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。

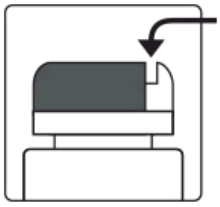
本剤を飲み忘れた場合

- 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。

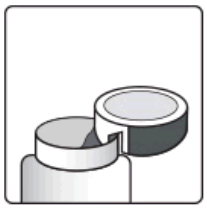
瓶の開け方



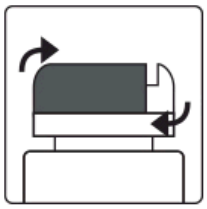
ホイル切断具-瓶のキャップ上



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.

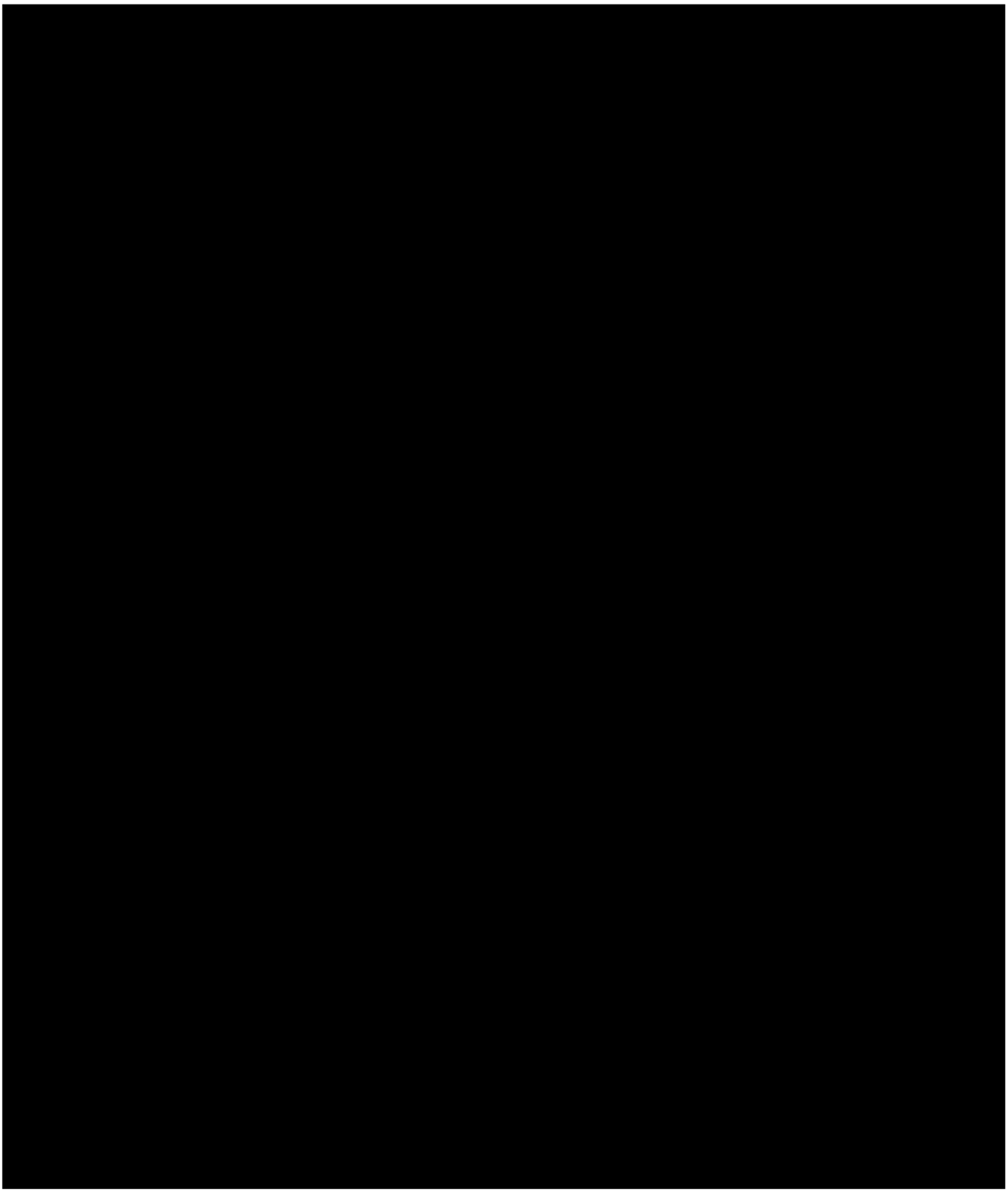
下記又は外箱に記載の QR コードをスマートフォンでスキャンすると，本剤の詳細情報及び最新情報が入手できます。また，同じ情報が次の URL からも入手できます：www.rinvoq.eu

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)



(191-246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。

販売名	リンヴォック錠 30mg リンヴォック錠 15mg リンヴォック錠 7.5mg	デュピクセント皮下注 300mg シリンジ
一般名	ウパダシチニブ水和物	デュピルマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 〇関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 〇アトピー性皮膚炎	〇既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 〇気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） 〇鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）
添付文書改訂日	-	2020 年 8 月改訂（第 2 版）

2020年８月改訂（第２版）
＊2020年３月改訂（第１版、効能変更）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃にて保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	23000AMX00015
販売開始	2018年４月

D0396608

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体 デュピルマブ（遺伝子組換え）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

デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ

DUPIXENT® S.C. Injection

DUPIXENT
SANOFI REGENERON

＊1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		１シリンジ（２mL）中の分量
有効成分	デュピルマブ（遺伝子組換え）[注]	300mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg
	氷酢酸	0.3mg
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート80	4 mg

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）
pH	5.6～6.2
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）

＊4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）
○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.1、17.1.2 参照]

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈気管支喘息〉

5.4 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.5 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する２型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の２型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3 参照]

5.6 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

＊5.7 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

＊6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として１回300mgを２週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、１回300mgを４週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

＊8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11.1.1 参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により２型免疫応答を抑制する。２型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関

与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.7 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。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、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、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、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

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 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 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、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。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

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 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5％以上	5％未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に45分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

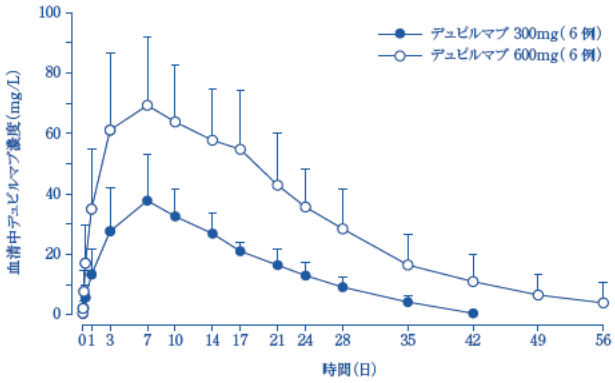
デュピルマブ300mg隔週投与の52週間投与後のアトピー性皮膚炎患者、気管支喘息患者又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の約5％が抗薬物抗体（ADA）陽性反応を示し、約2％が持続するADA陽性反応を示し、約2％が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約4％がADA陽性反応を示し、約2％が持続するADA陽性反応を示し、約1％が中和抗体陽性であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度0.6%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

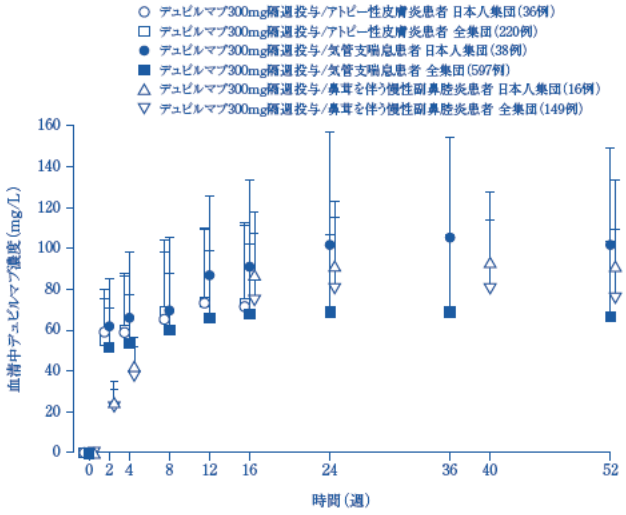
本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (mg/L)	t_{max} 注1) (day)	AUC_{last} (mg・day/L)	$t_{1/2z}$ 注2) (day)
300 (6例)	38.3±15.3	7.01 (6.99-10.00)	700±234	5.13±1.42
600 (6例)	70.1±24.1	7.00 (3.00-7.02)	1780±699	8.77±5.18

(平均値±標準偏差)
注1) 中央値(最小値-最大値)
注2) 血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

＊16.1.2 反復投与

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤(初回600mg、以降300mg隔週投与)を16週間反復皮下投与したとき、並びに気管支喘息患者では本剤(初回600mg、以降300mg隔週投与)を、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では本剤(300mg隔週投与)を52週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった[2,5,6]。



16週間又は52週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。
母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

＊16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症[注1)]のアトピー性皮膚炎(AD)患者740例(日本人患者117例を含む)を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回(Q2W)又は毎週1回(QW)、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った[注2)]。ベースラインの医師による全般評価(IGA)スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index(EASI)スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注3)]及びEASI-75達成率[注4)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な(P<0.0001)改善効果を示した[3)]。

注1) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上
注2) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
注3) IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)かつベースラインから2点以上減少(改善)を達成した患者の割合
注4) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値[注5),注6)]
16週	IGA≦1達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001
	EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 [28.5, 49.7]
52週	IGA≦1達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 [12.8, 32.3]
	EASI-75達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 [30.1, 50.7]
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 [24.2, 45.1]
日本人部分集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16週	IGA≦1達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 [-13.2, 41.7]
	EASI-75達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 [12.5, 65.0]
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 [-7.82, 48.5]
52週	IGA≦1達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 [-7.78, 46.5]
	EASI-75達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 [-2.15, 52.3]
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 [-12.5, 44.0]

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%(例数)
中止例又は救済治療例はNon-responderとした
注5) 地域及びベースライン時の重症度(IGAスコア3又は4)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定(主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)
注6) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整
注7) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合(スコアの最大は10)

本剤Q2W投与群での副作用は33.6%(37/110例)に、プラセボ

群の副作用は28.6%（90/315例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%であった。［5.1 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等[注8]からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症[注9]のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した[注10]。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注11]及びEASI-75達成率[注12]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[4]。

注8）ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注9）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注10）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注11）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注12）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注13),注14)]
IGA≦1達成率	37.9（85/224）	10.3（23/224）	27.7［20.2, 35.2］<0.0001
EASI-75達成率	51.3（115/224）	14.7（33/224）	36.6［28.6, 44.6］<0.0001
そう痒NRS≧4点改善達成率[注15)]	40.8（87/213）	12.3（26/212）	28.6［20.7, 36.5］
日本人部分集団	**Q2W群**	**プラセボ群**	**プラセボ群との差［95%信頼区間］**
IGA≦1達成率	19.4（7/36）	2.9（1/35）	16.6［−6.36, 38.8］
EASI-75達成率	25.0（9/36）	0.0（0/35）	25.0［2.16, 46.5］
そう痒NRS≧4点改善達成率[注15)]	25.0（8/32）	0.0（0/34）	25.0［1.35, 47.6］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした

注13）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注14）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注15）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W投与群での副作用は28.8%（66/229例）に、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%であった。［5.1 参照］

〈気管支喘息〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例[注16]（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg[注17]又は300mg[注17]、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率[注18]及び12週時点のFEV_1の変化量[注19]で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した[5]。

注16）ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した

注17）投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注18）52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注19）投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV_1のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

全体集団	300mg群（633例）	プラセボ群（321例）
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数(回)	343	342
年間増悪発生率（回/人・年）	0.560	1.092
年間増悪発生率[注20)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.524［0.450, 0.611］	0.970［0.810, 1.160］
プラセボ群との比[注20)]［95%信頼区間］p値[注20)]	0.540［0.430, 0.680］<0.0001	
日本人部分集団	**300mg群（41例）**	**プラセボ群（17例）**
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数(回)	17	21
年間増悪発生率（回/人・年）	0.423	1.238
年間増悪発生率[注20)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.309［0.139, 0.687］	1.232［0.502, 3.025］
プラセボ群との比[注20)]［95%信頼区間］	0.251［0.072, 0.874］	

注20）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与12週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差[注21)]［95%信頼区間］p値[注21)]	0.13［0.08, 0.18］<0.0001	
日本人部分集団	**300mg群**	**プラセボ群**
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与12週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差[注21)]［95%信頼区間］	0.17［−0.04, 0.37］	

平均値±標準偏差（例数）

注21）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との比[注22)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.805（181）	0.779（83）	1.149［0.747, 1.767］
	150/μL以上 300/μL未満	0.475（175）	0.845（95）	0.557［0.350, 0.888］
	300/μL以上 500/μL未満	0.496（136）	1.393（68）	0.366［0.225, 0.596］
	500/μL以上	0.413（141）	1.486（74）	0.287［0.184, 0.449］
FeNO	25ppb未満	0.639（317）	0.863（144）	0.792［0.572, 1.098］
	25ppb以上 50ppb未満	0.489（186）	1.183（97）	0.442［0.282, 0.693］
	50ppb以上	0.485（124）	1.444（75）	0.305［0.188, 0.494］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681（149）	0.792（83）	0.817［0.511, 1.307］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535（156）	1.344（74）	0.420［0.275, 0.641］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616（164）	1.008（84）	0.685［0.424, 1.106］
	449IU/mL以上	0.402（157）	1.291（77）	0.375［0.232, 0.606］

回/人・年（例数）

注22）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差[注23)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37（176）	0.11±0.41（83）	0.09［−0.01, 0.18］
	150/μL以上 300/μL未満	0.22±0.45（168）	0.22±0.36（90）	−0.00［−0.10, 0.10］
	300/μL以上 500/μL未満	0.36±0.39（131）	0.17±0.39（66）	0.18［0.07, 0.30］
	500/μL以上	0.50±0.45（135）	0.22±0.41（73）	0.30［0.19, 0.42］
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37（309）	0.17±0.36（141）	0.03［−0.04, 0.10］
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40（182）	0.18±0.37（94）	0.12［0.03, 0.21］
	50ppb以上	0.59±0.51（113）	0.20±0.48（73）	0.39［0.26, 0.52］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36（143）	0.19±0.39（78）	0.05［−0.04, 0.14］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38（151）	0.23±0.40（73）	0.05［−0.05, 0.15］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47（156）	0.08±0.31（83）	0.26［0.15, 0.36］
	449IU/mL以上	0.39±0.49（154）	0.24±0.46（76）	0.13［0.01, 0.25］

平均値±標準偏差（例数）

注23）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV_1値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg投与群での副作用は22.6%（143/632例）に、プラセボ群では14.0%（45/321例）に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。［5. 5 参照］

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

＊17. 1. 4 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注24)]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間２週に１回（Q2W）（Q2W群）又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで４週に１回（Q4W）投与（Q2W-Q4W群）、若しくはプラセボを52週間投与した。３つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群（Q2W群及びQ2W-Q4W群）はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）[6)]。

