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 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	オルミエント錠 4mg オルミエント錠 2mg オルミエント錠 1mg オルミエント内用懸濁液 2mg/mL	オレンシア点滴静注用 250mg
一般名	ウパダシチニブ水和物	バリシチニブ	アバタセプト（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	日本イーライリリー株式会社	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○乾癬性関節炎 ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ○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）	○ 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） アトピー性皮膚炎 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ○SARS-CoV による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る） ○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）	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） ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
添付文書改訂日	-	2026 年 3 月改訂（第 11 版）	2026 年 5 月改訂（第 4 版）

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg
一般名	アダリムマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 〇多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 〇中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 〇X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 〇関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 〇化膿性汗腺炎 〇壊疽性膿皮症 既存治療で効果不十分な下記疾患 〇尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬 〇強直性脊椎炎 〇腸管型ベーチェット病 〇非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 〇中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	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） 〇多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
添付文書改訂日	2025 年 9 月改訂（第 7 版）	2026 年 4 月改訂（第 4 版）

販売名	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
一般名	トシリズマブ（遺伝子組み換え）
会社名	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 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、 成人発症スチル病 ○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。 ○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群 ○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）
添付文書改訂日	2026 年 5 月改訂（第 7 版）

**2026年3月改訂（第11版）
*2024年8月改訂（第10版）
貯　　法:室温保存
**有効期間:3年（錠）
2年（内用懸濁液）

日本標準商品分類番号
87 3999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
バリシチニブ錠
バリシチニブ内用懸濁液

オルミエント®錠4mg
オルミエント®錠2mg
オルミエント®錠1mg
**オルミエント®内用懸濁液2mg/mL

Olumiant® tablets
** Olumiant® oral suspension

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠4mg	錠2mg	錠1mg	内用懸濁液
承認番号	22900AMX00582	22900AMX00583	30600AMX00135	30800AMX00100
販売開始	2017年9月		2024年6月	-

1. 警告

〈効能共通〉

** 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者注) に十分説明し、患者注) 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注) に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1-15.1.3参照]

注）小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死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、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、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、2.2、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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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]

2.3 好中球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、円形脱毛症〉

2.5 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、11.1.1、15.1.1参照]

2.6 重度の腎機能障害を有する患者［7.3、7.12、9.2.1、16.6.1参照]

2.7 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照]

2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

2.9 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m^{2}未満）の患者［7.8、9.2.2、16.6.1参照]

2.10 リンパ球数が200/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照]

**3. 組成・性状

3.1 組成

〈錠〉

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg	オルミエント錠1mg
有効成分	1錠中バリシチニブとして4mg	1錠中バリシチニブとして2mg	1錠中バリシチニブとして1mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン		

〈内用懸濁液〉

販売名	オルミエント内用懸濁液2mg/mL
有効成分	1mL中バリシチニブとして2mg
添加剤	キサンタンガム、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、D-ソルビトール液、ポリソルベート80、スクラロース、シリコーン樹脂、メチルセルロース、ソルビン酸、プロピレングリコール、香料

3.2 製剤の性状

〈錠〉

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg	オルミエント錠1mg
性状・剤形	くぼみのある赤白色の円形のフィルムコーティング錠	くぼみのある淡赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠	くぼみのある微赤白色の円形のフィルムコーティング錠
外形			
寸法・重量	直径:約8.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g	長径:約9.0mm 短径:約7.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g	直径:約6.75mm 厚さ:2.5mm 重量:約0.1g
識別コード	Lilly 4 (刻印)	Lilly 2 (刻印)	Lilly 1 (刻印)

〈内用懸濁液〉

販売名	オルミエント内用懸濁液2mg/mL
性状	白色の懸濁液

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）

アトピー性皮膚炎注)

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

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。

〈アトピー性皮膚炎〉

5.2 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.6-17.1.9参照]

5.3 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。

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5.5 酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。[17.1.10参照]

〈円形脱毛症〉

5.6 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。[17.1.11、17.1.12参照]

5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

5.9 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎に対する有効性及び安全性は確立していないため、投与しないこと。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、円形脱毛症〉

通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を1日1回経口投与する。

・30kg以上:通常、4mgとし、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

・30kg未満:通常、2mgとし、患者の状態に応じて1mgに減量すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、総投与期間は14日間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2による肺炎、円形脱毛症〉

7.1 プロベネシドとの併用時には本剤を2mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。[10.2、16.7.1参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、円形脱毛症〉

7.2 本剤4mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、本剤2mg 1日1回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.11、17.1.12参照]

7.3 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.4、9.2.6、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7.4 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、本剤と抗リウマチ生物製剤や他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤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。

〈アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

7.5 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、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤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。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週までには得られる。8週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.7 SARS-CoV-2による肺炎に対するレムデシビル以外の薬剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.8 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。重度の腎機能障害（15≦eGFR＜30mL/分/1.73m²）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、下表を参考に投与することができる。[2.9、9.2.2-9.2.4、9.2.6、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	15≦eGFR<30	2mgを48時間ごとに1回投与(投与回数は最大7回)
	eGFR<15	投与しない

〈円形脱毛症〉

7.9 本剤による治療反応は、通常投与開始から36週までには得られる。36週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7.10 体重30kg以上の場合に本剤4mg 1日1回、体重30kg未満の場合に本剤2mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、体重30kg以上の場合は本剤2mg 1日1回、体重30kg未満の場合は本剤1mg 1日1回投与への減量を検討すること。

7.11 プロベネシドとの併用時には体重30kg以上の場合は本剤を2mg 1日1回に、体重30kg未満の場合は本剤を1mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。[10.2、16.7.1参照]

7.12 中等度の腎機能障害のある患者には、体重30kg以上の場合は2mgを、体重30kg未満の場合は1mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.5、9.2.6、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	体重30kg以上:4mgを1日1回投与 体重30kg未満:2mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	体重30kg以上:2mgを1日1回投与 体重30kg未満:1mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

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、患者注）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、2.5、9.1.1、9.1.3参照]

****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。患者注）に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2参照]

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、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。[2.3、2.7、2.8、2.10、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

****8.4** ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、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、患者注）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 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。[9.1.7参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 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。

8.8 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、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5～10倍以上に上昇した症例も報告されている。[9.3、11.1.4参照]

8.9 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。[15.1.2、15.1.3参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

8.12 本剤投与時には、やむを得ない場合を除き、抗凝固薬の投与等による血栓塞栓予防を行うこと。[11.1.6参照]

〈円形脱毛症〉

8.13 本剤が疾病を完治させる薬剤でない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。

注）小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者

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（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎又は円形脱毛症の場合は重篤な感染症、SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、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、2.2、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、2.5、8.1、11.1.1参照]
9.1.4 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]
9.1.5 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。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]
9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者
[11.1.6参照]
9.1.7 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。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。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]
9.1.8 C型肝炎患者
臨床試験では除外されている。
9.1.9 好中球減少（好中球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者
好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.3、8.3、11.1.3、17.1.10参照]
9.1.10 リンパ球減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎又は円形脱毛症の場合はリンパ球数500/mm^{3}未満、SARS-CoV-2による肺炎の場合はリンパ球数200/mm^{3}未満を除く）のある患者
リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.10参照]
9.1.11 ヘモグロビン値減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎又は円形脱毛症の場合はヘモグロビン値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。[2.8、8.3、11.1.3参照]
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するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。
〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、円形脱毛症〉
9.2.1 重度の腎機能障害患者
投与しないこと。[2.6、7.3、7.12、16.6.1参照]
〈SARS-CoV-2による肺炎〉
9.2.2 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m^{2}未満）の患者
投与しないこと。[2.9、7.8、16.6.1参照]
9.2.3 重度の腎機能障害患者（透析患者又は末期腎不全の患者を除く）
重度の腎機能障害（15≦eGFR＜30mL/分/1.73m^2）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、2mgを48時間ごとに投与することができる。本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.8、16.6.1参照]
〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2による肺炎、円形脱毛症〉
9.2.4 中等度の腎機能障害患者
2mg 1日1回投与に減量し、慎重に投与すること。[7.3、7.8、16.6.1参照]
〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
9.2.5 中等度の腎機能障害患者
体重30kg以上の場合は2mg 1日1回に、体重30kg未満の場合は1mg 1日1回に減量し、慎重に投与すること。[7.12、16.6.1参照]
〈効能共通〉
9.2.6 軽度の腎機能障害患者
[7.3、7.8、7.12、16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験で除外されている。[8.8、11.1.4参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ2.3倍及び6.3倍であった。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は4.1倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は1.8倍であった[1)]。[2.4、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。
9.7 小児等
〈関節リウマチ、SARS-CoV-2による肺炎、円形脱毛症〉
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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.3 錠剤は、適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。
9.8 高齢者
用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。[16.5参照]

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
プロベネシド [7.1、7.11、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(成人)、SARS-CoV-2による肺炎及び円形脱毛症患者では2mg 1日1回投与、アトピー性皮膚炎(小児)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では体重に応じて規定された投与量を半量に減量するなど、用量に注意すること。	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
帯状疱疹（2.6%）、肺炎（0.6%）、ニューモシスティス肺炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）、結核（0.1%未満）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ことがある。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、2.5、8.4、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.1.3 好中球減少（0.9%）、**リンパ球減少**（1.1%）、**ヘモグロビン減少**（0.1%）

好中球数:本剤投与開始後、継続して500～1000/mm^3である場合は、1000/mm^3を超えるまでは本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎又は円形脱毛症患者では500/mm^3未満、SARS-CoV-2による肺炎患者では200/mm^3未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値:関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎又は円形脱毛症患者において、本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中断すること。

[2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸

AST（0.7%）、ALT（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。[8.8、9.3参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%未満）

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ティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症（0.2%[注1)]、1.0%[注2)]）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[8.12、9.1.6参照]

注1）関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び円形脱毛症患者を対象とした臨床試験における発現割合

注2）SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした臨床試験における発現割合

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	0．1 ～ 1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心、腹痛		
感染症及び寄生虫症		上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)、帯状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状湿疹、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む)、尿路感染		
精神神経系		頭痛		
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡		発疹、顔面腫脹、蕁麻疹
副作用分類	10%以上	1～10%未満	0．1 ～ 1%未満	頻度不明
臨床検査	LDLコレステロール上昇	ALT上昇、AST上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK上昇		
その他			体重増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈効能共通・錠〉

14.1.1 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。

〈効能共通・内用懸濁液〉

14.1.2 本剤を希釈しないこと。本剤は瓶包装品のまま交付すること。また、患者（小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対し、本剤に添付されている使用説明書を渡し、服用方法を指導すること。

14.1.3 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通・内用懸濁液〉

14.2.1 内服用にのみ使用させること。

〈SARS-CoV-2による肺炎・製剤共通〉

14.2.2 錠剤の経口投与が困難な場合、錠剤を懸濁させた上で経口、胃瘻、経鼻又は経口胃管での投与を考慮できる。内用懸濁液の経口投与が困難な場合も、同様の経路での投与を考慮できる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験及び長期試験の併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で3.55（2.07，5.68）、4mg投与群で5.77（3.77，8.45）であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の被験者数で調整した100人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率（発現率:95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で1.21（1.48:0.6，2.9）、4mg群で3.1（3.0:1.8，4.8）であった。円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で0.5（0.1，1.7）、4mg群で0.7（0.2，1.6）であった。[1.1、1.2.1、2.5参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験の24週時以降の長期試験を含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤2mg投与群で0.41（95%信頼区間:0.05，1.47、発現割合:0.4%、2/479例）、4mg投与群で0.87（95%信頼区間:0.24，2.22、発現割合:0.8%、4/479例）であった。

関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析において、本剤投与群での年齢・性別で調整して算出した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR（標準化罹患比）は0.96（95%信頼区間:0.67，1.35）であった。既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR 1.05（95%信頼区間:1.01，1.09）[2)]と比較し、大きな違いは認められなかった。

また投与期間別の発現状況は表の通りであった。[1.1、8.9参照]

表1）投与期間別の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析）

投与期間 (評価対象例数・曝露期間)	%(例数)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)
全体(3492例・5233.3人・年)	1.1% (38)	0.73 (0.51, 1.00)
0～24週(3492例・1530.7人・年)	0.2% (7)	0.46 (0.18, 0.94)
24～48週(3114例・1289.2人・年)	0.3% (10)	0.78 (0.37, 1.43)
48～72週(2583例・1051.9人・年)	0.5% (12)	1.14 (0.59, 1.99)
72～96週(1940例・716.0人・年)	0.3% (5)	0.70 (0.23, 1.63)
96週～ (1167例・645.4人・年)	0.3% (4)	0.62 (0.17, 1.59)

アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現は認められなかった。また、各試験の被験者数で調整した100人・年あたりの非黒色腫皮膚癌の調整済み発現率は、本剤2mg投与群で0.14（発現率:0.18、95%信頼区間:0.0，1.0、調整済み発現割合:0.1%、1/584例）、4mg投与群で0（0/497例）であった。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期試験を含む臨床試験8試験の併合解析において、本剤群での100人・年あたり悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.21（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.2%、6/2562例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.24（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.3%、7/2562例）であった。

円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤4mg投与群で0.3（95%信頼区間:0.0，1.0、発現割合:0.4%、2/540例）であり、本剤2mg投与群で発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤2mg投与群で0.2（95%信頼区間:0.0，1.3、発現割合:0.3%、1/365例）であり、本剤4mg投与群で発現は認められなかった。

円形脱毛症患者を対象とした臨床試験2試験の併合解析において、本剤投与群での100人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.2（95%信頼区間:0.0，0.5、発現割合:0.2%、3/1244例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.1（95%信頼区間:0.0，0.4、発現割合:0.2%、2/1244例）であった。[1.1、8.9参照]

15.1.3 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、8.9参照]

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（毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4及び8mg[注]を空腹時単回投与したときのバリシチニブの血漿中濃度は投与後約1時間でピークに達した。消失半減期は約6～7時間であった[3]。

表1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注]を単回投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$[b] (h)
4mg	16例	50.7 (25)	0.88 (0.50-2.00)	297 (17)	6.39 (5.19-7.94)
8mg	16例	107 (29)	0.88 (0.50-2.00)	626 (19)	6.52 (5.05-7.59)

幾何平均値（変動係数%）
a）中央値（範囲）
b）幾何平均値（範囲）

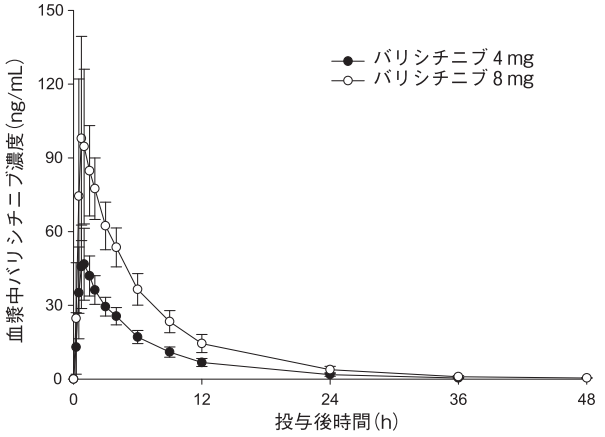


図1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

16.1.2 反復投与

〈関節リウマチ〉

第II相試験及び第III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。日本人関節リウマチ患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が58.1ng/mL（21%）、$C_{min,ss}$が3.55ng/mL（73%）、$AUC_{\tau,ss}$が414ng・h/mL（30%）、消失半減期が10.9時間（15%）と推定された[4]。

〈アトピー性皮膚炎〉

(1) 成人

第II相試験及び第III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が47.2ng/mL（16%）、$C_{min,ss}$が3.54ng/mL（79%）、$AUC_{\tau,ss}$が368ng・h/mL（31%）、消失半減期が11.4時間（21%）と推定された[5]。

(2) 小児

第III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。日本人アトピー性皮膚炎小児患者に体重30kg以上の場合はバリシチニブ4mgを、体重30kg未満の場合は2mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$がそれぞれ52.6ng/mL（32%）及び51.1ng/mL（20%）、$AUC_{\tau,ss}$がそれぞれ333ng・h/mL（51%）及び228ng・h/mL（30%）、消失半減期がそれぞれ13.4時間（48%）及び10.5時間（50%）と推定された[6]。

〈円形脱毛症〉

第II/III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。日本人円形脱毛症患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が52.2ng/mL（16%）、$C_{min,ss}$が2.63ng/mL（77%）、$AUC_{\tau,ss}$が356ng・h/mL（30%）、消失半減期が12.9時間（24%）と推定された[7]。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

第III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者に体重30kg以上の場合はバリシチニブ4mgを、体重30kg未満の場合は2mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$がそれぞれ54.3ng/mL（21%）及び58.9ng/mL（33%）、$AUC_{\tau,ss}$がそれぞれ295ng・h/mL（15%）及び302ng・h/mL（81%）、消失半減期がそれぞれ6.31時間（34%）及び8.97時間（51%）と推定された[8]。

****16.1.3 生物学的同等性**

外国人健康被験者に、クロスオーバー法によりバリシチニブ内用懸濁液4mg又は錠剤4mgを空腹時単回経口投与した。錠剤4mgに対する内用懸濁液4mg投与時のC_{max}及びAUC_{0-t}の最小二乗幾何平均値の比の95%信頼区間は生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、内用懸濁液は錠剤と生物学的に同等であることが確認された[9]。

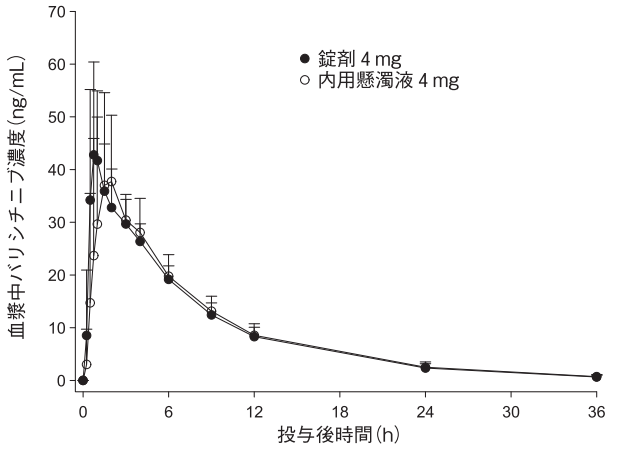


図2）健康被験者にバリシチニブ内用懸濁液4mg又は錠剤4mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均+標準偏差）

表2）健康被験者にバリシチニブ内用懸濁液4mg又は錠剤4mgを空腹時単回経口投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ表

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・h/mL)
錠剤4mg	24例	47.8 (25)	316 (18)
内用懸濁液4mg	24例	49.8 (21)	314 (19)

幾何平均値（変動係数%）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4mgを単回経口投与及び4μgを単回静脈内投与[注]したとき、バリシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった[10]。

**16.2.2 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ錠4mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}はそれぞれ14%及び11%低下した[3]。

外国人健康被験者15例にバリシチニブ錠8mg[注]を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}はそれぞれ11%及び18%低下した[11]。

外国人健康被験者18例にバリシチニブ内用懸濁液4mgを空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0\text{-}\infty}$は同程度であったが、C_{max}は32.5%低下した[9]。

16.3 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4μgを単回静脈内投与[注]したときの分布容積は76Lであった[10]。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約50%であった（*in vitro*）[12]。

16.4 代謝

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝にCYP3A4が関与することが示された[13]。外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注]（100μCi）を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約5%に相当する3種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約1%に相当する1種類の酸化代謝物が検出された[14]。

16.5 排泄

外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注]（100μCi）を単回投与したとき、バリシチニブは75%（未変化体69%）が尿中に、20%（未変化体15%）が糞中に排泄された[14]。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤40mgを単回投与したところ、投与量の90%以上は24時間以内に排泄されることが示唆された。[9.8参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

正常な腎機能を有する被験者（10例）、軽度（10例）及び中等度（10例）の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ10mg[注]を、重度の腎機能障害を有する被験者（8例）にバリシチニブ5mg[注]を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い$AUC_{0\text{-}\infty}$は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した$AUC_{0\text{-}\infty}$は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ41%、122%、305%増加し、C_{max}はそれぞれ16%、46%、40%増加した[15]（外国人データ）。[2.6、2.9、7.3、7.8、7.12、9.2.1-9.2.6参照]

16.6.2 肝機能障害患者

正常な肝機能を有する被験者8例及びChild-Pugh分類Bの中等度肝機能障害を有する被験者8例にバリシチニブ4mgを単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブの$AUC_{0\text{-}\infty}$は2%低下し、C_{max}は8%増加した[16]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3Aの基質であった[13]。また、*in vitro* 試験の結果、バリシチニブはOAT3、P-gp、BCRP及びMATE2-Kトランスポーターの基質であった[17)-20)]。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブの$AUC_{0\text{-}\infty}$は約2倍に増加した[21]（外国人データ）。[7.1、7.11、10.2参照]

表2）併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響[21)-26)]

