リンヴォック錠 15 mg
リンヴォック錠 7.5 mg
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。第 2 部（5）での当該内容の記載場所を表 1.5.1-1 に示す。

表 1.5.1-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部(5)に記載すべき内容	第 2 部(5)での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価

ウパダシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）の選択的阻害剤である。ウパダシチニブは，関節リウマチの治療薬として 2019 年 8 月に米国，2019 年 12 月に EU，2020 年 1 月に本邦で承認されたことを皮切りに，以下疾患への治療薬として承認されている。ウパダシチニブの米国，欧州及び本邦の承認履歴を表 1.5.1-2 に示す。

表 1.5.1-2. ウパダシチニブの米国、欧州及び本邦の承認履歴

対象疾患	米国	欧州	本邦
関節リウマチ	2019 年 8 月	2019 年 12 月	2020 年 1 月
乾癬性関節炎	2021 年 12 月 2024 年 4 月（小児乾癬性関節炎）	2021 年 1 月	2021 年 5 月
強直性脊椎炎	2022 年 4 月	2021 年 1 月	2022 年 5 月
アトピー性皮膚炎	2022 年 1 月	2021 年 8 月	2021 年 8 月 （7.5 mg 錠，15 mg 錠） 2021 年 9 月 （30 mg 錠）
潰瘍性大腸炎	2022 年 3 月	2022 年 7 月	2022 年 9 月
X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	2022 年 10 月	2022 年 7 月	2023 年 2 月
クローン病	2023 年 5 月	2023 年 4 月	2023 年 6 月
多関節型若年性特発性関節炎	2024 年 4 月	-	-

また、ウパダシチニブは、高安動脈炎、化膿性汗腺炎、非分節型白斑、円形脱毛症、全身性エリテマトーデス、全身性若年性特発性関節炎、小児アトピー性皮膚炎、小児潰瘍性大腸炎及び小児クローン病を含む他の炎症性疾患についても評価中である。上記に加えて、巨細胞性動脈炎患者を対象とした以下の第Ⅲ相試験がアッヴィ合同会社及びアッヴィにより実施されている（表 1.5.1-3 及び表 1.5.1-4）。

本申請での臨床データパッケージ及び開発の経緯を表 1.5.1-3 及び表 1.5.1-4 に示す。

表 1.5.1-3.　　臨床データパッケージ

試験の相	試験番号、解析名（又は報告書名）	評価／参考	内容
第 III 相	M16-852	評価	巨細胞性動脈炎患者を対象にウパダシチニブの安全性及び有効性を検討する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験

表 1.5.1-4.　　開発の経緯

試験の相	試験番号	国内/海外試験	対象患者	実施期間					
				2019	2020	2021	2022	2023	2024
第 III 相	M16-852	国際共同試験	GCA 患者	2 月 →					継続中

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

ウパダシチニブは，2019 年 8 月に米国，2019 年 12 月に EU で関節リウマチの治療薬として承認された。

2024 年 7 月 1 日現在，ウパダシチニブは，関節リウマチの治療薬として米国，EU を含む 81 ヵ国で，乾癬性関節炎の治療薬として米国，EU を含む 81 ヵ国で，強直性脊椎炎患者に対する治療薬として米国，EU を含む 81 ヵ国で，アトピー性皮膚炎の治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国で，潰瘍性大腸炎に対する治療薬として米国，EU を含む 79 ヵ国で，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する治療薬として米国，EU を含む 72 ヵ国で，クローン病に対する治療薬として米国，EU を含む 74 ヵ国，並びに小児乾癬性関節炎及び多関節型若年性特発性関節炎の治療薬として米国で承認されている。

主要国の承認状況（2024 年 7 月現在）を表 1 に示す。

表 1.　　主要国の承認状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>効能又は効果（承認年月）</th><th>用法及び用量</th></tr>
<tr><td rowspan="6">米国</td><td>成人におけるメトトレキサートに対して効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性関節リウマチの治療（2019 年 8 月）
その後，成人における 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐性の中等症から重症の活動性関節リウマチの治療に改訂された（2021 年 12 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td>65 歳未満の成人における 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎の治療（2021 年 12 月）
その後，成人及び 2 歳以上の小児における 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎の治療に改訂された（2024 年 4 月）</td><td>18 歳以上の成人：
1 日 1 回 15 mg

2 歳以上 18 歳未満の小児：
体重に基づき以下のとおり。
<table>
<tr><th>体重</th><th>リンヴォック液剤</th><th>リンヴォック錠</th></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>1 日 2 回 3 mg（液剤 3mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 30 kg 未満</td><td>1 日 2 回 4 mg（液剤 4mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>30 kg 以上</td><td>1 日 2 回 6 mg（液剤 6mL）</td><td>1 日 1 回 15mg（15 mg 錠）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>成人及び 12 歳以上の体重 40kg 以上の小児における生物製剤を含む他の全身治療薬で十分なコントロールが得られないか、生物学的製剤の使用が推奨できない難治性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎の治療（2022 年 1 月）</td><td>12 歳以上で体重 40 kg 以上の小児、65 歳未満の成人：
1 日 1 回 15 mg を開始用量とし効果不十分な場合は 1 日 1 回 30 mg への増量を検討する。

65 歳以上の成人：
1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td>成人における 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の治療（2022 年 3 月）</td><td>導入療法では 1 日 1 回 45 mg，維持療法では 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg</td></tr>
<tr><td>成人における 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の活動性強直性脊椎炎の治療（2022 年 4 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td>成人における TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の炎症の客観的兆候を有する活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の治療（2022 年 10 月）</td><td>1 日 1 回 15mg</td></tr>
<tr><td>成人における 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期クローン病の治療（2023 年 5 月）</td><td>導入療法では 1 日 1 回 45 mg，維持療法では 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg</td></tr>
</table>

3

<table>
<tr><td></td><td>2 歳以上の小児における 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の活動性多関節型若年性特発性関節炎の治療（2024 年 4 月）</td><td>体重に基づき以下のとおり。
<table>
<tr><th>体重</th><th>リンヴォック液剤</th><th>リンヴォック錠</th></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>1 日 2 回 3 mg（液剤 3mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 30 kg 未満</td><td>1 日 2 回 4 mg（液剤 4mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>30 kg 以上</td><td>1 日 2 回 6 mg（液剤 6mL）</td><td>1 日 1 回 15mg（15 mg 錠）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>EU</td><td>成人における 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性関節リウマチの治療（2019 年 12 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人における 1 剤以上の DMARD に効果不十分又は不耐容である活動性乾癬性関節炎の治療（2021 年 1 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人における既存療法で効果不十分である活動性強直性脊椎炎の治療（2021 年 1 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人及び 12 歳以上の小児における全身療法の対象となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎の治療（2021 年 8 月）</td><td>65 歳未満の成人：
患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg

65 歳以上の成人：
1 日 1 回 15 mg

12 歳以上 18 歳未満で体重 30 kg 以上の小児：
1 日 1 回 15mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人における既存治療又は生物学的製剤のいずれかに対して効果不十分，効果減弱又は不耐容の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の治療（2022 年 7 月）</td><td>65 歳未満の成人：
導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg

65 歳以上の成人：
導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として 1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人における C 反応性蛋白（CRP）及び/又は磁気共鳴画像法（MRI）の上昇によって示される客観的な炎症徴候を有し、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の治療（2022 年 7 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
</table>

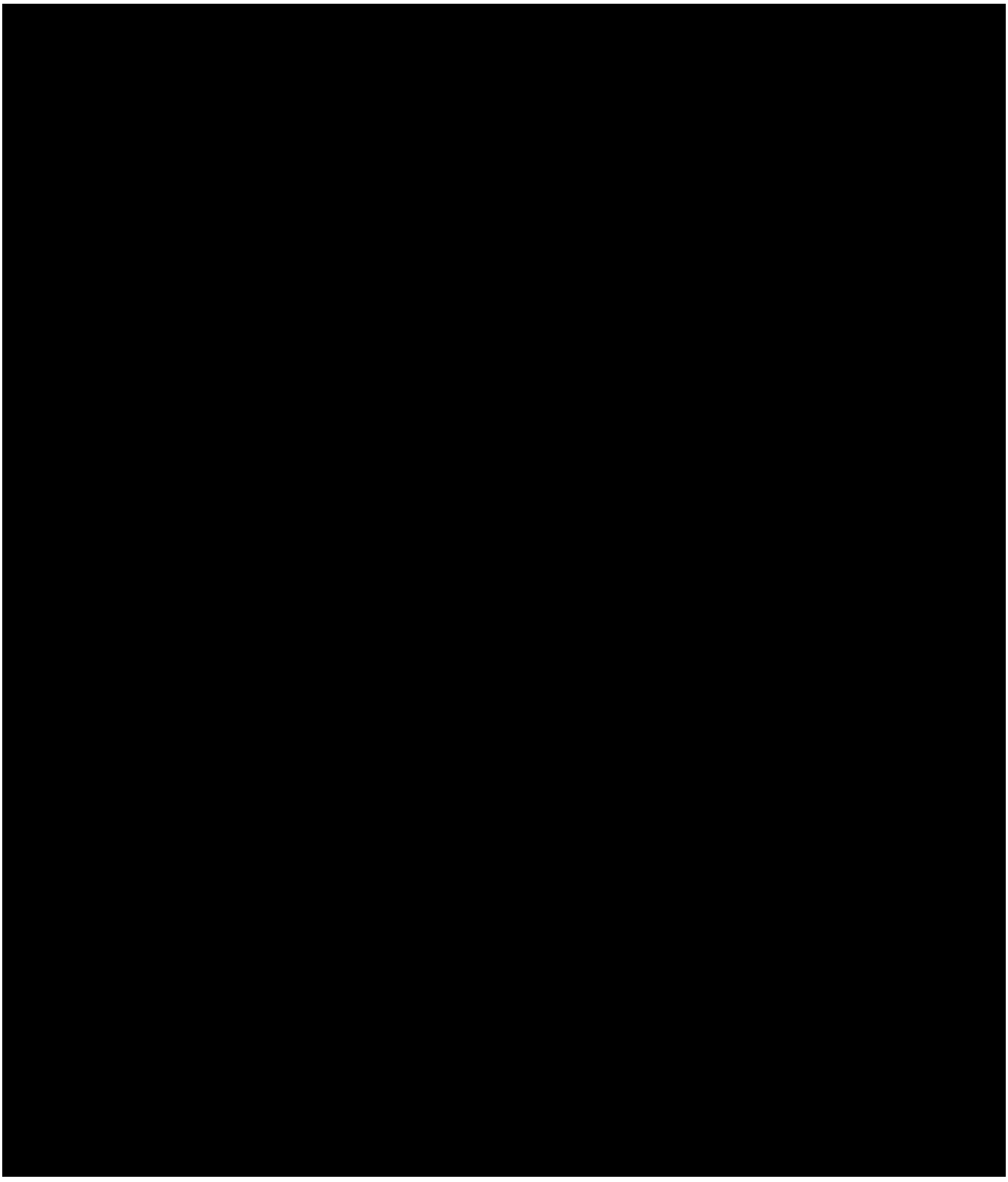
	成人における既存治療又は生物学的製剤のいずれかに対して効果不十分，効果減弱又は不耐容の中等症から重症の活動期クローン病の治療（2023 年 4 月）	65 歳未満の成人： 導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg 65 歳以上の成人： 導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として 1 日 1 回 15 mg

1.6.2 海外における添付文書

本申請における効能又は効果は海外において承認を取得していない。

1.6.3 企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET
RINVOQ
(upadacitinib)



9-119頁は非開示のため削除

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	アクテムラ皮下注 162mg シリンジ／アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター
一般名	ウパダシチニブ水和物	トシリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 〇関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 〇乾癬性関節炎 〇X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 〇強直性脊椎炎 〇アトピー性皮膚炎 〇中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 〇中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 〇関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 〇高安動脈炎、巨細胞性動脈炎
添付文書改訂日	-	2023 年 4 月改訂（第 3 版）

＊＊2023年4月改訂（第3版）
＊2021年2月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876399

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体
トシリズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

アクテムラ®皮下注162mgシリンジ
アクテムラ®皮下注162mgオートインジェクター
ACTEMRA® Syringes for Subcutaneous Injection
ACTEMRA® Auto-Injectors for Subcutaneous Injection

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22500AMX00871	22500AMX00872
販売開始	2013年5月	

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。［2.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2参照］

1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、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本剤を投与すること。