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（ITT集団）

評価項目			本剤併合群[注29)]（295例）	プラセボ群（153例）
投与後24週時点	鼻茸スコア[注25)]	投与前[注26)]	6.18	5.96
		変化量[注27)]	−1.71	0.10
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−1.80［−2.10, −1.51］	
	鼻閉重症度[注25)]	投与前[注26)]	2.46	2.38
		変化量[注27)]	−1.25	−0.38
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−0.87［−1.03, −0.71］	
	LMKスコア[注25)]	投与前[注26)]	18.12	17.65
		変化量[注27)]	−5.21	−0.09
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−5.13［−5.80, −4.46］	
	UPSIT[注25)]	投与前[注26)]	13.53	13.78
		変化量[注27)]	9.71	−0.81
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	10.52［8.98, 12.07］	

評価項目			本剤Q2W群（150例）	本剤Q2W-Q4W群（145例）	プラセボ群（153例）
投与後52週時点	鼻茸スコア[注25)]	投与前[注26)]	6.07	6.29	5.96
		変化量[注27)]	−2.24	−2.06	0.15
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−2.40［−2.77, −2.02］	−2.21［−2.59, −1.83］	
	鼻閉重症度[注25)]	投与前[注26)]	2.48	2.44	2.38
		変化量[注27)]	−1.35	−1.48	−0.37
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−0.98［−1.17, −0.79］	−1.10［−1.29, −0.91］	
	LMKスコア[注25)]	投与前[注26)]	18.42	17.81	17.65
		変化量[注27)]	−6.83	−5.60	0.11
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−6.94［−7.87, −6.01］	−5.71［−6.64, −4.77］	
	UPSIT[注25)]	投与前[注26)]	13.46	13.60	13.78
		変化量[注27)]	9.53	9.99	−0.77
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	10.30［8.50, 12.10］	10.76［8.95, 12.57］	

注24）両側鼻茸スコアが５以上（各鼻孔スコアは２以上）、鼻閉重症度スコアが２以上で週平均が１を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状を有する患者

注25）鼻茸スコア（０－８点）; 鼻閉重症度（０－３点）; LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（０-24点）; UPSIT（University of Pennsylvania smell identification test）（０-40点）
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。

注26）平均値

注27）調整平均

注28）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。
注29）Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W投与群での副作用は24.2%（36/149例）、Q2W-Q4W群では27.7%（41/148例）、プラセボ群では22.0%（33/150例）に認められ、本剤Q2W投与群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

＊18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである[7)]。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した[7)]。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）
Dupilumab（Genetical Recombination）
本　　質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219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152,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

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 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

22. 包装

2 mL×1本

＊23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）
4）Simpson, E.L., et al.：N. Engl. J. Med. 2016；375(24), 2335-2348
5）社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）
6）Bachert, C., et al.：Lancet 2019；394(10209), 1638-1650
7）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 提携先

リジェネロン社

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

**●●年●月改訂（第●版、効能又は効果、用法及び用量変更）
*2021年5月改訂（第3版、効能又は効果、用法及び用量変更）

（案）

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30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg
RINVOQ® Tablets

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠30mg	—
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
販売開始	
錠30mg	—
錠15mg	2020年4月
錠7.5mg	2020年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

®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、15.1.1-15.1.6参照]

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、15.1.5参照]

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、15.1.5参照]

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30mg	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 30.7mg（ウパダシチニブとして30mg）	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、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

販売名	リンヴォック錠7.5mg
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）
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

**3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠30mg			リンヴォック錠15mg		
剤形・性状	赤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		
	上面	下面	側面	上面	下面	側面
外形・大きさ						
	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	30			15		

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

**,*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

○アトピー性皮膚炎[注)]

注）最適使用推進ガイドライン対象

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]

〈アトピー性皮膚炎〉

**5.3 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。

**5.4 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

**5.5 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

**,*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。

〈アトピー性皮膚炎〉

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

通常、12 歳以上かつ体重 30kg 以上の小児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。

〈アトピー性皮膚炎〉

**7.3 強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与すること。[10.2、16.7.1 参照]

**7.4 高度の腎機能障害患者には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与すること。[9.2、16.6.1 参照]

**7.5 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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、15.1.6 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]

〈アトピー性皮膚炎〉

8.10 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.11 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

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。[7.4、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、30mg（母体経口投与量は 4mg/kg/日及び 25mg/kg/日）のそれぞれ 1.2 倍、0.7 倍及び 11 倍、6.6 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

〈関節リウマチ、関節症性乾癬〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

****9.7.2** 体重 30kg 以上 40kg 未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12 歳未満、又は体重 40kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.9-17.1.10 参照]

****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。また、アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では、65 歳以上の患者において、15mg1 日 1 回投与と比較して、30mg1 日 1 回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[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 [7.3、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（1.3%）、帯状疱疹（4.1%）、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、15.1.5 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**（1.8%）、**リンパ球減少**（1.0%）、**ヘモグロビン減少**（0.5%）

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

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

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

[2.5-2.7、8.3 参照]

****,*11.1.4 肝機能障害**

ALT 上昇（3.1%）、AST 上昇（2.3%）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%未満）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

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
**消化器	－	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	－
*呼吸器	－	咳嗽	－
**,*感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性咽頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	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（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ
**,*皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡	蕁麻疹
**神経系障害	－	頭痛	－
**一般・全身障害及び投与部位の状態	－	－	発熱、疲労
**臨床検査値	－	CK上昇、体重増加	高脂血症

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）、関節症性乾癬（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）及びアトピー性皮膚炎（投与期間1.19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]

〈アトピー性皮膚炎〉

**15.1.5 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で2.4件/100人・年、30mg群で3.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

**15.1.6 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3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15mg群で0.2例/100人・年、30mg群で0.3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]。

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アトピー性皮膚炎患者に本剤を1日1回15mg又は30mg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、15mg投与時でC_{max} 34.8［24.9, 43.4］ng/mL、AUC_{τ} 370［231, 535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 72.6［57.6, 85.2］ng/mL、AUC_{τ} 643［422, 1130］ng・h/mLであった[5]。

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[6]（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[7]（*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[8)、9)]（*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[9)、10)]（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[11]（外国人データ）。［7.4、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[12]（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）。［7.3、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[13)]（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[13)]（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[14)]	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[13)]（OATP1B阻害）	600mg 単回	12mg 単回[a]	12	1.14［1.02-1.28］	1.07［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[15)、16)]。

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[17)]（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[18)]（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[18)]（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[19)]（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[19)]（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[14)]	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[17)]（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[20)]（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[17)]（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[17)]（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］

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
S ワルファリン[17] (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[21]。

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[22]。

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[23]。

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[24]。

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[25]。

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)
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[26]。

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[27]。［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[28]。

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）

〈アトピー性皮膚炎〉

****17.1.9 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：Measure Up 1（M16-045 試験）**

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎(AD)に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症[注 1)]で 12 歳以上の AD 患者[注 2)]を対象としたプラセボ対象二重盲検比較試験を実施した。本剤 15mg、30mg、又はプラセボを 1 日 1 回投与した。投与 16 週時における主要評価項目の EASI 75 [注 3)]及び vIGA-AD 0/1 [注 4)]を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤 15mg 群並びに 30mg 群で統計学的に有意に高かった[29]。［9.7.2 参照］

表 18：投与 16 週時に EASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみの NRS 4 以上改善を達成した被験者の割合（ITT 集団）

	本剤 30mg 群	本剤 15mg 群	プラセボ群
EASI 75 達成率	79.7% (227/285)	69.6% (196/281)	16.3% (46/281)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値[a]	63.4% [57.1, 69.8] < 0.001	53.3% [46.4, 60.2] < 0.001	−
vIGA-AD 0/1 達成率	62.0% (177/285)	48.1% (135/281)	8.4% (24/281)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値[a]	53.6% [47.2, 60.0] < 0.001	39.8% [33.2, 46.4] < 0.001	−
かゆみの NRS 4 以上改善[b]達成率	60.0% (168/280)	52.2% (143/274)	11.8% (32/272)

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a. Cochran Mantel-Haenszel 検定

b. かゆみの NRS 4 以上の改善:ベースラインの最悪のかゆみの NRS が 4 以上であった症例における、最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善

投与 16 週時までの有害事象、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下表に示す。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤 15mg 群並びに 30mg 群でざ瘡（それぞれ 15 例（5.3%）、36 例（12.6%））のみであった。

表 19：投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 30mg 群	本剤 15mg 群	プラセボ群
有害事象	73.3% (209/285)	62.6% (176/281)	59.1% (166/281)
重篤な有害事象	2.8% (8/285)	2.1% (6/281)	2.8% (8/281)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.9% (11/285)	1.4% (4/281)	4.3% (12/281)

**17.1.10 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：AD Up（M16-047 試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又は AD に対する全身療法歴を有する中等症から重症[注 1)]で 12 歳以上の AD 患者[注 2)]を対象としたプラセボ対象二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用剤併用下で本剤 15mg、30mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。投与 16 週時における主要評価項目の EASI 75[注 3)]及び vIGA-AD 0/1[注 4)]を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤 15mg 群並びに 30mg 群で統計学的に有意に高かった[30)]。［9.7.2 参照］

表 20：投与 16 週時に EASI 75 及び vIGA-AD 0/1、かゆみの NRS 4 以上の改善を達成した被験者の割合（ITT 集団）

	本剤 30mg 群	本剤 15mg 群	プラセボ群
EASI 75 達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値[a]	50.6% [43.8, 57.4] < 0.001	38.1% [30.8, 45.4] < 0.001	−
vIGA-AD 0/1 達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値[a]	47.6% [41.1, 54.0] < 0.001	28.5% [22.1, 34.9] < 0.001	−
かゆみの NRS 4 以上改善[b]達成率	63.9% (186/291)	51.7% (149/288)	15.0% (44/294)

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a. Cochran Mantel-Haenszel 検定

b. かゆみの NRS 4 以上の改善:ベースラインの最悪のかゆみの NRS が 4 以上であった症例における、最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善

投与 16 週時までの有害事象、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下表に示す。発現割合が高かった副作用(5%以上)は、本剤 15mg 群でざ瘡 27 例(9.0%)、本剤 30mg 群でざ瘡 36 例(12.1%)及び口腔ヘルペス 16 例(5.4%)であった。

表 21：投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 30mg 群	本剤 15mg 群	プラセボ群
有害事象	72.4% (215/297)	66.7% (200/300)	62.7% (190/303)
重篤な有害事象	1.3% (4/297)	2.3% (7/300)	3.0% (9/303)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.3% (4/297)	1.3% (4/300)	2.3% (7/303)

注１）　EASI スコアが 16 以上、vIGA-AD スコアが 3 以上、及び体表面積に占める AD 病変の割合が 10%以上、及び毎日の最悪のかゆみの NRS のベースライン時の週平均値 4 以上

注２）　12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40kg 以上の患者

注３）　EASI 75：湿疹面積重症度指数（EASI）の 75%改善

注４）　vIGA-AD 0/1：バリデートされた治験責任医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が 0 又は 1 であり、かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善

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[31)]。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。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1 経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31 及び IFN-γを含む）によって引き起こされる。ウパダシチニブによる JAK 阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる[32～34)]。

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[35)]。

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[36)]。

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］

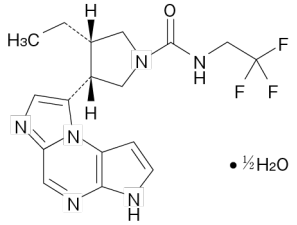
化学名：(3*S*,4*R*) -3-エチル-4-［3*H*-イミダゾ［1,2-*a*］ピロロ［2,3-*e*］ピラジン-8-イル）-*N*-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

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

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 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 30mg〉

30 錠［10 錠（PTP）× 3］

〈リンヴォック錠 15mg〉

30 錠［10 錠（PTP）× 3］

〈リンヴォック錠 7.5mg〉

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：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態 （●年●月●日承認，CTD2.7.2.3.1）
6) 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）
7) 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）
8) 社内資料：*in vitro* 代謝試験 （2020 年 1 月 23 日承認，CTD 2.6.4.5）
9) 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）
10) 社内資料：第Ⅰ相試験 （2020 年 1 月 23 日承認，CTD 2.7.2.2）
11) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862
12) 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）
13) Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
14) 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）
15) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
16) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
17) 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）
18) 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）
19) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
20) 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）
21) 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）
22) 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）
23) 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）
24) 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）
25) 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）
26) 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）
27) 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）
28) 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）
29) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（●年●月●日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
30) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（●年●月●日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
31) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
32) Nobbe S, et al.: Acta. Derm. Venereol. 2012; 92(1): 24-28
33) Yang X, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(6): 615-620
34) Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21
35) 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）
36) 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

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アトピー性皮膚炎

1.8.2.2 設定の根拠

本剤の効能・効果は，アトピー性皮膚炎について，日本人を含む国際共同第 III 相試験の M16-045 試験（単独療法）並びに M16-047 試験（副腎皮質ステロイド外用薬併用療法）の結果に加え，安全性を主要評価項目とした国内第 III 相試験の M17-377 試験の結果に基づき設定した。本章では，主に有効性について評価した M16-045 試験（単独療法）並びに M16-047 試験（併用療法）の結果について要約する。

1.8.2.2.1 治験の概要

1.8.2.2.1.1 M16-045 試験（単独療法試験）

M16-045 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，アトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する，又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，ウパダシチニブとプラセボの有効性及び安全性を比較するランダム化，二重盲検，第 III 相，単独療法試験である。この試験には，合計で 847 名（日本人被験者 45 名を含む）のアトピー性皮膚炎患者が無作為割付けされた。

本試験は 16 週間の二重盲検下投与期間，Week 260 までの盲検化継続投与期間，及び 30 日間の追跡調査期間で構成される。

二重盲検投与期間では，適格基準を満たした患者を 1：1：1 の割合で無作為に割り付け，ウパダシチニブ 15 mg，ウパダシチニブ 30 mg 又はウパダシチニブに対応するプラセボを 1 日 1 回経口投与した。無作為化は，ベースラインの疾患重症度（［バリデートされた治験責任医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎（以下「vIGA-AD」） 3］及び［vIGA-AD 4］）並びに地理的地域(米国/ プエルトリコ/ カナダ，中国，日本及びその他)，年齢（青少年[12-17 歳]vs.成人[18-75 歳]）によって層別化した。

二重盲検下投与期間の 16 週目に，プラセボ群の被験者を 1：1 の割合で再度無作為化割付けし，ウパダシチニブ 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回経口投与した。二重盲検投与期でウパダシチニブ 15 mg 群又はウパダシチニブ 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 260 週時まで継続投与することとした。

1.8.2.2.1.2 M16-047 試験（副腎皮質ステロイド外用薬併用療法試験）

M16-047 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブとプラセボの有効性及び安全性を比較するランダム化，二重盲検，第 III 相，副腎皮質ステロイド外用薬併用療法試験である。この試験には，合計で 901 名（日本人被験者 51 名を含む）のアトピー性皮膚炎患者が無作為割付けされた。

本試験は 16 週間の二重盲検下投与期間，Week 260 までの盲検化継続投与期間，及び 30 日間の追跡調査期間で構成される。

二重盲検投与期間では，適格基準を満たした患者を 1：1：1 の割合で無作為に割り付け，ウパダシチニブ 15 mg，ウパダシチニブ 30 mg 又はウパダシチニブに対応するプラセボをそれぞれ副腎皮質ステロイド外用薬併用下で 1 日 1 回経口投与した。無作為化は，ベースラインの疾患重症度（［vIGA-AD 3］及び［vIGA-AD 4］）並びに地理的地域(米国/ プエルトリコ/ カナダ, 中国，日本及びその他) ，年齢（青少年[12-17 歳]vs.成人[18-75 歳]）によって層別化した。