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	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	
			$AUC_{0\text{-}\infty}$	C_{max}
ケトコナゾール (CYP3A阻害)	400mg 1日1回	10mg 単回	1.21 (1.17, 1.24)	1.08 (1.01, 1.17)
フルコナゾール (CYP3A/CYP2C19/ CYP2C9阻害)	200mg 1日1回	10mg 単回	1.23 (1.18, 1.29)	1.05 (0.950, 1.15)
リファンピシン (CYP3A誘導)	600mg 1日1回	10mg 単回	0.655 (0.622, 0.690)	1.05 (0.947, 1.16)
シクロスポリン (P-gp/BCRP阻害)	600mg 単回	4mg 単回	1.29 (1.23, 1.36)	0.990 (0.913, 1.07)
プロベネシド (OAT3阻害)	1000mg 1日2回	4mg 単回	2.03 (1.91, 2.16)	1.03 (0.940, 1.13)
オメプラゾール (胃内pH上昇)	40mg 1日1回	10mg 単回	1.07 (1.05, 1.10)	0.774 (0.722, 0.831)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	0.981[a),b)] (0.933, 1.032)	1.008[a),b)] (0.917, 1.108)

a）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$

b）幾何平均値の比

16.7.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6においてIC_{50}が算出可能な程度の代謝阻害は認められず（IC_{50}＞20μmol/L）、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった[27),28)]。*In vitro* 試験の結果、バリシチニブはP-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1に対してそれぞれ50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1（IC_{50}＞100μmol/L）、OAT2（IC_{50}=99.1μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9μmol/L）、OCT2（IC_{50}=11.6μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7μmol/L）を阻害した[18),20),29)-32)]。

表3）バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[26),33)-35)]

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	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	
			$AUC_{0\text{-}\infty}$	C_{max}
シンバスタチン (CYP3A基質)	40mg 単回	10mg 1日1回	0.853 (0.759, 0.958)	0.706 (0.627, 0.796)
エチニルエストラジオール (CYP3A基質)	30μg 単回	10mg 1日1回	1.00 (0.959, 1.04)	0.939 (0.894, 0.986)
レボノルゲストレル (CYP3A基質)	150μg 単回	10mg 1日1回	0.869 (0.770, 0.980)	0.995 (0.907, 1.09)
ジゴキシン (P-gp基質)	0.25mg 1日1回	10mg 1日1回	0.900[a)] (0.866, 0.935)	0.882[a)] (0.819, 0.950)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	1.03[a),b)] (0.941, 1.13)	0.95[a),b)] (0.86, 1.05)

a）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$

b）幾何平均値の比

注）本剤の承認された用法・用量は、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2による肺炎及び円形脱毛症には通常4mg、アトピー性皮膚炎（小児）及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎には通常、体重30kg以上の患者には4mg、30kg未満の患者には2mgである。

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 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEAM（JADV）試験］

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者1305例（日本人249例を含む）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。MTX併用下、本剤4mgを1日1回経口投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤投与群における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[36),37)]。

表1）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注1)]	69.6 (339/487)	61.2 (202/330)	40.2 (196/488)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注2)] p値[注3),注4)]	29.4 (23.5, 35.4) p=0.001	21.0 (14.2, 27.9)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	8.4 (1.7, 15.1)[注5)]	—	—
	ACR50改善率[注1)]	45.0 (219/487)	34.8 (115/330)	16.8 (82/488)
	ACR70改善率[注1)]	18.9 (92/487)	12.7 (42/330)	4.7 (23/488)
日本人部分集団	ACR20改善率[注1)]	66.7 (62/93)	60.3 (38/63)	34.4 (32/93)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	32.3 (18.7, 45.9)	25.9 (10.4, 41.4)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	6.3 (-9.1, 21.8)	—	—
	ACR50改善率[注1)]	47.3 (44/93)	30.2 (19/63)	15.1 (14/93)
	ACR70改善率[注1)]	16.1 (15/93)	23.8 (15/63)	1.1 (1/93)

%（例数）
注1）ノンレスポンダー補完法
注2）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注3）地域、ベースラインの骨びらんスコア（1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注4）Graphical approachにより多重性を調整
注5）4mg本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、プラセボ投与群に比べ、本剤投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[36),37)]。

表2）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	42.46±50.11 (473)	44.35±51.02 (312)	44.64±50.05 (452)
	投与24週時[注6)]	42.88±50.21 (470)	44.64±51.12 (312)	45.48±50.07 (452)
	ベースラインからの変化量[注6)]	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注7)] p値[注7),注8)]	-0.49 (-0.73, -0.25) p=0.001	-0.56 (-0.83, -0.29)	—
日本人部分集団	ベースライン	44.66±51.60 (91)	31.17±31.84 (61)	42.98±54.02 (90)
	投与24週時[注6)]	45.01±51.45 (91)	31.28±31.89 (61)	44.29±53.67 (90)
	ベースラインからの変化量[注6)]	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注7)]	-0.95 (-1.52, -0.38)	-1.27 (-1.91, -0.63)	—

平均値±標準偏差（例数）
注6）線形外挿法
注7）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注8）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は本剤4mgにおいて、上咽頭炎9例（1.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（1.6%）であった。

表3）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	有害事象	71.3% (347/487)	67.9% (224/330)	60.5% (295/488)
	重篤な有害事象	4.7% (23/487)	1.8% (6/330)	4.5% (22/488)
	投与中止に至った有害事象	5.1% (25/487)	2.1% (7/330)	3.5% (17/488)

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEGIN（JADZ）試験］

抗リウマチ薬の使用経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者584例（日本人104例を含む）を対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施した。本剤単独投与群には本剤4mgを1日1回、本剤+MTX併用投与群には本剤4mgを1日1回及びMTXを1週間に1回、MTX単独投与群にはMTXを1週間に1回経口投与した。本剤単独投与群における24週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX単独投与群に比べて高く、非劣性が検証された[38),39)]。

表4）投与24週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ACR20改善率[注9)]	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間)[注10)] p値[注11),注12)]	14.8 (5.5, 24.1)[注13)]	16.2 (7.7, 24.8) p=0.001	—
	ACR50改善率[注9)]	59.7 (95/159)	63.3 (136/215)	43.3 (91/210)
	ACR70改善率[注9)]	42.1 (67/159)	39.5 (85/215)	21.4 (45/210)
日本人部分集団	ACR20改善率[注9)]	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間)[注10)]	3.0 (-19.2, 25.1)	2.4 (-18.3, 23.0)	—
	ACR50改善率[注9)]	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
	ACR70改善率[注9)]	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

%（例数）
注9）ノンレスポンダー補完法
注10）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注11）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注12）Graphical approachにより多重性を調整
注13）4mg単独群とMTX単独群の比較の非劣性マージン-12%

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単独投与群に比べ、本剤+MTX併用投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[38),39)]。

表5）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ベースライン	13.32±27.03 (154)	11.40±20.16 (199)	11.82±22.19 (192)
	投与24週時[注14)]	13.26±26.44 (152)	11.77±20.30 (198)	12.45±22.38 (191)
	ベースラインからの変化量[注14)]	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
	MTX群との差 (95%信頼区間)[注15)] p値[注15),注16)]	-0.22 (-0.52, 0.08) p=0.158	-0.32 (-0.60, -0.04) p=0.026	—
日本人部分集団	ベースライン	6.54±9.82 (27)	12.20±21.18 (37)	15.01±28.57 (34)
	投与24週時[注14)]	7.44±9.73 (27)	12.45±21.30 (37)	15.87±28.43 (34)
	ベースラインからの変化量[注14)]	0.91±1.78 (27)	0.24±0.96 (37)	0.85±1.38 (34)
	MTX群との差 (95%信頼区間)[注15)]	0.02 (-0.70, 0.74)	-0.62 (-1.27, 0.03)	—

平均値±標準偏差（例数）
注14）線形外挿法
注15）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注16）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤4mg単独群では上咽頭炎6例（3.8%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（2.5%）、本剤4mg/MTX併用群では悪心11例（5.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加10例（4.7%）であった。

表6）投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	有害事象	71.1% (113/159)	77.7% (167/215)	71.9% (151/210)
	重篤な有害事象	7.5% (12/159)	7.9% (17/215)	9.5% (20/210)
	投与中止に至った有害事象	6.9% (11/159)	10.7% (23/215)	5.2% (11/210)

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BUILD（JADX）試験］

MTXを含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者684例（日本人21例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群において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[40),41)]。

表7）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注17)]	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注18)] p値[注19),注20)]	26.5 (17.6, 35.3) p=0.001	22.2 (13.2, 31.2) p=0.001	—
	ACR50改善率[注17)]	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR70改善率[注17)]	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
日本人部分集団	ACR20改善率[注17)]	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注18)]	33.3 (-12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
	ACR50改善率[注17)]	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
	ACR70改善率[注17)]	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

%（例数）

注17）ノンレスポンダー補完法

注18）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）

注19）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注20）Gatekeeping法により多重性を調整

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）を評価した結果は以下の通りであった[40),41)]。［7.2参照］

表8）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	25.78±40.26 (212)	23.71±40.01 (202)	18.54±31.47 (197)
	投与24週時[注21)]	26.62±40.58 (208)	24.34±40.41 (198)	19.40±32.19 (190)
	ベースラインからの変化量[注21)]	0.43±1.19 (208)	0.27±0.97 (198)	0.80±2.86 (190)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注22)]	-0.38 (-0.74, -0.01)	-0.55 (-0.92, -0.19)	—
日本人部分集団	ベースライン	21.60±27.42 (5)	19.93±21.22 (7)	29.63±39.44 (8)
	投与24週時[注21)]	21.60±27.43 (5)	20.71±22.09 (7)	29.74±39.38 (8)
	ベースラインからの変化量[注21)]	0.00±0.35 (5)	0.79±1.65 (7)	0.11±0.66 (8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注22)]	0.06 (-1.69, 1.80)	0.75 (-0.53, 2.03)	—

平均値±標準偏差（例数）

注21）線形外挿法

注22）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上気道感染6例（2.6%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（1.7%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加10例（4.4%）、上気道感染8例（3.5%）であった。

表9）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	67.2% (154/229)	71.4% (162/227)	70.6% (161/228)
	重篤な有害事象	2.6% (6/229)	5.3% (12/227)	4.8% (11/228)
	投与中止に至った有害事象	5.2% (12/229)	6.2% (14/227)	3.9% (9/228)

17.1.4 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEACON（JADW）試験］

腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者527例（日本人20例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。本剤4mg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[42),43)]。［7.2参照］

表10）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注23)]	48.9 (85/174)	55.4 (98/177)	27.3 (48/176)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注24)] p値[注25),注26)]	21.6 (11.7, 31.5)	28.1 (18.2, 37.9) p=0.001	—
	ACR50改善率[注23)]	20.1 (35/174)	28.2 (50/177)	8.0 (14/176)
	ACR70改善率[注23)]	12.6 (22/174)	11.3 (20/177)	2.3 (4/176)
日本人部分集団	ACR20改善率[注23)]	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注24)]	0.0 (-56.6, 56.6)	25.0 (-25.0, 75.0)	—
	ACR50改善率[注23)]	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
	ACR70改善率[注23)]	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

%（例数）

注23）ノンレスポンダー補完法

注24）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）

注25）地域、生物製剤の使用歴（<3、≧3）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注26）Gatekeeping法により多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（2.9%）、上気道感染、悪心各4例（2.3%）、本剤4mg群では帯状疱疹7例（4.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道感染、上咽頭炎各4例（2.3%）であった。

表11）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	70.7% (123/174)	77.4% (137/177)	63.6% (112/176)
	重篤な有害事象	4.0% (7/174)	10.2% (18/177)	7.4% (13/176)
	投与中止に至った有害事象	5.2% (9/174)	8.5% (15/177)	4.5% (8/176)

17.1.5 国際共同第III相継続投与試験［RA-BEYOND（JADY）試験］

継続投与試験として、本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤4mgの1日1回投与を15ヵ月以上継続され、低疾患活動性（Clinical disease activity index（CDAI）≦10）又は寛解（CDAI≦2.8）を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤4mg継続投与又は本剤2mgへの減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった[44)]。［7.2参照］

主な副作用は、帯状疱疹68例（2.6%）、上咽頭炎49例（1.8%）であった[注27)]。

表12）再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解達成率[注27)]

再割付時の疾患活動性による患者集団(先行試験)		低疾患活動性 (RA-BEAM (JADV)試験、RA-BUILD (JADX)試験、RA-BEACON (JADW)試験)		寛解 (RA-BEGIN(JADZ)試験)	
		本剤2mg群	本剤4mg群	本剤2mg群	本剤4mg群
全体集団	低疾患活動性 (CDAI≦10)	76.2 (144/189)	85.3 (163/191)	91.3 (21/23)	95.2 (20/21)
	寛解 (CDAI≦2.8)	37.6 (71/189)	44.5 (85/191)	69.6 (16/23)	66.7 (14/21)

%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注27）2016年1月1日データカットオフ

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉

17.1.6 国際共同第III相試験［BREEZE-AD7（JAIY）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分であった中等症から重症[注28)]のアトピー性皮膚炎患者329例（日本人63例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した[注29)]。本剤4mg投与群における16週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment: IGA[注30)]）スコアが0又は1、かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善（IGA（0,1））を達成した被験者の割合及び16週時にEczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）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[45)]。［5.2、7.2参照］

注28）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注29）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。
注30）vIGA-AD™ scale（International Eczema Council 2017）
表13）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注31)]	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注32)] 調整p値[注33)]	9.2 (-1.4, 19.5) p=0.083	16.0 (4.9, 26.6) p=0.005	—
	EASI-75達成割合[注31)]	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注34)] 調整p値[注33)]	20.2 (7.7, 31.8) —	24.8 (12.2, 36.3) p=0.005	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注31),注35)]	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注36)]	18.0 (5.4, 29.9)	23.8 (11.0, 35.6)	—

注31）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注32）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注33）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
注34）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注35）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析
注36）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（4.6%）、上気道感染3例（2.8%）、本剤4mg群では上咽頭炎4例（3.6%）、口腔ヘルペス3例（2.7%）であった。
表14）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	56.0% (61/109)	57.7% (64/111)	38.0% (41/108)
	重篤な有害事象	1.8% (2/109)	3.6% (4/111)	3.7% (4/108)
	投与中止に至った有害事象	0.0% (0/109)	4.5% (5/111)	0.9% (1/108)

17.1.7 国際共同第III相試験［BREEZE-AD1（JAHL）試験］
日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注37)]のアトピー性皮膚炎患者624例（日本人111例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1mg）を1日1回経口投与した[注38)]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）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[46)]。［5.2、7.2参照］
注37）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注38）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。
表15）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注39)]	11.4 (14/123)	16.8 (21/125)	4.8 (12/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注40)] 調整p値[注41)]	6.6 (0.9, 13.7) p=0.026	12.0 (5.5, 19.8) p<0.001	—
	EASI-75達成割合[注39)]	18.7 (23/123)	24.8 (31/125)	8.8 (22/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注42)] 調整p値[注41)]	9.9 (2.6, 18.2) p=0.026	16.0 (8.0, 24.7) p<0.001	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注39),注43)]	12.0 (12/100)	21.5 (23/107)	7.2 (16/222)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) [注44)]	4.8 (-1.7, 13.1)	14.3 (6.4, 23.4)	—

注39）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注40）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注41）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
注42）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注43）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析
注44）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では頭痛4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では単純ヘルペス、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛各3例（2.4%）であった。
表16）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	58.4% (73/125)	54.2% (135/249)
	重篤な有害事象	0.0% (0/123)	1.6% (2/125)	2.4% (6/249)
	投与中止に至った有害事象	0.8% (1/123)	0.8% (1/125)	1.6% (4/249)

17.1.8 国際共同第III相試験［BREEZE-AD2（JAHM）試験］
日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注45)]のアトピー性皮膚炎患者615例（日本人112例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1mg）を1日1回経口投与した[注46)]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）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[46)]。［5.2、7.2参照］
注45）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注46）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。
表17）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注47)]	10.6 (13/123)	13.8 (17/123)	4.5 (11/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注48)] 調整p値[注49)]	6.1 (0.6, 13.0) p=0.041	9.3 (3.3, 16.8) p=0.002	—
	EASI-75達成割合[注47)]	17.9 (22/123)	21.1 (26/123)	6.1 (15/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注50)] 調整p値[注49)]	11.7 (4.9, 19.8) p=0.041	15.0 (7.7, 23.4) p=0.002	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注47),注51)]	15.1 (16/106)	18.7 (20/107)	4.7 (10/213)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注52)]	10.4 (3.7, 18.7)	14.0 (6.7, 22.7)	—

注47）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注48）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注49）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
注50）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注51）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析
注52）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では単純ヘルペス4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（3.3%）、頭痛3例（2.4%）であった。
表18）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	53.7% (66/123)	56.1% (137/244)
	重篤な有害事象	2.4% (3/123)	0.8% (1/123)	3.7% (9/244)
	投与中止に至った有害事象	2.4% (3/123)	1.6% (2/123)	0.8% (2/244)

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉
****17.1.9 国際共同第III相試験［BREEZE-AD-PEDS（JAIP）試験］**
日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分、及び外用カルシニューリン阻害剤に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注53)]の2歳以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者483例（日本人38例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、バリシチニブ高用量（10歳以上18歳未満は4mg、2歳以上10歳未満は2mg）[注54)]又はバリシチニブ中用量（10歳以上18歳未満は2mg、2歳以上10歳未満は1mg）[注54)]をステロイド外用薬併用下、1日1回経口投与した[注55)]。バリシチニブ高用量投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合（主要評価項目）及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合は、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[47)]。［5.2参照］
注53）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注54）本剤の承認された用法・用量は、アトピー性皮膚炎（小児）及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎では通常、1日1回、2歳以上かつ体重30kg以上の患者には4mg、30kg未満の患者には2mgである。
注55）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等

の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表19）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		バリシチニブ中用量群	バリシチニブ高用量群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注56]	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注57] 調整p値[注58]	9.4 (-0.9, 19.6) p=0.118	25.3 (13.9, 35.8) p<0.001	—
	EASI-75達成割合[注56]	40.0 (48/120)	52.5 (63/120)	32.0 (39/122)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注57]	8.0 (-4.0, 19.8)	20.5 (8.1, 32.1)	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注56),注59]	25.8 (16/62)	35.5 (22/62)	16.4 (9/55)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注57]	9.4 (-5.6, 23.7)	19.1 (3.1, 33.6)	—

注56）%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注57）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、年齢グループ及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注58）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値

注59）10歳以上18歳未満かつベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、バリシチニブ高用量投与群ではざ瘡5例（4.2%）、頭痛3例（2.5%）、バリシチニブ中用量投与群では頭痛5例（4.2%）、ざ瘡3例（2.5%）であった。

表20）投与16週時までの有害事象

		バリシチニブ中用量群	バリシチニブ高用量群	プラセボ群
全体集団	有害事象	52.5% (63/120)	50.8% (61/120)	50.0% (61/122)
	重篤な有害事象	0.8% (1/120)	0.8% (1/120)	4.1% (5/122)
	投与中止に至った有害事象	0.0% (0/120)	0.8% (1/120)	1.6% (2/122)

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

17.1.10 国際共同第III相試験［ACTT-2試験］

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者1033例（日本人1例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[48),49)]。レムデシビル併用下、プラセボ又は本剤4mgを1日1回最長14日間経口投与した。レムデシビルは投与初日に200mg、2～10日目は100mgを1日1回静脈内投与した。なお、退院した場合には治験薬及びレムデシビルの投与を中止することとした。

また、本試験では静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、本剤群94.3%、プラセボ群94.5%の患者においてヘパリン（低分子ヘパリンを含む）が併用投与されていた。

本試験の主な選択・除外基準は下表の通りであった。

表21）ACTT-2試験の主な選択・除外基準

選択基準	・SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 ・PCR法又は同等の臨床検査でSARS-CoV-2感染と診断されている ・以下のいずれか1つ以上を有する ・肺炎画像所見(胸部X線、CT検査等) ・SpO_2が94%以下 ・酸素吸入を要する ・人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺(ECMO)を要する
除外基準	・AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 ・eGFRが30mL/min未満、血液透析又は血液ろ過を受けている ・好中球数が1000/mm^3未満 ・リンパ球数が200/mm^3未満 ・妊婦又は授乳婦

主要評価項目は、無作為化後28日時点での回復（8段階の順序尺度[注60)]のOS-1～3に該当）までの期間とされた。回復までの期間の中央値［95%CI］は、本剤群で7［6, 8］日、プラセボ群で8［7, 9］日であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比［95%CI］:1.15［1.00～1.31］、層別Log-rank検定、p［両側］=0.047、有意水準［両側］0.05、図1参照）。

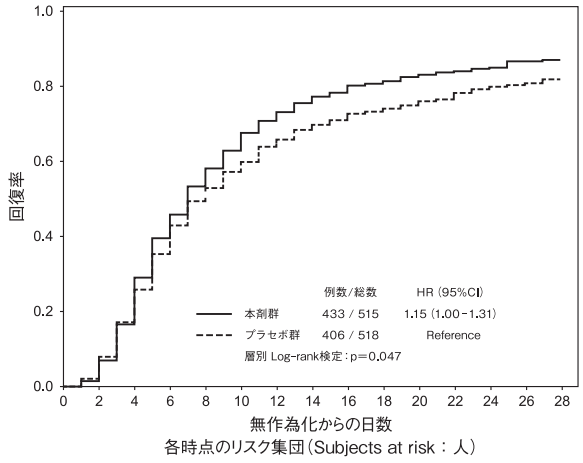


図1）無作為化後28日時点での回復までの期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）

副次評価項目である無作為化後14日時点での8段階の順序尺度に基づく臨床状態の比例オッズ比［95%CI］は1.26［1.01, 1.57］であった。

また、ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目、副次評価項目の結果は下表のとおりであった。[5.5、9.1.9、9.1.10参照]