1.3 本剤の治療を行う前に、各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること。［5.1、5.2参照］

1.4 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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］［1.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.7、9.1.3、11.1.2参照］

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	アクテムラ皮下注162mg シリンジ	アクテムラ皮下注162mg オートインジェクター
有効成分	1シリンジ（0.9mL）中 トシリズマブ（遺伝子組換え）注） 162mg	1オートインジェクター（0.9mL）中 トシリズマブ（遺伝子組換え）注） 162mg
添加剤	1シリンジ（0.9mL）中 ポリソルベート80 0.18mg L-アルギニン塩酸塩 19.0mg L-メチオニン 4.03mg L-ヒスチジン 1.52mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.74mg	1オートインジェクター（0.9mL）中 ポリソルベート80 0.18mg L-アルギニン塩酸塩 19.0mg L-メチオニン 4.03mg L-ヒスチジン 1.52mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.74mg

注）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	アクテムラ皮下注162mg シリンジ	アクテムラ皮下注162mg オートインジェクター
剤形	注射剤（シリンジ）	注射剤（オートインジェクター）
性状	無色～黄色の液	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

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、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。［1.3参照］

〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

5.2 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。［1.3参照］

6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162mgを2週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮できる。

〈高安動脈炎、巨細胞性動脈炎〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162mgを1週間隔で皮下注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。

7.2 本剤と他の抗リウマチ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。

〈関節リウマチ〉

7.3 関節リウマチ患者に対する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、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.4 本剤の2週間隔投与の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから、本剤の2週間隔投与で十分な効果が認められない場合には、1週間まで投与間隔を短縮又は点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること。［17.1.1参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療(アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

8.2 本剤投与により、投与時反応(発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等)が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

8.3 本剤投与後、注射部位反応(紅斑、瘙痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等)が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[14.2.1参照]

8.4 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。[1.1、2.1、8.6、9.1.1、11.1.2参照]

8.4.1 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の臨床症状(発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等)は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

8.5 抗リウマチ生物製剤による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。[9.1.2参照]

8.6 本剤投与により、急性期反応(発熱、CRP増加等)、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。[1.1、2.1、8.4、9.1.1、11.1.2参照]

8.7 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診(結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等)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)には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。[2.2、9.1.3、11.1.2参照]

8.8 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.9 臨床試験において胸膜炎(感染症が特定できなかったものを含む)が報告されている。治療期間中に胸膜炎(所見:胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等)が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

8.10 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.11 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。[9.1.8、11.1.6参照]

8.12 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、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。

8.13 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、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう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の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

8.14 高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

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(重篤な感染症を除く)を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.4、8.6、11.1.2参照]

9.1.2 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)

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.5参照]

9.1.3 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者)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可能性が否定できない。[2.2、8.7、11.1.2参照]

(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、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。[2.2、8.7、11.1.2参照]

- 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

9.1.4 易感染性の状態にある患者

投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合(目安として500/μL)は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

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。[11.1.3参照]

9.1.6 腸管憩室のある患者

[11.1.4参照]

9.1.7 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.8 心疾患を合併している患者

定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。臨床試験において心障害が認められている。[8.11、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[10.2、11.1.7、15.1.2参照]

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。カニクイザルにおいて本薬は胎盤関門を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等

〈関節リウマチ〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

12歳未満の小児等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。12歳未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 抗リウマチ薬(DMARD) [9.3、11.1.7、15.1.2参照]	肝機能障害があらわれることがある。	機序不明

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 アナフィラキシーショック(頻度不明)、**アナフィラキシー**(0.3%)

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(3.6%)、帯状疱疹(2.8%)、感染性胃腸炎(2.3%)、蜂巣炎(2.1%)、感染性関節炎(0.2%)、敗血症(0.3%)、非結核性抗酸菌症(0.3%)、結核(頻度不明)、ニューモシスチス肺炎(頻度不明)等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、2.2、8.4、8.6、8.7、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.3 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、CT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。[9.1.5参照]

11.1.4 腸管穿孔(0.2%)

本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状(腹痛、発熱等)が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、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。[9.1.6参照]

11.1.5 無顆粒球症(頻度不明)、**白血球減少**(7.3%)、**好中球減少**(6.4%)、**血小板減少**(1.8%)

[9.1.7参照]

11.1.6 心不全(頻度不明)

[8.11、9.1.8参照]

11.1.7 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3、10.2、15.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ	口腔カンジダ症、耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(41.5%)、副鼻腔炎、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、鼻炎	喘息、胸膜炎、鼻漏	咽頭不快感、喀血、咽頭紅斑、鼻出血、気管支拡張症、鼻閉
代謝	コレステロール増加(12.7%)、LDL増加、トリグリセリド増加、高脂血症、HDL増加、高コレステロール血症	LDH上昇、CK上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、血清フェリチン減少、血中リン減少	高トリグリセリド血症、総蛋白減少、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血中カルシウム減少
肝臓	ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、Al-P上昇	脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧、血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST部分下降、ST部分上昇、血圧低下、動悸	T波逆転、T波振幅減少、T波振幅増加
血液・凝固	貧血、好酸球数増加、フィブリノゲン減少、リンパ球数減少	好中球数増加、白血球数増加、リンパ節炎	フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘモグロビン減少、リンパ節腫脹、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT増加
消化器	胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘、口唇炎、嘔吐、逆流性食道炎、胃・腸ポリープ	痔核、腹部不快感、悪心、腹部膨満、胃潰瘍、消化不良、食欲不振、舌炎	急性膵炎、口渇
	歯周病、齲歯		歯痛
精神神経	頭痛、浮動性めまい、不眠症	感覚減退、末梢性ニューロパシー	
耳	中耳炎、眩暈	外耳炎、耳鳴、突発難聴	耳不快感
眼	結膜炎	結膜出血、眼乾燥、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼炎、硝子体浮遊物、網膜出血	白内障
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、爪感染、皮膚感染、蕁麻疹、紅斑、白癬、角化症、脱毛症	皮下出血、皮膚乾燥、嵌入爪、水疱、皮膚潰瘍	皮膚嚢腫、ざ瘡
筋・骨格	背部痛	関節痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頚部痛、骨密度減少	四肢痛、若年性関節炎増悪

	1%以上	1%未満	頻度不明
泌尿器	膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染	尿蛋白、腎盂腎炎、尿糖、頻尿	BUN増加、腎結石、NAG増加、尿中白血球陽性
生殖器	腟感染	性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	注射部位反応〔紅斑、瘙痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、体重増加、発熱、アレルギー性鼻炎、膿瘍、浮腫	季節性アレルギー、胸痛、倦怠感、発汗障害、気分不良、胸部不快感、ほてり、悪寒	免疫グロブリンG減少、血栓性静脈炎、リウマチ因子陽性、DNA抗体陽性、抗核抗体陽性、潮紅、CRP増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 アクテムラ皮下注162mgオートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

14.1.2 室温に戻しておくこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。[8.3参照]

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は、1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2.5 注射器を分解しないこと。

＊＊14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合は、14日以内に使用すること。14日以内に使用しない場合は、再度冷蔵保存(2～8℃)することも可能だが、室温での保存は累積14日を超えないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある(皮下注製剤の関節リウマチを対象とした国内臨床試験(皮下投与群):205例中37例(18.0%)、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ:601例中18例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎[注)]:19例中1例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎[注)]:128例中11例(8.6%)、キャッスルマン病[注)]:35例中1例(2.9%))。

注)本剤の効能又は効果は既存治療で効果不十分な関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。

15.1.2 本邦において、本剤と抗リウマチ薬(DMARD)との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALTあるいはAST上昇の発現頻度は、DMARD併用療法:8mg/kg+DMARD群103/1582例(6.5%)、プラセボ+DMARD群18/1170例(1.5%)、単剤療法:8mg/kg群6/288例(2.1%)、MTX単剤群14/284例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。[9.3、10.2、11.1.7参照]

15.1.3 本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験は、国内外でそれぞれ2年までの期間で実施されている。本剤の高安動脈炎を対象とした国内臨床試験は70週(投与期間8～108週の中央値)まで、巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験は約1年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。

15.1.4 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。

15.1.5 海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本薬点滴静注用製剤投与群では1.60/100人・年(95%信頼区間:1.04-2.37、投与期間の中央値:0.5年、被験者数:2,644例、延べ投与:1,560人・年)、比較対照薬投与群(メトトレキサートあるいはDMARD)では1.48/100人・年(95%信頼区間:0.74-2.65、投与期間の中央値:0.5年、被験者数:1,454例、延べ投与:743人・年)であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年(投与期間の中央値:4.6年、被験者数:4,009人、延べ投与:14,994人・年)であった[1)](外国人データ)。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(マウス)において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている[2)]。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。

15.2.2 本薬はヒトとカニクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.3 ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素(CYPs)発現を抑制することが報告されていることから[3)-5)]、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった[6)]。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある[7),8)]。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない[9)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

16.1.1 単回投与

関節リウマチ患者を対象にトシリズマブ81mg又は162mg[注1)]を腹部に皮下投与した。血清中トシリズマブ濃度推移を図1、薬物動態パラメータを表1に示した[10)]。

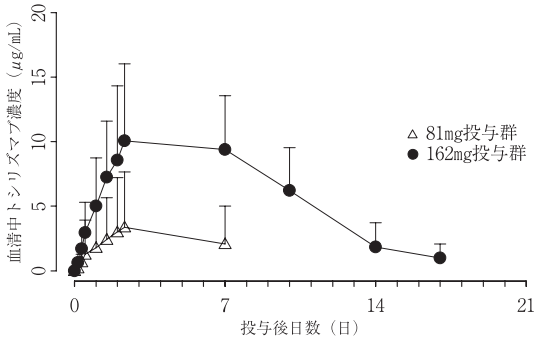


図1 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ単回皮下投与後の血清中濃度推移(平均値+SD)
(81mg投与群:8例、162mg投与群:12例又は8例(投与後17日目のみ))

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	T_{max}（day）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$[注2)]（day）	AUC_{last}（μg・day/mL）
81	8	2.7±1.4	3.4±4.3	N.A.	21.4±33.3
162	12	4.6±2.4	10.9±5.6	1.6±0.2[注3)]	96.7±53.7

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

注1）本剤の承認用量は1回162mgの皮下投与である。
注2）トシリズマブの体内動態は非線形性であり、血清中トシリズマブ濃度が低下した消失速度が速い相での消失半減期を算出した。
注3）11例

16.1.2 反復投与

（1）2週間隔投与（点滴静注用製剤との比較）

関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ162mg/2週皮下注（皮下投与群）及びトシリズマブ8mg/kg/4週点滴静注（点滴静注群）[注1)]の24週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図2に示した。初回投与24週後の血清中トシリズマブ濃度は10.6±7.8μg/mL（皮下投与群、平均値±SD）及び12.4±7.9μg/mL（点滴静注群）であった[11)]。

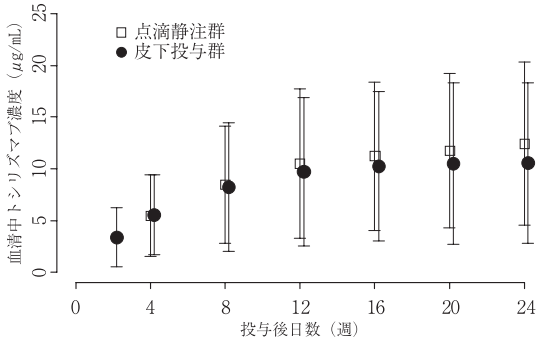


図2 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）
（皮下投与群：141例、点滴静注群：147例（24週時））

（2）1週間隔投与

トシリズマブ162mg/2週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ162mg/1週皮下注及びトシリズマブ162mg/2週皮下注の12週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図3に示した。試験開始後12週の血清中トシリズマブ濃度は19.7±14.3μg/mL（1週皮下投与群、平均値±SD）及び3.94±3.12μg/mL（2週皮下投与群）であった[12)]。

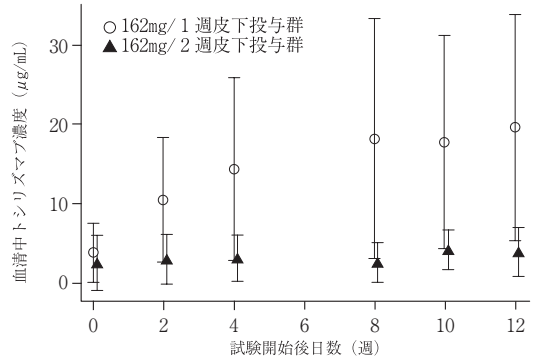


図3 トシリズマブ162mg/2週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）
（162mg/1週皮下投与群：19例、162mg/2週皮下投与群：13例（12週時））

