40）= 国際脊椎関節炎評価学会基準≥20%（又は≥40%）改善，ASDAS-CRP =強直性脊椎炎疾患活動性スコア C 反応タンパク，BASDAI = バス強直性脊椎炎疾患の活動性指数，PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

a. ASAS20（ASAS40）反応は，4 ドメイン（患者全般，全背部痛，機能及び炎症）の内 3 ドメイン以上で，≥20%（≥40%）の改善及び≥1 単位（≥2 単位）（0 から 10 までの範囲）のベースラインからの絶対的な改善が認められ，潜在的な残りのドメインで悪化が認められないことと定義する（ASAS20 について≥20%の悪化及び≥1 単位の悪化と定義，又は ASAS40 について 0 単位を超える悪化と定義）。

b. 主要評価項目

c. 多重性をコントロールした p≤0.001 ウパダシチニブ対プラセボ比較

d. 多重性をコントロールした p≤0.01 ウパダシチニブ対プラセボ

e. 多重性をコントロールしない比較

f. 事後解析，多重性をコントロールしない比較

二値変数の評価項目については，14 週の結果はノンレスポンダー補完解析に基づく。連続変数の評価項目については，14 週の結果は反復測定解析の混合モデルを用いたベースラインからの最小二乗平均変化量に基づく。

身体機能の反応

本剤 15 mg 投与を受けた患者では，プラセボ群と比較して 14 週時に BASFI により評価した，身体機能のベースラインからの有意な改善が認められた。

炎症の客観的測定

炎症の徴候は MRI により評価し，脊椎の SPARCC スコアのベースラインからの変化として表した。14 週時には，プラセボ群と比較して脊椎の炎症徴候に本剤 15 mg 群で有意な改善が認められた。

小児集団

欧州医薬品庁は，慢性特発性関節炎（関節リウマチ，乾癬性関節炎，脊椎関節炎及び若年性特発性関節炎を含む）の小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象とした，本剤の試験結果の提出義務を延期した（小児への使用に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

ウパダシチニブの血漿中曝露量は治療量域における用量に比例する。定常状態での血漿濃度は，1 日 1 回の反復投与後 4 日以内に最少の蓄積で達成された。

吸収

ウダパシチニブ徐放製剤の経口投与後，ウダパシチニブは中央値で 2～4 時間の T_{max} で吸収される。高脂肪食摂取後にウダパシチニブを投与しても，ウダパシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響は認められなかった（AUC が 29%，C_{max} が 39%増加）。臨床試験では，食事の有無にかかわらずウダパシチニブを投与した（4.2 項参照）。ウダパシチニブは，*in vitro* で排出トランスポータである P-gp 及び BCRP の基質である。

分布

ウダパシチニブの血漿蛋白結合率は 52%である。血液/血漿比が 1.0 であったことから，ウダパシチニブは血漿成分と血液細胞成分に同じように分布する。

代謝

ウダパシチニブの代謝には CYP3A4 が関与し，わずかに CYP2D6 も寄与する可能性がある。ウダパシチニブの薬理活性は親分子に起因する。ヒト放射能標識試験では，未変化体のウダパシチニブが血漿中総放射能の 79%を占め，主要代謝物（一酸素原子付加後にグルクロン酸抱合された産物）は血漿中総放射能の 13%を占めた。ウダパシチニブに活性代謝物は同定されていない。

排泄

［^{14}C］-ウダパシチニブの即時放出型溶液の単回投与後，ウダパシチニブは主に未変化体の親物質として尿中（24%）及び糞便中（38%）に排泄された。ウダパシチニブの投与量の約 34%が代謝物として排泄された。ウダパシチニブの終末相消失半減期の平均値は 9～14 時間であった。

腎機能障害

腎機能障害はウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。ウパダシチニブの AUC は，腎機能が正常な被験者と比較して，軽度（推定糸球体濾過量 60～89 mL/min/1.73 m^2），中等度（推定糸球体濾過量 30～59 mL/min/1.73 m^2）及び重度（推定糸球体濾過量 15～29 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害を有する被験者で，それぞれ 18%，33%及び 44%高値であった。ウパダシチニブの C_{max} は，腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者で同様であった。

肝機能障害

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

小児集団

小児集団におけるウパダシチニブの薬物動態についての評価は行われていない（4.2 項参照）。

潜在的因子

年齢，性別，体重，人種及び民族は，ウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。ウパダシチニブの薬物動態は，関節リウマチ，乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎の患者間で一貫していた。

5.3 前臨床安全性データ

従来の安全性薬理試験に基づく非臨床データからは，ヒトに対する特別な危険性は明らかにされていない。

雄雌の Sprague-Dawley ラットを対象とした 2 年間がん原性試験では，ウパダシチニブは臨床用量 15 mg の約 4 倍及び 10 倍の曝露量（AUC に基づいた）では，がん原性を示さなかった。CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic トランスジェニックマウスを対象とした 26 週間がん原性試験において，ウパダシチニブはがん原性を示さなかった。

遺伝子突然変異及び染色体異常の *in vitro* 及び *in vivo* 検査の結果によると，ウパダシチニブは変異原性又は遺伝毒性を示さなかった。

生殖能及び初期胚発生試験において，最大 50 mg/kg/日を投与した雄ラットと 75 mg/kg/日を投与した雌ラットでは，ウパダシチニブは生殖能に影響を及ぼさなかった。本試験で 25 及び 75 mg/kg/日を投与した時の着床後消失による胎児の吸収胚数の用量依存的な増加は，ラットにおけるウパダシチニブの発生に関する/催奇形性の影響に起因していた。ウパダシチニブはラットとウサギの両方で催奇形性を示した。ラットを用いた出産前/出産後の発達試験では，母性効果，分娩，授乳又は母性行動に及ぼす影響，及びそれらの仔ラットに及ぼす影響は認められなかった。

授乳ラットへのウパダシチニブの投与後は，乳汁中の経時的なウパダシチニブ濃度は，母体血漿と比べて約 30 倍の乳汁中の曝露量で，血漿中の濃度と概ね同等であった。乳汁中の薬剤関連物質の約 97%が親薬物であった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

錠剤含量：
結晶セルロース
ヒプロメロース
マンニトール
酒石酸
軽質無水ケイ酸ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング：
ポリビニルアルコール
マクロゴール
タルク
二酸化チタン（E171）
黒酸化鉄（E172）
三二酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

ブリスター内の徐放錠：2 年
ボトル内の徐放錠：3 年

6.4 保存に関する特別な注意

本剤は，保存温度に関して特別な要件はない。

湿気から保護するため，元のブリスター又はボトルのまま保存すること。瓶をしっかり閉めておくこと。

6.5 容器の性質及び内容

徐放錠 28 錠又は 98 錠入りの箱又は徐放錠 84 錠入りの複数包装の箱（1 箱 28 錠入り 3 箱）に，ポリ塩化ビニル／ポリエチレン／ポリクロロトリフルオロエチレン-アルミニウム・カレンダーブリスターで供給される。

30 錠入りの箱に，乾燥剤とポリプロピレンキャップ付きの高密度ポリエチレン（HDPE）瓶で供給される。包装形態：1 瓶（徐放錠 30 錠）又は 3 瓶（徐放錠 90 錠）。

全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ドイツ

8. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2019 年 12 月 16 日

10. 本文書の改訂日

本医薬品の詳細情報は欧州医薬品庁 のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

付録 II

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

B. 供給と使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

ロット出荷に責任を有する製造業者の名称及び住所

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALY

及び

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NETHERLANDS

医薬品の添付文書には，ロット出荷に責任を有する製造業者の名称及び住所を記載しなければならない。

B. 供給と使用に関する条件又は制限

医薬品処方箋の対象となる医薬品（付録 1：製品特性概要の 4.2 項参照）

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本医薬品の定期的安全性最新報告（PSUR）の提出に関する要件は，Directive 2001/83/EC の Article 107c (7)及びその後の更新版の元で作成され，欧州医薬品庁のウェブサイトで公表されている Union reference dates のリスト（EURD リスト）に提示されている。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

- **リスクマネジメント計画（RMP）**

MAH は，販売承認申請書のモジュール 1.8.2 に記載の承認された RMP 及びその後に承認された改訂版に詳述されている，必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

RMP の改訂版は以下のとおりに提出すること。

- 欧州医薬品庁の要請時
- リスクマネジメントシステムが変更された時，とりわけ入手した新たな情報によってベネフィット/リスクプロファイルに重大な影響を及ぼす可能性がある時ならびに

重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達する時には，時期を問わず提出する。

- **追加のリスク最小化措置**

MAH は，各加盟国での本剤の上市に先立ち，教育プログラムの内容及びフォーマットについてコミュニケーション媒体，伝達手段，プログラムのその他の側面を含め，所轄官庁と合意しなければならない。

本プログラムの目的は，TB，帯状疱疹，胎児奇形（妊娠のリスク），MACE 及び VTE などの重篤な感染症及び日和見感染のリスクならびにこれらのリスクの管理方法に関する医療従事者及び患者の認識を高めることである。

MAH は，本剤が市販されている各加盟国において，本剤の処方，調剤又は使用が予定されている全ての医療従事者及び患者/介護者が以下の教育用パッケージを利用できるようにしなければならない。

医師向けの教育用資材には以下を含めることとする：

- 製品特性概要
- 医療従事者向けガイド
- 患者用警告カード（PAC）

医療従事者向けガイドには，以下の重要な要素を含めることとする：

- HCP 指標には本剤を処方する際に患者との話し合いに役立つ重要な情報が含まれていることを示す一般的な導入文。また，本概要には，本剤の主な安全性の側面から患者のリスクを軽減するために取りうる対策に関する情報も記載する。
- HCP が PAC の重要性を患者に伝えるための文章
- *結核を含む重篤な感染症及び日和見感染のリスク*
  - 本剤による治療中の感染リスクに関する文章
  - 特定の臨床的指標を用いて感染リスクを低減する方法に関する詳細（本剤を開始するためにどの臨床検査項目を使用すべきか，結核のスクリーニング，実施国のガイドラインに従って患者に予防接種を行うこと，感染症が発症した場合の本剤の中断）
  - 本剤による治療前及び治療中の生ワクチン（Zostavax など）の回避に関する文章
  - 患者が迅速に医療機関を受診できるよう，感染の徴候/症状について患者に注意を促すための詳細
- *帯状疱疹のリスク*
  - 本剤による治療中の帯状疱疹のリスクに関する文章
  - 患者が迅速に医療機関を受診できるよう，感染の徴候/症状について患者に注意を促すための詳細
- *胎児奇形のリスク*
  - 動物における本剤の催奇形性に関する文章

- 妊娠可能な女性に対しては，次のような妊娠中の曝露リスクを低下させるための方法に関する詳細：妊娠中の本剤の使用が禁忌であること，妊娠可能な女性には本剤による治療中及び最終投与後 4 週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること，妊娠した可能性がある場合又は妊娠が確認された場合は直ちに HCP に報告するよう患者に指導すること。

- *MACE のリスク*
  - 免疫介在性炎症性疾患を有する患者における MACE のリスク増加及び患者を治療する際に典型的な CV リスク因子（高血圧，高脂血症など）を考慮する必要性に関する文章
  - 本剤による治療中の MACE のリスクに関する文章
  - 本剤による治療中の高脂血症リスクに関する文章
  - 脂質レベルのモニタリング及び臨床ガイドラインに従った脂質レベル上昇の管理に関する詳細
- *VTE のリスク*
  - 患者の VTE リスクを高める可能性があり，本剤使用時に注意が必要なリスク因子の例
  - 本剤による治療中の VTE リスクに関する文章
  - 深部静脈血栓症又は肺塞栓症の臨床的特徴が発現した場合の本剤中止，評価及び VTE の適切な治療の必要性に関する文章
- デジタル HCP 情報にアクセスする方法に関する指示
- AE の報告先に関する指示

患者向け情報パックには以下を含めることとする：

- 患者向け情報冊子
- 患者用警告カード（PAC）

- **患者用警告カード**には，以下の重要なメッセージを記載することとする：
  - 本剤処方者の連絡先
  - PAC は患者が常に携帯しなければならないことと，治療に係わる HCP（すなわち，本剤を処方していない処方者，緊急治療室の HCP など）に PAC を提示することに関する文章
  - HCP の診察を受けるために患者が認識しておくべき感染の徴候/症状の説明：
    - 本剤による治療中に行われる生ワクチン接種のリスクについて患者及び担当 HCP に助言するための文章
  - 以下を含む，患者が認識すべき，かつ治療に係わる HCP に対するリスクの説明：
    - 血漿中脂質の上昇及びモニタリングと脂質低下治療の必要性

- 避妊法を使用すること，本剤は妊娠中は禁忌であること及び本剤服用中に妊娠した場合は HCP に連絡することに関する注意喚起

○ HCP の診察を受けるために患者が認識しておくべき深部静脈血栓症又は肺塞栓症の徴候/症状の説明

付録 III

ラベル表示および添付文書

A.　ラベル表示

製品外装に表示する事項

ブリスター箱（各箱）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 28 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与

錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
ドイツ

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

84 錠複数包装用の外箱（青箱付）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

複数包装：徐放錠 84 錠（1 箱 28 錠入り 3 箱）

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与

錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
ドイツ

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/003

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

84 錠複数包装用の内箱（青箱なし）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 28 錠

複数包装の内容物を個別に販売することはできない。

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与

錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ドイツ

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/003

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

製品外装に表示する事項

98 錠入りの外箱

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 98 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与

錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード

「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
ドイツ

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/005

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

49 錠入りの内箱（98 包装用）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 49 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与

錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
ドイツ

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/005

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 製造販売承認取得者の名称

アッヴィ（ロゴとして）

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

月曜日，火曜日，水曜日，木曜日，金曜日，土曜日，日曜日

PC

製品外装に表示する事項

瓶箱（30 及び 90 包装用）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 30 錠

徐放錠 90 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与

錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。乾燥剤を飲み込まないこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元の瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておくこと。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ドイツ

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/004

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

中間包装に表示する事項

瓶ラベル

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 30 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与

錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。乾燥剤を飲み込まないこと。

開封することが重要である。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元の瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておくこと。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ（ロゴとして）

12. 製造販売承認番号

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

B.　添付文書

添付文書：患者向け情報

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ウパダシチニブ

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となります。このモニタリングにより，新たな安全性情報を速やかに特定することができます。副作用が現れた場合には報告にご協力ください。副作用の報告方法については 4 項の最終部分をご覧ください。

本冊子には重要な情報が記載されていますので，この薬剤の服用開始前に全体をよく読んでください。

- 本冊子は保管してください。必要に応じて読み返してください。
- 不明な点があれば，担当の医師，薬剤師又は看護師に相談してください。
- この薬剤はあなたに処方された薬です。他人に譲渡しないでください。他人の病気の徴候があなたと同じであっても，健康被害が生じる可能性があります。
- 副作用が現れた場合は，担当の医師，薬剤師又は看護師に相談してください。本冊子に記載されていなくても，起こり得るあらゆる副作用が対象となります。4 項をご覧ください。

本冊子の内容

1. リンヴォック（本剤）の説明及び使用目的
2. 本剤の服用前に知っておくべきこと
3. 本剤の服用方法
4. 起こりうる副作用
5. 本剤の保存方法
6. 包装の内容物及びその他の情報

1. リンヴォック（本剤）の説明及び使用目的

本剤は有効成分としてウパダシチニブを含有します。また，ヤヌスキナーゼ阻害薬と呼ばれる薬物群に属し，体内の「ヤヌスキナーゼ」と呼ばれる酵素の活性を低下させることで作用し，炎症の抑制を促します。

本剤は以下の炎症性疾患の治療に用います。

- 関節リウマチ
- 乾癬性関節炎
- 強直性脊椎炎

関節リウマチ

本剤は成人の関節リウマチ患者の治療に用いられます。関節リウマチは関節に炎症を起こす病気です。中等症から重症の活動性関節リウマチを発症した場合は，通常はメトトレキサートなど，先ず他の薬剤の投与を受ける可能性があります。これらの薬剤で効果不十分であった場合は，関節リウマチの治療には本剤の単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法を受けることになります。

本剤は関節の痛み，こわばり及び腫脹，ならびに疲労の軽減を促し，骨及び関節軟骨の損傷を遅らせることができます。このような作用により，通常の日常生活を送ることが容易になり，健康関連の生活の質が向上します。

乾癬性関節炎

本剤は成人の乾癬性関節炎患者の治療に用いられます。乾癬性関節炎は，関節の炎症と乾癬を起こす病気です。活動性の乾癬性関節炎を発症した場合は，先ず他の薬剤の投与を受ける可能性があります。これらの薬剤で効果不十分であった場合は，乾癬性関節炎の治療には本剤の単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法を受けることになります。

本剤は，関節及びその周囲の痛み，こわばり及び腫脹，脊椎の痛み及びこわばり，乾癬性皮疹，ならびに疲労の軽減を促し，骨及び関節軟骨の損傷を遅らせることができます。このような作用により，通常の日常生活を送ることが容易になり，健康関連の生活の質が向上します。

強直性脊椎炎

本剤は成人の強直性脊椎炎患者の治療に用いられます。強直性脊椎炎は，主に脊椎に炎症を起こす病気です。活動性の強直性脊椎炎を発症した場合は，先ず他の薬剤の投与を受ける可能性があります。これらの薬剤で効果不十分であった場合は，強直性脊椎炎の治療には本剤の投与を受けることになります。

本剤は，背部痛，こわばり及び脊椎の炎症の軽減を促します。このような作用により，通常の日常生活を送ることが容易になり，健康関連の生活の質が向上します。

2. 本剤の服用前に知っておくべきこと

以下に該当する場合は本剤を服用しないでください。

- ウパダシチニブ又は本剤の他の成分（6 項に記載）のいずれかにアレルギーがある場合。
- 重度の感染症（肺炎や細菌性皮膚感染など）にかかっている場合。
- 活動性結核（TB）にかかっている場合。
- 重度の肝障害がある場合。
- 妊娠している場合（「妊娠，授乳及び避妊」の項を参照してください）。

警告及び使用上の注意

以下に該当する場合は，本剤による治療前及び治療中に担当の医師又は薬剤師に相談してください：

- 感染（発熱，発汗，悪寒，息切れ，皮膚の熱感，発赤又は疼痛，体の痛み，疲労感，咳嗽，排尿時の灼熱感又は通常よりも頻度が増した排尿，首のこわばりを伴う重度の頭痛）を発症している，又は再発を繰り返す感染の既往歴がある-本剤は感染と闘う身体能力を低下させ，既に発症している感染を悪化させる可能性があります。あるいは，新たな感染を発症しやすくすることもあります。
- 結核の既往歴がある，又は結核患者さんと濃厚接触したことがある。担当医師は，本剤の服用開始前に結核の検査を行います。また，治療中に再検査を行うことがあります。
- 帯状疱疹の既往歴がある。本剤により再発することがあるため。水疱を伴う痛みのある皮疹は帯状疱疹の徴候の可能性があるため，これらが現れた場合は担当医師に伝えてください。
- B 型又は C 型肝炎の既往歴がある。
- 最近ワクチン接種（予防接種）を受けた又は受ける予定である-本剤の使用中に生ワクチンの接種は推奨されないことが理由です。
- がんを発症している-あなたがまだ本剤を服用できるかどうかを担当医師が判断する必要が生じるからです。
- あなたは皮膚がんを発症するリスクが高い状態にあります。担当医師は本剤服用中に定期的な皮膚検査を行うなどの予防措置を勧めることがあります。皮膚に新たな病変がみられた場合や皮膚表面の外観に何らかの変化がみられた場合は，担当医師にお知らせください。本剤を服用した患者さんの中には，皮膚がんを発症した患者さんがいます。
- 心臓に問題がある，血圧が高い又はコレステロール値が高い。
- 肝臓が正常に機能していない。
- 脚の静脈に血栓（深部静脈血栓症）又は肺に血栓（肺塞栓症）が生じたことがある。痛みを伴う脚の腫れ，胸の痛み，息切れは静脈内の血栓の徴候である可能性があるため，このような症状がみられた場合には，担当医師にお知らせください。

血液検査

本剤の服用開始前，又は服用中に血液検査が必要になります。これは，赤血球数低値（貧血），白血球数低値（好中球減少症又はリンパ球減少症），血中脂質高値（コレステロール）又は肝酵素高値がみられないかを調べるためです。検査により，本剤での治療が問題を引き起こしていないことが確認できます。

小児及び青年

本剤は 18 歳未満の小児および青年への使用は推奨されていません。この年齢群を対象とした本剤使用の試験は行われていないためです。

その他の薬剤及び本剤

その他の薬剤の投与を受けている，最近受けた又は受けるかもしれない場合は，担当の医師又は薬剤師に伝えてください。これは，一部の薬剤が本剤の効果を減弱させる，あるいは副作用の発症リスクを高める場合があるためです。以下の薬剤のいずれかの投与を受けている場合は，担当の医師又は薬剤師に相談することは極めて重要です：

- 真菌感染を治療する薬剤（イトラコナゾール，ポサコナゾール又はボリコナゾールなど）
- 細菌感染を治療する薬剤（クラリスロマイシンなど）
- クッシング症候群を治療する薬剤（ケトコナゾールなど）
- 結核を治療する薬剤（リファンピシンなど）
- 痙攣発作や発作を治療する薬剤（フェニトインなど）
- 免疫系に影響を及ぼす薬剤（アザチオプリン，シクロスポリン，及びタクロリムスなど）

上記のいずれかに当てはまる場合，又は判断がつかない場合は，本剤の服用前に担当の医師又は薬剤師に相談してください。

妊娠，授乳及び避妊

妊婦

妊娠中は本剤を使用しないこと。

授乳

授乳中の場合又は授乳する予定がある場合は，本剤を服用する前に担当医師に相談してください。本剤が乳汁に移行するかどうかは明らかではないため，授乳中に本剤を使用しないでください。授乳するか，本剤を使用するかは，あなたと担当医師に決めていただきます。授乳と本剤使用の両方を行うことはできません。

避妊

あなたが妊娠可能な女性の場合，本剤の服用中及び本剤の最終投与後少なくとも 4 週間は，妊娠を避けるために有効な避妊法を用いなければなりません。この期間に妊娠した場合は，直ちに担当医師に相談する必要があります。

運転及び機械操作

本剤は運転能力及び機械の操作能力に影響を及ぼしません。

3. 本剤の服用方法

必ず担当の医師又は薬剤師の指示通りに本剤を服用してください。わからない場合は担当の医師又は薬剤師に確認してください。

推奨用量は 15 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠です。

- 水と一緒に錠剤を丸ごと飲み込んでください。飲み込む前に錠剤を割ったり，潰したり，噛み砕いたり，分解したりしないでください。そうしないと，体の中に入ってくる薬の量が変わることがあります。
- 本剤は，服用を忘れないよう，毎日ほぼ同じ時間に服用してください。
- 錠剤は食事摂取の有無にかかわらず服用できます。
- 乾燥剤を飲み込まないこと。

本剤を規定量を超えて服用した場合

本剤を規定量を超えて服用した場合は担当医師に連絡してください。4 項に記載されている副作用の一部を発症する可能性があります。

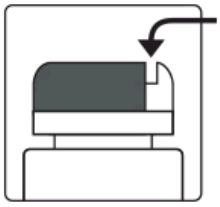
本剤を飲み忘れた場合

- 飲み忘れた場合は，思い出した時点で直ちに忘れた分を服用してください。
- 服用を丸 1 日忘れた場合は，飲み忘れた分を飛ばし，翌日に通常通り 1 回分のみを服用してください。
- 飲み忘れた錠剤を埋め合わせるために 2 倍の量を服用しないでください。

本剤の服用を中止する場合

担当医師が服用中止を伝えるまで，本剤の服用を中止しないでください。

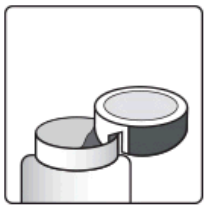
瓶の開け方



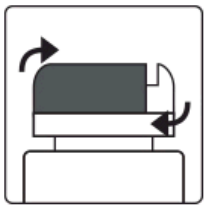
ホイル切断具-瓶のキャップ上



1. ホイルの穴の開け方
1a. キャップを押し下げ瓶から取り外し，押さえたまま反時計回りにキャップを回します。
1b. キャップを裏返し，切断具をホイルシールの縁付近に置きます。