表22）ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目及び副次評価項目の結果

		ベースラインにおけるOS-4[注61)]		ベースラインにおけるOS-5[注61)]	
		本剤群 70例	プラセボ群 72例	本剤群 288例	プラセボ群 276例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	67例	69例	262例	243例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	5 [4, 6]	4 [4, 6]	5 [5, 6]	6 [5, 6]
	ハザード比[注62)] [95%CI]	0.88 [0.62, 1.23]		1.17 [0.98, 1.39]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比[注63)] [95%CI]		0.58 [0.31,1.10]		1.19 [0.88, 1.62]	
		ベースラインにおけるOS-6[注61)]		ベースラインにおけるOS-7[注61)]	
		本剤群 103例	プラセボ群 113例	本剤群 54例	プラセボ群 57例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	82例	73例	22例	21例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	10 [9, 13]	18 [13, 21]	NE [25, NE]	NE [26, NE]
	ハザード比[注62)] [95%CI]	1.51 [1.10, 2.08]		1.08 [0.59, 1.97]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比[注63)] [95%CI]		2.25 [1.39, 3.64]		1.67 [0.82, 3.42]	

NE:Not Estimated

注60）順序尺度［OS-1:入院しておらず活動も制限されない、OS-2:入院していないが活動が制限される及び/又は在宅での酸素補充が必要、OS-3:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要としない、OS-4:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要とする（SARS-CoV-2感染症関連又はそれ以外）、OS-5:入院中で酸素吸入が必要、OS-6:入院中で非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用している、OS-7:入院中で侵襲的人工呼吸又はECMOによる管理を行っている、OS-8:死亡］

注61）ベースラインにおける実際の順序尺度に基づく結果

注62）重症度（中等症、重症）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、重症度別及び順序尺度別の結果はCox比例ハザードモデル

注63）重症度（中等症、重症）を共変量とした比例オッズモデル

ACTT-2試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集している[注64)]。各群における有害事象の発現状況は以下の通りであった。本剤群で報告された主な副作用は、AST上昇（1.4%）、リンパ球数減少（1.2%）、肺塞栓症（0.8%）、ALT上昇（0.8%）、トランスアミナーゼ上昇（0.4%）、悪心（0.4%）であった。

表23）各群における有害事象の発現割合[注65)]

	本剤群	プラセボ群
グレード3又は4の有害事象	41% (207/507)	47% (238/509)
死亡に至った有害事象	4% (19/507)	6% (31/509)
重篤な有害事象	15% (77/507)	20% (103/509)
投与中止に至った有害事象	7% (34/507)	12% (59/509)
静脈血栓塞栓症 肺塞栓症	4% (21/507) 1% (5/507)	3% (16/509) 0.4% (2/509)

注64）グレードの評価はDivision of AIDS（DAIDS）Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1.［July 2017］に準じている。

注65）%（例数）、同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合は1例として集計

〈円形脱毛症〉

17.1.11 国際共同第II/III相試験［BRAVE-AA1（JAHO）試験］（第III相パート）

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］[注66)]スコア50～94）又は極めて重症（SALTスコア95～100）の円形脱毛症を有する患者[注67)]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。

第III相パートでは654例（日本人を含まない）を対象に、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した患者の割合（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群において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[50),51)]。［5.6、7.2参照］

注66）National Alopecia Areata Foundationのワーキンググループが開発した頭髪の脱毛範囲を評価するツール。SALTスコア100は全頭の脱毛、SALTスコア0は脱毛なしを示す。

注67）頭部の脱毛巣が頭部全体の50%以上（SALTスコア50以上）かつ過去6ヵ月以内に毛髪に自然再生が認められない患者が対象とされた。ただし、罹病期間8年以上かつ過去8年間に頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていない患者は除外された。

表24）投与36週時の有効性成績（第III相パート、FAS集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	SALTスコア20以下の達成割合[注68)]%(例数) (95%信頼区間)[注69)]	21.7(40/184) (16.4, 28.2)	35.2(99/281) (29.9, 41.0)	5.3(10/189) (2.9, 9.5)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注69)] p値[注70),注71)]	16.4 (9.7, 23.4) p<0.001	29.9 (23.2, 36.2) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注68),注72)]%(例数) (95%信頼区間)[注69)]	19.1(26/136) (13.4, 26.5)	31.4(59/188) (25.2, 38.3)	3.2(4/124) (1.3, 8.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注69)]	15.9 (8.4, 23.6)	28.2 (20.3, 35.4)	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注68),注73)]%(例数) (95%信頼区間)[注69)]	13.5(15/111) (8.4, 21.1)	33.5(56/167) (26.8, 41.0)	3.1(3/96) (1.1, 8.8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注69)]	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)	—

注68）ノンレスポンダー補完法

注69）改善した患者の割合の信頼区間はWilson法（連続修正なし）、プラセボ群との差の信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）を用いた。

注70）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。

注71）地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（<4年, ≧4年）、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注72）ClinRO（医療者評価アウトカム）による眉毛脱毛のスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる眉毛脱毛のスコアが2以上であった）の割合

注73）ClinROによる睫毛脱毛のスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる睫毛脱毛のスコアが2以上であった）の割合

第III相パートの投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群ではざ瘡7例（3.8%）、上咽頭炎4例（2.2%）、上気道感染3例（1.6%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.6%）、ざ瘡11例（3.9%）、上気道感染8例（2.9%）であった。

表25）投与36週時までの有害事象（第III相パート）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	50.8% (93/183)	59.6% (167/280)	51.3% (97/189)
	重篤な有害事象	2.2% (4/183)	2.1% (6/280)	1.6% (3/189)
	投与中止に至った有害事象	1.6% (3/183)	1.8% (5/280)	1.1% (2/189)

17.1.12 国際共同第III相試験［BRAVE-AA2（JAIR）試験］

重症（SALT[注66)]スコア50～94）又は極めて重症（SALTスコア95～100）の円形脱毛症を有する患者[注67)]546例（日本人41例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群において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[51),52)]。［5.6、7.2参照］

表26）投与36週時の有効性成績（FAS集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	SALTスコア20以下の達成割合[注68)]%(例数) (95%信頼区間)[注69)]	17.3(27/156) (12.2, 24.0)	32.5(76/234) (26.8, 38.7)	2.6(4/156) (1.0, 6.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注69)] p値[注70),注71)]	14.7 (8.3, 21.6) p<0.001	29.9 (23.1, 36.3) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注68),注72)]%(例数) (95%信頼区間)[注69)]	11.5(12/104) (6.7, 19.1)	34.8(56/161) (27.9, 42.4)	4.5(5/112) (1.9, 10.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注69)]	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注68),注73)]%(例数) (95%信頼区間)[注69)]	10.1(9/89) (5.4, 18.1)	34.3(48/140) (26.9, 42.5)	5.6(5/90) (2.4, 12.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注69)]	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)	—

投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群ではざ瘡7例（4.5%）、悪心4例（2.6%）、頭痛4例（2.6%）、尿路感染3例（1.9%）、上気道感染3例（1.9%）、体重増加3例（1.9%）、本剤4mg群では、上気道感染5例（2.1%）、上咽頭炎4例（1.7%）、ざ瘡4例（1.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（1.7%）、頭痛4例（1.7%）であった。

表27）投与36週時までの有害事象

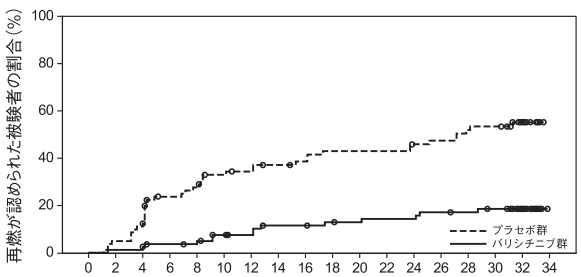
		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	68.4% (106/155)	66.1% (154/233)	63.0% (97/154)
	重篤な有害事象	2.6% (4/155)	3.4% (8/233)	1.9% (3/154)
	投与中止に至った有害事象	2.6% (4/155)	2.6% (6/233)	2.6% (4/154)

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

17.1.13 国際共同第III相試験［JUVE-BASIS（JAHV）試験］

1種類以上のcDMARD又は生物製剤による治療に対して効果不十分又は不耐であった多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（2歳以上18歳未満）を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、治療中止試験を実施した。非盲検導入期間:219例（日本人25例を含む）が組み入れられ、バリシチニブ（9歳以上:4mg、9歳未満:2mg）[注54)]を1日1回約12週間経口投与した。米国リウマチ学会の小児における30%改善基準（PedACR30）を達成した被験者は、76.3%（167例）であった[53),54)]。

二重盲検治療中止期間:非盲検導入期間の12週時点にPedACR30を達成した被験者163例（日本人14例を含む）をプラセボ群又はバリシチニブ群に1:1の比で無作為に割り付け、二重盲検中止期間に再燃がみられるまで最長32週間投与した。なお、バリシチニブ群は非盲検導入期間と同じ量を継続した。再燃までの期間は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に長かった（p<0.001、ハザード比:0.241［95%CI: 0.13, 0.45］）。



各時点のリスク集団（Subjects at risk：人）

週数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
プラセボ群	81	77	70	58	55	49	47	44	42	39	39	39	36	35	32	31	18	0
バリシチニブ群	82	81	79	77	75	71	69	65	65	63	62	61	61	59	58	56	38	2

図2）無作為化後、二重盲検期間に再燃が認められるまでの期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）

また、44週までに再燃が認められた被験者の割合は、プラセボ群で50.6%（41/81例）、バリシチニブ群で17.1%（14/82例）であった。

投与12週時（非盲検導入期間）までの有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、頭痛4例（1.8%）、貧血3例（1.4%）であった。

投与12週以降44週時（二重盲検治療中止期間）までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、バリシチニブ群では口腔咽頭痛2例（2.4%）、血中尿素増加2例（2.4%）、低比重リポ蛋白増加2例（2.4%）、頭痛2例（2.4%）であった。

表28）投与12週時及び投与12週以降44週時までの有害事象

		非盲検導入期間[注74]	二重盲検治療中止期間	
		バリシチニブ群	バリシチニブ群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.3% (126/220)	65.9% (54/82)	46.9% (38/81)
	重篤な有害事象	2.7% (6/220)	4.9% (4/82)	3.7% (3/81)
	投与中止に至った有害事象	0.9% (2/220)	1.2% (1/82)	2.5% (2/81)

注74）安全性/PK評価に組み入れられた29例を含む。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際にJAKが介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中でJAK自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）がリン酸化される。リン酸化されたSTATは核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する[55]。バリシチニブはJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する[56]。

18.2 JAK阻害活性

バリシチニブはJAK1/JAK2の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験でJAK1、JAK2、TYK2及びJAK3活性を阻害し、その阻害作用のIC_{50}はそれぞれ、5.9、5.7、53及び>400nMである（*in vitro*）[56]。

18.3 IL-6 により誘導されるSTAT3 リン酸化の阻害作用

バリシチニブを投与した健康被験者の全血を用いたアッセイにおいて、IL-6により誘導されるSTAT3 リン酸化を用量依存的に阻害した。その阻害作用はバリシチニブ投与2時間後に最大になり、STAT3 リン酸化レベルは24時間後にほぼベースラインに戻った。IL-6（JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達）又はトロンボポエチン（JAK2/JAK2を介したシグナル伝達）のどちらで刺激した場合にも同様の阻害効果が認められた（*in vitro*）[57]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:バリシチニブ（Baricitinib）[JAN]

化　学　名:{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

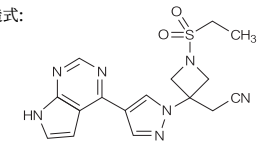
分　子　式:$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分　子　量:371.42

性　　状:白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融　　点:約213℃

**20.取扱い上の注意

〈内用懸濁液〉

20.1 外箱に入れた状態で立てて保存すること。

20.2 開栓後は45日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**22. 包装

〈オルミエント錠4mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈オルミエント錠2mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈オルミエント錠1mg〉

28錠［7錠（PTP）×4］

〈内用懸濁液〉

7.5mL［1瓶、アダプター1個、専用ピペット2個添付］

23. 主要文献

1）社内資料: バリシチニブの生殖発生毒性試験(2017年7月3日承認, CTD 2.6.6)
2）Smitten AL, et al.: Arthritis Res. Ther. 2008; 10(2): R45
3）社内資料: 日本人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.2, 2.7.1.2.3.1)
4）社内資料: 関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.3.1.9.4.1)
5）社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.2.3.1.5.1)
6）社内資料: アトピー性皮膚炎小児患者を対象とした母集団薬物動態解析(第III相試験)(2024年3月26日承認, CTD 2.7.2.2.1)
7）社内資料: 円形脱毛症患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II/III相試験)(2022年6月20日承認, CTD 2.7.2.1.2)
8）社内資料: 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第III相試験)(2024年3月26日承認, CTD 2.7.2.2.1)
**9）社内資料: 生物学的同等性試験及び食事の影響試験(JAGU試験)(CTD 2.5.2.2)
10）社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.2.1)
11）社内資料: 外国人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.3.2)
12）社内資料: 蛋白結合(*in vitro*; ラット、イヌ及びヒト血清及び血漿)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.1)
13）社内資料: 代謝に関連するヒトCYP分子種の同定(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.1)
14）社内資料: 放射性標識体投与時の薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.3.1.6)
15）社内資料: 腎機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.1)
16）社内資料: 肝機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.2)
17）社内資料: P-gpの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
18）社内資料: BCRPの基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2, 2.7.2.2.1.4.3)
19）社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
20）社内資料: MATE1及びMATE2-Kの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
21）社内資料: プロベネシドとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.4)
22）社内資料: ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.1)
23）社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.2)
24）社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.3)
25）社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.6)
26）社内資料: メトトレキサートとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.4, 2.7.2.2.2.3.1.7)
27）社内資料: CYPの阻害についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.1)
28）社内資料: CYPの誘導についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.2)
29）社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3を阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
30）社内資料: OAT2を阻害する可能性の評価(*in vitro*)
31）社内資料: OATP1B3の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
32）社内資料: BCRPを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
33）社内資料: シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.1)
34）社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.2)
35）社内資料: ジゴキシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.3)
36）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相試験(RA-BEAM(JADV)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.6)
37）Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
38）社内資料: 抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEGIN(JADZ)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.7)
39）Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517

40）社内資料: MTXを含むcDMARD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(RA-BUILD(JADX)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.5)
41）Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
42）社内資料: TNF阻害剤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(RA-BEACON(JADW)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.4)
43）Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
44）社内資料: 関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの長期安全性及び有効性を検討する多施設共同第III相試験(RA-BEYOND(JADY)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.8)
*45）Reich K, et al.: JAMA Dermatol. 2020; 156(12): 1333-1343
*46）Simpson EL, et al.: Br. J. Dermatol. 2020; 183(2): 242-255
*47）Torrelo A, et al. : Br. J. Dermatol. 2023; 189(1): 23-32
48）社内資料: NIAID ACTT-2試験(2021年4月23日承認, CTD 2.5.4, 2.5.5)
49）Kalil AC, et al.: N. Engl. J. Med. 2021; 384(9): 795-807
50）社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第II/III相試験(BRAVE-AA1(JAHO)試験)(2022年6月20日承認, CTD 2.7.6.2)
51）King B, et al.: N. Engl. J. Med. 2022; 386(18): 1687-1699
52）社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BRAVE-AA2(JAIR)試験)(2022年6月20日承認, CTD 2.7.6.3)
53）社内資料: 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(JUVE-BASIS(JAHV)試験)(2024年3月26日承認, CTD 2.7.6.3)
*54）Ramanan AV, et al.: Lancet. 2023; 402(10401): 555-570
55）Higashi Y,: Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
56）Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
57）Shi JG, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2014; 54(12): 1354-1361

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

＊2026年5月改訂（第4版）
2023年6月改訂（第3版、再審査結果）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

承認番号	22200AMX00863000
販売開始	2010年9月

T細胞選択的共刺激調節剤
アバタセプト（遺伝子組換え）製剤
オレンシア® 点滴静注用250mg
ORENCIA® FOR I.V. INFUSION

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤を投与された患者に，重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2, 8.2.1, 8.3, 9.1.1，9.1.3，11.1.1，15.1.6 参照]

1.2 本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.1 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1，8.2.1，9.1.1，9.1.3，11.1.1 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	成分		1バイアル中の分量
オレンシア点滴静注用250mg	有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）	250mg
	添加剤	マルトース水和物	500mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.2mg
		その他，等張化剤及びpH調節剤を含有する。	
	調製専用シリンジ		

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	オレンシア点滴静注用250mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	7.2～7.8［25mg/mL日局注射用水］
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.8［25mg/mL日局注射用水］

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）

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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。［1.2 参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.2 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること。

6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常，成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2週，4週に投与し，以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg未満	500mg	2バイアル
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル
100kgを超える	1g	4バイアル

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常，アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後，2週，4週に投与し，以後4週間の間隔で投与を行うこと。

ただし，体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg，体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤と抗TNF製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性は確立していないので，併用を避けること。［8.1 参照］

8．重要な基本的注意

8.1 抗TNF製剤等の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。［7.1 参照］

8.2 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において，感染症に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。

8.2.1 本剤投与中は，十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。［1.1，2.2，9.1.1，9.1.3，11.1.1 参照］

8.2.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え，インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。また，本剤投与中も，胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し，患者に対し，結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳，発熱等）には速やかに担当医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しないこと。［9.1.2 参照］

8.2.3 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。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.4 参照]

8.3 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において，悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。また，臨床試験において，悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤に起因するか明らかではないが，悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1，15.1.6 参照]

8.4 本剤投与中及び投与中止後３ヵ月間は，生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので，生ワクチン接種を行わないこと。また，一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は，予防接種の効果を低下させる可能性がある。[9.7.1 参照]

8.5 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者（感染症の再発を繰り返す患者，慢性，潜在性の感染又は局所感染がある患者等）

感染症の発現や増悪に十分注意すること。[1.1，2.2，8.2.1，11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では，結核を活動化させる可能性が否定できない。[8.2.2 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には，原則として抗結核薬を投与した上で，本剤を投与すること。[8.2.2 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などの検査により，既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。[1.1，2.2，8.2.1，11.1.1 参照]

9.1.4 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）

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い，Ｂ型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお，臨床試験では，ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。[8.2.3 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど，注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.3 参照]

9.1.6 慢性閉塞性肺疾患のある患者

慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告がある。

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。動物実験（ラット及びウサギ）において本剤の胎盤通過性が認められている。また，動物実験では最高投与量（マウスで 300mg/kg，ラット及びウサギで 200mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが，投与量 200mg/kg（ヒトに 10mg/kg 投与した場合の全身曝露量（AUC）の 11 倍の AUC）でラット雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。

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。ヒト母乳中への移行については不明である。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8.4 参照]

9.7.2 低出生体重児，新生児，乳児及び５歳未満の幼児に投与した国内臨床試験成績は得られていない。[17.1.5 参照]

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し，適宜減量も考慮すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.1%），肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（0.9%），蜂巣炎（0.4%），局所感染（0.1% 未満），尿路感染（0.3%），気管支炎（1.2%），憩室炎（0.1% 未満），急性腎盂腎炎（0.1% 未満）等の重篤な感染症があらわれることがあり，致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは，免疫抑制療法を併用している患者において認められている。[1.1，2.2，8.2.1，9.1.1，9.1.3 参照]

11.1.2 重篤な過敏症

ショック，アナフィラキシー（0.1% 未満）及び低血圧，蕁麻疹，呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（0.4%）

発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部レントゲン検査，胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。[9.1.5 参照]

11.2 その他の副作用

	1% 以上	0.1 ～ 1% 未満	0.1% 未満	頻度不明
血液・リンパ系		白血球増加，リンパ球減少，白血球減少，血小板減少，好中球減少，好酸球増加，貧血，鉄欠乏性貧血		赤芽球癆
精神・神経系		頭痛，浮動性めまい，睡眠障害（不眠症を含む），末梢性ニューロパチー	錯感覚，うつ病，味覚異常，片頭痛，脳梗塞，脳炎	不安
眼		結膜炎，眼乾燥，角膜炎，結膜出血	麦粒腫，眼瞼炎，眼痛，細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい，中耳炎	耳鳴，耳不快感	
循環器		血圧上昇，血圧低下，高血圧，動悸	徐脈，潮紅，頻脈，低血圧，ほてり，上室性期外収縮	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む），上気道の炎症，下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽，鼻炎，副鼻腔炎，鼻漏，口腔咽頭痛，アレルギー性鼻炎	気管支痙攣，咽頭膿瘍，高炭酸ガス血症，鼻閉	咽頭絞扼感

