9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

This Information is Confidential

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INTERMEDIATE PACKAGING

Bottle Label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

Do not swallow the desiccant.

Important to open

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

This Information is Confidential

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

This Information is Confidential

B. PACKAGE LEAFLET

This Information is Confidential

Package leaflet: Information for the patient

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What RINVOQ is and what it is used for
2. What you need to know before you take RINVOQ
3. How to take RINVOQ
4. Possible side effects
5. How to store RINVOQ
6. Contents of the pack and other information

1. What RINVOQ is and what it is used for

RINVOQ contains the active substance upadacitinib. It belongs to a group of medicines called Janus kinase inhibitors. By reducing the activity of an enzyme called 'Janus kinase' in the body, RINVOQ lowers inflammation in the following diseases:

- Rheumatoid Arthritis
- Psoriatic Arthritis
- Ankylosing Spondylitis
- Atopic Dermatitis

Rheumatoid Arthritis
RINVOQ is used to treat adults with rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is a disease that causes inflamed joints. If you have moderate to severe active rheumatoid arthritis, you may first be given other medicines, one of which will usually be methotrexate. If these medicines do not work well enough, you will be given RINVOQ either alone or in combination with methotrexate to treat your rheumatoid arthritis.

RINVOQ can help to reduce pain, stiffness and swelling in your joints, reduce tiredness and it can slow down damage to the bone and cartilage in your joints. These effects can ease your normal daily activities and so improve your quality of life.

Psoriatic Arthritis
RINVOQ is used to treat adults with psoriatic arthritis. Psoriatic arthritis is a disease that causes inflamed joints and psoriasis. If you have active psoriatic arthritis, you may first be given other

medicines. If these medicines do not work well enough, you will be given RINVOQ either alone or in combination with methotrexate to treat your psoriatic arthritis.

RINVOQ can help to reduce pain, stiffness, and swelling in and around your joints, pain and stiffness in your spine, psoriatic skin rash, and tiredness, and it can slow down damage to the bone and cartilage in your joints. These effects can ease your normal daily activities and so improve your quality of life.

Ankylosing Spondylitis
RINVOQ is used to treat adults with ankylosing spondylitis. Ankylosing spondylitis is a disease that primarily causes inflammation in the spine. If you have active ankylosing spondylitis, you may first be given other medicines. If these medicines do not work well enough, you will be given RINVOQ to treat your ankylosing spondylitis.

RINVOQ can help to reduce back pain, stiffness, and inflammation in your spine. These effects can ease your normal daily activities and so improve your quality of life.

Atopic Dermatitis
RINVOQ is used to treat adults and adolescents 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema. RINVOQ may be used with eczema medicines that you apply to the skin or it may be used on its own.

Taking RINVOQ can improve the condition of your skin, and reduce itching and flares. RINVOQ can help improve symptoms of pain, anxiety and depression that people with atopic dermatitis may have. RINVOQ can also help improve your sleep disturbance and overall quality of life.

2. What you need to know before you take RINVOQ

Do not take RINVOQ
- if you are allergic to upadacitinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have a severe infection (such as pneumonia or bacterial skin infection)
- if you have active tuberculosis (TB)
- if you have severe liver problems
- if you are pregnant (see section Pregnancy, breast-feeding and contraception)

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before and during treatment with RINVOQ if:
- you have an infection (fever, sweating, or chills, shortness of breath, warm, red, or painful skin or sores on your body, feeling tired, cough, burning sensation when you pass urine or passing urine more often than normal, severe headache with stiff neck), or if you have ever had an infection that keeps coming back – RINVOQ can reduce your body's ability to fight infections and so may worsen an infection that you already have, or make it more likely for you to get a new infection
- you have had tuberculosis or have been in close contact with someone with tuberculosis. Your doctor will test you for tuberculosis before starting RINVOQ and may retest during treatment
- you have had a herpes zoster infection (shingles), because RINVOQ may allow it to come back. Tell your doctor if you get a painful skin rash with blisters as these can be signs of shingles
- you have ever had hepatitis B or C
- you have recently had or plan to have a vaccination (immunisation) - this is because live vaccines are not recommended while using RINVOQ
- you have cancer - because your doctor will have to decide if you can still be given RINVOQ
- you are at high risk of developing skin cancer, your doctor may recommend preventive measures such as regular skin examinations while taking RINVOQ. Talk to your doctor if you develop a new lesion or any change in the appearance of an area on the skin. Some patients receiving RINVOQ have developed skin cancers

- you have heart problems, high blood pressure, or high cholesterol
- your liver does not work as well as it should
- you have had blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism). Tell your doctor if you get a painful swollen leg, chest pain, or shortness of breath as these can be signs of blood clots in the veins
- you have kidney problems
- you have had diverticulitis (a type of inflammation of the large intestine) (see section 4).

If you notice any of the following serious side effects, tell a doctor straight away:
- severe stomach pain especially accompanied by fever, nausea, and vomiting.

Blood tests
You will need blood tests before you start taking RINVOQ, or while you are taking it. This is to check for a low red blood cell count (anaemia), low white blood cell count (neutropaenia or lymphopaenia), high blood fat (cholesterol) or high levels of liver enzymes. The tests are to check that treatment with RINVOQ is not causing problems.

Elderly
There is a higher rate of infection in patients aged 65 years and older. Tell your doctor as soon as you notice any signs or symptoms of an infection.

Children and adolescents

RINVOQ is not recommended for use in children under 12 years of age or adolescents weighing less than 30 kg with atopic dermatitis. This is because it has not been studied in these patients.

RINVOQ is not recommended for use in children and adolescents under 18 years of age with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. This is because it has not been studied in this age group.

Other medicines and RINVOQ
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because some medicines may reduce how well RINVOQ works or may increase the risk of getting side effects. It is very important to talk to your doctor or pharmacist if you are taking any of the following:
- medicines to treat fungal infections (such as itraconazole, posaconazole or voriconazole)
- medicines to treat bacterial infections (such as clarithromycin)
- medicines to treat Cushing's syndrome (such as ketoconazole)
- medicines to treat tuberculosis (such as rifampicin)
- medicines to treat seizures or fits (such as phenytoin)
- medicines that affect your immune system (such as azathioprine, ciclosporin and tacrolimus)
- medicines that may increase your risk of diverticulitis such as a non-steroidal anti-inflammatory medicines (usually used to treat painful and/or inflammatory conditions of muscle or joints), and/or opioids (used to treat severe pain), and/or corticosteroids (usually used to treat inflammatory conditions) (see section 4).

If any of the above apply to you or you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking RINVOQ.

Pregnancy, breast-feeding and contraception

<u>Pregnancy</u>
RINVOQ must not be used during pregnancy.

This Information is Confidential

Breast-feeding
If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, talk to your doctor before taking this medicine. You should not use RINVOQ while breast-feeding as it is not known if this medicine passes into breast milk. You and your doctor should decide if you will breast-feed or use RINVOQ. You should not do both.

Contraception
If you are a woman of child-bearing potential, you must use effective contraception to avoid becoming pregnant while taking RINVOQ and for at least 4 weeks after your last dose of RINVOQ. If you become pregnant during this time, you must talk to your doctor straight away.

If your child has her first menstrual period while taking RINVOQ, you should inform the doctor.

Driving and using machines
RINVOQ has no effect on the ability to drive and use machines.

3. How to take RINVOQ

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

If you have rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis

The recommended dose is one 15 mg tablet once a day.

If you have atopic dermatitis

Adults:
The recommended dose is 15 mg or 30 mg as prescribed by your doctor, as one tablet once a day. Your doctor may increase or decrease your dose depending on how well the medicine is working.

Elderly:
If you are 65 years of age or older, the recommended dose is 15 mg once a day.

Adolescents (from 12 to 17 years of age) weighing at least 30 kg:
The recommended dose is one 15 mg tablet once a day.

How to take

- Swallow the tablet whole with water. Do not split, crush, chew or break the tablet before swallowing as it may change how much medicine gets into your body.
- To help you remember to take RINVOQ, take it at the same time every day.
- The tablets can be taken with or without food.
- Do not swallow the desiccant.

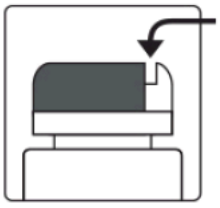
If you take more RINVOQ than you should
If you take more RINVOQ than you should, contact your doctor. You may get some of the side effects listed in section 4.

This Information is Confidential

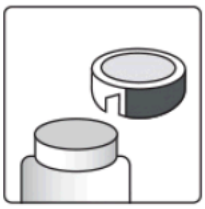
If you forget to take RINVOQ
- If you miss a dose, take it as soon as you remember.
- If you forget your dose for an entire day, just skip the missed dose and take only a single dose as usual the following day.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you stop taking RINVOQ
Do not stop taking RINVOQ unless your doctor tells you to stop taking it.

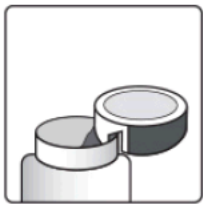
How to open the bottle



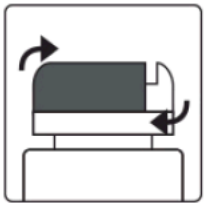
Foil Cutting Tool - on the cap of the bottle



1. How to puncture the foil
1a. Remove the cap from the bottle by pushing down and while still pushing, turn the cap anti-clockwise.
1b. Turn the cap over and place the cutting tool near the edge of the foil seal.



2. Push down to make a hole in the foil and move the cutting tool round the edge of the foil to continue cutting the foil.



3. When you have taken your tablet, put the cap back on and close the bottle.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, RINVOQ can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Talk to your doctor or get medical help straight away if you get any signs of infection such as:
- shingles or painful skin rash with blisters (herpes zoster) – common (may affect up to 1 in 10 people)

This Information is Confidential

- infection of the lung (pneumonia), which may cause shortness of breath, fever, and a cough with mucus – uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Other side effects
Talk to your doctor if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- throat and nose infections
- acne

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- cough
- fever
- cold sores (herpes simplex)
- feeling sick in the stomach (nausea)
- increase in an enzyme called creatine kinase, shown by blood tests
- low white blood cell counts shown in blood tests
- increased levels of cholesterol (a type of fat in the blood) as shown in tests
- increased levels of liver enzymes, shown by blood tests (sign of liver problems)
- weight gain
- inflammation (swelling) of the hair follicles
- flu (influenza)
- anaemia
- pain in your belly (abdomen)
- fatigue (feeling unusually tired and weak)
- headache
- hives (urticaria)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- thrush in the mouth (white patches in the mouth)
- increased levels of triglycerides (a type of fat) in the blood, as shown in tests
- diverticulitis (painful inflammation of small pockets in the lining of your intestine)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store RINVOQ

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister label and carton after 'EXP'.

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Store in original blister or bottle with the lid tightly closed to protect from moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

This Information is Confidential

6. Contents of the pack and other information

What RINVOQ contains

The active substance is upadacitinib.

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
- Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.
- The other ingredients are:
  - Core tablet: microcrystalline cellulose, mannitol, tartaric acid, hypromellose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.
  - Film coating: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
- Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib.
- The other ingredients are:
  - Core tablet: microcrystalline cellulose, mannitol, tartaric acid, hypromellose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.
  - Film coating: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172).

What RINVOQ looks like and contents of the pack

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets are purple, oblong, biconvex tablets imprinted on one side with ‘a15’.

The tablets are provided in blisters or bottles.
RINVOQ is available in packs containing 28 or 98 prolonged-release tablets and in multipacks of 84 comprising 3 cartons, each containing 28 prolonged-release tablets.
Each calendar blister contains 7 tablets.

RINVOQ is available in bottles with desiccant containing 30 prolonged-release tablets, each pack contains 1 bottle (30 tablet pack) or 3 bottles (90 tablet pack).

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets are red, oblong, biconvex tablets imprinted on one side with ‘a30’.

The tablets are provided in blisters or bottles.

RINVOQ is available in packs containing 28 or 98 prolonged-release tablets.
Each calendar blister contains 7 tablets.

RINVOQ is available in bottles with desiccant containing 30 prolonged-release tablets, each pack contains 1 bottle (30 tablet pack) or 3 bottles (90 tablet pack).

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Germany

Manufacturer
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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

This Information is Confidential

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Detailed and updated information on this product is also available by scanning the QR code included below or on the outer carton with a smart phone. The same information is also available on the following URL: www.rinvoq.eu.

QR code to be included

To listen to or request a copy of this leaflet in <Braille>, <large print> or <audio>, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

This Information is Confidential

ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for upadacitinib, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

In view of available data on diverticulitis from clinical trial and spontaneous reports including cases with a close temporal relationship, a positive de-challenge and in view of a plausible mechanism of action, the PRAC considers a causal relationship between upadacitinib and diverticulitis is established. The PRAC concluded that the product information of products containing upadacitinib should be amended accordingly.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for upadacitinib the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing upadacitinib is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

This Information is Confidential

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。

1.0 医薬品の名称

リンヴォック 15mg 徐放錠
リンヴォック 30mg 徐放錠

2.0 定性的及び定量的組成

リンヴォック 15mg 徐放錠
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。

リンヴォック 30mg 徐放錠
徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 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。

3.0 剤形

徐放錠

リンヴォック 15mg 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。

リンヴォック 30mg 徐放錠
赤色の両凸形の楕円の徐放錠（14×8 mm）であり，片面に「a30」の刻印がある。

4.0 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。

関節症性乾癬

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関節症性乾癬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。

アトピー性皮膚炎

本剤は，全身療法の対象となる 12 歳以上の成人及び青年における中等症から重症のアトピー性皮膚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

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎

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。

アトピー性皮膚炎

成人

本剤の推奨用量は，個々の患者の症状に基づき，1日1回 15 mg又は30 mgである。

- 疾病負荷が高い患者では，1日1回30mgが適切な場合がある。
- 1日1回15 mgで効果不十分な患者では，1日1回30mgが適切な場合がある。
- 維持には最低有効量を考慮すること。

65 歳以上の患者に対する推奨用量は1日1回15 mgである。

青年（12–17歳）

体重30 kg以上の青年に対する本剤の推奨用量は1日1回 15 mgである。

併用局所療法

本剤は，局所コルチコステロイドとの併用又は非併用下で使用することができる。局所カルシニューリン阻害薬は，顔面，頸部，間擦部位及び性器などの敏感な部位に使用する。

投与 12 週時以降に治療効果が認められない患者については，本剤投与の中止を検討すること。

投与開始

リンパ球絶対数（ALC）が 0.5×10^9 cells/L 未満，好中球絶対数（ANC）が 1×10^9 cells/L 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 1×10^9 cells/L 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。	ベースライン時及び投与開始後 12 週間以内に評価する。その後は個々の患者の管理に従って評価を行うこと。
リンパ球絶対数 (ALC)	ALC が 0.5×10^9 cells/L 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。	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。
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

アトピー性皮膚炎では，1 日 1 回 15 mg を超える用量は 65 歳以上の患者には推奨されない（4.8 項参照）。

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 1 日 1 回 15 mg を注意して使用すること。重度の腎機能障害患者には，本剤 1 日 1 回 30 mg は推奨されない。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（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 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（Child-Pugh 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

12 歳以下のアトピー性皮膚炎の小児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。体重 40 kg 未満の青年における臨床曝露データは得られていない（5.2 項参照）。

0–17 歳の関節リウマチ，関節症性乾癬及び強直性脊椎炎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，噛んだりせずに全量を正しく投与すること。

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。

ウイルスの再活性化

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）。本剤を投与された日本人患者では帯状疱疹のリスクが高いと考えられる。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。

予防接種

本剤を投与した患者における，生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。（不活化肺炎球菌結合型ポリサッカライドワクチン（沈降 13 価）とウパダシチニブの併用に関するデータについては 5.1 項を参照）。

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）1×10^9 cells/L 未満，リンパ球絶対数（ALC）0.5×10^9 cells/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（42 項参照）。

憩室炎

憩室炎が臨床試験及び市販後調査から報告されている。憩室炎は，消化管穿孔を引き起こす可能性がある。ウパダシチニブは，憩室性疾患患者，特に，非ステロイド性抗炎症薬，コルチコステロイド，及びオピオイドなどの憩室炎のリスクを高める併用薬による治療を長期間にわたって受けている患者においては慎重に使用すべきである。新たに腹部の徴候及び症状が認められた患者は，直ちに，憩室炎を早期に同定するために評価し，消化管穿孔を予防すること。

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用量依存的な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1日1回15 mgを注意して使用すること。強力なCYP3A4阻害剤の長期治療を受けている患者には，本剤1日1回30 mgは推奨されない。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。患者女児及び / 又はその親 / 介護者には，本剤投与中に初経を迎えた場合は担当医に連絡する必要がある旨を説明すること。

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

関節リウマチ，関節症性乾癬及び強直性脊椎炎を対象としたプラセボ対照臨床試験では，本剤 15 mg 投与時に最も高頻度に報告された副作用（発現率が最も高い適応症の 1 つ以上で患者の 2%以上に発現）は，上気道感染（19.5%），血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加（8.6%），アラニントランスアミナーゼ増加（4.3%），気管支炎（3.9%），悪心（3.5%），咳

嗽（2.2%），アスパラギン酸トランスアミナーゼ増加（2.2%）及び高コレステロール血症（2.2%）であった。

アトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照臨床試験で本剤 15 mg 又は 30mg投与時に最も高頻度に報告された副作用（患者の 2%以上に発現）は，上気道感染（25.4%），ざ瘡（15.1%），単純ヘルペス（8.4%），頭痛（6.3%），CPK 増加（5.5%），咳嗽（3.2%），毛包炎（3.2%），腹痛（2.9%），悪心（2.7%），好中球減少症（2.3%），発熱（2.1%）及びインフルエンザ（2.1%）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）。

長期投与時の本剤の安全性プロファイルは，すべての適応症でプラセボ対照期間中の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

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：極めて高頻度（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）。表 2 の発現頻度は，リウマチ性疾患及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では本剤 15 mg，アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では本剤 30 mg で報告された副作用の発現頻度が高い方に基づいている。適応症間で発現頻度に顕著な差が認められた場合は，表の下の脚注に示す。