二重盲検下投与期間の 16 週目に，プラセボ群の被験者を 1：1 の割合で再度無作為化割付けし，ウパダシチニブ 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を副腎皮質ステロイド外用薬併用下で 1 日 1 回経口投与した。二重盲検投与期でウパダシチニブ 15 mg 群又はウパダシチニブ 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 260 週時まで継続投与することとした。

すべての被験者は，ベースラインより以下のステップダウンレジメンで，副腎皮質ステロイド外用薬による治療を開始し，Week 52 まで継続した：

- 活動性病変部に Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を最大 3 週間 1 日 1 回外用する。病変部位によっては，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害薬を用いる。
- 病変部が改善した場合（消失又はほぼ消失），又は 3 週間連続して Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を外用した場合，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬に切り替える。Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害薬を用いている場合は，これらを漸減する。この切り替え又は漸減後，7 日間治療した後，これらの外用薬による治療を中止する。
- 病変が再燃又は持続する場合は，上述のステップダウンレジメンによる治療を再開する。

1.8.2.2.2 有効性

M16-045 試験，M16-047 試験の主要評価項目は以下の 2 つとした。

- 投与 16 週時の湿疹面積・重症度指数（Eczema Area and Severity Index；以下「EASI」）のベースラインからの 75%以上の低下（以下「EASI 75」）を達成した被験者の割合

・ 投与 16 週時における vIGA-AD スコアが「0（消失）」又は「1（ほぼ消失）」であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上低下（以下「vIGA-AD 0/1」）を達成した被験者の割合

M16-045 試験及び M16-047 試験では，投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合，及び投与 16 週時の vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合のいずれでも，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれもプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-1）。

皮膚症状，かゆみ，アトピー性皮膚炎の症状，アトピー性皮膚炎の影響（睡眠，精神状態，日常活動，抑うつ・不安），及びアトピー性皮膚炎患者の QoL の改善を含むすべての副次評価項目でも，ウパダシチニブ（以下「UPA」）15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ（以下「PBO」）群よりも統計学的に有意に高い結果を示した。

日本人部分集団の解析

M16-045 試験及び M16-047 試験で投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合及び投与 16 週時に vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合の日本人及び全体集団の比較を表 1.8.2-1.に示す。

M16-045 試験及び M16-047 試験で投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対し有意に改善を認め，全体的に日本人部分集団と全体集団で同様の傾向が認められた。

M16-045 試験及び M16-047 試験で投与 16 週時に vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対し有意に改善を認め，日本人部分集団と全体集団で同様の傾向が認められた。

表 1.8.2-1. 投与 16 週時の EASI 75 スコアを達成した被験者の割合，及び投与 16 週時に vIGA-AD スコアで「消失」又は「ほぼ消失」であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上低下した被験者の割合の日本人及び全体集団の比較（NRI_C）(ITT_M)

EASI 75			UPA	PBO	
Study			n/N (%)	n/N (%)	p-value
M16-045	UPA 15 mg	Overall	196/281 (69.6)	46/281 (16.3)	<0.001
		Japanese	11/15 (73.3)	1/14 (7.1)	<0.001
	UPA 30 mg	Overall	227/285 (79.7)	46/281 (16.3)	<0.001
		Japanese	9/16 (56.3)	1/14 (7.1)	<0.001
			UPA+TCS	PBO+TCS	
Study			n/N (%)	n/N (%)	p-value
M16-047	UPA 15 mg	Overall	194/300 (64.6)	80/304 (26.4)	<0.001
		Japanese	11/16 (68.8)	5/18 (27.8)	<0.001
	UPA 30 mg	Overall	229/297 (77.1)	80/304 (26.4)	<0.001
		Japanese	13/17 (76.5)	5/18 (27.8)	<0.001
vIGA-AD 0/1			UPA	PBO	
Study			n/N (%)	n/N (%)	p-value
M16-045	UPA 15 mg	Overall	135/281 (48.1)	24/281 (8.4)	<0.001
		Japanese	5/15 (33.3)	0/14 (0)	<0.001
	UPA 30 mg	Overall	177/285 (62.0)	24/281 (8.4)	<0.001
		Japanese	8/16 (50)	0/14 (0)	<0.001
			UPA+TCS	PBO+TCS	
Study			n/N (%)	n/N (%)	p-value
M16-047	UPA 15 mg	Overall	119/300 (39.6)	33/304 (10.9)	<0.001
		Japanese	7/16 (43.8)	2/18 (11.1)	<0.001
	UPA 30 mg	Overall	174/297 (58.6)	33/304 (10.9)	<0.001
		Japanese	9/17 (52.9)	2/18 (11.1)	<0.001

EASI = Eczema Area and Severity Index; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; vIGA-AD validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2　2.1.1, Table 14.2　3.1.1, W16 Japan Study Data Table 14.2　2.1.1_J, Table 14.2　3.1.1_J

M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　2.1.1, Table 14.2　3.1.1, W16 Japan Study Data Table 14.2　2.1.1_J, Table 14.2　3.1.1_J

1.8.2.2.3 まとめ

以上のとおり，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg は，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者で，単剤あるいは副腎皮質ステロイド外用剤併用のいずれの場合も高い有効性を示した。生物学的製剤を含む全身療法は，アトピー性皮膚炎の第一選択薬である副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用剤を含む既存治療で効果が不十分な患者で使用することが一般的であることから，本剤の効能・効果（案）を以下のとおりとした。

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

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）

アトピー性皮膚炎

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。なお，患者の状態に応じて，ウパダシチニブとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

通常，12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児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 用量・投与期間の設定の根拠

1.8.3.2.1 第 III 相臨床プログラムにおける用法・用量の設定根拠

第 III 相臨床試験の用量は，国際共同第 IIb 相試験(M16-048)の有効性・安全性の曝露-反応解析に基づき，「青少年及び成人被験者を対象に UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与」と設定した。設定根拠を以下に示す。

日本人を含む国際共同第 IIb 相試験(M16-048)では中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，UPA 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg の 3 用量の有効性と安全性を評価した。

解析の結果，EASI-75，EASI-90 及び IGA 0/1 を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブの血漿中曝露量の増加に伴い上昇することが示された。有効性，特に EASI-90 及び IGA 0/1 では，検討した曝露量の範囲内で明確なプラトーには達していなかった。第 III 相試験のおおよその被験者数での曝露-反応モデルを用いたシミュレーションより，プラセボの EASI-75，EASI-90 及び IGA 0/1 がそれぞれ 9%，2%及び 2%であったのに対し，15 mg ではそれぞれ 48%，26%及び 29%と予想された。30 mg においては，これらの評価項目で，更に約 20%有効性が高いと予想された。また，15 mg より低用量（7.5 mg 等）においては，中等症から重症の AD 患者において満足できる有効性は示さないと予想された。

M16-048 試験の安全性では関節リウマチ及びクローン病の第 II 相試験と同様に，ウパダシチニブ曝露の上昇に伴いナチュラルキラー以下「NK」）細胞数減少，低密度リポ蛋白質-コレステロール（以下「LDL」）及び高密度リポ蛋白質-コレステロール（以下「HDL」）増加，ヘモグロビン低下，クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）上昇の傾向が観察された。また，M16-048 試験でグレード 1 以上の貧血を発現した被験者と当該被験者のウパダシチニブ曝露間で，曝露-反応関係は認められなかった。このことから，当該試験において評価した曝露の範囲内におけるウパダシチニブ曝露と，アトピー性皮膚炎患者における軽度のヘモグロビンの低下は臨床的に関連しない可能性が示唆された。更に，曝露-反応解析の結果から，ウパダシチニブの用量を 15 mg から 30 mg に増量しても，臨床検査値に対して臨床的に意味のある影響はないと予測された。

日本人及び中国人の健康人被験者を対象とした第 I 相試験の結果及び複数の第 I 相/第 II 相試験（関節リウマチ，クローン病，アトピー性皮膚炎）の母集団薬物動態解析の結果より，ウパダ

シチニブの薬物動態は民族的要因の影響を受けないと考えられた。速放カプセルの単回及び反復投与時のウパダシチニブの曝露を，用量で補正し，アジア人（日本人及び中国人）被験者と欧米被験者で比較した結果，それぞれの曝露量は同程度であった。更に第 I 相試験，関節リウマチ第 II 試験，クローン病第 II 試験及びアトピー性皮膚炎第 II 試験より利用可能なすべてのデータを用いて予備的母集団薬物動態解析によりアジア人におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した結果，いずれのパラメータ（クリアランス，分布容積，吸収速度定数）においても有意な差は認められなかった。これらの結果から，ウパダシチニブの薬物動態は人種差の影響を受けにくいと判断した。

1.8.3.2.2 M16-045 試験成績

M16-045 試験では，主要評価項目の投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合，及び vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれも PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-1）。

すべての副次評価項目でも一貫して，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれも PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。

これらの評価項目のうち，皮膚症状の改善，かゆみ，アトピー性皮膚炎の症状，アトピー性皮膚炎の影響の改善，アトピー性皮膚炎患者の QoL の改善に関する主な評価項目に関して以下のとおり補足する。

皮膚症状の改善

皮膚症状の改善に関する主な評価項目（投与後 16 週時に EASI 75/90/100 及び vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合）すべてで，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。また，これらすべての項目で，Week 2 から Week 16 までの来院ごとの達成率は UPA30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高く（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.1.1, 14.2 2.3.1, 14.2 2.4.1, 14.2 3.1.1），EASI 75 より高い皮膚症状の改善の指標である vIGA-AD 0/1 及び EASI 90 の Week 16 での UPA 15 mg 群及び 30 mg 群の達成率の差（13.9%及び 12.7%）は，EASI 75 の達成率の両群間の差(10.1%)と比較し数値的に高く，Week 16 での EASI 100 の達成率は，30 mg(27.0%)で，15 mg(16.7%)の倍程度であった。Week 16 までに EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における，EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の増加）が認められた被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で統計学的に有意に低く，UPA 30 mg 群では再燃が認められた被験者はいなかった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.5.1）。敏速性では，EASI 75 及び vIGA-AD 0/1 の達成率では UPA 30 mg 群及び 15 mg 群のいずれでも Week 1 の早期から，また EASI 90 の達成率ではいずれの用量においても Week 1 の時点で PBO 群に対し統計学的に有意な改善が認められた一方で，EASI 100 の達成率では UPA 30 mg 群では Week 2, UPA 15 mg 群では Week 4 より PBO に対し統計学的に有意な改善が認められた。すなわち，皮膚

症状の改善効果は 30 mg で 15 mg より高く，また 30 mg ではより早期により高い治療目標が達成された。

かゆみの改善

16 週時に最悪のかゆみの数値評価尺度（以下「NRS」）スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。UPA 30 mg 群及び UPA 15 mg 群では，投与開始翌日（Day 2）の早期から有意な改善が認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2__4.2.1）。最悪のかゆみの NRS スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，Week 1 から Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が UPA 15 mg 群より数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　4.1.1）。すなわち，かゆみの改善効果は 30 mg で 15 mg より高く，いずれの用量においても敏速に発現した。

アトピー性皮膚炎の症状の改善

アトピー性皮膚炎の症状の改善に関する以下の評価項目で，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。

- 全般的な症状：　ベースライン時の ADerm-SS の 7 項目合計症状スコア（TSS-7）が 28 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時の ADerm-SS の TSS-7 がベースラインから 28（臨床的意義のある最小変化量[Minimal Clinically Important Difference; 以下「MCID」]）以上改善した被験者の割合
- 皮膚の痛み：　ベースライン時のアトピー性皮膚炎症状の尺度（以下「ADerm-SS」）の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時における ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合

また，これらすべてで，Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.1.1，Table 14.2　11.2.1）。すなわち，全般的なアトピー性皮膚炎の症状の改善効果は，30 mg で 15 mg より高く，この用量相関性は早期から維持された。

アトピー性皮膚炎の影響の改善

アトピー性皮膚炎の影響の改善に関する以下の評価項目では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。

- 睡眠：　ベースライン時のアトピー性皮膚炎の影響の評価尺度（以下「ADerm-IS」）の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時の ADerm-IS 睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合

- 精神状態： ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時 における ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11（MCID）以上改善した被験者の割合
- 日常活動： ベースライン時の ADerm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時における ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14（MCID）以上改善した被験者の割合
- 抑うつ・不安： ベースライン時の HADS の不安スコア（以下「HADS-A」）が 8 以上又は HADS の抑うつスコア（以下「HADS-D」）が 8 以上であった被験者のうち，Week 16 に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合

また，これらすべての評価項目のうち，HADS の項目以外の Week 16 までのすべての評価時点で，UPA30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　9.1.1，Table 14.2　10.1.1）。

アトピー性皮膚炎患者の QoL の改善

スクリーニング時に 16 歳以上であった被験者を対象に皮膚科関連 QOL 評価指標（以下「DLQI」），16 歳未満であった被験者を対象に小児の皮膚関連 QOL 評価指標（以下「CDLQI」）評価を実施した。ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上で，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与後 16 週時の DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。また，Week 2 から Week 16 までのすべての評価時点で，UPA30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　6.1.1）。ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，投与 16 週時に CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は， UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。また， Week 2 から Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　7.1.1）。すなわち，アトピー性皮膚炎患者の QoL の改善効果は 30 mg で 15 mg より高く，この用量相関性は早期から維持された。

青少年部分集団解析

主要評価項目（投与後 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，投与後 16 週時に vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合）の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認めた。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

すべての副次評価項目の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，大部分の結果で UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認め，統計学的有意差が認め

られなかった評価項目でも数値的に高い有効性を示した。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

日本人部分集団解析

主要評価項目の日本人部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意に改善を認め，日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体的な傾向で全体集団での結果との大きな違いは認められなかった（表 1.8.2-1）。

重要な副次評価項目の日本人部分集団解析では，大部分の項目において UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に又は数値的に高く改善を認めた。日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での重要な副次評価項目の結果は，全体集団での結果とおおむね一貫していた。

長期有効性評価

UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時に得られた治療反応は，52 週時までおおむね維持された。EASI 75 及び vIGA-AD 0/1 の達成率は，52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。EASI 90 及び EASI 100 の達成率は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時より 52 週時までおおむね維持された。EASI 90 及び EASI 100 の達成率は，52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

長期投与では，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時に得られた最悪のかゆみの数値評価尺度スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの数値評価尺度スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

アトピー性皮膚炎の症状の改善，アトピー性皮膚炎の影響の改善，及びアトピー性皮膚炎の QoL の改善に関するエンドポイントで，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時に得られた反応は，52 週時まで維持された。いずれの評価でも，UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で高い改善傾向が認められた。

以上の主要評価項目及びすべての副次評価項目で，青少年の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた。

被験者数の少ないことから解釈には限りがあるものの，主要評価項目及び重要な副次評価項目で，日本人部分集団の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた。

1.8.3.2.3 M16-047 試験成績

M16-047 試験では，主要評価項目の投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合，及び投与 16 週時に vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-1）。

すべての副次評価項目でも一貫して，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれも PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。

これらのうち，皮膚症状の改善，かゆみ，アトピー性皮膚炎の症状，アトピー性皮膚炎の影響の改善，アトピー性皮膚炎患者の QoL の改善に関する主な評価項目に関して以下のとおり補足する。