	1% 以上	0.1 ～ 1% 未満	0.1% 未満	頻度不明
消化器	口内炎	悪心，下痢，胃炎，腹痛，便秘，嘔吐，胃腸炎，齲歯，歯周炎，胃潰瘍，胃ポリープ，腹部不快感，腸炎，感染性腸炎，歯肉炎，逆流性食道炎	消化不良，アフタ性口内炎，歯感染，歯周病，舌炎，口唇炎，胃腸出血，歯痛，口腔内潰瘍形成	
皮膚	発疹（湿疹，痒疹，紅斑を含む）	爪真菌症，白癬感染，爪囲炎，蕁麻疹，乾癬	脱毛症，ざ瘡，皮膚嚢腫，毛包炎，膿皮症，皮下組織膿瘍，発汗障害，白血球破砕性血管炎，爪の障害	感染性皮膚潰瘍，皮膚乾燥，挫傷発生の増加傾向，多汗症
筋・骨格系		筋痙縮，背部痛	関節痛，骨髄炎，細菌性関節炎	四肢痛
生殖器				無月経，月経過多
泌尿器		尿中白血球陽性，膀胱炎，尿中赤血球陽性，尿中血陽性，BUN 増加，尿中ブドウ糖陽性，血中クレアチニン増加，尿中蛋白陽性，腎盂腎炎	膿尿，頻尿，血尿，排尿困難	
代謝		血中カリウム減少，血中ブドウ糖増加，高コレステロール血症	高脂血症，血中コレステロール増加，糖尿病，血中カリウム増加	
肝臓		ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，脂肪肝，血中アルカリホスファターゼ増加，胆嚢ポリープ	胆石症，血中ビリルビン増加，胆管炎	
投与部位			注射部位反応（そう痒感，紅斑，疼痛，丘疹，発疹等）	
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染，口腔ヘルペス，真菌感染，インフルエンザ	単純ヘルペス，創傷感染，水痘	インフルエンザ様疾患，パルボウイルス感染
その他		異常感，倦怠感，発熱，季節性アレルギー，末梢性浮腫，低体温	無力症，体重増加，胸痛，体重減少，総蛋白減少，胸部不快感，食欲不振	疲労

注）発現頻度は使用成績調査及び皮下注製剤の臨床試験を含む

12．臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は添加剤としてマルトースを含有している。グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え，実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には，マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため，本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製しないこと。シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した溶液は廃棄すること。

14.1.2 溶解方法

本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18 ～ 21G の注射針を用いて，本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解してアバタセプト（遺伝子組換え）25mg/mL の濃度とする。

(1) 本剤のバイアルのフリップオフキャップを外し，ゴム栓表面をエタノール綿で清拭する。

(2) 注射針をゴム栓の中央に刺入し，1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。

(3) 内容物を泡立てないように注意し，バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず，長時間振り混ぜないこと。

(4) 完全に溶解した後，泡立ちがある場合にはバイアル内に針で通気して泡を消散させる。溶解後の液は，無色から微黄色の澄明な液である（微粒子，変色，異物を認めたものは使用しないこと）。

14.1.3 希釈方法

(1) 溶解後速やかに総液量約 100mL となるように以下の方法で日局生理食塩液で希釈する。

・あらかじめ日局生理食塩液 100mL の点滴バッグ又はボトルから，注入する溶解液と同じ容量分を抜き取っておく。

・本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18 ～ 21G の注射針を用いて，必要量の溶解液をバイアルから採取し，点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し，緩やかに混和する。バイアル中の残液は廃棄すること。

(2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。

(3) 希釈後は速やかに使用すること。なお，希釈後やむをえず保存する場合は，2 ～ 25℃で保存し，24 時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液の全量を 30 分かけて点滴静注する。

14.2.2 本剤は，無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低い 0.2 ～ 1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.3 本剤は，独立したラインにより投与するものとし，他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は，国内では 37.7 ヵ月（長期試験の投与期間 1.0 ～ 45.1 ヵ月の中央値）まで，海外では 42.9 ヵ月（長期試験の投与期間 1.9 ～ 71.9 ヵ月の中央値）までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤単剤投与での使用経験は限られている。

15.1.3 本剤投与後，本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最長 8 年間，本剤による治療を行った関節リウマチ患者 3,985 例について本剤に対する抗体の発現を評価したところ，投与期間中の抗体陽性率は 3,877 例中 187 例（4.8%），投与中断又は中止した患者における最終投与後 43 日以降の抗体陽性率は 1,888 例中 103 例（5.5%）であった。また，評価が可能であった 48 例中 22 例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では，投与期間中の抗体陽性率が 231 例中 7 例（3.0%），投与中断（最長約 3 年）又は中止例を含めた全体の陽性率が 231 例中 33 例（14.3%）であり，評価が可能であった 25 例中 8 例に中和抗体活性が認められている。なお，抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

＊**15.1.4** 本剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を発現した症例が市販後に報告されている。PML の発現と本剤との関連性は明らかではない。

15.1.5 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について，安全性は確立していない。

15.1.6 海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において，悪性腫瘍の発現率は，本薬を投与（中央値12ヵ月）した2,111例のうち29例（1.4%）で，プラセボを投与した1,099例のうち12例（1.1%）と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において，本薬を投与した6,028例（16,671人・年）における悪性腫瘍の発現率は，100人・年当たり1.35であり，7年間ほぼ一定であった。このうち，黒色腫以外の皮膚癌が0.64，固形癌が0.62及び悪性血液疾患が0.10であった。主な固形癌は肺癌（0.14/100人・年）であり，主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.06/100人・年）であり，7年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける，悪性腫瘍全体の発現率，主な癌種別（黒色腫以外の皮膚癌，固形癌及び悪性血液疾患）の発現率，個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお，これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた[1]。［1.1，8.3参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスのがん原性試験（投与量20，65及び200mg/kgで週1回，雄：84週間・雌：88週間，皮下投与）において，リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には，マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

関節リウマチ患者に本剤2～16mg/kgを30分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す。アバタセプトの薬物動態は線形性を示し，半減期（$t_{1/2}$）は約10日であった[2]。

表1　関節リウマチ患者にアバタセプトを単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Cmax[a] (μg/mL)	AUC[a,b] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$[c] (日)	CL[c] (mL/h/kg)	Vss[c] (L/kg)
2 (n=6)	36 (24)	4509 (36)	8.8 (3.2)	0.46 (0.15)	0.11 (0.02)
8 (n=7)	161 (14)	21330 (23)	9.5 (2.6)	0.38 (0.09)	0.10 (0.02)
16 (n=6)	318 (43)	46065 (44)	10.3 (4.5)	0.37 (0.16)	0.12 (0.06)

a　幾何平均値（変動係数%）
b　0時間から無限大時間までの血清中濃度曲線下面積
c　算術平均値（標準偏差）

初回投与後2及び4週の負荷投与により，アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し，以後4週間隔の投与開始3回目までに定常状態に到達した[2]。また，関節リウマチ患者から得られた血清中濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を実施した[3]。本剤を承認された用法及び用量で反復点滴静注したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す。定常状態における各患者（216例）のトラフ濃度（Cmin）推定値の平均値±標準偏差は24 ± 10μg/mLであった。アバタセプトの薬物動態に対する年齢及び性別の影響はみられなかったが，クリアランスの変動要因として体重及び糸球体ろ過率（GFR）が選択された。体重別固定用量により用量を調整した場合，臨床上重要な体重の影響は認められていない。

表2　臨床用量で関節リウマチ患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の算術平均値±標準偏差			
CL (mL/h/kg)	AUC (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
0.30 ± 0.08	48475 ± 12631	236 ± 43	24 ± 10

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に，本剤を承認された用法及び用量で反復点滴静注したとき，初回投与後2及び4週の負荷投与により，アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し，以後4週間隔の投与開始2回目までに定常状態に到達した[4]。また，日本人を含む関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者から得られた血清中濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を実施した[5]。本剤を承認された用法及び用量で反復点滴静注したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（20例）を表3に示す。定常状態におけるCmin推定値の幾何平均値（変動係数%）は14.4μg/mL（33.7%）であった。

表3　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の幾何平均値（変動係数%）			
CL (mL/h/kg)	AUC (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
0.346（26.3）	28837（23.6）	168（17.9）	14.4（33.7）

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Ⅱ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（6～8mg/週），プラセボ対照二重盲検比較試験における6ヵ月後のACR改善基準20%における有効率（ACR20）を表1に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[6]。

表1　ACR20（国内第Ⅱ相試験）

	本剤投与群[b]		プラセボ群
	10mg/kg	2mg/kg	
ACR20[a]（%）	77.0	62.7	21.2
改善例数 / 有効性評価例数	47/61	42/67	14/66
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	55.8 [41.4，70.3]	41.5 [26.3，56.7]	–
p 値	p<0.001[c]	p<0.001[c]	–

a　ACRコアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し，かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。
b　本剤の承認用量は，10mg/kgに相当する体重別固定用量（体重60kg未満：500mg，体重60kg以上100kg以下：750mg，体重100kgを超える：1g）である。
c　カイ二乗検定（連続修正あり）

副作用発現頻度は，10mg/kg投与群で49.2%（30/61例），2mg/kg投与群で59.7%（40/67例）であった。主な副作用は，10mg/kg群で鼻咽頭炎14.8%（9/61例），上気道の炎症6.6%（4/61例），頭痛，口内炎，浮動性めまい，湿疹，体重減少 各3.3%（2/61例），2mg/kg群で鼻咽頭炎20.9%（14/67例），頭痛6.0%（4/67例），膀胱炎，血圧上昇，上気道の炎症 各4.5%（3/67例），口内炎，浮動性めまい，異常感，足部白癬，咳嗽，咽喉頭疼痛，舌炎，潮紅，高血圧 各3.0%（2/67例）であった。

17.1.2 国内第Ⅳ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（6mg/週以上），プラセボ対照二重盲検比較試験における4ヵ月後のACR20を表2に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[7]。

表2　ACR20（国内第Ⅳ相試験）

	本剤投与群	プラセボ群
ACR20[a]（%）	75.4	27.7
改善例数 / 有効性評価例数	153/203	56/202
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] p 値[b]	47.6 [38.6，56.7] p<0.001	–

a　ノンレスポンダー補完法
b　カイ二乗検定（連続修正あり）

6ヵ月後の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表3に示す。本剤投与群におけるmTSSのベースラインからの変化量は，プラセボ群に比較して有意に低かった（p=0.017）。

表3　6ヵ月時におけるmTSSのベースラインからの変化量（ITT集団，線形外挿法）（国内第Ⅳ相試験）

	本剤投与群	プラセボ群
ベースライン	11.34 ± 19.87 (203)	10.73 ± 14.37 (202)
6ヵ月時	12.23 ± 20.42 (201)	12.02 ± 15.08 (199)
ベースラインからの変化量	0.84 ± 3.48 (201)	1.26 ± 3.61 (199)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] p 値 [a,b]	-0.42 [-1.12，0.27] p=0.017	-

平均値±標準偏差（例数）

a　ベースラインからの変化量の順位をVan der Waerdenの正規化変換した値を目的変数とし，投与群，ベースライン値の順位を説明変数とした共分散分析モデル

b　有意水準両側5%

本剤投与群における副作用発現頻度は，42.9%（87/203例）であった。主な副作用は，鼻咽頭炎，肝機能異常 各7.4%（15/203例），口内炎6.9%（14/203例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（メトトレキサートに効果不十分な患者）

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，本剤を承認された用量で投与した，メトトレキサート併用下（15mg/ 週以上），プラセボ対照二重盲検比較試験（AIM試験）における6ヵ月後のACR20を表4に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[8]。

表4　ACR20（海外第Ⅲ相試験）

	AIM試験	
	本剤投与群	プラセボ群
ACR20[a]（%）	67.9	39.7
改善例数 / 有効性評価例数	288/424	85/214
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	28.2 [19.8，36.7]	-
p 値	p<0.001[b]	-

a　ACRコアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し，かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

b　カイ二乗検定（連続修正あり）

本剤投与群における副作用発現頻度は，49.4%（214/433例）であった。主な副作用は，頭痛9.5%（41/433例），悪心6.7%（29/433例），浮動性めまい4.4%（19/433例），上気道感染4.2%（18/433例），鼻咽頭炎3.5%（15/433例），疲労3.2%（14/433例），下痢，傾眠 各2.8%（12/433例），インフルエンザ2.5%（11/433例），尿路感染，発疹 各2.3%（10/433例），高血圧 2.1%（9/433例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（抗TNF製剤に効果不十分な患者）

抗TNF製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，本剤を承認された用量で投与した，DMARD併用下，プラセボ対照二重盲検比較試験（ATTAIN試験）における6ヵ月後のACR20を表5に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[9]。

表5　ACR20（海外第Ⅲ相試験）

	ATTAIN試験	
	本剤投与群	プラセボ群
ACR20[a]（%）	50.4	19.5
改善例数 / 有効性評価例数	129/256	26/133
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	30.8 [20.6，41.1]	-
p 値	p<0.001[b]	-

a　ACRコアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し，かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

b　投与開始前の抗TNF製剤の使用状況を共変量としたCochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤投与群における副作用発現頻度は，41.5%（107/258例）であった。主な副作用は，頭痛8.1%(21/258例)，浮動性めまい，悪心 各3.5%(9/258例)，上気道感染，気管支炎，鼻咽頭炎 各2.3%（6/258例）であった。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

メトトレキサート又は生物製剤に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（4 ～ 17歳）を対象[注1)]に，本剤を承認された用量で投与した非盲検試験における投与16週後のACR改善基準30%による有効率（ACR Pedi 30）は90.0%（18/20例）であった[4]。

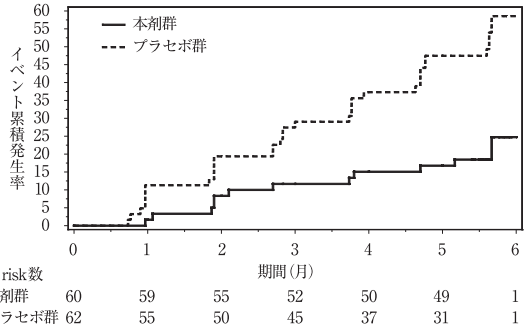
副作用発現頻度は，30.0%（6/20例）であった。副作用の内訳は，胃腸炎，鼻咽頭炎，口腔カンジダ症，口腔ヘルペス，便秘，悪心，口内炎，低体温 各5.0%（1/20例）であった。

注1）患者20例のベースライン時の年齢内訳は，5歳：1例，6 ～ 12歳未満：10例，12歳以上：9例

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（6 ～ 17歳）を対象に，本剤を10mg/kg（ただし，体重100kg超は1gの固定用量）[注2)]で投与した非盲検導入期における投与16週後のACR Pedi 30は64.7%（123/190例）であった。

また，非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30に達した患者を対象とした二重盲検期において，プラセボ群(62例)に対する本剤投与群(60例)の再燃リスクのハザード比は0.31（95% 信頼区間:0.16，0.59）であり，本剤投与群はプラセボ群に比べて再燃までの期間が統計学的に有意に長かった（p=0.0002，log-rank検定）[10]。



二重盲検期における再燃までの期間のKaplan-Meier曲線

非盲検導入期（投与開始後16週まで）における副作用発現頻度は，27.4%（52/190例）であった。主な副作用は，頭痛5.3%（10/190例），浮動性めまい2.6%(5/190例)，悪心，副鼻腔炎 各2.1%(4/190例)であった。また，二重盲検期における本剤投与群の副作用発現頻度は，15.0%（9/60例）であった。副作用の内訳は，副鼻腔炎，上気道感染，鼻炎，細菌尿，インフルエンザ，外耳炎，癜風，頭痛，低血圧，悪心，腹痛，アフタ性口内炎，糖尿，皮膚病変，白血球尿 各1.7%(1/60例)であった。

注2）本剤の承認用量は，10mg/kg（ただし，体重75kg以上100kg以下は750mg，100kg超は1gの固定用量）である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面のCD80/CD86に結合することでCD28を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果，関節リウマチの発症に関与するT細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し，さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ，炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

18.2 T細胞活性化抑制作用

アバタセプトは*in vitro*において抗原特異的なナイーブT細胞及びメモリーT細胞の増殖を減弱させ，IL-2，TNF-α及びIFN-γなどの炎症性サイトカインの産生を抑制した[11]。また，コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて，病態の進行，抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した[12]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：アバタセプト（遺伝子組換え）
Abatacept（Genetical Recombination）

本　質：アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で，1 ～ 125番目はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原－4，及び126 ～ 358番目はヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなり，131，137，140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは358個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約92,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

1バイアル（調製専用シリンジ1個添付）

23．主要文献

1）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
2）社内資料：日本人関節リウマチ患者における単回及び反復投与試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.2.2）
3）社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析報告書（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.2.3.3.3）
4）社内資料：メトトレキサート又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の若年性特発性関節炎患者を対象としたアバタセプト点滴静脈内投与時の有効性，安全性，薬物動態及び免疫原性を検討する多施設共同非盲検第3相試験(2018年2月23日承認, CTD 2.7.6.2)
5）社内資料：日本人若年性特発性関節炎患者における母集団薬物動態解析報告書（2018 年 2 月 23 日承認，CTD 2.7.2.3.2）
6）社内資料：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした abatacept2 用量の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験（第 II 相臨床試験）(2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.2.5)
7）Matsubara T，et al．：RMD Open．2018；4：e000813
8）Kremer JM，et al．：Ann Intern Med．2006；144（12）：865-876
9）Genovese MC，et al．：N Engl J Med．2005；353（11）：1114-1123
10）Ruperto N，et al．：Lancet．2008；372：383-391
11）社内資料：CD4 陽性 T 細胞に対するアバタセプトの作用（*in vitro*）（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.1.3.2）
12）社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用（*in vivo*）（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.1.3.4）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町 1-2-1
（TEL）0120-093-507

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒 541-8564　大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号
電話 0120-626-190

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

26.2 プロモーション提携

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目8番2号

®：登録商標

0R1002

712000/R45

最新の添付文書を参照すること

＊＊2025年9月改訂（第7版）
＊2025年2月改訂（第6版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

	承認番号	販売開始
20mg/0.2mL	23000AMX00187000	2018年6月
40mg/0.4mL	22800AMX00410000	2016年11月
80mg/0.8mL	22800AMX00411000	2016年11月
40mgペン	22900AMX00636000	2018年6月
80mgペン	22900AMX00995000	2018年6月

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL
HUMIRA® SYRINGE
ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL
HUMIRA® PEN

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、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照］

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。［5.1、5.3-5.5、5.7-5.12、5.14参照］

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。［5.2、5.5、5.7-5.12、5.14参照］

〈関節リウマチ〉

1.6 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］

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。［5.5参照］

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。［5.14参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、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［11.1.5参照］

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.3、9.1.4、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.4参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ヒュミラ皮下注				
		20mg	40mg		80mg	
		シリンジ 0.2mL	シリンジ 0.4mL	ペン 0.4mL	シリンジ 0.8mL	ペン 0.8mL
有効成分・含量※		アダリムマブ（遺伝子組換え）				
		20mg	40mg		80mg	
添加剤※	D-マンニトール	8.4mg	16.8mg		33.6mg	
	ポリソルベート80	0.2mg	0.4mg		0.8mg	

※シリンジ又はペン1本中

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

3.2 製剤の性状

販　売　名	ヒュミラ皮下注〈全製品共通〉
剤　　形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）
性　　状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH	4.9～5.5
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果

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

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ0.2mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL
		40mgペン0.4mL	80mgペン0.8mL
関節リウマチ	−	○	○
化膿性汗腺炎	−	○	○
壊疽性膿皮症	−	○	○
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬	−	○	○
強直性脊椎炎	−	○	○
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	−	○	−
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	−
腸管型ベーチェット病	−	○	○
クローン病	−	○	○
潰瘍性大腸炎	○※	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	−	○	○

※：小児のみ

5．効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。［1.4、1.6参照］

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。［1.5参照］

5.3 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.6-17.1.8参照］

〈壊疽性膿皮症〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.9参照］

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

5.5 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。［1.4、1.5、1.7参照］

5.6 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

〈強直性脊椎炎〉

5.7 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。［1.4、1.5参照］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊5.8 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。［1.4、1.5参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.9 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

〈腸管型ベーチェット病〉

5.10 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

〈クローン病〉

5.11 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。［1.4、1.5参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

5.12 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、成人においては、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。成人患者を対象とした国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。［1.4、1.5、17.1.21参照］

5.13 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5.14 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4、1.5、1.8参照］

*6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

〈壊疽性膿皮症〉

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。

〈腸管型ベーチェット病〉

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

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

成人：

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射することもできる。

小児：

体重40kg以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与1週間後及び2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

体重25kg以上40kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後及び2週間後に40mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回、皮下注射する。

体重15kg以上25kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に40mgを、初回投与1週間後及び2週間後に20mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを2週に1回、皮下注射する。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈関節リウマチ〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈化膿性汗腺炎〉

7.5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。［17.1.6参照］

〈壊疽性膿皮症〉

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。26週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈強直性脊椎炎〉

7.7 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

7.9 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈腸管型ベーチェット病〉

7.11 12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

7.12 本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.13 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響

を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。[1.1、15.1.5参照]

8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.8参照]

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2、9.7.1参照]

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。[11.1.3、15.1.3参照]

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

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

8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、化膿性汗腺炎13.3%、壊疽性膿皮症0%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬30.0%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎3.7%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。

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、2.1、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、症状が顕在化するおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照]

(2) 結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、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

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与された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認められ、致命的な例も報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.4、11.1.8参照]

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.5 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.6 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。[11.1.7参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.5参照]

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。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.8.1参照]

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8.5参照]

〈若年性特発性関節炎〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈潰瘍性大腸炎〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.3%）、肺炎（2.6%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。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、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 結核（0.3%）

結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 ループス様症候群（0.1%）

[8.7、15.1.3参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.4参照]

11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。[2.3参照]

11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。[9.1.5参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。[8.4、9.1.3参照]