〈高安動脈炎〉

16.1.3 反復投与

高安動脈炎患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、トシリズマブ162mg/1週皮下注の44週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図4に示した。初回投与12週後の血清中トシリズマブ濃度は52.8±27.3μg/mL（平均値±SD、14例）であった[13)]。

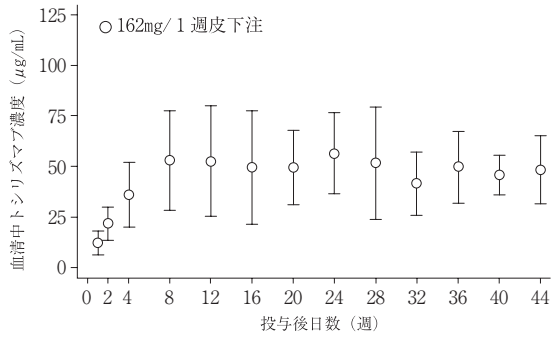


図4 高安動脈炎患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）

〈巨細胞性動脈炎〉

16.1.4 反復投与

巨細胞性動脈炎患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、トシリズマブ162mg/1週皮下注の52週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図5に示した。初回投与16週後の血清中トシリズマブ濃度は63.49±29.31μg/mL（平均値±SD、89例）であった[14)]（外国人データ）。

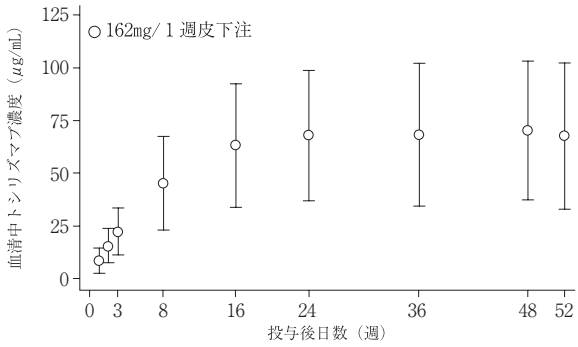


図5 巨細胞性動脈炎患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（2週間隔投与：点滴静注用製剤との比較）

1剤以上のDMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ162mg/2週皮下注（皮下投与群）又はトシリズマブ8mg/kg/4週点滴静注（点滴静注群）[注1)]を24週間投与する二重盲検比較試験（非劣性試験）を実施した。二重盲検比較試験終了後、162mg/2週皮下注を非盲検下で継続投与した。成績は以下のとおりであった。[7.4参照]
注1）本剤の承認用量は1回162mgの皮下投与である。

・症状の緩和

初回投与24週後のACR基準[#1]20%、50%及び70%改善頻度を下記の表1に示す。ACR基準20%改善頻度は、皮下投与群で79.2%であったのに対し、点滴静注群で88.5%であった[11)]。（群間差[注2)]：-9.4%、95%信頼区間：-17.6%、-1.2%、非劣性の限界値：-18%）

表1 初回投与24週後のACR基準20%、50%及び70%改善頻度

	点滴静注群	皮下投与群	群間差[注2)]
例数	156	159	[95%信頼区間]
ACR20	88.5%	79.2%	-9.4% [-17.6; -1.2]
ACR50	67.3%	63.5%	-4.3% [-14.7; 6.0]
ACR70	41.0%	37.1%	-3.8% [-14.5; 6.8]

注2)群間差(皮下投与群―点滴静注群)は登録時の体重(60kg未満、60kg以上)と抗TNF製剤の前治療の有無を層別因子とし、Mantel-Haenszel法を用いて調整した。

・長期投与による症状の緩和

本剤の非盲検下での継続投与(例数:147例[#2])において、初回投与72週後でのACR基準[#1]20%、50%及び70%改善頻度はそれぞれ89.1%、73.5%及び56.5%であった[15]。

#1 アメリカリウマチ学会(ACR)の臨床的改善の評価基準

#2 本試験にて皮下投与群に割付けられ初回投与72週後に有効性評価できた症例

安全性解析対象症例のうち、初回投与後24週までに、本剤の2週間隔投与下の173例において、144例(83.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染55例(31.8%)、コレステロール増加31例(17.9%)、LDL増加24例(13.9%)、注射部位反応21例(12.1%)、トリグリセリド増加18例(10.4%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験(1週間隔投与:2週間隔投与との比較)

トシリズマブ162mg/2週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ162mg/2週皮下投与群(Q2W群)又はトシリズマブ162mg/1週皮下投与群(QW群)を12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。二重盲検比較試験終了後、162mg/1週皮下注を非盲検下で継続投与した。成績は以下のとおりであった[16]。

・症状の緩和

初回投与12週後のDAS28(Disease Activity Score)変化量を下記の表2に示す。DAS28変化量の平均値は、Q2W群で-0.84であったのに対し、QW群で-2.14であった。群間差[注3)]は-1.21(95%信頼区間:-2.13、-0.30;P=0.0108)であり、有意であった。

表2 初回投与12週後のDAS28のベースラインからの変化量

	Q2W群	QW群	群間差[注3)] [95%信頼区間] P値
例数	20	21	
ベースライン	5.49±1.37	5.91±1.23	
投与12週後	4.65±1.81	3.77±1.62	
ベースラインからの変化量	-0.84±1.14	-2.14±1.71	-1.21 [-2.13; -0.30] P=0.0108

(平均値 ± SD)

注3)群間差(QW群－Q2W群)は、登録時のDAS28を共変量とした共分散分析。

・長期投与による症状の緩和

本剤の1週間隔での非盲検下の継続投与(例数:14例[#3])において、初回投与52週後でのDAS28変化量の平均値は-3.19であった。

#3 本試験にてQW群に割り付けられ初回投与52週後に有効性評価できた症例

安全性解析対象症例のうち、本剤の1週間隔投与下の38例において、27例(71.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染9例(23.7%)、肺炎2例(5.3%)、蜂巣炎2例(5.3%)、コレステロール増加2例(5.3%)、白血球減少2例(5.3%)、好酸球数増加2例(5.3%)、腹痛2例(5.3%)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験

1剤以上のDMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、DMARD併用下でトシリズマブ162mg/2週皮下注(例数:437例)又はプラセボ(例数:219例)を24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった[17](外国人データ)。

・症状の緩和

初回投与24週後のACR基準20%改善頻度は、プラセボ群31.5%に対し、本剤投与群で60.9%と有意に高かった(P<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

・関節の構造的損傷の防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果、Totalスコアにおいて、プラセボ群で1.23悪化したのに対して、本剤投与群は0.62であり、有意に関節破壊の進行が抑制された(P=0.0149、van Elteren検定)。

安全性解析対象症例のうち、初回投与後24週までに、本剤の2週間隔投与下の437例において、145例(33.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、ALT増加39例(8.9%)、AST増加26例(5.9%)、好中球減少症17例(3.9%)、上気道感染10例(2.3%)、注射部位疼痛10例(2.3%)、注射部位紅斑10例(2.3%)、頭痛10例(2.3%)であった。

〈高安動脈炎〉

17.1.4 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験

副腎皮質ステロイド0.2mg/kg/日以上(プレドニゾロン換算値)による治療にも関わらず高安動脈炎の再発を認める12歳以上の患者を対象に、副腎皮質ステロイドを増量の上、症状の寛解を達成した後に、副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ162mg/1週皮下注(例数:18例)又はプラセボ(例数:18例)を投与する二重盲検比較試験を実施した。二重盲検期間終了後、162mg/1週皮下注を非盲検下で継続投与した。成績は以下のとおりであった[18]。

・再発抑制効果

高安動脈炎の再発までの期間を評価した結果を下記の図1と表3に示す。

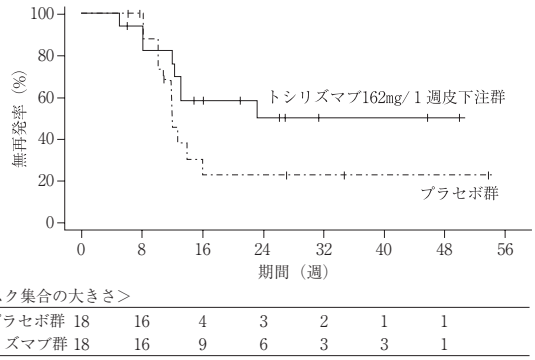


図1 高安動脈炎の再発までの期間(Kaplan-Meier曲線)

表3 高安動脈炎の再発までの期間(ITT集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	18	18
無再発被験者数(%)	10(55.6)	7(38.9)
再発までの期間の中央値(週)[注4)] [95%信頼区間][注5)]	推定不能 [12.1; 推定不能]	12.1 [10.7; 16.0]
ハザード比[95.41%信頼区間][注6)]P値[注7),注8)]	0.41 [0.15; 1.10] P = 0.0596	

注4)Kaplan-Meier法。

注5)二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法。

注6)年齢カテゴリ(18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上)を層別因子としたCox比例ハザードモデル。

注7)年齢カテゴリ(18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上)を層別因子としたLog-rank検定。

注8)O'Brien-Fleming型のα消費関数に基づき、最終解析時の有意水準は両側0.0459とされた。

・副腎皮質ステロイドの減量効果

試験開始時の副腎皮質ステロイド投与量は30mg/日(20-100mg/日の中央値)であった。本剤投与後、最終投与量

が10mg/日以下となった被験者の割合は、二重盲検期間終了時点で61.1%(18例中11例)であった。

安全性解析対象症例36例のうち、18例(50.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染7例(19.4%)、胃腸炎4例(11.1%)、肺炎2例(5.6%)、皮膚感染2例(5.6%)、紅斑2例(5.6%)、感染性胃腸炎2例(5.6%)、膣感染2例(5.6%)であった。

〈巨細胞性動脈炎〉

17.1.5 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験

50歳以上の巨細胞性動脈炎の新規発症又は再発患者を対象に、副腎皮質ステロイドのベースラインの投与量を20～60mg/日(プレドニゾン換算値)とし、26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ162mg/1週皮下注又は162mg/2週皮下注[注9)]を投与する2群と26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でプラセボを投与する2群の計4群で52週間の二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった[19)](外国人データ)。

・再発抑制効果

初回投与52週後の寛解維持割合を下記の表4に示す。26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下のプラセボ群14.0%に対し、162mg/1週皮下注群で56.0%、162mg/2週皮下注群[注9)]で53.1%とプラセボ群に比べて有意に高かった。

表4 初回投与52週後の寛解維持割合(ITT集団, NRI)

	本剤 1週間隔投与群	本剤 2週間隔投与群	プラセボ群	プラセボ+ 52週CS漸減群
例数	100	49	50	51
寛解維持割合 (例数)	56.0%(56)	53.1%(26)	14.0%(7)	17.6%(9)
プラセボ群との群間差 [99.5%信頼区間]P値[注10),注11)]	42.0 [18.0; 66.0] P<0.0001	39.1 [12.5; 65.7] P<0.0001		
プラセボ+52週CS漸減群との群間差[99.5%信頼区間]	38.4 [17.9; 58.8]	35.4 [10.4; 60.4]		

NRI；ノンレスポンダー補完、CS；副腎皮質ステロイド

注9)本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認用法・用量は1回162mgを1週間隔で皮下注射である。

注10)ベースライン時の副腎皮質ステロイドの用量(30mg/日以下、30mg/日超)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。

注11)有意水準は両側1%とされ、Bonferroniの方法に基づき多重性を調整。

・副腎皮質ステロイドの減量効果

52週間の累積副腎皮質ステロイド投与量(中央値)は、26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下のプラセボ群でそれぞれ3296.0mg、3817.5mgであったのに対し、トシリズマブ162mg/1週皮下注又は162mg/2週皮下注[注9)]投与群はいずれも1862.0mgであった。

安全性解析対象症例149例のうち、78例(52.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染18例(12.1%)、膀胱炎6例(4.0%)、帯状疱疹5例(3.4%)、ALT上昇5例(3.4%)、好中球減少5例(3.4%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は*in vitro*において、可溶性及び膜結合性IL-6レセプターに結合してそれらを介したIL-6の生物活性の発現を抑制した[20)]。また、本薬は、カニクイザルに投与されたヒトIL-6の活性発現を抑制した[21)]。