2. 押し下げてホイルに穴を開け，ホイルの縁を回るように切断具を動かし，ホイルの切断を続けます。



3. 錠剤を飲んだら，キャップを元に戻し瓶を閉めます。

本剤の使用に関してさらに質問がある場合は，担当の医師又は薬剤師に相談してください

4. 起こりうる副作用

全ての薬剤がそうであるように，本剤により副作用が起こる可能性があります。ただし全ての人に起こるわけではありません。

重篤な副作用

以下の感染の徴候のいずれかが現れた場合は，直ちに担当医師に相談するか治療を受けてください：

- 帯状疱疹又は水疱を伴う痛みのある皮疹（帯状疱疹）-高頻度（1/10 未満に発現する可能性がある）
- 息切れ，体温上昇及び粘液を伴う咳嗽を引き起こすことがある肺感染（肺炎）-低頻度（1/100 未満に発現する可能性がある）

その他の副作用

以下の副作用のいずれかに気付いた場合は担当医師に相談してください：

きわめて高頻度（1/10 以上に発現する可能性がある）

- 咽喉及び鼻感染

高頻度（1/10 未満に発現する可能性がある）

- 咳嗽
- 発熱
- ヘルペス（単純ヘルペス）

- 胃の不調感（悪心）
- 血液検査で示されたクレアチンキナーゼという酵素の増加
- 血液検査で示された白血球数低値
- 検査で示されたコレステロール（血液中の脂肪の一種）値の増加
- 血液検査で示される肝酵素の上昇（肝障害の徴候）
- 体重増加
- ざ瘡

低頻度（1/100 未満に発現する可能性がある）

- 鵞口瘡（口の中にできる白い斑）
- 検査で示されたトリグリセリド（血液中の脂肪の一種）値の増加

副作用の報告

副作用が現れた場合は，担当の医師，薬剤師又は看護師に相談してください。本冊子に記載されていなくても，起こり得るあらゆる副作用が対象となります。また，付録 V に記載されている国内報告システムを介して直接副作用を報告することもできます。副作用を報告することで，本剤の安全性に関して，より多くの情報を提供することができます。

5. 本剤の保存方法

小児の目につかず手の届かない場所に保管してください。

ブリスターラベルおよび外箱の「EXP」の後に記載のある使用期限を過ぎている場合は本剤を使用しないでください。

本剤に保存温度に関する特別な条件はありません。

湿気から保護するため，元のブリスター又は瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておいてください。

いかなる薬剤も廃水や家庭ゴミとして廃棄しないでください。不要になった薬剤の廃棄方法については担当の薬剤師に相談してください。このような対策は環境保護を促進します。

6. 包装の内容物及びその他の情報

本剤の成分

- 本剤の有効成分はウパダシチニブです。徐放錠 1 錠中にウパダシチニブ 15 mg（ウパダシチニブ水和物として）を含有します。
- その他の成分は：
  - コア錠剤：微結晶セルロース，マンニトール，酒石酸，ヒプロメロース，無水コロイド状シリカ，ステアリン酸マグネシウム。

・ フィルムコーティング：ポリビニルアルコール，マクロゴール，タルク，二酸化チタン，赤色酸化鉄（E172），黒色酸化鉄（E172）。

本剤の外観および包装内容物

リンヴォック 15 mg 徐放錠は，紫色の両凸形の楕円の錠剤であり，片面に「a15」の刻印があります。

錠剤はブリスター包装又は瓶で供給されます。

本剤は，徐放錠 28 錠又は 98 錠入りの包装及び 1 箱に徐放錠 28 錠入りの 3 箱からなる 84 錠入りの複数包装が利用できます。

各カレンダーブリスターは 7 錠入りです。

本剤は，乾燥剤入りの徐放錠 30 錠入りの瓶で提供され，個装にはそれぞれ 1 瓶（30 錠包装）又は 3 瓶（90 錠包装）入りがあります。

全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

製造販売承認取得者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

製造業者
AbbVie S.r.l.
S.R.148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italy

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Netherlands

本剤に関する情報が必要な場合は，製造販売承認取得者の各地域の販売担当者に連絡してください。

ベルギー／ベルギーベルギー
アッヴィ株式会社
Tél//Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел :+359 2 90 30 430

チェコ共和国
アッヴィ有限会社
Tel: +420 233 098 111

デンマーク
アッヴィ株式会社
Tlf: +45 72 30-20-28

ドイツ
アッヴィ・ドイツ 有限会社
Tel: 00800 222843 33 (gebuhrenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

エストニア
アッヴィ Biopharmaceuticals 有限会社
Tel: +372 623 1011

リトアニア
アッヴィ株式会社
Tel: +370 5 205 3023

ルクセンブルグ/ルクセンブルグ
アッヴィ株式会社
ベルギー/ベルギー
Tél//Tel: +32 10 477811

ハンガリー
アッヴィ有限会社
Tel.:+36 1 455 8600

マルタ
V.J.Salomone Pharma 有限会社
Tel: +356 22983201

オランダ
アッヴィ非公開株式会社
Tel: +31 (0)88 322 2843

ノルウェー
アッヴィ株式会社
Tlf: +47 67 81 80 00

ギリシャ
アッヴィ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ 有限会社
Τηλ: +30 214 4165 555

スペイン
アッヴィ・スペイン S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

フランス
アッヴィ
Tel: +33 (0) 1 45 60 13 00

クロアチア
アッヴィ有限会社
Tel + 385 (0)1 5625 501

アイルランド
アッヴィ有限会社
Tel: +353 (0)1 4287900

アイスランド
Vistor 社
Tel: +354 535 7000

イタリア
アッヴィ有限会社
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) 有限会社
Τηλ.: +357 22 34 74 40

ラトビア
アッヴィ有限会社
Tel: +371 67605000

オーストリア
アッヴィ有限会社
Tel: +43 1 20589-0

ポーランド
アッヴィ・ポーランド有限会社
Tel.: +48 22 372 78 00

ポルトガル
アッヴィ有限会社
Tel: +351 (0)21 1908400

ルーマニア
アッヴィ有限会社
Tel: +40 21 529 30 35

スロベニア
アッヴィ Biofarmacevtska družba 有限会社
Tel: +386 (1)32 08 060

スロバキア共和国
アッヴィ有限会社
Tel: +421 2 5050 0777

フィンランド／フィンランド
アッヴィ株式会社
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

スウェーデン
アッヴィ株式会社
Tel: +46 (0)8 684 44 600

英国
アッヴィ有限会社
Tel: +44 (0)1628 561090

本冊子の最終改訂日は

その他の情報源

本剤の詳細情報は欧州医薬品庁 のウェブサイトで閲覧可能です：

http://www.ema.europa.eu.

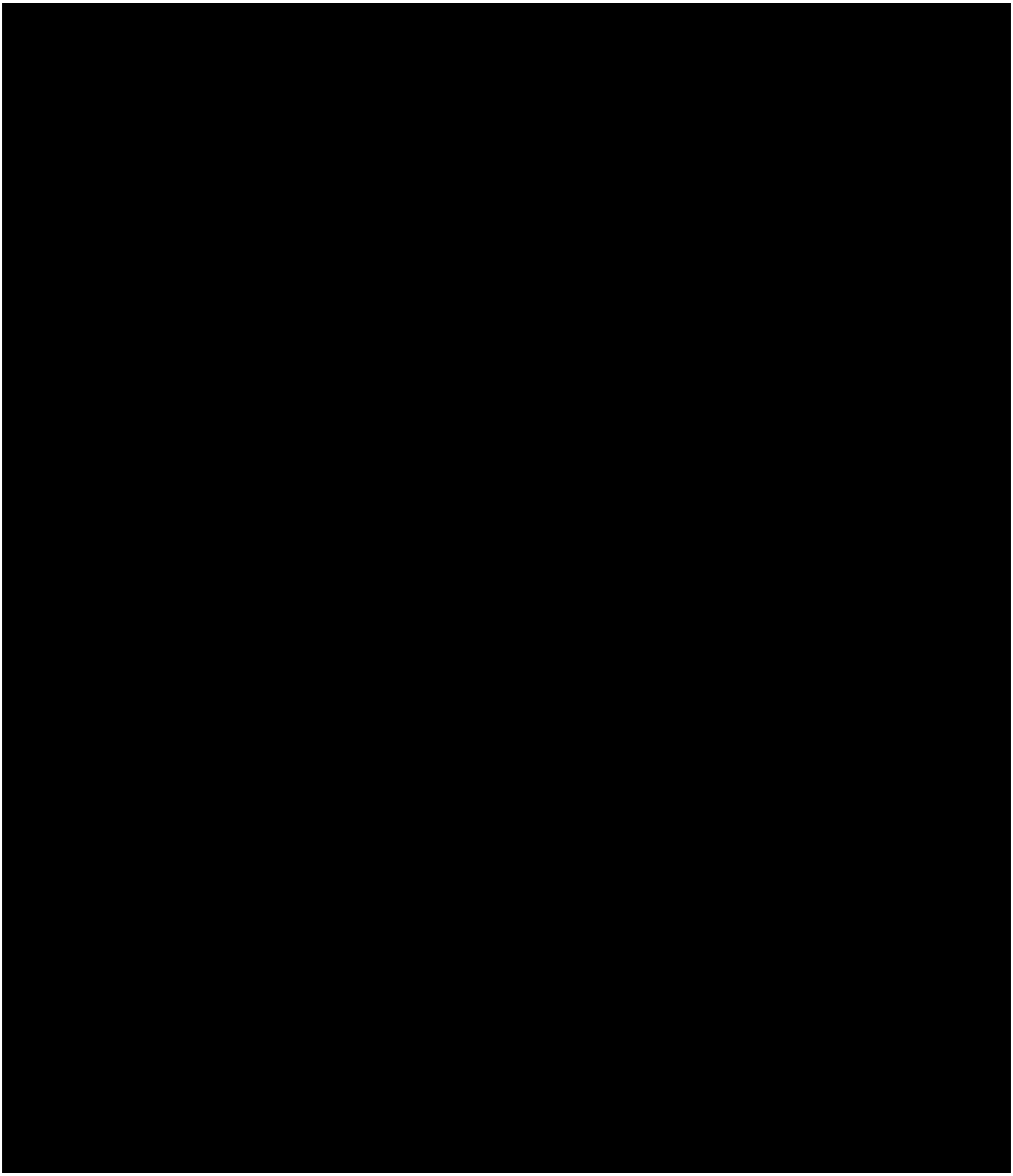
下記又は外箱に記載の QR コードをスマートフォンでスキャンすると，本剤の詳細情報及び最新情報が入手できます。また，同じ情報が次の URL からも入手できます：www.rinvoq.eu

記載される QR コード

本冊子の＜点字版＞，＜大文字版＞又は＜音声版＞でのコピーを聴いたり要請したりする場合は，製造販売承認取得者の各地域の販売担当者に連絡してください。

1.6.3　企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET
RINVOQ
(upadacitinib)



（192-247頁削除）

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。
同種同効品は、bDMARD で代表的なものを記載した。

販売名	リンヴォック錠15mg リンヴォック錠7.5mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	コセンティクス皮下注 150mg ペン コセンティクス皮下注 150mg シリンジ	スキリージ皮下注 75mg シリンジ 0.83mL
一般名	ウパダシチニブ水和物	アダリムマブ（遺伝子組換え）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	アッヴィ合同会社	ノバルティスファーマ株式会社	アッヴィ合同会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 乾癬性関節炎（関節症性乾癬）（関節の構造的損傷の防止を含む）	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，強直性脊椎炎	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

		関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 化膿性汗腺炎 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，強直性脊椎炎，腸管型ベーチェット病，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）		
添付文書改訂日	-	2019年4月改訂 （第36版）	2020年1月改訂 （第9版）	2019年5月改訂 （第2版）

712000/R38

＊＊2019年４月改訂（第36版）
＊2019年３月改訂

貯法：遮光，凍結を避け２～８℃で保存
使用期限：製造後２年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ® 皮下注20mg シリンジ0.2mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ® 皮下注40mg シリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ® 皮下注80mg シリンジ0.8mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ® 皮下注40mg ペン0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ® 皮下注80mg ペン0.8mL

＜皮下注射用アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤＞

＊＊承認番号
20mg/0.2mL：23000AMX00187000
40mg/0.4mL：22800AMX00410000
80mg/0.8mL：22800AMX00411000
40mg/0.4mLペン：22900AMX00636000
80mg/0.8mLペン：22900AMX00995000
＊＊薬価収載
20mg/0.2mL：2018年６月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：2018年５月
80mg/0.8mLペン：2018年５月
＊＊販売開始
20mg/0.2mL：2018年６月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：2018年６月
80mg/0.8mLペン：2018年６月
効能追加
2019年２月
国際誕生
2002年12月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

HUMIRA®

■警告

1.本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生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，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用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．

2.感染症

(1)重篤な感染症

敗血症，肺炎，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症に注意すること．

(2)結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている．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．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応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．

3.脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと．

4.関節リウマチ患者では，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．

5.化膿性汗腺炎の患者では，本剤の治療を行う前に，切開・排膿等の局所療法等の適用を十分に勘案すること．また，本剤についての十分な知識と化膿性汗腺炎の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること．

6.尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．

7.強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること．

8.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，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若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること（「小児等への投与」の項参照）．

9.腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤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腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用すること．

10.クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤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クローン病治療の経験をもつ医師が使用すること．

11.潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤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潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること．

12.非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）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非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある．］
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある．］
5. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある．］

■組成・性状＊＊

販売名	ヒュミラ皮下注				
	20mgシリンジ0.2mL	40mg		80mg	
		シリンジ0.4mL	ペン0.4mL	シリンジ0.8mL	ペン0.8mL
有効成分・含量※	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
	20mg	40mg		80mg	
添加物※					
D-マンニトール ポリソルベート80	8.4mg 0.2mg	16.8mg 0.4mg		33.6mg 0.8mg	
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）				
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液				
pH	4.9～5.5				
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）				

※1シリンジ又はペン中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．マスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している．

■効能・効果＊＊

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
化膿性汗腺炎
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬
強直性脊椎炎
腸管型ベーチェット病
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ0.2mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL
		40mgペン0.4mL	80mgペン0.8mL
関節リウマチ	－	○	○
化膿性汗腺炎	－	○	○
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬	－	○	○
強直性脊椎炎	－	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	－
腸管型ベーチェット病	－	○	○
クローン病	－	○	○
潰瘍性大腸炎	－	○	○
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎	－	○	○

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ

(1)**本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること．**

(2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）．

化膿性汗腺炎

(1)切開・排膿等の局所療法や，病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には，これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること．

(2)本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない．「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと．

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること．

(2)難治性の皮疹，関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること．

強直性脊椎炎

過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

(1)過去の治療において，少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）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臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること．

(2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）．

腸管型ベーチェット病

過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

クローン病

過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）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臨床症状が残る場合に投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと．

潰瘍性大腸炎

(1)過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）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臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］．

(2)寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと．

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
過去の治療において，既存治療薬(ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等)による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

■用法・用量**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常，アダリムマブ(遺伝子組換え)として，体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを，体重30kg以上の場合は40mgを２週に１回，皮下注射する．

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

関節リウマチ
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，１回80mgまで増量できる．

化膿性汗腺炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを毎週１回，皮下注射する．

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを皮下注射し，以後２週に１回，40mgを皮下注射する．なお，効果不十分な場合には１回80mgまで増量できる．

強直性脊椎炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，１回80mgまで増量できる．

腸管型ベーチェット病
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

クローン病
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には１回80mgに増量できる．

潰瘍性大腸炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを，初回投与１週間後に40mgを皮下注射する．初回投与３週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
⑴本剤の投与開始にあたっては，医療施設において，必ず医師によるか，医師の直接の監督のもとで投与を行うこと．本剤による治療開始後，医師により適用が妥当と判断された患者については，自己投与も可能である(「重要な基本的注意」の項参照)．
⑵投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)，乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)．
⑶関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑷尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる．16週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑸多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑹腸管型ベーチェット病において，12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
⑺クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から４週以内に得られる．４週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること．また，80mgへの増量は，40mgによる治療で効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと．80mgに増量しても効果が得られない場合，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
⑻潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から８週以内に得られる．８週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること．
⑼本剤は１回に全量を使用すること．

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
⑴感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し，正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので，適切な処置と十分な観察が必要である(「重要な基本的注意」の項参照)．]
⑵結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがあるので，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症状の発現に十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)．]
⑶脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)．]
⑷重篤な血液疾患(汎血球減少，再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者[血液疾患が悪化するおそれがある(「副作用」の項参照)．]
⑸間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある(「副作用」の項参照)．]
⑹高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
⑺小児等(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意
⑴本剤は，細胞性免疫反応を調節するTNFα(腫瘍壊死因子α)の生理活性を抑制するので，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．そのため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，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，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．
⑵本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること(「臨床成績」の項参照)．本剤投与に先立って全ての患者(特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は

PUVA療法を行った経験のある乾癬患者)において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること．

⑶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，本剤の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，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること．

1)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
2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
3)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
4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，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十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合(持続する咳，体重減少，発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと．

⑷本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において，B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカー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．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている(「副作用」の項参照)．

⑸本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい．

⑹本剤を含む抗TNF療法において，中枢神経系(多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと．

⑺本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．アレルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)．

⑻本剤を含む抗TNF療法において，新たな自己抗体(抗核抗体)の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること(本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．)(「その他の注意」の項参照)．

⑼本剤を含む抗TNF療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現(膿疱性乾癬を含む)が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが，他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること．

⑽本剤において，サルコイドーシスの悪化(皮膚，肺又は眼症状)が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと．

⑾メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg隔週投与への増量は行わないこと．

⑿本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ44.0%(メトトレキサート併用下では19.3%)，化膿性汗腺炎13.3%，尋常性乾癬11.6%，膿疱性乾癬30.0%，強直性脊椎炎16.0%，若年性特発性関節炎20.0%(メトトレキサート併用下では15.0%)，腸管型ベーチェット病5.0%，クローン病6.1%，潰瘍性大腸炎7.8%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある．

⒀1)自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，適用後，感染症等本剤による副作用が疑われる場合や，自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には，直ちに自己投与を中止させ，医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと．

2)シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること．

⒁本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと．海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること．

3. 相互作用

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
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある．	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．

＜国内臨床試験＞

関節リウマチ，化膿性汗腺炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象1,323例中1,086例(82.1%)に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎391例(29.6%)，注射部位紅斑126例(9.5%)，注射部位反応111例(8.4%)，発疹98例(7.4%)，上気道感染83例(6.3%)等であった．

＜海外臨床試験＞

海外における関節リウマチ(本剤単独投与)，化膿性汗腺炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数7,069例中3,710例(52.5%)に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎412例(5.8%)，頭痛392例(5.5%)，注射部位反応327例(4.6%)，上気道感染274例(3.9%)，注射部位疼痛252例(3.6%)等であった．

⑴**重大な副作用**

1)**敗血症**(0.3%)，**肺炎**(2.7%)**等の重篤な感染症**：敗血症，肺炎等の重篤な感染症(細菌，真菌(ニューモシスティス等)，ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている．

2)**結核**(0.3%)：結核(肺外結核(胸膜，リンパ節等)，播種性結核を含む)があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核(胸膜，リンパ節等)もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3)**ループス様症候群**(0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること．

4)**脱髄疾患**(頻度不明[注])：脱髄疾患(多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと．

5)**重篤なアレルギー反応**(頻度不明[注])：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

6)**重篤な血液障害(汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症)**(頻度不明[注])：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症(血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等)があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7)**間質性肺炎**(0.7%)：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，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，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断(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．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること．

8)**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全**(頻度不明[注])：劇症肝炎，著しいAST(GOT)，ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた．

[注]海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．

⑵**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害(錯感覚を含む)，睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性)(16.2%)	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子(RF)増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)，単球数異常(百分率増加及び減少を含む)，大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素(LDH)上昇，体重増加，高血糖，CK(CPK)上昇，CRP上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK(CPK)減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加	

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網膜出血，眼圧上昇	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）(54.6%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛(歯知覚過敏を含む)，胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，単径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡，爪囲炎	皮下出血，脱毛症，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎，苔癬様皮膚反応
筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，肛径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊柱管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿pH上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，腟腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT異常，胸部X線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.2％）			

（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）

注1）海外臨床試験もしくは自発報告で認められている．

注2）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]．

⑵本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である．

⑶授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること[ヒト母乳中へ移行することが報告されている(「薬物動態」の項参照)]．

7. 小児等への投与

⑴若年性特発性関節炎

4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.)

⑵若年性特発性関節炎以外

小児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.)

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

9. 適用上の注意

⑴投与経路：皮下にのみ投与すること．

⑵投与時：

1)注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと．

2)乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)には注射しないこと．

3)他の薬剤と混合しないこと．

4)本剤は1回使用の製剤であり，再使用しないこと．

10. その他の注意

⑴本剤の臨床試験は，国内で299週間まで，海外では13年間までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない．

⑵尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない．

⑶海外の臨床試験において，抗核抗体(ANA)陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した．

⑷本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない．このため，がん原性試験は実施されていない．

⑸本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている．また，他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている．

■薬物動態

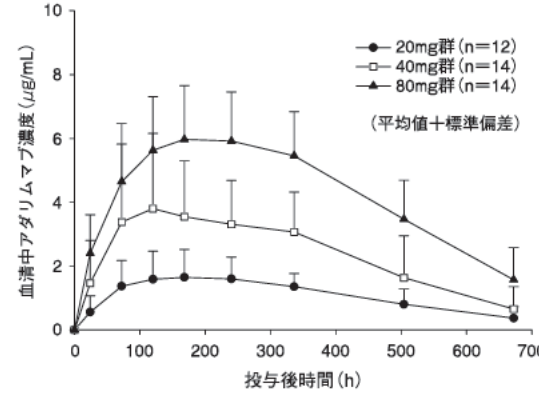
1. 血中濃度

⑴**関節リウマチ**

1)**単回投与**

(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg，40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す．血清中濃度は用量に比例して増加し，アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した．また，日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた．



	20mg群	40mg群	80mg群
Cmax (μg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
Tmax (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (μg·h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
$AUC_{0\text{-}672h}$ (μg·h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

(平均値±標準偏差)

(外国人における成績)

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのCmax及びTmaxは，それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった．アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は64％であった．

2)**反復投与**(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった(メトトレキサート非併用時)．20mg，40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した．

⑵**化膿性汗腺炎**

日本人化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった．

⑶**尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬**

反復投与(日本人における成績)

日本人乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった．

⑷**強直性脊椎炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は，メトトレキサート併用時で約12μg/mL，メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった．

⑸**若年性特発性関節炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった．

⑹**腸管型ベーチェット病**

反復投与(日本人における成績)

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投

与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9 μg/mLであった．

(7)**クローン病**

反復投与(日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は，4週目において約12μg/mL，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7 μg/mLであった．

維持療法中に効果が減弱した日本人クローン病患者(ベースライントラフ濃度：約3 μg/mL)にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9 μg/mLであった．

(8)**潰瘍性大腸炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9 μg/mLであった．

(9)**非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8 μg/mLであった．

2. 分布(外国人における成績)

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき，滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった．

3. 代謝・排泄(参考：サル)

アダリムマブは，ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから，他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される．サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき，尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった．

4. 乳汁中移行(外国人)

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は，投与6日後に最高値(31ng/mL)を示した[1]．

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1)**国内臨床試験**[2]

1剤以上のDMARDに効果不十分な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における24週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．24週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)．

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	14%(12/87例)	44%§(40/91例)	51%§(44/87例)

§p<0.05　対プラセボ群

(2)**国内臨床試験**

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく，罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし，基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア(mTSS (modified Total Sharp Score))で評価した結果，ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)，関節破壊の進展防止効果が確認された．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	13.76	14.22
26週時での変化量(平均値)	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また，26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．ACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ACR20	56.4%(92/163例)	75.4%§(129/171例)

§p<0.001　対プラセボ群

(3)**海外臨床試験**

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験[3]

1剤以上のDMARDに効果不十分な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における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．26週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)．

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19%(21/110例)	46%§(52/113例)	53%§(55/103例)

§p<0.05　対プラセボ群

(4)**海外臨床試験**

関節破壊の進展防止[4),5)]

過去にメトトレキサートの使用経験がなく，罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者を対象とした，二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果を下表に示す(試験Ⅰ)．また，メトトレキサート効果不十分の関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア(mTSS)で評価した結果を下表に示す(試験Ⅱ)．いずれの試験においても，ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群が，メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)，関節破壊の進展防止効果が確認された．

試験Ⅰ：メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg隔週	40mg隔週
ベースライン(平均値)	21.8	18.1	18.8
52週時での変化量(平均値)	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対メトトレキサート併用　プラセボ群

試験Ⅱ：メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	66.4	72.1
52週時での変化量(平均値)	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

2. 化膿性汗腺炎

(1)**国内臨床試験**

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注)]とした非盲検試験における投与12週後にHiSCR(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response，ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し，かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される．)を達成した被験者の割合は86.7%(13/15例)であった．

(2)**海外臨床試験**[6)]

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験(試験Ⅰ，試験Ⅱ)における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す．いずれの試験においても，12週後のHiSCR達成率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた．

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	40mg毎週	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率(12週)	26%(40/154例)	42%*(64/153例)	28%(45/163例)	59%§(96/163例)

*p<0.05　対プラセボ群，§p<0.001　対プラセボ群

注) 6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し(海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され)，膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上，解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し，そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ(1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で，瘻管や瘢痕形成を伴う．)又はⅢ(多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で，全域に散在する．)であり，化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない(海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない)，等の条件を満たす患者．

3. 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

(1)**国内臨床試験(尋常性乾癬)**[7)]

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上，かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す．本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3%(2/46例)	57.9%§(22/38例)	62.8%§(27/43例)	81.0%§(34/42例)

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

(2)**国内臨床試験(膿疱性乾癬)**[8)]

既存治療(エトレチナート，シクロスポリン等)で効果不十分な膿疱性乾癬(汎発型)患者を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善(ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解)を達成した被験者の割合は70.0%(7/10例)であった．

(3)**海外臨床試験(関節症性乾癬)(参考)**

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上，疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における

「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す.(患者の約50%はメトトレキサートを併用.)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001).