＊＊11.1.9 自己免疫性肝炎（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頚髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害
＊＊血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（14.7%）	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	免疫性血小板減少症、APTT延長
代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	-
感覚器	-	結膜炎、眼の異常感	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器	-	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（50.0%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	-	下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス	イレウス、胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、臍径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃
＊＊皮膚	発疹、そう痒症、湿疹	白癬感染、紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡	皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、IgA血管炎、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性瘢痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応
筋骨格系	-	背部痛、関節痛	骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、臍径部腫瘤、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊柱管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頚部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頚部腫瘤、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系	-	-	甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器	-	血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、腟分泌物、尿pH上昇、陰嚢水瘤、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、腟腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘤、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応[注)]（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）(23.7%)	-	-	-

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

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

14.1.2 皮膚病変のある部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 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。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3参照]

15.1.4 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.5 海外における関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた[1)~10)]。[1.1、8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

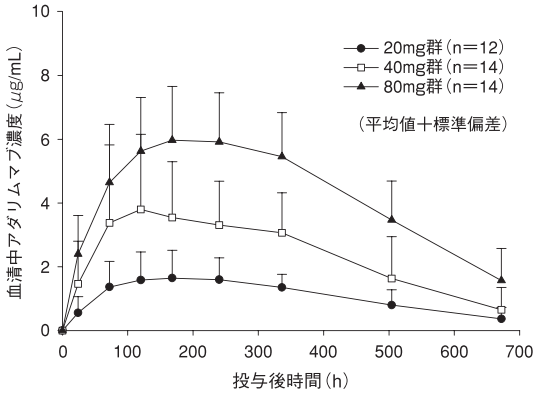
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

16.1.1 単回投与

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



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

（平均値±標準偏差）

健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのC_{max}及びT_{max}は、それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

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

〈化膿性汗腺炎〉

16.1.3 反復投与

化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13～14μg/mLであった（日本人データ）。

〈壊疽性膿皮症〉

16.1.4 反復投与

壊疽性膿皮症患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約18～23μg/mLであった（日本人データ）。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

16.1.5 反復投与

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

〈強直性脊椎炎〉

16.1.6 反復投与

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

〈若年性特発性関節炎〉

16.1.7 反復投与

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

〈腸管型ベーチェット病〉

16.1.8 反復投与

腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった（日本人データ）。

〈クローン病〉

16.1.9 反復投与

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.10 反復投与

(1) 成人

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

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目及び6週目に40mg、8週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約14～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ0.6mg/kg（体重換算用量、最大40mg）を毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約15～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

16.1.11 反復投与

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

16.3 分布

関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった（外国人データ）。

16.4 代謝

アダリムマブは、ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。

16.5 排泄

サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

16.8 その他

16.8.1 乳汁中移行

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与6日後に最高値（31ng/mL）を示した[11]（外国人データ）。[9.6参照]

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Ⅱ/Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後のACR20%改善基準（ACR20）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[12]。

表1：24週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	13.8%（12/87例）	44.0%§（40/91例）	50.6%§（44/87例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例（20.4%）、鼻咽頭炎42例（15.8%）、抗核抗体陽性33例（12.5%）、注射部位そう痒感19例（7.2%）等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止）

過去にメトトレキサート（以下、「MTX」）又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者334例を対象とし、基礎治療薬としてMTXを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコアmodified Total Sharp Score（以下、「mTSS」）で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された[13]。

表2：mTSS変化量

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時の変化量（平均値）	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また、26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表3：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ACR20	56.4%（92/163例）	75.4%§（129/171例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（15.2%）、肝機能異常14例（8.2%）、ALT増加13例（7.6%）、AST増加11例（6.4%）、注射部位反応、発疹各10例（5.8%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[14]。

表4：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19.1%（21/110例）	46.0%§（52/113例）	53.4%§（55/103例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例（20.0%）、鼻炎75例（17.3%）、発疹68例（15.7%）、注射部位反応46例（10.6%）、そう痒症41例（9.4%）等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者）

過去にMTXの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[1]。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時の変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対MTX併用　プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22.3%）、頭痛56例（20.4%）、悪心46例（16.8%）、関節炎増悪41例（15.0%）、上気道感染23例（8.4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30.6%）、頭痛53例（19.8%）、上気道感染50例（18.7%）、悪心45例（16.8%）、関節炎増悪21例（7.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分の患者）

MTX効果不十分の関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX併用下のプラセボ対照二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[2]。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分な患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時の変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例（19.6%）、注射部位疼痛74例（17.7%）、鼻炎71例（16.9%）、副鼻腔炎64例（15.3%）、頭痛55例（13.1%）、悪心45例（10.7%）、下痢43例（10.3%）、発疹42例（10.0%）、尿路感染38例（9.1%）等であった。

〈化膿性汗腺炎〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注)]とした非盲検試験における投与12週後にHidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される）を達成した被験者の割合は86.7%（13/15例）であった。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66.7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66.7%（4/6例）で維持されていた。[5.3、7.5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、インフルエンザ6例（40.0%）、上咽頭炎5例（33.3%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	26.0%（40/154例）	41.8%§（64/153例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9.2%）、頭痛14例（9.2%）、鼻咽頭炎9例（5.9%）、上気道感染5例（3.3%）、尿路感染5例（3.3%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15)]。［5.3参照］

表8：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	27.6%（45/163例）	58.9%[§]（96/163例）

[§]p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12.9%）、鼻咽頭炎9例（5.5%）、下痢9例（5.5%）、上気道感染8例（4.9%）等であった。

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

〈壊疽性膿皮症〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが1以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者22例を対象[注)]とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に160mg、初回投与2週後に80mg、初回投与4週後以降は40mgを週1回皮下投与した。投与26週後にPGAR100（Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100、標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖）を達成した割合は54.5%[§]（12/22例）であった[16)]。［5.4参照］

安全性評価対象22例における主な有害事象は、上咽頭炎4例（18.2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症、壊疽性膿皮症各3例（13.6%）等であった。

[注)]経口ステロイドはプレドニゾロン換算10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

[§]p<0.001　閾値有効率を20%と仮定し、1標本χ^2検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準5%）

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）169例を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[17)]。

表9：16週後のPASI75反応率

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

[§]p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36.6%）、血中トリグリセリド増加24例（19.5%）、血中CK増加17例（13.8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13.0%）等であった。

17.1.11 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者10例を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70.0%（7/10例）であった[18)]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30.0%）等であった。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験（乾癬性関節炎）（参考）

中等症又は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、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）313例を対象とした24週間投与プラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTXを併用）。本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた[19)]。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14.2%（23/162例）	57.6%[§]（87/151例）

[§]p<0.001　対プラセボ群

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

表11：24週後のmTSS変化量

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

[§]p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12.6%）、鼻咽頭炎15例（9.9%）、注射部位反応10例（6.6%）、頭痛9例（6.0%）、高血圧8例（5.3%）等であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

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

主な有害事象は、感染症19例（46.3%）、肝機能障害11例（26.8%）、注射部位反応6例（14.6%）等であった。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS20に達した割合が有意に優れていた[3)]。

表12：12週後のASAS20反応率

	プラセボ	40mg隔週
ASAS20	20.6%（22/107例）	58.2%[§]（121/208例）

[§]p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12.5%）、頭痛20例（9.6%）等であった。

〈若年性特発性関節炎〉

17.1.15 国内第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者25例を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例90.0%（18/20例）、非併用例100%（5/5例）、全体では92.0%（23/25例）を示した[21)]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28.0%）、発疹、発熱各4例（16.0%）等であった。

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

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

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

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった[22)]。

表13：48週までの疾患再燃率

	プラセボ	本剤	プラセボ+MTX	本剤+MTX
疾患再燃率	71.4%（20/28例）	43.3%[§]（13/30例）	64.9%（24/37例）	36.8%[§]（14/38例）

[§]p<0.05　対プラセボ群

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18.7%）、注射部位反応27例（15.8%）、注射部位灼熱感17例（9.9%）、頭痛16例（9.4%）、上気道感染15例（8.8%）等であった。

48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、

ウイルス感染各12例（17.6%）、上気道感染11例（16.2%）、注射部位反応10例（14.7%）、挫傷9例（13.2%）等であった。

〈腸管型ベーチェット病〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者20例を対象[注)]とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合）は、45.0%（9/20例）を示した[23)]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15.0%）であった。

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

〈クローン病〉

17.1.18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 導入療法

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）90例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24)]。

表14：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	13.0%（3/23例）	33.3%（11/33例）

安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6.0%）等であった。

(2) 維持療法

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24)]。

表15：52週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9.1%（2/22例）	38.1%（8/21例）

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56.0%）、鼻漏4例（16.0%）、クローン病、齲歯各3例（12.0%）等であった。

17.1.19 国内第Ⅲ相試験

増量投与

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

主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46.4%）、クローン病、発疹各4例（14.3%）等であった。

17.1.20 海外試験

(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[9)]。

表16：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	12.2%（9/74例）	35.5%[§]（27/76例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱感30例（13.3%）、悪心17例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6.2%）、注射部位疼痛13例（5.8%）等であった。

(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す。

4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[25)]。

表17：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	7.2%（12/166例）	21.4%[§]（34/159例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5.0%）等であった。

(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[4)]。

表18：26週後及び56週後の寛解率

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17.1%（29/170例）	39.5%[§]（68/172例）
	56週	11.8%（20/170例）	36.0%[§]（62/172例）

§p<0.001　対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6.0%）、悪心45例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19.6%）、鼻咽頭炎29例（11.2%）、関節痛27例（10.4%）等であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.21 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3、抗TNF製剤未治療）273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8週後における改善率[注)]（副次評価項目）は、プラセボ群35%（34/96例）、160mg（初回）/80mg（2週後）群で50%（45/90例）であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[26)]。[5.12参照]

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

表19：8週後及び52週後の寛解率

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率[a]（主要評価項目）	8週	11.5%（11/96例）	10.0%（9/90例）
	52週[b]	7.3%（7/96例）	20.0%（18/90例）

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

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

安全性評価対象177例における主な有害事象（52週後）は、感染症76例（42.9%）、注射部位反応18例（10.2%）等であった。

17.1.22 海外第Ⅲ相試験（成人）

(1) 導入療法

抗TNF製剤未治療で、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576例）における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[27)]。

表20：8週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.2%（12/130例）	18.5%[§]（24/130例）

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例（5.8%）、疲労9例（4.0%）、頭痛7例（3.1%）、鼻咽頭炎6例（2.7%）であった。

(2) 導入及び維持療法

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍

性大腸炎患者518例（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[28)]。

[注)]抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

表21：8週後及び52週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.3%（23/246例）	16.5%[§]（41/248例）
寛解率[a]（52週）	8.5%（21/246例）	17.3%[§]（43/248例）

[§]p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例（22.6%）、鼻咽頭炎45例（17.5%）、頭痛22例（8.6%）、腹痛、関節痛各20例（7.8%）等であった。

17.1.23 第Ⅲ相試験（成人、維持期高用量）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の潰瘍性大腸炎患者[注)]を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852例）及び国内で実施されたサブ試験（100例）における52週後の寛解率[a)]を下表に示す。投与8週以降に本剤40mgを週1回投与したときの52週後の寛解率は、40mgを隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計学的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた[29)]。

表22：52週後の寛解率

	40mg隔週	40mg週1回
外国人集団	29.0%（42/145例）	39.5%（60/152例）
統合集団	30.1%（49/163例）	41.1%[§]（72/175例）

[§]p<0.05　対40mg隔週投与群

導入期（8週まで）952例における主な有害事象は、頭痛71例（7.5%）、潰瘍性大腸炎63例（6.6%）であった。維持期（8週以降52週まで）846例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎170例（20.1%）、上咽頭炎104例（12.3%）、関節痛54例（6.4%）、上気道感染50例（5.9%）、頭痛47例（5.6%）であった。

[注)]抗TNF製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：投与8週時にMayoスコアによる改善（Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少、更に直腸出血サブスコアが1以下あるいは1以上の減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

17.1.24 第Ⅲ相試験（小児）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者[注)]を対象とした二重盲検比較試験を実施した。海外で実施された主試験（93例）及び国内で実施されたサブ試験（7例）における8週後及び52週後の寛解率[a)]を下表に示す。主試験の外国人集団及びサブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団において、高用量群[b)]と標準用量群[c)]を併合した群、高用量群における8週後及び52週後の寛解率は、閾値有効率と比べて有意に高かった[30)]。

表23：8週後及び52週後の寛解率

		併合（高用量[b]＋標準用量[c]）	高用量[b]	標準用量[c]
外国人集団	寛解率[a]（8週）	53.2%[§]（41/77例）	59.6%[§]（28/47例）	43.3%（13/30例）
	寛解率[a]（52週）	37.1%[§]（23/62例）	45.2%[§]（14/31例）	29.0%（9/31例）
統合集団	寛解率[a]（8週）	51.8%[§]（43/83例）	58.8%[§]（30/51例）	40.6%（13/32例）
	寛解率[a]（52週）	35.8%[§]（24/67例）	44.1%[§]（15/34例）	27.3%（9/33例）

[§]：統計学的有意（多重性調整後）　閾値有効率（8週後：19.83%、52週後：18.37%）

高用量群[b)]の導入期（8週まで）51例における主な有害事象は、頭痛5例（9.8%）、貧血3例（5.9%）、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各2例（3.9%）であった。高用量群[b)]の維持期（8週以降52週まで）で最初の疾患再燃までの35例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各4例（11.4%）、頭痛、咽頭炎各2例（5.7%）、貧血1例（2.9%）であった。

[注)]抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：8週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。52週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアによる改善（ベースラインから2ポイント以上かつ30%以上減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

b：導入期：投与0及び1週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）週1回。

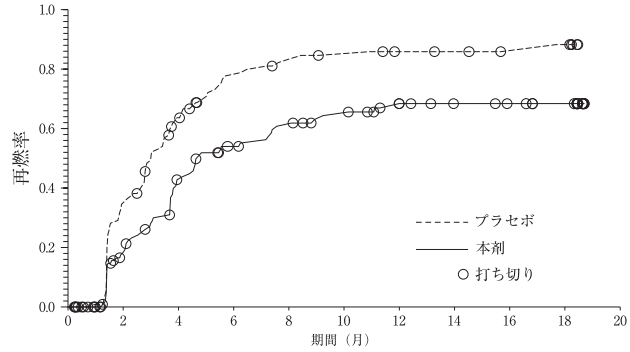
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）

17.1.25 活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例（うち日本人16例）を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



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

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表24：投与6週以降の再燃[a)]までの期間（ITT集団）

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

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

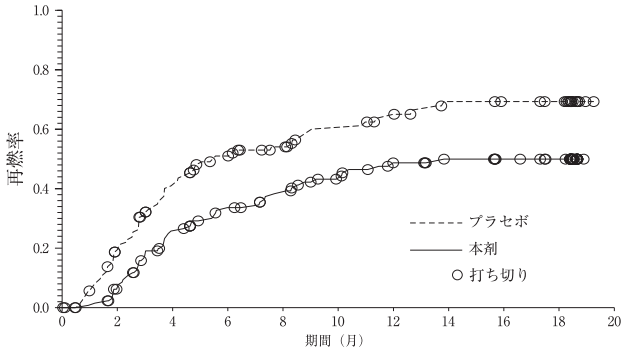
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった。

17.1.26 非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



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

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表25：投与2週以降の再燃[a)]までの期間（ITT集団）

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

a）：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

b）：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c）：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例（21.4%）、鼻咽頭炎23例（17.6%）、頭痛17例（13.0%）、疲労14例（10.7%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNFαに選択的に結合し、以下の作用を示した（*in vitro*）。

・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した。

・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：$1.26\sim1.47\times10^{-9}$mol/L）。

・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：$1.4\sim3.5\times10^{-11}$mol/L）。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[31)]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）

（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］

分子量：約148,000

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

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉

シリンジ×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉

シリンジ×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉

シリンジ×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉

ペン×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉

ペン×1本（ゲージ：29G）

23．主要文献

文献請求番号

1）Breedveld FC，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 26-37 HUR-0005

2）Keystone EC，et al.: Arthritis Rheum．2004; 50: 1400-1411 HUR-0004

3）van der Heijde D，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 2136-2146 HUR-0008

4）Colombel JF，et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65 HUR-0011

5）Weinblatt ME，et al.: Arthritis Rheum．2003; 48: 35-45 HUR-0002

6）Furst DE，et al.: J．Rheumatol．2003; 30: 2563-2571 HUR-0003

7）Gladman DD，et al.: Ann．Rheum．Dis．2007; 66: 163-168 HUR-0006

8）Gladman DD，et al.: Arthritis Rheum．2007; 56: 476-488 HUR-0007

9）Hanauer SB，et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333 HUR-0009

10）Sandborn WJ，et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239 HUR-0010

11）Ben-Horin S，et al.: Clin．Gastroenterol．Hepatol．2010; 8: 475-476 HUR-1559

12）Miyasaka N．The CHANGE Study Investigators: Mod．Rheumatol．2008; 18: 252-262 HUR-0013

13）Takeuchi T，et al.: Ann．Rheum．Dis．2014; 73: 536-543 HUR-1588

14）van de Putte LBA，et al.: Ann．Rheum．Dis．2004; 63: 508-516 HUR-0001

15）Kimball AB，et al.: N．Engl．J．Med．2016; 375: 422-434 HUR-1284

16）社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）

17）Asahina A，et al.: J．Dermatol．2010; 37: 299-310 HUR-0259

18）Morita A，et al.: J．Dermatol．2018; 45: 1371-1380 HUR-1623

19）Mease PJ，et al.: Arthritis Rheum．2005; 52: 3279-3289 HUR-0148

20）Kobayashi S，et al.: Mod Rheumatol．2012; 22: 589-597 HUR-1594

21）Imagawa T，et al.: Clin．Rheumatol．2012; 31: 1713-1721 HUR-1595

22）Lovell DJ，et al.: N．Engl．J．Med．2008; 359: 810-820 HUR-0050

23）Tanida S，et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol．2015; 13: 940-948 HUR-1175

24）Watanabe M，et al.: J．Crohns Colitis 2012; 6: 160-173 HUR-0443

25）Sandborn WJ，et al.: Ann．Intern．Med．2007; 146: 829-838 HUR-0055

26）Suzuki Y，et al.: J Gastroenterol．2014; 49: 283-294 HUR-1074

27）Reinisch W，et al.: Gut 2011; 60: 780-787 HUR-0477

28）Sandborn WJ，et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265
HUR-0479
29）社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
30）社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.3、2.7.4.2）
31）Salfeld J，et al.: Arthritis Rheum. 1998; 41: S57 HUR-0016

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
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

日本標準商品分類番号
873999

**2026年4月改訂（第4版）
*2024年7月改訂
貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：10mg　48ヵ月
　　25mg　48ヵ月
注　　意：20.取扱い上の注意参照
　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

最新の添付文書を参照すること

完全ヒト型可溶性TNFα/LTαレセプター製剤
エタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

エンブレル®皮下注用10mg
エンブレル®皮下注用25mg

ENBREL® 10mg for S.C. Injection
ENBREL® 25mg for S.C. Injection

	10mg	25mg
承認番号	22100AMX01835	21700AMY00005
販売開始	2009年12月	2005年3月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1-2.3、2.5、8.1-8.3、8.7、8.8、9.1.1-9.1.5、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.6、15.1.8-15.1.10参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、2.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6参照]

1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。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レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]

1.3 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[2.5、9.1.5、11.1.5参照]

1.4 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

〈関節リウマチ〉

1.5 本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

1.6 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者［敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。］[1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6参照]

2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.1、1.2.2、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.5 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］[1.1、1.3、9.1.5、11.1.5参照]

2.6 うっ血性心不全の患者［11.1.13、15.1.7参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンブレル皮下注用10mg	エンブレル皮下注用25mg
有効成分・含量（1バイアル中）	エタネルセプト（遺伝子組換え）10mg	エタネルセプト（遺伝子組換え）25mg
添加剤（1バイアル中）	D-マンニトール 40mg 精製白糖 10mg トロメタモール 0.32mg トロメタモール塩酸塩 1.16mg	

3.2 製剤の性状

販売名	エンブレル皮下注用10mg	エンブレル皮下注用25mg
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）	
pH	7.1～7.7［10mg/mL日局注射用水］	7.1～7.7［25mg/mL日局注射用水］
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1［10mg/mL日局注射用水］	約1［25mg/mL日局注射用水］

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）
○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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、非ステロイド性抗炎症剤及び他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。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.2 メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。
全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。(小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること)

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対し、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、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.2参照]

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レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

8.3 本剤を含む抗TNF製剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.4参照]

8.4 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。[9.5.2、15.1.3参照]

8.5 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[11.1.7、15.1.2参照]

8.6 本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[14.2.1参照]

8.7 患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）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。このような患者には、速やかに血液検査等を実施すること。[1.1、1.2、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、9.1.6、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.6参照]

8.8 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、1.2、15.1.8-15.1.10参照]

8.9 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。自己投与を適用する場合は、使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

8.10 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（敗血症又はそのリスクを有する患者、重篤な感染症及び活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者[1.1、1.2.1、2.1-2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.1、11.1.2、15.1.6参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.2参照]

(1) 結核の既感染者では、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的に行う（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）など、結核症状の発現に十分注意すること。結核を活動化させるおそれがある。

(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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、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

感染症を誘発するおそれがある。[1.1、1.2、2.1-2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.1、11.1.2参照]