18.2 関節炎抑制・改善作用

本薬は、カニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した[22),23)]。

18.3 IL-6トランスジェニックマウスでの病態発現抑制作用

抗マウスIL-6レセプター抗体は、IL-6トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた[24)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トシリズマブ(遺伝子組換え)
(Tocilizumab(Genetical Recombination))
(JAN)

分子式：軽鎖($C_{1033}H_{1606}N_{278}O_{337}S_6$)
重鎖($C_{2181}H_{3398}N_{582}O_{672}S_{15}$：主成分)

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸447、448(主成分)又は449個の重鎖2分子からなる糖蛋白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は光を遮り保存すること。

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。

22. 包装

〈アクテムラ皮下注162mgシリンジ〉

0.9mL×1シリンジ

〈アクテムラ皮下注162mgオートインジェクター〉

0.9mL×1オートインジェクター

23. 主要文献

1) 社内資料：海外臨床試験(点滴静注用製剤)における悪性腫瘍発現頻度
2) Hirota H, et al. Cell. 1999;97:189-98.
3) Abdel-Razzak Z, et al. Mol Pharmacol. 1993;44:707-15.
4) Muntané-Relat J, et al. Hepatology. 1995;22:1143-53.
5) Pascussi JM, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000;274:707-13.
6) 肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験(2008年04月16日承認、アクテムラ点滴静注用80mg, 同200mg, 同400mg申請資料概要2.7.2.2.1.1)
7) Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002;87:277-80.
8) Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:821-6.
9) 寺尾公男, 他. 臨床薬理. 2007;38(Suppl):S236.
10) 関節リウマチ患者を対象とした第I/Ⅱ相試験(MRA227JP)における薬物動態(2013年03月25日承認、申請資料概要2.7.2.2.1)
11) Ogata A, et al. Arthritis Care Res. 2014;66:344-54.
12) Ogata A, et al. Mod Rheumatol. 2018;28:76-84.
13) 高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(MRA632JP試験)における薬物動態(2017年08月25日承認、申請資料概要2.7.2.2.1)
14) 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(WA28119試験)における薬物動態(2017年08月25日承認、申請資料概要2.7.2.2.2)
15) 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験(MRA229JP試験)(2013年03月25日承認、申請資料概要2.7.3.3.2.5)
16) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験(MRA231JP試験)
17) Kivitz A, et al. Arthritis Care Res(Hoboken). 2014;66:1653-61.

18）社内資料：高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験
（MRA632JP試験）
19）巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（WA28119試験）（2017年08月25日承認、申請資料概要2.7.3.2.2）
20）Mihara M，et al．Int Immunopharmacol．2005;5:1731-40．
21）Shinkura H，et al．Anticancer Res．1998;18:1217-21．
22）Mihara M，et al．Clin Immunol．2001;98:319-26．
23）Uchiyama Y，et al．Biol Pharm Bull．2008;31:1159-63．
24）Katsume A，et al．Cytokine．2002;20:304-11．

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

＊＊20XX年XX月改訂（第XX版）
＊2024年9月改訂（第14版、用法及び用量変更）

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45mg
リンヴォック®錠30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg

RINVOQ® Tablets

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠45mg	30400AMX00411000
錠30mg	30300AMX00441000
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
販売開始	
錠45mg	2022年11月
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、15.1.1-15.1.17参照]

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、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15参照]

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]

〈乾癬性関節炎〉

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]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎〉

**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、5.4、5.5参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。[5.9参照]

〈クローン病〉

1.8 本剤の治療を行う前に、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。[5.10参照]

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［11.1.8参照］

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、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15参照］

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/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.12、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45mg	リンヴォック錠30mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 46.1mg （ウパダシチニブとして45mg）	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）
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、黄色三二酸化鉄、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、三二酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 15mg	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 15.4mg （ウパダシチニブとして 15mg）	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、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、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠 45mg			リンヴォック錠 30mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤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	45			30		

販売名	リンヴォック錠 15mg			リンヴォック錠 7.5mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			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	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	15			7.5		

**4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○乾癬性関節炎
○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
○強直性脊椎炎
○巨細胞性動脈炎
○アトピー性皮膚炎[注)]
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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]

〈乾癬性関節炎〉

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]

〈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。[1.6参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.4 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]

〈巨細胞性動脈炎〉

**5.5 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。[1.6参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.6 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。

5.7 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。

5.8 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.9 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、免疫調節薬又は生物製剤）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。[1.7参照]

〈クローン病〉

5.10 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）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。[1.8参照]

**,*6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

〈乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎〉

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、成人及び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。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。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、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。

〈クローン病〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回12週間経口投与する。

維持療法では、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。

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]

〈乾癬性関節炎〉

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。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、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。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［10.2、16.7.1参照］

7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［9.2、16.6.1参照］

7.9 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

〈クローン病〉

7.10 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［10.2、16.7.1参照］

7.11 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［9.2、16.6.1参照］

7.12 導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、本剤の投与開始24週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

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、9.1.10-9.1.12、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。［9.1.6参照］

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、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.17参照］

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15mgと比較して本剤30mg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、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.17参照］

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］

〈巨細胞性動脈炎〉

**8.11 臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤の投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 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。

8.13 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X線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 動脈血栓塞栓症のリスクを有する患者**

［11.1.7参照］

9.1.6 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］

9.1.7 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。

9.1.8 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］

9.1.9 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］

9.1.10 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］

9.1.11 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］

9.1.12 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、7.8、7.11、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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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、45mg（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、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露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、乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.2 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.13、17.1.14参照]

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、潰瘍性大腸炎及びクローン病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 グレープフルーツ [7.4、7.7、7.10、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**

帯状疱疹（4.9%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15参照]

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。[9.1.8参照]

****,*11.1.3 好中球減少**（2.8%）、**リンパ球減少**（1.7%）、**ヘモグロビン減少**（0.5%）

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

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

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

[2.5-2.7、8.3参照]

****,*11.1.4 肝機能障害**

ALT上昇（2.8%）、AST上昇（2.2%）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。[9.1.9参照]

****11.1.6 静脈血栓塞栓症**

肺塞栓症（0.2%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。[9.1.4参照]

****11.1.7 動脈血栓塞栓症**（0.1%未満）

巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、動脈血栓塞栓症が本剤15mg投与例においてのみ認められた。[9.1.5参照]

11.1.8 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（0.1%未満）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、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ症
*皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
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、末梢性浮腫
臨床検査値	－	CK上昇、高コレステロール血症（血中コレステロ	高トリグリセリド血症、

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
		ール増加を含む)、高脂血症(脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む)	体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）、乾癬性関節炎（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間0.87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）、巨細胞性動脈炎（投与期間1.00年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間2.57年（中央値）の安全性データ）、潰瘍性大腸炎（投与期間1.66年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間0.939年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

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

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

〈乾癬性関節炎〉

15.1.3 乾癬性関節炎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 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.7例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

15.1.5 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第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率は1.1件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.6 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.4例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈強直性脊椎炎〉

15.1.7 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]

15.1.8 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]

〈巨細胞性動脈炎〉

**15.1.9 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第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2.9件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

**15.1.10 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第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1.2例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

*15.1.11 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2.9件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

*15.1.12 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0.3例/100人・年、30mg群で0.2例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.13 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.14 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈クローン病〉

15.1.15 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ12週間投与では7.9件/100人・年であったのに対し、本剤12週間投与では9.3件/100人・年であった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では7.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.0件/100人・年、30mg併合群で5.7件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.16 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1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プラセボ群では0.7例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.4例/100人・年、30mg併合群で1.5例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈効能共通〉

15.1.17 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、日本人乾癬性関節炎患者に本剤を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} 42.4［28.5, 52.3］ng/mL、AUC_{τ} 365［259, 542］ng・h/mLであった[4]。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第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} 42.0［30.3, 51.0］ng/mL、AUC_{τ} 443［359, 608］ng・h/mLであった[5]。

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[6]。

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、日本人巨細胞性動脈炎患者に本剤を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} 55.8［44.6, 60.4］ng/mL、AUC_{τ} 481［354, 617］ng・h/mLであった[7]。

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[8]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg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} 46.1［37.8, 55.3］ng/mL、AUC_{τ} 358［302, 535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 92.6［71.9, 143］ng/mL、AUC_{τ} 737［451, 1260］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 133［99.1, 185］ng/mL、AUC_{τ} 1114［761, 1663］ng・h/mLであった[9]。

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クローン病患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg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} 53.4［38.7, 81.0］ng/mL、AUC_{τ} 369［264, 592］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 79.1［51.7, 115］ng/mL、AUC_{τ} 618［274, 872］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 113［90.4, 253］ng/mL、AUC_{τ} 940［597, 2318］ng・h/mLであった[10]。

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[11]（外国人データ）。健康被験者66例に本剤45mg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26%及び60%増加した[12]（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[13]（*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[14)、15]（*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[15)、16]（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[17]（外国人データ）。[7.5、7.8、7.11、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[18]（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、7.7、7.10、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[19]（強いCYP3A阻害）	400mg 1日1回 6日間	3mg 単回[a]	11	1.70［1.55-1.89］	1.75［1.62-1.88］
リファンピシン[19]（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[20]	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[19]（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[21)、22)]。

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[23]（CYP3A基質）	5mg 単回	45mg 1日1回 10日間	19	0.75［0.69-0.83］	0.76［0.69-0.83］
ロスバスタチン[24]（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[24]（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[25]（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[25]（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[20]	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[23]（CYP1A2基質）	200mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.05［0.97-1.14］	1.04［0.95-1.13］
ブプロピオン[26]（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[23]（CYP2D6基質）	30mg 単回	45mg 1日1回 11日間	19	1.30［1.13-1.50］	1.35［1.18-1.54］
オメプラゾール[23]（CYP2C19基質）	40mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	0.78［0.58-1.05］	0.98［0.85-1.13］
Sワルファリン[23]（CYP2C9基質）	10mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.18［1.05-1.33］	1.12［1.05-1.20］

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[27)]。

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[28)]。

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7.5mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[29)]。

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[30)]。

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[31]。

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[32]。

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）

〈乾癬性関節炎〉

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乾癬性関節炎患者（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[33]。［5.2参照］

表14：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	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	—	—
ACR50 改善率[a]	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率[a]	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	-0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差[95%信頼区間[b]]	-0.29 [-0.44, -0.14]	—	—

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d. 最小二乗平均法
e. 線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加28例（6.5%）、上気道感染24例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13例（3.0%）、尿路感染及び白血球減少症10例（それぞれ2.3%）であった。

表15：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

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

少なくとも1剤のbDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（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[34)]。

表16：投与12週時のACR20、50、70改善率（FAS集団）

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

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. 正規分布に基づいた95%信頼区間

c. csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）及び気管支炎5例（2.4%）であった。

表17：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.9 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 2）

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活動性の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[35)]。

表18：投与14週時のASAS40反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.9% (70/156)	22.5% (35/157)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	22.2% [12.1, 32.3] < 0.0001	－

%（例数）

a. 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。ASAS40反応例数は反応率から算出した。

b. 炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたMantel-Haenszelの方法。

c. 有意水準両側5%、炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

投与52週時[注1)]のASAS40反応率は、本剤15mg投与群で62.8%(98/156例)、プラセボ群で42.7%（67/157例）であり、本剤15mgの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）は頭痛6例（3.8%）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	48.1% (75/156)	45.9% (72/157)
重篤な有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)

%（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62.2%（178/286例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（19/286例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は4.2%（12/286例）であった。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上咽頭炎8例（2.8%）及び頭痛6例（2.1%）であった。

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。反応例数は反応率から算出した。

注2）52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344.0日（平均値）。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.10 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[36)]。

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]	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3)]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	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4)]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。

17.1.11 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[37]。

表22：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23：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3) ノンレスポンダー補完法

注4) 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）。

〈巨細胞性動脈炎〉

****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：SELECT-GCA（M16-852試験）**

50歳以上の新規発症又は再発性の巨細胞性動脈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。ベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与量を20～60mg/日（プレドニゾン換算値）とし、本剤15mgを1日1回と26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用又はプラセボを1日1回と52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用を投与した。本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52週時に寛解維持[注5)]を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、プラセボと52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群と比較して高く、統計学的な有意差が認められた[38]。

表24：投与52週時に寛解維持を達成した被験者の割合及び副腎皮質ステロイドの累積曝露量（FAS集団）

	本剤15mg＋ 26週CS漸減群	プラセボ＋ 52週CS漸減群
寛解維持を達成した被験者の割合[a]	46.4% (97/209)	29.0% (33/112)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	17.1% [6.3, 27.8] 0.0019	－
副腎皮質ステロイドの累積曝露量（中央値）	1615.0mg	2882.0mg