表 2.　　副作用

器官別大分類	極めて高頻度	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 [a,b] 帯状疱疹 単純ヘルペス [a] 毛包炎 インフルエンザ	肺炎 口腔カンジダ症 憩室炎
血液およびリンパ系障害		貧血 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 [b]	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		腹痛 [a] 悪心	
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡 [c]	蕁麻疹 [c]	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労 発熱	
臨床検査		血中 CK 増加 ALT 増加 [b] AST 増加 [b] 体重増加	
神経系障害		頭痛	

a. グループ化された用語として表示
b. アトピー性皮膚炎試験では，気管支炎，高コレステロール血症，ALT 増加及び AST 増加の発現頻度は低かった。
c. リウマチ性疾患を対象とした試験では，発現頻度はざ瘡では高く，蕁麻疹では低かった。

特定の副作用の記述

関節リウマチ

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。

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。

5 つの第 3 相臨床試験全体における，本剤 15 mg 群の帯状疱疹の長期投与時の発現率は 3.7 件/100 人年であった。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。

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 1×10^9 cells/L 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 1×10^9 cells/L 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。

関節症性乾癬

全体として，本剤 15 mg を用いて治療した活動性関節症性乾癬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。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 並びに 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。--

強直性脊椎炎

全体として，本剤15mg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。

アトピー性皮膚炎

感染症

臨床試験のプラセボ対照期において，16 週間にわたる感染症の発現頻度は，プラセボ群の30%と比較して本剤15mg及び30mg群でそれぞれ39%及び43%であった。本剤15mg及び30mg群での感染症の長期投与時の発現率はそれぞれ98.5件/100人年及び109.6件/100人年であった。

プラセボ対照臨床試験において，16 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15mg及び30mg群でそれぞれ0.8%及び0.4%であった。本剤15mg及び30mg群での重篤な感染症の長期投与時の発現率はそれぞれ2.3件/100人年及び2.8件/100人年であった。

日和見感染（結核を除く）

臨床試験のプラセボ対照期では，報告された日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）はすべてヘルペス性湿疹であった。16 週間にわたるヘルペス性状湿疹の発現頻度は，プラセボ群の0.4%と比較して本剤15mg及び30mg群でそれぞれ0.7%及び0.8%であった。本剤15mg及び30mg群でのヘルペス性湿疹の長期投与時の発現率はそれぞれ1.6件/100人年及び1.8件/100人年であった。本剤30mg投与時に食道カンジダ症が1件報告された。

本剤15mg及び30mg群での帯状疱疹の長期投与時の発現率はそれぞれ3.5件/100人年及び52件/100人年であった。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。

臨床検査値異常

本剤投与に伴うALT増加及び/又はAST増加（ULNの3倍以上），脂質パラメータ，CPK値（ULNの5倍超）及び好中球減少症（ANCが1×10^9cells/L未満）の用量依存的な変化は，リウマチ性疾患を対象とした臨床試験で認められた変化と同様であった。

アトピー性皮膚炎を対象とした試験では，16 週後にLDLコレステロールのわずかな増加が認められた。

高齢者

65 歳以上のアトピー性皮膚炎患者の限られたデータに基づくと，全体的な副作用の発現率は本剤30mg群の方が15mg群よりも高かった。

小児集団

12–17 歳のアトピー性皮膚炎を有する青年計 343 例が第 3 相試験で治療を受け，うち 167 例が 15 mg の投与を受けた。青年における本剤 15 mg の安全性プロファイルは，成人と同様であった。青年における 30mg 投与時の安全性及び有効性は現在も検討中である。

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。

5.0 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

ウパダシチニブは選択的，可逆的ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。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。

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。アトピー性皮膚炎は，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，IFN-γ を含む）によって引き起こされる。JAK 1 をウパダシチニブで阻害すると，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が減少する。

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。

ワクチン試験

不活化肺炎球菌結合型ポリサッカライドワクチン（沈降 13 価）投与後の体液性応答に対するウパダシチニブの影響がウパダシチニブ 15 mg（87 例）又は 30 mg（24 例）の治療が安定している関節リウマチ患者 111 例を対象として評価された。患者の 97%（108 例）では，メトトレキサートが併用されていた。主要評価項目は，12 種の肺炎球菌抗原（1，3，4，5，6B，7F，9V，14，18C，19A，19F，及び 23F）中 6 種以上でベースラインから Week 4 における抗体濃度の 2 倍以上の増加と定義される良好な体液性応答を示した患者の比率であった。Week 4 の結果は，ウパダシチニブ 15 mg 群では患者の 67.5%（95% CI：57.4，77.5），30 mg 群では 56.5%（95% CI：36.3，76.8）において良好な体液性応答が示された。

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，本剤又はプラセボが 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おおむね類似していた。

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-naïve[a] (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-IR[b] (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-IR[c] (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-IR[d] (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-IR[e] (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. csDMARDs に効果不十分であった患者。以前に最大 1 回 bDMARD 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. MTX 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，疼痛評価並びに 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	MTX 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
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]						50[h]	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		
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		

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	MTX 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg

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，骨びらんスコア並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	PBO[a]	UPA 15 mg	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. 48 週時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	MTX 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
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 $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
h. 名目上の $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
i. 名目上の $p \leq 0.01$ 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。-

関節症性乾癬

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症性乾癬を有する 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 ヵ月以上活動性関節症性乾癬を有し，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%），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（表 7）。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，並びに 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 bDMARD-IR	
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
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)					
Week 12	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)
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)

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

試験	SELECT-PsA 1 試験 非生物学的 DMARD-IR			SELECT-PsA 2 試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
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 16	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
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，骨びらんスコア並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	ADA 40 mg
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[b](95%信頼区間)			
Week 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Week 56[a]	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

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，–029）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)[e]
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)[e]
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

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。

アトピー性皮膚炎

本剤 1 日 1 回 15 mg 及び 30 mg の有効性及び安全性は，計 2584 例の患者（12 歳以上）を対象とする第 3 相無作為化，二重盲検，多施設共同試験（MEASURE UP 1，MEASURE UP 2 及び AD UP）において検討された。局所療法で十分にコントロールできない中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の青年患者 344 例及び成人患者 2240 例を対象に，本剤を評価した。患者には，ベースライン時に，以下のすべてに該当することが求められた：AD の全般的評価（紅斑，硬化 / 丘疹，浸出液 / 痂皮形成）における治験責任医師による全般評価（vIGA-AD）スコアが 3 以上（0–4 の重症度スケールが悪化），湿疹面積・重症度指数（EASI）スコアが 16 以上（4 つの異なる身体部位における紅斑，浮腫 / 丘疹，掻破痕及び苔癬化の程度及び重症度を評価する複合スコア），体表面積（BSA）の最小病変が 10%以上，週平均の最悪のかゆみの数値評価尺度（NRS）が 4 以上。

いずれの試験でも，患者に本剤 1 日 1 回 15 mg，30 mg 又はプラセボを 16 週間投与した。AD UP 試験では，局所コルチコステロイド（TCS）も併用投与した。二重盲検期間の終了後，最初に本剤に無作為割付けされた患者は 260 週時まで同用量で投与を継続することとした。プラセボ群の患者は 1 : 1 の比で再度無作為割付けされ，本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を 260 週時まで受けた。

ベースライン特性

単剤療法試験（MEASURE UP 1 及び 2）では，患者の 50.0%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 3（中等症）であり，50.0%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 4（重症）であった。ベースライン時の EASI スコアの平均値は 29.3 であり，ベースライン時の週平均の最悪のかゆみの NRS 平均値は 7.3 であった。TCS 併用試験（AD UP）では，患者の 47.1%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 3（中等症）であり，52.9%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 4（重症）であった。ベースライン時の EASI スコアの平均値は 29.7 であり，ベースライン時の週平均の最悪のかゆみの NRS 平均値は 7.2 であった。

臨床効果

単剤療法試験（MEASURE UP 1 及び MEASURE UP 2）及び TCS 併用（AD UP）試験

本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を受けた患者では，プラセボ投与を受けた患者と比較して，投与 16 週時に vIGA-AD スコアが 0 又は 1，EASI 75 あるいは最悪のかゆみの NRS が 4 ポイント以上改善した患者の割合が有意に高かった。また，皮膚症状及びそう痒も速やかに改善した（表 10 参照）。

図 1 に MEASURE UP 1 及び MEASURE UP 2 において EASI 75 反応を達成した患者の割合及び 16 週までの最悪のかゆみの NRS のベースラインからの平均変化率をそれぞれ示す。

表 10.　　本剤の有効性の結果

試験	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO＋TCS	UPA 15 mg ＋TCS	UPA 30 mg ＋TCS
無作為化された被験者数	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Week 16 の評価項目，レスポンダーの% (95% CI)									
vIGA-AD 0 / 1[a,b] (主要)	8 (5, 12)	48[d] (42, 54)	62[d] (56, 68)	5 (2, 7)	39[d] (33, 45)	52[d] (46, 58)	11 (7, 14)	40[d] (34, 45)	59[d] (53, 64)
EASI 75[a] (主要)	16 (12, 21)	70[d] (64, 75)	80[d] (75, 84)	13 (9, 17)	60[d] (54, 66)	73[d] (68, 78)	26 (21, 31)	65[d] (59, 70)	77[d] (72, 82)
EASI 90[a]	8 (5, 11)	53[d] (47, 59)	66[d] (60, 71)	5 (3, 8)	42[d] (37, 48)	58[d] (53, 64)	13 (9, 17)	43[d] (37, 48)	63[d] (58, 69)
EASI 100[a]	2 (0, 3)	17[d] (12, 21)	27[d] (22, 32)	1 (0, 2)	14[d] (10, 18)	19[d] (14, 23)	1 (0, 3)	12[e] (8, 16)	23[d] (18, 27)
最悪のかゆみの NRS[c] *(4 点以上の改善)*	12 (8, 16)	52[d] (46, 58)	60[d] (54, 66)	9 (6, 13)	42[d] (36, 48)	60[d] (54, 65)	15 (11, 19)	52[d] (46, 58)	64[d] (58, 69)
早期発症の評価項目，レスポンダーの% (95% CI)									
EASI 75[a] (*Week 2*)	4 (1, 6)	38[d] (32, 44)	47[d] (42, 53)	4 (1, 6)	33[d] (27, 39)	44[d] (38, 50)	7 (4, 10)	31[d] (26, 36)	44[d] (38, 50)
最悪のかゆみの NRS (week 1 で 4 点以上の改善)[c,f]	0 (0, 1)	15[d] (11, 19)	20[d] (15, 24)	1 (0, 2)	7[d] (4, 11)	16[d] (11, 20)	3 (1, 5)	12[d] (8, 16)	19[d] (15, 24)

表 10.　　本剤の有効性の結果（続き）

略語：UPA＝ウパダシチニブ (RINVOQ)，PBO＝プラセボ

救済治療を受けた被験者又は欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。プラセボ群，本剤 15 mg 群及び本剤 30 mg 群における救援治療の実施により，16 週時に EASI 75 及び vIGA-AD 0 / 1 についてノンレスポンダーとして補完された被験者の数及び割合は，それぞれ MEASURE UP 1 試験では 132 例 (47.0%)，31 例 (11.0%)，16 例 (5.6%)，MEASURE UP 2 試験では 119 例 (42.8%)，24 例 (8.7%)，16 例 (5.7%)，AD UP 試験では 78 例 (25.7%)，15 例 (5.0%)，14 例 (4.7%) であった。

a. 無作為化された被験者数に基づく

b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1 (「消失」又は「ほぼ消失」であり，0–4 の順序尺度で 2 ポイント以上減少した患者と定義した。

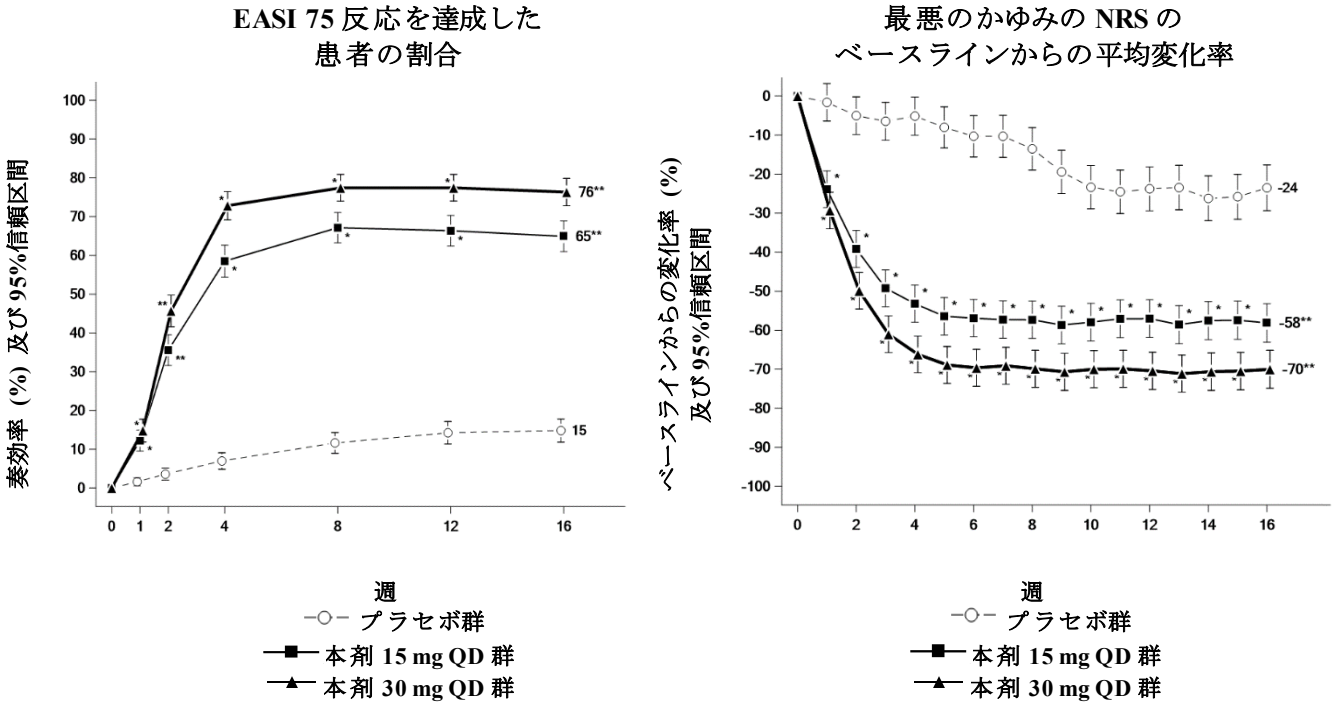
c. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の最悪のかゆみの NRS が 4 以上の患者)

d. プラセボと比較して統計的に有意 ($p < 0.001$)

e. プラセボと比較して $p < 0.001$，多重性の調整なし

f. MEASURE UP 1 及び UP 2 試験で，本剤 30 mg 投与開始 1 日後及び本剤 15 mg 投与開始 2 日後という早い時期に，プラセボと比較して統計的に有意な改善が認められた。

図 1.　　MEASURE UP 1 及び MEASURE UP 2 における EASI 75 反応を達成した患者の割合及び最悪のかゆみの NRS のベースラインからの平均変化率



*：プラセボと比較して $p < 0.001$，多重性の調整なし

**：プラセボと比較して統計的に有意（$p < 0.001$）

サブグループ（体重，年齢，性別，人種及び免疫抑制剤による全身療法歴）における治療効果は試験集団全体の結果と一致していた。

本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を受けた患者では 16 週時の結果が引き続き 52 週時まで持続した。

生活の質 / 患者報告アウトカム

表 11.　16 週時の本剤の患者報告アウトカムの結果

試験	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**		
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg
無作為化された被験者数	281	281	285	278	276	282
レスポンダーの割合 (95%信頼区間)						
ADerm-SS 皮膚疼痛 *(4 点以上の改善)* [a]	15 (10,20)	54 [e] (47,60)	63[e] (57,69)	13 (9,18)	49[e] (43,56)	65[e] (59,71)
ADerm-IS 睡眠 *(12 点以上の改善)* [a,b]	13 (9,18)	55[e] (48,62)	66[e] (60,72)	12 (8,17)	50[e] (44,57)	62[e] (56,69)
DLQI 0 / 1[c]	4 (2,7)	30[e] (25,36)	41[e] (35,47)	5 (2,7)	24[e] (19,29)	38[e] (32,44)
HADS 不安が 8 未満及び HADS うつ病が 8 未満 [d]	14 (8,20)	46[e] (37,54)	49[e] (41,57)	11 (6,17)	46[e] (38,54)	56[e] (48,64)

略語：UPA＝ウパダシチニブ (RINVOQ)，PBO＝プラセボ，DLQI＝Dermatology Life Quality Index，HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

救済治療を受けた被験者又は欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。

規定した閾値は臨床的に重要な変化の最小量 (MCID) に相当し，これを反応の判定に用いた。

a. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の評価スコアが MCID 超の患者)

b. ADerm-IS 睡眠は，AD による入眠困難，睡眠への影響及び夜間の覚醒を評価する。

c. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の DLQI が 1 超の患者)

d. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の HADS 不安が 8 以上又は HADS うつ病が 8 以上の患者)

e. プラセボと比較して統計的に有意 ($p < 0.001$)

小児集団

12 歳から 17 歳までの中等症から重症のアトピー性皮膚炎の青年患者 344 例を，第 3 相試験 3 試験において本剤 15 mg（114 例）又は 30 mg（114 例），あるいはプラセボ（116 例）の単剤投与又は局所コルチコステロイドとの併用投与のいずれかに無作為に割り付けた。青年と成人の間で有効性は同程度であった。青年における安全性プロファイルは成人とおおむね類似してお

り，好中球減少症及び帯状疱疹などの一部の有害事象の発現率は用量依存的に上昇した。いずれの用量でも，好中球減少症の発現率は成人と比較して青年でわずかに高かった。30 mg を投与した青年における帯状疱疹の発現率は成人と同程度であった。青年における 30 mg 投与時の安全性及び有効性は現在も検討中である。

表 12.　　青年における 16 週時の本剤の有効性の結果

試験	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO＋TCS	UPA 15 mg＋TCS
無作為化された青年被験者数	40	42	36	33	40	39
レスポンダーの割合 (95%信頼区間)						
vIGA-AD 0 / 1 [a,b]	8 (0, 16)	38 (23, 53)	3 (0, 8)	42 (26, 59)	8 (0, 16)	31 (16, 45)
EASI 75[a]	8 (0, 17)	71 (58, 85)	14 (3, 25)	67 (51, 83)	30 (16, 44)	56 (41, 72)
最悪のかゆみの NRS[c] *(4 点以上の改善)*	15 (4, 27)	45 (30, 60)	3 (0, 8)	33 (16, 50)	13 (2, 24)	42 (26, 58)