9.1.4 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）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与された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。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[1.1、8.1、8.3、8.7参照]

9.1.5 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[1.1、1.3、2.5、11.1.5参照]

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[8.7、11.1.4参照]

9.1.7 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。[11.1.6参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児への生ワクチン接種時などには感染に注意すること。本剤は胎盤通過性があり、出生児の血清から本剤が検出されたとの報告があり、感染症発現のリスクが否定できない。[8.4参照]

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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	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 重篤な感染症

敗血症（0.2%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む、1.5%）、真菌感染症（0.2%）等の日和見感染症（2.5%）があらわれることがある。なお､感染症により死亡に至った症例が報告されている｡[1.1､1.2.1､2.1、2.2、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、15.1.6参照]

11.1.2 結核（0.1%未満）

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.3 重篤なアレルギー反応（0.5%）

血管性浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及びじん麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 重篤な血液障害（0.8%）

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。[8.7、9.1.6参照]

11.1.5 脱髄疾患（頻度不明）

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.3、2.5、9.1.5参照]

11.1.6 間質性肺炎（0.7%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤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。[9.1.7参照]

11.1.7 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.1%未満）

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。[8.5、15.1.2参照]

11.1.8 肝機能障害（3.1%）

AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.9 自己免疫性肝炎（頻度不明）

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.1%未満）**、多形紅斑**（0.1%未満）

11.1.11 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明）

11.1.12 急性腎障害（0.1%）**、ネフローゼ症候群**（0.1%未満）

11.1.13 心不全（0.1%未満）[2.6、15.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	胸水、喘息、喀痰、嗄声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症 肺嚢胞	
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）、そう痒症	じん麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿痂疹、皮膚乾燥、爪感染、爪の異常、胼胝、光線過敏症、膿疱性乾癬、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器		胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齲歯、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎（口角炎等）、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、膵炎	
投与部位	注射部位反応[a)]（紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等）			
* 泌尿器		尿路感染（膀胱炎等）、腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿	蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石	糸球体腎炎
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠	錯感覚（ピリピリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇、LDH上昇		
循環器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎(白血球破砕性血管炎、IgA血管炎等)	
血液		白血球増加、貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	
眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼乾燥、眼のちらつき、眼痛、強膜炎、眼の異常感	
筋・骨格系		化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）	関節痛、筋痛、ループス様症候群、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症	
抵抗機構		帯状疱疹、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍	創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス	
生殖器			月経不順、乳腺炎	
その他	発熱	倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少	

a) 注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の使用成績調査結果を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日局注射用水1mLをゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から10分程度の時間を要する。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること（なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約15～30分前に室温に戻しておくこと）。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。［8.6参照］

14.2.2 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では52週間（長期試験の投与期間3～112週の中央値）まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（≧1：40）、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。［8.5、11.1.7参照］

15.1.3 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。［8.4参照］

15.1.4 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.5 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

15.1.6 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%（10/33例）、本剤0.15mg/kg群で30%（9/30例）、0.45mg/kg群で48%（14/29例）、1.5mg/kg群で53%（26/49例）であった[1]。［1.1、1.2.1、2.1、8.7、9.1.1、11.1.1参照］

15.1.7 海外でうっ血性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7ヵ月、5.7ヵ月であった）。最初の試験では、本剤25mg週2回群（308例）及び本剤25mg週3回群（308例）のいずれも、プラセボ群（309例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。

投与後24週の心不全の悪化は、本剤25mg週2回群が89例（29%）、25mg週3回群が83例（27%）、プラセボ群が62例（20%）であった。また最終死亡例数は、本剤25mg週2回群が55例（18%）、25mg週3回群61例（20%）、プラセボ群が44例（14%）であった。2番目の試験では、1123例が本剤25mg週1回群、本剤25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった[2]。

なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある[3]。［2.6、11.1.13参照］

15.1.8 米国におけるDMARD無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での5年間の安全性報告において、本剤を投与した783例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が26例、非黒色腫皮膚癌が15例報告されている。［1.1、8.8参照］

15.1.9 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌は除く）

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表1に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとにNational Cancer Institute SEER（Surveillance, Epidemiology, and End Results）データベース（SEER1992～1999年；2002年4月版）から推定した値を用いた。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数23.594例に対し26例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数0.914例に対し5例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数0.259例、0.010例に対して0例であった（外国人データ）。［1.1、8.8参照］

表1　悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群[a,b]			エンブレル投与群[b]		
	全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍		全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	予測例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

a）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。
b）メトトレキサート併用例を含む。

15.1.10 非黒色腫皮膚癌

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表2に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。

なお参照データは、非黒色腫皮膚癌がNational Cancer Institute SEERデータベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry（Harris et al, 2001）のデータを使用した。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数41.745例に対し、15例（皮膚扁平上皮癌4例、基底細胞癌11例）であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数0.573例に対し、0例であった（外国人データ）。［1.1、8.8参照］

表2　非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群[a,b]			エンブレル投与群[b]		
	全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍		全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	予測例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌合計	41	0	0.573	2618	15	41.745

a）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。
b）メトトレキサート併用例を含む。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人における成績

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト10mg、25mg及び50mgを単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

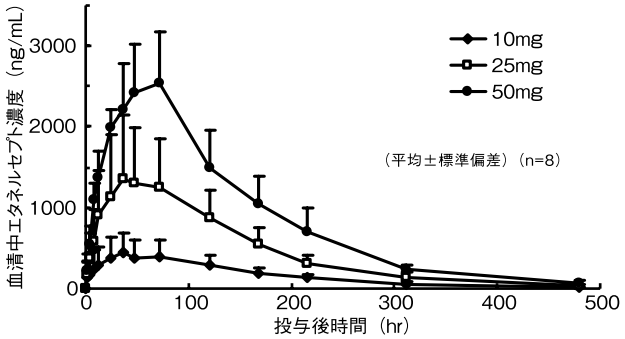


図1　エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表1　薬物動態パラメータ（n＝8）

	AUC_{0-480} (μg・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	CL/F (mL/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg S.C.	76.5 ±33.4	78.6 ±33.7	474 ±230	43.5 ±19.2	153.1 ±73.5	87.6 ±18.1
25mg S.C.	222.3 ±91.9	227.3 ±91.9	1415 ±761	52.5 ±16.9	134.5 ±78.1	86.3 ±22.5
50mg S.C.	412.0 ±95.7	419.6 ±98.7	2668 ±684	49.5 ±16.3	125.0 ±28.6	77.9 ±10.3

平均値±標準偏差

8名の健康成人男子に、50mgを単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した[4]。

（2）外国人における成績

米国の健康成人に、エタネルセプト10mg、25mg又は50mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表2の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった[5,6]。

表2　薬物動態パラメータ

	n	AUC_{0-480} (μg・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	CL/F (mL/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg S.C.	6	79.0 ±24.4	81.7 ±24.6	425 ±205	66 ±22	132 ±41	92 ±8
25mg S.C.	26	241.7 ±76.0	245.2 ±76.6	1650 ±660	49 ±17	113.8 ±42	72.1 ±13.6
50mg S.C.	28	460 ±179	502 ±196	3440 ±1920	48 ±21	118 ±52	78.0 ±17.4

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

〈関節リウマチ患者〉

（1）週2回投与

日本人関節リウマチ患者99名に10mg又は25mgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）は、投与開始1ヵ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持していた（表3）。また、52週間投与したときの血清中濃度も12週間投与時と同様であり、長期投与による薬物動態への影響はみられなかった。

（2）週1回投与

日本人関節リウマチ患者に50mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときと同様であり、また、25mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときとほぼ同様であった[7]。

〈若年性特発性関節炎患者〉

日本人若年性特発性関節炎患者13名に0.2mg/kg、21名に0.4mg/kgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）は、投与開始2週間後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった（表3）。

0.2mg/kg又は0.4mg/kg投与における日本人若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度のトラフ値の範囲は、それぞれ関節リウマチ患者の10mg及び25mg投与とほぼ同様であった。0.2mg/kg週2回投与におけるトラフ濃度は0.4mg/kg週2回投与のほぼ1/2であった。

表3　エタネルセプト反復投与における関節リウマチ患者及び若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）

	試験（投与量）	血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）（ng/mL）			
		2週評価日	4週評価日	8週評価日	12週評価日
関節リウマチ患者	202-JA (10mg)	–	950±476 (48)	1017±572 (45)	982±415 (45)
	202-JA (25mg)	–	2221±1124 (48)	2447±993 (47)	2590±1000 (47)
若年性特発性関節炎患者	208-JA (0.2mg/kg)	1299±449 (13)	1005±723 (12)	1057±481 (12)	1183±442 (11)
	204 (0.4mg/kg)	2941±875 (21)	2217±1169 (21)	2871±1052 (20)	3269±1265 (21)

（平均値±標準偏差（n））

16.4 代謝

エタネルセプトがTNFに結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。

16.5 排泄

エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

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Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効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（有効性解析対象症例数147例）における12週評価日の「ACR改善基準による有効率（ACR20）[a)]」を、表1に示す。本剤投与群におけるACR20は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表1　12週評価日のACR20（週2回投与）

投与量（×2/週）	プラセボ	10mg	25mg
ACR20[a)] ［改善基準に達した症例数/総症例数］	6.3% ［3/48］	64.0% ［32/50］	65.3% ［32/49］

a）ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用の発現率は、本剤10mg群69.2%（36/52例）、本剤25mg群60.8%（31/51例）及びプラセボ群54.0%（27/50例）であった。主な副作用は、本剤10mg群で注射部位反応15.4%（8/52例）、鼻咽頭炎13.5%（7/52例）、皮膚炎7.7%（4/52例）、本剤25mg群で注射部位反応15.7%（8/51例）、鼻咽頭炎11.8%（6/51例）、注射部位紅斑9.8%（5/51例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（25mg週2回投与と50mg週1回投与の比較）

本剤の25mg週2回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mgを週2回4週間投与に続き、50mg週1回8週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験（有効性解析対象症例数41例）における4週評価日（25mg週2回投与終了時）及び12週評価日（50mg週1回投与終了時）の28関節疾患活動性スコア（DAS28）（平均値）は、それぞれ3.26及び3.13（両群の差：−0.10）であった。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤25mg週2回群2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群12.2%（5/41例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤25mg週2回群で発疹2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群で腹痛、口内乾燥、胃潰瘍、耳下腺腫大、末梢性浮腫、光線性皮膚症各2.4%（各1/41例）であった。感染症の発現率は、本剤25mg週2回群2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群17.1%（7/41例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、本剤25mg週2回群では認められず、本剤50mg週1回群で2.4%（1/41例）に認められた。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（10mg週2回投与と25mg週1回投与の比較）

DMARD無効の関節リウマチ患者を対象として、本剤の10mg週2回投与及び25mg週1回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数95例）における12週評価日のDAS28のベースラインからの変化量（平均値）は、10mg週2回投与群及び25mg週1回投与群それぞれにおいて2.07及び2.25（両群の差：-0.18）であった。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg週2回群17.0%（8/47例）、本剤25mg週1回群22.9%（11/48例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg週2回群で肝障害、発疹各4.3%（各2/47例）、本剤25mg週1回群でALT増加、AST増加各8.3%（各4/48例）であった。感染症の発現率は、本剤10mg週2回群21.3%（10/47例）、本剤25mg週1回群8.3%（4/48例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg週2回群10.6%（5/47例）、本剤25mg週1回群16.7%（8/48例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数542例、有効性評価解析対象症例数550例）におけるベースラインから52週評価日までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表2に示す。

本剤投与群は、メトトレキサート群（MTX群）に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg投与群のACR20は、24週評価日でそれぞれ77.0%、77.5%、52週評価日でそれぞれ75.9%、78.6%であり、MTX群では24週評価日で56.3%、52週評価日で62.5%であった。本剤投与群は、MTX群に比較しいずれも有意に高かった[8]。

表2　52週評価日のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート[b]	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	171	190	181
mTSSのベースラインからの平均変化量 ［標準誤差］	9.82 ［1.16］	5.19[a] ［0.93］	3.33[a] ［0.73］
中央値	4.00	1.00	0.50

a）p<0.0001対メトトレキサート群、共分散分析モデルを使用
b）1週間に6～8mgを2～3回に分割して投与。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群41.7%（80/192例）、本剤25mg群41.2%（75/182例）及びMTX群43.8%（77/176例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg群でALT増加4.7%（9/192例）、AST増加4.2%（8/192例）、口内炎3.6%（7/192例）、本剤25mg群でALT増加5.5%（10/182例）、AST増加4.4%（8/182例）、発疹3.8%（7/182例）であった。感染症の発現率は、本剤10mg群37.0%（71/192例）、本剤25mg群38.5%（70/182例）及びMTX群36.4%（64/176例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、本剤10mg群20.8%（40/192例）、本剤25mg群20.3%（37/182例）及びMTX群1.7%（3/176例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

〈若年性特発性関節炎患者〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数22例）において、本剤0.4mg/kg（25mgを上限）を週2回12週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。12週評価日の「ACR改善基準による有効率（JRA30%DOI）[a]」は90.9%（20/22例）であった（表3）。

表3　12週評価日のJRA30%DOI

投与量（×2/週）	204試験 0.4mg/kg
JRA30%DOI[a] ［改善基準に達した症例数/総症例数］	90.9% ［20/22］

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

副作用の発現率は100%（22/22例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎86.4%（19/22例）、注射部位反応77.3%（17/22例）、胃腸炎50.0%（11/22例）、インフルエンザ、便秘各40.9%（各9/22例）であった。

17.1.6 国内第Ⅱ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数13例）において、本剤0.2mg/kg（12.5mgを上限）を週2回12週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。12週評価日のJRA30%DOI[a]は92.3%（12/13例）であった（表4）。

表4　12週評価日のJRA30%DOI

投与量（×2/週）	208-JA試験 0.2mg/kg
JRA30%DOI[a] ［改善基準に達した症例数/総症例数］	92.3% ［12/13］

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

副作用の発現率は、92.3%（12/13例）であった。主な副作用は、注射部位反応61.5%(8/13例)、鼻咽頭炎53.8%(7/13例)、頭痛23.1%(3/13例）であった。

〈関節リウマチ〉

17.1.7 海外第Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）

DMARDの効果が減弱した活動性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(有効性解析対象症例数180例)において、投与開始85日後のACR20を表5に示す。

有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m^{2}群のACR20は他群と比較して有意に高かった[9]。

表5　投与開始85日後のACR20

体表面積あたり投与量（×2/週）	プラセボ	0.25mg/m^2	2mg/m^2	16mg/m^2
症例数	44	46	46	44
ACR20[a]	14%	33%	46%	75%

a）ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用の発現率は、本剤0.25mg/m^{2}群21.7%（10/46例）、本剤2mg/m^{2}群26.1%（12/46例）、本剤16mg/m^{2}群72.7%（32/44例）及びプラセボ群18.2%（8/44例）であった。主な副作用は、本剤0.25mg/m^{2}群で嘔気8.7%（4/46例）、投与部位反応4.3%（2/46例）、本剤2mg/m^{2}群で投与部位反応13.0%（6/46例）、浮動性めまい2%（2/46例）、本剤16mg/m^{2}群で投与部位反応52.3%（23/44例）、浮動性めまい、発疹、そう痒症、注射部位過敏各4.5%（各2/44例）であった。

（注：本邦で本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射である。）

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

DMARDの効果が減弱した活動性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(有効性解析対象症例数229例)において、投与開始2週、3ヵ月及び6ヵ月後のACR20を表6に示す。本剤投与群のACR20は2週、3ヵ月及び6ヵ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2週間後から効果の発現が認められた[10]。

表6　投与開始2週、3ヵ月、6ヵ月後のACR20

投与量（×2/週）		プラセボ	10mg	25mg
症例数		79	73	77
ACR20[a]	2週	1%	18%	31%
	3ヵ月	23%	47%	62%
	6ヵ月	11%	53%	60%

a）ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群28.9%（22/76例）、本剤25mg群25.6%（20/78例）及びプラセボ群11.3%（9/80例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg群で頭痛5.3%（4/76例）、鼻炎3.9%（3/76例）、発疹、脱毛症、咳嗽増加、下痢、嘔気各2.6%（各2/76例）、本剤25mg群で頭痛5.1%（4/78例）、発疹、そう痒症各3.8%（各3/78例）、脱毛症、咳嗽増加各2.6%（各2/78例）であった。感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg群56.6%（43/76例）、本剤25mg群57.7%（45/78例）及びプラセボ群37.5%（30/80例）であった。投与部位反応は、本剤10mg群で43.4%（33/76例）、本剤25mg群で47.4%（37/78例）及びプラセボ群で12.5%（10/80例）に認められた。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（25mg週2回投与と50mg週1回投与の比較）

本剤の25mg週2回投与及び50mg週1回投与のDMARD無効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（有効性解析対象症例数420例）における8週評価日のACR20は、本剤50mg週1回群において50%（107/214例）、25mg週2回群において49%（75/153例）であり、有効性における非劣性が検証された。

8週までの副作用の発現率は、本剤50mg週1回群38.3%（82/214例）、本剤25mg週2回群41.8%（64/153例）及びプラセボ群32.1%（17/53例）であった。8週までに発現した主な副作用は、本剤50mg週1回群で注射部位反応17.8%（38/214例）、発疹5.1%（11/214例）、頭痛3.7%（8/214例）、本剤25mg週2回群で注射部位反応17.0%（26/153例）、悪心7.8%（12/153例）、頭痛6.5%（10/153例）であった。16週までの副作用の発現率は、本剤50mg週1回群43.5%（93/214例）、本剤25mg週2回群47.7%（73/153例）であった。主な副作用は、本剤50mg週1回群で注射部位反応18.2%（39/214例）、発疹6.1%（13/214例）、頭痛4.7%（10/214例）、本剤25mg週2回群で注射部位反応18.3%（28/153例）、悪心8.5%（13/153例）、頭痛7.2%（11/153例）であった。

17.1.10 海外第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の早期関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数616例、有効性評価解析対象症例数632例）におけるベースラインから1年後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）を用いて評価した結果を表7に示す。本剤25mg群は、メトトレキサート群（MTX群）及び本剤10mg群に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg群のACR20は、それぞれ55%、69%であり、MTX群では64%であった[11]。

表7　1年後のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート[c]	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	213	199	204
mTSSのベースラインからの平均変化量［標準誤差］	1.74［0.30］	1.44［0.30］	0.77[a,b]［0.18］
中央値	0.48	0.00	0.00

a）p<0.001対メトトレキサート群、罹病期間で層別したvan Elteren検定
b）p<0.05対10mg投与群、罹病期間で層別したvan Elteren検定
c）1週間に20mgまで。

副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群52.9%（110/208例）、本剤25mg群57.0%（118/207例）及びMTX群68.2%（148/217例）であった。主な副作用（感染症及び投与部位反応を除く）は、本剤10mg群で頭痛13.9%（29/208例）、悪心9.6%（20/208例）、下痢7.7%（16/208例）、本剤25mg群で頭痛10.6%（22/207例）、悪心9.2%（19/207例）、浮動性めまい7.7%（16/207例）であった。感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg群75%（156/208例）、本剤25mg群79.7%（165/207例）及びMTX群80.6%（175/217例）であった。投与部位反応は、本剤10mg群30.8%（64/208例）、本剤25mg群38.2%（79/207例）及びMTX群8.3%（18/217例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

〈若年性特発性関節炎患者〉

17.1.11 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（4～17歳）を対象にエタネルセプトの有効性を検討した。

パート1：

オープン試験における12週評価日のJRA30%DOI[a]を、表8に示す。

表8　12週評価日のJRA30%DOI

投与量（×2/週）	0.4mg/kg
JRA30%DOI[a]［改善基準に達した症例数/総症例数］	74%［51/69］

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

パート2：

パート1でレスポンダーと判定された被験者（JRA30%DOIの基準を満たした被験者51例）を対象に、エタネルセプト0.4mg/kgの週2回皮下投与をプラセボ投与（最大210日間）に切り替えたときのJRA30%DOI[a]を、表9に示す。本剤投与群ではプラセボ群に比較し効果の持続性が認められた[12]。

表9　投与後210日までのJRA30%DOI

投与量（×2/週）	プラセボ	0.4mg/kg
JRA30%DOI[a]［改善基準に達した症例数/総症例数］	35%［9/26］	80%［20/25］

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

パート1で副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、39.1%（27/69例）であった。主な副作用は、頭痛13.0%（9/69例）、鼻炎11.6%（8/69例）、嘔吐7.2%（5/69例）であった。投与部位反応の発現率は37.7%（26/69例）であった。また、感染症（因果関係を問わない）の発現率は、62.3%（43/69例）であった。

パート2で副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、本剤群28.0%（7/25例）、プラセボ群19.2%（5/26例）であった。本剤群でみられた主な副作用は、頭痛、鼻炎各12.0%（各3/25例）であった。投与部位反応の発現率は、本剤群4.0%（1/25例）、プラセボ群3.8%（1/26例）であった。また、感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤群60.0%（15/25例）、プラセボ群30.8%（8/26例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エタネルセプトは、ヒトTNF可溶性レセプター部分が、過剰に産生されたTNFα及びLTαを、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤とTNFα及びLTαとの結合は可逆的であり、いったん捕捉したTNFα及びLTαは再び遊離される。