% (例数)，CS=副腎皮質ステロイド

a. 達成率はCOVID-19による欠測データ、又は巨細胞性動脈炎以外の適応症に対して100mgを超える全身性の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン若しくは同等の薬剤）投与後の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。達成した例数は達成率から算出した。

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52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（3%以上）は、巨細胞性動脈炎10例（4.8%）、尿路感染9例（4.3%）、上気道感染7例（3.3%）及び口腔ヘルペス7例（3.3%）であった。

表25：投与52週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg＋ 26週CS漸減群	プラセボ＋ 52週CS漸減群
有害事象	96.7% (202/209)	94.6% (106/112)
重篤な有害事象	23.0% (48/209)	21.4% (24/112)
治験薬の投与中止に至った有害事象	17.2% (36/209)	25.9% (29/112)

% (例数)

注5) 寛解維持：投与12週時から投与52週時までの期間に巨細胞性動脈炎の徴候及び症状が認められない，かつ，治験実施計画書に規定された副腎皮質ステロイドの漸減投与を遵守している。

〈アトピー性皮膚炎〉

***17.1.13 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6)]で12歳以上のAD患者[注7)]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、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8)]及びvIGA-AD 0/1[注9)]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、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[39]。［9.7.2参照］

表26：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

表27：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_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.5% (49/58)	74.6% (47/63)	12.1% (7/58)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	72.3% [59.8, 84.8]	62.5% [49.0, 76.1]	－
vIGA-AD 0/1達成率	70.7% (41/58)	46.0% (29/63)	6.9% (4/58)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	63.4% [50.5, 76.4]	39.3% [25.6, 53.0]	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	58.9% (33/56)	49.2% (30/61)	10.5% (6/57)

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. 青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団

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。安全性解析対象集団において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28：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)

表29：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	70.7% (41/58)	63.5% (40/63)	46.6% (27/58)
重篤な有害事象	0%	1.6% (1/63)	1.7% (1/58)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (1/58)	0%	1.7% (1/58)

a. 二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

***17.1.14 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6)]で12歳以上のAD患者[注7)]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。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8)]及びvIGA-AD 0/1[注9)]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、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[40)]。［9.7.2参照］

表30：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

表31：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_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.3% (51/60)	63.3% (38/60)	30.3% (19/63)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	53.1% ［38.8, 67.4］	32.7% ［16.3, 49.0］	－
vIGA-AD 0/1達成率	67.4% (40/60)	38.3% (23/60)	11.2% (7/63)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	55.4% ［41.4, 69.5］	26.3% ［12.1, 40.4］	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	51.8% (29/56)	45.6% (26/57)	21.3% (13/61)

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. 青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団

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。安全性解析対象集団において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32：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)

表33：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	71.7% (43/60)	61.7% (37/60)	51.6% (32/62)
重篤な有害事象	0%	1.7% (1/60)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	0%	1.7% (1/60)	1.6% (1/62)

a. 二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

注6）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7）12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注8）EASI 75：湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注9）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

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.15 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（寛解導入期試験：M14-234試験サブスタディ2及びM14-675試験）

既存治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド又は生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症（Adapted Mayoスコア5-9、かつ内視鏡サブスコアが2-3）の潰瘍性大腸炎（UC）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。最初の8週間は、本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与8週時にAdapted Mayoスコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった患者には、更に8週間、合計16週間本剤45mgを1日1回投与した。主要評価項目である8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[41)、42)]。

表34：投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT集団[注10)]）

	M14-234試験 サブスタディ2		M14-675試験	
	本剤45mg群	プラセボ群	本剤45mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率	26.1% (83/319)	4.8% (7/154)	33.5% (114/341)	4.1% (7/174)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	21.6% ［15.8, 27.4］ ＜0.001	－	29.0% ［23.2, 34.7］ ＜0.001	－

% （例数）

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（n）は達成率から算出した。

a. Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下かつベースラインを超えない、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b. ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、ベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下又は7超）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注11)]又は生物学的製剤無効歴なし[注12)]）に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤45mg投与群における投与8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。投与8週時までの発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.1%）及び好中球数減少10例（3.1%）であり、M14-675試験では、ざ瘡14例（4.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加12例（3.5%）であった。

表35：導入療法試験における有害事象の概要

	投与8週時まで[注13]	
	本剤45mg群	プラセボ群
M14-234試験サブスタディ2		
有害事象	56.4% (180/319)	61.9% (96/155)
重篤な有害事象	2.5% (8/319)	5.8% (9/155)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.9% (6/319)	9.0% (14/155)
M14-675試験		
有害事象	52.9% (182/344)	39.5% (70/177)
重篤な有害事象	3.2% (11/344)	4.5% (8/177)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (6/344)	5.1% (9/177)

%（例数）

投与16週時におけるAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率は、M14-234試験サブスタディ2で50.8%（30/59例）、M14-675試験で45.5%（30/66例）であった[注14]。投与8週時から16週時の本剤45mg/45mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、M14-234試験サブスタディ2で52.5%（31/59例）、3.4%（2/59例）及び0%（0/59）、M14-675試験で41.2%（28/68例）、1.5%（1/68例）及び2.9%（2/68例）であった。投与8週時から16週時の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（6.8%）及び帯状疱疹2例（3.4%）であり、M14-675試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例（4.4%）であった。

17.1.16 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（維持期試験：M14-234試験サブスタディ3）

寛解導入期試験で本剤45mgの8週間投与又は16週間投与により臨床的改善の基準を満たした被験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。寛解導入期に本剤45mgの8週間投与を受けたITT A集団[注15]において、主要評価項目である52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[43]。

表36：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注15]

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率（主要評価項目）	51.7% (80/154)	42.3% (63/148)	12.1% (18/149)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	39.0% ［29.7, 48.2］ ＜0.001	30.7% ［21.7, 39.8］ ＜0.001	－

%（例数）

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（n）は達成率から算出した。

a. Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b. 0週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0週時の臨床的寛解（あり又はなし）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注11]又は生物学的製剤無効歴なし[注12]）の状態に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52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以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、鼻咽頭炎8例（5.4%）であり、本剤30mg群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（5.2%）であった。

表37：投与52週時までの有害事象の概要

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	78.6% (121/154)	77.7% (115/148)	75.8% (113/149)
重篤な有害事象	5.8% (9/154)	6.8% (10/148)	12.8% (19/149)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.5% (10/154)	4.1% (6/148)	11.4% (17/149)

%（例数）

寛解導入期に本剤45 mgの16週間投与を受けたITT B集団[注16]について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[注17]は、本剤15 mg群及び本剤30 mg群でそれぞれ19.0%（4/21例）、33.3%（8/24例）であった[注14]。本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52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は、本剤15 mg群で57.1%（20/35例）、2.9%（1/35例）及び2.9%（1/35例）、本剤30 mg群で62.5%（25/40例）、10.0%（4/40例）及び5.0%（2/40例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、潰瘍性大腸炎3例（8.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎各2例（各5.7%）であった。本剤30mgでは発現割合が高かった副作用（5%以上）は認められなかった。

注10）二重盲検の導入療法期にランダム化し本剤を1回以上投与した全ての被験者

注11）生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者

注12）従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者

注13）ランダム化し、投与8週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者

注14）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（n）は達成率から算出した。

注15）本剤45 mgを1日1回8週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回、52週間投与する群に組み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した最初の451例の被験者

注16）本剤45 mgを1日1回16週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg又は30mgを1日1回、52週間投与する群に組入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した被験者

注17）Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

〈クローン病〉

17.1.17 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEED（寛解導入試験：M14-431試験）

生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった、中等症から重症[注18]の活動期クローン病（CD）患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注19]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[44]。

表38：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	39.8% (129/324)	14.0% (24/171)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	25.9% ［18.7, 33.1］ ＜0.0001	－
内視鏡的改善[c]率	34.6% (112/324)	3.5% (6/171)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	31.2% ［25.5, 37.0］ ＜0.0001	－

%（例数）

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（n）は達成率から算出した。

a. 1日平均排便回数（SF）が2.8以下、かつ、1日平均腹痛（AP）スコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない

b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

c. Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease（SES-CD）がベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）

d. 12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）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。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛12例（3.7%）及び悪心10例（3.1%）であった。

表39：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	68.2% (221/324)	65.5% (112/171)
重篤な有害事象	9.3% (30/324)	9.9% (17/171)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.6% (18/324)	4.1% (7/171)

%（例数）

a. 投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注20]の投与24週時における臨床的寛解[注21]率及び内視鏡的改善[注22]率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった[注23]。

投与12週時から24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65.2%（45/69例）、10.1%（7/69例）及び8.7%（6/69例）であった。

投与12週時から24週時に発現割合が高かった副作用（2%以上）は、白血球減少症、クローン病、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（それぞれ2.9%）であった。

17.1.18 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEL（寛解導入試験：M14-433試験）

免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド、及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症[注18]の活動期CD患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注19]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[45]。

表40：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	50.7% (178/350)	22.2% (39/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	28.7% [20.9, 36.4] <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	45.5% (159/350)	13.1% (23/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.0% [26.2, 39.9] <0.0001	-

%（例数）

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（n）は達成率から算出した。

a. 1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない

b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

c. SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）

d. 12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）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。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛11例（3.1%）であった。

表41：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	62.6% (219/350)	58.5% (103/176)
重篤な有害事象	6.9% (24/350)	6.8% (12/176)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3% (15/350)	5.7% (10/176)

%（例数）

a. 投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注20]の投与24週時における臨床的寛解[注21]率及び内視鏡的改善[注22]率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった[注23]。

投与12週時から投与24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、67.8%（40/59例）、10.2%（6/59例）及び5.1%（3/59例）であった。

投与12週時から24週時に複数件発現した副作用は認められなかった。

17.1.19 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-ENDURE（寛解維持試験：M14-430試験）

中等症から重症[注18]のCD患者を対象に実施した先行する導入療法試験で、投与12週時に本剤45mgで臨床的改善[注19]を達成した被験者を対象とした二重盲検試験を実施した。主要評価項目（co-primary endpoints）である投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおりであり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[46]。

表42：投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤30mg群[d]	本剤15mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	46.4% (78/168)	35.5% (60/169)	14.4% (24/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	31.8% [23.2, 40.3] <0.0001	21.9% [13.7, 30.0] <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	40.1% (67/168)	27.6% (47/169)	7.3% (12/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.7% [26.0, 41.3] <0.0001	21.0% [13.6, 28.4] <0.0001	-

%（例数）

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（n）は達成率から算出した。

a. 1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない

b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

c. SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）

d. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注19]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した最初の502名の被験者

投与52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以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg群では、上咽頭炎6例（2.7%）であり、本剤30mg群では、帯状疱疹10例（4.4%）、リンパ球数減少8例（3.5%）、ざ瘡8例（3.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例（2.6%）及び上気道感染5例（2.2%）であった。

表43：投与52週時までの有害事象の概要

	SA1集団[a]		
	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	76.9% (176/229)	74.7% (165/221)	75.8% (169/223)
重篤な有害事象	10.5% (24/229)	11.8% (26/221)	13.9% (31/223)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.7% (13/229)	7.2% (16/221)	3.6% (8/223)

%（例数）

a. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注19]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した被験者

注18）1日平均SFが4回以上及び/又は1日平均APスコアが2以上かつSES-CDスコアが狭窄の有無の項目を除いて6以上（病変が回腸に限局している場合は4以上）

注19）1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない

注20）12週間の二重盲検導入療法期において、本剤45 mg群で投与12週時に臨床的改善（1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない）を達成しなかった被験者

注21）1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない

注22）SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）

注23）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（n）は達成率から算出した。

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[47)]。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[48) -50)]。

炎症性サイトカイン（主にIL-6、IL-7、IL-15及びIFNγ）はJAK1経路を介してシグナルを伝達し、炎症性腸疾患の病因に関与する。ウパダシチニブによるJAK阻害は炎症性腸疾患の炎症負荷、徴候及び症状の原因であるJAK依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

18.2 JAK阻害活性

ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC_{50}はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L及び4.69μmol/Lであった[51)]。

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[52)]。

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］

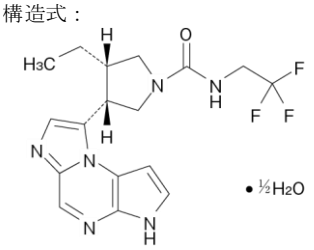
化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ピロロ[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