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14% (23/162例)	58%[§] (87/151例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

また,24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果,本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった(p<0.001).

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	19.0	22.6
24週時での変化量(平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62[§]

[§]p<0.001　対プラセボ群

4. 強直性脊椎炎

(1)**国内臨床試験**

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS(Assessment of Spondylo Arthritis international Society)20)は,40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した.

(2)**海外臨床試験**[9]

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDsで効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率(ASAS 20)を下表に示す.本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた.

	プラセボ	40mg隔週
ASAS 20	21%(22/107例)	58%[§](121/208例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

5. 若年性特発性関節炎

(1)**国内臨床試験**

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例90.0%(18/20例),非併用例100%(5/5例),全体では92.0%(23/25例)を示した.

(2)**海外臨床試験**[10]

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例94.1%(80/85例),非併用例74.4%(64/86例),全体では84.2%(144/171例)を示した.

また,非盲検導入期(16週)でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において,投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す.

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった.

	メトトレキサート非併用		メトトレキサート併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3%[§] (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8%[§] (14/38例)

[§]p<0.05　対プラセボ群

6. 腸管型ベーチェット病

国内臨床試験[注)]

既存治療(ステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者を対象とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率(消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下(著明改善,完全寛解)となった被験者の割合)は,45.0%(9/20例)を示した.

[注)]厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型,不全型又は疑いと診断され,回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた.

7. クローン病

(1)**国内臨床試験**[11]

1)**導入療法**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン,経腸栄養療法等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す.4週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率	13%(3/23例)	33%(11/33例)

2)**維持療法**

国内導入療法の試験で,4週後にCR-70(CDAI値が70以上減少)を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における,投与52週後の寛解率を下表に示す.52週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9%(2/22例)	38%(8/21例)

3)**増量投与**

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者を対象とした非盲検試験において,本剤増量投与によるCR-50(CDAI値が50以上減少)は8週後で75%(21/28例)であった.

(2)**海外臨床試験**

1)**導入療法**[12]

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450,抗TNF製剤未治療)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す(試験Ⅰ).また,インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450,インフリキシマブ不応例を除く)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す(試験Ⅱ).

いずれの試験においても,4週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.(p<0.001)

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74例)	36%[§] (27/76例)	7% (12/166例)	21%[§] (34/159例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

2)**維持療法**[13]

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450)に導入療法(初回80mg,2週後40mg)を行い,4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における,26週,56週後の寛解率を下表に示す.26週及び56週後の寛解率は,本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.(p<0.001)

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17%(29/170例)	40%[§](68/172例)
	56週	12%(20/170例)	36%[§](62/172例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

8. 潰瘍性大腸炎

(1)**国内臨床試験**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12,内視鏡検査サブスコア2～3,抗TNF製剤未治療)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における8週及び52週後の寛解率を下表に示す.

寛解率(主要評価項目)で,8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが,52週後では,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.また,8週後における改善率[注)](副次評価項目)は,プラセボ群35%(34/96例),160mg(初回)/80mg(2週)群で50%(45/90例)であり,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

[注)]Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少,かつ,直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少.

		プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率[a] (主要評価項目)	8週	11%(11/96例)	10%(9/90例)
	52週[b]	7%(7/96例)	20%(18/90例)

a:Mayoスコアが2以下,かつ,いずれのサブスコアも1以下

b:8週時以降,効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ,移行例は非寛解とされた

(2)**海外臨床試験**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12,内視鏡検査サブスコア2～3)を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験(試験Ⅰ,試験Ⅱ)における8週及び52週後の寛解率を下表に示す.

いずれの試験においても,8週及び52週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.

[注)]試験Ⅰは抗TNF製剤未治療の患者のみが対象とされ,試験Ⅱでは抗TNF製剤で効果が消失した(二次無効)又は不耐な患者も含まれた.ただし,過去に抗TNF製剤に反応しなかった(一次無効)患者は除外された.

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9％（12/130例）	18％[§]（24/130例）	9％（23/246例）	17％[§]（41/248例）
寛解率[a]（52週）	－	－	9％（21/246例）	17％[§]（43/248例）

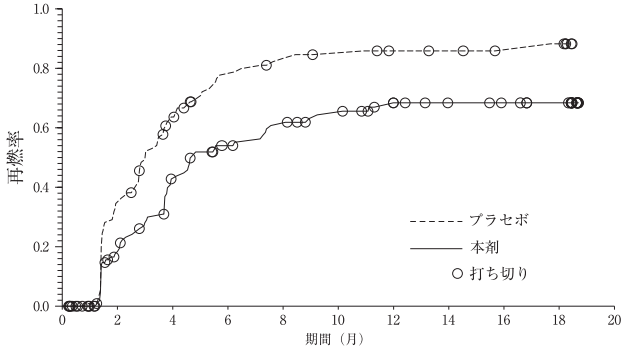
[§] $p<0.05$　対プラセボ群
a：Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1以下

9. 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

第Ⅲ相試験（日本人を含む）

⑴活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/day）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者を対象として，経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に，経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

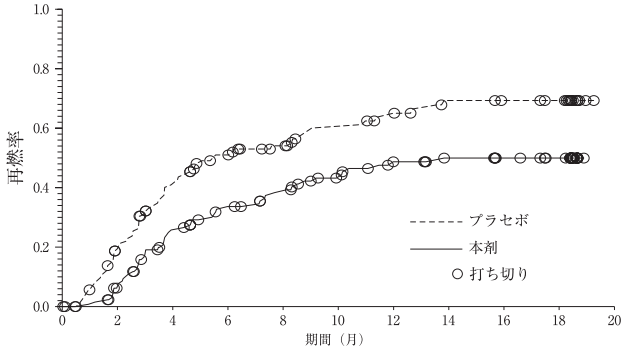
投与6週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（233例）	再燃までの期間の中央値（月）	4.8	3.0
	ハザード比［95％信頼区間］[b]	0.56［0.40, 0.76］	
	p値[b]	＜0.001	
日本人部分集団（16例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.4	2.8
	ハザード比［95％信頼区間］[c]	1.20［0.41, 3.54］	

a）：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b）：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c）：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

⑵非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある，一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/day）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者を対象として，試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

投与2週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（258例）	再燃までの期間の中央値（月）	推定不能	5.6
	ハザード比［95％信頼区間］[b]	0.52［0.37, 0.74］	
	p値[b]	＜0.001	
日本人部分集団（32例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.9	2.1
	ハザード比［95％信頼区間］[c]	0.45［0.20, 1.03］	

a）：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b）：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c）：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

10. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）[4),5),9),13)～19)]

海外における関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年，被験者数23,036例，延べ投与34,000人年以上）において，リンパ腫の発現は，約0.11/100人年であった．この発現率は，一般集団から推測される例数の3倍であった．関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者，免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では，リンパ腫のリスクが高かった．非黒色腫皮膚癌については，約0.7/100人年であった．リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては，乳癌，大腸癌，前立腺癌，肺癌，黒色腫皮膚癌が多く報告されている．これらの発現率と癌種は，一般人口から予想されるものと類似していた．

■薬効薬理

1. アダリムマブは*in vitro*試験において，TNFαに選択的に結合し以下の作用を示した．
   ・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した．
   ・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：1.26～1.47×10^{-9}mol/L）．
   ・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：1.4～3.5×10^{-11}mol/L）．
2. アダリムマブは*in vivo*試験において，ヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[20)]．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Adalimumab（Genetical Recombination）

本　質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

分子量：約148,000

■承認条件

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

大規模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，長期投与時の安全性，感染症等の発現について検討すること．

腸管型ベーチェット病

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．

■包装**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL：20mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL：40mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL：80mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL：40mg×1ペン
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL：80mg×1ペン

■主要文献

	文献請求番号
1) Ben-Horin S, et al.：Clin. Gastroenterol. Hepatol., **8**：475(2010)	HUR-1559
2) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators：Mod. Rheumatol., **18**：252(2008)	HUR-0013
3) van de Putte LBA, et al.：Ann. Rheum. Dis., **63**：508(2004)	HUR-0001
4) Breedveld FC, et al.：Arthritis Rheum., **54**：26(2006)	HUR-0005
5) Keystone EC, et al.：Arthritis Rheum., **50**：1400(2004)	HUR-0004
6) Kimball AB, et al.：N. Engl. J. Med., **375**：422(2016)	HUR-1284
7) Asahina A, et al.：J. Dermatol., **37**：299(2010)	HUR-0259
8) Morita A, et al.：J. Dermatol., **45**：1371(2018)	HUR-1623
9) van der Heijde D, et al.：Arthritis Rheum., **54**：2136(2006)	HUR-0008
10) Lovell DJ, et al.：N. Engl. J. Med., **359**：810(2008)	HUR-0050
11) Watanabe M, et al.：J. Crohns Colitis, **6**：160(2012)	HUR-0443
12) Sandborn WJ, et al.：Ann. Intern. Med., **146**：829(2007)	HUR-0055
13) Colombel JF, et al.：Gastroenterology, **132**：52(2007)	HUR-0011
14) Weinblatt ME, et al.：Arthritis Rheum., **48**：35(2003)	HUR-0002
15) Furst DE, et al.：J. Rheumatol., **30**：2563(2003)	HUR-0003
16) Gladman DD, et al.：Ann. Rheum. Dis., **66**：163(2007)	HUR-0006
17) Gladman DD, et al.：Arthritis Rheum., **56**：476(2007)	HUR-0007
18) Hanauer SB, et al.：Gastroenterology, **130**：323(2006)	HUR-0009
19) Sandborn WJ, et al.：Gut, **56**：1232(2007)	HUR-0010
20) Salfeld J, et al.：Arthritis Rheum., **41**：S57(1998)	HUR-0016

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

＊製造販売(輸入)元　abbvie　アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

販　売　元　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

プロモーション提携　EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

（＊＊2020年１月改訂（第９版）
＊2018年12月改訂）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
遮光し、凍結を避け、
２～８℃に保存

使用期限：
包装に表示の使用期
限内に使用すること

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

コセンティクス®皮下注150mgペン
コセンティクス®皮下注150mgシリンジ＊

Cosentyx® for s.c. injection 150mg pen
Cosentyx® for s.c. injection 150mg syringe

セクキヌマブ（遺伝子組換え）注射剤

	ペン	シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	22600AMX 01396000
薬価収載	2016年11月	2015年２月
販売開始	2016年11月	2015年２月
国際誕生	2014年12月	
効能追加	2018年12月	

NOVARTIS

【警告】

＊１．本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
本剤は感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。

２．重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。

＊３．乾癬では、本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

＊４．強直性脊椎炎では、本剤の治療を開始する前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の適用を十分に勘案すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
２．活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
３．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注150mgシリンジ
有効成分・含量（１シリンジ中）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	
添加物（１シリンジ中）	トレハロース水和物 75.67mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.103mg[注1)] L-メチオニン 0.746mg ポリソルベート80 0.200mg	
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧	300～400mOsm/kg	

本剤の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。
注1) L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。

＊【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎

＊〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
(1) 紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
(2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

強直性脊椎炎
過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

＊【用法及び用量】

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、１回300mgを、初回、１週後、２週後、３週後、４週後に皮下投与し、以降、４週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、１回150mgを投与することができる。

強直性脊椎炎
通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、１回150mgを、初回、１週後、２週後、３週後、４週後に皮下投与し、以降、４週間の間隔で皮下投与する。

＊〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「２．重要な基本的注意」の項参照）
(2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「８．適用上の注意」の項参照）
(3) 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者に投与する場合
(1) 体重60kg以下の患者では１回150mgの投与を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）
(2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行う

など、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）

(3) 炎症性腸疾患の患者〔症状を悪化させるおそれがある。また活動期にあるクローン病の患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群においてクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。〕（「３．副作用(1) 重大な副作用」の項参照）

(4) 高齢者（「４．高齢者への投与」の項参照）

２．重要な基本的注意

(1) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。（「３．副作用(1) 重大な副作用」の項参照）

(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。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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

1) 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
2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
3) 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
4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。（【禁忌】、「１．慎重投与」の項参照）

(3) 臨床試験において皮膚及び皮膚以外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確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。（【臨床成績】の項参照）

(4) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

(5) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(6) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合は、アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。

*(7) 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

３．副作用

＊尋常性乾癬、関節症性乾癬

国際共同及び海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（A2302、A2303、A2308、A2309）を併合した12週の集計において、本剤が投与された総症例1,382例中（日本人58例含む）260例（18.81%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎28例（2.03%）、頭痛28例（2.03%）、下痢11例（0.80%）、上気道感染10例（0.72%）等であった。日本人では58例中６例（10.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎１例（1.7%）等であった。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（A2302、A2303、A2304、A2307、A2308、A2309）を併合した52週の集計において、本剤が投与された総症例2,805例中（日本人140例含む）750例（26.74%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎125例（4.46%）、頭痛50例（1.78%）、上気道感染45例（1.60%）、下痢27例（0.96%）等であった。このうち、日本人では、140例中44例（31.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎９例（6.4%）、蕁麻疹２例（1.4%）等であった。　（承認時までの集計）

膿疱性乾癬

日本人膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された12例中４例（33.3%）に副作用が認められた。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

＊強直性脊椎炎

海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験の156週の集計において、本剤が投与された211例中94例（45%）に副作用が認められ、主な副作用は、上気道感染15例（7.1%）、鼻咽頭炎12例（5.7%）、インフルエンザ９例（4.3%）、下痢、頭痛各６例（2.8%）等であった。

日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された30例中14例（46.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、上咽頭炎７例（23.3%）、口内炎４例（13.3%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、日本人の乾癬患者を対象とした試験を併合した52週の集計結果及び日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計結果より算出した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

*1) **重篤な感染症**（1.1%）：ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

*2) **過敏症反応**：アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.1%）等の過敏症反応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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **好中球数減少**（頻度不明）：好中球数減少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休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*4) **炎症性腸疾患**（0.5%）：炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

5) **紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）：紅皮症（剥脱性皮膚炎）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。

*(2) **その他の副作用**

	頻度不明	1%以上	1%未満
感染症	口腔ヘルペス	上気道感染（鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎）、カンジダ症	足部白癬
眼障害	結膜炎	—	—

	頻度不明	1％以上	1％未満
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	鼻漏
胃腸障害	—	—	下痢
皮膚及び皮下組織障害	—	蕁麻疹	—
肝胆道系障害	—	—	肝機能検査値異常
神経系障害	頭痛	—	—
全身障害及び投与部位様態	—	—	注射部位反応

4．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。[注2)]〕

注2) 代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。

6．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7．過量投与

臨床試験において、本剤の最大30mg/kgまでの静脈内投与で重篤な副作用は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8．適用上の注意

(1) **投与方法**

300mgを投与する場合は150mgペン又はシリンジを２本皮下投与すること。

(2) **投与経路**

本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(3) **投与時**

1)投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

2)投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

3)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、瘢痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

4)投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

5)本剤は、１回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9．その他の注意

*(1) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験において、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち３/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、１/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その１例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

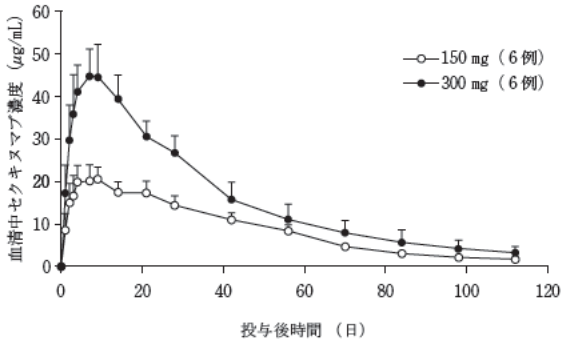
*(2) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

**(3) 本剤との因果関係は明確ではないが、国内の市販後において自殺既遂の死亡例が報告されている。

*【薬物動態】

血清中濃度

日本人健康成人男子にセクキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを単回皮下投与したとき、血清中セクキヌマブ濃度は投与後８日目にCmaxを示し、消失半減期は26～30日であった。また、絶対バイオアベイラビリティは77%であった。



（平均値+標準偏差）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

日本人健康成人男子にセクキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（６例）

	150mg	300mg
Cmax（μg/mL）	21.1±2.90	46.3±7.63
$AUC_{0\,inf}$（μg・day/mL）	1,070±153	1,930±408
Tmax（日）	8（4～21）	8（7～14）
T1/2（日）	30.0±6.93	25.9±5.09

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ(遺伝子組換え）１～10mg/kgを単回静脈内投与したときのクリアランスは0.114～0.121L/日、分布容積は4.23～5.34Lであった。(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

日本人乾癬患者にセクキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを週１回の頻度で４週間５回投与後、４週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ(遺伝子組換え)投与前の血清中濃度(平均値±標準偏差)は、150mg群では16.7±6.18μg/mL（26例）及び17.3±7.65μg/mL（24例）、300mg群では30.9±12.4μg/mL（28例）及び31.9±9.53μg/mL（27例）であった。

母集団薬物動態解析より推定した日本人尋常性乾癬患者(平均体重:73.3kg）のクリアランスは0.181L/日、中央コンパートメントの分布容積は3.25L、末梢コンパートメントの分布容積は2.53Lであった。[1)]

日本人強直性脊椎炎患者にセクキヌマブ(遺伝子組換え)150mgを週１回の頻度で４週間５回投与後、４週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ(遺伝子組換え)投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、20.9±7.07μg/mL（25例）及び19.9±5.25μg/mL（21例）であった。

【臨床成績】

1．国際共同試験

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注3)]スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

プラセボ又はセクキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを０、１、２、３及び４週、その後４週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週までほぼ一定の値で推移した（A2302試験）。[2)]

注3) Psoriasis Area and Severity Index

		300mg	150mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*	
					300mg	150mg
全体集団	PASI 75	81.6%（200/245例）	71.6%（174/243例）	4.5%（11/246例）	77.2［70.9,82.4］p<0.0001	67.1［60.1,73.3］p<0.0001
	PASI 90	59.2%（145/245例）	39.1%（95/243例）	1.2%（3/246例）	58.0［50.3,64.7］p<0.0001	37.9［29.4,46.0］p<0.0001
日本人集団	PASI 75	82.8%（24/29例）	86.2%（25/29例）	6.9%（2/29例）	75.9［53.4,90.0］	79.3［57.7,92.2］
	PASI 90	62.1%（18/29例）	55.2%（16/29例）	0%（0/29例）	62.1［37.2,80.3］	55.2［29.5,75.0］

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。
※地域及び体重（90kg未満又は90kg以上）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す（A2302、A2303、A2308及びA2309試験の併合）。

	体重	全体集団			
		300mg		150mg	
PASI 75	80kg超	75.7%	（289/382例）	66.3%	（258/389例）
	70～80kg	84.9%	（107/126例）	73.3%	（96/131例）
	60～70kg	87.9%	（102/116例）	69.2%	（63/91例）
	60kg以下	75.8%	（47/62例）	76.9%	（60/78例）
PASI 90	80kg超	45.8%	（175/382例）	35.7%	（139/389例）
	70～80kg	69.0%	（87/126例）	42.0%	（55/131例）
	60～70kg	75.9%	（88/116例）	48.4%	（44/91例）
	60kg以下	61.3%	（38/62例）	57.7%	（45/78例）

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

2．国内試験（A1302試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例（膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者）を対象とした非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、12例中10例（83.3%）で奏功[注4]が認められた（著明改善9例、中等度改善1例）。[3]（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

注4）著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

3．海外臨床試験（F2312試験）

非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者397例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg、150mg又は300mgを0、1、2、3、4週に皮下投与し、その後4週間隔でプラセボ又は75mg、150mg又は300mgを皮下投与した。患者の約35%（139/397例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約45%（185/397例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（75mg群、150mg群、300mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

300mg	150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*		
				300mg	150mg	75mg
54.0%（54/100例）	51.0%（51/100例）	29.3%（29/99例）	15.3%（15/98例）	38.7%［26.6,50.8］p<0.0001	35.7%［23.6,47.8］p<0.0001	14.0%［2.5,25.4］p=0.0200

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

4．海外臨床試験（F2306試験）

非ステロイド性抗炎症薬、DMARD又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者606例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）10mg/kgを0、2、4週に静脈内投与し、その後4週間隔で75mg（IV-75mg群）、150mg（IV-150mg群）又はプラセボを皮下投与した。患者の約30%（178/606例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約60%（368/606例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（IV-75mg群及びIV-150mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*	
			150mg	75mg
50.0%（101/202例）	50.5%（102/202例）	17.3%（35/202例）	32.7［24.0,41.3］p<0.0001	33.2［24.5,41.8］p<0.0001

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果、セクキヌマブ（遺伝子組換え）投与群（IV-75mg群及びIV-150mg群）のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に小さかった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

	150mg	75mg	プラセボ
ベースライン	22.3±48.0（185）	20.4±39.4（181）	28.5±63.5（179）
投与24週後	22.40±48.01（185）	20.42±39.63（181）	29.03±63.90（179）
変化量	0.13±1.18（185）	0.02±1.60（181）	0.57±2.48（179）
プラセボ群との差［95%信頼区間］、p値*	-0.47［-0.87,-0.07］p=0.0212	-0.54［-0.96,-0.11］p=0.0132	
併合群のプラセボ群との差［95%信頼区間］、p値*	-0.50［-0.89,-0.11］p=0.0113		

※投与群及び抗TNFα製剤による治療経験の有無、体重、ベースライン値を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル

＊5．海外臨床試験（F2310試験）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者219例（BASDAI[注5]総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VAS[注6]が4cm以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg又は150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。150mg群の16週後のASAS[注7] 20反応率はプラセボ群に比べて有意に高かった。

注5）Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
注6）Visual Analogue Scale
注7）Assessment of SpondyloArthritis international Society

	150mg	プラセボ	オッズ比［95%信頼区間］p値*
ASAS 20	61.1%（44/72例）	28.4%（21/74例）	4.38［2.14,8.96］p<0.0001
ASAS 40	36.1%（26/72例）	10.8%（8/74例）	5.07［2.06,12.44］

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無（全体集団のみ）及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

＊6．国内臨床試験（H1301試験）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者30例（BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4cm以上）を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。16週後のASAS20反応率は70.0%（21/30例）、ASAS40反応率は46.7%（14/30例）であり、52週目までほぼ一定の値で推移した。[4]

7．悪性腫瘍発現頻度（国際共同試験）

尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同試験で、本剤300mgが投与された患者1,410例（52週時）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.34/100人年（4/1,410例）であり、その内容は表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、腎癌、新生物であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.64［95%信頼区間：0.17,1.63］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.43/100人年（5/1,410例）であった。

【薬 効 薬 理】

セクキヌマブは、ヒト抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインであるIL-17Aと結合し、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。