略語：UPA＝ウパダシチニブ (RINVOQ)，PBO＝プラセボ
救済治療を受けた被験者又は欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。
a. 無作為化された被験者数に基づく
b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1 (「消失」又は「ほぼ消失」) であり，0–4 の順序尺度で 2 ポイント以上減少した患者と定義した。
c. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の最悪のかゆみの NRS が 4 以上の患者)

欧州医薬品庁は，慢性特発性関節炎（関節リウマチ，関節症性乾癬，脊椎関節炎及び若年性特発性関節炎を含む）及びアトピー性皮膚炎の小児集団の 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。

特別な集団

腎機能障害

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。軽度又は中等度の腎機能障害は，15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与で本剤の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害患者に対する推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 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（Child-Pugh 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

関節リウマチ，関節症性乾癬及び強直性脊椎炎の小児患者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）。

ウパダシチニブの薬物動態及び定常状態における濃度は，アトピー性皮膚炎の成人及び 12 歳から 17 歳の青年で類似していた。体重 30–40kg 未満の青年患者における用量設定は，母集団薬物動態モデリング及びシミュレーションを用いて決定した。

アトピー性皮膚炎の小児患者（12 歳未満）におけるウパダシチニブの薬物動態は確立されていない。

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，関節症性乾癬，強直性脊椎炎及びアトピー性皮膚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，臨床用量 30 mg の 2 倍及び 5 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，AUC に基づくヒトへの最大推奨用量（MRHD）である 30 mg の最大約 21 倍及び 43 倍までの用量を投与した雄及び雌ラットでは，ウパダシチニブは生殖能に影響を及ぼさなかった。本生殖能試験における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 / 催奇形性への影響に起因していた。臨床曝露量（AUC に基づく）を下回る曝露量では毒性所見は認められなかった。MRHD 30 mg での臨床曝露量（AUC に基づく）の 11 倍の曝露量で着床後消失が認められた。-

動物を用いた胚・胎児発生試験では，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。ウパダシチニブ 15 及び 30mg（MRHD）投与時の臨床曝露量（AUC に基づく）のそれぞれ 1.6 及び 0.8 倍の曝露量で，ラットの骨格奇形の増加が認められた。ウサギでは，15 mg 及び 30 mg 投与時の臨床曝露量のそれぞれ 15 倍及び 7.6 倍（AUC に基づく）で心血管系奇形の発現率が上昇した。MRHD 30 mg での曝露量の約 0.15 倍（ラット）の曝露量及び同程度（ウサギ）の曝露量では発生毒性は認められなかった。妊娠雌ラットを用いた出産前 / 出産後の発達試験では，MRHD 30 mg での約 1.4 倍の曝露量でウパダシチニブを経口投与したところ，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，血漿中の濃度とおおむね同等であった。-乳汁中のウパダシチニブ関連物質の約 97%が親薬物ウパダシチニブであった。

幼若 Sprague-Dawley ラット（生後 15–63 日）にウパダシチニブを投与したとき，成熟ラットと同様の曝露量及びリンパ系に対する薬理作用が認められた。幼若ラットにおける曝露量（AUC）は，臨床用量である 15 mg 及び 30 mg での曝露量（成人 RA 患者での曝露量に基づく）のそれぞれ約 9.4 倍及び 4.8 倍であったが，毒性所見は認められなかった。

6.0 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）（含量 15 mg のみ）
三二酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

リンヴォック 15mg 徐放錠

ブリスター内の徐放錠：2 年
ボトル内の徐放錠：3 年

リンヴォック 30mg 徐放錠
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

リンヴォック 15mg 徐放錠-
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。

リンヴォック 30mg 徐放錠-
徐放錠 28 錠又は 98 錠入りの箱に，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。

7.0 製造販売承認取得者

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

8.0 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
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009

9.0 初回承認日 / 承認更新日

初回承認日：2019 年 12 月 16 日

10.0 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とき，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並びに重要な（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並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
  - 65 歳以上の患者における重篤な感染症のリスク増加に関する文章
  - 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主要有害心血管イベント（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*
  - 患者の静脈血栓塞栓性事象（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

中等症から重症の AD に対する本剤の投与に関する情報

アトピー性皮膚炎患者に対する本剤 30 mg 投与

- 本剤投与による重篤な感染症及び帯状疱疹の用量依存的な増加に関する文章
- 本剤投与による血漿脂質の用量依存的な増加に関する文章
- プラセボ投与被験者と本剤投与被験者の両方でヘルペス性状湿疹が発現し，発現率は 30 mg 群と 15 mg 群で同程度であったという文章
- 特定の集団（重度の腎機能障害患者及び強力な CYP3A4 阻害剤投与中の患者）では 30 mg は推奨されないという文章
- 65 歳以上の患者に対する推奨用量は 15 mg であることに関する注意喚起

12 歳以上の青年に対する本剤投与

- 青年の場合，各国のガイドラインに応じて弱毒生ワクチン（すなわち，水痘，MMR, BCG）の接種を検討する可能性があることに関する注意喚起。本剤投与の直前又は投与中にこれらのワクチンを接種しないということに関する文章
- 青年に妊娠リスクの可能性及び効果的な避妊法の適切な使用を注意喚起する文章
- 青年期の患者が初潮を経験していない場合，初潮を経験したら連絡するよう青年期の患者又は介護者に説明するための文章。

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生ワクチンの例を示す。
  - 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

ラベル表示及び添付文書

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 15mg 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
Germany

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 15 mg

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 15mg 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
Germany

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 15 mg

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 15mg 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
Germany

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 15 mg

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 15mg 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
Germany

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 15 mg

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 15mg 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
Germany

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 15 mg

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 15mg 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

6. その他

月曜日，火曜日，水曜日，木曜日，金曜日，土曜日，日曜日

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15mg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
Germany

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 15 mg

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 15mg 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

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 30mg 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 30 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/006

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 30 mg

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

98 錠入りの外箱

1. 医薬品の名称

リンヴォック 30mg 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 30 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
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/009

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 30 mg

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 30mg 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 30 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/009

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 30 mg

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30mg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

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30mg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30mg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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

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 30 mg

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 30mg 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 30 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
リンヴォック 30 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。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以下の疾患において炎症を抑制します。

- 関節リウマチ
- 関節症性乾癬
- 強直性脊椎炎
- アトピー性皮膚炎

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，ま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，並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。

関節症性乾癬

本剤は成人の関節症性乾癬患者の治療に用いられます。関節症性乾癬は，関節の炎症と乾癬を起こす病気です。活動性の関節症性乾癬を発症した場合は，ま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，関節症性乾癬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，並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，ま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。

アトピー性皮膚炎

本剤は成人及び 12 歳以上の青年の中等症から重症のアトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹とも言います）患者の治療に用いられます。

本剤は皮膚に塗る湿疹治療薬と併用されることもあれば，単独で使用されることもあります。

本剤の使用により，皮膚の状態が改善され，かゆみや炎症の軽減を促します。本剤は，アトピー性皮膚炎患者で生じる可能性のある痛み，不安，抑うつの症状を改善することができます。本剤は，睡眠障害や全般的な生活の質も改善することができます。

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（6.0 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。
- 腎臓に問題がある。

- 憩室炎（大腸の炎症の一種）の既往歴がある（4項を参照してください）。

以下の重篤な副作用のいずれかが認められた場合には，直ちに担当医師にお知らせください。

- 重度の胃痛。特に発熱，悪心，及び嘔吐を伴うもの。

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。

高齢者

65 歳以上の患者では感染症の発現率が上昇します。感染症の徴候や症状に気づいたら，すぐに担当医師にお知らせください。

小児及び青年

12 歳未満の小児及び体重 30 kg 未満の青年のアトピー性皮膚炎患者への使用は推奨されていません。これらの患者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。

小児及び 18 歳未満の青年の関節リウマチ，関節症性乾癬又は強直性脊椎炎患者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）
- 非ステロイド性抗炎症薬（通常，筋肉又は関節の痛みや炎症を伴う症状の治療に使用されます），オピオイド（激しい痛みの治療に使用されます），又はコルチコス

テロイド（通常，炎症症状の治療に使用されます）などの憩室炎のリスクを高める可能性がある薬剤（4 項を参照してください）

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。

本剤服用中にお子さんに初めて月経があった場合には，担当医師にお知らせください。

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どお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。

服用量

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎の場合

推奨用量は 15 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠です。

アトピー性皮膚炎の場合

成人：

推奨用量は医師の処方に基づき 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回 1 錠です。

担当医師が本剤の効果に応じて用量を増減することがあります。

高齢者:
65 歳以上の方に対する推奨用量は 15 mg を 1 日 1 回です。

体重 30 kg 以上の青年（12–17 歳）：
推奨用量は 15 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠です。

服用方法

- 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。

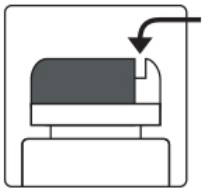
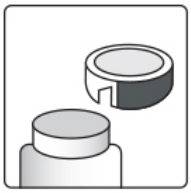
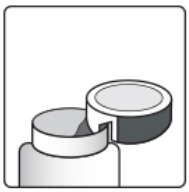
本剤を飲み忘れた場合

- 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，翌日に通常どおり 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更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：

極めて高頻度（1/10 以上に発現する可能性がある）

- 咽喉及び鼻感染
- ざ瘡

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
- 毛包の炎症（腫れ）
- インフルエンザ
- 貧血
- 腹部の痛み
- 疲労（異常な疲労感と脱力感）
- 頭痛
- じんま疹

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
- 憩室炎（腸の内膜にできる小さな袋の炎症で痛みを伴う）

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。

ブリスターラベル及び外箱の「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。

リンヴォック 15mg 徐放錠

- 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。
- 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（E171），赤色酸化鉄（E172），黒色酸化鉄（E172）。

リンヴォック 30mg 徐放錠

- 徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。
- 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（E171），赤色酸化鉄（E172）。

本剤の外観及び包装内容物

リンヴォック 15mg 徐放錠

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。

リンヴォック 30mg 徐放錠

リンヴォック 30 mg 徐放錠は，赤色の両凸形の楕円の錠剤であり，片面に「a30」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 錠入りの包装で提供されます。

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。

België / Belgique / Belgien
AbbVie SA
Tél / Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A / S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Tel: 00800 22284333 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg / Luxemburg
AbbVie SA
Belgique / Belgien
Tél / Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika
AbbVie s r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi / Finland
AbbVie Oy
Puh / Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
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。

付録 IV

販売承認に係わる事項を変更する科学的結論及び根拠

科学的結論

ウパダシチニブの PSUR に対するファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）評価報告書を考慮した医薬品委員会（CHMP）の科学的結論は以下のとおりである：

臨床試験から得られた憩室炎に関するデータ及び密接な時間的関係を有する症例を含む自発的報告，デチャレンジ陽性，そして，作用機序の妥当性を鑑みて，PRAC は，ウパダシチニブと憩室炎の因果関係が確立されたと判断する。PRAC は，ウパダシチニブを含有する製剤の製品情報を適宜改訂する必要があるとの結論に至った。

CHMP は，PRAC の科学的結論に同意する。

販売承認に係わる事項を変更する根拠

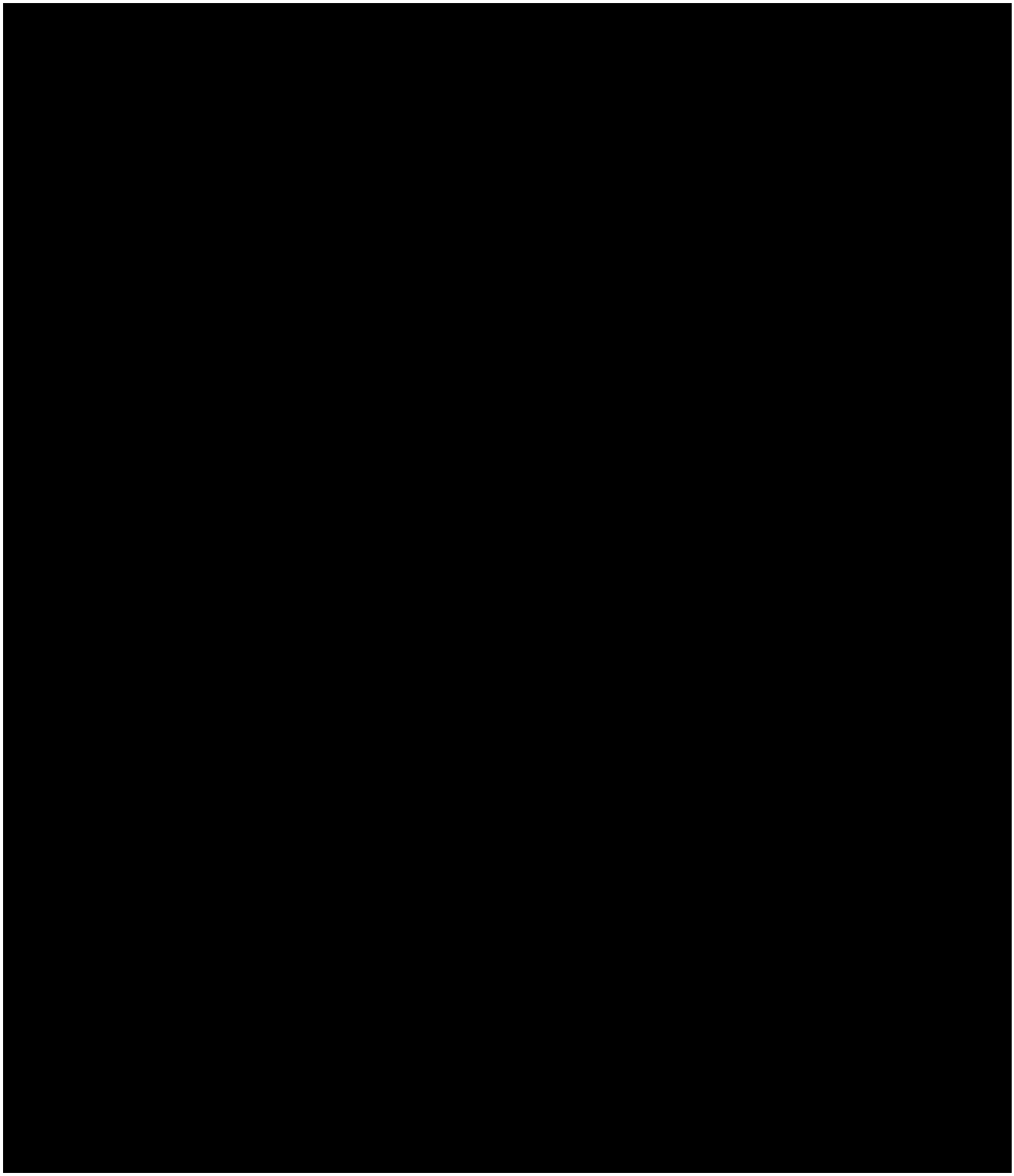
ウパダシチニブに関する科学的結論に基づく CHMP の見解は，以下のとおりである：

製品情報の改訂を行うことを前提とした上で，ウパダシチニブを含有する医薬品のベネフィット/リスクのバランスは変更なし。

CHMP は，販売承認に係わる事項を変更することを勧告する。

1.6.3　企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET
RINVOQ
(upadacitinib)



（254-328頁は不開示のため削除）

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15mg リンヴォック錠7.5mg	レミケード点滴静注用 100	コセンティクス皮下注150mgペン／コセンティクス皮下注150mgシリンジ	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター／トルツ皮下注 80mg シリンジ
一般名	ウパダシチニブ水和物	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	イキセキズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	田辺三菱製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○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 ○強直性脊椎炎	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） ○ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ○尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 ○強直性脊椎炎 ○腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病 ○川崎病の急性期 ○次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 ○強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

		○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）		
添付文書改訂日	-	2019年5月改訂（第1版）	2020年8月改訂（第1版，効能変更，用法及び用量変更）	2020年9月改訂（第2版，効能変更）

2019年 5 月改訂（第 1 版）D27

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87239

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年
規制区分
生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00013
販売開始	2002年 5 月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、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まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、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。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照］

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。［2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照］

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照］

〈関節リウマチ〉

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

〈乾癬〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

〈強直性脊椎炎〉

1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病〉

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈川崎病の急性期〉

1.10 本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈クローン病〉

1.11 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.12 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者［1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照］

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量（1バイアル中）	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加剤	精製白糖：500mg ポリソルベート80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）並びにウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

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）
○ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

○ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○ 強直性脊椎炎
○ 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
○ 川崎病の急性期
○ 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
○ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈乾癬〉

5.3 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

〈強直性脊椎炎〉

5.4 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

5.5 過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈川崎病の急性期〉

5.6 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈クローン病〉

5.7 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.8 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈乾癬〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

〈強直性脊椎炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

〈クローン病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈効能共通〉

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物学的製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈関節リウマチ〉

7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.1.5-16.1.7 参照]

7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある[1)]。

7.4 本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.5 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈乾癬〉

7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

7.7 初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

7.8 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.9 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。

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レントゲン検査に加え、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。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、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、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5 参照]

8.5 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4 参照]

8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]

8.9 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

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 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。[1.1、1.2.1、2.1、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) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
・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などの検査により、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
[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 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抗体またはHBs抗体陽性）
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.3 参照]

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者
(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]
(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

9.1.5 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。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者
血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]

9.1.7 本剤投与経験のある患者
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 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まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

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

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。

9.7 小児等

〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈上記以外の効能〉

9.7.3 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

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（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 感染症（3.5%）
敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]

11.1.2 結核（0.3%）
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることからその可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]

11.1.4 脱髄疾患（0.1%）
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.5%）
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、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティ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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4、9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害（0.1%）
AST、ALT、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.7 遅発性過敏症（0.6%）
筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照]

11.1.8 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.4%）
抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

11.1.9 重篤な血液障害（0.1%）
汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。[9.1.6 参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）
脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎（IgA血管炎）
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO_2低下、KL-6増加、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘤、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

(1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。

(2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。

(3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。

14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[2.5 参照]

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7 参照]

表1.クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計（a＋c）※b	96	1	0.20
クローン病全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計（a＋c）※b	4055	21	14.49

※a：既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2.関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計（a＋c）※b	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計（a＋c）※b	6331	50	52.37

※a：既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

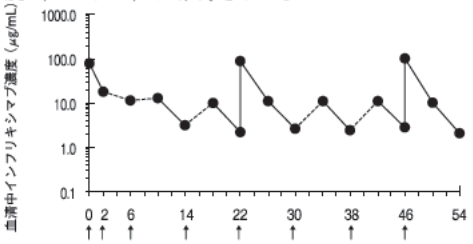
表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計（a＋c）※b	2877	15	19.46
全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計（a＋c）※b	17707	106	105.18