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45mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠30mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠15mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠7.5mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

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：乾癬性関節炎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：体軸性脊椎関節炎患者における母集団薬物動態

6）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5月26日承認，CTD2.7.2.3.2）

7）社内資料：巨細胞性動脈炎患者における母集団薬物動態　（●年●月●日承認，CTD2.7.2.4.2）

8）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）

9）社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態　（2022年9月26日承認，CTD2.7.2.3.2）

10）社内資料：クローン病における母集団薬物動態

11）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）

12）社内資料：食事の影響に関する試験　（2022年9月26日承認，CTD 2.7.1.4.1）

13）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）

14)社内資料:*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認,CTD 2.6.4.5）

15)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）

16）社内資料：第Ⅰ相試験　（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）

17)Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862

18）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）

19）Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248

20）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）

21）Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058

22）Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988

23）社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験　（2022年9月26日承認，CTD 2.7.2.2）

24）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）

25)Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516

26）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）

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）

28）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）

29）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）

30）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)
31) 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）
32) 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）
33) 社内資料：csDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎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）
34) 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乾癬性関節炎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）
35) 社内資料：NSAIDsに対して効果不十分な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相試験
36) 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5月26日承認，CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
37) 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5月26日承認，CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
38) 社内資料：新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相試験 （●年●月●日承認， CTD2.7.3.2.3、2.7.4.2.1.1、2.7.6）
39) 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）
40) 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）
41) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
42) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
43) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相維持療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
44) 社内資料：生物学的製剤に対して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クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
45) 社内資料：従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して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クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
46) 社内資料：中等症から重症のクローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解維持試験
47) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
48) Nobbe S, et al.: Acta. Derm. Venereol. 2012; 92(1): 24-28
49) Yang X, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(6): 615-620
50) Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21
51) 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）
52) 社内資料： *In vivo* 薬効薬理試験 （2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎

1.8.2.2 設定の根拠

ウパダシチニブの巨細胞性動脈炎（以下「GCA」）に対する効能・効果（案）は，第 III 相試験（M16-852 試験）の結果に基づいて設定した。

1.8.2.2.1 試験の概要

M16-852 試験は，GCA 患者を対象としてウパダシチニブの安全性及び有効性を評価する第 III 相，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である（2.7.3.1.2 項）。

試験期間は，最大 35 日間のスクリーニング期，52 週間のランダム化，二重盲検，並行群投与期間（第 1 ピリオド），被験者が再ランダム化された又は当初割り付けられた治験薬の投与を継続する 52 週間の盲検継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡期間で構成した（図 1.8.2-1）。

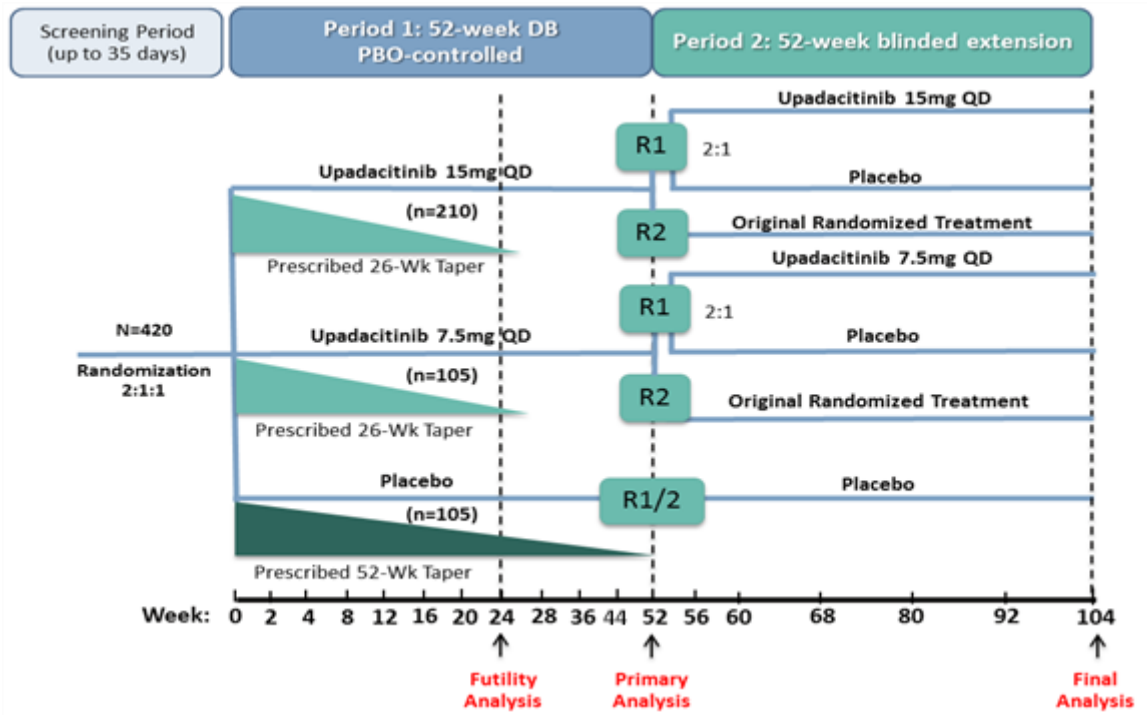
試験対象集団は，新規発症又は再発性の GCA と診断された 50 歳以上の成人被験者で構成した。新規発症 GCA は，ベースライン前 8 週間以内に診断された GCA と定義した。再発性 GCA は，副腎皮質ステロイド（以下「CS」）漸減投与を 1 回以上試みたが失敗した GCA と定義した。

第 1 ピリオドでは，適格基準に該当した被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかひとつに 2：1：1 の割合でランダム化した。

- ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「QD」） + 26 週間 CS 漸減併用投与（以下「ウパダシチニブ 15 mg QD 群」）
- ウパダシチニブ 7.5 mg QD + 26 週間 CS 漸減併用投与（以下「ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群」）
- プラセボ QD + 52 週間 CS 漸減併用投与（以下「プラセボ群」）

第 1 ピリオドでは，GCA 患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の有効性を，プラセボ群と比較して評価し，併せてウパダシチニブの安全性及び忍容性を評価した。第 2 ピリオドでは，第 2 ピリオドに移行したすべての被験者を対象にウパダシチニブの安全性を評価し，また，第 1 ピリオドで投与 52 週時までに 24 週間以上寛解を維持した被験者を対象に，ウパダシチニブの投与を継続した群と投与を中止した群で，寛解維持に対するウパダシチニブの有効性を評価することとした。

図 1.8.2-1. 試験デザインの概略



DB = double-blind, PBO = placebo, R1 = sustained remission for 24 consecutive weeks prior to Week 52, R2 = remission at Week 52 but not achieving sustained remission for at least 24 consecutive weeks prior to the Week 52 visit, Wk = week

Cross reference: M16-852 52w CSR Figure 1

1.8.2.2.2 第 III 相試験（M16-852 試験）の有効性

主要評価項目は，投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合とした。寛解維持は，下記の条件をいずれも満たしていることと定義した。

- 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に GCA の徴候及び症状が認められない
- 治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守している

主要評価項目である投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が統計学的に有意に高かった（$P = 0.0019$）。ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して数値的に高かったが，統計学的に有意ではなかった（$P = 0.0579$）（2.7.3.2.3.1 項）。

投与 52 週時までの CS に関連した有害事象の発現率（治験責任医師による判断）を除き，いずれの副次評価項目でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及び 7.5 mg QD 群の方が数値的に高い有効性が認められたが，統計学的に有意ではなかった（2.7.3.2.3.2 項）。

日本人集団での主要評価項目の結果は，プラセボ群と比較し，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で数値的に高い有効性を示し，全体集団と同様の傾向が認められた。ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群ではプラセボ群より数値的に低かった。日本人集団での主な副次評価項目の結果は，全体集団とおおむね同様の傾向を示した。なお，日本人集団は症例数が限られており，解釈には注意が必要である（2.7.3.2.3.5.3 項）。

1.8.2.2.3 第 III 相試験（M16-852 試験）の安全性

第 1 ピリオドでは，有害事象全体の曝露期間で調整した有害事象発現件数（件数/100 人年）（以下「EAER」）は，各投与群でおおむね同様であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（2.7.4.2.1.1.1 項）。第 1 ピリオドでは，期間中に 4 例の死亡が報告され（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 2 例，プラセボ群 2 例），加えて，1 例の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡が認められた（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）（2.7.4.2.1.1.1 項）。

日本人部分集団の安全性は，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人部分集団の症例数は限られており，解釈には注意が必要である（2.7.4.2.1.1.1 項）。

安全性の結果の詳細は，1.8.3.2.3項に示した。

1.8.2.3 まとめ

新規発症又は再発性の GCA 患者を対象とした M16-852 試験では，ウパダシチニブ 15 mg QD で寛解維持の達成での臨床的意義のあるベネフィットを示し，完全寛解の達成，再燃の抑制，CS 曝露量の減少及び QOL 指標の改善でプラセボと比較して数値的に高い有効性を示した。ウパダシチニブはおおむね安全で，忍容性は良好であり，新たな重大な懸念は認められなかった。有効性及び安全性の結果はいずれも，全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。全体として，有効性及び安全性データから，GCA 治療でのウパダシチニブ 15 mg QD の良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた。

以上から，ウパダシチニブの効能・効果（案）を 1.8.2.1 項に記載したとおりとした。

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）

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

ウパダシチニブの巨細胞性動脈炎（以下「GCA」）に対する用法・用量（案）は，第 III 相試験（M16-852 試験）の結果に基づいて設定した。

1.8.3.2.1 試験の概要

M16-852 試験は，GCA 患者を対象としてウパダシチニブの安全性及び有効性を評価する第 III 相，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。試験期間は，最大 35 日間のスクリーニング期，52 週間のランダム化，二重盲検，並行群投与期間（第 1 ピリオド），被験者が再ランダム化された又は当初割り付けられた治験薬の投与を継続する 52 週間の盲検継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡期間で構成した。

第 1 ピリオドでは，GCA 患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与（以下「QD」）群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の有効性を，プラセボ群と比較して評価し，併せてウパダシチニブの安全性及び忍容性を評価した。第 2 ピリオドでは，第 2 ピリオドに移行したすべての被験者を対象にウパダシチニブの安全性を評価し，また，第 1 ピリオドで投与 52 週時までに 24 週間以上寛解を維持した被験者を対象に，ウパダシチニブの投与を継続した群と投与を中止した群で，寛解維持に対するウパダシチニブの有効性を評価することとした。

M16-852 試験の概要の詳細は，1.8.2.2.1 項に示した。

1.8.3.2.2 第 III 相試験（M16-852 試験）の用量設定の根拠

M16-852 試験では，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 及び 15 mg QD を評価した。ウパダシチニブ 15 mg QD は，関節リウマチ（以下「RA」）患者を対象とした第 II 相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験），第 III 相試験（M13-549 試験［SELECT-NEXT］及び M13-542 試験［SELECT-BEYOND］）で得られた曝露－反応関係の結果に基づいて選択した。また，インターロイキン（IL）-6 阻害薬であるトシリズマブの GCA に対する有効性が，RA で有効であった用量（162 mg 皮下注射の毎週投与及び隔週投与）を用いて示された [1, 2] という事実から，RA に対する有効用量が GCA に対して有効であることが期待された。

以上のことから，GCA に対する有効用量は，ウパダシチニブ 15 mg QD であると予想された。曝露－反応関係の評価を可能にするため，ウパダシチニブ 15 mg QD 群に加えて，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群を設定した。

1.8.3.2.3 第 III 相試験（M16-852 試験）の有効性

有効性の結果の詳細は，1.8.2.2.2 項に示した。

1.8.3.2.4 第 III 相試験（M16-852 試験）の安全性

第 1 ピリオドでは，有害事象全体の曝露期間で調整した有害事象発現件数（件数/100 人年）（以下「EAER」）は，各投与群でおおむね同様であった。第 1 ピリオドで報告された有害事象の大部分は軽度から中等度であり，治験薬の投与中止に至らなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。Grade 3 以上（高度）の有害事象の EAER は，プラセボ群とウパダシチニブ 15 mg QD 群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象，prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象及び新型コロナウィルス感染症（以下「COVID-19」）に関連する有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった（2.7.4.2.1.1.1 項）。