皮膚症状の改善

皮膚症状の改善に関する主な評価項目（投与後 16 週時に EASI 75/90/100 及び vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合）すべてで，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。また，これらすべての項目で，Week 2 から Week 16 までの来院ごとの達成率は UPA 30 mg 群が 15 mg 群より高く（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.1.1, 14.2 2.3.1, 14.2 2.4.1, 14.2 3.1.1），EASI 75 より高い皮膚症状の改善の指標である vIGA-AD 0/1 及び EASI 90 の Week 16 での UPA 15 mg 群及び 30 mg 群の達成率の差（19.0%及び 20.3%）は，EASI 75 の達成率の両群間の差(12.5%)と比較し数値的に高く，Week 16 での EASI 100 の達成率は，30 mg(22.6%)で，15 mg(12.0%)の倍程度であった。Week 16 までに EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃が認められた被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に低かった（M16 047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.5.1）。効果の敏速性では，EASI 75，EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 の達成率では UPA 30 mg 群及び 15 mg 群のいずれでも Week 2 の早期から PBO 群に対し統計学的に有意な改善が認められた。一方で，EASI 100 の達成率では UPA 30 mg 群では Week 2，UPA 15 mg 群では Week 4 より PBO 群に対し統計学的に有意な改善が認められた。すなわち，皮膚症状の改善効果は 30 mg で 15 mg より高く，また 30 mg ではより早期により高い治療目標が達成された。

かゆみの改善

16 週時に最悪のかゆみの NRS スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。また，Week 1 から Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 4.1.1）。すなわち，かゆみの改善効果は 30 mg で 15 mg より高く，この用量相関性は早期から維持された。

アトピー性皮膚炎の症状の改善

アトピー性皮膚炎の症状の改善に関する以下の評価項目では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。

- 全般的な症状： ベースライン時の ADerm-SS の 7 項目合計症状スコア（TSS-7）が 28 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時の ADerm-SS の TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合

・ 皮膚の痛み： ベースライン時のアトピー性皮膚炎症状の尺度（以下「ADerm-SS」）の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時における ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合

また，これらすべてで，Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 11.1.1，Table 14.2 11.2.1）。すなわち，全般的なアトピー性皮膚炎の症状の改善効果は，30 mg で 15 mg より高く，この用量相関性は早期から維持された。

アトピー性皮膚炎の影響の改善

アトピー性皮膚炎の影響の改善に関する以下の評価項目では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。

・ 睡眠： ベースライン時のアトピー性皮膚炎の影響の評価尺度（以下「ADerm-IS」）の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時の ADerm-IS 睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合
・ 精神状態： ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時 における ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11（MCID）以上改善した被験者の割合
・ 日常活動： ベースライン時の ADerm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者のうち，投与後 16 週時における ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14（MCID）以上改善した被験者の割合

また，これらすべてで，Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.1.1）。

アトピー性皮膚炎患者の QoL の改善

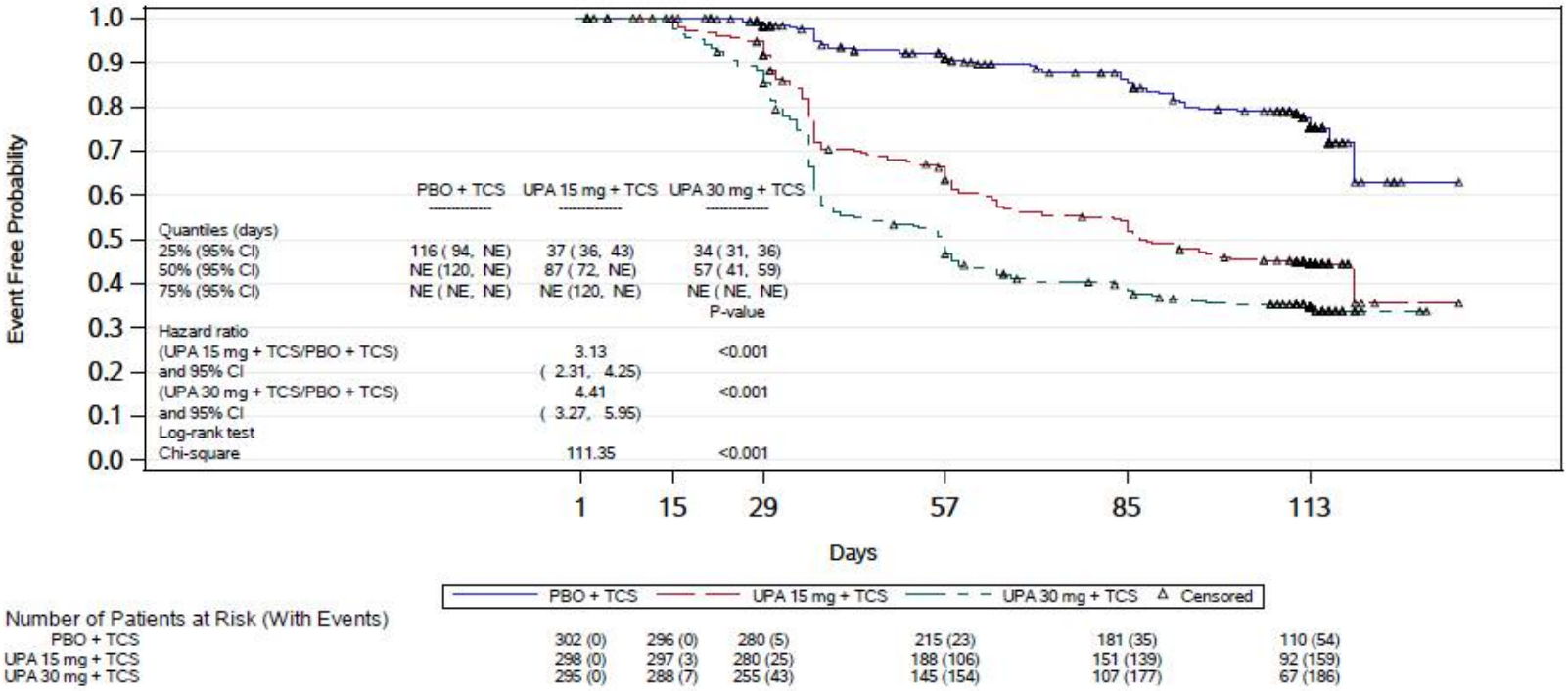
スクリーニング時に 16 歳以上であった被験者を対象に DLQI，16 歳未満であった被験者を対象に CDLQI 評価を実施した。ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上で，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与後 16 週時の DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。また， Week 2 から Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が UPA 15 mg 群より数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 6.1.1）。ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，投与 16 週時に CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。また， Week 2 から Week 16 までのすべての評価時点で，UPA 30 mg 群が 15 mg 群より数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］

Table 14.2 7.1.1）。すなわち，アトピー性皮膚炎患者の QoL の改善効果は 30 mg で 15 mg より高く，この用量相関性は早期から維持された。

副腎皮質ステロイド外用薬併用の中断

M16-047 試験では，併用薬の副腎皮質ステロイド外用薬を皮膚症状の改善に伴い中断し得た被験者に関して評価を実施した（中断に至る手順の詳細については 1.8.2.2.1.2 参照）。EASI 75 を達成した被験者が副腎皮質ステロイド外用薬を中断した平均日数は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に長く，15 mg 群と比較して 30 mg 群で数値的に長かった（15 mg 群 39.61 日，30 mg 群 53.20 日，PBO 群 20.82 日）（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 16.1.1）。EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週までに初めてすべての副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断するまでの期間は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に短く，その中央値は UPA 30 mg 群で 15 mg 群と比較して数値的に短かった（図 1.8.3-1）。

図 1.8.3-1.　投与 16 週までに EASI 75 を達成した被験者での副腎皮質ステロイド外用薬の投与中止までの期間： M16-047 試験



CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids; UPA = upadacitinib

Note：TCS free with EASI 75 response refers to the first time of not taking any TCS medications with EASI 75 response.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　23.1.1

青少年部分集団解析

主要評価項目の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認めた。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

副次的評価項目の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，大部分の結果で UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認め，統計学的有意差が認められなかった評価項目でも数値的に高い有効性を示した。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

日本人部分集団解析

主要評価項目の日本人部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認め，日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体的な傾向で全体集団での結果との大きな違いは認められなかった（表 1.8.2-1）。

重要な副次評価項目の日本人部分集団解析では，大部分の項目で UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に又は数値的に高く改善を認めた。日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での重要な副次評価項目の結果は，全体集団での結果とおおむね一貫していた。

長期有効性評価

UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時に得られた治療反応は，52 週時までおおむね維持された。52 週時までのすべての来院時で EASI 75 及び vIGA-AD 0/1 の達成率は，UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。EASI 90 及び EASI 100 の達成率は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時より 52 週時までおおむね維持された。52 週時までのすべての来院時で EASI 90 及び EASI 100 の達成率は，UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

長期投与では，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時に得られた最悪のかゆみの数値評価尺度スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，52 週時までおおむね維持された。52 週時までのすべての来院時で最悪のかゆみの数値評価尺度スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

アトピー性皮膚炎の症状の改善，アトピー性皮膚炎の影響の改善，及びアトピー性皮膚炎の QoL の改善に関するエンドポイントで，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時に得られた反応は，52 週時まで維持された。いずれの評価でも，UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で高い改善傾向が認められた。

以上の主要評価項目及びすべての副次評価項目で，青少年の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた。

被験者数の少ないため解釈には限りがあるものの，主要評価項目及び重要な副次評価項目で，日本人部分集団の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた。

1.8.3.2.4 M17-377 試験成績

M17-377 試験では，その他探索的評価項目の投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合，及び投与 16 週時に vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群，UPA 30 mg 群，PBO 群でそれぞれ EASI 75: 64.8%, 74.7%, 18.9%; vIGA-AD 0/1: 40.7%, 47.3%, 6.7%）（M17-377 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2　1.1，Table 14.2　2.1，Table 14.2　7.1）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（M17-377 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2　9.1）。

これら，有効性の結果は，同じデザインである M16-047 試験の結果と類似していた。

長期有効性評価

UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時に得られた探索的評価項目での治療反応は，いずれも 52 週時までおおむね維持された。これら，有効性の結果は，同じデザインである M16-047 試験の結果と類似していた。

1.8.3.2.5 安全性併合解析

安全性の評価には，国際共同第 III 相，国内第 III 相及び第 IIb 相試験を用いた。これらの試験の安全性併合解析として短期の安全性をプラセボ対照併合解析，及び長期の安全性を長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析の結果（integrated summary of safety［以下「ISS」］を用いて，ウパダシチニブの安全性を評価した。プラセボ対照併合解析では，評価資料とした 4 試験に加え，海外第 III 相比較試験である M18-891 試験のデータを併合した。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析では，M18-891 試験を含む第 III 相比較試験（4 試験）のデータを併合した。これらの有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要について，それぞれ全体集団と日本人集団に分けて表 1.8.3-1，表 1.8.3-2，表 1.8.3-3，表 1.8.3-4，表 1.8.3-5，表 1.8.3-6 に示す。青少年集団の有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要について，表 1.8.3-7，表 1.8.3-8，表 1.8.3-9，表 1.8.3-10 に示す。

全体集団：　有害事象の概要

アトピー性皮膚炎を対象とした試験の全体集団は既承認の関節リウマチ，申請中の乾癬性関節炎に比べて全般的に若く，12 歳以上の小児（青年期）も含まれていた。

投与 16 週の全体集団の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群, UPA 30 mg 群で数値的に高かったが，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は全体的に低く，UPA 15 mg 群, UPA 30 mg 群，PBO 群で同程度であった。

長期投与では，有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連ありの有害事象，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率（件 / 100 人年）は UPA 30 mg 群と比較して UPA 15 mg 群で低かった。第 III 相試験で死亡に至った被験者は UPA 30 mg 群で 1 例認められ，COVID-19 感染後の心筋梗塞によるものであった。また，第 IIb 相試験で，2 名の死亡が UPA 30 mg 群で認められたが，全体として死亡した被験者は少なく，ウパダシチニブの投与による死亡リスクの増加を示唆するデータは認められなかった。最もよく認められた有害事象はざ瘡であり，ざ瘡の発現率は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。

全体集団： 特に注目すべき有害事象

全体集団での投与 16 週の重篤な感染症の発現割合は，PBO 群，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で同程度であった。長期投与時の重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群で 2.4 件/100 人年，30 mg 群で 3.2 件/100 人年であった。これらの重篤な感染症のほとんどはアトピー性皮膚炎患者で多く見られるもの，ウパダシチニブで多く見られるもの，又は COVID-19 パンデミックの影響によるものであり，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群のいずれでも長期投与による重篤な感染症のリスク増加は認められなかった。これら，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群の長期投与時の結果は，既承認の関節リウマチ，申請中の乾癬性関節炎の UPA 15 mg と同程度であった。日和見感染のほとんどはアトピー性皮膚炎に起因する小水疱性の発疹であるヘルペス性状湿疹又はカポジ水痘様発疹であり，そのほとんどが非重篤であった。重篤な日和見感染のうち，ニューモスチス・イロベチイ肺炎が UPA 15 mg 群の成人 1 名のみに認められ，治験薬の投与の中止に至った。帯状疱疹は，投与 16 週までの発現割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg で高く，長期投与では，UPA 30 mg 群の帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群より高かった。重篤な帯状疱疹は UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群でそれぞれ 0.3 件 / 100 人年（4 件）及び 0.4 件 / 100 人年（6 件）であり，治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群でそれぞれ 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）及び 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった。活動性結核は，長期投与で 2 名（UPA 投与被験者各群 1 名）のみで認められた。長期投与時の非黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は UPA 15 mg 群で 0.1 名/ 100 人年（2 名），UPA 30 mg 群で 0.3 名 / 100 人年（5 名）であったが，このうちのほとんどの発現時期は投与開始から早期であり，本剤との関係性は示唆されなかった。また，年齢及び性別で調整した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の標準化罹患比（SIR）から，UPA15 mg 群及び UPA 30 mg での悪性腫瘍のリスクが一般集団で予測される範囲内であることが示された。長期投与では，皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）は，M16-048 試験を含めて UPA 30 mg 群のみで 2 件確認され，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬との関連はないと判断された。非黒色腫皮膚癌は，一般的に皮膚疾患で良くみられ，長期投与でも UPA 両群でみられた。消化管穿孔は UPA 15 mg 群で 1 例認められたが，治験責任（担当）医師により治験薬との関連はないと判断された。主要心血管事象の発現率は低かった。なお，COVID-19 感染後に心筋梗塞で死亡した 1 名では非特異的 ST 波変化が認められ，ST 部分上昇は認められず，トロポニン値も上昇しなかった。心筋梗塞は心血管事象判

定委員会により主要心血管事象には該当しないと判定された。判定された静脈血栓塞栓症は，UPA 15 mg 群で 2 件認められた。

長期投与時の肝障害，好中球減少症，貧血，及びクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高く，リンパ球減少症は同程度であった。重篤な好中球減少症は認められず，UPA 30 mg 投与群の被験者 3 名が好中球減少症により治験薬の投与中止に至った。好中球減少と重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹との間の関連を示すエビデンスは認められなかった。貧血に起因した重篤な有害事象や治験薬の投与中止の数は 0.2%以下と低かった。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 群の青少年で 1 例認められ，無給水状態での運動後に認められた無症候性の事象であり，静脈内水分補給の後に回復した。