※a：既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15.2 非臨床試験に基づく情報
本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
〈クローン病〉
16.1.1 反復投与における薬物動態
国内クローン病患者に本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。

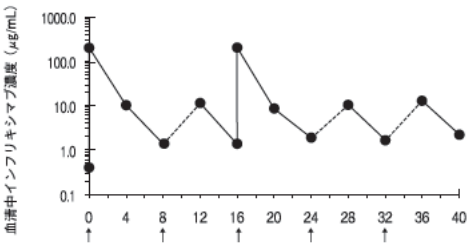


クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝31～38）	平均値±標準偏差 メジアン	80.4±16.9 78.9	3.1±2.4 3.1	2.6±2.1 2.6	2.0±1.6 2.0

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.2 増量投与における薬物動態
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は0.30μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.29μg/mLまで上昇した。

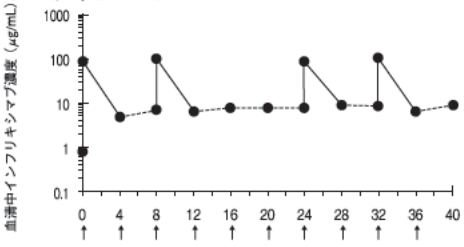


5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量0週Cpre	増量0週C_{1H}	増量8週Cpre	増量16週Cpre	増量40週
投与量	10mg/kg（n=26～39）	平均値±標準偏差 メジアン	1.45±2.67 0.30	199.23±41.71 191.24	3.24±5.10 1.29	3.73±5.85 1.31	4.10±5.58 2.18

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者19例に5mg/kg 4週間隔投与を行ったときの4週後の血清中濃度は、投与間隔短縮前と比較して増加した。また、血清中濃度は40週まで維持された。

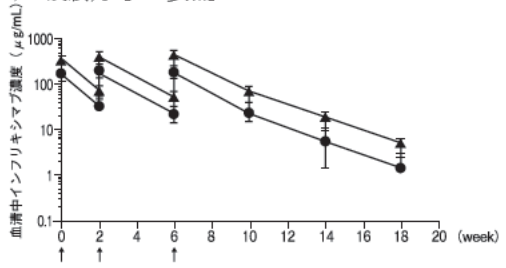


クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ※			短縮0週Cpre	短縮0週C_{1H}	短縮4週Cpre	短縮8週Cpre	短縮40週
投与量	5mg/kg（n=4～19）	平均値±標準偏差 メジアン	1.83±2.74 0.80	85.50±8.65 86.75	6.49±6.15 4.90	8.96±7.25 6.90	14.73±9.20 8.70

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）
※：投与間隔短縮移行時を0週として集計した。

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態
5mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118μg/mL、分布容積（Vd値）の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加（17%）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST、ALTと相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[8.8 参照]



↑：レミケード投与
—●—：5mg/kg（n=28～30）
—▲—：10mg/kg（n=29～32）

外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）

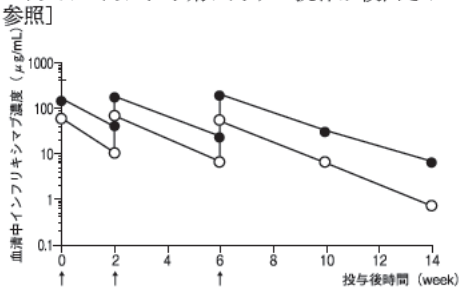
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n=28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n=29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

〈関節リウマチ〉

16.1.5 反復投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]



↑：レミケード投与
—○—：3mg/kg (n=49)
—●—：10mg/kg (n=48～51)

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差 メジアン	47.9±11.3 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n=48～51)	平均値±標準偏差 メジアン	168.4±48.6 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.6 増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8 参照]

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週C_{1H}	22週Cpre	54週
投与量	3mg/kg (n=86～99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n=91～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n=95～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

本剤3mg/kgあるいは6mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注1)]は、3mg/kgで3.35［0.83～10.46］、6mg/kgで7.19［1.27～21.62］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注1）増量試験の患者（327例、5104点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

16.1.7 反復投与における薬物動態

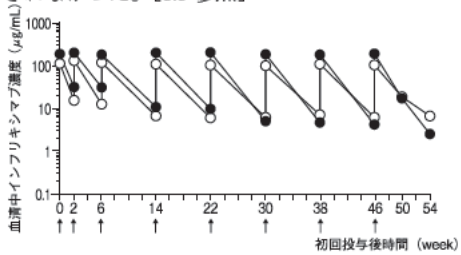
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8 参照]

注2）本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

16.1.8 反復投与における薬物動態

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



↑：レミケード投与
—○—：5mg/kg (n=3～4)
—●—：10mg/kg (n=3～4)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	114.9±20.3 119.0	15.9±9.9 15.7	14.3±7.7 13.3	6.7±4.5 6.3	6.8±4.7 7.0
	10mg/kg (n=3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	193.1±17.2 185.9	32.5±22.7 32.9	26.0±17.6 32.1	5.9±6.3 5.2	4.8±6.1 2.6

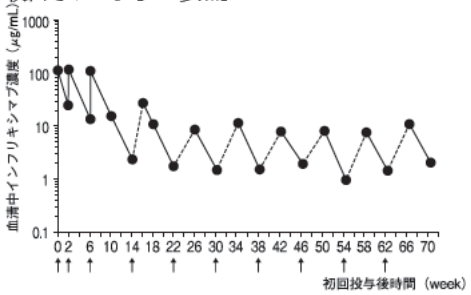
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

注3）本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

〈乾癬〉

16.1.9 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度（中央値）は0.39μg/mLから2.27μg/mLの範囲で推移した（長期投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



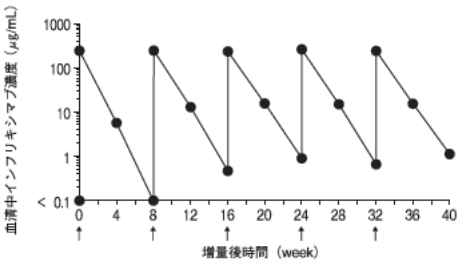
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=27～35）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n=27～35)	平均値±標準偏差 メジアン	97.18±19.40 98.33	3.34±2.95 2.45	2.16±2.18 1.48	2.22±2.26 2.09

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.10 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は定量限界（0.1μg/mL）未満であったが、これら患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与40週後（8週間隔投与）の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.10μg/mLまで上昇した。



5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=44～51） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=51～44)	平均値±標準偏差	1.45±2.23	230.99±51.77	2.70±4.05	3.18±4.30	3.60±4.56
		メジアン	0.00	237.99	0.00	0.47	1.10

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

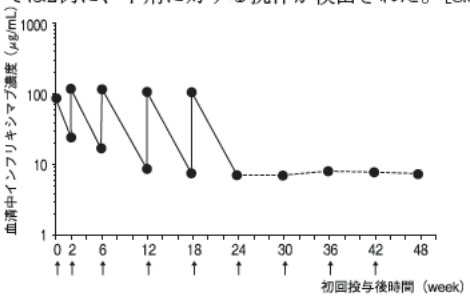
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注4）増量試験の患者（58例、790点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.2.0）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

〈強直性脊椎炎〉

16.1.11 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で42週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた33例では2例に、本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33） ↑：レミケード投与

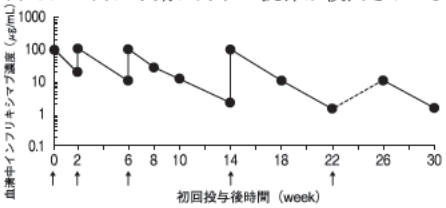
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.12 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた104例では10例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=62～104)	平均値±標準偏差	95.88±21.50	11.09±7.19	3.45±3.98	2.52±2.73	2.46±2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

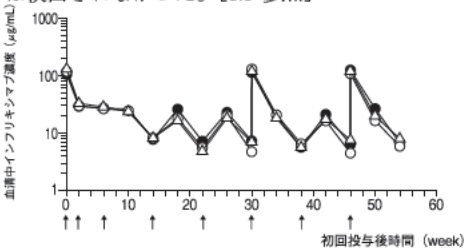
16.1.13 反復投与における薬物動態

ACT1試験において、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に点滴静脈内投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた116例では9例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。［8.8 参照］

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

16.1.14 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた18例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］



腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）
↑：レミケード投与
－●－：腸管型ベーチェット病（n=7～11）
－△－：神経型ベーチェット病（n=2又は3）
－○－：血管型ベーチェット病（n=3又は4）

・腸管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=8～11)	平均値±標準偏差	114.36±27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51±3.96
		メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・神経型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre (n=2)	54週 (n=2)
投与量	5mg/kg (n=2～3)	平均値±標準偏差	116.05±29.09	9.45±4.09	6.99	7.95
		メジアン	130.00	8.40	6.99	7.95

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・血管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=4)	平均値±標準偏差	127.09±38.00	8.86±3.27	4.95±1.43	5.62±1.38
		メジアン	117.69	8.18	4.73	5.90

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

16.1.15 増量投与における薬物動態

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。

10mg/kgの投与を受けた3例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］

薬物動態パラメータ※			0週Cpre	0週C_{1H}	8週Cpre	8週C_{1H} (n=1)	16週 (n=1)
投与量	10mg/kg (n=1～3)	平均値±標準偏差	4.38±3.41	209.69±51.45	11.51±6.54	170.77	5.06
		メジアン	4.39	190.57	9.77	-	-

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈川崎病の急性期〉

16.1.16 単回投与における薬物動態

本剤5mg/kgを単回静脈内投与したときの最高血中濃度（Cmax）は69.80±9.26μg/mL（平均値±標準偏差）、69.73μg/mL（中央値）、消失半減期は179.3±71.2時間（平均値±標準偏差）、183.8時間（中央値）であった。本剤投与56日後には16例中11例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値（0.1μg/mL）未満であった。5mg/kgの単回投与を受けた16例では7例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］

16.3 分布

ヒトTNFαトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度はいずれも心臓、肺、脾臓に高く、腎臓、肝臓、前肢及び後肢に中程度、消化管では比較的低かった。

16.4 代謝

ヒトTNFαトランスジェニックマウスに^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、ヒトIgG$_1$と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

16.5 排泄

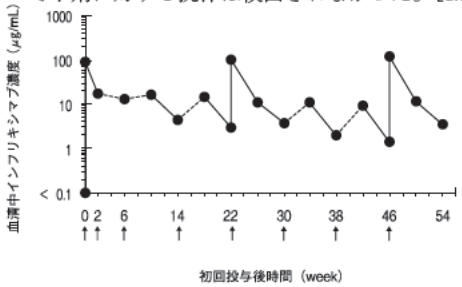
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

〈クローン病〉

(1) 本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。5mg/kgの反復投与を受けた14例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児クローン病患者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=8～14，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示↑：レミケード投与）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=8～14)	平均値±標準偏差	91.19±10.60	4.71±3.36	4.28±3.32	4.19±3.69
		メジアン	91.48	4.54	3.75	3.62

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

(2) **増量投与における薬物動態**

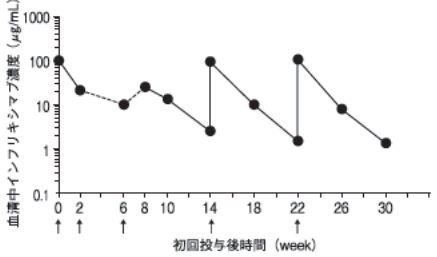
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg (n=3～5)	平均値±標準偏差	2.85±3.74	173.87±8.44	4.57±5.11	7.82±6.93
		メジアン	0.38	173.20	1.16	9.61

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）
※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈潰瘍性大腸炎〉

(3) 本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた21例では本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=14～21）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=14～21)	平均値±標準偏差	96.18±15.65	12.34±7.51	3.30±3.03	2.68±3.02	2.74±3.52
		メジアン	97.17	10.35	2.58	1.54	1.34

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標（投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下）では5例中4例、CDAI指標（投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少）では4例中3例が有効であった[2)]。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動は除く）は、本剤5mg/kg投与群で71.4%（5/7例）であった。主な副作用は、眠気42.9%（3/7例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（維持投与）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%（47/57例）、寛解率（CDAI値が150未満）は61.4%であった（4週間隔投与を行った症例も含む）。なお、4週移行例の最終評価時の改善率は83.3%（15/18例）、寛解率は55.6%（10/18例）であった。

副作用発現頻度は、89.1%（57/64例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.1%（34/64例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。増量8週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は95.0及び103.5±87.2（33例）であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8（26例）であった。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg 8週間隔投与群で91.5%（65/71例）及び本剤10mg/kg 8週間隔投与群で53.8%（21/39例）であった。主な副作用は、5mg/kg群でDNA抗体陽性25.4%（18/71例）、鼻咽頭炎22.5%（16/71例）、10mg/kg群で鼻咽頭炎10.3%（4/39例）、DNA抗体陽性10.3%（4/39例）であった。

17.1.4 国内試験（増量投与含む）（小児）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（PCDAIが15ポイント以上減少、かつ30以下）を認めた中等症から重症の小児のクローン病患者14例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が減弱した場合はそれ以降10mg/kgを8週間隔で46週まで投与した。54週後の改善率は91.7%（11/12例）、寛解率（PCDAI値が10以下）は75.0%（9/12例）であった（10mg/kg 8週間隔投与の増量投与を行った症例も含む）。本剤5mg/kg 8週間隔で効果が減弱した5例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、増量8週後の寛解率は60.0%（3/5例）であった。

副作用発現頻度は、64.3%（9/14例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性50.0%（7/14例）であった。

〈中等度から重度の活動期にあるクローン病患者〉

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率（投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少）はプラセボ群17%（4/24例）に対して、5mg/kg群では81%（22/27例）であり、有意差が認められた[3)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で44.4%（12/27例）及びプラセボ群で24.0%（6/25例）であった。主な副作用は、本剤投与群でめまい7.4%（2/27例）、疲労感7.4%（2/27例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT Ⅰ試験）

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kg又は10mg/kgを投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は本剤維持群で有意に長く（p=0.002）、その期間はプラセボ維持群19週に対して、5mg/kg、10mg/kg維持群ではそれぞれ38週（p=0.002）、54週以上（p<0.001）であった[4)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で65.3%（126/193例）、本剤10mg/kg維持群で58.9%（113/192例）、プラセボ維持群で53.2%（100/188例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛14.0%（27/193例）、不眠症10.9%（21/193例）、10mg/kg群で頭痛16.1%（31/192例）、咳嗽10.4%（20/192例）であった。

〈外瘻を有するクローン病患者〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（3回投与）

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回（初回、2週後、6週後）投与した。その結果、有効率（連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群26%（8/31例）に対して、5mg/kg群では68%（21/31例）であり、有意差が認められた[5)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg投与群で48.4%（15/31例）、本剤10mg/kg投与群で53.1%（17/32例）、プラセボ群で45.2%（14/31例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛16.1%（5/31例）、10mg/kg群で疲労感12.5%（4/32例）であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENTⅡ試験）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群14週間に対して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（p＜0.001）[6]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で47.1%（65/138例）及びプラセボ維持群で60.4%（87/144例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛8.0%（11/138例）、疲労7.2%（10/138例）、悪心6.5%（9/138例）であった。

〈関節リウマチ〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ群23.4%（11/47例）に対して、本剤投与群61.2%（30/49例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与8週後のACR基準20%以上改善率は53.3%（24/45例）であり、有効性の維持が認められた。

副作用発現頻度（随伴症状）は、本剤3mg/kg投与群で49.0%（24/49例）及びプラセボ群で51.1%（24/47例）であった。主な副作用（随伴症状）は、3mg/kg群で発熱12.2%（6/49例）であった。

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（増量試験）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した。成績は以下のとおりであった。

(1) 増量による効果：54週後のACR-N改善（平均値±SD）は3mg/kg群（99例）51.3±32.1、6mg/kg群（104例）53.8±34.4、10mg/kg群（104例）58.3±31.3であり、10mg/kg群では3mg/kg群に対して有意差が認められた（p＝0.024）。10週後にACR基準20%以上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5%（9/24例）、6mg/kg投与61.5%（16/26例）、10mg/kg投与61.5%（16/26例）であった。

(2) 関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00（いずれも中央値）であった。

副作用発現頻度は、86.1%（179/208例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.8%（112/208例）であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった[7]。

(1) 症状の軽減：54週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ投与群（MTX単独群）17.0%（15/88例）に対し、本剤投与群では41.9%（36/86例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

(2) 関節破壊の進展防止：投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、プラセボ群が4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（p＜0.001）。

(3) 身体機能障害の改善：投与前から54週までの日常生活動作（ADL）の改善をHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.1（中央値）に対して本剤投与群0.3（中央値）で有意差が認められた（p＜0.001）。また、健康関連QOL（SF-36）の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6（中央値）に対して本剤投与群1.2（中央値）であり、有意差が認められた（p＝0.002）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で62.5%（55/88例）及びプラセボ群で44.2%（38/86例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛14.8%（13/88例）であった。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前10.17±10.60回から投与後0.66±0.98回となり、有意に減少した（p＜0.001）。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性58.3%（7/12例）、皮膚炎41.7%（5/12例）であった。

〈乾癬〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した（検証的試験）。その結果、10週後のPASIスコア75%改善率は、プラセボ群0.0%（0/19例）に対して、本剤投与群68.6%（24/35例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75%改善率は54.1%（20/37例）、関節症性乾癬患者のACR基準20%改善率は83.3%（10/12例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失又は改善」の割合はそれぞれ57.1%（4/7例）、87.5%（7/8例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で85.7%（30/35例）及びプラセボ群で36.8%（7/19例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性68.6%（24/35例）であった。

17.1.14 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できない乾癬患者51例（尋常性乾癬患者31例、関節症性乾癬患者8例、膿疱性乾癬患者7例、乾癬性紅皮症患者5例）を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。PASIスコアは本剤5mg/kg投与前のスコアを基準値とした。増量24週時点におけるPASIスコア75%改善率は尋常性乾癬患者では40.7%（11/27例）、関節症性乾癬患者では42.9%（3/7例）、膿疱性乾癬患者では33.3%（2/6例）、乾癬性紅皮症患者では40.0%（2/5例）であった。

副作用発現頻度は、74.5%（38/51例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性49.0%（25/51例）であった。