1．*In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し（解離定数：約200pM）、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞[5]及びヒト皮膚線維芽細胞[6]において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

2．*In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘発した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した。[7] また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した。[8]

＊【取扱い上の注意】

室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で保存し、4日以内に使用すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セクキヌマブ（遺伝子組換え）
Secukinumab（Genetical Recombination）
分子量：約151,000
本　質：ヒトインターロイキン-17Aに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される457個のアミノ酸残基からなる重鎖（$C_{2268}H_{3477}N_{597}O_{686}S_{16}$：分子量：50,595.50）2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖（$C_{1024}H_{1594}N_{280}O_{335}S_6$：23,379.68）2分子で構成される糖タンパク質

【承 認 条 件】

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。
2．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十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

【包　　装】

コセンティクス皮下注150mgペン　：1本
コセンティクス皮下注150mgシリンジ：1シリンジ

【主 要 文 献】

1）社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析〔CTXU00001〕
2）Ohtsuki, M. et al.：J. Dermatol. 41(12), 1039, 2014〔CTXJ00001〕
3）Imafuku, S. et al.：J. Dermatol. 43(9), 1011, 2016〔20160759〕
＊4）社内資料：活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ国内第Ⅲ相試験（H1301試験）〔20180629〕
5）社内資料：ヒト線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用〔CTXU00002〕
6）社内資料：ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用〔CTXU00003〕
7）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞の注入によるマウス膝関節腫脹に対するセクキヌマブの抑制作用〔CTXU00004〕
8）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞誘発によるマウス空気嚢への好中球遊走に対するセクキヌマブの抑制作用〔CTXU00005〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社　製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
0120-12-2834
受付時間：月～金 9：30～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.maruho.co.jp

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(13)

販　売
maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売（輸入）
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1－23－1

7418675 Z00000
0000241007

7785801/R3

＊2019年５月改訂（第２版）
2019年３月作成

最新の添付文書を参照すること

貯法：遮光，凍結を避け２～８℃で保存
使用期限：製造後２年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号：23100AMX00299000
＊薬価収載：2019年５月
＊販売開始：2019年５月
国際誕生：2019年３月

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

スキリージ®皮下注75mgシリンジ0.83mL

＜皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤＞

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Skyrizi®

■警告

1. 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と乾癬治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで，本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること．本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり，また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある．また，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現が報告されている．治療開始に先立ち，本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，本剤の有効性及び危険性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を開始すること．
2. 重篤な感染症
ウイルス及び細菌等による重篤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症に注意し，本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には，速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること．
3. 本剤の治療を開始する前に，光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL	
有効成分・含量（１シリンジ中）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）・75mg	
添加物（１シリンジ中）	コハク酸二ナトリウム六水和物	0.88mg
	コハク酸	0.049mg
	D-ソルビトール	34.0mg
	ポリソルベート20	0.17mg
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
性状	無色～微黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある．	
pH	5.7～6.5	
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．

■効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
以下のいずれかを満たす尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に投与すること．
(1)光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積の10％以上に及ぶ患者
(2)難治性の皮疹，関節症状又は膿疱を有する患者

■用法・用量

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，１回150mgを初回，４週後，以降12週間隔で皮下投与する．なお，患者の状態に応じて１回75mgを投与することができる．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1)投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常がある部位，乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）．
(2)本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる．16週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること．

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者［感染症が悪化するおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）
(2)結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるため，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症の発現に十分に注意すること．］（「重要な基本的注意」の項参照）
(3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1)本剤は，感染のリスクを増大させる可能性がある．そのため，本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発症や増悪に注意すること．感染症の徴候又は症状があらわれた場合には，速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること．また，重篤な感染症が発症した場合には，適切な処置を行い，感染症が消失するまで本剤を投与しないこと（「重大な副作用」の項参照）．
(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．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，原則として抗結核薬を投与した上で，本剤を投与すること．
1)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
2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
3)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
4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また，本剤投与中も，胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し，結核を疑う症状（持続する咳，体重減少，発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること．なお，結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し，本剤を投与しないこと（「禁忌」及び「慎重投与」の項参照）．

(3)本剤投与中は，生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため，生ワクチン接種は行わないこと．

(4)本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること．また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること．

(5)臨床試験において皮膚及び皮膚以外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確ではないが，悪性腫瘍の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）．

3. 副作用

尋常性乾癬，関節症性乾癬

国内臨床試験（M16-004［1311.38］試験）において，167例中39例（23.4%）に副作用が認められた．主な副作用は，上咽頭炎７例（4.2%），咽頭炎３例（1.8%）等であった．

国際共同臨床試験（M16-008［1311.3］試験）において，401例中71例（17.7%）（日本人では39例中12例（30.8%））に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性上気道感染12例（3.0%），頭痛６例（1.5%），注射部位紅斑６例（1.5%）等であった．

国際共同臨床試験（M15-992［1311.4］試験）において，500例中77例（15.4%）（日本人では13例中3例（23.1%））に副作用が認められた．主な副作用は，上気道感染10例（2.0%），ウイルス性上気道感染７例（1.4%）等であった．

国際共同臨床試験（M16-002［1311.5］試験）において，143例中27例（18.9%）（日本人では11例中１例（9.1%））に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性上気道感染７例（4.9%），注射部位紅斑３例（2.1%）等であった．

膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

国内臨床試験（M15-988［1311.39］試験）において，膿疱性乾癬患者では８例中３例（37.5%）に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性上気道感染１例（12.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加１例（12.5%）等であった．

国内臨床試験（M15-988［1311.39］試験）において，乾癬性紅皮症患者では９例中２例（22.2%）に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性気管支炎１例（11.1%），血中ビリルビン増加１例（11.1%）であった．（承認時）

(1)**重大な副作用**

1)**重篤な感染症**（0.7%）：重篤な感染症（敗血症，骨髄炎，腎盂腎炎，細菌性髄膜炎等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと．

2)**重篤な過敏症**（0.1%）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2)**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染	毛包炎
神経系障害		頭痛	
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応（紅斑，腫脹，そう痒感，疼痛，出血，硬結等）	疲労

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，感染症等の副作用の発現に留意し，十分な観察を行うこと．

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．また，本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが，胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない．］

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること．［本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である．］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児及び小児に対する安全性は確立していない．［使用経験がない．］

7. 適用上の注意

(1)投与経路：皮下にのみ投与すること．

(2)投与方法：150mgを投与するためには，75mgシリンジを２本投与すること．

(3)投与時：

1)投与15～30分前に冷蔵庫から取り出し，直射日光を避け，室温で静置することが望ましい．

2)皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛，内出血，傷，紅斑，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと．

3)投与部位は，腹部，大腿部，上腕部又は臀部が望ましい．

4)本剤は，１回使用の製剤であり，再使用しないこと．

5)混濁，変色又は大きな粒子がある場合は，使用しないこと．半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある．

8. その他の注意

(1)日本人尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを０週目，４週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ，それぞれ15/67例（22.4%）及び31/100例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ，10/67例（14.9%）及び12/100例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた．海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として，本剤150mgを０週目，４週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ，263/1,079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ，150/1,079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた．

(2)免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない．

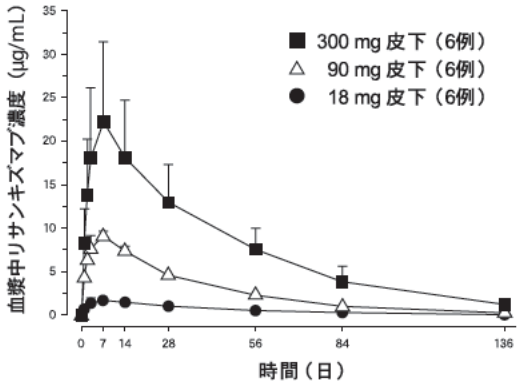
■薬物動態

1. 血中濃度

(1)**単回投与**（日本人データ）[1)]

日本人健康成人に本剤18～300mgを単回皮下投与したとき又は200～1200mgを静脈内投与したときのリサンキズマブの血漿中濃度は，いずれも用量に比例して増加した．皮下投与後７日に最高血漿中濃度に到達した．

日本人健康成人に本剤18mg，90mg又は300mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移



日本人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	18mg	90mg	300mg
C_{max}（μg/mL）	1.70（30）	9.08（7）	22.3（41）
T_{max}（day）	7.0 (7.0-14.0)	7.0 (7.0-7.0)	7.0 (7.0-14.0)
$t_{1/2}$（day）	32.5（4.95）	26.9（1.54）	29.7（4.80）
AUC_{∞}（μg・day/mL）	84.7 (17)	377 (6)	1100 (37)

C_{max}，AUC_{∞}：算術平均（CV），T_{max}：中央値（範囲），$t_{1/2}$：調和平均（疑似標準偏差）

⑵**反復投与**（日本人データ）[2]
尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを0週目，4週目及びそれ以降12週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった．

		4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	75mg	3.52 (36)	1.40 (57)	1.29 (62)	1.23 (80)	1.08 (54)
	150mg	6.75 (35)	2.53 (54)	2.25 (49)	2.18 (59)	2.07 (60)
膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症	75mg	3.37 (21)	1.02 (37)	0.962 (53)	—	0.693 (59)
	150mg	7.25 (76)	2.66 (103)	2.89 (72)	—	1.96 (64)

単位：μg/mL，算術平均（CV%），－：データなし

2. 母集団薬物動態解析（日本人及び外国人併合データ）[3]
母集団薬物動態解析より，体重70kgの患者に対するリサンキズマブの血漿クリアランス（CL），中央及び末梢コンパートメント分布容積（V_c及びV_p），定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ0.24L/day，4.87L，4.25L，9.12L及び28日であった．絶対的バイオアベイラビリティは試験横断的な母集団薬物動態解析結果に基づき89%であると推定される．

3. 薬物相互作用（外国人データ）[4]
尋常性乾癬患者に本剤150mgを反復投与したところ，カフェイン（CYP1A2），ワルファリン（CYP2C9），オメプラゾール（CYP2C19），メトプロロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A）の曝露量は併用前後で同程度であった．

■臨床成績

1. 尋常性乾癬，関節症性乾癬

⑴**国内臨床試験（M16-004［1311.38］試験）**
中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）（乾癬病変が体表面積（BSA）の10%以上，PASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12点以上及びsPGA（医師による皮膚病変の静的総合評価指標）スコアが3（中等度）以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ，本剤75mg，150mgを0週，4週，以降12週間隔に投与した際のPASI90，PASI100，sPGA0/1（消失又はほぼ消失）及びDLQI（Dermatology Life Quality Index）0/1達成率（16週及び52週）を下表に示す．本剤75mg，150mg投与群の投与16週時のPASI90達成率はプラセボに比べて有意に優れていた．

	16週			52週	
	プラセボ	本剤 75mg	本剤 150mg	本剤 75mg	本剤 150mg
PASI90	1.7% (1/58例)	75.9%[§] (44/58例)	74.5%[§] (41/55例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)
PASI100	0 % (0/58例)	22.4% (13/58例)	32.7% (18/55例)	43.1% (25/58例)	41.8% (23/55例)
sPGA 0/1	10.3% (6/58例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)	84.5% (49/58例)	94.5% (52/55例)
DLQI 0/1	5.2% (3/58例)	62.1% (36/58例)	58.2% (32/55例)	75.9% (44/58例)	80.0% (44/55例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．
[§]p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90のみ記載）

⑵**国際共同臨床試験（M16-008［1311.3］試験）**[5]
中等症から重症の尋常性乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）（乾癬病変がBSAの10%以上，PASIスコアが12点以上及びsPGAスコアが3以上）を対象としたプラセボ及びウステキヌマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ，ウステキヌマブ（100kg以下：45mg，100kg超：90mg）又は本剤150mgを0週，4週，以降12週間隔に投与した際のPASI90，sPGA0/1及びPASI100達成率（16週）を下表に示す．
本剤150mg投与群の投与16週時のPASI90及びsPGA0/1達成率はプラセボに比べて有意に優れていた．

	プラセボ	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団			
PASI90	4.9% (5/102例)	42.0% (42/100例)	75.3%[§] (229/304例)
sPGA0/1	7.8% (8/102例)	63.0% (63/100例)	87.8%[§] (267/304例)
PASI100	0 % (0/102例)	12.0% (12/100例)	35.9% (109/304例)
日本人集団			
PASI90	0 % (0/9例)	40.0% (4/10例)	77.4% (24/31例)
sPGA0/1	0 % (0/9例)	90.0% (9/10例)	90.3% (28/31例)
PASI100	0 % (0/9例)	0 % (0/10例)	32.3% (10/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．
[§]p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90及びsPGA0/1のみ記載）

また，PASI90，sPGA0/1及びPASI100達成率（52週）を下表に示す．

	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団		
PASI90	44.0% (44/100例)	81.9% (249/304例)
sPGA0/1	54.0% (54/100例)	86.2% (262/304例)
PASI100	21.0% (21/100例)	56.3% (171/304例)
日本人集団		
PASI90	20.0% (2/10例)	83.9% (26/31例)
sPGA0/1	50.0% (5/10例)	90.3% (28/31例)
PASI100	0 % (0/10例)	64.5% (20/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．

⑶**国際共同臨床試験（M16-002［1311.5］試験）**
活動性関節症性乾癬患者（5カ所以上の圧痛関節及び5カ所以上の腫脹関節を有する）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ，本剤150mgを0週，4週，16週に投与した際のACR20反応率（16週）を下表に示す．

	プラセボ	本剤150mg
ACR20	35.7% (15/42例)	61.9% (26/42例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．

2. 膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症
国内臨床試験（M15-988［1311.39］試験）
膿疱性乾癬（膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上）又は乾癬性紅皮症（炎症性紅斑面積がBSAの80%以上）の日本人患者（膿疱性乾癬患者8例，乾癬性紅皮症患者9例）を対象にしたランダム化非盲検試験で，150mgを0週，4週，以降12週間隔に投与した．膿疱性乾癬患者全例で，16週時に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の合計スコアに基づいた臨床効果で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群　4/4例）．乾癬性紅皮症患者全例で，16週時にCGI-GI（臨床全般印象-全般改善度）で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群　4/4例）．また，150mg群のPASI90達成率（16週）は，膿疱性乾癬で75.0%（3/4例），乾癬性紅皮症で100%（4/4例）であった．

3. 悪性腫瘍（国内臨床試験及び海外臨床試験併合解析）
乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1,672例，総曝露期間：1758.5人年），本剤投与群において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，0.6/100人年（発現割合：0.5%，9/1,672例）であった．併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100人年，95%信頼区間：1.35，1.49）と同程度であった[6]．非黒色腫皮膚癌の発現率は，0.9/100人年（発現割合：0.7%，12/1,672例）であった．一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年（95%信頼区間：1.73，1.88）であった[6]．

■薬効薬理

1. 作用機序
リサンキズマブは，インターロイキン（IL）-23に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり，IL-23のp19サブユニットに結合し，IL-23の作用を中和する[7)-9)]．

2. *in vitro*中和作用[8]
1）ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において，リサンキズマブはSTAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害した．
2）マウス脾細胞において，リサンキズマブはヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制した．

3. *in vivo*中和作用[9]
ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて，リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制した．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
　　Risankizumab（Genetical Recombination）［JAN］
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-23α（p19）サブユニット抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり，H鎖237及び238番目のアミノ酸残基がそれぞれAlaに置換され，C末端のLysは除去されている．チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である．
分子量：約149,000

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

■包装

スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL：75mg×2シリンジ
スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL：75mg×1シリンジ

■主要文献

1) 社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験
2) 社内資料：尋常性乾癬患者第Ⅱ/Ⅲ相試験，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者第Ⅲ相試験
3) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書
4) 社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験
5) Gordon, K.B., et al.：Lancet 2018；392：650-61
6) Kimball, A.B., et al.：Br. J. Dermatol. 2015；173：1183-90
7) 社内資料：IL-23に対する結合親和性
8) 社内資料：*in vitro*中和作用
9) 社内資料：*in vivo*中和作用

■文献請求先

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

abbvie
製造販売(輸入)元　アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

1.8 添付文書（案）

（案）

**●●年●月改訂（第●版、効能又は効果、用法及び用量変更）
*2020年4月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠7.5mg	30200AMX00027000
錠15mg	30200AMX00028000
販売開始	
錠7.5mg	2020年4月
錠15mg	2020年4月

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

劇薬
処方箋医薬品注）

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠

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

®登録商標

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、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、15.1.1-15.1.4参照]

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、15.1.3参照]

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 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ〉

**1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1参照]

〈関節症性乾癬〉

**1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。[5.2参照]

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、15.1.3参照]

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、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、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下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○関節症性乾癬

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

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。[1.4参照]

〈関節症性乾癬〉

**5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7 参照]

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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 7.5mg を 1 日 1 回投与することができる。

〈関節症性乾癬〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

**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、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

〈関節症性乾癬〉

**7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 12 週以内に得られる。

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、15.1.4 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（1.5%）、帯状疱疹（3.8%）、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、15.1.3参照］

**11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

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（2.0%）、リンパ球減少（1.3%）、ヘモグロビン減少（0.4%）

好中球数：本剤投与開始後、1000/mm^{3}未満になった場合には、1000/mm^{3}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/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}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（4.0%）、AST上昇（3.0%）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

肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。［9.1.4参照］

11.2 その他の副作用

	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）、気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（口腔ヘルペスを含む）	口腔カンジダ
**皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡
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

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）及び関節症性乾癬（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

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

〈関節リウマチ〉

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（長期、5試験）において、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］

〈関節症性乾癬〉

**15.1.3 関節症性乾癬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、2試験）において、重篤な感染症の発現率は2.3件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］

**15.1.4 関節症性乾癬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、2試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.7例/100人・年であった。［1.1、8.7参照］

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[2]（外国人データ）。

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}[a] (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)
$T_{1/2}$[b] (h)	12.3 (7.39)	8.25 (4.72)	10.6 (6.06)

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 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[3]（日本人データ）。

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}[a] (h)	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC_{τ}[b] (ng・h/mL)	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 投与間隔（τ）：24 時間

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人関節症性乾癬患者に本剤を 1 日 1 回 15mg 反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.4［28.5, 52.3］ng/mL、AUC_{τ} 365［259, 542］ng・h/mL であった[4]。

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[5]（外国人データ）。

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[6]（*in vitro*）。

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[7)、8)]（*in vitro* 及び外国人データ）。［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[8)、9)]（外国人データ）。

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[10]（外国人データ）。［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}[a] (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)
$T_{1/2}$[b] (h)	11.0 (5.51)	10.5 (7.00)	10.4 (11.2)	8.63 (4.43)

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 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[11]（外国人データ）。［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}[a] (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)
$T_{1/2}$[b] (h)	8.93 (4.87)	7.99 (4.60)	4.14 (1.46)

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 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[12)] (強い CYP3A 阻害)	400mg 1 日 1 回 6 日間	3mg 単回[a]	11	1.70 [1.55-1.89]	1.75 [1.62-1.88]
リファンピシン[12)] (強い CYP3A 誘導)	600mg 1 日 1 回 9 日間	12mg 単回[a]	12	0.49 [0.44-0.55]	0.39 [0.37-0.42]
メトトレキサート[13)]	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[a]	10	0.97 [0.86-1.09]	0.99 [0.93-1.06]
リファンピシン[12)] (OATP1B 阻害)	600mg 単回	12mg 単回[a]	12	1.14	1.07

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
				[1.02-1.28]	[1.01-1.14]

a. 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[14)、15)]。

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[16)]（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[17)]（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[17)]（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[18)]（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[18)]（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[13)]	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[a]	10	1.03 [0.86-1.23]	1.14 [0.91-1.43]
カフェイン[16)]（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[19)]（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[16)]（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[16)]（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[16)]（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]

a. 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

〈関節リウマチ〉

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 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[20)]。

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[a]	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[b]	< 0.001		
ACR50 改善率[a]	65.3% (32/49)	40.8% (20/49)	16.3% (8/49)
ACR70 改善率[a]	34.7% (17/49)	20.4% (10/49)	2.0% (1/49)

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. 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 2 例（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 15mg 又は 30mg（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[21)]。

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[a]	67.7% (147/217)	41.2% (89/216)
MTX 群との差 [95% 信頼区間[b]] P 値[c]	26.5% [17.5, 35.6] < 0.001	－
ACR50 改善率[a]	41.9% (91/217)	15.3% (33/216)
ACR70 改善率[a]	22.6% (49/217)	2.8% (6/216)

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間

c. 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 7.5 mg（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[22]。

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[a]	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX 群との差 [95% 信頼区間[b]] P 値[c]	21.6% [14.3, 28.8] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70 改善率[a]	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSS のベースラインからの変化量[d, e]	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX 群との差 [95% 信頼区間[e]] P 値[f]	−0.53 [−0.85, −0.20] 0.001	−

a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. 治験実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
d. 最小二乗平均法
e. 線形外挿解析法
f. 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[a]	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX 群との差 [95% 信頼区間[b]]	28.0% [5.3, 50.7]	28.3% [7.7, 48.9]	−
ACR50 改善率[a]	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70 改善率[a]	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[c, d]	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX 群との差 [95% 信頼区間[d]]	−2.40 [−4.45, −0.35]	−1.69 [−3.47, 0.09]	−

a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. 最小二乗平均法
d. 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（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 15mg を 1 日 1 回投与、アダリムマブ 40mg 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[23]。

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[a]	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[b]] P 値[c]	34.1% [29.0, 39.2] < 0.001	−	−
ACR50 改善率[a]	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70 改善率[a]	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. 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、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）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「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 15mg、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[24]。

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[a]	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P 値[c]	36.2% [26.2, 46.2] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)

	本剤 15mg 群	プラセボ群
ACR70 改善率[a]	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. 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プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD 併用下、ウパダシチニブ 15mg、30mg、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[25]。

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[a]	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P 値[c]	28.1% [19.1, 37.0] < 0.001	—
ACR50 改善率[a]	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70 改善率[a]	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. 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）

〈関節症性乾癬〉

**17.1.7 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA1（M15-572 試験）

1 種類以上の csDMARD 等（csDMARD 及び PDE4 阻害薬）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症性乾癬患者（腫脹関節数が 3 関節以上、圧痛関節数が 3 関節以上）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。本剤 15mg を 1 日 1 回投与、アダリムマブ 40mg を 2 週間に 1 回皮下投与、又はプラセボを 1 日 1 回投与した。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。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤 15mg 投与群で統計学的に有意に小さかった[26]。[5.2 参照]

表 14：投与 12 週時の ACR20、50、70 改善率、投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び投与 16 週時の PASI75 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P 値[c]	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	—	—
ACR50 改善率[a]	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率[a]	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSS のベースラインからの変化量[d, e]	-0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]]	-0.29 [-0.44, -0.14]	—	—

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. csDMARD 等の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
d. 最小二乗平均法
e. 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。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 28 例（6.5%）、上気道感染 24 例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 18 例(4.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 13 例(3.0%)、尿路感染及び白血球減少症 10 例（それぞれ 2.3%）であった。

表 15：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	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	66.9% (287/429)	64.8% (278/429)	59.6% (252/423)
重篤な有害事象	3.3% (14/429)	3.7% (16/429)	3.1% (13/423)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.0% (13/429)	5.1% (22/429)	3.1% (13/423)

%（例数）

**17.1.8 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA2（M15-554 試験）

少なくとも 1 剤の bDMARD 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症性乾癬患者(腫脹関節数が 3 関節以上、圧痛関節数が 3 関節以上)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。本剤 15mg、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[27]。

表 16：投与 12 週時の ACR20、50、70 改善率及び投与 16 週時の PASI75 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	56.9% (120/211)	24.1% (51/212)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P 値[c]	32.8% [24.0, 41.6] < 0.0001	—
ACR50 改善率[a]	31.8% (67/211)	4.7% (10/212)
ACR70 改善率[a]	8.5% (18/211)	0.5% (1/212)

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. csDMARD 等の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

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。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染 6 例（2.8%）及び気管支炎 5 例（2.4%）であった。

表 17：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	プラセボ群
有害事象	64.0% (135/211)	65.6% (139/212)
重篤な有害事象	5.7% (12/211)	1.9% (4/212)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.1% (15/211)	5.2% (11/212)

%（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[28]。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 9nmol/L 及び 628nmol/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[29]。