第 1 ピリオドでは，期間中に 4 例の死亡が報告され（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 2 例，プラセボ群 2 例），加えて，1 例の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡が認められた（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）。期間中の 4 例の死亡のうちウパダシチニブ 15 mg QD 群の死亡の 1 例は COVID-19 に関連する死亡であり，他の 1 例は原因不明の死亡であった。プラセボ群の 2 例の死亡は，敗血症及び急性膵炎によるものであった。ウパダシチニブ 15 mg QD 群の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡は脳卒中として報告された（2.7.4.2.1.6.1 項）。

長期安全性データ（第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与し，第 2 ピリオドで同じ治験薬を投与した全被験者）では，有害事象，Grade 3 以上（高度）の有害事象及び重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び COVID-19 に関連する有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象及び prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった。長期安全性データでは，死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2 項）。

日本人部分集団での安全性に対して，新たな重大な懸念は認められなかった。日本人部分集団の安全性は，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人部分集団の症例数は限られており，解釈には注意が必要である（2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.1.2 項）。

1.8.3.3 まとめ

新規発症又は再発性の GCA 患者を対象とした M16-852 試験では，ウパダシチニブ 15 mg QD で寛解維持の達成での臨床的意義のあるベネフィットを示し，完全寛解の達成，再燃の抑制，

CS 曝露量の減少及び QOL 指標の改善でプラセボと比較して数値的に高い有効性を示した。ウパダシチニブ 15 mg QD はおおむね安全で，忍容性は良好であり，新たな重大な懸念は認められなかった。有効性及び安全性の結果はいずれも，全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。全体として，有効性及び安全性データから，GCA 治療でのウパダシチニブ 15 mg QD の良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた。

以上から，ウパダシチニブの用法・用量（案）を 1.8.3.1 項に記載したとおりとした。

1.8.3.4 参考文献

1. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, PBO-controlled trial. Lancet. 2016;387(10031):1921-7.
2. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: primary and secondary outcomes from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016;68 (Suppl 10).

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〉 1.1～1.3 （略） 〈関節リウマチ〉 1.4 （略） 〈乾癬性関節炎〉 1.5 （略） 〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎〉 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、5.4、5.5 参照］ 〈潰瘍性大腸炎〉 1.7 （略） 〈クローン病〉 1.8 （略）	1.6 本剤での現行の治療情勢を考慮し，巨細胞性動脈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）	2. 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 （略） 〈乾癬性関節炎〉 5.2 （略） 〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 5.3 （略） 〈強直性脊椎炎〉 5.4 （略） 〈巨細胞性動脈炎〉 5.5 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。［1.6 参照］ 〈アトピー性皮膚炎〉 5.6～5.8 （略） 〈潰瘍性大腸炎〉 5.9 （略） 〈クローン病〉 5.10 （略）	5.5 本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤での注意喚起を参考に，巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ，設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意 （略）	7. 変更なし
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1-8.10 （略） 〈巨細胞性動脈炎〉 8.11 臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤の投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。 〈アトピー性皮膚炎〉 8.12-8.13 （略）	8.1-8.10 変更なし 8.11 臨床試験は副腎皮質ステロイド漸減投与下で実施しており、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。そのため、本剤投与開始後は、患者の状態を十分に観察しながら、状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。 8.12-8.13 変更なし
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 9.1.1-9.1.4（略） 9.1.5 動脈血栓塞栓症のリスクを有する患者 ［11.1.7参照］ 9.1.6-9.1.12（略） 9.2 腎機能障害患者 （略） 9.3 肝機能障害患者 （略） 9.4 生殖能を有する者 （略） 9.5 妊婦 （略） 9.6 授乳婦 （略） 9.7 小児等 〈関節リウマチ、乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉 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 （略） 9.8 高齢者 （略）	9.1.5 本剤での治療と動脈血栓塞栓症の因果関係を疑うような十分な科学的根拠はいまのところ不足しているが，他疾患の臨床試験とは異なり，巨細胞性動脈炎の第Ⅲ相臨床試験（M16-852）において本剤15 mg群で2例の動脈血栓塞栓が認められたことを考慮し，設定した。 9.7 小児を対象とした臨床試験結果は得られていないため，設定した。
10. 相互作用 （略）	10. 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
帯状疱疹（4.9%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15参照］
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。［9.1.8参照］
11.1.3 好中球減少（2.8%）、リンパ球減少（1.7%）、ヘモグロビン減少（0.5%）
好中球数:本剤投与開始後、1000/mm^{3}未満になった場合には、1000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。
リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。
ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。
［2.5-2.7、8.3参照］
11.1.4 肝機能障害
ALT上昇（2.8%）、AST上昇（2.2%）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。［9.1.9参照］
11.1.6 静脈血栓塞栓症
肺塞栓症（0.2%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。［9.1.4参照］
11.1.7 動脈血栓塞栓症（0.1%未満）
巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、動脈血栓塞栓症が本剤15mg投与例においてのみ認められた。［9.1.5参照］
11.1.8 重篤な過敏症
アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（0.1%未満）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、上咽頭炎、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	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	口腔カンジダ症

11. 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），乾癬性関節症を対象とした第Ⅲ相試験（M15-572, M15-554の2試験），X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験（M19-944 試験Study2の1試験），強直性脊椎炎を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-098 試験）及び第Ⅲ相試験（M19-944 試験study1），巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相試験（M16-852 第1ピリオドの1試験），アトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相試験（M17-377, M16-045, M16-047の3試験），潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-234 sub study1, sub study2及びsub study3の3試験），並びに第Ⅲ相試験（M14-675, M14-533の2試験）及びクローン病を対象とした第Ⅲ相試験（M14-431, M14-433, M14-430 sub study1及びsub study2の4試験）の統合解析における頻度を使用した。なお，動脈血栓塞栓症の発現頻度は心血管判定委員会により動脈血栓塞栓症として特定された事象を集計した。また，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。

	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)	感染、口腔ヘルペスを含む)、インフルエンザ、毛包炎	
皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む)、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む)	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
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、末梢性浮腫
臨床検査値	－	CK 上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む)、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む)	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間 1.36 年（中央値）の安全性データ)、乾癬性関節炎（投与期間 1.32 年（中央値）の安全性データ)、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間 0.87 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)、巨細胞性動脈炎（投与期間 1.00 年（中央値）の安全性データ)、アトピー性皮膚炎（投与期間 2.57 年（中央値）の安全性データ)、潰瘍性大腸炎（投与期間 1.66 年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間 0.939 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）	14. 変更なし
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 〈関節リウマチ〉 15.1.1～15.1.2 （略） 〈乾癬性関節症〉 15.1.3～15.1.4 （略） 〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 15.1.5～15.1.6 （略） 〈強直性脊椎炎〉 15.1.7～15.1.8 （略） 〈巨細胞性動脈炎〉 15.1.9 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第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 2.9 件/100 人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照］ 15.1.10 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第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 1.2 例/100 人・年であった。［1.1、8.7、8.8 参照］ 〈アトピー性皮膚炎〉 15.1.11～15.1.12 （略） 〈潰瘍性大腸炎〉 15.1.13～15.1.14 （略） 〈クローン病〉 15.1.15～15.1.16 （略） 〈効能共通〉 15.1.17 （略） 15.2 非臨床試験に基づく情報 （略）	15.1.9-15.1.10 関節リウマチ，乾癬性関節症，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，強直性脊椎炎，アトピー性皮膚炎，潰瘍性大腸炎及びクローン病と同様，本剤の重篤な感染症及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現状況を記載した。 15.2 変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

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

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

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

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

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

INN 収載名称：upadacitinib

薬生薬審発 1226 第 1 号
平 成 29 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

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

医薬品の一般的名称について

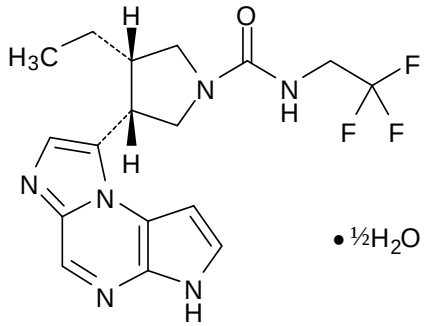
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

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

登録番号　29-2-B6

JAN（日本名）：ウパダシチニブ水和物

JAN（英　名）：Upadacitinib Hydrate



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

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

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

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

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

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

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

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

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

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

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370"-428"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)*	223-214'	223"-214'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)*	229-229"	232-232"		

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

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

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

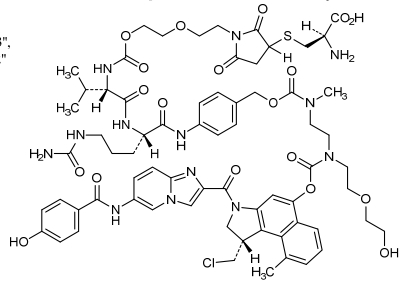
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
300, 300"

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

Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales

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



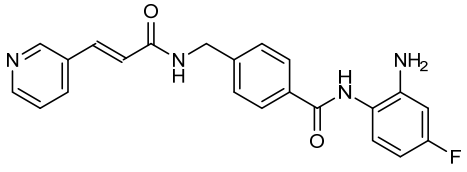
tucidinostatum

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

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

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

$C_{22}H_{19}FN_4O_2$



upadacitinibum

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

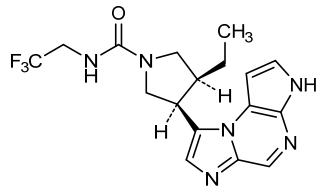
upadacitinib

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

upadacitinib

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

$C_{17}H_{19}F_3N_6O$



uprifosbuvirum

uprifosbuvir

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

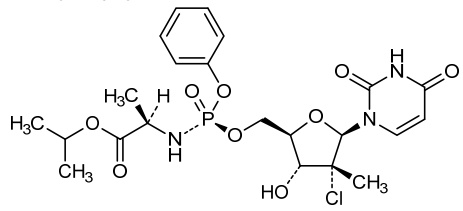
uprifosbuvir

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

uprifosbuvir

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

$C_{22}H_{29}ClN_3O_9P$



utomilumabum #

utomilumab

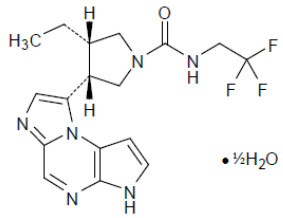
immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily member 9, 4-1BB, T cell antigen ILA, CD137)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-442) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-10-1*04 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -IGHG2*01,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

utomilumab

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
（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疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 乾癬性関節炎 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 強直性脊椎炎 アトピー性皮膚炎 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
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。 〈乾癬性関節炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，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。 〈潰瘍性大腸炎〉 導入療法では，通常，成人にはウパダシチニブとして 45mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお，効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。 維持療法では，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。 〈クローン病〉 導入療法では，通常，成人にはウパダシチニブとして 45mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。 維持療法では，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 回経口投与することができる。
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 45mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 46.1mg (ウパダシチニブとして 45mg)含有]
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, 20, 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, 1.5</td><td>毒性でない程度の赤血球系パラメータの減少。毒性とは考えられない免疫抑制による毛嚢虫症（ニキビダニによる皮膚所見）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</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		

乾癬性関節炎

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 1828 例（日本人症例 49 例を含む）中 872 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　872 例/1828 例＝47.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	144	(7.9%)
上気道感染	138	(7.5%)
帯状疱疹	96	(5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82	(4.5%)
尿路感染	70	(3.8%)
気管支炎	62	(3.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	(3.3%)
上咽頭炎	52	(2.8%)
口腔ヘルペス	43	(2.4%)
他		

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった活動性の 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プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 187 例（日本人症例 6 例を含む）中 39 例（20.9%）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　39 例/187 例＝20.9%

副作用の種類	例数	(発現割合)
頭痛	6	(3.2%)
好中球減少症	4	(2.1%)
帯状疱疹	4	(2.1%)
口腔ヘルペス	3	(1.6%)
他		

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		

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		

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎を対象とした国内外臨床試験（第 IIb/ III 試験及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 742 例（日本人症例 119 例を含む）中 393 例（53.0%）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　393 例/742 例＝53.0%

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	69	(9.3%)
帯状疱疹	55	(7.4%)
ざ瘡	36	(4.9%)
好中球数減少	28	(3.8%)
潰瘍性大腸炎	26	(3.5%)
上咽頭炎	26	(3.5%)
発疹	25	(3.4%)
好中球減少症	25	(3.4%)
白血球数減少	24	(3.2%)
他		