エタネルセプトはU937細胞表面のTNF受容体に対するTNFの結合を阻害した（解離定数（Ki）＝1×10^{-10}M）。

18.2 関節炎抑制作用

18.2.1 ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5μg/joint以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

18.2.2 マウスⅡ型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対して、1μg/body以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150μg/bodyの腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50μg/bodyの腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗Ⅱ型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10μg/bodyの腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

18.3 TNFファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトはTNFα及びLTαのいずれに対しても結合親和性を有するが、LTβに対する結合親和性は持たない。

18.4 TNFの細胞傷害に対する抑制作用

L929細胞のTNF誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは10ng/mL以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した（*in vitro*）。

18.5 IL-1α併用TNF誘発致死に対する抑制作用

マウスのIL-1α（30μg/body）併用TNF（3μg/body）誘発致死に対して、エタネルセプトは30μg/body以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した（*in vivo*）。

18.6 細胞傷害活性

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エタネルセプト（遺伝子組換え）[Etanercept (genetical recombination)]

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor(human)fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1(human γ 1-chain Fc fragment), dimer

分子量：約150,000

本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒトIgG1のFc領域と分子量75kDa（p75）のヒト腫瘍壊死因子Ⅱ型受容体（TNFR-Ⅱ）の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。

総アミノ酸数：934個

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

22. 包装

〈エンブレル皮下注用10mg〉

4バイアル

〈エンブレル皮下注用25mg〉

4バイアル

23. 主要文献

1) Fisher CJ, et al.：N Engl J Med.1996；334（26）：1697-1702
2) Mann DL, et al.：Circulation.2004；109（13）：1594-1602
3) Chung ES, et al.：Circulation.2003；107（25）：3133-3140
4) Kawai S, et al.：J Clin Pharmacol.2006；46（4）：418-423
5) Korth-Bradley J, et al.：Ann. Pharmacother.2000；34（2）：161-164
6) 社内資料：生物学的同等性試験結果：20021643試験
7) Takeuchi T, et al.：Mod Rheumatol.2015；25（2）：173-186
8) Takeuchi T, et al.：Mod Rheumatol.2013；23（4）：623-633
9) Moreland LW, et al.：N Engl J Med.1997；337（3）：141-147
10) Moreland LW, et al.：Ann Intern Med.1999；130（6）：478-486
11) Genovese MC, et al.：Arthritis Rheum.2002；46（6）：1443-1450
12) Lovell DJ, et al.：N Engl J Med.2000；342（6）：763-769

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

Ⓡ登録商標

＊＊2026年5月改訂（第7版）
＊2025年3月改訂

貯　　法：2～8℃保存
＊＊有効期間：36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)]

	80mg	200mg	400mg
承認番号	22000AMX01593	21900AMX01337	22000AMX01594
販売開始	2008年6月	2005年6月	2008年6月

アクテムラ®点滴静注用80mg
アクテムラ®点滴静注用200mg
アクテムラ®点滴静注用400mg
ACTEMRA® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

〈効能共通〉

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。［2.3、8.4、8.10、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。

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.5、9.1.3、11.1.2参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

2.3 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、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アクテムラ点滴静注用80mg	アクテムラ点滴静注用200mg	アクテムラ点滴静注用400mg
有効成分	1バイアル（4mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 80mg	1バイアル（10mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 200mg	1バイアル（20mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 400mg
添加剤	1バイアル（4mL）中 精製白糖　200mg ポリソルベート80　2mg リン酸水素ナトリウム水和物　適量 リン酸二水素ナトリウム水和物　適量	1バイアル（10mL）中 精製白糖　500mg ポリソルベート80　5mg リン酸水素ナトリウム水和物　適量 リン酸二水素ナトリウム水和物　適量	1バイアル（20mL）中 精製白糖　1000mg ポリソルベート80　10mg リン酸水素ナトリウム水和物　適量 リン酸二水素ナトリウム水和物　適量

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	アクテムラ点滴静注用80mg	アクテムラ点滴静注用200mg	アクテムラ点滴静注用400mg
剤形	注射剤（バイアル）		
性状	無色～微黄色の液		
pH	6.3～6.7		
浸透圧比	0.5～0.8（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）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

5．効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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。［1.4参照］

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 過去の治療において、副腎皮質ステロイド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。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、投与を中止し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

5.4 本剤の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5.5 酸素投与、人工呼吸器管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。

5.6 海外医師主導臨床試験は室内気 SpO_2が92%未満又は酸素投与中でCRP値7.5mg/dL以上のSARS-CoV-2による肺炎患者を対象として実施され、副腎皮質ステロイド薬併用下で本剤の有効性が確認されている[1)]。当該試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注する。

〈全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病及びキャッスルマン病〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注する。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

通常、成人には、副腎皮質ステロイド薬との併用において、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを点滴静注する。症状が改善しない場合には、初回投与終了から8時間以上の間隔をあけて、トシリズマブ（遺伝子組換え）として8mg/kgを1回追加投与できる。

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。

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

7.3 症状改善が不十分であり、かつC反応性タンパク（CRP）を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。

〈キャッスルマン病〉

7.4 投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.5 海外医師主導臨床試験では副腎皮質ステロイド薬を併用していない患者において本剤投与により全死亡割合が高くなる傾向が認められた[1)]。

7.6 バリシチニブとの併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction（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には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

8.3 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］

8.4 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、2.3、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

8.5 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。［2.1、9.1.3、11.1.2参照］

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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］

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

8.10 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、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、SARS-CoV-2による肺炎を除く適応疾患の臨床症状（発熱、悪寒、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。［1.1、2.3、8.4、9.1.1、11.1.2参照］

8.11 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。

〈全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病及びキャッスルマン病〉

8.12 本剤を休薬・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。

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（SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く、その他の効能の場合は重篤な感染症は除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者

〈効能共通〉

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、2.3、8.4、8.10、11.1.2参照］

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群、SARS-CoV-2による肺炎〉

治療上の有益性と危険性を考慮し、治療方針を十分に検討すること。

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。［8.3参照］

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。［2.1、8.5、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。［2.1、8.5、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。[8.9、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

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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(0.1%)、**アナフィラキシー**(0.1%)

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(3.3%)、帯状疱疹(2.0%)、感染性胃腸炎(0.7%)、蜂巣炎(1.4%)、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症(0.4%)、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）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、2.3、8.4、8.5、8.10、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎（0.5%）

関節リウマチ患者では、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（0.1%未満）、**白血球減少**（4.5%）、**好中球減少**（1.6%）、**血小板減少**（2.1%）

[9.1.7参照]

11.1.6 心不全（0.2%）

[8.9、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	0.1～1%未満	0.1%未満
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〕(10.7%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症
代謝	コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT上昇、AST上昇	γ-GTP上昇、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、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加
血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	ＴＡＴ増加
消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、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、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚嚢腫	
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頚部痛、若年性関節炎増悪	
泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG増加、頻尿	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	膿瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリンG減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性[注1)]、体重増加、抗核抗体陽性[注1)]	リウマチ因子陽性、発汗障害

注1）関節リウマチ第Ⅲ相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例（4.6%）、陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例（11.1%）、陽性化18例（8.3%）である。

注2）副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。

14.1.2 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.1.3 希釈方法

本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25kg以下の場合は50mL、25kgを超える場合は100～250mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。

<<体重あたりの換算式>>

$$\text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）} \times 8\ (\text{mg/kg})^{注)}}{20\ (\text{mg/mL})}$$

注）悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群患者で体重30kg未満の場合は12mg/kgとする。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

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（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：19例中1例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128例中11例（8.6%）［以上、効能追加時］、キャッスルマン病：35例中1例（2.9%）［承認時］）。

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。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤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：本剤8mg/kg+DMARD群103/1582例（6.5%）、プラセボ+DMARD群18/1170例（1.5%）、単剤療法：本剤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 国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.4 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤8mg/kg投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100kgを超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800mgとされている。

15.1.5 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との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。

15.1.6 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[2)]（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[3)]。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[4)-6)]、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[7)]。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[8),9)]。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に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[10)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈健康成人〉

16.1.1 単回投与

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1)]を単回投与した（1時間点滴静注）。C_{max}は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴ってCL_{total}は減少し、$t_{1/2}$及びMRTが延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた[11)]。

表1　単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
0.15	2.4±0.6	11±6	17±16	3.8±2.3	25±22	63.4±16.6
0.50	8.5±1.2	285±73	33± 4	1.3±0.2	47± 5	58.4± 7.1
1.0	19.5±2.7	1009±222	49± 5	0.8±0.1	69± 8	57.3±10.9
2.0	37.6±8.8	2532±569	74± 9	0.6±0.2	107±16	65.9± 8.3

（例数：5、平均値±SD）

注1）本剤の承認用量は、1回8mg/kg（ただし、体重30kg未満の悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群は1回12mg/kg）である。

〈関節リウマチ〉

16.1.2 単回投与

関節リウマチ患者31例を対象に、8mg/kgを単回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度を図1に示した。このときの薬物動態パラメータはAUC_{last}= 19852±5749μg・hr/mL（平均値±SD、以下同様）、$t_{1/2}$= 133±25.7hr、CL_{total}=0.4±0.1mL/hr/kg及び$V_{d,ss}$= 78.5±16.8mL/kgであった[12)]。

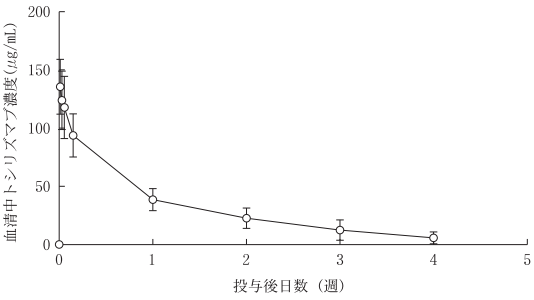


図1　関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移（平均値±SD）

16.1.3 反復投与

(1) 第Ⅰ/Ⅱ相試験（用量相関性の検討）

関節リウマチ患者15例（1群5例）を対象に、2、4あるいは8mg/kg[注1)]を2週間隔にて投与した（2時間点滴静注）。CL_{total}は投与量の増加にともなって減少し、$t_{1/2}$は延長したことから非線形性の体内動態が認められた[13)]。

表2　関節リウマチ患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	投与量 (mg/kg)	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
1	2	43.6±10.1	3440± 823	74±18	0.5±0.2	107±25	55.0±13.0
	4	49.0±12.6	4663±2185	97±50	0.9±0.5	138±68	102±24.0
	8	82.5±32.4	10661±4070	160±34	0.6±0.2	227± 46	137±31.6
3	2	27.9±12.3	3014±1070	87±18	0.5±0.1	140±26	70.7±13.5
	4	49.5±10.1	6035±3200	140±71	0.7±0.5	204±105	98.5±14.6
	8	129.9±48.1	19939±8900	242±71	0.3±0.1	343±105	90.9±29.9

（例数：4-5、平均値±SD）

(2) 第Ⅲ相試験

関節リウマチ患者157例を対象に、8mg/kgを4週間隔で13回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度は初回投与以降上昇し、血清中トシリズマブ投与直前値は3回目投与4週間後（初回投与12週後、平均値±SD以下同様）で9.8±7.5μg/mL、6回目投与4週間後（初回投与24週間後）で12.3±8.6μg/mLであり、初回投与20週後以降ほぼ一定の値で推移した[14)]。

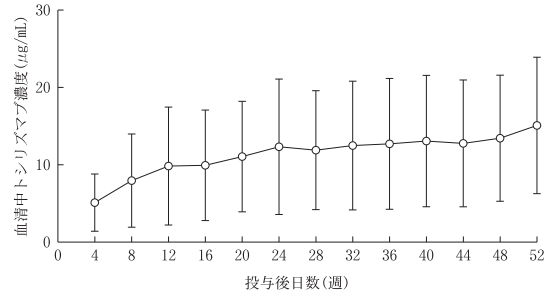


図2　関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）推移（平均値±SD）

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

16.1.4 反復投与

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例（3-19歳、中央値12歳）を対象に、8mg/kgを4週間隔で3回投与した（1時間点滴静注）。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表3に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた[15)]。

表3　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
3-7未満	107.8±15.0	12970±2511	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7-15未満	158.6±34.4	20878±5328	99±12	0.3±0.0	150± 9	48.0± 7.0
15以上	158.1±36.2	25954±6157	143±43	0.3±0.1	200±49	60.5±12.2
全例	145.0±37.5	25275±6722	123±41	0.3±0.1	178±46	58.3±13.9

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（3-7歳未満：C_{1hr}及びAUC_{last}：n=5、7-15歳未満：C_{1hr}及びAUC_{last}：n=7、その他のパラメータ：n=4、15歳以上：n=7）

〈全身型若年性特発性関節炎〉

16.1.5 反復投与

全身型若年性特発性関節炎患者（2-19歳、中央値8歳）を対象に、8mg/kgを2週間隔で3回反復投与し（1時間点滴静注）、その後有効性の認められた被験者を対象に6回（合計9回、初回投与後18週間）投与を行った。

初回投与後及び3回目投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表4に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

血清中トシリズマブ濃度推移は初回投与8週から14週の範囲で定常状態となったと考えられ、血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）は57.4μg/mL（初回投与18週後、例数：13）であった。

低体重、低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において、血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなることがあった[16)]。

表4　全身型若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	投与回数	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
2-7未満	1	142.8±31.6	17677±5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7±51.2	23706±9704	100±38	0.3±0.1	155±60	45.4±7.6
7-15未満	1	176.7±48.5	24701±7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8±70.2	35333±11668	127±26	0.2±0.2	188±49	43.0±17.5
15以上	1	166.0±31.8	23653±3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0±40.0	33336±8115	139±30	0.2±0.0	249±21	43.6±11.2

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（2-7歳未満：n=19-23、7-15歳未満：n=25-28、15歳以上：n=4-5）

〈キャッスルマン病〉

16.1.6 反復投与

キャッスルマン病患者28例を対象に、8mg/kgを2週間隔で8回反復投与した（1時間点滴静注）。

血清中トシリズマブ濃度は8回目投与直前値で36.6±17.5μg/mLであり、初回投与以降上昇していた。初回投与後6回目投与まで$t_{1/2}$及びMRTは延長したが、投与6回目以降はほぼ一定の値を示した[17)]。

表5　キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13092±3254	99.7±17.1	0.6±0.2	145±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423±7410	139±37.4	0.2±0.1	205±54.2	46.8± 8.8

（例数：26-28、平均値±SD）

〈成人発症スチル病〉

16.1.7 反復投与

成人発症スチル病患者に、8mg/kgを2週間隔で反復投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度は初回投与後10週投与直前値で56.0±27.6μg/mLを示し、10週以降はほぼ一定の値を示した[18]。

表6　成人発症スチル病患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度

時点	2週	4週	6週	8週	10週	12週
C_{min} (μg/mL)	15.4±8.2 (n=13)	15.7±19.4 (n=13)	29.3±29.6 (n=11)	40.8±25.6 (n=10)	56.0±27.6 (n=9)	57.2±28.1 (n=9)

（平均値±SD）

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

16.1.8 反復投与

キメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群43例（日本人1例）を対象に、体重30kg以上の場合は8mg/kg、30kg未満の場合は12mg/kgを投与した（1時間点滴静注）。初回投与時の血清中トシリズマブ濃度のC_{max}は43.2～210μg/mL（日本人：122μg/mL）であった[19]。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

16.1.9 1回又は2回投与

SARS-CoV-2による肺炎患者を対象に、標準治療併用下においてトシリズマブ8mg/kgを1-2回点滴静注した（1回投与につき1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表7に示した[20]。

表7　SARS-CoV-2による肺炎患者における薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (L/hr)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (L)
8mg/kg 1回投与	160± 27.1	18700± 6090	140± 59.6	0.0285± 0.00833	195± 64.8	5.22± 1.17
8mg/kg 2回投与	254± 54.3	42400± 18000	177± 101	N.A.	264± 124[注2]	N.A.

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（1回投与：n=37-41、2回投与：n=6-7）

注2）2回投与分の血清中トシリズマブ濃度から求めた。

16.5 排泄

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1]を1時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された[11]。

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相二重盲検比較試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート8mg/週+トシリズマブプラセボ（プラセボ群）及びメトトレキサートプラセボ+トシリズマブ8mg/kg/4週（本剤投与群）を24週間投与した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[21]。

・症状の緩和

最終観察時のACR基準[#1]20%改善頻度は、プラセボ群25.0%に対し、本剤投与群で80.3%と有意に高かった（P<0.001）。

#1：アメリカリウマチ学会（ACR）の臨床的改善の評価基準

表1　ACR基準20%改善頻度

	プラセボ[注1]	トシリズマブ	P値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注1）メトトレキサート8mg/週投与

・日常生活動作（ADL）の改善

投与前から最終観察時までの日常生活動作（ADL）の改善をMHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.01に対し、本剤投与群で0.32と有意に改善した（P<0.001）。なお、MCID（minimum clinically important differences）として定義される0.22を超えて改善を示した症例は、プラセボ群34.4%に対し、本剤投与群で67.2%であり、本剤投与群で有意に多かった（P<0.001）。

副作用発現頻度は、61例中50例（82.0%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加22例（36.1%）、LDL増加17例（27.9%）、血中トリグリセリド増加10例（16.4%）、鼻咽頭炎7例（11.5%）、口内炎5例（8.2%）、LDH増加4例（6.6%）、HDL増加4例（6.6%）、高脂血症4例（6.6%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相無作為割付群間比較試験

DMARDあるいは免疫抑制剤に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8mg/kg/4週投与又は既存治療（DMARDあるいは免疫抑制剤の治療）を52週間継続する無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった[22]。

・関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果を下表に示す。Totalスコアにおいて、既存治療で6.12悪化したのに対して、本剤投与群は2.34であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（P=0.001）。

表2　投与52週後のModified Sharp法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P値
例数	143	157	
骨びらん	3.21（1.0）	0.85（0.0）	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91（1.0）	1.49（0.0）	0.024
Total	6.12（2.5）	2.34（0.5）	0.001

（　）内は中央値

副作用発現頻度は，157例中139例（88.5%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加60例（38.2%）、鼻咽頭炎47例（29.9%）、LDL増加41例（26.1%）、血中トリグリセリド増加20例（12.7%）、ALT増加17例（10.8%）、AST増加14例（8.9%）、下痢11例（7.0%）、γ-GTP増加11例（7.0%）、好中球数減少10例（6.4%）、白血球数減少10例（6.4%）、発疹9例（5.7%）、爪囲炎9例（5.7%）であった。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例を対象に、トシリズマブ8mg/kgを4週間隔で3回投与した。最終観察時のJIA基準[#2]30%、50%、70%改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9%であり、原疾患の著明な改善が認められた[23]。

#2：Giannini等[24]により提唱された若年性特発性関節炎（JIA）に対する薬効評価であり標準的な評価基準

副作用発現頻度は、19例中13例（68.4%）であった。副作用は、上気道感染5例（26.3%）、鼻咽頭炎4例（21.1%）、下痢2例（10.5%）、扁桃炎、上気道の炎症、口唇炎、悪心、口内炎、湿疹、発疹、蕁麻疹、尿中血陽性、リンパ球数減少がそれぞれ1例（5.3%）であった。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

全身型若年性特発性関節炎患者56例を対象としてトシリズマブ8mg/kgを2週間隔で3回反復投与するオープン期間にて、JIA基準[#2]30%以上の改善を示し、かつCRPが0.5mg/dL未満に改善した解析対象患者43例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群20例あるいはプラセボ群23例として2週間隔で6回投与し、JIA基準30%以上の改善、かつCRPが1.5mg/dL未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は80.0%であり、プラセボ群（17.4%）に比べて有意に高かった（P<0.001）。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった（P<0.001）[25]。

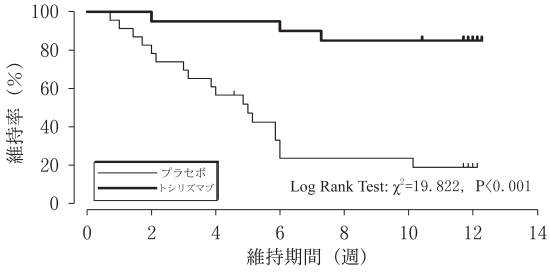


図　効果維持率の推移（Kaplan-Meier曲線）

副作用発現頻度は、56例中53例（94.6%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎15例（26.8%）、ALT増加13例（23.2%）、上気道感染が11例（19.6%）、AST増加8例（14.3%）、血中コレステロール増加8例（14.3%）、咽頭炎7例（12.5%）、胃腸炎6例（10.7%）、嘔吐6例（10.7%）、リンパ球数減少6例（10.7%）であった。

〈キャッスルマン病〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

(1) 第一段階

キャッスルマン病患者7例を対象として同一患者内での漸増法にて2、4、8mg/kg[注2)]と増量し（各用量ともに2週間隔にて3回反復投与）、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP等の炎症マーカーは、2、4mg/kgでは各投与1週後で低下したものの2週後には再び上昇した症例もみられた。8mg/kgではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した[26)]。

注2）キャッスルマン病の承認用量は、1回8mg/kgである。

(2) 第二段階

キャッスルマン病患者28例を対象として8mg/kgを2週間隔で8回反復投与した。その結果、炎症マーカー（CRP、フィブリノーゲン、ESR）、全身倦怠感（Visual Analog Scaleによる評価）、貧血状態（Hb）、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した[26)]。