17.1.15 海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%（11/100例）に対して、本剤投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群0.82±2.62に対して、本剤投与群－0.70±2.53であり、有意差が認められた（p＜0.001）[8)、9)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.2%（92/191例）及びプラセボ群で26.5%（26/98例）であった（22週まではプラセボ、24週以降は本剤を投与した症例を含む）。主な副作用は、本剤投与群で上気道感染11.0%（21/191例）であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.16 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24週後、48週後のASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準20%以上改善率はそれぞれ97.0%（32/33例）、96.9%（31/32例）であった。

副作用発現頻度は、87.9%（29/33例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性48.5%（16/33例）であった。

17.1.17 海外第Ⅲ相試験（ASSERT試験）

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した。その結果、24週後のASAS基準20%以上改善率はプラセボ群19.2%（15/78例）に対し、本剤投与群では61.2%（123/201例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）[10)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で64.9%（131/202例）及びプラセボ群で48.0%（36/75例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛7.9%（16/202例）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.18 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者208例を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群35.6%（37/104例）に対し、本剤投与群54.8%（57/104例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＝0.005）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で73.1%（76/104例）及びプラセボ群で59.6%（62/104例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性51.9%（54/104例）であった。

17.1.19 国内小児試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な小児の潰瘍性大腸炎患者21例を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、CAIスコア寛解率は、投与2週で60.0%（12/20名）となり、投与6、8週共に80.0%（16/20名）と増加し、投与10～30週までの間では64.3～87.5%で推移した。PUCAIスコア寛解率は、投与2週で35.0%（7/20名）となり、投与6、8週共に40.0%（8/20名）と増加し、その後、投与10～30週までの間では28.6～42.9%で推移した。また、Mayoスコアの改善率及び寛解率は、投与30週でそれぞれ42.9%（3/7例）、14.3%（1/7例）であった。

副作用発現頻度は、71.4%（15/21例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性57.1%（12/21例）であった。

17.1.20 海外第Ⅲ相試験（ACT1試験）

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者242例に対し、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与し、54週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群37.2%（45/121例）に対し、本剤投与群69.4%（84/121例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＜0.001）[11]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.8%（59/121例）及びプラセボ群で42.1%（51/121例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛9.9%（12/121例）であった。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

17.1.21 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した。その結果、腸管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は54.5%（6/11例）であった。神経型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（急性型：頭部MRI画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及びIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部MRI画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中のIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は33.3%（1/3例）であった。血管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（PET/CTなどの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP及びESRが投与前と比較して低下した患者の割合）は100.0%（4/4例）であった。

副作用発現頻度は、66.7%（12/18例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性44.4%（8/18例）であった。

17.1.22 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

なお、3例に副作用は認められなかった。

〈川崎病の急性期〉

17.1.23 国内第Ⅲ相試験

初回の免疫グロブリン療法で効果不十分な川崎病患者31例に対し、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（VGIH）2g/kg及び本剤5mg/kgを単回投与し、有効性を評価した。主要有効性評価項目である治験薬投与開始48時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は、本剤投与群76.7%（56.6～96.7%）、VGIH群37.0%（11.9～62.1%）であった。また、冠動脈病変発現率はVGIH群20.0%（3/15例）に対し、本剤投与群6.3%（1/16例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で68.8%（11/16例）及びVGIH投与群で66.7%（10/15例）であった。主な副作用は、本剤投与群で二本鎖DNA抗体陽性68.8%（11/16例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与しているTNF α の作用を阻害する。その機序は可溶性TNF α の生物活性を中和するとともに、膜結合型TNF α 発現細胞をCDC（補体依存性細胞傷害）あるいはADCC（抗体依存性細胞媒介型細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合したTNF α を解離させることによりTNF α の作用を阻害すると考えられている。

18.2 可溶性TNF α 結合作用

可溶性TNF α への結合定数は1.04×10^{10} M^{-1}であった[12]（in vitro）。

18.3 IL-6産生抑制作用

TNF α 刺激による線維芽細胞からのIL-6産生を抑制した[13]（in vitro）。

18.4 膜結合型TNF α 発現細胞に対する傷害作用

ヒトIgG$_1$のFc領域を有することから、CDC及びADCCにより膜結合型TNF α を発現するTNF α 産生細胞を傷害した[12]（in vitro）。

18.5 受容体結合TNF α 解離作用

TNF α 受容体に結合したTNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子（ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した（in vitro）。

18.6 TNF α 生物活性に対する中和作用

ヒトTNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）［infliximab (genetical recombination)］

分子量：約149,000

本　質：ヒトIgG$_1$定常領域及びTNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg［1バイアル（20mL容器）］

23. 主要文献

1）Westhovens R, et al.:Arthritis Rheum. 2006;54（4）:1075-1086
2）Asakura H, et al.:J Gastroenterol Hepatol. 2001;16（7）:763-769
3）Targan SR, et al.:N Engl J Med. 1997;337（15）:1029-1035
4）Hanauer SB, et al.:Lancet. 2002;359:1541-1549
5）Present DH, et al.:N Engl J Med. 1999;340（18）:1398-1405
6）Sands BE, et al.:N Engl J Med. 2004;350（9）:876-885
7）Lipsky PE, et al.:N Engl J Med. 2000;343（22）:1594-1602
8）Antoni C, et al.:Ann Rheum Dis. 2005;64（8）:1150-1157
9）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2007;56（8）:2698-2707
10）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2005;52（2）:582-591
11）Rutgeerts P, et al.:N Engl J Med. 2005;353（23）:2462-2476
12）Scallon BJ, et al.:Cytokine. 1995;7（3）:251-259
13）Siegel SA, et al.:Cytokine. 1995;7（1）:15-25

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 製造元

Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

＊2020年8月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

貯法：2～8℃に保存

有効期間：24ヵ月

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤
セクキヌマブ（遺伝子組換え）注射剤

	ペン	シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	22600AMX 01396000
販売開始	2016年11月	2015年2月

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

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

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）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
本剤は感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

＊1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[9.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[9.1.2参照]

2.3 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

販売名	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注150mgシリンジ
有効成分（1シリンジ中）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	
添加剤（1シリンジ中）	トレハロース水和物　75.67mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3.103mg注） L-メチオニン　0.746mg ポリソルベート80　0.200mg	

本剤の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。

注）L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。

3.2 製剤の性状

販売名	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注150mgシリンジ
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧	300～400mOsm/kg	

＊4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]
・紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

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

＊〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

7.3 体重60kg以下の患者では1回150mgの投与を考慮すること。[17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2、9.1.1、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（レントゲン）検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツ

®登録商標

ベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3参照]

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

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 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、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

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

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[2.2、8.2参照]

(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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2、2.2、8.2参照]

・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 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。活動期にあるクローン病の患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。[11.1.4参照]

9.1.4 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

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。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

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

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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 重篤な感染症（1.5%）

ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 過敏症反応

アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.0%）等の過敏症反応があらわれることがある。

11.1.3 好中球数減少（0.5%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.5%）

[9.1.3参照]

11.1.5 紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症	上気道感染（鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎）、カンジダ症	足部白癬、口腔ヘルペス	－
眼障害	－	－	結膜炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	－	鼻漏	－
胃腸障害	－	下痢	－
皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹	－	－
肝胆道系障害	－	肝機能検査値異常	－
神経系障害	－	－	頭痛
全身障害及び投与部位様態	－	注射部位反応	－

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 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

〈効能共通〉

＊**15.1.1** 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験で、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち3/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、1/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その1例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

を対象とした国際共同試験で、543例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

15.1.3 国際共同試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgが投与された患者1,410例（52週時）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.34/100人年（4/1,410例）であり、その内容は表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、腎癌、新生物であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.64［95%信頼区間：0.17，1.63］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.43/100人年（5/1,410例）であった。［1.1、8.3参照］

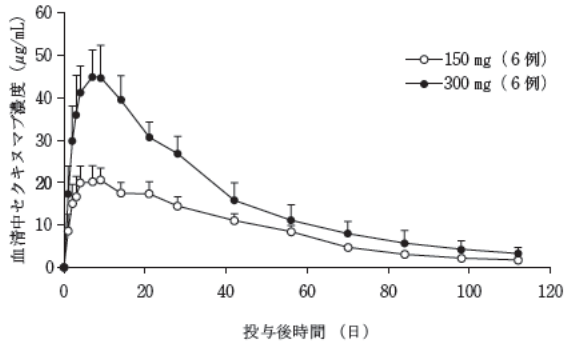
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

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

16. 薬物動態

＊16.1 血中濃度

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



（平均値+標準偏差）

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

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

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

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）1～10mg/kgを単回静脈内投与したときのクリアランスは0.114～0.121L/日、分布容積は4.23～5.34Lであった。

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

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

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

日本人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度は、12.5及び16.5μg/mL（2例）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

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A2302試験）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注1)]スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週目までほぼ一定の値で推移した[2)]。

注1）Psoriasis Area and Severity Index

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

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

60週時点での副作用発現頻度は、本剤150mg投与群で32.2%（79/245例）及び本剤300mg投与群で27.3%（67/245例）であった。主な副作用は、本剤150mg投与群では鼻咽頭炎4.1%（10/245例）、上気道感染3.7%（9/245例）、本剤300mg投与群では上気道感染2.9%（7/245例）、そう痒症2.9%（7/245例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（体重別：A2302、A2303、A2308及びA2309試験の併合）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す。［7.3参照］

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

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

〈膿疱性乾癬〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（A1302試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例（膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者）を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、83.3%（10/12例）で奏功[注2)]が認められた（著明改善9例、中等度改善1例）[3)]。

注2）著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

52週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で33.3%（4/12例）であった。副作用は、薬物性肝障害、肝機能異常、上室性不整脈、紅色陰癬、灼熱感、腎機能障害が各8.3%（1/12例）であった。

〈関節症性乾癬〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（F2312試験）

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

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

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

24週時点での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で24.2%（24/99例）、本剤150mg投与群で17.5%（25/143例）及び本剤300mg投与群で29.0%（42/145例）であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染7.1%（7/99例）、本剤150mg投与群では鼻咽頭炎2.8%（4/143例）、上気道感染2.1%（3/143例）、本剤300mg投与群では上気道感染4.8%（7/145例）、鼻咽頭炎3.4%（5/145例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（F2306試験）

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

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

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

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

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

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

52週時点での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で30.5%（89/292例）及び本剤150mg投与群で38.6%（114/295例）であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染6.5%（19/292例）、鼻咽頭炎3.8%（11/292例）、本剤150mg投与群では上気道感染7.8%（23/295例）、鼻咽頭炎3.7%（11/295例）であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（F2310試験）

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

注3）Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

注4）Visual Analogue Scale

注5）Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

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

156週での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で41.0%（43/105例）、本剤150mg投与群で45.9%（51/111例）であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染7.6%（8/105例）、鼻咽頭炎4.8%（5/105例）、下痢、気管支炎及びインフルエンザ3.8%（4/105例）、本剤150mg投与群では上気道感染及び鼻咽頭炎6.3%（7/111例）、インフルエンザ4.5%（5/111例）であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（H1301試験）

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

52週での副作用発現頻度は、本剤投与群で46.7%（14/30例）であった。主な副作用は、上咽頭炎7例（23.3%）、口内炎4例（13.3%）等であった[4]。

＊〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（H2315試験）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者555例（BASDAI総スコアが4以上、BASDAIの脊椎痛VASが4cm以上、かつCRP高値（基準値超）又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与（プラセボ、導入投与）又は150mgを4週間隔[注6]で皮下投与（非導入投与#）した。

主要な解析対象集団である抗TNFα製剤未治療患者において、主要評価項目である16週後のASAS40反応率は、本剤導入投与群でプラセボ群に比べて有意に高かった。

注6）1、2及び3週後にプラセボを皮下投与

	150mg 導入投与あり	プラセボ	オッズ比 [95%信頼区間] p値※
抗TNFα製剤 未治療患者集団 ASAS 40	41.5% (68/164例)	29.2% (50/171例)	1.72 [1.09,2.70] p=0.0197
全体集団 ASAS 40	40.0% (74/185例)	28.0% (52/186例)	1.77 [1.14,2.74] p=0.0197

※投与群、CRP基準値超又は以下（CRP+/−）及びMRI画像所見による仙腸関節炎の有無（MRI+/−）に基づく層別因子（CRP+かつMRI+、CRP+かつMRI−、CRP−かつMRI+）、抗TNFα製剤による治療経験の有無（全体集団での解析のみ）及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

52週での副作用発現頻度は、本剤導入投与群で44.9%（83/185例）であった。主な副作用は、本剤導入投与群で上咽頭炎9.2%（17/185例）、上気道感染及び尿路感染4.9%（9/185例）、頭痛3.2%（6/185例）であった[5]。

＃本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬における承認用法及び用量は、「通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。」である。

また、本剤の強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。」である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 *In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し（解離定数：約200pM）、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞[6]及びヒト皮膚線維芽細胞[7]において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

18.3 *In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘発した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した[8]。また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した[9]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

セクキヌマブ（遺伝子組換え）（Secukinumab（Genetical Recombination））

分子量

約151,000

本質

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

20．取扱い上の注意

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

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

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 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

22．包装

〈コセンティクス皮下注150mgペン〉

1本

〈コセンティクス皮下注150mgシリンジ〉

1シリンジ

23．主要文献

1）社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析（2014年12月26日承認、CTD2.7.2-2.4） [20145119]

2）Ohtsuki, M. et al.：J. Dermatol. 2014；41（12），1039-1046 [20145357]

3）Imafuku, S. et al.：J. Dermatol. 2016；43（9），1011-1017 [20160759]

4）社内資料：活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ国内第Ⅲ相試験（H1301試験）（2018年12月21日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20180629]

＊5）社内資料：X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたセクキヌマブ国際共同第Ⅲ相試験（H2315試験）（CTD2.7.6-4.1.1） [20200390]

6）社内資料：ヒト線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.3.1） [20145120]

7）社内資料：ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.3.3） [20145121]

8）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞の注入によるマウス膝関節腫脹に対するセクキヌマブの抑制作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.4.1） [20145122]

9）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞誘発によるマウス空気嚢への好中球遊走に対するセクキヌマブの抑制作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.4.2） [20145123]

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

0120-12-2834

受付時間：月～金 9：30～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.maruho.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

26.2 販売

maruho マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22

**2020年9月改訂（第2版、効能変更）
*2019年11月改訂（第1版、効能変更）
貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 3999

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤
イキセキズマブ（遺伝子組換え）注射液

トルツ® 皮下注 80mg オートインジェクター
トルツ® 皮下注 80mg シリンジ

Taltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Taltz® Subcutaneous Injection Syringes

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

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
販売開始	2016年11月	

1. 警告

* 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、9.1.1、11.1.1参照]

** 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
［1.2、9.1.1、11.1.1参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
［1.1、8.2、9.1.2参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
有効成分	1シリンジ中 イキセキズマブ（遺伝子組換え）	80mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	5.11mg
	無水クエン酸	0.51mg
	塩化ナトリウム	11.69mg
	ポリソルベート80	0.30mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液(注射剤)	
pH	5.3～6.1	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1.3～1.6	

*‡4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

*‡5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者
［1.3参照］
〈強直性脊椎炎〉
5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3参照］
〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。［1.3参照］

*‡6.用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。
なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。
〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.3 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場

合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、9.1.1参照]

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。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

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

8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

8.6 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のち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

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 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

症状を悪化させるおそれがある。[1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]

(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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2参照]

- 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 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

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。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。

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。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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 重篤な感染症**（0.4%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.2、2.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

****11.1.3 好中球数減少**（0.6%）

***11.1.4 炎症性腸疾患**（0.4%）

[9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症		上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染	口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ
呼吸器			口腔咽頭痛
消化器			悪心
皮膚			蕁麻疹
注射部位	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

- 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
- 160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

(1) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0%（103/1150例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3%（57/330例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。

(2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0%（10/91例）に認められたが、中和抗体は確認されなかった。

(3) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9%（84/606例）に抗

イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（6/606例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

*(4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した16週までに患者の5.2%（10/194例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。1.5%（3/194例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

**(5) X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した52週までに患者の8.9%（5/56例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。中和抗体は確認されなかったが、母集団薬物動態解析より、抗イキセキズマブ抗体陽性例においてイキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

(1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現率は、0.5/100人年（発現割合:0.5%、23/4204例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.14/100人年［95%信頼区間:1.07, 1.20］）と同程度であった[1)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年（発現割合:0.5%、23/4204例）であった。

*(2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:641例、総曝露期間:749.6人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年（発現割合:0.5%、3/641例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率（1.05/100人年［95%信頼区間:0.94, 1.17］）と同程度であった[2)]。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

**(3) X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国際共同試験の本剤投与群（198例、総曝露期間:143.5人年）において、悪性腫瘍の発現は認められなかった。

［1.1、8.5参照］

*15.1.3 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。外国人乾癬患者に本剤160mgを皮下投与したとき、血清中イキセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した[3)]。

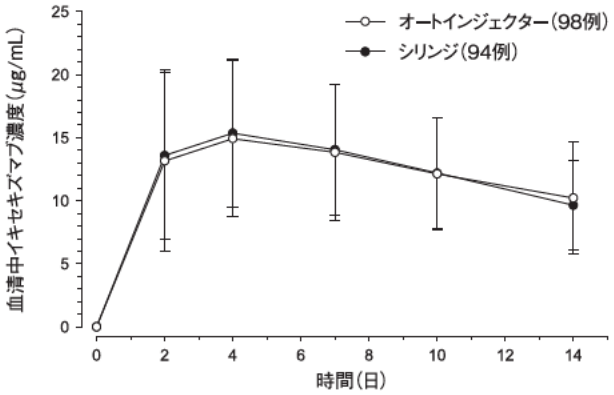


図1）外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1）外国人乾癬患者にイキセキズマブ160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	オートインジェクター	シリンジ
例数	98	94
C_{max}（μg/mL）	14.8 (46)	15.0 (45)
C_{14days}（μg/mL）	9.22 (51)	8.98 (40)
t_{max}[注1)]（day）	4.00 (1.88-14.01)	3.97 (1.88-13.96)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（μg・day/mL）	154 (44)	157 (41)

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（最小値-最大値）

***‡16.1.2 反復投与**

日本人乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔、12週以降、80mgを4週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表2のとおりであった[4)]。

表2）日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

		2週C_{pre}	12週C_{pre}	52週C_{pre}
乾癬の病型	全体集団	8.69 (46.7)[24]	9.35 (44.6)[26]	2.57 (66.2)[12]
	尋常性乾癬（関節症性乾癬を含む）	8.18 (47.7)[19]	9.43 (41.0)[20]	2.57 (70.2)[11]
	関節症性乾癬	4.94 (41.0)[5]	8.04 (40.6)[6]	2.23 (−)[2]
	膿疱性乾癬	13.3 (−)[2]	13.4 (−)[2]	−
	乾癬性紅皮症	9.67 (32.7)[3]	7.49 (66.9)[4]	2.60 (−)[1]