ウパダシチニブ投与による肝障害の発現割合はいずれの投与群でも低く，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg で同程度であった。ALT 及び AST の ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で同程度であった。肝障害事象の大部分は，一過性のトランスアミナーゼ増加であった。UPA 群では重篤な肝障害は認められず，UPA 15 mg 群又は UPA 30 mg 群で投与中止に至った有害事象はほとんどなかった。Hy's law に該当又はウパダシチニブに起因する薬剤関連肝障害の可能性のある事象は認められなかった。長期投与でも同様の傾向が認められた。腎機能障害はほとんど認められなかった。重篤な腎不全は UPA 30 mg 群で 1 例認められたが，COVID-19 感染に関連する事象であると判断された。ウパダシチニブに起因する腎不全は認められなかった。

日本人部分集団：有害事象の概要

日本人部分集団でも全体集団と同様に，投与 16 週の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，PBO 群と比較して UPA 群で高かったが，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は全体的に低く，UPA 群と PBO 群でおおむね同程度であった。ウパダシチニブ投与期間中の死亡は認められなかった。ざ瘡の発現割合も全体集団と同様に PBO 群と比較して UPA 群で高かった。

長期投与時では，有害事象と治験薬と関連ありの有害事象の発現率は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg で高かったが，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の発現率は全体的に低く，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群でおおむね同程度であった。ウパダシチニブ投与期間中の死亡は認められなかった。ざ瘡の発現率は，全体集団と同様に UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。

日本人部分集団：特に注目すべき有害事象

長期投与時の日本人部分集団での重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg で同程度であった。帯状疱疹，好中球減少症，肝障害及びクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年

あたりの発現率は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かったが，その他の特に注目すべき有害事象では同程度であった。日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 群と比較して UPA 15 mg 群で高かった。重篤な日和見感染として，UPA 15 mg 群でニューモスチス・イロベチイ肺炎が成人 1 名のみに認められ，治験薬の投与の中止に至った。帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かったが，重篤な帯状疱疹は UPA 15 mg 群で 0.9 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 群で 1.3 件 / 100 人年（3 件）であり，治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。日和見感染症と帯状疱疹の発現率は，全体集団と比較して日本人部分集団でいずれの UPA 投与群でも高かった。クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率も UPA 15 mg と比較して UPA 30 mg で高かったが，重篤な事象，及び治験薬の投与中止に至った事象は認められず，横紋筋融解症の発現は認められなかった。リンパ球減少症は UPA 30 mg 群のみで認められ，発現率は 0.6 件 / 100 人年（1 件）であり，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。活動性結核，消化管穿孔，腎機能障害及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍として，乳がん及び結腸がんが UPA 15 mg 群で成人 1 名のみに認められ，治験薬の中止に至った。主要心血管事象の発現率は低かった（0.4 件 / 100 人年 [1 件，小脳出血]）。

青少年被験者集団：有害事象の概要

青少年被験者では全体集団と同様に，有害事象の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で高く，UPA 30 mg 群で最も高かった。一方，UPA 30 mg 群では重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，Grade 3 以上の有害事象の発現割合も PBO 群及び UPA 15 mg 群と比較して低かった。治験薬に関連ありの有害事象は PBO 群と比較して UPA 15 mg 群で高かったが，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発現割合は，UPA 15 mg 群及び PBO 群で同程度であった。

長期投与では，有害事象，治験薬と関連あり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率（件 / 100 人年）は，UPA 15 mg 群と UPA 30 mg 群で同程度であった。 重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は UPA 30 mg 群と比較して UPA 15 mg 群で高かった。

青少年被験者集団： 特に注目すべき有害事象

青少年被験者では，16 週時の重篤な感染症の発現割合は UPA 15 mg 群及び PBO 群で同程度であり，UPA 30 mg 群では重篤な感染症の発現はなかった。長期投与時の重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群で 2.6 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 群で 2.5 件 / 100 人年（5 件）であった。16 週時では，日和見感染は UPA 15 mg 群で 1 名のみに認められた。帯状疱疹は， UPA 群のみで認められ，16 週時の発現割合は UPA 30 mg 群が 15 mg 群と比較して高く，長期投与時も同じ傾向を示した。重篤な帯状疱疹又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 群でも認められなかった。貧血に起因した重篤な有害事象や治験薬の投与中止は認められなかった。

好中球減少やクレアチンホスホキナーゼ増加，及びトランスアミナーゼ増加の傾向は全体集団の結果と類似していた。青少年被験者では非黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍，非黒色種皮膚癌，主要心血管事象，静脈血栓塞栓症，腎障害，リンパ球減少症，活動性結核，消化器穿孔は認められなかった。

表 1.8.3-1. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（全体集団）

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	566 (57.1)	625 (63.1)	688 (69.0)	6.1 [1.8, 10.4]	12.0 [7.8, 16.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	196 (19.8)	310 (31.3)	391 (39.2)	11.6 [7.8, 15.3]	19.5 [15.6, 23.4]
Severe AE	43 (4.3)	45 (4.5)	46 (4.6)	0.2 [-1.6, 2.0]	0.3 [-1.5, 2.1]
Serious AE	27 (2.7)	20 (2.0)	20 (2.0)	-0.7 [-2.0, 0.6]	-0.7 [-2.0, 0.6]
AE leading to discontinuation of study drug	35 (3.5)	23 (2.3)	27 (2.7)	-1.2 [-2.7, 0.3]	-0.8 [-2.4, 0.7]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Eve nts (CTCAE) version 5.0.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　1.1.1

表 1.8.3-2. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（日本人集団）

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	57 (46.0)	72 (57.6)	79 (62.2)	11.9 [-0.2, 24.1]	16.3 [4.3, 28.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	15 (12.1)	19 (15.2)	36 (28.3)	3.0 [-5.5, 11.4]	16.1 [6.4, 25.8]
Severe AE	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (3.9)	-0.8 [-4.2, 2.6]	1.4 [-2.8, 5.7]
Serious AE	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	-1.6 [-4.7, 1.5]	-0.9 [-4.3, 2.5]
AE leading to discontinuation of study drug	6 (4.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	-3.3 [-7.4, 0.8]	-3.4 [-7.6, 0.7]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Eve nts (CTCAE) version 5.0.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　1.1.1_J

表 1.8.3-3. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団）

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Serious infection	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	0.2 [-0.5, 0.9]	-0.0 [-0.6, 0.6]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	4 (0.4)	9 (0.9)	8 (0.8)	0.5 [-0.2, 1.2]	0.4 [-0.3, 1.1]
Herpes zoster	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)	0.9 [0.1, 1.8]	1.3 [0.4, 2.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.6)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.6 [0.1, 1.1]
Malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.6)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.6 [0.1, 1.1]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.2 [-0.1, 0.5]
Malignancy excluding NMSC	0	0	4 (0.4)	0.0	0.4 [0.0, 0.8]
Lymphoma	0	0	1 (0.1)	0.0	0.1 [-0.1, 0.3]
Hepatic disorder	12 (1.2)	16 (1.6)	16 (1.6)	0.4 [-0.6, 1.4]	0.4 [-0.6, 1.4]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	4 (0.4)	3 (0.3)	14 (1.4)	-0.1 [-0.6, 0.4]	1.0 [0.2, 1.8]
Neutropenia	3 (0.3)	11 (1.1)	30 (3.0)	0.8 [0.1, 1.5]	2.7 [1.6, 3.8]
Lymphopenia	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	-0.1 [-0.5, 0.3]	-0.0 [-0.5, 0.5]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	21 (2.1)	42 (4.2)	52 (5.2)	2.1 [0.6, 3.7]	3.1 [1.5, 4.7]
Renal dysfunction	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated MACE*	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated VTE**	1 (0.1)	0	0	-0.1 [-0.3, 0.1]	-0.1 [-0.3, 0.1]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Study M16-048 was not adjudicated for gastrointestinal perforation.
* 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：ISS Table 2.4　1.2.1

表 1.8.3-4. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団）

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Serious infection	0	0	1 (0.8)	0.0	0.8 [-0.8, 2.3]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.8)	2.4 [-1.1, 5.9]	-0.1 [-2.3, 2.2]
Herpes zoster	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0.8 [-0.7, 2.2]	3.2 [0.1, 6.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0.8 [-0.8, 2.4]	1.6 [-0.6, 3.8]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	1 (0.8)	0	1 (0.8)	-0.8 [-2.2, 0.7]	0.0 [-2.1, 2.2]
Neutropenia	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0.8 [-0.8, 2.4]	3.2 [0.1, 6.2]
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0.0 [-2.1, 2.2]	0.8 [-1.8, 3.4]
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	1 (0.8)	0	0.8 [-0.8, 2.4]	0.0
Adjudicated VTE**	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Study M16-048 was not adjudicated for gastrointestinal perforation.
* 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：ISS Table 2.4　1.2.1_J

表 1.8.3-5. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	**UPA 30 mg QD (N=181)**	**UPA 15 mg QD (N=1372)**	**UPA 30 mg QD (N=1380)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=225.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=228.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1407.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1446.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Adverse event (AE)	529 (234.6) [215.0, 255.5]	575 (251.9) [231.7, 273.3]	4092 (290.8) [282.0, 299.9]	4770 (329.8) [320.5, 339.3]
AE with reasonable possibility of being drug related$	126 (55.9) [46.5, 66.5]	153 (67.0) [56.8, 78.5]	1398 (99.4) [94.2, 104.7]	1772 (122.5) [116.9, 128.3]
Severe AE	17 (7.5) [4.4, 12.1]	16 (7.0) [4.0, 11.4]	170 (12.1) [10.3, 14.0]	226 (15.6) [13.7, 17.8]
Serious AE	13 (5.8) [3.1, 9.9]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	95 (6.8) [5.5, 8.3]	117 (8.1) [6.7, 9.7]
AE leading to discontinuation of study drug	8 (3.5) [1.5, 7.0]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	65 (4.6) [3.6, 5.9]	79 (5.5) [4.3, 6.8]
AE leading to death	0	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All death	0/225.5	0/228.3	0/1407.0	1/1446.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Occurring <= 30 days after last dose	0/225.5	0/228.3	0/1407.0	1/1446.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Occurring > 30 days after last dose	0/225.5	0/228.3	0/1407.0	0/1446.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events
(CTCAE) version 5.0.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
$ As assessed by investigator.

相互参照：updated ISS Table 2.4　2.1.2

表 1.8.3-6. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=225.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=228.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1407.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1446.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Serious infection	5 (2.2) [0.7, 5.2]	5 (2.2) [0.7, 5.1]	34 (2.4) [1.7, 3.4]	46 (3.2) [2.3, 4.2]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	13 (5.8) [3.1, 9.9]	10 (4.4) [2.1, 8.1]	33 (2.3) [1.6, 3.3]	37 (2.6) [1.8, 3.5]
Herpes zoster	16 (7.1) [4.1, 11.5]	29 (12.7) [8.5, 18.2]	58 (4.1) [3.1, 5.3]	96 (6.6) [5.4, 8.1]
Active tuberculosis	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]	1 (<0.1) [0.0, 0.4]
Hepatic disorder	13 (5.8) [3.1, 9.9]	19 (8.3) [5.0, 13.0]	86 (6.1) [4.9, 7.5]	110 (7.6) [6.3, 9.2]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

相互参照：updated ISS Table 2.4　2.2.2

	---------- Japan ----------		---------- Overall ----------	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Anemia	6 (2.7) [1.0, 5.8]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	19 (1.4) [0.8, 2.1]	49 (3.4) [2.5, 4.5]
Neutropenia	2 (0.9) [0.1, 3.2]	8 (3.5) [1.5, 6.9]	27 (1.9) [1.3, 2.8]	58 (4.0) [3.0, 5.2]
Lymphopenia	0	1 (0.4) [0.0, 2.4]	7 (0.5) [0.2, 1.0]	11 (0.8) [0.4, 1.4]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (1.3) [0.3, 3.9]	10 (4.4) [2.1, 8.1]	104 (7.4) [6.0, 9.0]	145 (10.0) [8.5, 11.8]
Renal dysfunction	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]	2 (0.1) [0.0, 0.5]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

相互参照：updated ISS Table 2.4　2.2.2

	---------- Japan ----------		---------- Overall ----------	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	7/1404.2 (0.5) [0.2, 1.0]	13/1441.4 (0.9) [0.5, 1.5]
Malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	6/1404.3 (0.4) [0.2, 0.9]	11/1441.6 (0.8) [0.4, 1.4]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/225.5	0/228.3	4/1404.5 (0.3) [0.1, 0.7]	6/1442.1 (0.4) [0.2, 0.9]
Malignancy excluding NMSC	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	2/1406.8 (0.1) [0.0, 0.5]	5/1445.9 (0.3) [0.1, 0.8]
Lymphoma	0/225.5	1/228.2 (0.4) [0.0, 2.4]	0/1407.0	3/1445.5 (0.2) [0.0, 0.6]
Adjudicated MACE*	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	3/1407.0 (0.2) [0.0, 0.6]	1/1446.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Adjudicated VTE**	0/225.5	0/228.3	2/1406.9 (0.1) [0.0, 0.5]	0/1446.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
* 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：updated ISS Table 2.4　2.2.2

表 1.8.3-7. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者の有害事象の概要（全体集団）

Subgroup: Adolescent

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	59 (47.6)	83 (66.9)	91 (73.4)	19.2 [0.4, 38.1]	25.6 [6.3, 45.0]
AE with reasonable possibility of being drug related$	15 (12.1)	37 (29.8)	41 (33.1)	17.7 [6.2, 29.1]	20.9 [9.1, 32.8]
Severe AE	3 (2.4)	9 (7.3)	1 (0.8)	4.8 [-0.6, 10.2]	-1.7 [-4.8, 1.5]
Serious AE	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0.1 [-3.8, 4.0]	-2.4 [-5.2, 0.3]
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0.1 [-3.8, 4.0]	-2.4 [-5.1, 0.3]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Eve nts (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4 1.6.1

表 1.8.3-8. 更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団）

Subgroup: Adolescent

	Overall	
	UPA 15 mg QD (N=181)	**UPA 30 mg QD (N=180)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=194.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=197.0) Events (E/100PY) [95% CI]
Adverse event (AE)	574 (295.3) [271.7, 320.5]	592 (300.5) [276.8, 325.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	223 (114.7) [100.2, 130.8]	211 (107.1) [93.1, 122.6]
Severe AE	28 (14.4) [9.6, 20.8]	15 (7.6) [4.3, 12.6]
Serious AE	12 (6.2) [3.2, 10.8]	5 (2.5) [0.8, 5.9]
AE leading to discontinuation of study drug	10 (5.1) [2.5, 9.5]	9 (4.6) [2.1, 8.7]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/194.3	0/197.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0/194.3	0/197.0
Occurring > 30 days after the last dose	0/194.3	0/197.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
The 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
E/100 PY = Events per 100 patient-years; n/100 PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.
相互参照：updated ISS Table 2.4_2.5.2