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[30]。

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］

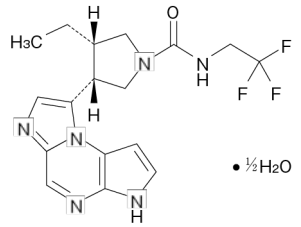
化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ［1,2-*a*］ピロロ［2,3-*e*］ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

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＞

30 錠［10 錠（PTP）× 3］

＜リンヴォック錠 15mg＞

30 錠［10 錠（PTP）× 3］

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験　(2020 年 1 月 23 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　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
3) 社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
4) 社内資料：関節症性乾癬患者における母集団薬物動態　(●年●月●日承認, CTD2.7.2.3.1)
5) 社内資料：食事の影響に関する試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.3)
6) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.4)
7) 社内資料：*in vitro* 代謝試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.5)
8) 社内資料：マスバランス試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
9) 社内資料：第Ⅰ相試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
10) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862
11) 社内資料：肝機能障害患者における試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
12) Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
13) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2、2.7.2.3)
14) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
15) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
16) 社内資料：チトクロム P450 基質との薬物相互作用試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
17) 社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
18) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
19) 社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
20) 社内資料：csDMARD 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Ⅱb/Ⅲ相試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
21) 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　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
22) 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（2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
23) 社内資料：MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
24) 社内資料：bDMARD で効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験　(2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
25) 社内資料：csDMARD 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（2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
26) 社内資料：csDMARD 等（csDMARD 及び PDE4 阻害薬）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症性乾癬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)
27) 社内資料：bDMARD 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症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験　(●年●月●日承認, CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1)

28) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
29) 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（2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
30) 社内資料： *In vivo* 薬効薬理試験 （2020 年 1 月 23 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

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 56 号（令和 2 年 3 月 5 日付、平成 18 年厚生労働省告示第 107 号 一部改正）に基づき、2021 年 4 月末日までは、1 回 14 日分を限度として投薬すること。

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乾癬性関節炎（関節症性乾癬）（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，2 つの国際共同第 III 相比較試験（M15-554 試験：5.3.5.1-2 項，M15-572 試験：5.3.5.1-1 項）の結果を基に設定した。

これらの試験では日本人乾癬性関節炎患者が含まれた。

なお，現在では乾癬性関節炎が適正な病名として用いられているが，治療薬の適応症名では関節症性乾癬が用いられてきた経緯を踏まえて，本承認事項一部変更承認申請における効能・効果では疾患名を「乾癬性関節炎（関節症性乾癬）」と表記する。

1.8.2.2.1 試験の概要

1.8.2.2.1.1 M15-572 試験

M15-572 試験は，1 種類以上の非生物学的 DMARD（以下「non-bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（DMARD-IR）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）による有効性，安全性及び忍容性をプラセボ及びアダリムマブと，並びに関節の構造的損傷の防止に対する有効性をプラセボと比較することを目的とした試験である。

主要評価項目である，投与 12 週時の米国リウマチ学会（以下「ACR」）20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）のプラセボとの比較において，20%の差を 90%以上で検出するために，予定症例数は 1,640 例とした。また，関節の構造的損傷の防止に対する有効性の点からは，当予定症例数で，ベースラインから投与 24 週時の Sharp / van der Heijde スコア（以下「SHS」（modified Total Sharp Score (mTSS) と同等）） の変化量の群間差を 0.26 と仮定した場合，検出力は約 90%となる。

被験者はウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群，アダリムマブ 40 mg 群，ウパダシチニブ 15 mg に対応したプラセボ群，又は 30 mg に対応したプラセボ群，のいずれかに 2:2:2:1:1 の比率で無作為に割付けられた。プラセボ群に割付けられた被験者は，投与 24 週からのウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群のいずれかにベースラインで 1:1 の割合で割付けられた。ウパダシチニブ群はいずれも 1 日 1 回投与であり，アダリムマブ群は隔週投与である。

本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオドは 56 週間であり，24 週間の無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照期間と，その後の 32 週間の盲検下投与期間（投与 24 週時～56 週時）で構成される。第 1 ピリオドは中等症から重症の活動性乾癬性関節炎を有し，1 種類以上の non-bDMARD を固定用量で投与中であるが効果不十分な患者（DMARD-IR）を対象とし

て，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）の安全性，忍容性及び有効性をプラセボ及びアダリムマブ 40 mg 隔週投与と比較した。更に，関節の構造的損傷の防止に対するウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）の有効性をプラセボと比較した。第 2 ピリオドは，投与期間の合計を約 3 年以下とした非盲検（最後の被験者が第 1 ピリオドの最後の来院を完了するまでは盲検性維持）の長期継続試験とし，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）の安全性，忍容性，及び有効性を評価した。

本試験の主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率とした。

1.8.2.2.1.2 M15-554 試験

M15-554 試験は，1 種類以上の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の乾癬性関節炎患者（bDMARD-IR）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）による有効性，安全性及び忍容性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検並行群間試験である。

主要評価項目である ACR20 反応率のプラセボとの比較において，20%の差を 90%以上で検出するために，予定症例数は 630 例とした。

被験者はウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群，ウパダシチニブ 15 mg に対応したプラセボ群，又は 30 mg に対応したプラセボ群，のいずれかに 2:2:1:1 の比率で無作為に割付けられた。プラセボ群に割付けられた被験者は，投与 24 週からのウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群のいずれかにベースラインで 1:1 の割合で割付けられた。ウパダシチニブ群はいずれも 1 日 1 回投与である。

本試験は 2 つのピリオドで構成され，第 1 ピリオドは 56 週間であり，24 週間の無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照期間と，その後の 32 週間の盲検下投与期間（投与 24 週時～56 週時）で構成される。第 1 ピリオドは，bDMARD で効果不十分の中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（bDMARD-IR）を対象として，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）の安全性，忍容性，及び有効性をプラセボと比較した。第 2 ピリオドは，投与期間の合計を約 3 年以下とした非盲検（最後の被験者が第 1 ピリオドの最後の来院を完了するまでは盲検化）の長期継続試験とし，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）の安全性，忍容性，及び有効性を評価した。

主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率とした。

1.8.2.2.2 試験成績

1.8.2.2.2.1 M15-572 試験

M15-572 試験では，日本人被験者 15 名を含む 1705 名がランダム化され，1704 名が治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率を表 1.8.2-1 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ウパダシチニブ 15 mg 群：70.6%，30 mg 群：78.5%，プラセボ群：36.2%，いずれも調整 *P* 値 ＜0.0001）。

多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のうち，投与 24 週時 SHS のベースラインからの変化量を表 1.8.2-2 及び図 1.8.2-1 に示す。多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目では，HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），sIGA が 0 又は 1 であり，ベースラインと比較して 2 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合（以下「sIGA 改善率」）（投与 16 週時），PASI75 反応率（投与 16 週時），SHS のベースラインからの変化量（投与 24 週時），MDA を達成した被験者の割合（投与 24 週時），腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義） の割合（投与 24 週時），SF-36 PCS（投与 12 週時）及び FACIT-F（投与 12 週時）において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高い有効性を示した。また，ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はアダリムマブに対する非劣性（投与 12 週時）を統計学的に示した。更に，ACR20 反応率において， ウパダシチニブ 30 mg 群はアダリムマブ群に対する優越性（投与 12 週時）を統計学的に示した。追加の主な副次評価項目において，ACR50 反応率（投与 12 週時）及び ACR70 反応率（投与 12 週時）並びに ACR20 反応率（投与 2 週時）において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて顕著に高い有効性を示した。

長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の有効な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 56 週時（最終来院時）まで持続した。

日本人部分集団の解析

日本人部分集団において，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率を表 1.8.2-3 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率における有効性は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて高かった（ウパダシチニブ 15 mg 群：50.0%，30 mg 群：75.0% ，プラセボ群：0%）。全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

順位付けされた主な副次評価項目及び追加の主な副次評価項目において，sIGA 改善率（投与 16 週時），MDA を達成した被験者の割合（投与 24 週時），SF-36 PCS のベースラインからの変化量（投与 12 週時），FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（投与 12 週時）及び SAPS 質問票のベースラインからの変化量（投与 16 週時）において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて改善傾向を示した。本試験の日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りがあるものの，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

表 1.8.2-1. ACR20 Response Rate at Week 12（NRI; FAS）（全体集団; M15-572 試験）

Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate	95% CI[b]	*P*-Value[c]
Placebo	423	153 (36.2)	36.2 (31.6, 40.7)			
Upadacitinib 15 mg	429	303 (70.6)	70.6 (66.3, 74.9)	34.5	(28.2, 40.7)	< 0.0001
Upadacitinib 30 mg	423	332 (78.5)	78.5 (74.6, 82.4)	42.3	(36.3, 48.3)	< 0.0001

CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; NRI = Non-Responder Imputation

a. 95% confidence intervals (CI) for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CIs for response rate difference were calculated based on normal approximation.

c. Nominal *P*-value was constructed using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2__1.1

表 1.8.2-2. 投与 24 週時の乾癬性関節炎用改変 SHS のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験

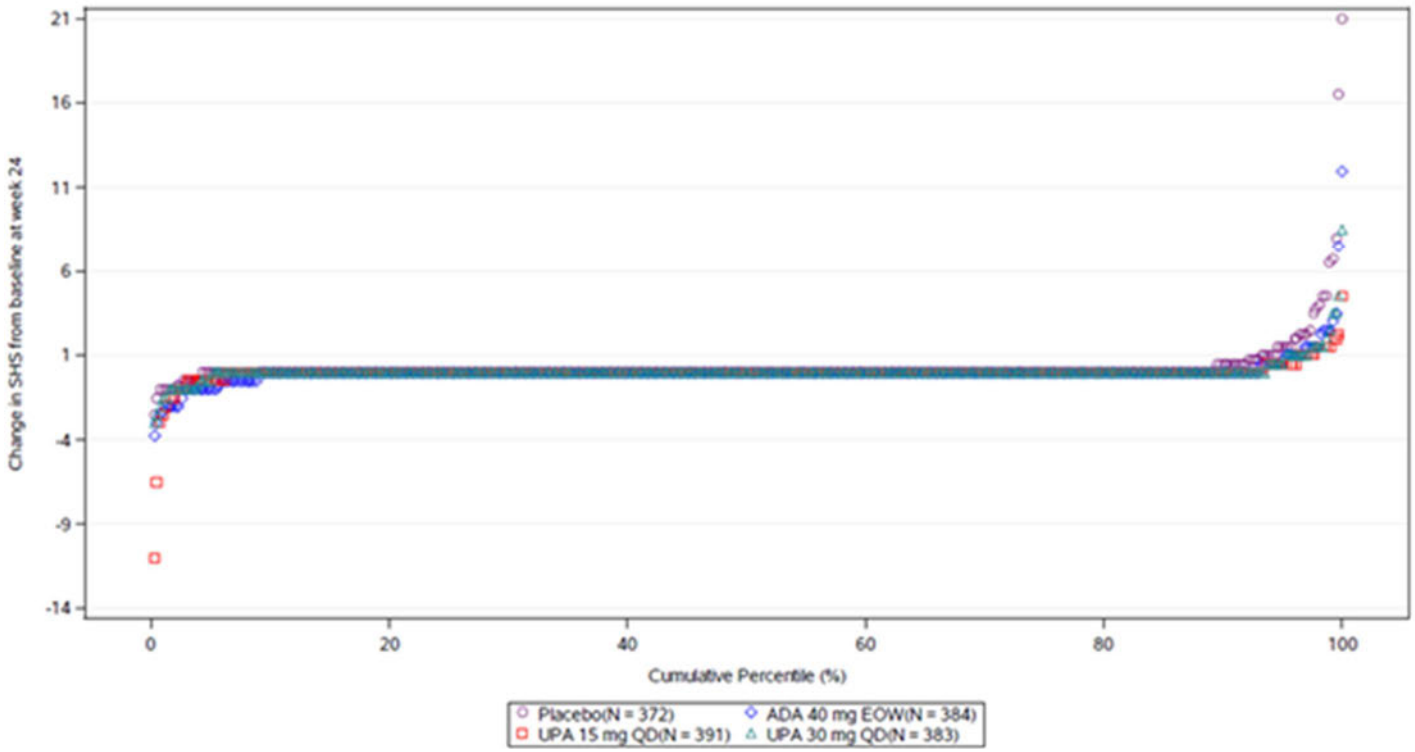
Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI) [A]	P-value [A]
Linear Extrapolation						
Placebo	372	13.05	13.31	0.25 (0.13, 0.36)		
ADA 40 mg EOW	384	14.89	14.92	0.01 (-0.11, 0.13)		
UPA 15 mg QD	391	13.44	13.42	-0.04 (-0.16, 0.07)	-0.29 (-0.44, -0.14)	0.0002*
UPA 30 mg QD	383	11.36	11.41	0.03 (-0.08, 0.15)	-0.21 (-0.36, -0.06)	0.0069*
AO						
Placebo	365	13.27	13.53	0.24 (0.12, 0.35)		
ADA 40 mg EOW	391	15.31	15.35	0.01 (-0.10, 0.13)		
UPA 15 mg QD	387	13.58	13.55	-0.05 (-0.16, 0.07)	-0.28 (-0.43, -0.14)	0.0002*
UPA 30 mg QD	381	11.22	11.27	0.03 (-0.08, 0.14)	-0.21 (-0.35, -0.06)	0.0061*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate.

* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15 572 試験 CSR W24 Table 14.2_3.4.1

図 1.8.2-1. 投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量（線形外挿）に関する累積確率プロット（FAS）：M15-572 試験



相互参照：M15 572 試験 CSR W24 FIGURE 14.2　6.14.1

表 1.8.2-3. ACR20 Response Rate at Week 12（NRI; FAS）（日本人部分集団; M15-572 試験）

Treatment	N	Response Rate (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) (95% CI)	P-value
Placebo	3	0.0		
Upadacitinib 15 mg	4	50.0 (1.0, 99.0)	50.0 (1.0, 99.0)	0.1797
Upadacitinib 30 mg	4	75.0 (32.6, 100.0)	75.0 (32.6, 100.0)	0.0662

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2__1.1 J

1.8.2.2.2.2 M15-554 試験

M15-554 試験では，日本人被験者 39 名を含む 642 名がランダム化され，641 名が治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率を表 1.8.2-4 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ウパダシチニブ 15 mg 群：56.9%，30 mg 群：63.8%，プラセボ群：24.1%，いずれも調整 *P* 値 ＜0.0001）。

多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目では，すべての項目（HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），sIGA 改善率（投与 16 週時），PASI75 反応率（投与 16 週時），SF-36 PCS のベースラインからの変化量（投与 12 週時），FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（投与 12 週時），MDA を達成した被験者の割合（投与 24 週時）及び SAPS 質問票のベースラインからの変化量（投与 16 週時））において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意差が認められ，臨床的に意義がある改善を示した。

また追加の主な副次評価項目において，ACR50 反応率（投与 12 週時）及び ACR70 反応率（投与 12 週時）並びに ACR20 反応率（投与 2 週時）において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて顕著に高い有効性を示した。

長期有効性のデータに基づくと，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の良好な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 56 週時まで持続した。

日本人部分集団の解析

日本人部分集団における，投与 12 週時の ACR20 反応率を表 1.8.2-5 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて高かった（ウパダシチニブ 15 mg 群：61.5%，30 mg 群：57.1%，プラセボ群：33.3%）。全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

順位付けされた主な副次評価項目において，HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），sIGA 改善率（投与 16 週時），SF-36 PCS のベースラインからの変化量（投与 12 週時），FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（投与 12 週時），MDA を達成した被験者

の割合（投与 24 週時）及び SAPS 質問票のベースラインからの変化量（投与 16 週時）に対して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて改善傾向を示した。本試験の日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りがあるものの，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

表 1.8.2-4. ACR20 Response Rate at Week 12（NRI; FAS）（全体集団; M15-554 試験）

Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate	95% CI[b]	*P*-Value[c]
Placebo	212	51 (24.1)	24.1 (18.3, 29.8)			
Upadacitinib 15 mg	211	120 (56.9)	56.9 (50.2, 63.6)	32.8	(24.0, 41.6)	< 0.0001
Upadacitinib 30 mg	218	139 (63.8)	63.8 (57.4, 70.1)	39.7	(31.1, 48.3)	< 0.0001

CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; NRI = Non-Responder Imputation

a. 95% confidence intervals (CI) for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CIs for response rate difference were calculated based on normal approximation.

c. Nominal *P*-value was constructed using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 1.1

表 1.8.2-5. ACR20 Response Rate at Week 12（NRI; FAS）（日本人部分集団; M15-554 試験）

Treatment	N	Response Rate (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) (95% CI)	P-value
Placebo	12	33.3 (6.7, 60.0)		
Upadacitinib 15 mg	13	61.5 (35.1, 88.0)	28.2 (-9.4, 65.8)	0.1670
Upadacitinib 30 mg	14	57.1 (31.2, 83.1)	23.8 (-13.4, 61.0)	0.2339

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 1.1 J

1.8.2.3 まとめ

ウパダシチニブの有効性は，1 種類以上の non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（non-bDMARD-IR）や 1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の乾癬性関節炎患者（bDMARD-IR）といった実臨床で想定される幅広い乾癬性関節炎の患者集団に対して，一貫して認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は，プラセボ群との比較で，主要評価項目である投与 12 週時の ACR 20 反応率を達成した。また，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は，アダリムマブ群との比較で，多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，非劣性を示した。加えてウパダシチニブ 30 mg 群は，投与 12 週時の ACR20 反応率において，アダリムマブ群に対する統計的な優越性を示した。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は，多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目である投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量において，プラセボ群と比較して統計学的に高い有効性を示し，関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は，乾癬性関節炎の臨床的に重要な領域である筋骨格症状，関節の構造的損傷，皮膚症状，身体機能，健康関連 QOL 及びその他の患者報告アウトカムの全体にわたり，並びに，乾癬性関節炎の治療目標と考えられる包括的な疾患コントロールにおいて優れた有効性を示した。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の良好な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 56 週時まで持続した。

これらの結果により，既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者は，ウパダシチニブの投与により，関節の構造的損傷の防止を含めた活動性乾癬性関節炎のすべての重要な症状，機能及び QOL に対する高い有効性が期待できることが示された。

以上より，上記の効能・効果（案）を設定した。

審査の中で，効能・効果が「既存治療で効果不十分な関節症性乾癬」に変更となった。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.8.3.2 設定の根拠

本剤の用法・用量は，2 つの国際共同第 III 相比較試験（M15-572 試験：5.3.5.1-1 項及び 5.3.5.4-1 項及び M15-554 試験：5.3.5.1-2 項及び 5.3.5.4-2 項）の結果を基に設定した。

1.8.3.2.1 国際共同第 III 相比較試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）のための用法・用量の設定根拠

ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与（以下「QD」）及び 30 mg QD は，関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験で評価されていた用量であり，（1）圧痛関節及び腫脹関節，炎症マーカー及び ACR 反応率に対するウパダシチニブの有効性は関節リウマチと乾癬性関節炎で同様であると考えられていたこと，（2）関節リウマチでの有効性が示されていた他の JAK 阻害薬（トファシチニブ）について，乾癬性関節炎に対する proof of concept が示されていることから，本剤においても乾癬性関節炎での有効性の検討が妥当であると考えられていた。また，関節リウマチでの検討により，30 mg QD に相当する曝露量で有効性がプラトーに達すると考えられていたことから，30 mg QD を超える高用量で検討しても，更に大きな治療効果は得られないと考えられた。

関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブ速放性カプセル製剤を用いた後期第 II 相臨床試験 2 試験では，評価したすべての用法・用量（3 mg 1 日 2 回投与（以下「BID」），6 mg BID，12 mg BID，18 mg BID，及び 24 mg QD）は，概して忍容性が良好であり，予測不可能な安全性上の懸念はなかった。第 II 相臨床試験の結果より関節リウマチを対象とした第 III 相臨床試験で用量 6 mg BID 及び 12 mg BID で得られる曝露量を選択した。

被験者の服薬遵守を強化し，1 日 2 回投与よりも簡便な投与レジメンを提供するため，1 日 1 回投与用錠剤が開発された。

バイオアベイラビリティ試験では，1 日 1 回投与用錠剤の 15 mg QD レジメンと 30 mg QD レジメンは，関節リウマチ患者を対象とした第 II 相臨床試験で用いた速放性カプセル製剤の 6 mg BID 及び 12 mg BID と，1 日の AUC は等しく，C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ同程度であることが示された。

当国際共同第 III 相比較試験で評価した予定の最高用量（30 mg QD）での平均曝露量（AUC 及び C_{max}）は，イヌの 9 ヵ月前臨床毒性試験（GLP 試験）における無毒性量（1.5 mg/kg/日），過去の臨床試験で健康被験者又は患者を対象に評価したウパダシチニブの平均最大曝露量を下回ると考えられた。

以上より，第 III 相試験で検討するウパダシチニブ投与量として，15 mg QD 及び 30 mg QD を選択した。

1.8.3.2.2 国際共同第 III 相比較試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）

第 III 相試験では，2 つの国際共同試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）を実施した。両試験ともに，日本人の乾癬性関節炎患者が含まれた。

M15-572 試験

M15-572 試験は，1 種類以上の非生物学的 DMARD （以下「non-bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（DMARD-IR）を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg QD による有効性，安全性及び忍容性をプラセボ及びアダリムマブと比較した試験である。

有効性に関して，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-1）。多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のうち，投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合及び投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量を除くすべての項目で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（多重性の調整による比較）。

また，ウパダシチニブ 30 mg 群では，プラセボ対照期間である投与 24 週時までの評価において，特に厳格な乾癬性関節炎の疾患活動性の指標である ACR50 / 70 反応率，sIGA 改善率，PASI90 / 100 反応率，及び MDA を達成した被験者の割合で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して有効性が高い傾向を示した。一方で，長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 30 mg 群で認められたこれらの有効性の増分（15 mg 群との差）は，いずれも維持されず，ウパダシチニブ 15 mg 群の有効性は投与 56 週時までにウパダシチニブ 30 mg 群と同程度となるか，近づいた（2.5.4.4.1 項）。

日本人部分集団における有効性に関して，投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高かった。全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた（表 1.8.2-3）。M15 572 試験の日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りはあるものの，主な副次評価項目においても，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

安全性に関して，試験全体での投与 24 週までの有害事象の発現割合の概要を表 1.8.3-1 に示す。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はともにプラセボ群よりも有害事象の発現割合が高かった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合（Severe AE）は，ウパダシチニブ 15 mg 群とプラセボ群で同程度であったが，ウパダシチニブ 30 mg 群は両群と比較して高かった。投与 24 週時までは，ウパダシチニブ群及びアダリムマブ群の有害事象全体及び重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ

群で同程度であったが，ウパダシチニブ 30 mg 群は両群と比較して高かった。Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，数値的にウパダシチニブ 15 mg 群で最も低く，ウパダシチニブ 30 mg 群とアダリムマブ群では同程度であった。

投与 56 週時データカットオフまでの有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群で同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群では多かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で最も少なく，全ウパダシチニブ 30 mg 群とアダリムマブ群で同様であった。

日本人部分集団における安全性に関して，投与 24 週時までの有害事象の発現割合の概要を，表 1.8.3-2 に示す。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はともにプラセボ群よりも有害事象の発現割合が高かった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は，アダリムマブ群以外では発現しなかった。

日本人部分集団では，投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と全ウパダシチニブ 30 mg 群で同様であったが，アダリムマブ群では少なかった。Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 30 mg 群とアダリムマブ群で同様であったが，全ウパダシチニブ 15 mg 群では発現しなかった。重篤な有害事象が全ウパダシチニブ 30 mg とアダリムマブ群で発現した。いずれも投与 24 週時データカットオフまでに発現した事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象がアダリムマブ群のみに発現した。本事象は投与 24 週時データカットオフまでに発現したものであった。

表 1.8.3-1. 投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団－全体集団）：M15-572 試験

Subjects with:	Placebo (N = 423) n (%)	ADA 40 mg EOW (N = 429) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423) n (%)
Any AE	252 (59.6)	278 (64.8)	287 (66.9)	306 (72.3)
Any SAE	13 (3.1)	16 (3.7)	14 (3.3)	26 (6.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	13 (3.1)	22 (5.1)	13 (3.0)	21 (5.0)
Any severe AE	16 (3.8)	28 (6.5)	21 (4.9)	27 (6.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	120 (28.4)	168 (39.2)	157 (36.6)	186 (44.0)
Any AE leading to death	1 (0.2)	0	0	0
Deaths				
≤ 30 days of last dose (≤ 70 days for subjects in ADA group)	1 (0.2)	0	0	0

ADA = adalimumab; AE = adverse event; EOW = every other week; QD = once daily; SAE = serious adverse event

a. As assessed by investigator.