C_{pre}:投与前値（μg/mL）
幾何平均値（変動係数%）［例数］

日本人乾癬患者（9例）に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与24週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は11.4μg/mL（61%）であった[5)]。

強直性脊椎炎患者（42例）に本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与16週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は3.48μg/mL（57%）であった[6)]。

日本人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者3例に本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与16週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は2.50μg/mL（42%）であった[7)]。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは0.0161L/hr、分布容積は7.11L、半減期は約13日と推定された[8)]。局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与10～12週時の薬物動態パラメータの推定値は、表3のとおりであった[9)]。

表3）母集団薬物動態解析から得られた推定値

	国際共同試験		国内臨床試験
	日本人	外国人	日本人
例数	9	424	91
C_{max}（μg/mL）	14.9 (25.4)	14.4 (34.0)	17.1 (27.8)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（μg・day/mL）	164 (27.7)	164 (41.5)	195 (31.5)
C_{trough}（μg/mL）	8.04 (34.8)	8.49 (59.3)	10.1 (39.1)
$t_{1/2}$[注2)]（days）	11.4 (6.40-13.4)	13.2 (0.410-44.0)	12.2 (5.58-28.5)

幾何平均値（変動係数%）
注2）中央値（最小値-最大値）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国際共同第III相二重盲検比較試験（UNCOVER-1）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む）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。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔[注4)]で皮下投与した（導入投与期間:0～12週時）。導入投与期間（0～12週時）でイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者）と判断された患者を、12週時にイキセキズマブ80mg 4週間隔投与群、80mg 12週間隔投与群[注4)]、プラセボ投与群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化し投与した（維持投与期間:12～60週時）。

12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合（以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100）を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100についても、同様の結果が認められた（表2参照）[10),11)]。

表1）12週後のPASI 75、90、100達成率[注1)]

		本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与[注4)]	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値[注2)]	
					2週間隔投与	4週間隔投与
全体集団	PASI 75	89.1% (386/433例)	82.6% (357/432例)	3.9% (17/431例)	85.2% [81.7%, 88.7%] <0.001	78.7% [74.7%, 82.7%] <0.001
	PASI 90	70.9% (307/433例)	64.6% (279/432例)	0.5% (2/431例)	70.4% [66.1%, 74.8%] <0.001	64.1% [59.6%, 68.7%] <0.001
	PASI 100	35.3% (153/433例)	33.6% (145/432例)	0% (0/431例)	35.3% [30.8%, 39.8%] <0.001[注3)]	33.6% [29.1%, 38.0%] <0.001[注3)]
日本人集団	PASI 75	100% (8/8例)	75.0% (9/12例)	0% (0/13例)	100% [100%, 100%] —	75.0% [50.5%, 99.5%] —
	PASI 90	75.0% (6/8例)	58.3% (7/12例)	0% (0/13例)	75.0% [45.0%, 100%] —	58.3% [30.4%, 86.2%] —
	PASI 100	37.5% (3/8例)	33.3% (4/12例)	0% (0/13例)	37.5% [4.0%, 71.0%] —	33.3% [6.7%, 60.0%] —

注1）PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

注2）投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴（効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満）及び体重（100kg以上・100kg未満）を説明変数としたロジスティック回帰モデル（全体集団のみ）

注3）ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。

注4）本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

表2）60週後のPASI 75、90、100達成率[注5)]

		本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間]
				4週間隔投与
全体集団	PASI 75	77.7% (178/229例)	8.8% (20/226例)	68.9% [62.3%, 75.4%]
	PASI 90	70.7% (162/229例)	4.4% (10/226例)	66.3% [59.8%, 72.8%]
	PASI 100	52.0% (119/229例)	2.7% (6/226例)	49.3% [42.5%, 56.1%]
日本人集団	PASI 75	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 90	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 100	60.0% (3/5例)	0% (0/6例)	60.0% [17.1%, 100%]

注5）PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

導入投与期間における有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与及びプラセボでそれぞれ59.4%及び48.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.4%及び1.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ2.3%及び1.4%であった。本剤2週間隔投与における主な副作用は、注射部位反応40例（9.2%）、注射部位紅斑27例（6.2%）であった。

表3）導入投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	59.4% (257/433例)	48.7% (210/431例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.4% (6/433例)	1.2% (5/431例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	2.3% (10/433例)	1.4% (6/431例)

維持投与期間における本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与の有害事象の発現頻度は79.8%、重篤な有害事象の発現頻度は5.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.4%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎7例（5.9%）、注射部位反応4例（3.4%）であった。

表4）維持投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	79.8% (95/119例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.9% (7/119例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.4% (4/119例)

17.1.2 国際共同第III相二重盲検比較試験（IXORA-P）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1227例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上。うち、関節症性乾癬患者210例、日本人乾癬患者16例を含む）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した（治験薬投与期間:0～52週時）。

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合（以下、sPGA（0又は1））、PASI 75、PASI 90及びPASI 100を表5に示す[12)]。

表5）52週後の各評価指標の達成率[注6)]

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
本剤2週間隔投与	78.6% (480/611例)	85.9% (525/611例)	79.5% (486/611例)	59.7% (365/611例)

注6）sPGA（0又は1）、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

12週時でノンレスポンダー（sPGAスコアが2以上の被験者）と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA（0又は1）、PASI 75、PASI 90及びPASI 100達成率を表6に示す[13)]。

表6）12週時でノンレスポンダーと判断された患者の各評価指標の達成率（本剤2週間隔投与）[注7)]

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
12週	0% (0/96例)	61.5% (59/96例)	15.6% (15/96例)	0% (0/96例)
16週	43.8% (42/96例)	75.0% (72/96例)	41.7% (40/96例)	4.2% (4/96例)
52週	63.5% (61/96例)	81.3% (78/96例)	63.5% (61/96例)	31.3% (30/96例)

注7）sPGA（0又は1）、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

本剤2週間隔投与群における52週までの有害事象の発現頻度は74.2%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.1%であった。主な副作用は、注射部位反応46例（7.6%）、注射部位紅斑18例（3.0%）であった。

表7）52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	74.2% (452/609例)	79.7% (247/310例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.3% (32/609例)	5.2% (16/310例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.1% (19/609例)	1.9% (6/310例)

17.1.3 国内第III相非盲検長期投与試験（UNCOVER-J）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬を含む）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬（汎発性）患者計91例を対象とした52週間非盲検長期投与試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg初回投与後、80mgを12週まで2週間隔で投与し、12週以降52週まで4週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における12週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。その効果は52週後まで持続し、それぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。関節症性乾癬患者における12週後及び52週後のACR20改善率[注8)]は、それぞれ80.0%（4/5例）、100.0%（5/5例）であった[14),15)]。

注8）ACR20における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

52週までの有害事象の発現頻度は86.8%、重篤な有害事象の発現頻度は3.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.3%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎8例（8.8%）、注射部位反応7例（7.7%）であった。

表8）52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	86.8% (79/91例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)

17.1.4 国際共同第III相二重盲検比較試験（SPIRIT-P1）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者417例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝

子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔[注12]で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[16]。

表9）12週後及び24週後のACR20改善率[注9]

	本剤2週間隔投与[注12]	本剤4週間隔投与[注12]	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値[注10]	
				2週間隔投与	4週間隔投与
12週	60.2% (62/103例)	57.0% (61/107例)	31.1% (33/106例)	29.1% [16.1%, 42.0%] <0.001	25.9% [13.0%, 38.7%] <0.001
24週	62.1% (64/103例)	57.9% (62/107例)	30.2% (32/106例)	31.9% [19.1%, 44.8%] <0.001	27.8% [15.0%, 40.6%] <0.001

注9）ACR20における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

注10）投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、イキセキズマブ投与群（2週間隔投与群及び4週間隔投与群）のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。

表10）24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	2週間隔投与[注12]	4週間隔投与[注12]	プラセボ
ベースライン(平均値±標準偏差) (例数)	15.2±28.85 (98)	19.2±32.68 (100)	17.6±28.62 (94)
24週(平均値±標準偏差) (例数)	14.4±30.71 (80)	16.7±28.65 (76)	17.2±24.53 (59)
変化量(平均値±標準偏差) (例数)	0.1±0.57 (85)	0.1±0.85 (82)	0.5±1.10 (61)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値[注11]	-0.41 [-0.63, -0.19] <0.001	-0.33 [-0.55, -0.10] 0.004	—

注11）投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

24週までの有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.7%、66.4%及び47.2%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.9%、5.6%及び1.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ3.9%、1.9%及び1.9%であった。主な副作用は、本剤2週間隔投与では注射部位反応15例（14.7%）、注射部位紅斑13例（12.7%）、本剤4週間隔投与では注射部位反応12例（11.2%）、注射部位紅斑7例（6.5%）であった。

表11）24週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与[注12]	本剤4週間隔投与[注12]	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.7% (67/102例)	66.4% (71/107例)	47.2% (50/106例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.9% (3/102例)	5.6% (6/107例)	1.9% (2/106例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.9% (4/102例)	1.9% (2/107例)	1.9% (2/106例)

注12）本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

〈強直性脊椎炎〉

＊17.1.5 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-V）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）治療で効果不十分又は不忍容であった生物製剤による治療歴のない強直性脊椎炎患者341例（日本人7例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg[注13]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔[注13]又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群（初回投与80mgと160mgの併合）における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[17]。

注13）本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表12）16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率（ITT集団、NRI）

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注14] [95%信頼区間] 調整p値[注14),注15]
ASAS40	48.1% (39/81例)	18.4% (16/87例)	4.45 [2.20, 9.03] p<0.001
ASAS20	64.2% (52/81例)	40.2% (35/87例)	2.78 [1.48, 5.24]

注14）投与群、地域、ベースライン時の CRP を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注15）試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913、Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ55.1%（43/78例）及び67.9%（53/78例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ42.0%及び39.5%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.2%及び0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はともに0%であった。主な副作用は、注射部位紅斑2例（2.5%）、上気道感染1例（1.2%）であった。

表13）16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	42.0% (34/81例)	39.5% (34/86例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.2% (1/81例)	0% (0/86例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	0% (0/81例)	0% (0/86例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は71.6%、重篤な有害事象の発現頻度は6.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.2% であった。主な副作用は、注射部位紅斑3例（3.7%）、注射部位反応3例（3.7%）、上咽頭炎3例（3.7%）であった。

＊17.1.6 外国第III相二重盲検比較試験（COAST-W）

NSAIDs及びTNF阻害薬治療で効果不十分又は不忍容であった外国人強直性脊椎炎患者316例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。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg[注16]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔[注16]又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[18]。

注16）本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表14）16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率（ITT 集団、NRI）

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注17] [95%信頼区間] 調整p値[注17),注18]
ASAS40	25.4% (29/114例)	12.5% (13/104例)	2.41 [1.17, 4.95] p=0.017
ASAS20	48.2% (55/114例)	29.8% (31/104例)	2.20 [1.26, 3.84]

注17）投与群、地域、ベースライン時のCRP、過去に使用したTNF 阻害薬の数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注18）試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913、Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ39.8%（39/98例）及び61.2%（60/98例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ64.0%及び49.0%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ3.5%及び4.8%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ8.8%及び1.9%であった。主な副作用は、上気道感染6例（5.3%）、注射部位疼痛4例（3.5%）であった。

表15）16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	64.0% (73/114例)	49.0% (51/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.5% (4/114例)	4.8% (5/104例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	8.8% (10/114例)	1.9% (2/104例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は86.0%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は12.3% であった。主な副作用は、上気道感染10例（8.8%）、注射部位疼痛4例（3.5%）、上咽頭炎4例（3.5%）であった。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

**17.1.7 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-X）

生物製剤による治療歴がなく、NSAIDs治療で効果不十分又は不忍容であったX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者303例（日本人16例を含む）（BASDAI総スコアが4以上、全般背部痛のNRSスコアが4以上、かつCRP5mg/L超又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる）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。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg[注19)]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔[注19)]又は4週間隔で52週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群（初回投与80mgと160mgの併合）における16週後のASAS40反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[19)]。

注19）本剤のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表16）16週後のASAS40反応率（ITT集団、NRI）

本剤4週 間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注20)] [95%信頼区間] 調整p値[注20),注21)]
35.4% (34/96例)	19.0% (20/105例)	2.36 [1.23, 4.51] p=0.010

注20）投与群、地域、MRI画像所見による仙腸関節炎の有無及びCRP値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注21）試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom J 2011; 53: 894-913、Stat Med 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率は30.2%（29/96例）であり、長期投与による有効性の維持が示された[19)]。

52週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.6%及び57.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.1%及び1.0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ1.0%及び1.9%であった。主な副作用は、注射部位反応10例（10.4%）、注射部位紅斑3例（3.1%）であった。

表17）52週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週 間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.6% (63/96例)	57.7% (60/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.1% (2/96例)	1.0% (1/104例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	1.0% (1/96例)	1.9% (2/104例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-17Aに対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられるIL-17Aに結合してIL-17Aの作用を中和すると考えられる。

18.2 IL-17Aに対する結合親和性及び特異性

本剤はヒトIL-17Aに高い親和性で結合したが（解離定数:3pM未満）、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及びIL-17Fには結合しなかった（*in vitro*）[20)]。

18.3 IL-17A 誘導ケモカイン産生に対する阻害作用

In vitro 試験及びIL-17Aを投与したマウスにおいて、本剤はIL-17Aにより誘導されるケモカイン産生を阻害した[20)]。

18.4 薬力学

第I相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1日目から43日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた[21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:イキセキズマブ（遺伝子組換え）[Ixekizumab (Genetical Recombination)]〔JAN〕

本　　質:イキセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イキセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445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149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

*20.4 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で保存し、5日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈トルツ皮下注80mgオートインジェクター〉

1 mL［1オートインジェクター］

〈トルツ皮下注80mgシリンジ〉

1 mL［1シリンジ］

23. 主要文献

1) Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373
*2) Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10
3) Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113
4) 社内資料:乾癬患者を対象とした国内第III相試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.9)
5) 社内資料:乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)
*6) 社内資料:強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBV試験、COAST-V)に基づく検討)
**7) 社内資料:X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBX試験、COAST-X)に基づく検討)
8) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第I相、第II相試験及び国際共同第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
9) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
10) Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290
11) Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356
12) Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol. 2018,178(6), 1315-1323
13) 社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)
14) Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155
15) Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362
16) Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87
*‡17) Van der Heijde D, et al.: Lancet. 2018; 392: 2441-2451
*‡18) Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(4): 599-611
**19) Deodhar A, et al.: Lancet. 2020; 395: 53-64
20) Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50
21) Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
0120-360-605
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
0120-316-834
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26. 製造販売業者等

26.1製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

26.2販売提携

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

®:登録商標

1.8 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
873999

*●●年●月改訂（第●版、効能又は効果、用法及び用量変更）
2021年11月作成（第7版）

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

劇薬
処方箋医薬品(注)

（案）

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

承認番号	
錠30mg	30300AMX00441000
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
販売開始	
錠30mg	2021年11月
錠15mg	2020年4月
錠7.5mg	2020年4月

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。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、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.9参照]

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、15.1.7参照]

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]

〈強直性脊椎炎〉

*1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.3参照]

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［11.1.7参照］

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、15.1.7参照］

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		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	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			

*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

○強直性脊椎炎

○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]

〈強直性脊椎炎〉

*5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.6 参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.4 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。

5.5 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。

5.6 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、強直性脊椎炎〉

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。

〈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。

〈強直性脊椎炎〉

*7.3 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 16 週以内に得られる。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.4 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]

7.5 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]

7.6 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 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等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、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.9 参照]

*8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤 15 mg と比較して本剤 30 mg で非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。[1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.9 参照]

8.9 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。

8.10 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〉

8.11 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。

8.12 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。[7.5、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、強直性脊椎炎〉

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していない。[17.1.11、17.1.12参照]

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 [7.4、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（1.1%）、帯状疱疹（3.9%）、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、15.1.7参照]

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**（0.9%）、**ヘモグロビン減少**（0.4%）

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（3.0%）、AST 上昇（2.3%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10 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]

***11.1.7 重篤な過敏症**

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（頻度不明）があらわれるおそれがある。[2.1 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、ウイルス性喉頭炎、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	口腔カンジダ、毛包炎
*皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌
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）、強直性脊椎炎（投与期間 0.82 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 併合解析集団（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、8.7-8.8 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 併合解析集団（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、8.7-8.8 参照]

〈強直性脊椎炎〉

***15.1.5** 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤 15mg の解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ 0 件及び 6.0 件/100 人・年（うち、COVID-19 関連のものは 3.7 件/100 人・年）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

***15.1.6** 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤 15mg の解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ 0.4 例/100 人・年及び 0 例/100 人・年であった。[1.1、8.7-8.8 参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

15.1.7 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]

15.1.8 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、8.7-8.8 参照]

〈効能共通〉

15.1.9 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91, 1.94）及び 1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7-8.8 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]。

第Ⅱ/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、日本人強直性脊椎炎患者に本剤を 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} 40.0［34.8, 53.4］ng/mL、AUC_{τ} 416［337, 494］ng・h/mL であった[5]。

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[6]。

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[7]（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[8]（*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[9)、10)]（*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[10)、11)]（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[12]（外国人データ）。［7.5、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[13]（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）。［7.4、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[14)]	400mg 1 日 1 回	3mg 単回[a]	11	1.70	1.75

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
(強い CYP3A 阻害)	6 日間			[1.55-1.89]	[1.62-1.88]
リファンピシン[14] (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[15]	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[14] (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[16)、17)]。

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[18] (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[19] (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[19] (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[20] (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[20] (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[15]	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[18] (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[21] (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[18] (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[18] (CYP2C19 基質)	40mg 単回	30mg 1 日 1 回 10 日間	20	0.87 [0.72-1.05]	0.82 [0.72-0.94]
S ワルファリン[18] (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[22)]。

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[23)]。

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[24]。

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[25]。

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[26]。

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[27]。

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[28]。[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[29]。

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]]	32.8% [24.0, 41.6]	−

	本剤 15mg 群	プラセボ群
P 値 [c]	< 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 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）

〈強直性脊椎炎〉

***17.1.9 国際共同試験：第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS1（M16-098 試験）**

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった bDMARD による治療経験のない活動性の強直性脊椎炎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。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 14 週時の ASAS40 反応率(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[30]。