表 1.8.3-9. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（青少年集団）

	---------- Overall ------- ---------- < 18 years ---------- ----- Active ----- Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Subjects with any treatment-emergent			
Serious infection	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (0.8)	0
Herpes zoster	0	1 (0.8)	3 (2.4)
Active tuberculosis	0	0	0
Possible malignancy	0	0	0
Malignancy	0	0	0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0
Lymphoma	0	0	0
Hepatic disorder	0	5 (4.0)	0
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0
Anemia	0	1 (0.8)	0
Neutropenia	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (4.8)
Lymphopenia	0	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (2.4)	7 (5.6)	9 (7.3)
Renal dysfunction	0	0	0
Adjudicated MACE*	0	0	0
Adjudicated VTE**	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
* 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 n on-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　1.4.16

表 1.8.3-10. 更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（青少年集団）

	Overall	
	UPA 15 mg QD (N=181)	UPA 30 mg QD (N=180)
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=194.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=197.0) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with		
Serious infection	5 (2.6) [0.8, 6.0]	5 (2.5) [0.8, 5.9]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (1.0) [0.1, 3.7]	1 (0.5) [0.0, 2.8]
Herpes zoster	1 (0.5) [0.0, 2.9]	6 (3.0) [1.1, 6.6]
Active tuberculosis	0	0
Hepatic disorder	13 (6.7) [3.6, 11.4]	2 (1.0) [0.1, 3.7]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0
Anemia	9 (4.6) [2.1, 8.8]	2 (1.0) [0.1, 3.7]
Neutropenia	6 (3.1) [1.1, 6.7]	15 (7.6) [4.3, 12.6]
Lymphopenia	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	22 (11.3) [7.1, 17.1]	20 (10.2) [6.2, 15.7]
Renal dysfunction	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：updated ISS Table 2.4　2.9.2.2

	---------- Overall ----------	
	UPA 15 mg QD (N=181)	UPA 30 mg QD (N=180)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	0/194.3	0/197.0
Malignancy	0/194.3	0/197.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/194.3	0/197.0
Malignancy excluding NMSC	0/194.3	0/197.0
Lymphoma	0/194.3	1/196.9 (0.5) [0.0, 2.8]
Adjudicated MACE#	0/194.3	0/197.0
Adjudicated VTE##	0/194.3	0/197.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：updated ISS Table 2.4　2.9.2.2

1.8.3.2.6 有効性の曝露－反応関係

第 IIb 相及び第 III 相試験で得られたデータを用いて曝露 - 反応解析を実施し，日本人アトピー性皮膚炎患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性との関係性について検討した。

EASI 75，EASI 90，vIGA-AD 0/1 及び最悪のかゆみの NRS の有効性評価項目を用いて曝露－反応解析を実施した。ロジスティック回帰モデルを用いて，ウパダシチニブ単独療法における曝露量と有効性の関係について検討したところ，投与 16 週時の EASI 75，EASI 90，vIGA-AD 0/1 及び最悪のかゆみの NRS スコアの有効性評価項目に対し，統計学的に有意な関係性が認められた。同様に，副腎皮質ステロイド外用薬併用療法におけるウパダシチニブの曝露量と有効性の関係について検討したところ，投与 16 週時の EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 に対し，統計学的に有意な関係性が認められた。

共変量解析の結果，ウパダシチニブ単独療法及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，曝露量と有効性の関係に対し，日本人と非日本人で有意な差は認められなかった。更に，年齢（成人と青少年）及び体重についても曝露量と有効性の関係に対し統計学的に有意な影響を与える因子と特定されなかったことから，年齢（成人と青少年）及び体重は，曝露量と有効性の関係に影響を及ぼさないことが示唆された。

ウパダシチニブ単独療法時及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法時において，日本人アトピー性皮膚炎患者に 1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与したときの 16 週時の有効性を最終曝露－反応モデルを用いて予測した。その結果，30 mg 投与時では 15 mg 投与時と比べ，単独療法における EASI 75，EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 の予測奏効率が 8～15%高く，副腎皮質ステロイド外用薬併用療法における EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 の予測奏効率がそれぞれ 12%及び 11%高かった。このことから，単独療法及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，15 mg 投与時と比べ 30 mg 投与時により高い臨床的なベネフィットが得られることが示唆された。副腎皮質ステロイド外用薬併用療法におけるプラセボでの EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 の予測奏効率は，単独療法と比べて 3～5%高いものの，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の予測奏効率は，単独療法と副腎皮質ステロイド外用薬併用療法で類似していた。

ざ瘡，ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 超減少及びすべての感染症について，曝露－反応関係を適切に評価するのに十分な発現件数が認められた。ウパダシチニブの血漿中曝露量とこれら 3 項目の安全性の関係を評価した結果，投与 16 週時のすべての感染症の発現割合には曝露量との関連傾向は見られず，ロジスティック解析からざ瘡の発現確率に明らかな曝露量依存性は認められなかった。ヘモグロビン値のベースラインからの 2 g/dL 超の減少が認められた割合については，ウパダシチニブの曝露量の上昇によりわずかに増加する傾向が見られた。これは，関節リウマチ患者の曝露－反応解析においても認められた傾向と同様であった。

以上の曝露－反応解析の結果より，成人及び青少年の日本人アトピー性皮膚炎患者の治療に対し，単独療法又は副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与により臨床的に意義のあるベネフィットが得られることが示された。また，15 mg 投与時と比べて 30 mg 投与時では，16 週時までの有害事象の発現割合が臨床的

に意味のある程度に増加することなく，皮膚症状やかゆみの有効性評価項目に対してより高い臨床的ベネフィットが得られることが示された。これは，単独療法又は副腎皮質ステロイド外用薬併用療法に関わらず同様であった。

1.8.3.3 用法の設定根拠

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与は，すべての評価項目においてプラセボと比較し統計学的に有意な有効性を示し，アトピー性皮膚炎の主要な症状である皮膚症状とかゆみでは敏速な改善を示した。ウパダシチニブ 30 mg は，すべての有効性評価項目で 15 mg よりも改善率が高く，皮膚症状とかゆみではより早期により高い治療目標を達成し得ることを示した。青少年集団及び日本人部分集団の有効性は，全体集団と一貫していた。

安全性に関しては，一部の有害事象は 30 mg での発現率が 15 mg より数値的に高かった一方で，関節リウマチ及び乾癬性関節炎の 15 mg の臨床試験の結果と比較し新たな安全性シグナルは認められなかった。52 週までの長期安全性では，帯状疱疹の発現率では用量依存性が認められたものの，重篤な感染症，日和見感染，非黒色種皮膚癌及び主要心血管事象の発現率では 15 mg 及び 30 mg で大きな差はなかった。日本人部分集団の安全性は，全体集団と一貫していた。

以上のように，アトピー性皮膚炎のプログラムでウパダシチニブ 30 mg はすべての有効性評価項目で 15 mg よりも高い改善効果を示した。一方，安全性に関して，重篤な有害事象や中止に至った有害事象の発現率に用量間で差は認められなかったが，全体的な有害事象や一部の特に注目すべき有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg と比較し 30 mg で高かった。これらに加え，15 mg でも臨床的意義のある有効性が認められたこと，またアトピー性皮膚炎の疾患特性上，治療時の重症度のみならず，患者の年齢や病変の慢性度，QoL の状況やそれまでの治療歴など，様々な要因を考慮した上で適切な治療を選択する必要があることを踏まえ本剤用量のリスクベネフィットバランスを考えた場合，個々の患者の状態に基づき，求められる治療ゴールを適切な時期で安全に達成し得る用量を選択することが望ましいことから，通常用量を 15 mg とした上で，必要に応じて 30 mg を投与可能とすることが，処方者及び患者にとってのメリットとなると考える。

12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者の 15 mg では，16 週又は 52 週までで，数例の重篤な感染症，ヘルペス性状湿疹，及び帯状疱疹が認められたが，非黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍，非黒色種皮膚癌，主要心血管事象，静脈血栓塞栓症，腎障害，リンパ球減少症，活動性結核は認められなかった。したがって，青少年被験者の安全性プロファイルは成人被験者と一貫しており，かつ 15 mg では他疾患を含めた十分な安全性データが集積されていることから，12 歳以上の小児患者に 15 mg を投与することは適切であると考えた。一方で，アトピー性皮膚炎のプログラムでは 15 mg と 30 mg で全体的な有害事象の発現率には大きな差はなかったものの，一部の安全性で用量依存性が認められたこと，また新たな患者集団である小児患者について結論を述べるにはデータの充足性が不十分である可能性が残ることから，小児患者では現時点では 15 mg のみの適応とし，本申請でデータパッケージとして含まれていない M16-045 及び M16-047 試験の青少

年サブスタディ等の十分な安全性データの集積が認められた時点で，30 mg の適切性について判断を行いたいと考える。

また，小児患者の体重に関して，第 III 相試験では体重 40 kg 以上の青少年被験者のみ登録されており，40 kg 未満であった成人被験者は 2 名と極めて少数であったが，小児アトピー性皮膚炎患者(M16-049)及び若年性突発性関節炎患者(M15-340)を対象とした試験の小児被験者から得られた薬物動態に関する実測値及びモデル＆シミュレーション解析の結果から，体重 30 kg 以上の小児患者におけるウパダシチニブの曝露量は，成人患者及び体重 40 kg 以上の小児患者と比べ同程度となると予測された。また，近年報告されている日本人の成長曲線では98%以上の日本人青少年が体重 30 kg 以上に該当する。これらを踏まえ，小児アトピー性皮膚炎患者の用法・用量に対する体重制限は 30 kg 以上とすることが妥当であると考える。

以上より，用法・用量（案）について次のとおりとした。

アトピー性皮膚炎

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。なお，患者の状態に応じて，ウパダシチニブとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

通常，12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児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。

1.8.4 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、15.1.1-15.1.6 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、15.1.5 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。
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	5.3 本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定したことから、本剤の治療を行う前に、ステロイド外用剤やタクロリムス

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］ 〈アトピー性皮膚炎〉 5.3 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。 5.4 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。 5.5 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。	外用剤等の抗炎症外用剤による適切な前治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。 5.4 本剤投与時にアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて、本剤と抗炎症外用剤との適切な併用を検討するよう設定した。 5.5 本剤投与時に適正に保湿外用剤が併用されるよう設定した。
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。 〈アトピー性皮膚炎〉 7.3 強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与すること。［10.2、16.7.1 参照］ 7.4 高度の腎機能障害患者には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与すること。［9.2、16.6.1 参照］ 7.5 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。	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、アトピー性皮膚炎も含め効能共通として設定した。 7.3-7.4 本剤の CCDS を参考に、強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与している患者又は高度の腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加することから、適切な投与量を選択するよう設定した。 7.5 本剤の投与継続の判断時期及び判断基準を検討したところ、EASI50 未達成例がその後 EASI50 達成した割合は投与後 12 週時及び 16 週時の間で大きく変わらなかった。この結果より、治療反応は通常投与開始から 12 週までに得られ、12 週までに治療反応が認められない患者に対し、用量調節又は投与中止を判断することが可能であると考え設定した。
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 （略） 〈アトピー性皮膚炎〉 8.10 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。 8.11 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。	8.10 アトピー性皮膚炎に投与する場合、本剤投与中も標準療法である保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に説明し、患者が理解した上で投与するよう注意喚起として設定した。 8.11 国内外で実施された臨床試験において、重篤な皮膚感染症が報告されていることから、アトピー性皮膚炎患者に対する注意喚起として設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.4 （略） 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、30mg（母体経口投与量は 4mg/kg/日及び 25mg/kg/日）のそれぞれ 1.2 倍、0.7 倍及び 11 倍、6.6 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 （略） 9.7 小児等 〈関節リウマチ、関節症性乾癬〉 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈アトピー性皮膚炎〉 9.7.2 体重 30kg 以上 40kg 未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12 歳未満、又は体重 40kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。［17.1.9-17.1.10 参照］ 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。また、アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では、65 歳以上の患者において、15mg1 日 1 回投与と比較して、30mg1 日 1 回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照］	9.5 本剤の CCDS を参考に、生殖発生毒性試験において催奇形性が認められていることから設定した。 9.7.2 12 歳未満、又は体重 40kg 未満の小児を対象とした臨床試験結果は得られていないため設定した。 9.8 臨床試験での 65 歳以上のアトピー性皮膚炎患者のデータは限られていたが、本剤 15mg と比較し本剤 30mg 投与で重篤な有害事象の発現率が高かったため設定した。
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（1.3%）、帯状疱疹（4.1%）、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、15.1.5 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（1.8%）、リンパ球減少（1.0%）、ヘモグロビン減少（0.5%） 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］	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）、関節症性乾癬を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験（M15-572, M15-554 の 2 試験）ならびにアトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験（M17-377, M16-045, M16-047 の 3 試験）の統合解析における頻度を使用した。これらの統合解析において報告されていない事象は頻度不明とした。

11.1.4 肝機能障害

ALT 上昇（3.1%）、AST 上昇（2.3%）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%未満）があらわれることがある。[9.1.4 参照]

11.2 その他副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
消化器	—	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	—
呼吸器	—	咳嗽	—
感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性咽頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	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（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ
皮膚及び皮下組織	—	ざ瘡	蕁麻疹
神経系障害	—	頭痛	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	—	発熱、疲労
臨床検査値	—	CK 上昇、体重増加	高脂血症

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）、関節症性乾癬（投与期間 1.32 年（中央値）の安全性データ）及びアトピー性皮膚炎（投与期間 1.19 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〉 15.1.1～15.1.2 （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］ 〈アトピー性皮膚炎〉 15.1.5 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15mg 及び 30mg 併合解析（長期、3 試験）において、重篤な感染症の発現率は 15mg 群で 2.4 件/100 人・年、30mg 群で 3.3 件/100 人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照］ 15.1.6 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15mg 及び 30mg 併合解析（長期、3 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 15mg 群で 0.2 例/100 人・年、30mg 群で 0.3 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）	15.1.5-15.1.6 アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験結果（M17-377, M16-045, M16-047）から、関節リウマチ及び関節症性乾癬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、関節リウマチ並びに関節症性乾癬と同様、本剤の重篤な感染症および非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍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

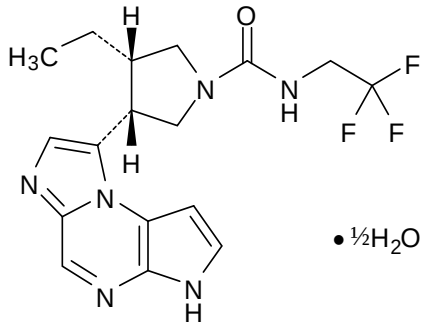
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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:

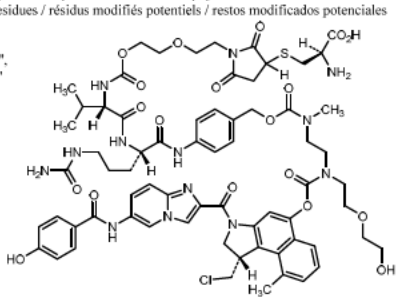
300, 300"

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"



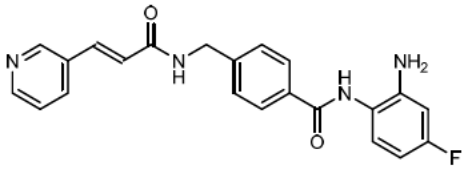
tucidinostatum

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

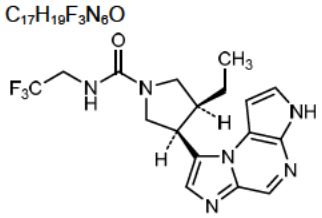
upadacitinib — (3*S*,4*R*)-3-ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide

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

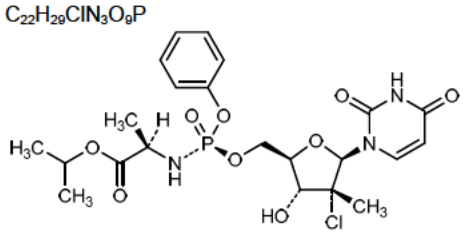
propan-2-yl *N*-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-chloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-3-hydroxy-4-methyloxolan-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-D-alaninate

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

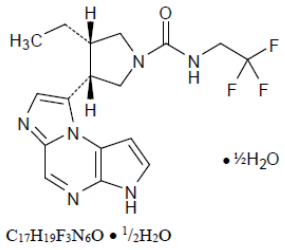
utomilumab

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	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, <u>20</u>, 50	毒性でない程度の循環血中リンパ球の減少，リンパ器官における細胞数の減少，赤血球系パラメータ

					の減少。腎臓尿細管上皮変性/ 壊死
	イヌ	39 週間	経口	0, 0.1, 0.5, 1.5	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）
副作用	関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）に おいて本剤を投与した安全性評価対象 4638 例（日本人症例 371 例を含む）中 2214 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含 む）が認められた。 副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7% 副作用の種類 例数 (発現割合) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 239 (5.2%) 帯状疱疹 222 (4.8%) 上気道感染 219 (4.7%) 鼻咽頭炎 186 (4.0%) 尿路感染 186 (4.0%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 165 (3.6%) 気管支炎 142 (3.1%) 好中球減少症 126 (2.7%) 白血球減少症 107 (2.3%) 他				
会社名	アッヴィ合同会社				

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
（追加）（下線部を追加）

化学名・別名	-
構造式	-
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） アトピー性皮膚炎
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 7.5mg を 1 日 1 回投与することができる。 〈アトピー性皮膚炎〉 通常、18 歳以上の患者には、ウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30mg を 1 日 1 回経口投与することができる。 通常、12 歳以上 18 歳未満かつ 30kg 以上の患者にはウパダシチニブとして 15mg 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	原体：ウパダシチニブ水和物 製剤：リンヴォック錠 30mg [1 錠中ウパダシチニブ水和物 30.7mg (ウパダシチニブとして 30mg)含有] 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	-

副作用	関節リウマチ 関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 4638 例（日本人症例 371 例を含む）中 2214 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7% 副作用の種類　例数　(発現割合) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　239　(5.2%) 帯状疱疹　222　(4.8%) 上気道感染　219　(4.7%) 鼻咽頭炎　186　(4.0%) 尿路感染　186　(4.0%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　165　(3.6%) 気管支炎　142　(3.1%) 好中球減少症　126　(2.7%) 白血球減少症　107　(2.3%) 他 アトピー性皮膚炎 アトピー性皮膚炎を対象とした国内外臨床試験（第 IIb 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 2752 例（日本人症例 358 例を含む）中 1202 例（43.7%）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　1202 例/2752 例＝43.7% 副作用の種類　例数　(発現割合) ざ瘡　349　(12.7%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　117　(4.3%) 帯状疱疹　106　(3.9%) 上気道感染症　91　(3.3%) 口唇ヘルペス　84　(3.1%) 単純疱疹　67　(2.4%) 毛包炎　53　(1.9%) アトピー性皮膚炎　51　(1.9%) 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.1	3.2.P.1 Description And Composition Of The Drug Product	－	－	海外	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Composition Comparison	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Composition Comparison	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2-1	3.2.P.2.2-1 Dissolution tests/evaluation reports (1)	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2-2	3.2.P.2.2-2 Dissolution tests/evaluation reports (2)	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2-3	3.2.P.2.2-3 Dissolution tests/evaluation reports (3)	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2-4	3.2.P.2.2-4 Dissolution tests/evaluation reports (4)	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.2-5	3.2.P.2.2-5 Dissolution tests/evaluation reports (5)	―	―	海外	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	―	―	海外	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 Specifications For Excipients - Opadry Red 85F150093	―	―	海外	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 Validation Of Analytical Procedures- Opadry Red 85F150093	―	―	海外	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 Justification Of Specifications - Opadry Red 85F150093	―	―	海外	評価
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specifications For Drug Product FMS.R.XXXXXX.01-30	―	―	海外	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2-1 Analytical procedure - Analytical Procedure - Determination of Assay, Identification and Degradation Products by HPLC (RTM.C6174)	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2-2 Analytical Procedures - Dissolution (RTM.C6190)	―	―	海外	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2-3 Analytical Procedures - Determination of Content Uniformity by HPLC (RTM.C6175)	―	―	海外	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses For Drug Product	―	―	海外	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities with Nitrosamine Assessment	―	―	海外	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification Of Specifications For Drug Product [quality attribute]	―	―	海外	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions for Assay Specification Limit of 95.0 to 105.05% with 24 mo PSB/24 mo SQB Data and 24 mo SL	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data For Drug Product	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006650 in 7600 Blisters at 5°C at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006650 in 7600 Blisters at 25°C/60% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006650 in 7600 Blisters at 30°C/75% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006650 in 7600 Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006651 in 7600 Blisters at 25°C/60% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006651 in 7600 Blisters at 30°C/75% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006651 in 7600 Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006652 in 7600 Blisters at 25°C/60% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006652 in 7600 Blisters at 30°C/75% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006652 in 7600 Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186482 in 7600 Blisters at 25°C/60% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186482 in 7600 Blisters at 30°C/75% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186482 in 7600 Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186484 in 7600 Blisters at 25°C/60% RH at 24 Months	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186484 in 7600 Blisters at 30°C/75% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186484 in 7600 Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186486 in 7600 Blisters at 25°C/60% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-19	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186486 in 7600 Blisters at 30°C/75% RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-20	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000186486 in 7600 Blisters at 40°C/75% RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-21	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006650 in 7600 Blisters at 50°C/75% RH at 2 Weeks	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-22	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006651 in 7600 Blisters at 50°C/75% RH at 2 Weeks	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-23	3.2.P.8.3 Stability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006652 in 7600 Blisters at 50°C/75% RH at 2 Weeks	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-24	3.2.P.8.3 Photostability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006650 in an Open Dish	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-25	3.2.P.8.3 Photostability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006651 in an Open Dish	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-26	3.2.P.8.3 Photostability of 30 mg Upadacitinib Tablets, Lot 16-006652 in an Open Dish	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-27	Stability of Drug Product – Water Activity Stability Data for 30 mg Upadacitinib Tablets	—	—	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
5.3.1.2-1	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 R&D/19/1115	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Upadacitinib in Healthy Volunteers and Adult and Adolescent Subjects with Atopic Dermatitis: Analyses of Phase 1, 2 and 3 Studies R&D/20/0641	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	―	―	―
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetics of Upadacitinib in Healthy Subjects and Subjects with Rheumatoid Arthritis, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis or Atopic Dermatitis: Analyses of Phase 1 and 2 Studies R&D/18/1079	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	―	―	―
5.3.5.1-1	Study M16045 - A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis R&D/20/0172	2018年8月～20[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン, オーストラリア, ボスニア・ヘルツェゴビナ, ブルガリア, カナダ, 中国, コロンビア, クロアチア, デンマーク, エストニア, フィンランド, フランス, ドイツ, イタリア, 日本, マレーシア, ニュージーランド, ルーマニア, ロシア連邦, スイス, トルコ, ウクライナ, 英国及び米国[プエルトリコ]	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 M16045 - A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis R&D/20/1497	2018年8月～20[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン，オーストラリア，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブルガリア，カナダ，中国，コロンビア，クロアチア，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，イタリア，日本，マレーシア，ニュージーランド，ルーマニア，ロシア連邦，スイス，トルコ，ウクライナ，英国及び米国［プエルトリコ］	国内/海外	評価
5.3.5.1-2	Study M16-045 Japan Study Data R&D/20/0101	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.1-2-2	Study M16-045 updated Japan Study Data R&D/20/1501	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.1-3	Study M16047 - A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis R&D/20/0182	2018年8月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，中国[香港]，チェコ，フランス，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，オランダ，ニュージーランド，ノルウェー，スロバキア，スペイン，スウェーデン，英国及び米国[プエルトリコ]	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
5.3.5.1-3-2	Study M16047 - A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis R&D/20/1498	2018年8月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，中国［香港］，チェコ，フランス，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，オランダ，ニュージーランド，ノルウェー，スロバキア，スペイン，スウェーデン，英国及び米国［プエルトリコ］	国内/海外	評価
5.3.5.1-4	Study M16-047 Japan Study Data R&D/20/0102	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.1-4-2	Study M16-047 updated Japan Study Data R&D/20/1502	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.1-5	Study M17377 - Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Evaluation of Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects in Japan R&D/19/1332	2018年10月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	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
5.3.5.1-5-2	Study M17377 - Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Evaluation of Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects in Japan R&D/20/1008	2018年10月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	評価
5.3.5.1-6	Study M16048 - A Phase 2b Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double-Blind Dose-Ranging Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis R&D/19/0125	2016年10月～2019年1月	オーストラリア，カナダ，フィンランド，ドイツ，日本，オランダ，スペイン及び米国	国内/海外	評価
5.3.5.3-1	J-ISS Tables and Figures R&D/20/0100	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-1-2	Updated J-ISS Tables and Figures R&D/20/1500	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-1	Upadacitinib Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier - AD - Sep2020 Cardiovascular Adjudication Committee (CAC) Charters - v1-v6 Concatenated	20[redacted]年[redacted]月 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
5.3.5.4-2	Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in Adult and Adolescent Subjects with Atopic Dermatitis: Analyses of Global and Regional Japan Studies R&D/20/0643	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-3	Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in Adult and Adolescent Subjects with Atopic Dermatitis: Analyses of Phase 2 and 3 Studies R&D/20/0642	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-4	Exposure-Response Analyses of Upadacitinib Efficacy and Effects on Laboratory Parameters in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results of Period 1 of the Phase 2 Study (M16-048) R&D/18/0643	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) for Upadacitinib Date of Report: 15 April 2020	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （調査期間）	—	—	—
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
-	Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report.	Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al.	海外	Allergy. 2006;61(8):969-87.
-	The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group.	Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al.	海外	Br J Dermatol. 2020;182(6):1331-42.
-	Symptomatic elevation creatine kinase following treatment of rheumatoid arthritis with baricitinib.	Anjara P, Jiang M, Mundae M.	海外	Clin Rheumatol. 2020;39(2):613-4.
-	Do cancer registries play a role in determining the incidence of non-melanoma skin cancers?	Anselmo Lima C, Sampaio Lima M, Maria Da Silva A, et al.	海外	Eur J Dermatol. 2018;28(2):169-76.
-	Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K [published correction appears in Br J Dermatol. 2011;164(1):230].	Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, et al.	海外	Br J Dermatol. 2010;163(5):1036-43.
-	Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index.	Ariëns LFM, Gadkari A, van Os-Medendorp H, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2019;99(10):851-7.

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
-	Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies.	Ascott A, Mulick A, Yu AM, et al.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1821-9.
-	Smyraf Tablets [package insert]. Chuoh-ku, Tokyo; Astellas Pharma Inc., Sep 2019.	-	国内	-
-	Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey.	Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al.	海外	Allergy. 2018;73(6):1284-93.
-	Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum.	Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):260-9.
-	Atopic dermatitis.	Bieber T.	海外	Ann Dermatol. 2010;22(2):125-37.
-	Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial.	Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al.	海外	Lancet. 2017;389(10086):2287-303.
-	Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications.	Boguniewicz M, Leung DY.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2010;125(1):4-13; quiz 4-5.

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
-	Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder.	Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2017;137(1):18-25.
-	Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration.	Callens J, Van Eycken L, Henau K, Garmyn M.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(11):1912-8.
-	Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA).	Calzavara Pinton P, Cristaudo A, Foti C, et al.	海外	G Ital Dermatol Venereol. 2018;153(2):133-45.
-	Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children.	Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, et al.	海外	Sleep Med Rev. 2010;14(6):359-69.
-	Topical Calcineurin Inhibtors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations.	Carr WW	海外	Pediatr Drugs. 2013;15:303-10.
-	Association between atopic dermatitis and squamous cell carcinoma: a case-control study.	Cho JM, Davie DMR, Wetter DA, et al.	海外	Int J Dermatol 2018; 57:313-6

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
-	Association between atopic dermatitis and colorectal cancer risk – a nationwide cohort study.	Chou W, Lai P, Hu J, et al.	海外	Medicine. 2020;99(1):e18530.
-	Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit.	Coondoo A, Phiske M, Verma S, et.al.	海外	Indian Dermatol Online J. 2014;5(4):416-25.
-	Incidence of cutaneous T-Cell lymphoma in the United States, 1973-2002.	Criscione VD, Weinstock MA.	海外	Arch Dermatol. 2007;143(7):854–9.
-	Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States.	Dacosta Byfield S, Chen D, Yim YM, et al.	海外	Arch Dermatol Res. 2013;305(9):845-50.
-	Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire.	Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al.	海外	Br J Dermatol. 2009;160(3):642-4.
-	Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ).	de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al.	海外	Br J Dermatol. 2018;178(5):1083-101.

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
-	Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systemic reviews.	Deckert S, Kopkow C, Schmitt J.	海外	Allergy 2014; 69: 37–45.
-	Association between atopic disease and anemia in US children.	Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI.	海外	JAMA Pediatr. 2016;170(1):29-34.
-	Ten-year mortality is increased after hospitalization for atopic dermatitis compared with the general population, but reduced compared with psoriasis.	Egeberg A, Skov L, Andersen YMF, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):98-105.
-	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies.	Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-32.
-	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis.	Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.
-	Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis.	Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al.	海外	Am J Clin Derm 2019; 20:443-56
-	Olumiant® (baricitinib) tablets, for oral use [Prescribing Information]. Indianapolis, IN; Eli Lilly and Company; 2018.	-	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
-	OLUMIANT Tablets [package insert]. Chuou-ku, Kobe; Eli Lilly Japan K.K., Sep 2019.	-	国内	-
-	Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients.	Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, et al.	海外	Semin Cutan Med Surg. 2012;31 (3 Suppl):S18-22.
-	European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis.	-	海外	Dermatology. 1993;186(1):23-31.
-	Xeljanz (tofacitinib) Article-20 procedure - Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. EMA. 2019;584781.	-	海外	-
-	A 12-year review on the aetiology and surgical outcomes of paediatric rhegmatogenous retinal detachments in Hong Kong.	Fong AH, Yip PP, Kwok TY, Tsang CW.	海外	Eye (Lond). 2016;30(3):355-61.
-	The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders.	Furumoto Y, Gadina M.	海外	BioDrugs. 2013;27(5):431-8.
-	Risk of non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with oral immunosuppressive drugs.	Garritsen F, Van Der Schaft J, Van Den Reek J, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2017;97(6):724-30.

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
-	Absolute and relative psoriasis area and severity index (PASI) treatment goals and their association with health-related quality of life.	Gerdes S, Körber A, Biermann M, et al.	海外	J Dermatolog Treat. 2020;31(5):470-5.
-	Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders?	Gillin JC.	海外	Acta Psychiatr Scand Suppl. 1998;393:39-43.
-	Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management.	Gupta MA, Gupta AK.	海外	Am J Clin Dermatol. 2003;4(12):833-42.
-	Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis.	Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, et al.	海外	Arch Dermatol. 2005;141(9):1123-7.
-	Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis.	Halling AS, Loft ND, Silverberg JI, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2020;S0190-9622(20):32442-7.
-	Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Function in Adolescents With Eczema: A Population-Based Study.	Halvorsen J, Lien L, Dalgard F, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2014;134(7):1847-54.
-	The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group.	Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al.	海外	Exp Dermatol. 2001;10(1):11-8.