	クローン病 クローン病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 715 例（日本人症例 42 例を含む）中 355 例（49.7%）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　355 例/715 例＝49.7% 副作用の種類　例数　（発現割合） 帯状疱疹　43　(3.2%) ざ瘡　41　(5.7%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　31　(6.0%) 貧血　26　(3.6%) 頭痛　25　(3.5%) クローン病　24　(3.4%) 上気道感染　23　(3.2%) 鼻咽頭炎　20　(2.8%) リンパ球数減少　20　(2.8%) 他
会社名	アッヴィ合同会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
（変更）（下線部を変更）

化学名・別名	-
構造式	-
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 乾癬性関節炎 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 強直性脊椎炎 巨細胞性動脈炎 アトピー性皮膚炎 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
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。 〈乾癬性関節炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，強直性脊椎炎，巨細胞性動脈炎〉 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。 〈潰瘍性大腸炎〉 導入療法では，通常，成人にはウパダシチニブとして 45mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお，効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。 維持療法では，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。 〈クローン病〉 導入療法では，通常，成人にはウパダシチニブとして 45mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。 維持療法では，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 回経口投与することができる。
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	-
毒性	-

副作用

関節リウマチ

関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 4638 例（日本人症例 371 例を含む）中 2214 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7%

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

乾癬性関節炎

乾癬性関節炎患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 1828 例（日本人症例 49 例を含む）中 872 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　872 例/1828 例＝47.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	144	(7.9%)
上気道感染	138	(7.5%)
帯状疱疹	96	(5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82	(4.5%)
尿路感染	70	(3.8%)
気管支炎	62	(3.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	(3.3%)
上咽頭炎	52	(2.8%)
口腔ヘルペス	43	(2.4%)
他		

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった活動性の 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プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 187 例（日本人症例 6 例を含む）中 39 例（20.9%）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　39 例/187 例＝20.9%

副作用の種類	例数	(発現割合)
頭痛	6	(3.2%)
好中球減少症	4	(2.1%)
帯状疱疹	4	(2.1%)
口腔ヘルペス	3	(1.6%)
他		

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		

巨細胞性動脈炎
巨細胞性動脈炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 316 例（日本人症例 15 例を含む）中 152 例（48.1%）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　152 例/316 例＝48.1%

副作用の種類	例数	(発現割合)
巨細胞性動脈炎	21	(6.6%)
尿路感染	17	(5.4%)
口腔ヘルペス	9	(2.8%)
帯状疱疹	9	(2.8%)
膀胱炎	8	(2.5%)
上気道感染	7	(2.2%)
下痢	7	(2.2%)
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		

潰瘍性大腸炎
潰瘍性大腸炎を対象とした国内外臨床試験（第 IIb/ III 試験及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 742 例（日本人症例 119 例を含む）中 393 例（53.0%）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　393 例/742 例＝53.0%

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	69	(9.3%)
帯状疱疹	55	(7.4%)
ざ瘡	36	(4.9%)
好中球数減少	28	(3.8%)
潰瘍性大腸炎	26	(3.5%)
上咽頭炎	26	(3.5%)
発疹	25	(3.4%)
好中球減少症	25	(3.4%)
白血球数減少	24	(3.2%)
他		

クローン病
クローン病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 715 例（日本人症例 42 例を含む）中 355 例（49.7%）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　355 例/715 例＝49.7%

副作用の種類	例数	（発現割合）
帯状疱疹	43	(3.2%)
ざ瘡	41	(5.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	31	(6.0%)
貧血	26	(3.6%)
頭痛	25	(3.5%)
クローン病	24	(3.4%)
上気道感染	23	(3.2%)
鼻咽頭炎	20	(2.8%)
リンパ球数減少	20	(2.8%)
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	Study M16-852 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA RD232455	2019年2月～2024年2月	オーストリア, オーストラリア, ベルギー, カナダ, チェコ, デンマーク, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, 日本, オランダ, ニュージーランド, ノルウェー, ポルトガル, ロシア連邦, スペイン, スウェーデン, スイス, イギリス, 米国	国内/海外	評価
5.3.5.4-1	M16-852試験52週 Japan Analysis RD232788	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-2	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Upadacitinib for Efficacy and Safety in Subjects with Giant Cell Arteritis: Analyses of Phase 3 Study M16-852 RD240051	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-3	Study M16-852 CSS_tables RD240294	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.4-4	Study M16-852 CSS_figures RD240294	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-5	Study M16-852 JA_EAIR RD232788	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-6	COA Evidence Package for the Upadacitinib in Participants with Giant Cell Arteritis - SF-36	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-7	COA Evidence Package for the Upadacitinib in Participants with Giant Cell Arteritis - SF-36 and FACIT-Fatigue	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) for:Upadacitinib - Reporting Interval:[redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted], Date of Report: [redacted] 20[redacted]	－	－	－	－
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	著者・タイトル・掲載誌
—	Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. Medicine (Baltimore). 2014;93(5):194-201.
—	Alsbrooks K, Hoerauf K. Prevalence, causes, impacts, and management of needle phobia: An international survey of a general adult population. PLoS One. 2022;17(11):e0276814.
—	Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12.
—	Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):148-54.
—	Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. Autoimmun Rev. 2012;11(6-7):A544-54.
—	Brekke LK, Fevang BS, Diamantopoulos AP, et al. Risk of Cancer in 767 Patients with Giant Cell Arteritis in Western Norway: A Retrospective Cohort with Matched Controls. J Rheumatol. 2020;47(5):722-9.
—	Broder MS, Sarsour K, Chang E, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(2):246-52.
—	Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. Jama. 2016;315(22):2442-58.

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	著者・タイトル・掲載誌
―	Chatzigeorgiou C, Taylor JC, Elliott F, et al. Common co-morbidities in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: cross-sectional study in UK Biobank. Rheumatol Adv Pract. 2023;7(3) rkad095.
―	Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(5):653-61.
―	Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(8):1578-9.
―	Conway R, O'Neill L, Gallagher P, et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(3):523-8.
―	Dar L, Ben-Shabat N, Tiosano S, et al. The Incidence and Predictors of Solid- and Hematological Malignancies in Patients with Giant Cell Arteritis: A Large Real-World Database Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):7595.
―	Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):581-8.
―	Gale S, Wilson JC, Chia J, et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. Rheumatol Ther. 2018;5(2):327-40.
―	Gale S, Trinh H, Tuckwell K, et al. Adverse Events in Giant Cell Arteritis and Rheumatoid Arthritis Patient Populations: Analyses of Tocilizumab Clinical Trials and Claims Data. Rheumatol Ther. 2019;6(1):77-88.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
―	Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. Semin Arthritis Rheum. 2004;33(5):289-93.
―	Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1454-61.
―	Goulabchand R, Qian AS, Nguyen NH, et al. Burden, Causes, and Outcomes of Hospitalization in Patients With Giant Cell Arteritis: A US National Cohort Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(8):1830-7.
―	Hayreh SS. Giant cell arteritis: Its ophthalmic manifestations. Indian J Ophthalmol. 2021;69(2):227-35.
―	Hellmann DB, Uhlfelder ML, Stone JH, et al. Domains of health-related quality of life important to patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 2003;49(6):819-25.
―	Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):19-30.
―	Héron E, Sedira N, Dahia O, et al. Ocular Complications of Giant Cell Arteritis: An Acute Therapeutic Emergency. J Clin Med. 2022;11(7):1997.
―	Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1122-8.

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	著者・タイトル・掲載誌
―	厚生労働省合同研究班. 血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）. 2018;p28-39.
―	Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med. 2013;173(9):743-52.
―	Kermani TA, Warrington KJ. Prognosis and monitoring of giant cell arteritis and associated complications. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):379-88.
―	Konda N, Sakai R, Saeki K,et al. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. Mod Rheumatol. 2023;34(1):167-74.
―	Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):837-45.
―	Li KJ, Semenov D, Turk M, et al. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):82.
―	Liddle J, Bartlam R, Mallen CD, et al. What is the impact of giant cell arteritis on patients' lives? A UK qualitative study. BMJ Open. 2017;7(8):e017073.
―	Mainbourg S, Addario A, Samson M, et al. Prevalence of Giant Cell Arteritis Relapse in Patients Treated With Glucocorticoids: A Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(6):838-49.

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	著者・タイトル・掲載誌
―	Man-Ger Sun M, Pope JE. Unmet need in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2022;36(4):101822.
―	Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, et al. Ustekinumab for the Treatment of Giant Cell Arteritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(6):893-7.
―	McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):183.
―	Mitry D, Chalmers J, Anderson K, et al. Temporal trends in retinal detachment incidence in Scotland between 1987 and 2006. Br J Ophthalmol. 2011;95(3):365-9.
―	Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, et al. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. J Rheumatol. 2017;44(1):84-90.
―	Murdan S, Wei L, van Riet-Nales DA, et al. Association between culture and the preference for, and perceptions of, 11 routes of medicine administration: A survey in 21 countries and regions. Explor Res Clin Soc Pharm. 2023;12:100378.
―	Paskins Z, Whittle R, Sultan AA, et al. Risk of fracture among patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a population-based study. BMC Med. 2018;16(1):4.
―	Perrineau S, Ghesquière T, Charles P, et al. A French cohort of patients with giant cell arteritis: glucocorticoid treatment and its associated side effects. Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 129(2):155-60.

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	著者・タイトル・掲載誌
—	Proven A, Gabriel SE, Orces C, et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis Rheum. 2003;49(5):703-8.
—	Rathore U, Thakare DR, Patro P, et al. A systematic review of clinical and preclinical evidences for Janus kinase inhibitors in large vessel vasculitis. Clin Rheumatol. 2022;41(1):33-44.
—	Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. Heart. 2005;91(3):324-8.
—	Samec MJ, Rakholiya J, Langenfeld H, et al. Relapse Risk and Safety of Long-Term Tocilizumab Use Among Patients With Giant Cell Arteritis: A Single-Enterprise Cohort Study. J Rheumatol. 2023:50(10):1310-7.
—	Schäfer VS, Kermani TA, Crowson CS, et al. Incidence of herpes zoster in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford). 2010;49(11):2104-8.
—	Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, et al. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. Autoimmun Rev. 2023;22(6):103328.
—	Schmidt J, Smail A, Roche B, et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1477-82.
—	Sevillano C, Viso E, Moreira-Martínez S, et al. Incidence and epidemiological characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Northwestern Spain. Eye (Lond). 2022;36(1):239-42.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
—	Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(5):1040-8.
—	Singh JA, Cleveland JD. Serious infections in people with polymyalgia rheumatica (PMR) or giant cell arteritis (GCA): a time-trend national US study. Clin Rheumatol. 2020;39(11):3427-38.
—	Stamatis P, Turesson C, Willim M, et al. Malignancies in Giant Cell Arteritis: A Population-based Cohort Study. J Rheumatol. 2020;47(3):400-6.
—	Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med. 2017;377(4):317-28.
—	Stone JH, McDowell PJ, Jayne DRW, et al. The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. Semin Arthritis Rheum. 2022;55:152010.
—	Taylor PC, Betteridge N, Brown TM, et al. Treatment Mode Preferences in Rheumatoid Arthritis: Moving Toward Shared Decision-Making. Patient Prefer Adherence. 2020;14:119-31.
—	Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, et al. Hospitalized infections in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. J Rheumatol. 2014;41(12):2447-51.
—	Unizony S, Lu N, Tomasson G, et al. Temporal Trends of Venous Thromboembolism Risk Before and After Diagnosis of Giant Cell Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):176-84.

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	著者・タイトル・掲載誌
－	Unizony SH, Bao M, Han J, et al. Treatment failure in giant cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2021;80(11):1467-74.
－	van Leeuwen R, Haarman AEG, van de Put MAJ, et al. Association of Rhegmatogenous Retinal Detachment Incidence With Myopia Prevalence in the Netherlands. JAMA Ophthalmol. 2021;139(1):85-92.
－	Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, et al. Secukinumab in giant cell arteritis: the randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 2 TitAIN trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(Suppl 1):121-2.
－	Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Rheumatol. 2023;5(6):e341-e50.
－	Weyand CM, Goronzy JJ. Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med. 2014;371(1):50-7.
－	Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, et al. Incidence of outcomes potentially associated with corticosteroid therapy in patients with giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;46(5):650-6.
－	World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
－	Zhang Y, Wang D, Yin Y, et al. Tuberculosis Infection in Chinese Patients with Giant Cell Arteritis. Sci Rep. 2019;9(1):14364.