表 18：投与 14 週時の ASAS40 及び 20 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	プラセボ群
ASAS40 反応率 [a]	51.6% (48/93)	25.5% (24/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値 [b]	26.1 [12.6, 39.5] < 0.001	−
ASAS20 反応率 [a]	64.5% (60/93)	40.4% (38/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	24.1 [10.2, 38.0]	−

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤 15mg 投与群の投与 64 週時[注 1)] の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率はそれぞれ 72.0%（67/93 例）及び 79.6%（74/93 例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

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、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例（4.3%）、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び頭痛 2 例（それぞれ 2.2%）であった。

表 19：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	プラセボ群
有害事象	62.4% (58/93)	55.3% (52/94)
重篤な有害事象	1.1% (1/93)	1.1% (1/94)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.2% (2/93)	3.2% (3/94)

%（例数）

本剤 15mg が投与された長期投与集団[注 2)] における有害事象の発現割合は 80.2%（146/182 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 6.6%（12/182 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.6%（12/182 例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 14 例（7.7%）及び上気道感染 10 例（5.5%）であった。

***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：SELECT-AXIS2（M19-944 試験 Study 1）**

NSAIDs 及び bDMARD に対して効果不十分な活動性の強直性脊椎炎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。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 14 週時の ASAS40 反応率（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[31)]。

表 20：投与 14 週時の ASAS40 及び 20 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	プラセボ群
ASAS40 反応率 [a]	44.5% (94/211)	18.2% (38/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値 [b]	26.4 [17.9, 34.9] < 0.0001	−
ASAS20 反応率 [a]	65.4% (138/211)	38.3% (80/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	27.1 [17.9, 36.3]	−

%（例数）
a. 反応率は 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。反応例数は反応率から算出した。
b. 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、好中球減少症 6 例（2.8%）であった。

表 21：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	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211)	36.8% (77/209)
重篤な有害事象	2.8% (6 [a]/211)	0.5% (1/209)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.0% (0/211)	1.4% (3/209)

%（例数）
a. 4 例の COVID-19 関連の重篤な有害事象を含む

注 1） ノンレスポンダー補完法

注 2） 14 週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間 476.9 日(平均値)。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.11 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 3)] で 12 歳以上の AD 患者[注 4)]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 5)] 及び vIGA-AD 0/1 [注 6)] 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[32)]。[9.7.2 参照]

表 22：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 23：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)

17.1.12 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3)]で 12 歳以上の AD 患者[注4)]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5)]及び vIGA-AD 0/1[注6)]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[33)]。［9.7.2 参照］

表 24：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 25：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3） 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4） 12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40kg 以上の患者

注5） EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の 75%改善

注6） 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[34)]。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[35-37)]。

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[38)]。

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[39)]。

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］

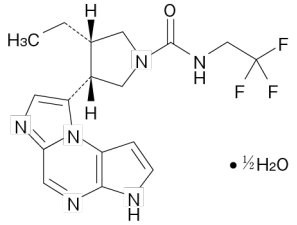
化学名：(3*S*,4*R*) -3-エチル-4-（3*H*-イミダゾ［1,2-*a*］ピロロ［2,3-*e*］ピラジン-8-イル）-*N*-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

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（2021 年 5 月 27 日承認，CTD2.7.2.3.1）
5) 社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022 年●月●日承認，CTD2.7.2.3.2）
6) 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（2021 年 8 月 25 日承認，CTD2.7.2.3.1）
7) 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）
8) 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）
9) 社内資料：*in vitro* 代謝試験 （2020 年 1 月 23 日承認，CTD 2.6.4.5）
10) 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）
11) 社内資料：第Ⅰ相試験 （2020 年 1 月 23 日承認，CTD 2.7.2.2）
12) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862
13) 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）
14) Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
15) 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）
16) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
17) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
18) 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）
19) 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）
20) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
21) 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）
22) 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）
23) 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）
24) 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）
25) 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）
26) 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）
27) 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）
28) 社内資料：csbDMARD 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（2021 年 5 月 27 日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
29) 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（2021 年 5 月 27 日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
30) 社内資料：NSAIDs で効果不十分又は不耐容であった bDMARD による治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022 年●月●日承認，CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
31) 社内資料：NSAIDs 及び bDMARD に対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022 年●月●日承認，CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
32) 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（2021 年 8 月 25 日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
33) 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（2021 年 8 月 25 日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
34) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
35) Nobbe S, et al.: Acta. Derm. Venereol. 2012; 92(1): 24-28
36) Yang X, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(6): 615-620
37) Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21
38) 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）
39) 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）

効能又は効果

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎

1.8.2.2 設定の根拠

ウパダシチニブの効能・効果は，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）の使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 II/III 相ランダム化プラセボ対照試験（M16-098 試験）及び bDMARD で効果不十分な活動性強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 III 相ランダム化プラセボ対照試験（M19-944 試験 Study 1）を基に設定した。なお，M19-944 試験は強直性脊椎炎患者を対象とした Study 1 と X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした Study 2 で構成されるが，以降，特に断りのない限り，M19-944 試験は M19-944 試験 Study 1 のことを指す。両試験には日本人強直性脊椎炎患者が含まれた。

1.8.2.2.1 M16-098 試験

1.8.2.2.1.1 試験の概要

M16-098 試験は，活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，2 つのピリオドで構成される多施設共同第 II/III 相試験である。第 1 ピリオドは，非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）で効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）使用経験のない活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較評価する 14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間である。対象被験者は，2 種類以上の NSAID を最大推奨用量又は最大耐量で計 4 週間以上投与され，治験責任（分担）医師によって効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された患者とした。また，本試験に適切な被験者集団の選定及び試験期間中の被験者の安全性確保のため，その他にも選択基準及び除外基準を設定した。適格基準を満たした被験者をウパダシチニブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する非盲検長期継続投与期間である。第 2 ピリオドでは，すべての被験者にウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与するが，本試験期間中，治験実施医療機関及び被験者に対して第 1 ピリオドの治療割り付けの盲検性を維持することとした。

主要評価項目は，投与 14 週時における国際脊椎関節炎評価学会（以下「ASAS」）40 反応を達成した被験者の割合（以下「ASAS40 反応率」）とした。

1.8.2.2.1.2 試験成績

本試験では，20 ヵ国 62 の治験実施医療機関で日本人 13 例を含む 187 例がランダム化され，内訳はプラセボ群が 94 例，ウパダシチニブ群が 93 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。各投与群で日本人 12 例を含む 89 例が第 1 ピリオドで治験薬の投与を完了後，第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された。

有効性

ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回を投与した結果，投与 14 週時の臨床反応，疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム，付着部炎，脊椎可動性並びに炎症の客観的評価において，プラセボ投与と比較して大きな改善が認められた。徴候及び症状（ASAS40 反応率，ASAS PR 率，ASDAS［CRP］，BASDAI50 反応率），身体機能（BASFI）及び炎症（MRI SPARCC スコア［脊椎］）においてウパダシチニブ群で改善が認められ，本試験では主要評価項目及び副次評価項目を達成した。また，付着部炎（MASES），脊椎可動性（BASMI）及び全般的な健康及び健康関連の生活の質（以下「QoL」）（ASAS 健康指標［HI］及び ASQoL）の評価項目でもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。結果の方向性及び効果の大きさは主要評価項目及び副次評価項目内で一貫しており，疾病負荷の包括的な軽減と一致していた。主要評価項目及び副次評価項目の詳細は臨床的有効性の概要（2.7.3 項）に示す。

ウパダシチニブ群では，投与 2 週時（ベースライン後の最初の来院日）から速やかにウパダシチニブの効果が発現し，投与 64 週時（又は最後の来院日）まで効果が持続するか，経時的に更に効果が増加した。同様に，プラセボ / ウパダシチニブ群では，ウパダシチニブ投与への切り替え後に速やかな改善が認められ，1 年を通して効果が持続又は更に効果が増加した。

また，日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体集団での結果と一貫していた。また，日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果と異なる傾向は認められなかった。

投与 14 週時の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率（FAS 集団）：M16-098 試験

	ウパダシチニブ群	プラセボ群
ASAS40 反応率 注 1)	51.6% （48/93）	25.5% （24/94）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間 注 2)］ P 値 注 3)	26.1 ［12.6, 39.5］ < 0.001	―
ASAS20 反応率 注 1)	64.5% （60/93）	40.4% （38/94）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間 注 2)］	24.1 ［10.2, 38.0］	―

%（例数），FAS : full analysis set
注 1）ノンレスポンダー補完法
注 2）正規分布に基づいた 95%信頼区間
注 3）スクリーニング時の CRP 値で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
相互参照: 表 2.7.3-14, M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　14.1

安全性

M16-098 試験の第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）及び長期投与のデータから，活動性強直性脊椎炎患者に対するウパダシチニブ投与は，概して安全であり，忍容性は良好であることが示された。ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で，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について臨床的に重要な違いは認められなかった。

データカットオフ日までの，ウパダシチニブを投与された強直性脊椎炎患者の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率は 5.9 件 / 100 人年であった。報告された重篤な有害事象に明確な傾向は認められず，ウパダシチニブと関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。死亡は認められなかった。

データカットオフ日までに，ウパダシチニブを投与された被験者では，重篤な感染症，NMSC，リンパ腫，消化管穿孔，腎機能障害，活動性結核，心血管系事象と評価判定された事象又は静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。最も多く報告された特に注目すべき有害事象は，薬物性肝障害（10.1 件 / 100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）増加（11.8 件 / 100 人年）であったが，多くは無症候性で投与中止には至らず，横紋筋融解症が報告された被験者及び Hy's law の生化学的基準に該当した被験者はいなかったことから，臨床的な影響は最小限であると考えられた。ウパダシチニブ群で最も多く発現した副作用は，CPK 増加（4 例 [4.3%]）であった。

長期投与データでの日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹及び悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，それぞれ 0.8 件 / 100 人年，2.1 件 / 100 人年及び 0.4 件 / 100 人年であった。ヘモグロビン量，好中球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）は少なかった。主な副作用（5%以上）は，CPK 増加（7.7%）及び上気道感染（5.5%）であった（M16-098 試験中間 Japan sub-group analysis Table 14.3　1.3.3.3_J）。

ウパダシチニブに関し，関節リウマチ患者で報告されたリスクの他に新たに特定された安全性上のリスクはなかった。

また，日本人部分集団の解析の結果，安全性について，全体集団と比較して，既知のウパダシチニブの安全性プロファイルと同様に新たな懸念は認められなかった。

1.8.2.2.2 M19-944 試験

1.8.2.2.2.1 試験の概要

M19-944 試験は，bDMARD で効果不十分な活動性強直脊椎炎を対象としたウパダシチニブの多施設共同第 III 相試験である。本試験は 35 日間のスクリーニング期，14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間（二重盲検投与期），90 週間の非盲検長期継続投与期間（非盲検継続投与期）及び 30 日間の追跡調査来院からなる。二重盲検投与期では，420 例をウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与又はプラセボ 1 日 1 回投与の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比率でランダムに割り付けた。プラセボ群の被験者は投与 14 週時の非盲検継続投与期にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回に切り替えられた。非盲検継続投与期では，二重盲検投与期を完了した強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価することを目的とした。非盲検継続投与期間中は，すべての被験者にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回を投与するが，本試験期間中，治験実施医療機関及び被験者に対して二重盲検投与期の治療割り付けの盲検性を維持することとした。主要評価項目は，投与 14 週時における ASAS40 反応率とした。

1.8.2.2.2.2 試験成績

本試験では，22 ヵ国 119 の治験実施医療機関で日本人 12 例を含む 420 例がランダム化され，内訳はプラセボ群が 209 例，ウパダシチニブ群が 211 例であった。日本人 12 例を含む 409 例［ウパダシチニブ群 206 例（97.6%），プラセボ群 203 例（97.1%）］の被験者が二重盲検投与期の治験薬投与を完了し，408 例が非盲検継続投与期に移行し，治験薬を投与された。

有効性

ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回を投与した結果，投与 14 週時の臨床反応，疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム，付着部炎，脊椎可動性並びに炎症の客観的評価において，プラセボ投与と比較して大きな改善が認められた。投与 14 週時の疾患活動性（ASDAS［CRP］，ASDAS 非活動性疾患，ASDAS 低疾患活動性，BASDAI50 反応率，ASAS20 反応率及び ASAS PR 率），疼痛（全般背部痛の患者による評価及び夜間背部痛の患者による評価），身体機能（BASFI），炎症（MRI SPARCC スコア［脊椎］），QoL（ASQoL 及び ASAS HI），脊椎可動性（$BASMI_{lin}$），並びに付着部炎（MASES）において，ウパダシチニブ群で改善が認められ，本試験では主要評価項目及びすべての多重性を調整した副次評価項目を達成した。効果の方向性及び大きさは主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目内で一貫しており，疾病負荷の包括的な軽減に対するエビデンスが得られた。主要評価項目及び副次評価項目の詳細は臨床的有効性の概要（2.7.3 項）に示す。

ウパダシチニブ群では，ASAS40 反応率では投与 4 週時から，ASAS の個々のドメインの大半（全般背部痛の患者による評価，PtGA 及び炎症）では投与 1 週時から，ウパダシチニブの速やかな効果の発現が認められた。

また，日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体集団での結果と一貫していた。また，日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果とおおむね異なる傾向は認められなかった。

投与 14 週時の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率（FAS 集団）：M19-944 試験

	ウパダシチニブ群	プラセボ群
ASAS40 反応率 注 1)	44.5% （94/211）	18.2% （38/209）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間 注 2) ］ P 値 注 3)	26.4 ［17.9, 34.9］ < 0.0001	－
ASAS20 反応率 注 1)	65.4% （138/211）	38.3% （80/209）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間 注 2) ］	27.1 ［17.9, 36.3］	－

%（例数），FAS : full analysis set

注 1）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

注 2）多重補完法に基づいて算出した 95%信頼区間

注 3）多重補完された複数のデータセットに対してスクリーニング時の CRP 値で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施し，結果を統合することにより算出

相互参照: 表 2.7.3-15, M19-944 試験 Study 1 中間 CSR Table 14.2　6.1

安全性

プラセボ対照試験である M19-944 試験の入手可能な長期投与データから，bDMARD で効果不十分な活動性強直性脊椎炎患者において，ウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与は概して安全であり，忍容性は良好であることが示された。安全性プロファイルは，M16-098 試験のデータを含む他のウパダシチニブのプログラムでの所見と一致しており，安全性について新たなリスクは特定されなかった。

M19-944 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

以上より，NSAID などの既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に対するウパダシチニブ投与による治療は有用であると考えられたため，効能又は効果（案）を 1.8.2.1 項のとおりとした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

用法及び用量

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

1.8.3.2 設定の根拠

ウパダシチニブの強直性脊椎炎における用法・用量は，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）の使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 II/III 相ランダム化プラセボ対照試験（M16-098 試験）の母集団薬物動態及び曝露－反応解析のデータを基に設定した。本試験には日本人強直性脊椎炎患者が含まれた（1.8.2.2.1 項）。

本試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，強直性脊椎炎被験者でのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与時の薬物動態は，モデルで推定した定常状態での平均血漿中濃度は 14.5 ng/nL であった。また，投与 14 週時の ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率についての有効性の曝露－反応解析では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な治療効果が示されたものの，ウパダシチニブ群でウパダシチニブの血漿中曝露量の増加に伴い ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率が高くなる傾向は認められなかった。これらの結果から，強直性脊椎炎患者において，ウパダシチニブの 15 mg 1 日 1 回より高い用量で有効性が増加する可能性は低いことが示唆された。

安全性の曝露－反応解析の結果，投与 14 週時の重篤な感染症，あらゆる感染症，肺炎，帯状疱疹感染，血小板数の変化，リンパ球減少症（グレード 3 以上），及び好中球減少症（グレード 3 以上）の発現率について，ウパダシチニブの曝露量増加による統計学的に有意な増加傾向は認められなかった。ウパダシチニブの曝露量増加により，ヘモグロビンのベースラインからのわずかな減少（1 g/dL 以上）が認められた被験者の割合が増加したが，臨床的に更に意義のあるベースラインからの減少（2 g/dL 以上）が認められた被験者はいなかった。

これらの解析結果から，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与時の曝露量において，強直性脊椎炎患者で最大の有効性及び良好な安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。

また，bDMARD による治療で効果不十分な活動性強直性脊椎炎患者（日本人強直性脊椎炎患者を含む）を対象とした国際共同第 III 相ランダム化プラセボ対照試験（M19-944 試験 Study 1）の患者集団は，M16-098 試験の対象集団と同一の疾患区分に属することから，ウパダシチニブの強直性脊椎炎における用法・用量として，上記の用法・用量（案）を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 〈効能共通〉 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。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 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。 1.2.2 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。 1.3 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。 〈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。 〈強直性脊椎炎〉 1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。	1.1 本剤の最新 CCDS に基づき改訂した。 1.6 本剤での現行の治療情勢を考慮し、強直性脊椎炎に対する既承認薬の記載を参考にして設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （略）	変更なし
5. 効能又は効果に関連する注意 〈関節リウマチ〉 5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 〈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。 〈強直性脊椎炎〉 5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 〈アトピー性皮膚炎〉 （略）	5.3 本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」と設定したことから、既存治療で効果不十分と考えられる場合を、既承認薬の記載も参考に記載した。
7. 用法及び用量に関連する注意 （略）	変更なし

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。 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。 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。 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。 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。 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 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等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。 8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤 15 mg と比較して本剤 30 mg で非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。 8.9 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。 8.10 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。 〈アトピー性皮膚炎〉 （略）	本剤の CCDS を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 （略）	変更なし
10. 相互作用 （略）	変更なし

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

肺炎（1.1%）、帯状疱疹（3.9%）、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。

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。

11.1.3 好中球減少（1.8%）、リンパ球減少（0.9%）、ヘモグロビン減少（0.4%）

好中球数:本剤投与開始後、1000/mm^3 未満になった場合には、1000/mm^3 以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^3 未満になった場合には、500/mm^3 以上となるまで本剤の投与を中断すること。

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

11.1.4 肝機能障害

ALT 上昇（3.0%）、AST 上昇（2.3%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。

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。

11.1.6 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。

11.1.7 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（頻度不明）があらわれるおそれがある。

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、ウイルス性喉頭炎、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	口腔カンジダ、毛包炎
皮膚及び皮下組織	―	ざ瘡	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌
神経系障害	―	頭痛	―

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第Ⅲ相試験（M15-572, M15-554）、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）、及び強直性脊椎炎を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相試験（M16-098, M19-944 study1）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。