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
-	Eczema Prevalence and Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States.	Hanifin JM, Reed ML.	海外	Dermatitis. 2007;18(2):82-91.
-	Risk factors for retinal detachment following cataract surgery.	Haug SJ, Bhisitkul RB.	海外	Curr Opin Ophthalmol. 2012;23(1):7-11.
-	アトピー性皮膚炎におけるサイトカインネットワーク.	Higashi, N.	国内	Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21.
-	How should minimally important change scores for the Patient-Oriented Eczema Measure be interpreted? A validation using varied methods.	Howells L, Ratib S, Chalmers JR, et al.	海外	Br J Dermatol. 2018;178(5):1135-42.
-	Epidemiology of eczema herpeticum in hospitalized U.S. children: Analysis of a nationwide cohort.	Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JI	海外	J Invest Dermatol. 2018;138(2):265-72.
-	Growth standard charts for Japanese Children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey.	Isojima T, Kato N, Ito Y, et al.	国内	Clin Pediatr Endocrinol. 2016 Apr;25(2):71-76.
-	Corectim Ointment 0.5% [package insert]. Chuoh-Ku, Tokyo; Japan Tobacco Inc., Apr 2020.	-	国内	-

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
-	Frequency and management of sleep disturbance in adults with atopic dermatitis: a systematic review.	Jeon C, Yan D, Nakamura M, et al.	海外	Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(3):349-64.
-	Impact of food allergy on the growth of children with moderate-severe atopic dermatitis	Jhamnani RD, Levin S, Rasooly M, et al.	海外	J. Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1526-9.
-	Increased risk of lung cancer in patients with eczema: a nationwide cohort study in Taiwan.	Juan C, Shen J, Lin C, et al.	海外	J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(9):924-31.
-	Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma.	Jung JA, Kita H, Yawn BP, et al.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2010;125(1):217–21.
-	Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020.	Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al.	国内	Allergol Int. 2020;69:356-69.
-	Adult patients with atopic eczema have a high burden of psychiatric disease: A Finnish nationwide registry study.	Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2019;99:647-51
-	Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus.	Kedar SJ, L; Berger, J.	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
-	Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis.	Kimata H.	海外	Suicide Life Threat Behav. 2006;36(1):120-4.
-	アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究	河野陽一	国内	厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防治療研究事業 平成18～20年度総合研究報告書，2009:1-11.
-	Atopic Dermatitis in Pregnancy: Current Status and Challenges.	Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzos G.	海外	Obstet Gynecol Surv. 2011;66(10):654-63.
-	IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury.	Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, et al.	海外	PloS One; 2014:9(12):e114195.
-	Incidence of suicide ideation and attempts in adults: the 13-year follow-up of a community sample in Baltimore, Maryland.	Kuo WH, Gallo JJ, Tien AY.	海外	Psychol Med. 2001;31(7):1181-91.
-	Increased risk of cutaneous and systemic infections in atopic dermatitis—a cohort study.	Langan SM, Abuabara K, Henrickson SE, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2017;137(6):1375-7.

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
-	Atopic dermatitis.	Langan SM, Irvine AD, Weidinger S.	海外	Lancet. 2020;396(10247):345-60.
-	Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean youth risk behavior survey.	Lee S, Shin A.	海外	BMC Psychiatry. 2017;17(1):3.
-	Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta analysis.	Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, et al.	海外	J Am Acad Dermatol; 2015;72(6):992-1002.
-	Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany.	Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2017;137(9):1860-7.
-	What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study.	Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, et al.	海外	Br J Dermatol. 2015;172(5):1353-7.
-	Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches.	Leung DYM, Guttman-Yassky E.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):769-77.
-	10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI).	Lewis V, Finlay AY.	海外	J Investig Dermatol Symp Proc. 2004 Mar;9(2):169-80.

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
-	JAK-STAT and bone metabolism.	Li J.	海外	JAKSTAT. 2013;2:e23930.
-	Eczema herpeticum :A medical emergency.	Liaw FY, Huang CF, Hsueh JT, et al.	海外	Can Fam Physician. 2012; 58(12):1358–61.
-	A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer.	Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F.	海外	Br J Dermatol. 2012;166(5):1069-80.
-	Association Between Atopic Eczema and Cancer in England and Denmark.	Mansfield KE, Schmidt SAJ, Darvalics B, et al.	海外	JAMA Dermatol. 2020.;e201948
-	The fear of needles: A systematic review and meta-analysis.	McLenon J, Rogers MAM.	海外	J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42.
-	リウマチ・アレルギー対策委員会報告書（平成23年8月）. Report of the Committee to Provide the Means of Rheumatic and Allergic Diseases. Tokyo: The Disease Measures Working Group, Health Science Council of Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011.	-	国内	-

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
-	人口推計. Population Estimate (as of 1 Oct 2011). Tokyo: Ministry of Internal Affairs and Communications, 2012.	-	国内	-
-	Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis.	Murota H, Katayama I.	国内	Allergol Int. 2017;66(1):8-13.
-	Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.	Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al.	海外	Mayo Clin Proc. 2017;92(6):890-8.
-	Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults.	Narla S, Silverberg JI.	海外	Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120(1):66-72.
-	Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus.	Naylor M, Elmets C, Jaracz E, et al.	海外	J Dermatolog Treat. 2005;16(3):149-53.
-	Use of Dupilumab for 543 Adult Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Multicenter, Retrospective Study.	Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, et al.	海外	J Investig Allergol Clin Immunol. 2020:0.
-	Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines.	Newlands C, Currie R, Memon A, et al.	海外	J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S125-32.

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
-	Atopic eczema of adult type in Japan.	Nishioka, K.	海外	Australian Journal of Dermatology, 1996;57:S7-9.
-	IL-31 expression by inflammatory cellsis preferentially elevated in atopic dermatitis.	Nobbe S, Dziunycz P, Muhleisen B, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2012;92(1):24-8.
-	Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study.	Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al.	海外	J Intern Med. 2010;268(4):329-37.
-	JAKAVI Tablets [package insert]. Minato-ku, Tokyo; Novartis Pharma K.K., Nov 2018.	-	国内	-
-	The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis.	Olesen AB, Engholm G, Storm HH, et al.	海外	J Invest Dermatol 2005; 125:445-9
-	Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.	Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al.	海外	J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-607.

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 infectious aspects of atopic dermatitis.	Ong PY, Leung DYM.	海外	Immunol Allergy Clin North Am. 2010;30(3):309-21.
-	Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review.	Ong PY, Leung DYM.	海外	Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(3):329-37.
-	Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial.	Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2020;S0190-9622(20):31152-X..
-	Serious complications from Staphylococcal aureus in atopic dermatitis.	Patel D, Jahnke MN.	海外	Pediatr Dermatol Nov-Dec 2015;32(6):792-6.
-	Adherence in Atopic Dermatitis.	Patel N, Feldman SR.	海外	Adv Exp Med Biol. 2017;1027:139-159. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_12. PMID: 29063437.
-	Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis.	Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):402-10.
-	Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review.	Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, et al.	海外	Australas J Dermatol. 2015;56(4):258-67.

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
-	Xeljanz (tofacitinib) tablets, for oral use XELJANZ® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use [package insert]. New York, NY; US Pfizer Laboratories, 2018.	-	海外	-
-	XELJANZ Tablets [package insert]. Shibuya-Ku, Tokyo; Pfizer Japan Inc., Sep 2019.	-	国内	-
-	Ophthalmic manifestations of atopic dermatitis.	Pietruszyńska M, Zawadzka-Krajewska A, Duda P, et al.	海外	Postepy Dermatol Alergol. 2020;37(2):174-9.
-	Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas.	Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, et al.	海外	Cancer. 2012;118(23):5830-9.
-	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.
-	Ocular complication of atopic dermatitis and other eczemas.	Rich LF, Hanifin JM.	海外	Int Ophthalmol Clin. 1985;25(1):61–76.
-	The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms.	Rinaldi G.	海外	Dermatol Pract Concept. 2019;9(2):90-7.

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
-	Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II.	Ring J, Alomar A, Bieber T, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:1176-93.
-	Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012.	Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al.	海外	JAMA Dermatol. 2015;151(10):1081-6.
-	Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis.	Ronnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):448-56.e30.
-	Prevalence of cancer in adult patients with atopic dermatitis: a nationwide study.	Ruff S, Egeberg A, Andersen YMF, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2017;97:1127-9.
-	Association between atopic dermatitis and suicidality: A systematic review and meta-analysis.	Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, et al.	海外	JAMA Dermatol. 2019;155(2):178-87.
-	Incidence of retinal detachment associated with atopic dermatitis in Japan: review of cases from 1992 to 2011.	Sasoh M, Mizutani H, Matsubara H, et al.	海外	Clin Ophthalmol. 2015;9:1129-34.
-	Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012.	Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, et al.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):295-9.

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
-	Lymphopenia and autoimmune diseases.	Schulze-Koops H.	海外	Arthritis Res Ther. 2004;6(4):178-80.
-	Pregnancy and pregnancy outcome among women with inflammatory skin diseases.	Seeger JD, Lanza LL, West WA, et al.	海外	Dermatology. 2007;214(1):32-9.
-	Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis.	Serrano L, Patel KR and Silverberg JI.	海外	J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):904-12.
-	Association of inflammatory skin diseases with venous thromboembolism in US adults.	Shaheen, M.S., Silverberg, J.I.	海外	Arch Dermatol Res. s00403-020-02099-6.
-	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents.	Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327-49.
-	Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization.	Silverberg JI, Simpson EL.	海外	Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(5):476-86.
-	Sleep Disturbances in Adults With Eczema Are Associated With Impaired Overall Health: A US Population-Based Study.	Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2015;135(1):56-66.

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
-	Eczema and Cardiovascular Risk Factors in 2 US Adult Population Studies.	Silverberg JI, Greenland P.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):721-8.e6.
-	Atopic disease and cardiovascular risk factors in US children.	Silverberg JI.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2016;137(3):938-40.e1.
-	Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study.	Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al.	海外	Ann Allergy Asthma Immunol. 2018　Sep;121(3):340-347. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006. Epub 2018 Jul 16. PMID:
-	Adult-Onset Atopic Dermatitis.	Silverberg JI.	海外	J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):28-33.
-	Atopic Dermatitis in Adults.	Silverberg JI.	海外	Med Clin North Am. 2020;104(1):157‐76.
-	Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study.	Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, et al.	海外	BMJ. 2018;361:k1786.
-	Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults.	Simpson EL, Bieber T, Eckert L, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):491-8.

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
-	Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis.	Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al.	海外	N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48.
-	The validated investigator global assessment of atopic dermatitis vIGA-AD: The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis.	Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al.	海外	J Am Acad Dermatol 2020 Apr 25 S0190-622(20)-9.
-	Risk of self-harm and suicide in people with specific psychiatric and physical disorders: comparisons between disorders using English national record linkage.	Singhal A, Ross J, Seminog O, et al.	海外	J R Soc Med. 2014;107(5):194-204.
-	Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis.	Smith CJF, Förger F, Bandoli G, et al.	海外	Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(8):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.
-	Systemic corticosteroid therapy-side effects and their management.	Stanbury RM, Graham EM.	海外	Br J Ophthalmol. 1998 Jun;82(6):704-8.
-	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(3):504-10.

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
-	Association between atopic dermatitis and extracutaneous infections in US adults.	Strom MA, Silverberg JI.	海外	Br J Dermatol. 2017;176(2):495–7.
-	Lymphopenia in rheumatoid arthritis.	Symmons DP, Farr M, Salmon M, et al.	海外	J R Soc Med. 1989;82(8):462-3.
-	Retinal detachment associated with atopic dermatitis.	Takahashi M, Suzuma K, I Inaba, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 1996;80(1):54-7.
-	Epidemiology of atopic dermatitis in Japan.	Takeuchi S, Esaki H, Furue M.	国内	J Dermatol. 2014;41(3);200-4.
-	Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis.	Thyssen JP, Skov L, Egeberg A.	海外	J Am Acad Dermatolol. 2018;78(3):506-10.
-	Associations of maternal atopic diseases with adverse pregnancy outcomes: a national cohort study.	Trønnes H, Wilcox AJ, Markestad T, et al.	海外	Paediatr Perinat Epidemiol. 2014;28(6):489-97.
-	Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications.	Uchio E, Miyakawa K, Ikezawa Z, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 1998;82(1):82-7.

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 incidence of rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands.	Van de Put MAJ, Hooymans JMM, Los LI.	海外	Ophthalmology 2013;120(3):616-22.
-	European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period [published correction appears in J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Feb;34(2):426-427].	Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(9):1644-1659.
-	Nonmelanoma Skin Cancer in the Population of the City of Belgrade in the Period 1999-2011.	Videnović G, Miljuš D, Ilić D, et al.	海外	Srp Arh Celok Lek. 2015;143(5-6):290-5.
-	Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis.	Wei W, Anderson P, Gadkari A et al.	国内	J Dermatol 2018; 45: 150-157.
-	Cardiovascular Safety during Treatment with Baricitinib in Rheumatoid Arthritis.	Weinblatt M, Taylor PC, Burmester GR, et al.	海外	2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017;2352.
-	Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification.	Willemze R.	海外	Leuk Lymphoma. 2003;44 Suppl 3:S49-54.

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
-	The natural history of atopic dermatitis. In: Williams HC, ed. Atopic dermatitis: the epidemiology, causes, and prevention of atopic eczema.	Williams HC, Wüthrich B.	海外	Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2000:41-59.
-	Clinical practice. Atopic dermatitis.	Williams HC.	海外	N Engl J Med. 2005;352(22):2314-24.
-	Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance.	Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-16.
-	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.
-	The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis.	Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CEM, et al.	海外	J Psychosom Res. 2004 Aug;57(2):195-200.
-	Illness Perception in Individuals With Atopic Dermatitis.	Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CEM, et al.		Psychol Health Med.2007;12(4):433-44.
-	Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases.	Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):198-205

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
-	Consensus-based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children: Part II.	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(6):850-78.
-	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.
-	Risk of mental disorders in children and adolescents with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis.	Xie Q, Dai W, Tang X, et al.	海外	Front Psychol. 2019;10:1773.
-	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.
-	Interleukin-22: a likely target for treatment of autoimmune diseases.	Yang X, Zheng SG.	海外	Autoimmun Rev. 2014;13(6):615-20.
-	Population-Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction.	Yawn B, Saddier P, Wollan P, et al.	海外	Mayo Clin Proc. 2007;82(11):1341-9.
-	A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics.	Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI.	海外	J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):390-401.

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
-	Atopic retinal detachment. Report of four cases and a review of the literature.	Yoneda K, Okamoto H, Wada Y, et al.	海外	Br J Dermatol. 1995;133(4):586-91.
-	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.
-	Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients.	Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2004;84(3):205-12.
-	Association of Atopic Dermatitis With Being Overweight and Obese: A Systematic Review and Metaanalysis.	Zhang AS, J.	海外	J Am Acad Dermatol. 2015;72(4):606-16e4.
-	Patient perspectives on the management of atopic dermatitis.	Zuberbier T, Orlow S, Paller A, et al.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2006;118(1):226-32.