相互参照：M15-572CSR Table 14.3__1.1.1.1

表 1.8.3-2. 投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団－日本人部分集団）：M15-572 試験

Subjects with:	Placebo (N = 3) n (%)	ADA 40 mg EOW (N = 4) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 4) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 4) n (%)
Any AE	2 (66.7)	3 (75.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Any SAE	0	1 (25.0)	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	1 (25.0)	0	0
Any severe AE	0	2 (50.0)	0	0
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
Any AE leading to death	0	0	0	0
Deaths occurring <= 30 days (ADA for 70 days) after last dose	0	0	0	0
Death occurring > 30 days (ADA for 70 days) after last dose	0	0	0	0

a. As assessed by investigator.

相互参照：M15-572CSR Table 14.3__1.1.1.1_J

M15-554 試験

M15-554 試験は，1 種類以上の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の乾癬性関節炎患者（bDMARD-IR）を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg QD とそれぞれに対応する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。

有効性に関して，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-4）。多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のすべてで，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（多重性の調整による比較）。

また，ウパダシチニブ 30 mg 群では，特に厳格な乾癬性関節炎の疾患活動性の指標である投与 12 週時の ACR70 反応率及び MDA を達成した被験者の割合，投与 16 週時の PASI90 / 100 反応率で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して有効性が高い傾向を示した。一方で，長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 30 mg 群で認められたこれらの有効性の増分（15 mg 群との差）は，いずれも維持されず，ウパダシチニブ 15 mg 群の有効性は投与 56 週時までにウパダシチニブ 30 mg 群と同程度となるか，近づいた（2.5.4.4.2 項）。

日本人部分集団における有効性に関して，投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高かった。全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた（表 1.8.2-5）。M15-554 試験の日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りがあるものの，主な副次評価項目の結果においても，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

安全性に関して，投与 24 週までに発現した有害事象の概要を表 1.8.3-3 に示す。投与 24 週時までに有害事象を発現した被験者の割合は，プラセボ群及びウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群よりもウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。

投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して，全ウパダシチニブ 30 mg 群の方が多かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と全ウパダシチニブ 30 mg 群で同様であった。

日本人部分集団における安全性に関して，投与 24 週時までに発現した有害事象の概要を表 1.8.3-4 に示す。投与 24 週時までに有害事象を発現した被験者の割合は，プラセボ群及びウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群よりもウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。

日本人部分集団では，投与 56 週時データカットオフまでの有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，いずれも全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して，全ウパダシチニブ 30 mg 群の方が多かった。

表 1.8.3-3. 投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団－全体集団）：M15-554 試験

	Placebo (N = 212) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218) n (%)
Any AE	139 (65.6)	135 (64.0)	170 (78.0)
Any SAE	4 (1.9)	12 (5.7)	18 (8.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	11 (5.2)	15 (7.1)	20 (9.2)
Any severe AE	8 (3.8)	13 (6.2)	16 (7.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	53 (25.0)	55 (26.1)	79 (36.2)
Any AE leading to death	1 (0.5)	0	0
Deaths occurring <= 30 days (ADA for 70 days) after last dose	1 (0.5)	0	0
Death occurring > 30 days (ADA for 70 days) after last dose	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (1.0)

a. As assessed by investigator.

相互参照：M15-554CSR Table 14.3__1.1.1.1

表 1.8.3-4. 投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団－日本人部分集団）：M15-554 試験

	Placebo (N = 12) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 13) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 14) n (%)
Any AE	7 (58.3)	10 (76.9)	12 (85.7)
Any SAE	0	1 (7.7)	3 (21.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	1 (7.7)	3 (21.4)
Any severe AE	0	1 (7.7)	3 (21.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	3 (25.0)	5 (38.5)	9 (64.3)
Any AE leading to death	0	0	0
Deaths occurring <= 30 days (ADA for 70 days) after last dose	0	0	0
Death occurring > 30 days (ADA for 70 days) after last dose	0	0	0

a. As assessed by investigator.

相互参照：M15-554CSR Table 14.3__1.3.1.1_J

1.8.3.2.3 乾癬性関節炎患者を対象とした安全性データの併合解析

安全性併合解析の有害事象の概要

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ群で同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合はウパダシチニブ群の方がプラセボ群よりも高く，ウパダシチニブ 30 mg 群の方がウパダシチニブ 15 mg 群よりも高かった（表 1.8.3-5）。日本人部分集団に関しても，有害事象全体，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合はウパダシチニブ群の方がプラセボ群よりも高く，ウパダシチニブ 30 mg 群の方がウパダシチニブ 15 mg 群よりも高かった（表 1.8.3-6）。

表 1.8.3-5. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（全体集団）

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 635) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 640) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 641) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Subjects with:						
Any adverse event (AE)	391 (61.6) [61.6]	422 (65.9) [65.9]	476 (74.3) [74.2]	278 (64.8)	4.3 (-0.9, 9.6)	12.6 (7.6, 17.7)
Any serious AE	17 (2.7) [2.7]	26 (4.1) [4.1]	44 (6.9) [6.9]	16 (3.7)	1.4 (-0.6, 3.4)	4.2 (1.9, 6.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	24 (3.8) [3.8]	28 (4.4) [4.4]	41 (6.4) [6.4]	22 (5.1)	0.6 (-1.6, 2.8)	2.6 (0.2, 5.0)
Any severe AE	24 (3.8) [3.8]	34 (5.3) [5.3]	43 (6.7) [6.7]	28 (6.5)	1.5 (-0.7, 3.8)	2.9 (0.5, 5.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	173 (27.2) [27.2]	212 (33.1) [33.1]	265 (41.3) [41.4]	168 (39.2)	5.8 (0.8, 10.8)	14.1 (9.0, 19.3)
Any AE leading to death	2 (0.3) [0.3]	0	0	0	-0.3 (-0.8, 0.1)	-0.3 (-0.8, 0.1)
Deaths#	2 (0.3) [0.3]	0	0	0	-0.3 (-0.8, 0.1)	-0.3 (-0.8, 0.1)

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

$ As assessed by investigator. # Includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent deaths.

相互参照：表 2.7.4-35; ISS_Table 2.4__1.1.1.1

表 1.8.3-6. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（日本人部分集団）

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 15) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 17) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 18) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Subjects with:						
Any adverse event (AE)	9 (60.0) [60.2]	14 (82.4) [82.0]	16 (88.9) [88.9]	3 (75.0)	21.8 (-8.7, 52.3)	28.7 (0.1, 57.2)
Any serious AE	0	1 (5.9) [6.0]	3 (16.7) [16.7]	1 (25.0)	6.0 (-5.3, 17.3)	16.7 (-0.1, 33.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	1 (5.9) [6.0]	3 (16.7) [16.7]	1 (25.0)	6.0 (-5.3, 17.3)	16.7 (-0.1, 33.5)
Any severe AE	0	1 (5.9) [6.0]	3 (16.7) [16.7]	2 (50.0)	6.0 (-5.3, 17.3)	16.7 (-0.1, 33.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	5 (33.3) [34.2]	7 (41.2) [41.0]	12 (66.7) [66.6]	2 (50.0)	6.8 (-25.5, 39.2)	32.5 (1.3, 63.7)
Any AE leading to death	0	0	0	0	0.0	0.0
Deaths#	0	0	0	0	0.0	0.0

表 1.8.3-6. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（日本人部分集団）

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 15) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 17) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 18) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator. # Includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent deaths.
相互参照：ISS_Table 2.4__1.1.1.1_J

次に，長期解析対象集団の結果について述べる。

全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）における有害事象全体，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，ウパダシチニブ 30 mg 群の方が 15 mg 群よりも高かった（表 1.8.3-7）。ウパダシチニブ群では 3 例の死亡が認められ，ウパダシチニブ 30 mg 群で投与中に 1 例（報告事象名は，「汎血球減少症」，死亡診断書の記載は，「急性呼吸窮迫症候群」及び「右気胸」），治験薬の最終投与から 30 日後以降に 2 例の死亡（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で各 1 例）が認められた（2.5.5.2.3.1 項）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ）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及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，申請時データカットオフまでの結果と同様に，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった。死亡は，ウパダシチニブを投与した被験者 5 名に認められた。このうち，申請時データカットオフ以降に死亡した被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名であった。（表 1.8.3-8）

長期投与の解析対象集団（申請時データカットオフ）における日本人部分集団に関しても，有害事象全体，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，ウパダシチニブ 30 mg 群の方が 15 mg 群よりも高かった（表 1.8.3-9）。ウパダシチニブ 30 mg 群で投与中に見られた 1 例の死亡例は日本人であった。

日本人部分集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）における有害事象全体，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，ウパダシチニブ 30 mg 群の方が 15 mg 群よりも高かった（表 1.8.3-10）。死亡が全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名に認められたが，本事象は申請時データカットオフまでに報告されたものであった。

表 1.8.3-7. 全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団）

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 920)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 651.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 647.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 816.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 822.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 394.5) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	2111 (323.9) [323.9]	2638 (407.7) [407.6]	2523 (308.9) [308.8]	3120 (379.4) [379.5]	1294 (328.0)	83.7 (62.9, 104.5)	70.6 (52.7, 88.6)
Any serious AE	76 (11.7) [11.6]	98 (15.1) [15.1]	89 (10.9) [10.9]	122 (14.8) [14.8]	43 (10.9)	3.5 (-0.5, 7.5)	3.9 (0.5, 7.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	59 (9.1) [9.0]	70 (10.8) [10.8]	69 (8.4) [8.5]	78 (9.5) [9.5]	40 (10.1)	1.8 (-1.6, 5.2)	1.0 (-1.9, 3.9)
Any severe AE	88 (13.5) [13.5]	118 (18.2) [18.2]	101 (12.4) [12.4]	150 (18.2) [18.2]	51 (12.9)	4.7 (0.4, 9.1)	5.9 (2.1, 9.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	763 (117.1) [117.2]	1087 (168.0) [167.9]	901 (110.3) [110.2]	1256 (152.7) [152.8]	594 (150.6)	50.7 (37.7, 63.7)	42.6 (31.5, 53.7)
Any AE leading to death	1 (0.2) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	-0.2 (-0.5, 0.1)	-0.0 (-0.3, 0.3)

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

相互参照：表 2.7.4-37; ISS_Table 2.4__1.2.1.2

表 1.8.3-8. 全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況）

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 951.5) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 945.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 1247.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 1257.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 549.7) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	2638 (277.2) [277.3]	3263 (345.1) [345.1]	3291 (263.9) [263.9]	4043 (321.5) [321.5]	1575 (286.5)	67.8 (51.9, 83.7)	57.7 (44.3, 71.1)
COVID-19 related AE	4 (0.4) [0.4]	6 (0.6) [0.6]	6 (0.5) [0.5]	10 (0.8) [0.8]	2 (0.4)	0.2 (-0.4, 0.9)	0.3 (-0.3, 0.9)
Any serious AE	101 (10.6) [10.6]	124 (13.1) [13.1]	129 (10.3) [10.3]	166 (13.2) [13.2]	53 (9.6)	2.5 (-0.6, 5.6)	2.9 (0.2, 5.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	64 (6.7) [6.7]	80 (8.5) [8.5]	83 (6.7) [6.7]	98 (7.8) [7.8]	43 (7.8)	1.8 (-0.7, 4.2)	1.1 (-1.0, 3.2)
Any severe AE	104 (10.9) [10.9]	145 (15.3) [15.3]	133 (10.7) [10.7]	195 (15.5) [15.5]	69 (12.6)	4.4 (1.2, 7.7)	4.8 (2.0, 7.7)

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days

after the last dose of adalimumab.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

相互参照：表 2.7.4-39; ISS update Table 2.4_1.2

表 1.8.3-9. 全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）の 100 人年あたりの有害事象の概要（日本人部分集団）

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 18.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 20.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 23.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 28.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 5.2) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	77 (423.1) [420.9]	110 (526.3) [535.5]	88 (382.6) [378.1]	159 (565.8) [579.1]	8 (153.8)	114.6 (-24.4, 253.6)	201.0 (79.7, 322.4)
Any serious AE	3 (16.5) [15.1]	8 (38.3) [38.9]	4 (17.4) [15.8]	16 (56.9) [59.8]	1 (19.2)	23.8 (-8.3, 55.9)	44.0 (10.8, 77.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	1 (5.5) [5.0]	3 (14.4) [15.6]	1 (4.3) [3.9]	5 (17.8) [19.4]	1 (19.2)	10.6 (-9.6, 30.9)	15.4 (-3.2, 34.1)
Any severe AE	2 (11.0) [10.0]	8 (38.3) [38.9]	3 (13.0) [11.8]	19 (67.6) [70.4]	3 (57.7)	28.8 (-1.7, 59.4)	58.5 (24.0, 93.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	21 (115.4) [119.7]	35 (167.5) [164.1]	24 (104.3) [107.6]	60 (213.5) [215.1]	2 (38.5)	44.4 (-31.5, 120.3)	107.6 (37.1, 178.0)
Any AE leading to death	0	0	0	1 (3.6) [3.9]	0	0.0	3.9 (-3.7, 11.5)

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

相互参照：表 2.7.4-38; ISS Table 2.4 1.2.1.2 J

表 1.8.3-10. 全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）の 100 人年あたりの有害事象の概要（日本人部分集団）

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 26.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 29.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 35.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 40.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 6.6) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	99 (370.8) [366.8]	130 (443.7) [452.2]	116 (329.5) [324.0]	196 (488.8) [502.7]	10 (151.5)	85.4 (-21.6, 192.4)	178.7 (86.1, 271.3)
COVID-19 related AE	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any serious AE	4 (15.0) [13.9]	11 (37.5) [38.7]	5 (14.2) [13.1]	21 (52.4) [55.2]	1 (15.2)	24.8 (-1.9, 51.5)	42.1 (15.8, 68.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	1 (3.7) [3.5]	4 (13.7) [14.7]	1 (2.8) [2.6]	7 (17.5) [18.9]	1 (15.2)	11.3 (-4.7, 27.2)	16.3 (1.4, 31.1)
Any severe AE	3 (11.2) [10.4]	12 (41.0) [42.4]	4 (11.4) [10.5]	27 (67.3) [70.6]	3 (45.5)	31.9 (5.1, 58.8)	60.2 (31.5, 88.8)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	27 (101.1) [103.0]	48 (163.8) [163.1]	34 (96.6) [97.2]	82 (204.5) [208.2]	3 (45.5)	60.1 (-0.9, 121.0)	111.1 (54.8, 167.3)

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any AE leading to death	0	0	0	1 (2.5) [2.7]	0	0.0	2.7 (-2.6, 8.0)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths	0/26.7	0/29.3	0/35.2	1/40.2 (2.5) [2.7]	0/6.6	0.0	2.7 (-2.6, 8.0)
Treatment-emergent deaths	0/26.7	0/29.3	0/35.2	1/40.2 (2.5) [2.7]	0/6.6	0.0	2.7 (-2.6, 8.0)
COVID-19 related	0/26.7	0/29.3	0/35.2	0/40.1	0/6.6	0.0	0.0
Non-treatment-emergent deaths	0/26.7	0/29.3	0/35.2	0/40.1	0/6.6	0.0	0.0
COVID-19 related	0/26.7	0/29.3	0/35.2	0/40.1	0/6.6	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.

Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

相互参照：表 2.7.4-40; J-ISS update Table 2.4　1.2.1.2_J

特に注目すべき有害事象の概要

特に注目すべき有害事象の概要について，プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）（表 1.8.3-11）及び全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）（表 1.8.3-12. ）に，それぞれ示す。

重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，貧血，好中球減少症，CPK 上昇及びトランスアミナーゼ上昇に関しては，ウパダシチニブ 15 mg 群に比べてウパダシチニブ 30 mg 群で高かったが，悪性腫瘍及び MACE に関しては，ウパダシチニブ 15 mg 群とウパダシチニブ 30 mg 群で同程度の発現割合であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）においては，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，薬物性肝障害，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び CPK 上昇に関しては，ウパダシチニブ 15 mg 群に比べてウパダシチニブ 30 mg 群で高かったが，悪性腫瘍，腎機能障害及び MACE に関しては，ウパダシチニブ 15 mg 群とウパダシチニブ 30 mg 群で同程度の発現割合であった（表 1.8.3-13）。

また，特に注目すべき有害事象の概要（日本人部分集団）について，プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）（表 1.8.3-14），全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）（表 1.8.3-15）及び全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）（表 1.8.3-16）に示した。特に注目すべき有害事象の発現率は，日本人部分集団においても，全体集団と同様の傾向を示し，新たな安全性リスクは検出されなかった。

表 1.8.3-11. プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の特に注目すべき有害事象の概要

	----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 635) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 640) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 641) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Subjects with:						
Any infections	213 (33.5) [33.5]	240 (37.5) [37.5]	291 (45.4) [45.4]	146 (34.0)	3.9 (-1.3, 9.2)	11.8 (6.5, 17.1)
Any serious infections	5 (0.8) [0.8]	6 (0.9) [0.9]	17 (2.7) [2.7]	3 (0.7)	0.1 (-0.9, 1.2)	1.9 (0.4, 3.3)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (0.2) [0.2]	4 (0.6) [0.6]	0	0.2 (-0.1, 0.5)	0.6 (0.0, 1.2)
Any herpes zoster	5 (0.8) [0.8]	7 (1.1) [1.1]	13 (2.0) [2.0]	0	0.3 (-0.8, 1.4)	1.2 (-0.1, 2.5)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Any possible malignancy	2 (0.3) [0.3]	6 (0.9) [0.9]	6 (0.9) [0.9]	4 (0.9)	0.6 (-0.2, 1.5)	0.6 (-0.2, 1.5)
Any malignancy	1 (0.2) [0.2]	4 (0.6) [0.6]	6 (0.9) [0.9]	3 (0.7)	0.5 (-0.2, 1.2)	0.8 (-0.0, 1.6)

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

相互参照：表 2.7.4-44; ISS_Table 2.4_1.1.2.1

表 1.8.3-11　　プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の特に注目すべき有害事象の概要（cont）

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 635) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 640) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 641) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.5) [0.5]	0	0.0 (-0.4, 0.4)	0.3 (-0.3, 0.9)
Any malignancy other than NMSC	0	3 (0.5) [0.5]	3 (0.5) [0.5]	3 (0.7)	0.5 (-0.1, 1.0)	0.5 (-0.1, 1.0)
Any lymphoma	0	1 (0.2) [0.2]	0	0	0.2 (-0.2, 0.5)	0.0
Any hepatic disorder	19 (3.0) [3.0]	43 (6.7) [6.7]	70 (10.9) [10.9]	67 (15.6)	3.7 (1.4, 6.0)	8.0 (5.2, 10.7)
Any adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0.0	0.0
Any anemia	6 (0.9) [0.9]	7 (1.1) [1.1]	34 (5.3) [5.3]	1 (0.2)	0.2 (-1.0, 1.3)	4.3 (2.5, 6.2)
Any neutropenia	2 (0.3) [0.3]	6 (0.9) [0.9]	27 (4.2) [4.2]	10 (2.3)	0.6 (-0.2, 1.5)	3.9 (2.3, 5.5)
Any lymphopenia	5 (0.8) [0.8]	8 (1.3) [1.2]	17 (2.7) [2.7]	1 (0.2)	0.5 (-0.6, 1.6)	1.9 (0.5, 3.3)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	10 (1.6) [1.6]	42 (6.6) [6.5]	53 (8.3) [8.3]	24 (5.6)	5.0 (2.8, 7.1)	6.7 (4.4, 9.1)

表 1.8.3-11　　プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の特に注目すべき有害事象の概要（cont）

	----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 635) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 640) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 641) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Any renal dysfunction	2 (0.3) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	0	-0.3 (-0.8, 0.1)	-0.2 (-0.7, 0.4)
Any adjudicated MACE*	1 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	0	2 (0.5)	0.0 (-0.4, 0.4)	-0.2 (-0.5, 0.2)
Any adjudicated VTE**	1 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.5)	0.0 (-0.4, 0.4)	0.0

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) And pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：表 2.7.4-44; ISS_Table 2.4__1.1.2.1

表 1.8.3-12. ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 920)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 651.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 647.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 816.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 822.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 394.5) Events (E/100 PYs)		
Any infections	662 (101.6) [101.6]	868 (134.1) [134.1]	827 (101.2) [101.2]	1047 (127.3) [127.3]	343 (86.9)	32.5 (20.7, 44.4)	26.1 (15.8, 36.5)
Any serious infections	15 (2.3) [2.3]	39 (6.0) [6.0]	19 (2.3) [2.3]	49 (6.0) [6.0]	6 (1.5)	3.7 (1.5, 5.9)	3.6 (1.7, 5.6)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	3 (0.5) [0.5]	7 (1.1) [1.1]	4 (0.5) [0.5]	9 (1.1) [1.1]	0	0.6 (-0.3, 1.6)	0.6 (-0.3, 1.5)
Any herpes zoster	23 (3.5) [3.5]	48 (7.4) [7.4]	29 (3.6) [3.6]	65 (7.9) [7.9]	2 (0.5)	3.9 (1.4, 6.4)	4.4 (2.0, 6.7)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
相互参照：表 2.7.4-46; ISS_Table 2.4__1.2.2.2.1

表 1.8.3-12. 全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（cont.）

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 920)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any hepatic disorder	110 (16.9) [16.9]	154 (23.8) [23.8]	133 (16.3) [16.3]	183 (22.3) [22.3]	122 (30.9)	6.9 (2.0, 11.8)	6.0 (1.7, 10.2)
Any adjudicated gastrointestinal perforation	1 (0.2) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	0	0	-0.2 (-0.5, 0.1)	-0.1 (-0.4, 0.1)
Any anemia	21 (3.2) [3.2]	50 (7.7) [7.7]	23 (2.8) [2.8]	57 (6.9) [6.9]	6 (1.5)	4.5 (2.0, 7.1)	4.1 (2.0, 6.3)
Any neutropenia	15 (2.3) [2.3]	42 (6.5) [6.5]	18 (2.2) [2.2]	51 (6.2) [6.2]	23 (5.8)	4.2 (1.9, 6.5)	4.0 (2.0, 6.0)
Any lymphopenia	19 (2.9) [2.9]	26 (4.0) [4.0]	20 (2.4) [2.4]	29 (3.5) [3.5]	1 (0.3)	1.1 (-0.9, 3.1)	1.1 (-0.6, 2.8)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	78 (12.0) [12.0]	121 (18.7) [18.7]	93 (11.4) [11.4]	140 (17.0) [17.0]	36 (9.1)	6.7 (2.4, 11.0)	5.7 (2.0, 9.3)
Any renal dysfunction	2 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	-0.2 (-0.7, 0.4)	-0.1 (-0.5, 0.3)

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
相互参照：表 2.7.4-46; ISS_Table 2.4__1.2.2.2.1

表 1.8.3-12. 全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（cont.）

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 920)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs)		
Any possible malignancy	10/647.6 (1.5) [1.5]	12/642.9 (1.9) [1.9]	13/812.4 (1.6) [1.6]	13/817.9 (1.6) [1.6]	7/392.7 (1.8)	0.3 (-1.1, 1.8)	-0.0 (-1.2, 1.2)
Any malignancy	8/649.2 (1.2) [1.2]	11/643.8 (1.7) [1.7]	11/814.0 (1.4) [1.4]	12/818.8 (1.5) [1.5]	6/393.7 (1.5)	0.5 (-0.8, 1.8)	0.1 (-1.0, 1.3)
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	3/649.4 (0.5) [0.5]	5/644.5 (0.8) [0.8]	5/814.3 (0.6) [0.6]	5/819.6 (0.6) [0.6]	2/394.2 (0.5)	0.3 (-0.5, 1.2)	-0.0 (-0.8, 0.8)
Any malignancy other than NMSC	5/651.6 (0.8) [0.8]	6/646.5 (0.9) [0.9]	7/816.6 (0.9) [0.9]	7/821.4 (0.9) [0.9]	4/394.0 (1.0)	0.2 (-0.8, 1.2)	-0.0 (-0.9, 0.9)
Any lymphoma	1/650.0 (0.2) [0.2]	0/647.1	2/815.0 (0.2) [0.2]	0/822.3	0/394.5	-0.2 (-0.5, 0.1)	-0.2 (-0.6, 0.1)
Any adjudicated MACE*	4/649.1 (0.6) [0.6]	1/646.0 (0.2) [0.2]	4/814.2 (0.5) [0.5]	2/821.2 (0.2) [0.2]	3/394.2 (0.8)	-0.5 (-1.1, 0.2)	-0.2 (-0.8, 0.3)
Any adjudicated VTE**	4/651.1 (0.6) [0.6]	2/647.1 (0.3) [0.3]	4/816.2 (0.5) [0.5]	2/822.3 (0.2) [0.2]	2/392.8 (0.5)	-0.3 (-1.0, 0.4)	-0.2 (-0.8, 0.3)

表 1.8.3-12. 全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（cont.）

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 920)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.

** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) And pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：表 2.7.4-46; ISS_Table 2.4　1.2.2.2.1

表 1.8.3-13. 全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 951.5) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 945.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 1247.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 1257.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 549.7) Events (E/100 PYs)		
Any infections	867 (91.1) [91.1]	1095 (115.8) [115.8]	1125 (90.2) [90.2]	1387 (110.3) [110.3]	424 (77.1)	24.7 (15.5, 33.8)	20.1 (12.3, 27.9)
Any serious infections	20 (2.1) [2.1]	46 (4.9) [4.9]	29 (2.3) [2.3]	65 (5.2) [5.2]	7 (1.3)	2.8 (1.1, 4.4)	2.8 (1.3, 4.4)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	3 (0.3) [0.3]	7 (0.7) [0.7]	5 (0.4) [0.4]	11 (0.9) [0.9]	0	0.4 (-0.2, 1.1)	0.5 (-0.2, 1.1)

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any herpes zoster	33 (3.5) [3.5]	59 (6.2) [6.2]	48 (3.8) [3.8]	84 (6.7) [6.7]	3 (0.5)	2.8 (0.8, 4.8)	2.8 (1.0, 4.6)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any hepatic disorder	136 (14.3) [14.3]	183 (19.4) [19.3]	169 (13.6) [13.5]	234 (18.6) [18.6]	146 (26.6)	5.0 (1.3, 8.7)	5.1 (1.9, 8.2)
Any adjudicated gastrointestinal perforation	1 (0.1) [0.1]	0	1 (<0.1) [<0.1]	0	0	-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.1 (-0.2, 0.1)
Any anemia	25 (2.6) [2.6]	55 (5.8) [5.8]	28 (2.2) [2.2]	70 (5.6) [5.6]	9 (1.6)	3.2 (1.3, 5.0)	3.3 (1.8, 4.9)
Any neutropenia	18 (1.9) [1.9]	52 (5.5) [5.5]	22 (1.8) [1.8]	64 (5.1) [5.1]	26 (4.7)	3.6 (1.9, 5.3)	3.3 (1.9, 4.8)
Any lymphopenia	26 (2.7) [2.7]	35 (3.7) [3.7]	27 (2.2) [2.2]	38 (3.0) [3.0]	1 (0.2)	1.0 (-0.7, 2.6)	0.9 (-0.4, 2.1)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	93 (9.8) [9.8]	139 (14.7) [14.7]	113 (9.1) [9.1]	173 (13.8) [13.8]	41 (7.5)	4.9 (1.7, 8.0)	4.7 (2.1, 7.3)
Any renal dysfunction	3 (0.3) [0.3]	3 (0.3) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	0	0.0 (-0.5, 0.5)	-0.0 (-0.4, 0.4)

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs)		
Any possible malignancy	14/943.1 (1.5) [1.5]	14/938.3 (1.5) [1.5]	19/1237.1 (1.5) [1.5]	17/1249.0 (1.4) [1.4]	7/546.8 (1.3)	0.0 (-1.1, 1.1)	-0.2 (-1.1, 0.8)
Any malignancy	12/945.5 (1.3) [1.3]	13/939.2 (1.4) [1.4]	17/1239.5 (1.4) [1.4]	16/1249.8 (1.3) [1.3]	6/548.3 (1.1)	0.1 (-0.9, 1.2)	-0.1 (-1.0, 0.8)
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	5/945.8 (0.5) [0.5]	6/940.6 (0.6) [0.6]	9/1239.9 (0.7) [0.7]	7/1252.0 (0.6) [0.6]	2/548.8 (0.4)	0.1 (-0.6, 0.8)	-0.2 (-0.8, 0.5)
Any malignancy other than NMSC	7/951.2 (0.7) [0.7]	8/943.1 (0.8) [0.9]	9/1246.7 (0.7) [0.7]	10/1254.4 (0.8) [0.8]	4/549.1 (0.7)	0.1 (-0.7, 0.9)	0.1 (-0.6, 0.8)
Any lymphoma	1/949.0 (0.1) [0.1]	0/945.4	2/1243.8 (0.2) [0.2]	0/1257.4	0/549.7	-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.2 (-0.4, 0.1)
Any adjudicated MACE*	4/947.5 (0.4) [0.4]	2/943.3 (0.2) [0.2]	4/1243.2 (0.3) [0.3]	3/1255.3 (0.2) [0.2]	3/548.6 (0.5)	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.1 (-0.5, 0.3)

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any adjudicated VTE**	4/950.3 (0.4) [0.4]	2/945.4 (0.2) [0.2]	4/1245.9 (0.3) [0.3]	3/1257.4 (0.2) [0.2]	2/547.0 (0.4)	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.1 (-0.5, 0.3)

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：表 2.7.4-60; ISS update Table 2.4　2.2.1

表 1.8.3-14. プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団の特に注目すべき有害事象の概要

	----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 15) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 17) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 18) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Subjects with:						
Any infections	5 (33.3) [33.3]	9 (52.9) [53.0]	11 (61.1) [61.2]	1 (25.0)	19.7 (-14.0, 53.3)	27.9 (-3.7, 59.5)
Any serious infections	0	0	2 (11.1) [11.1]	0	0.0	11.1 (-3.2, 25.4)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0	0	0.0	0.0
Any herpes zoster	0	1 (5.9) [6.0]	1 (5.6) [5.6]	0	6.0 (-5.3, 17.3)	5.6 (-5.0, 16.1)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Any possible malignancy	0	0	1 (5.6) [5.6]	1 (25.0)	0.0	5.6 (-5.0, 16.1)
Any malignancy	0	0	1 (5.6) [5.6]	1 (25.0)	0.0	5.6 (-5.0, 16.1)
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0	0.0	0.0

表 1.8.3-14. プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団の特に注目すべき有害事象の概要

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 15) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 17) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 18) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Any malignancy other than NMSC	0	0	1 (5.6) [5.6]	1 (25.0)	0.0	5.6 (-5.0, 16.1)

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
相互参照：表 2.7.4-45; ISS_Table 2.4__1.1.2.1_J

表 1.8.3-14　　プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団の特に注目すべき有害事象の概要（cont.）

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 15) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 17) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 18) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Any lymphoma	0	1 (5.9) [6.0]	0	0	6.0 (-5.3, 17.3)	0.0
Any hepatic disorder	0	3 (17.6) [17.0]	1 (5.6) [5.6]	0	17.0 (1.4, 32.6)	5.6 (-5.0, 16.1)
Any adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0.0	0.0
Any anemia	0	1 (5.9) [6.0]	2 (11.1) [11.1]	0	6.0 (-5.3, 17.3)	11.1 (-3.2, 25.4)
Any neutropenia	0	1 (5.9) [6.0]	1 (5.6) [5.5]	0	6.0 (-5.3, 17.3)	5.5 (-3.8, 14.8)
Any lymphopenia	0	1 (5.9) [6.0]	2 (11.1) [11.1]	0	6.0 (-5.3, 17.3)	11.1 (-3.0, 25.1)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	2 (11.8) [11.5]	3 (16.7) [16.6]	1 (25.0)	11.5 (-3.2, 26.2)	16.6 (1.5, 31.6)
Any renal dysfunction	0	0	0	0	0.0	0.0
Any adjudicated MACE*	0	0	0	0	0.0	0.0
Any adjudicated VTE**	0	0	0	0	0.0	0.0

表 1.8.3-14　　プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団の特に注目すべき有害事象の概要（cont.）

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 15) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 17) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 18) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.

** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) And pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：表 2.7.4-45; ISS_Table 2.4　1.1.2.1_J

表 1.8.3-15. 全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）の日本人部分集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 18.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 20.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 23.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 28.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 5.2) Events (E/100 PYs)		
Any infections	26 (142.9) [142.0]	43 (205.7) [215.8]	28 (121.7) [120.8]	62 (220.6) [230.4]	1 (19.2)	73.8 (-11.5, 159.1)	109.6 (36.1, 183.2)
Any serious infections	1 (5.5) [5.0]	6 (28.7) [28.5]	1 (4.3) [3.9]	9 (32.0) [32.7]	0	23.4 (-1.6, 48.4)	28.8 (5.9, 51.6)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0	2 (7.1) [7.7]	0	0.0	7.7 (-3.0, 18.5)
Any herpes zoster	2 (11.0) [10.0]	7 (33.5) [35.1]	2 (8.7) [7.9]	7 (24.9) [26.0]	0	25.0 (-4.6, 54.7)	18.1 (-4.1, 40.4)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any hepatic disorder	4 (22.0) [25.8]	3 (14.4) [15.6]	5 (21.7) [24.9]	4 (14.2) [15.5]	2 (38.5)	-10.1 (-41.5, 21.2)	-9.4 (-36.5, 17.8)

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any anemia	1 (5.5) [5.0]	2 (9.6) [10.4]	1 (4.3) [3.9]	2 (7.1) [7.7]	0	5.4 (-12.1, 22.9)	3.8 (-9.4, 17.0)
Any neutropenia	1 (5.5) [5.0]	1 (4.8) [3.8]	1 (4.3) [3.9]	1 (3.6) [2.8]	0	-1.2 (-13.6, 11.1)	-1.2 (-10.6, 8.3)
Any lymphopenia	1 (5.5) [5.0]	2 (9.6) [9.0]	1 (4.3) [3.9]	4 (14.2) [12.3]	0	4.0 (-12.0, 20.0)	8.3 (-6.1, 22.7)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (11.0) [12.9]	5 (23.9) [23.2]	4 (17.4) [18.4]	5 (17.8) [17.2]	1 (19.2)	10.4 (-17.2, 37.9)	-1.1 (-25.1, 22.8)
Any renal dysfunction	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs)		

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
相互参照：表 2.7.4-47; ISS_Table 2.4　1.2.2.2.1_J

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any possible malignancy	0/18.2	1/20.9 (4.8) [5.2]	0/23.0	1/28.2 (3.5) [3.9]	1/4.8 (20.8)	5.2 (-5.0, 15.4)	3.9 (-3.7, 11.4)
Any malignancy	0/18.2	1/20.9 (4.8) [5.2]	0/23.0	1/28.2 (3.5) [3.9]	1/4.8 (20.8)	5.2 (-5.0, 15.4)	3.9 (-3.7, 11.4)
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/18.2	0/20.9	0/23.0	0/28.1	0/5.2	0.0	0.0
Any malignancy other than NMSC	0/18.2	1/20.9 (4.8) [5.2]	0/23.0	1/28.2 (3.5) [3.9]	1/4.8 (20.8)	5.2 (-5.0, 15.4)	3.9 (-3.7, 11.4)
Any lymphoma	1/16.4 (6.1) [5.6]	0/20.9	2/21.1 (9.5) [8.7]	0/28.1	0/5.2	-5.6 (-16.6, 5.4)	-8.7 (-20.7, 3.3)
Any adjudicated MACE*	0/18.2	0/20.9	0/23.0	1/28.1 (3.6) [3.9]	0/5.2	0.0	3.9 (-3.7, 11.5)
Any adjudicated VTE**	0/18.2	0/20.9	0/23.0	0/28.1	0/5.2	0.0	0.0

[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.

** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) And pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：表 2.7.4-47; ISS_Table 2.4　1.2.2.2.1_J

表 1.8.3-16. 全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 26.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 29.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 35.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 40.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 6.6) Events (E/100 PYs)		
Any infections	34 (127.3) [125.7]	54 (184.3) [191.5]	39 (110.8) [108.9]	81 (202.0) [210.5]	1 (15.2)	65.8 (-1.0, 132.5)	101.6 (44.0, 159.2)
Any serious infections	1 (3.7) [3.5]	8 (27.3) [27.6]	1 (2.8) [2.6]	12 (29.9) [30.9]	0	24.2 (3.7, 44.6)	28.3 (10.0, 46.6)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0	2 (5.0) [5.4]	0	0.0	5.4 (-2.1, 12.9)

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any herpes zoster	3 (11.2) [10.4]	9 (30.7) [31.3]	3 (8.5) [7.8]	10 (24.9) [25.5]	0	20.9 (-2.8, 44.6)	17.7 (-0.5, 35.9)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any hepatic disorder	4 (15.0) [17.0]	5 (17.1) [18.4]	5 (14.2) [15.8]	7 (17.5) [18.9]	2 (30.3)	1.4 (-22.0, 24.8)	3.0 (-16.9, 22.9)
Any adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any anemia	1 (3.7) [3.5]	2 (6.8) [7.4]	1 (2.8) [2.6]	3 (7.5) [8.1]	0	3.9 (-8.4, 16.2)	5.5 (-5.0, 16.0)
Any neutropenia	1 (3.7) [3.5]	1 (3.4) [2.8]	1 (2.8) [2.6]	1 (2.5) [2.0]	0	-0.7 (-9.4, 8.0)	-0.6 (-7.1, 5.8)
Any lymphopenia	1 (3.7) [3.5]	2 (6.8) [6.5]	1 (2.8) [2.6]	4 (10.0) [8.7]	0	3.0 (-8.3, 14.3)	6.0 (-3.9, 16.0)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (7.5) [8.5]	6 (20.5) [20.3]	4 (11.4) [11.8]	6 (15.0) [14.8]	1 (15.2)	11.8 (-8.5, 32.0)	2.9 (-13.9, 19.7)
Any renal dysfunction	0	0	0	0	0	0.0	0.0

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs)		
Any possible malignancy	0/26.7	1/29.3 (3.4) [3.7]	0/35.2	1/40.2 (2.5) [2.7]	1/6.1 (16.4)	3.7 (-3.5, 10.9)	2.7 (-2.6, 8.0)
Any malignancy	0/26.7	1/29.3 (3.4) [3.7]	0/35.2	1/40.2 (2.5) [2.7]	1/6.1 (16.4)	3.7 (-3.5, 10.9)	2.7 (-2.6, 8.0)
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/26.7	0/29.3	0/35.2	0/40.1	0/6.6	0.0	0.0
Any malignancy other than NMSC	0/26.7	1/29.3 (3.4) [3.7]	0/35.2	1/40.2 (2.5) [2.7]	1/6.1 (16.4)	3.7 (-3.5, 10.9)	2.7 (-2.6, 8.0)
Any lymphoma	1/24.2 (4.1) [3.9]	0/29.3	2/31.8 (6.3) [5.8]	0/40.1	0/6.6	-3.9 (-11.4, 3.7)	-5.8 (-13.9, 2.2)
Any adjudicated MACE*	0/26.7	0/29.3	0/35.2	1/40.2 (2.5) [2.7]	0/6.6	0.0	2.7 (-2.6, 8.0)

	---------- Upadacitinib ----------					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 17)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 18)	Any 15 mg QD (N = 23)	Any 30 mg QD (N = 26)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 4)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any adjudicated VTE**	0/26.7	0/29.3	0/35.2	0/40.1	0/6.6	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：表 2.7.4-61; J-ISS update Table 2.4　1.2.2.2.1_J

1.8.3.3 まとめ

活動性乾癬性関節炎患者における本申請のウパダシチニブの申請用量は，15 mg を 1 日 1 回投与とする。

ウパダシチニブの乾癬性関節炎の臨床開発プログラムの有効性データから，活動性乾癬性関節炎に対するウパダシチニブ 15 mg の単独療法及び non-bDMARD との併用療法の良好な有効性が示された。この良好な有効性は，関節の構造的損傷の進行抑制を含め，Outcome Measures in Rheumatology（OMERACT）によって定義された乾癬性関節炎の症状領域のすべてにわたり，更に乾癬性関節炎の治療目標と考えられる包括的な疾患コントロールにまで認められた。

日本人部分集団の症例数は限られているものの，有効性に関して，全体集団との間に大きな違いは認められなかった。

ウパダシチニブ 30 mg は，プラセボ対照期間である投与 24 週時までの評価において，特に厳格な乾癬性関節炎の疾患活動性の指標である ACR50 / 70 反応率，sIGA 改善率，PASI90 / 100 反応率，MDA を達成した被験者の割合で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して有効性が高い傾向を示した。その傾向は，bDMARD-IR と比較して non-bDMARD-IR で大きかった。一方で，投与 56 週時までの長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 30 mg 群で認められたこれらの有効性の増分（15 mg 群との差）は，いずれも維持されず，ウパダシチニブ 15 mg 群の有効性は投与 56 週時までにウパダシチニブ 30 mg 群と同程度となるか，近づいた。よって，ウパダシチニブ 30 mg で得られる更なる有効性のベネフィットは限られると考えられた。

安全性に関しては，本申請資料に提示したデータから，活動性乾癬性関節炎患者の治療において，ウパダシチニブ 15 mg QD の安全性プロファイルは許容可能であり，リスクは管理可能であるというエビデンスを示している。全般的な安全性として，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，長期投与に伴いウパダシチニブ 30 mg 群の方が 15 mg 群より高かった。特定の重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，貧血，好中球減少症，CPK 増加及び薬物性肝障害に関しても，ウパダシチニブ 15 mg 群に比べて 30 mg 群で高く，30 mg 群でリスクの高い傾向が認められた。日本人部分集団においても，全体集団と同様に，ウパダシチニブ 15 mg 群に比べて 30 mg 群でリスクの高い傾向が認められた。

以上のウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）におけるベネフィット・リスクプロファイルより，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 〈効能共通〉 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、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 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。 〈関節リウマチ〉 1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。［5.1 参照］ 〈関節症性乾癬〉 1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。［5.2 参照］	1.3 各対象疾患治療の経験をもつ医師と本剤について十分な知識を有する医師が使用する必要があることから設定した。 1.5 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を考慮し設定した。なお、関節症性乾癬の症状は多様であり、画一的な治療アルゴリズムはないが、本剤の臨床試験成績も踏まえ、本剤は生物製剤と同様に MTX を中心とする csDMARD 等の既存治療で効果不十分な関節症性乾癬患者に対して使用される薬剤と想定できるため、設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （略）	変更なし
5. 効能又は効果に関連する注意 〈関節リウマチ〉 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	5.2 本申請の clinical data package には naïve 患者への投与データは含まれておらず、更に本剤は JAK 阻害剤であり生物学的製剤と同様の臨床的位置

が残る場合に投与すること。［1.4 参照］ 〈関節症性乾癬〉 5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。［1.5、17.1.7 参照］	づけとなると考えられる。そのため、本剤投与前に行うべき適切な前治療薬を記載しておくべきだが、関節リウマチ治療のようにアンカードラッグはなく、画一的な治療アルゴリズムはないが、関節症性乾癬治療に係る注意書きとしては本剤の臨床試験成績も踏まえ、本剤は生物製剤と同様に MTX を中心とする csDMARD 等の既存治療で効果不十分な関節症性乾癬患者に対して使用される薬剤と想定できるため、本剤の治療を行う前に適切な前治療を検討して頂くように設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 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、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。［8.1 参照］ 〈関節症性乾癬〉 7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 12 週以内に得られる。	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、既承認の関節リウマチだけではなく関節症性乾癬も含め効能共通として設定した。 7.2 本剤長期投与時の安全性リスクや、本剤は「既存治療で効果不十分な関節症性乾癬」の効能又は効果を有する経口治療薬となること等も踏まえ、効果不十分例への本剤の漫然とした投与がなされないよう、関節症性乾癬に対して使用されていている生物製剤と同様に、効果が期待できる目安時期や、効果不十分例に対する治療法変更の考慮等について、情報提供及び注意喚起するため設定した。
8. 重要な基本的注意 （略）	変更なし
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 （略）	変更なし
10. 相互作用 （略）	変更なし
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（1.5%）、帯状疱疹（3.8%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症	本剤の CCDS を参考に設定した。副作用の発現頻度は関節リウマチを対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験（M14-663, M15-555, M13-545, M14-465, M13-542, M13-549 の 6 試験）ならびに関節症性乾癬を対象としたプ

（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、15.1.3 参照］

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

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（2.0%）、リンパ球減少（1.3%）、ヘモグロビン減少（0.4%）

好中球数：本剤投与開始後、1000/mm^3 未満になった場合には、1000/mm^3 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/mm^3 未満になった場合には、500/mm^3 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（4.0%）、AST 上昇（3.0%）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

肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。[9.1.4 参照]

11.2 その他の副作用

	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）、気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（口腔ヘルペスを含む）	口腔カンジダ
皮膚及び皮下組織	—	ざ瘡
一般・全身障害及び	—	発熱

ラセボ対照第Ⅲ相試験（M15-572, M15-554）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。

投与部位の状態		
臨床検査値	CK 上昇	高脂血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間 1.36 年（中央値）の安全性データ）及び関節症性乾癬（投与期間 1.32 年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14. 適用上の注意 （略）	変更なし
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 〈関節リウマチ〉 15.1.1 （略） 15.1.2 （略） 〈関節症性乾癬〉 15.1.3 関節症性乾癬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、2 試験）において、重篤な感染症の発現率は 2.3 件/100 人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照］ 15.1.4 関節症性乾癬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、2 試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は 0.7 例/100 人・年であった。［1.1、8.7 参照］ 15.2 非臨床試験に基づく情報 （略）	15.1.3-15.1.4 関節症性乾癬を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチを対象とした臨床試験結果を大きく上回るような特筆すべき安全性の懸念は検出されていないため、関節リウマチと同様、本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。 15.2 変更なし

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

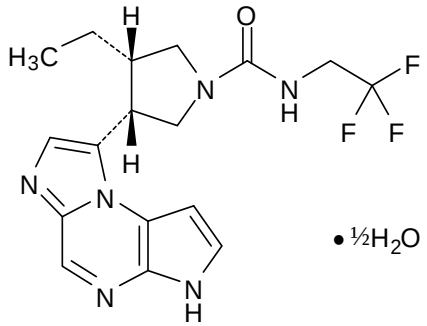
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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:

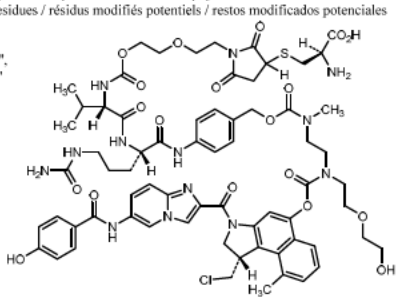
300, 300"

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"



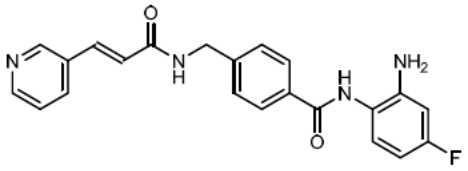
tucidinostatum

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

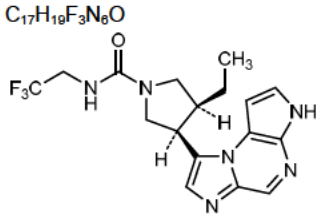
upadacitinib — (3*S*,4*R*)-3-ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide

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



uprifosbuvirum

uprifosbuvir

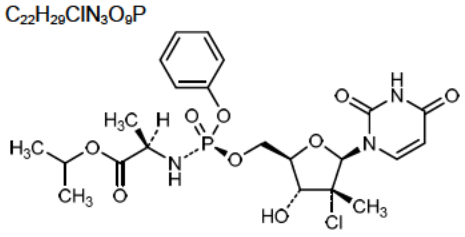
propan-2-yl *N*-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-chloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-3-hydroxy-4-methyloxolan-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-D-alaninate

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



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

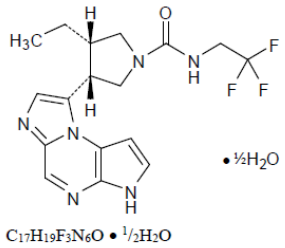
utomilumab

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

（現行）

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	関節リウマチ 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	劇薬指定：原体，製剤
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

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>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</td></tr>
<tr><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>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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%