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）、強直性脊椎炎（投与期間 0.82 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 （略） 15.1.2 （略） 〈関節症性乾癬〉 15.1.3 （略） 15.1.4 （略） 〈強直性脊椎炎〉 15.1.5 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤 15mg の解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ 0 件及び 6.0 件/100 人・年（うち、COVID-19 関連のものは 3.7 件/100 人・年）であった。 15.1.6 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤 15mg の解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ 0.4 例/100 人・年及び 0 例/100 人・年であった。 〈アトピー性皮膚炎〉 15.1.7 （略） 15.1.8 （略） 〈効能共通〉 15.1.9 （略） 15.2 非臨床試験に基づく情報 （略）	15.1.5-15.1.6 関節リウマチ及び関節症性乾癬と同様、本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。 15.2 変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

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

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

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

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

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

INN 収載名称：upadacitinib

薬生薬審発 1226 第 1 号
平 成 29 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

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

医薬品の一般的名称について

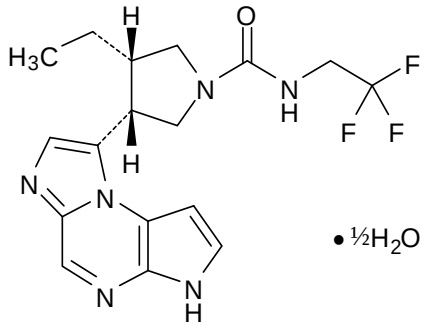
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

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

登録番号　29-2-B6

JAN（日本名）：ウパダシチニブ水和物

JAN（英　名）：Upadacitinib Hydrate



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

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

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

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

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

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

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

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

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

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

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370'-428'
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23"'-88"'	134"'-194"'		
Inter-H-L (h 5-CL 126)*	223-214'	223"-214"'		
Inter-H-H (h 11, h 14)*	229-229"	232-232"'		

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

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

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

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

H CH2 N84.4:

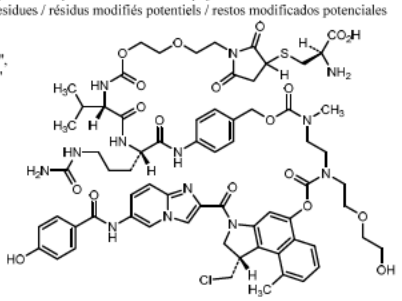
300, 300"

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

Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales

C*

214', 214"', 223, 223", 229, 229", 232, 232"



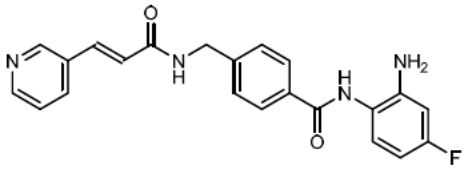
tucidinostatum

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

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

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

$C_{22}H_{19}FN_4O_2$



upadacitinibum

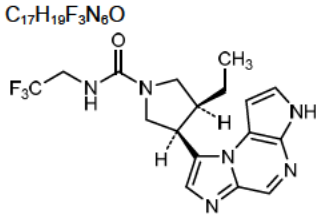
upadacitinib — (3*S*,4*R*)-3-ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide

upadacitinib

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

upadacitinib

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



uprifosbuvirum

uprifosbuvir

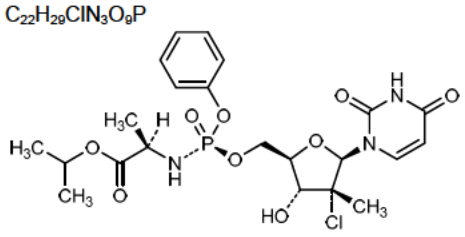
propan-2-yl *N*-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-chloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-3-hydroxy-4-methyloxolan-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-D-alaninate

uprifosbuvir

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

uprifosbuvir

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



utomilumabum #

utomilumab

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

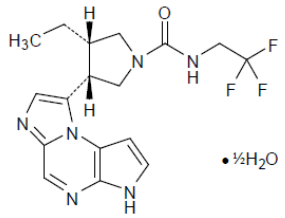
utomilumab

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hemihydrate （別名 ウパダシチニブ水和物）及びその製剤
構造式	 $C_{17}H_{19}F_3N_6O \bullet {}^1/_2H_2O$
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記患者 ○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
用法・用量	＜関節リウマチ＞ 通常、成人にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者 の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。 ＜関節症性乾癬＞ 通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ＜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。
劇薬等の指定	劇薬指定：原体，製剤

<table>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>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]</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>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
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（下線：無毒性量）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>経口</td><td>0, 5, <u>20</u>, 50</td><td>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</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>0, 0.1, 0.5, <u>1.5</u></td><td>毒性でない程度の赤血球系パラメータの減少。毒性とは考えられない免疫抑制による毛嚢虫症（ニキビダニによる皮膚所見）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

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		

＜関節症性乾癬＞

関節症性乾癬患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）に おいて本剤を投与した安全性評価対象 1828 例（日本人症例 49 例を含む）中 872 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率 872 例/1828 例＝47.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	144	(7.9%)
上気道感染	138	(7.5%)
帯状疱疹	96	(5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82	(4.5%)
尿路感染	70	(3.8%)
気管支炎	62	(3.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	(3.3%)
上咽頭炎	52	(2.8%)
口腔ヘルペス	43	(2.4%)
他		

	＜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	アッヴィ合同会社

（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強直性脊椎炎
用法・用量	強直性脊椎炎 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。
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	-
毒性	-
副作用	＜強直性脊椎炎＞ 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第 II／III 相試験，第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 596 例（日本人症例 25 例を含む）中 158 例（26.5%）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　158 例/596 例＝26.5% 副作用の種類　例数　(発現割合) 上気道感染　15　(2.5%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　14　(2.4%) 好中球減少　14　(2.4%) 帯状疱疹　14　(2.4%) 上咽頭炎　12　(2.0%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　11　(1.8%) 白血球減少症　11　(1.8%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　10　(1.7%) 他
会社名	-

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	M16-098 Clinical Study Report - Interim : A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis (R&D/19/1043)	2017年10月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，ベルギー，カナダ，クロアチア，チェコ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，日本，オランダ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，韓国，スペイン，スウェーデン，英国，米国	国内/海外	評価
5.3.5.1-1	M16-098 Japan population subgroup analysis (JPSA) (R&D/20/1648)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.1-1	M16-098 CSS用解析 (R&D/20/0288)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.1-1	M16-098 CSE用解析 (R&D/20/0289)	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
5.3.5.1-2	M19-944 Clinical Study Report - Interim: A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis Followed by a Remission Withdrawal Period (R&D/21/0970)	2019年11月～20[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン，オーストラリア，ブラジル，ブルガリア，カナダ，中国，チェコ，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，日本，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ロシア，韓国，スペイン，台湾，トルコ，ウクライナ，英国，米国	国内/海外	評価
5.3.5.1-2	M19-944 Japan population subgroup analysis (JPSA) (R&D/20/1644)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.1-2	M19-944 CSS用解析 (R&D/21/0344)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-1	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in Asian and Non-Asian Subjects with Ankylosing Spondylitis: Analyses of the Phase 2/3 Study M16-098 R&D/21/0385	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(報告書署名日)	—	—	—
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) for Upadacitinib	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（調査期間）	—	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Frequently asked questions: early pregnancy loss.	American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington, DC: ACOG; 2015	海外	Available from: https://www.acog.org/Patients/FAQs/Early-Pregnancy-Loss.[cited 2019 May 06].
—	EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update.	Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76:17-28.
—	Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance.	Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, et al.	海外	Rheumatol Int. 2012;32:2117-24.
—	Ankylosing Spondylitis Assessment Group Preliminary Definition of Short-Term Improvement in Ankylosing Spondylitis.	Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2001;44(8):1876-86.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study.	Aviña-Zubieta JA, Chan J, De Vera M, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2019;78(4):480-5.
—	Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis.	Baeten D, Sieper J, Braun J, et al.	海外	N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48.
—	Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study.	Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1295-302.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners.	Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al.	海外	J Transl Med. 2012; 10:129.
—	Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update.	Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, et al.	海外	Clin Trans Med. 2016; 5:23.
—	Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes.	Berard A, Zhao J-P, Shui I, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2018; 77: 500-9.
—	The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis.	Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al.	海外	Semin Arthritis Rheum. 2015;44(5):556-62.
—	Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors.	Braun J, Bollow M, Remlinger G.	海外	Arthritis Rheum. 1998;41(1):58-67.
—	Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: a population-based cohort study from Denmark and Sweden.	Broms G, Haerskjold A, Granath F, et al.	海外	Acta Derm Venereol. 2018;98:728-34.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	A New Approach to Defining Functional Ability in Ankylosing Spondylitis: The Development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.	Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al.	海外	J Rheumatol. 1994;21(12):2281-5.
—	Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage, and inflammation?	Calvo-Gutierrez J, Garrido-Castro JL, Gil-Cabezas J, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2015;67(1):74-9.
—	Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy.	Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2012;64(7):2085-94.
—	Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy.	Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2010; 62(5):1494-1503.
—	Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort.	Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2013;65(12):3096-106.
—	Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort.	Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2015;74(4):689-93.

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
—	Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally.	Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, et al.	海外	Rheumatology. 2017;56:811-7.
—	Medical abortion.	Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al.	海外	J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366-89.
—	Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures.	Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2005;53(1):5-11.
—	Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities.	Danve A, Deodhar A.	海外	Clin Rheumatol. 2019;38(3):625-34.
—	Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial.	Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2003;48(11):3230-6.
—	Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis.	Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2019;71(2):258-70.

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
—	Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors.	Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2019;71(4):599-611.
—	Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial.	Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al.	海外	Lancet. 2020;395(10217):53-64.
—	Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study.	Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2021;0:1-10.
—	Spondyloarthritis.	Dougados M, Baeten D.	海外	Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
—	Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2014;66(8):2091-102.

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
—	Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis.	Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2003;62(1):20-6.
—	Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis.	European Medicines Agency CHMP.	海外	12 October 2017. EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1,Corr1. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf
—	Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots.	European Medicines Agency.	海外	31 October 2019. EMA/584781/2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-xeljanz-be-used-caution-all-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf.
—	Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study.	Exarchou S, Lie E, Linström U, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2016;75:1466-72.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.	Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al.	海外	J. Rheumatol. 1994;21(12):2286-91.
—	A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry.	Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76:1426–31.
—	Efficacy of tumour necrosis factors blockers in reducing uveitis flares in spondyloarthropathy: a retrospective study.	Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2006;65:1631–4.
—	Associations between inflammation, nocturnal back pain and fatigue in ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy.	Hammoudeh M, Zack DJ, Li W, et al.	海外	J Int Med Res. 2013;41(4):1150-9.
—	Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I.	Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2008;58(1):15-25.
—	Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society.	Hukuda S, Minami M, Saito T, et al.	海外	J Rheumatol. 2001;28(3):554-9.

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
—	Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.	Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402-12.
—	強直性脊椎炎（AS）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（2010年10月改訂版）	日本リウマチ学会	国内	日本リウマチ学会 （Accessed 17 May 2021） https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_AS_101124.pdf
—	First trimester medication abortion practice in the United States and Canada.	Jones HE, O'Connell White K, Normal WV, et al.	海外	PLoS One. 2017;12(10):e0186487. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186487
—	脊椎関節炎診療の手引き2020.	日本脊椎関節炎学会，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模	国内	診断と治療社.
—	Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus.	Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR.	海外	J Neuroophthalmol. 2019;39(2):220-31.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis.	Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1311-7.
—	Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis.	Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2011;63(5):721-8.
—	Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study.	Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39-47.
—	Clinical tools to assess and monitor spondyloarthritis.	Landewe R, van Tubergen A.	海外	Curr Rheumatol Rep. 2015;17(7):47.
—	Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex.	Law L, Beckman Rehnman J, Deminger A, et al.	海外	Arthritis Res Ther. 2018;20:284.
—	Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study.	Li Y, Zhang S, Zhu J, et al.	海外	Arthritis Res Ther. 2012;14:R215.

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
—	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores.	Machado P, Landewé R, Lie E, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2011;70(1):47-53.
—	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states.	Machado PM, Landewé R, van der Heijde D.	海外	Ann Rheum Dis. 2018;77(10):1539-40.
—	Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study.	Magnus MC, Wilcox AJ, Morken N-H, et al.	海外	Brit. Med. J. 2019;364:l869.
—	Ankylosing spondylitis: a review.	Mahmood F, Helliwell P.	海外	Europ Med J. 2017;2(4):134-9.
—	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index For Assessment of Sacroiliac Joint Inflammation in Ankylosing Spondylitis.	Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2005;53(5):703-9.
—	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index for Assessment of Spinal Inflammation in Ankylosing Spondylitis.	Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2005;53(4):502-9.

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
—	Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis.	Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al.	海外	Expert Opin Drug Saf. 2016;15(S1):11-34.
—	The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration.	Murray PJ.	海外	J Immunol. 2007;178(5):2623-9.
—	How many people are affected by or at risk for pregnancy loss or miscarriage?	National Institutes of Health.	海外	Available from: https://web.archive.org/web/20150402093633/http:/www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancyloss/conditioninfo/Pages/risk.aspx. 2013.
—	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;268:329-37.
—	Maternal age and fetal loss: population based register linkage study.	Nybo-Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al.	海外	BMJ. 2000;320:1708-12.
—	JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer.	O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM.	海外	N Engl J Med. 2013;368(2):161-70.

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 effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis.	Ostensen M.	海外	Am. J. Reprod. Immunol. 1992;28:235-7.
—	Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS).	Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2014;73(5):817-23.
—	Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment.	Poddubnyy D, Sieper J.	海外	Curr Opin Rheumatol. 2014;26:377–83.
—	Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum.	Polachek A, Li S, Polachek IS, et al.	海外	Semin. Arthritis. Rheu. 2017; 46:740-5.
—	Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls.	Polachek A, Polachek Shlomi I, Spitzer K, et al.	海外	Clin Rheumatol. 2019;38:895-902.
—	Pregnancy loss (miscarriage): Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate.	Prager S, Micks, E, Dalton V, et al.	海外	Available from: https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-risk-factors-etiology-clinicalmanifestations-and-diagnostic-evaluation. [updated 2019 Nov 11]

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	The JAK/STAT signaling pathway.	Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA.	海外	J Cell Sci. 2004;117(8):1281-3.
—	Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State.	Reed SD, Vollan TA, Svec MA.	海外	Matern Child Health J. 2006;10(4):361-6.
—	Maternal and infant pregnancy outcomes in women with psoriatic arthritis: a Swedish nationwide cohort study.	Remaeus K, Stephansson O, Johansson K, et al.	海外	BJOG. 2019;126:1213-22.
—	A registry of ankylosing spondylitis registries and prospects for global interfacing.	Reveille JD.	海外	Curr Opin Rheumatol. 2013;25(4):468-76.
—	The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States.	Reveille JD, Weisman MH.	海外	Am J Med Sci. 2013;345(6):431-6.

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
—	Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study.	Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2009;68:696-701.
—	The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.	Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
—	The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general.	Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.
—	Environment, inflammation, and cancer.	Sansone P, Bromberg J.	海外	Curr Opin Genet Dev. 2011;21(1):80-5.
—	Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus.	Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, et al.	海外	Reprod Toxicol. 2015;58:213-21.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis.	Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl 2):ii1-44.
—	Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1).	Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2013;72(6):815-22.
—	A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis.	Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2015;67(10):2702-12.
—	Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study.	Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76(3):571-5.
—	Axial spondyloarthritis.	Sieper J, Poddubnyy D.	海外	Lancet. 2017;390(10089):73-84.

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
—	Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis.	Smith CJF, Förger F, Bandoli G, et al.	海外	Arthritis Care Res. 2019;71:1019-27.
—	Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force.	Smolen JS, Schols M, Braun J, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2018;77:3-17.
—	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.
—	Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis.	Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2015;74(1):65-73.
—	Impact of autoimmune rheumatic disease on birth outcomes: a population-based study.	Strouse J, Donovan BM, Fatima M, et al.	海外	Brit Med J. 2019;5:e000878.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis.	Sun L, Wu R, Xue Q, et al.	海外	Medicine. 2016;95(28):e4233.
—	Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis.	Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA.	海外	N Engl J Med. 2016;374:2563-74.
—	ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort.	van den Berg R, Hooge M, Rudwaleit M, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1646-53.
—	Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT).	van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2005;52(2):582-91.
—	Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136-46.

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
—	ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis.	van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1811-8.
—	Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study.	van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1340-7.
—	2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis.	van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
—	Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial.	van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al.	海外	Lancet. 2018;392(10162):2378-87.
—	Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial.	van der Heijde D, Wei JC, Dougados M, et al.	海外	Lancet. 2018;392(10163):2441-51.

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
—	Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study.	van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2020;79(5):595-604.
—	Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.	van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A.	海外	Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8.
—	Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis.	van Tubergen A, Coenen J, Landewé R, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2002;47:8-16.
—	The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis.	van Tubergen A.	海外	Nat Rev Rheumatol. 2015;11(2):110-8.
—	Anti-TNF therapies and pregnancies: outcome of 130 pregnancies in the British society for rheumatology biologics register.	Verstappen SMM, King Y, Watson KD, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2011; 70:823-6.

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
—	Relationship between spinal mobility measures and quality of life in patients with ankylosing spondylitis.	Vesović-Potić V et al.	海外	Rheumatol Int. 2009; 29:879-84.
—	Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood.	Wadeley A, Clarke E, Leverment S, et al.	海外	Clin Rheumatol. 2018;37:1045-52.
—	Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth.	Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM. et al.	海外	Arthritis Rheum. 2011; 63(6):1534–42.
—	Reproductive trends in females with inflammatory joint disease.	Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit A, et al.	海外	BMC Pregnancy Childb. 2016;16:123
—	2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis.	Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599-613.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.	Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2014;66(5):1101-10.
—	Leflunomide – A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German embryotox pharmacovigilance database.	Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabate T, et al.	海外	Reprod Toxicol. 2017 (71): 101-7.
—	Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2021;0:1-8.
—	Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid Arthritis [abstract].	Weinblatt M, Taylor PC, Burmester GR, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2017;69(Suppl 10).
—	Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy.	Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Benefit and Risk of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on Herpes Zoster.	Yamaoka K.	海外	Drug Saf. 2016;39(9):823-40.
—	A Population-Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction.	Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al.	海外	Mayo Clinic Proc. 2007;82(11):1341-9.
—	Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis.	Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, et al.	海外	RMD Open. 2019;5(2):e001108.
—	Estimated Incidence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Illness and Hospitalization-United States, February-September 2020.	Reese H, Iuliano AD, Patel NN, et al.	海外	Clin Infect Dis.2021;72(12):e1010-7.