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

（追加）

化学名・別名	-
構造式	-
効能・効果	既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎（関節症性乾癬） （関節の構造的損傷の防止を含む）
用法・用量	乾癬性関節炎（関節症性乾癬） 通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	-
毒性	-
副作用	乾癬性関節炎（関節症性乾癬） 乾癬性関節炎患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）に おいて本剤を投与した安全性評価対象 1828 例（日本人症例 49 例を含む）中 872 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　872 例/1828 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　144　(7.9%) 上気道感染　138　(7.5%) 帯状疱疹　96　(5.3%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　82　(4.5%) 尿路感染　70　(3.8%) 気管支炎　62　(3.4%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　60　(3.3%) 上咽頭炎　52　(2.8%) 口腔ヘルペス　43　(2.4%) 他
会社名	-

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.2.2-1	3.2.P.2.2 Formulation Comparison	―	―	海外	評価
3.2.P.2.2-2	Dissolution Comparison Study for Japan BE Waiver, ABT-494 15mg ER17 vs ER17Y (AME-20-00073)	―	―	海外	評価
3.2.P.2.2-3	Dissolution Comparison Study for Japan BE Waiver, Coating Comparison of 15 mg ER Tablet (AME-19-00708)	―	―	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.2-1	Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases.	Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB.	海外	J. Med. Chem. 2014, 57,5023-38.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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
5.3.1.2-1	Study M20-017 A Phase 1 Study to Evaluate the Bioavailability After a High-Fat/High-Calorie Meal and Under Fasting Conditions of Upadacitinib Market-Image Formulation Relative to the Wet Granulated Formulation Utilized in Upadacitinib Phase 3 Trials - Protocol Version 1-0 - 21Jun2019 R&D/19/1115	20[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.5.1-1	Study M15-572 (CSR W24) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1 [R&D/19/0849]	2017 年4 月～ 20[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン, オーストラリア, ベラルーシ, ベルギー, ボスニア・ヘルツェゴビナ, ブラジル, ブルガリア, カナダ, チリ, 中国, 香港, コロンビア, クロアチア, チェコ共和国, エストニア, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, アイルランド, イスラエル, イタリア, 日本, 韓国, ラトビア, リトアニア, マレーシア, メキシコ, オランダ, ニュージーランド, ポーランド, ポルトガル, ロシア連邦, セルビア, シンガポール, スロバキア, スロベニア, 南アフリカ, スペイン, スイス, 台湾, トルコ, イギリス, ウクライナ, 米国[プエルトリコを含む]	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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
5.3.5.1-1-2	Study M15-572 (CSR W56) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1 [R&D/20/1009]	2017 年4 月～ 20[redacted] 年[redacted] 月	アルゼンチン, オーストラリア, ベラルーシ, ベルギー, ボスニア・ヘルツェゴビナ, ブラジル, ブルガリア, カナダ, チリ, 中国, 香港, コロンビア, クロアチア, チェコ共和国, エストニア, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, アイルランド, イスラエル, イタリア, 日本, 韓国, ラトビア, リトアニア, マレーシア, メキシコ, オランダ, ニュージーランド, ポーランド, ポルトガル, ロシア連邦, セルビア, シンガポール, スロバキア, スロベニア, 南アフリカ, スペイン, スイス, 台湾, トルコ, イギリス, ウクライナ, 米国[プエルトリコを含む]	国内/海外	評価
5.3.5.1-2	Study M15-554 (CSR W24) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least OneBiologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD) – SELECT – PsA 2 [R&D/19/0848]	2017 年5 月～ 20[redacted] 年[redacted] 月	ベルギー, ブラジル, カナダ, チリ, チェコ共和国, フランス, ギリシャ, ハンガリー, イタリア, 日本, オランダ, ニュージーランド, ポルトガル, スペイン, イギリス, 米国[プエルトリコを含む]	国内/海外	評価
5.3.5.1-2-2	Study M15-554 (CSR W56) A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD) – SELECT – PsA 2 [R&D/20/0898]	2017 年5 月～ 20[redacted]年[redacted] 月	ベルギー, ブラジル, カナダ, チリ, チェコ共和国, フランス, ギリシャ, ハンガリー, イタリア, 日本, オランダ, ニュージーランド, ポルトガル, スペイン, イギリス, 米国[プエルトリコを含む]	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy (ISE)：RD191123	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety (ISS)：RD191133	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-2-2	Integrated Summary of Safety (ISS)：RD200773	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-3	Japan Integrated Summary of Safety (J-ISS) ：RD191133	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-3-2	Japan Integrated Summary of Safety (J-ISS) ：RD200773	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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
5.3.5.3-4	Exposure Response and PopPK Report Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analyses for Upadacitinib in Subjects with Psoriatic Arthritis: Analyses of Phase 3 Studies M15-554 and M15-572 - R&D/19/1199	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-1	M15-572 Japan population subgroup analysis [RD190849]	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-1-2	M15-572 Japan population subgroup analysis [RD201009]	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-2	M15-554 Japan population subgroup analysis [RD190848]	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-2-2	M15-554 Japan population subgroup analysis [RD200898]	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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
5.3.5.4-3	HEOR Report 1 - Upadacitinib for Psoriatic Arthritis Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier: Short-Form Health Survey Version 2 (SF-36v2®)	2020年4月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-4	HEOR Report 2 - Upadacitinib for Psoriatic Arthritis Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue	2020年5月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-5	HEOR Report 3 - Patient Reported Outcomes Evidence for Fatigue as a Clinically Meaningful Symptom of Psoriatic Arthritis and a Unique Endpoint in AbbVie’s Phase 3 Measurement Strategy　Position Paper	2020年5月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-6	HEOR Report 4 - Upadacitinib for Psoriatic Arthritis Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)	2020年5月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) for Upadacitinib	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （調査期間）	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Frequently Asked Questions: Early Pregnancy Loss.	American College of Obstetricians and Gynecologists.Washington, DC	海外	Available from: https://www.acog.org/patient-resources/faqs/pregnancy/early-pregnancy-loss. [cited 2019 May 06].
-	EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update.	Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17-28.
-	Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis.	Alenius GM, Stegmayr BG, Dahlqvist SR.	海外	Scand J Rheumatol. 2001;30:271-4.
-	Evaluating the Role of Multidrug Resistance Protein 3 (MDR3) Inhibition in Predicting Drug-Induced Liver Injury Using 125 Pharmaceuticals.	Aleo MD, Shah F, He K, et al.	海外	Chem Res Toxicol. 2017;30:1219-29

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Improved Survival in Psoriatic Arthritis With Calendar Time.	Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2007;56(8):2708-14.
-	Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies.	Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251-65.
-	Enbrel® (etanercept) [package insert]. Thousand Oaks, California; Amgen, 2015.	-	海外	-
-	乾癬性関節炎診療ガイドライン2019.	朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 大槻マミ太郎ほか.	国内	日皮会誌;129(13): 2694-701.
-	Humira® (adalimumab) injection [package insert]. North Chicago, Illinois; AbbVie Inc. 2020.	-	海外	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners.	Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al.	海外	J Transl Med. 2012; 10:129.
-	Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update.	Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, et al.	海外	Clin Transl Med. 2016; 5:23.
-	A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation.	Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2019;81(1):102-10.
-	Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study.	Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al.	海外	Arthritis Res Ther. 2017;19:102.
-	Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes.	Bérard A, Zhao J-P, Shui I, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2018; 77: 500-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Quantitative Contribution of Six Major Transporters to the Hepatic Uptake of Drugs: "SLC-Phenotyping" Using Primary Human Hepatocytes.	Bi YA, Costales C, Mathialagan S, et al.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2019;370:72-83.
-	Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden.	Bröms G, Haerskjold A, Granath F, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2018;98:728-34.
-	Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy.	Browning DJ.	海外	Springer Science. 2014;35-63.
-	The Health Assessment Questionnaire (HAQ).	Bruce B, Fries JF.	海外	Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S14-8.
-	Clinical features of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al editors.	Bruce IN, Ho PYP.	海外	Rheumatology, 6th Edition. Publisher: Elsevier; 2015. p. 989-97.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Mortality in Psoriatic Arthritis - A Single-center Study from the UK.	Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al.	海外	J Rheumatol. 2010;37(10):2141-4.
-	Uveitis in spondyloarthritis: an overview.	Cantini F, Nannini C, Cassarà E, et al.	海外	J Rheumatol Suppl. 2015;93:27-9.
-	Teriflunomide is an indirect human constitutive androstane receptor (CAR) activator interacting with epidermal growth factor (EGF) signaling.	Carazo A, Dusek J, Holas O, et.al.	海外	Front Pharmacol. 2018;9:993.
-	Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis.	Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C.	海外	Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(Suppl 1):S27–36.
-	Pregnancy Outcome in Women Exposed to Leflunomide Before or During Pregnancy.	Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2012;64(7):2085-94.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy.	Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2010;62(5):1494-503.
-	Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs.	Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2016;75:1293-301.
-	Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same?	Ciocon DH, Kimball AB.	海外	Br J Dermatol 2007;157(5):850-60
-	Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis.	Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71.
-	Medical Abortion.	Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al.	海外	J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366-89.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Reporting Adverse Drug Reactions in Product Labels.	Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al.	海外	Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4):455-63.
-	Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study.	de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2018;70(10):1563-7.
-	Psoriatic arthritis.	Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J.	海外	Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(1):147-56.
-	The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel – a population based study.	Eder L, Cohen AD, Feldhamer I.	海外	Arthritis Res Ther. 2018;20(1):3.
-	Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink.	Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:955-63.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study.	Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1591-7.
-	In vitro risk assessment of AZD9056 perpetrating a transporter-mediated drug drug interaction with methotrexate.	Elsby R, Fox L, Stresser D, et al.	海外	Eur J Pharm Sci. 2011;43:41-9.
-	Solitary Inhibition of the Breast Cancer Resistance Protein Efflux Transporter Results in a Clinically Significant Drug-Drug Interaction with Rosuvastatin by Causing up to a 2-Fold Increase in Statin Exposure.	Elsby R, Martin P, Surry D, et al.	海外	Drug Metab Dispos. 2016;44:398-408.
-	Xeljanz (tofacitinib) Article-20 procedure - Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots	EMA	海外	EMA/584781/2019.
-	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Twelve-Week, Dose-Ranging Study of Decernotinib, an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, as Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis.	Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):334-43.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Drug-drug interactions of anti-infective drugs: utility of fluorescence cyp inhibition assays in drug discovery.	Friden M, Vanaja K, Nandi VN.	海外	Drug metabolism and drug interactions. 2006;21:163-85.
-	The role of IL-22 in the pathogenesis of skin diseases.	Fujita H.	国内	Jpn J Clin Immunol. 2012;35(3):168-75.
-	Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis.	Gabriel SE.	海外	Am J Med. 2008;121 (10 Suppl 1):S9-14.
-	Janus kinases in immune cell signaling.	Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ.	海外	Enbrel® (etanercept) [package insert]. Thousand Oaks, California; Amgen, 2015.B43:B44
-	Coproporphyrin-I: A Fluorescent, Endogenous Optimal Probe Substrate for ABCC2 (MRP2) Suitable for Vesicle-Based MRP2 Inhibition Assay.	Gilibili RR, Chatterjee S, Bagul P, et al.	海外	Drug Metab Dispos. 2017;45:604-11.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients.	Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al.	海外	Q J Med. 1987;62(238):127-41.
-	Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program.	Gladman DD, Chandran V.	海外	Rheumatology (Oxford).2011;50(1):25-31.
-	A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative.	Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1012-19.
-	European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update.	Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2016;75(3):499-510.
-	A Comparison of Malignancy Incidence among Psoriatic and Rheumatoid Arthritis Patients in a Large US Cohort.	Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2014;66(6):1472-81.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Fatigue in psoriatic arthritis – a cross-sectional study of 246 patients from 13 countries.	Gudu T, Etcheto A, de Wit M, et al.	海外	Joint Bone Spine. 2016;83(4):439-43.
-	Disposition, metabolism and mass balance of [(14)C]apremilast following oral administration.	Hoffmann M, Kumar G, Schafer P, et al.	海外	Xenobiotica. 2011;41:1063-75.
-	Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review.	Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(Suppl 3):12-29.
-	Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society.	Hukuda S, Minami M, Saito T, et al.	海外	J Rheumatol. 2001;28(3):554 9.
-	Comorbidities in psoriatic arthritis.	Husni ME.	海外	Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):677-98.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study.	Jafri K, Bartels CM, Shin D, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2017;69(1):51-7.
-	Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review.	Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2013;72:211-6.
-	Stelara® (ustekinumab injection) [package insert]. Horsham, Pennsylvania; Janssen Biotech, Inc, 2014.	-	海外	-
-	Remicade® (infliximab) [package insert]. Horsham, Pennsylvania; Janssen Biotech, Inc, 2015.	-	海外	-
-	Simponi® (golimumab) injection [package insert]. Horsham, Pennsylvania; Janssen Biotech, Inc. 2016.	-	海外	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	First trimester medication abortion practice in the United States and Canda.	Jones HE, O'Connell White K, Norman WV, et al.	海外	PLoS One 2017;12(10):e0186487.
-	Disease activity and increased risk of cardiovascular death among patients with psoriatic arthritis.	Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, Alenius GM.	海外	J Rheumatol. 2016;43(12):2155-61.
-	Impact of FDA-Approved Drugs on the Prostaglandin Transporter OATP2A1/SLCO2A1.	Kamo S, Nakanishi T, Aotani R, et al.	海外	J Pharm Sci. 2017;106:2483-90.
-	Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines.	Kavanaugh AF, Ritchlin CT; GRAPPA Treatment Guideline Committee.	海外	J Rheumatol. 2006;33(7):1417-21.
-	Neurological and ophthalmological manifestations of varicella zoster virus.	Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR.	海外	J Neuroophthalmol. 2019;39(2):220-31.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Risk factors for development of cholestatic drug-induced liver injury: inhibition of hepatic basolateral bile Acid transporters multidrug resistance-associated proteins 3 and 4.	Köck K, Ferslew BC, Netterberg I, et al.	海外	Drug Metab Dispos. 2014;42:665-74.
-	Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life.	Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al.	海外	Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1593-601.
-	Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial.	Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al.	海外	Arthritis Res Ther. 2015;17:95.
-	Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database.	Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al.	海外	BMJ Open. 2015;5:e006450.
-	Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis.	Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2011;63(5):721-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis.	Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2018; 70(12):1756-63.
-	Effect of CP-690,550, an Orally Active Janus Kinase Inhibitor, on Renal Function in Healthy Adult Volunteers.	Lawendy N, Krishnaswami S, Wang R, et al.	海外	J Clin Pharmacol. 2009;49:423-9.
-	The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective.	Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E.	海外	PT. 2010;35(12):680-9.
-	Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis.	Li X, Andersen KM, Chang HY, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2020;79:285-91.
-	Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.	Liew JW, Ramiro S, Gensler LS.	海外	Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32:369-89.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.	Liu Y, Zhou S, Nissel J, et al.	海外	Clin Pharmacol Drug Dev. 2014;3:456-65.
-	Primed for inflammation: enthesis-resident T cells.	Lories RJ, McInnes IB.	海外	Nat Med 2012;18(7):1018-9.
-	Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study.	Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al	海外	BMJ. 2019;364:l869.
-	High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. Arthritis. 2013;2013:762921.	Magrey MN, Antonelli M, James N, et al.	海外	Arthritis. 2013;2013:762921.
-	Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis.	Masuko K.	海外	Front Nutr. 2014;1:20.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis.	Mease PJ.	海外	Curr Opin Rheumatol. 2015;27(2):127-33.
-	A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis.	Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al.	海外	PLoS One. 2015;10(4):e0123582.
-	Life Expectancy, Standardized Mortality Ratios, and Causes of Death in Six Rheumatic Diseases in Hong Kong, China.	Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2011;63(5):1182-9.
-	The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration.	Murray PJ.	海外	J Immunol. 2007;178(5):2623-9.
-	Characterization of CYP2C induction in cryopreserved human hepatocytes and its application in the prediction of the clinical consequences of the induction.	Nagai M, Hosaka T, Satsukawa M, et al.	海外	J Pharm Sci. 2018;107:2479-88.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review.	Nash P.	海外	J Rheumatol. 2006;33(7):1431-4.
-	Psoriasis.	Nestle FO, Kaplan DH, Barker J.	海外	N Engl J Med. 2009;361: 496-509.
-	How many people are affected by or at risk for pregnancy loss or miscarriage?	National Institutes of Health.	海外	Available from: https://web.archive.org/web/20150402093633/http:/www nichd nih.gov/health/topics/pregnancyloss/conditioninfo/Pages/risk.aspx. [reviewed 2013 Jul 15].
-	Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study.	Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al.	海外	J Intern Med. 2010;268:329-37.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway.	Nossent JC, Gran JT.	海外	Scand J Rheumatol. 2009;38:251-5.
-	Cosentyx (secukinumab injection) [package insert]. East Hanover, New Jersey; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2016.	-	海外	-
-	Maternal age and fetal loss: population based register linkage study.	Nybo-Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al.	海外	BMJ. 2000;320:1708-12.
-	The anti-inflammatory drug leflunomide is an agonist of the aryl hydrocarbon receptor.	O'Donnell EF, Saili KS, Koch DC, et al.	海外	PLoS One. 2010;5:e13128.
-	Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study.	Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2015;74:326-32.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis.	Ogdie A, Maliha S, Shin D, et al.	海外	Rheumatology. 2017;56:907-11.
-	Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study.	Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, et al.	海外	Eur Heart J. 2018;39:3608-14.
-	Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan.	Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al.	海外	J Rheumatol. 2015;42(8):1439-42.
-	Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes.	Okada Y, Han B, Tsoi LC, et al.	海外	Am J Hum Genet. 2014; 95(2):162-72.
-	Updating the psoriatic arthritic (PsA) core domain set: a report from the PsA workshop at OMERACT 2016.	Orbai A-M, de Wit M, Mease PJ, et al.	海外	J Rheumatol. 2017;44 (10):1522-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer.	O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM.	海外	N Engl J Med. 2013;368(2):161-70.
-	The Effect of Pregnancy on Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and Juvenile Rheumatoid Arthritis.	Ostensen M.	海外	Am J Reprod Immunol. 1992;28:235-7.
-	Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis.	Paccou J, Wendling D.	海外	Joint Bone Spine. 2015;82(2):80-5.
-	Leflunomide, a Reversible Monoamine Oxidase Inhibitor.	Petzer JP, Petzer A.	海外	Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2016;16:112-9.
-	Xeljanz (tofacitinib) tablets [package insert]. New York, NY; Pfizer Inc., 2019.	-	海外	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis.	Pittam B, Gupta S, Harrison NL, et al.	海外	Rheumatology (Oxford). 2020 Mar 11. pii: keaa062. doi: 10.1093/rheumatology/keaa062. [Epub ahead of print].
-	Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum.	Polachek A, Li S, Polachek IS, et al.	海外	Semin Arthritis Rheu. 2017;46:740-5.
-	Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies.	Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2017;69(1):67-74.
-	Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls.	Polachek A, Polachek Shlomi I, Spitzer K, et al.	海外	Clin Rheumatol. 2019;38:895-902.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Pregnancy loss (miscarriage): Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate.	Prager S, Micks E, Dalton VK, et al.	海外	Available from: https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-risk-factors-etiology-clinical-manifestations-and-diagnostic-evaluation. [updated 2019 Nov 11].
-	Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis.	Radner H, Lesperance T, Accortt NA, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2017;69(10):1510-8.
-	The JAK/STAT signaling pathway.	Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA.	海外	J Cell Sci. 2004;117 (Pt 8):1281-3.
-	Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis in Washington State.	Reed SD, Vollan TA, Svec MA.	海外	Matern Child Health J. 2006;10(4):361-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Maternal and infant pregnancy outcomes in women with psoriatic arthritis: a Swedish nationwide cohort study.	Remaeus K, Stephansson O, Johansson K, et al.	海外	BJOG. 2019;126:1213-22.
-	Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-α treatment.	Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, et al.	海外	Dermatol Ther. 2011;24(4):446-51.
-	Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics.	Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al.	海外	BMC Rheumatology. 2019;3:52.
-	Environment, inflammation, and cancer.	Sansone P, Bromberg J.	海外	Curr Opin Genet Dev. 2011;21(1):80-5.
-	Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus.	Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, et al.	海外	Reprod Toxicol. 2015;58:213-21.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis.	Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, et al.	海外	Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):28-34.
-	Infection as a comorbidity of COPD.	Sethi S.	海外	Eur Respir J. 2010;35:1209–15.
-	Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis.	Shah K, Paris M, Mellars L, et al.	海外	RMD Open. 2017;3:e000588.
-	IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells.	Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al.	海外	Nat Med. 2012;18(7):1069-76.
-	2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis.	Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):5-32.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.	Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, et al.	海外	Br J Dermatol. 2019;180:1007.
-	Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Woman With Juvenile Idiopathic Arthritis.	Smith CJF, Förger F, Bandoli G, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2019;71:1019-27.
-	Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 2 Years Median Time in Treatment	Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al.	海外	J Rheumatol. 2019;46(1):7-18.
-	Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis.	Solmaz D, Eder L, Aydin SZ.	海外	Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32(2):295-311.
-	Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol.	Somer M, Kallio J, Pesonen U, et al.	海外	Br J Clin Pharmacol. 2000;49:549-54.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta-regression analysis.	Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, et al.	海外	Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(9):1320-31.
-	Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs.	Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76:504-10.
-	Impact of autoimmune rheumatic disease on birth outcomes: a population-based study.	Strouse J, Donovan BM, Fatima M, et al.	海外	RMD Open 2019;5:e000878.
-	Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008.	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, et al.	国内	J Dermatol. 2011;38(12):1125-9.
-	Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study.	Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	A Multicenter Nominal Group Study to Rank Outcomes Important to Patients, and Their Representation in Existing Composite Outcome Measures for Psoriatic Arthritis.	Tillett W, Dures E, Hewlett S, et al.	海外	J Rheumatol. 2017;44(10):1445-52.
-	Cimzia® (certolizumab pegol) injection [package insert]. Smyrna, Georgia; UCB, Inc. 2016.	-	海外	-
-	Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis.	Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, et al.	海外	JAMA Dermatol. 2020;156(4):421-9.
-	Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register.	Verstappen SMM, King Y, Watson KD, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2011;70:823-6.
-	Pregnancy and Delivery in Women With Chronic Inflammatory Arthritides With a Specific Focus on First Birth.	Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM. et al.	海外	Arthritis Rheum. 2011;63(6):1534-42.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Reproductive trends in females with inflammatory joint disease.	Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, et al.	海外	BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16:123
-	Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy: A Prospective Multicenter Cohort Study.	Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2014;66(5):1101-10.
-	Leflunomide – A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database.	Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabate T, et al.	海外	Reprod Toxicol. 2017;71: 101-7.
-	Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study.	Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al.	海外	J Rheumatol. 2009;36(2):361 7.
-	Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy.	Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Longterm Extension Studies.	Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al.	海外	J Rheumatol. 2014;41(5):837-52.
-	Mortality Studies in Psoriatic Arthritis: Results from a Single Outpatient Clinic. I. Causes and Risk of Death.	Wong K, Gladman DD, Husted J, et al.	海外	Arthritis Rheum. 1997;40(10):1868-72.
-	Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments.	Xie F, Yun H, Bernatsky S, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2612-7.
-	Chloroquine and hydroxychloroquine are novel inhibitors of human organic anion transporting polypeptide 1A2.	Xu C, Zhu L, Chan T, et al.	海外	J Pharm Sci. 2016;105:884-90
-	Psoriatic arthritis: from a dermatological perspective.	Yamamoto T.	海外	Eur J Dermatol. 2011;21(5):660-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan.	Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al.	国内	J Dermatol. 2016; 43(10): 1193-6.
-	Benefit and risk of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on herpes zoster.	Yamaoka K.	海外	Drug Saf. 2016;39(9):823-40.
-	A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction.	Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al.	海外	Mayo Clin Proc. 2007;82(11):1341-9.
-	Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms.	Yim KM, Armstrong AW.	海外	Rheumatol Int. 2017;37:97-105.
-	Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity.	Yu AP, Tang J, Xie J, et al.	海外	Curr Med Res Opin. 2009;25(10):2429-38.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination.	Yun H, Yang S, Chen L, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2016;68(9):2328-37.
-	Impact on Creatinine Renal Clearance by the Interplay of Multiple Renal Transporters: A Case Study with INCB039110.	Zhang Y, Warren MS, Zhan X, et al.	海外	Drug Metab Dispos. 2015;43:485-9.
-	Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatric Arthritis.	Zhu TY, Li EK, Tam L-S.	海外	2012;714321.