表3　有効性評価項目の推移（第二段階）

項　目	投与前	投与6週後	投与16週後
CRP（mg/dL）	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノーゲン（mg/dL）	639±188	356±149**	317±138**
ESR（mm/hr）	114±34	63±36**	48±40**
全身倦怠感（0-100mm）	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
Hb（g/dL）	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン（g/dL）	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、対応のある t検定（例数：24-28、平均値±SD）

(3) 継続投与試験

第一段階、第二段階において検討されたキャッスルマン病患者のうち33例を対象として、原則8mg/kgを2週間隔で長期継続投与（最長1568日、平均1191日）した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

なお、治療効果の維持が不十分であった7例では、投与間隔の短縮（最短1週間隔まで）により炎症マーカーの改善が認められた[27)]。

副作用発現頻度は、35例中33例（94.3%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（80.0%）、発疹11例（31.4%）、瘙痒症10例（28.6%）、好中球数減少9例（25.7%）、口腔咽頭痛8例（22.9%）、下痢7例（20.0%）、背部痛7例（20.0%）、倦怠感7例（20.0%）、血中トロンビン異常7例（20.0%）、血中トリグリセリド増加7例（20.0%）であった。

〈成人発症スチル病〉

17.1.6 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

(1) 二重盲検期間（12週間）

副腎皮質ステロイドに対して効果不十分な成人発症スチル病患者26例を対象としてトシリズマブ8mg/kg又はプラセボを2週間隔で投与した。4週時のACR基準50%改善頻度はトシリズマブ投与群で61.5%（8/13例）、プラセボ群で30.8%（4/13例）であった（P＝0.238、Fisherの正確検定）。また、12週時のステロイド20%減量達成率（ACR基準50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量をベースラインから20%以上減量できた被験者の割合）はトシリズマブ投与群61.5%（8/13例）、プラセボ群23.1%（3/13例）であった[28)]。

(2) 非盲検期間（40週間）

二重盲検期間終了後、非盲検下で全例にトシリズマブ8mg/kgを原則2週間隔で投与した。非盲検期間終了時のステロイド5mg/日以下達成率（ACR基準50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量が5mg/日以下の被験者の割合）はトシリズマブ投与群で45.5%（5/11例）、プラセボからトシリズマブに切り替えた群で 81.8%（9/11例）であった。二重盲検期間開始時及び非盲検期間終了時の副腎皮質ステロイド投与量（平均値±標準偏差、例数）は、トシリズマブ群では23.0±16.2mg/日（13例）及び6.4±5.1mg/日（11例）、プラセボからトシリズマブに切り替えた群では32.5±20.4mg/日（13例）及び3.3±2.4mg/日（11例）であり、それぞれ減少した[28)]。

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例27例中23例（85.2%）であった。主な副作用は、上気道感染13例（48.1%）、白癬5例（18.5%）、発疹3例（11.1%）、脂質異常症3例（11.1%）、胃腸炎3例（11.1%）、歯周病3例（11.1%）、肝機能異常3例（11.1%）等であった。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

17.1.7 国際共同第Ⅱ相試験

3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた75例のうち、重症度が高いサイトカイン放出症候群（CRS）を発症した28例（日本人1例）に、体重30kg未満の患者にはトシリズマブ12mg/kg、体重30kg以上の患者にはトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大3回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された28例全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS回復判断時点までの期間の中央値［95%信頼区間（CI）］は、5.0（4.0、7.0）日（最小値～最大値：2～29日）であった。CRSの回復は、24時間以上平熱が持続し、昇圧薬服用の必要がないと判断した期間が24時間以上持続した時点と定義した。

28例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]22例（78.6%）、発熱、AST増加、好中球数減少、低カリウム血症各8例（28.6%）、ALT増加、急性腎障害、低酸素症、高血圧各7例（25.0%）、貧血、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、高血糖、低カルシウム血症、頭痛、低血圧各6例（21.4%）等であった[29)]。

17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験

18歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫成人患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた111例のうち、重症度が高いCRSを発症した16例にトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）[#4]を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大2回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された16例のうち、15例（93.8%）が回復、1例が疾患進行による死亡のための評価打ち切りであった。トシリズマブ投与からCRS回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、6.0（3.0、7.0）日（最小値～最大値：2～14日）であった。

16例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]、低血圧各9例（56.3%）、血小板数減少8例（50.0%）、急性腎障害、貧血各6例（37.5%）、下痢、白血球数減少各5例（31.3%）、血中クレアチニン増加、高血糖、低リン酸血症、全身性浮腫、末梢性浮腫、血中フィブリノゲン減少、好中球数減少各4例（25.0%）等であった[29)]。

#3：有害事象のCRSは、再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の国際共同第Ⅱ相試験の1例を除き、トシリズマブ初回投与日前に発現したCRSが継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及びトシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象であった。

#4：トシリズマブの用量について、体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを投与することと規定されていたが、試験に組み入れられた患者はいずれも体重30kg以上の患者であり、1回8mg/kgが投与された。

17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して、エプコリタマブ（遺伝子組換え）を投与する非盲検非対照試験を実施した。用量漸増パート又は用量拡大パートにおいてエプコリタマブの投与を受けた66例中、CRSは57例に発現し、うち18例にトシリズマブ[#5]を投与（副腎皮質ステロイド等との併用も可）した。その結果、トシリズマブが投与された有効性解析対象の15例全例

（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS[#6]回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、2.0（2.0、3.0）日（最小値～最大値：1.0～7.0日）であった。

トシリズマブの投与回数の内訳は、1回が10例（66.7%）、2回が3例（20.0%）、4回以上が2例（13.3%）であった。

安全性解析対象症例15例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS12例（80.0%）[#7]、好中球数減少6例（40.0%）、AST増加4例（26.7%）、リンパ球数減少4例（26.7%）、低カリウム血症4例（26.7%）、注射部位紅斑3例（20.0%）、ALT増加3例（20.0%）、血小板数減少3例（20.0%）、白血球数減少3例（20.0%）等であった[30]。

#5：トシリズマブの用法・用量について、①CRS管理ガイダンス（Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-38）（1回8mg/kg（最大800mg）、8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する（24時間で最大2回まで））及び②腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに係る承認された用法・用量（体重30kg未満の患者には1回12mg/kg、体重30kg以上の患者には1回8mg/kgを投与）を参考に決定され、実際の投与量は7.3～8.5mg/kgであった。

#6：トシリズマブ投与に至った初回のCRS

#7：トシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に認められた事象及びトシリズマブの投与を行ったCRSが回復した後の次回以降のエプコリタマブの投与後に認められた事象を除くと、CRSが発現した症例は2例であった。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

17.1.10 国内試験

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者を対象として標準治療併用下においてトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）を最大2回投与する（初回投与後8-24時間後に症状の悪化又は改善が認められない場合に1回追加投与可能）国内単群試験を実施した。本試験の主な選択・除外基準は表4のとおりであった。

表4　主な選択・除外基準

選択基準	・いずれかの検体（呼吸器、血液、尿、便、その他の体液等）でPCR陽性が確認され、胸部X線又はCTスキャンにより確認されたSARS-CoV-2による肺炎で入院した患者 ・SpO_2が93%以下又はPaO_2/FiO_2が300mmHg未満
除外基準	・AST又はALTが基準値上限の10倍超 ・好中球数が1,000/μL未満 ・血小板数が50,000/μL未満 ・妊婦又は授乳婦

主要評価項目であった投与開始28日時点の7カテゴリ順序尺度[#8]を用いて評価した臨床状態の結果は表5のとおりであった。

表5　7カテゴリ順序尺度を用いて評価した臨床状態

7カテゴリ順序尺度	48例	
	ベースライン（1日目）	28日目
1	0	35（72.9）
2	4（8.3）	3（6.3）
3	29（60.4）	2（4.2）
4	8（16.7）	0
5	6（12.5）	3（6.3）
6	1（2.1）	0
7	0	5（10.4）

例数（%）

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例48例中15例（31.3%）であった。主な副作用は、AST増加6例（12.5%）、ALT増加6例（12.5%）等であった[31]。

#8：7カテゴリ順序尺度（1：退院又は退院待機状態、2：ICU以外の病棟に入院中で酸素投与が不要、3：ICU以外の病棟に入院中で酸素投与が必要、4：ICU又はICU以外の病棟に入院中で非侵襲的換気又は高流量酸素が必要、5：ICUに入院中で挿管及び人工呼吸器が必要、6：ICUに入院中でECMOが必要あるいは人工呼吸器及び臓器補助の追加が必要、7：死亡）

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[32]。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[33]。

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[34),35]。

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[36]。

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

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

〈アクテムラ点滴静注用80mg〉

4mL×1バイアル

〈アクテムラ点滴静注用200mg〉

10mL×1バイアル

〈アクテムラ点滴静注用400mg〉

20mL×1バイアル

23．主要文献

1）RECOVERY Collaborative Group．Lancet．2021;397:1637-45.
2）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
3）Hirota H，et al．Cell．1999;97:189-98.
4）Abdel-Razzak Z，et al．Mol Pharmacol．1993;44:707-15.
5）Muntané-Relat J，et al．Hepatology．1995;22:1143-53.
6）Pascussi JM，et al．Biochem Biophys Res Commun．2000;274:707-13.
7）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、申請資料概要2.7.2.2.1.1）
8）Rivory LP，et al．Br J Cancer．2002;87:277-80.
9）Warren GW，et al．J Interferon Cytokine Res．2001;21:821-6.
10）寺尾公男，他．臨床薬理．2007;38（Suppl）:S236.
11）健康成人を対象とした単回投与試験（MRA001JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.3）
12）関節リウマチ患者を対象とした薬物相互作用試験（MRA220JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.5）
13）関節リウマチ患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA002JP）における薬物動態の非線形性に関する考察（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.1）
14）関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相無作為割付比較試験（MRA012JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.4）
15）社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
16）社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
17）社内資料：キャッスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試験での薬物動態
18）社内資料：成人発症スチル病患者での血清中トシリズマブ濃度推移
19）社内資料：サイトカイン放出症候群患者における薬物動態（チサゲンレクルユーセル）
20）社内資料：SARS-CoV-2による肺炎患者における薬物動態
21）Nishimoto N，et al．Mod Rheumatol．2009;19:12-9.
22）Nishimoto N，et al．Ann Rheum Dis．2007;66:1162-7.
23）多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験（MRA318JP試験）（2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.3.2.1）
24）Giannini EH，et al．Arthritis Rheum．1997;40:1202-9.
25）Yokota S，et al．Lancet．2008;371:998-1006.

26）社内資料：キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相試験
（MRA005JP試験）
27）社内資料：キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相継続投与試験
（MRA006JP試験）
28）社内資料：成人発症スチル病患者に対する第Ⅲ相試験（医師主導）
29）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（チサゲンレクルユーセル）
30）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（エプコリタマブ）
31）社内資料：SARS-CoV-2による肺炎患者に対する第Ⅲ相試験
（JA42434試験）
32）Mihara M，et al．Int Immunopharmacol．2005;5:1731-40．
33）Shinkura H，et al．Anticancer Res．1998;18:1217-21．
34）Mihara M，et al．Clin Immunol．2001;98:319-26．
35）Uchiyama Y，et al．Biol Pharm Bull．2008;31:1159-63．
36）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

（案）

＊＊20XX年XX月改訂（第XX版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2026年6月改訂（第16版）

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月（錠剤）
有効期間：36ヵ月（内用液）

劇薬
処方箋医薬品注）

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

ウパダシチニブ水和物錠
ウパダシチニブ水和物内用液

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
リンヴォック®内用液0.1%（1mg/mL）

RINVOQ® Tablets
RINVOQ® Oral solution

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
内用液	
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
内用液	

（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、15.1.1-15.1.19参照]

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、15.1.17参照]

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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

＊＊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、5.3参照]

〈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。[5.5、5.6、5.7参照]

〈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。[5.11参照]

〈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。[5.12参照]

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、15.1.17参照］

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	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	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

販 売 名	リンヴォック内用液0.1%（1mg/mL）
有効成分	1mL中 ウパダシチニブ水和物 1.02mg （ウパダシチニブとして 1mg）
添加剤	安息香酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、スクラロース

**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		

販 売 名	リンヴォック内用液0.1%（1mg/mL）
性状	無色から帯褐黄色澄明の液
pH	3.0-3.8

**4. 効能又は効果

〈錠剤〉

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

〇巨細胞性動脈炎

〇アトピー性皮膚炎注)

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）

〈錠剤、内用液〉

既存治療で効果不十分な下記疾患

〇多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**5.3 過去の治療において、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]

**5.4 全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.5 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。[1.7参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.6 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。[1.7参照]

〈巨細胞性動脈炎〉

5.7 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。[1.7参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.8 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。

5.9 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。

5.10 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〉

5.11 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。[1.8参照]

〈クローン病〉

5.12 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。[1.9参照]

**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。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2歳以上の患者には、ウパダシチニブとして、下表のとおり体重に応じ、経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10kg以上20kg未満	—	3mL(3mg)を1日2回
20kg以上30kg未満	—	4mL(4mg)を1日2回
30kg以上	15mgを1日1回	6mL(6mg)を1日2回

〈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。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**7.3 錠剤と内用液の生物学的同等性は示されていないため、錠剤と内用液のmg換算に基づく互換使用は行わないこと。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

7.4 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〉

7.5 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］

7.6 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］

7.7 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〉

7.8 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］

7.9 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］

7.10 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〉

7.11 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］

7.12 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］

7.13 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、患者又はその保護者等に対し、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。患者又はその保護者等に対し、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、患者又はその保護者等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、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.18、15.1.19参照］

**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又はその保護者等を指導すること。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、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.18、15.1.19参照］

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。[7.6、7.9、7.12、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。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

****9.7.2** 2歳未満又は体重10kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.9参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.3 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。[17.1.14、17.1.15参照]

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 [7.5、7.8、7.11、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（4.8%）、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、15.1.17参照]

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

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

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

[2.5-2.7、8.3参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT上昇（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）及び血管性浮腫（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	－
* 生殖系及び乳房障害	－	－	精液変色（青色、緑色等）
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）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（投与期2.00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

〈錠剤〉

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

〈錠剤〉

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又はその保護者等に指導すること。

〈内用液〉

**14.2.3 本剤はボトル包装品のまま交付すること。

**14.2.4 以下を患者又はその保護者等に指導すること。

- 開封後、60日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄すること。
- 添付のシリンジをボトルに取り付けたアダプターに差し込み、ボトルを逆さにして薬液を量り取り、投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈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]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**15.1.5 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第I相試験における成人関節リウマチ患者に錠剤15mgを1日1回投与時と同程度の血漿中曝露量（成人の15mg相当量[注)]）が得られると予測された体重区分別の用量の解析において、重篤な感染症の発現率は1.6件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

**15.1.6 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第I相試験における本剤の成人の15mg相当量[注)]の解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現はなかった。[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〉

15.1.7 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]

15.1.8 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〉

15.1.9 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]

15.1.10 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〉

15.1.11 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]

15.1.12 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〉

15.1.13 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]

15.1.14 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〉

15.1.15 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]

15.1.16 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〉

15.1.17 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]

15.1.18 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〉

15.1.19 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。

注）投与開始後7日間のみ成人の30mg相当量を投与した9例を含む。なお、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する承認用量は成人の15mg相当量である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

**16.1.1 単回投与

健康被験者に錠剤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：錠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錠剤を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：錠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錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.4［28.5, 52.3］ng/mL、AUC_{τ} 365［259, 542］ng・h/mLであった[4]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者に体重に応じて内用液3～6mgを1日2回又は錠剤15mgを1日1回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} 49.1［34.4, 78.0］ng/mL、AUC_{τ} 335［247, 458］ng・h/mLであった[5]。

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、日本人患者に錠剤を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[6]。

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錠剤を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[7]。

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錠剤を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[8]。

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錠剤を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[9]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に錠剤を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[10]。

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錠剤を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[11]。

16.2 吸収

**16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に錠剤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[12]（外国人データ）。健康被験者66例に錠剤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[13]（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[14]（*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[15]、[16]（*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[16]、[17]（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[18]（外国人データ）。［7.6、7.9、7.12、9.2参照］

表3：錠剤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[19]（外国人データ）。［2.4、9.3.1、9.3.2参照］

表4：錠剤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）。［7.5、7.8、7.11、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[20]（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[20]（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[21]	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[20]（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[22]、[23]。

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[24]（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[25]（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[25]（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[26]	0.03mg 単回	30mg 1日1回	22	0.96［0.89-	1.11［1.04-

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
(経口避妊薬)		14日間		1.02]	1.19]
レボ ノルゲストレル[26] (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[21]	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[24] (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[27] (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[24] (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[24] (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[24] (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[28]。

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[29]。

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[30]。

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[31)]。

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[32)]。

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[33)]。

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[34)]。［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[35)]。

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）

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

****17.1.9 国際共同試験：第Ⅰ相、非盲検試験：SELECT-YOUTH（M15-340試験）（jRCT2031220577）**

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検非対照試験を実施した。試験に組み入れられた被験者の若年性特発性関節炎のサブタイプは、リウマトイド因子陰性の多関節炎型若年性特発性関節炎82例（67.2%）、リウマトイド因子陽性の多関節炎型若年性特発性関節炎20例（16.4%）、進展型少関節炎若年性特発性関節炎18例（14.8%）及び全身型若年性特発性関節炎（活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない）2例（1.6%）であった。本試験では成人関節リウマチ患者に錠剤15mgを1日1回投与時と同程度の血漿中曝露量（成人の15mg相当量）が得られると予測された体重区分別の用量を投与した。成人の15mg相当量投与時の投与12週時のACR Pediatric 30/50/70/90/100反応率を以下の表に示した[36)]。

表18：投与12週時のACR Pediatric 30/50/70/90/100反応率[a]（試験期間を通して成人の15mg相当量を投与した被験者のみを含むITT集団）

	投与12週時
ACR pedi 30反応率	91.5%（97/106）
ACR pedi 50反応率	87.7%（93/106）
ACR pedi 70反応率	73.6%（78/106）
ACR pedi 90反応率	42.5%（45/106）
ACR pedi 100反応率	29.2%（31/106）

%（例数）
a. 欠測値は補完せず測定値を用いたAs Observed解析

本剤の成人の15mg相当量[注1)]投与時の有害事象、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下表に示す。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、上咽頭炎19例（15.6%）、上気道感染9例(7.4%)、腹痛8例(6.6%)、頭痛7例(5.7%)及び悪心7例（5.7%）であった。

表19：投与時の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群
有害事象	98.4% (120/122)
重篤な有害事象	13.9% (17/122)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.9% (6/122)

%（例数）
注1）投与開始後7日間のみ成人の30mg相当量を投与した9例を含む。なお、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する承認用量は成人の15mg相当量である。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.10 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 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[37]。

表20：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2)]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	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3)]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2）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3）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〉

17.1.11 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[38]。

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]	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4)]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	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5)]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。

17.1.12 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[39]。

表24：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25：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4）ノンレスポンダー補完法

注5）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〉

17.1.13 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6)]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[40)]。

表26：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27：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6）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〉

17.1.14 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7)]で12歳以上のAD患者[注8)]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9)]及びvIGA-AD 0/1[注10)]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群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[41)]。［9.7.3参照］

表28：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29：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30：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31：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

17.1.15 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7)]で12歳以上のAD患者[注8)]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9)]及びvIGA-AD 0/1[注10)]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[42)]。[9.7.3参照]

表32：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33：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34：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35：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7）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8）12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注9）EASI 75：湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注10）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〉

17.1.16 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[43)、44)]。

表36：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11)]）

	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12)]又は生物学的製剤無効歴なし[注13)]）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37：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14)]	
	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15)]。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。

17.1.17 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16)]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[45)]。

表38：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注16)]

	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12)]又は生物学的製剤無効歴なし[注13)]）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39：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17)]について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[注18)]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15)]。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11）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12）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13）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14）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15）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16）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17）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18）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〉

17.1.18 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19)]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20)]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[46)]。

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	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41：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21)]の投与24週時における臨床的寛解[注22)]率及び内視鏡的改善[注23)]率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった[注24)]。

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。

17.1.19 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19)]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20)]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[47)]。

表42：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43：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21)]の投与24週時における臨床的寛解[注22)]率及び内視鏡的改善[注23)]率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった[注24)]。

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。

17.1.20 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19)]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20)]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[48)]。

表44：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20)]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45：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20)]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19）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20）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21）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22）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23）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24）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[49)]。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[50) -52)]。

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[53)]。

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[54)]。

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］

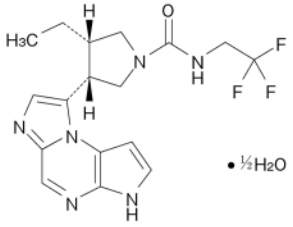
化学名：(3*S*,4*R*) -3-エチル-4-（3*H*-イミダゾ［1,2-*a*］ピロロ［2,3-*e*］ピラジン-8-イル）-*N*-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

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：



**20. 取り扱い上の注意

〈内用液〉

20.1 開封後、暗所に直立させ、保存すること。

20.2 開封後、60日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**22. 包装

〈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］

〈リンヴォック内用液0.1%（1mg/mL）〉

180mL［1ボトル］

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：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における母集団薬物動態 （●年●月●日承認，CTD 2.7.2.3.2）

6）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

7）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，CTD 2.7.2.3.2）

8）社内資料：巨細胞性動脈炎患者における母集団薬物動態（2025年6日24日承認、CTD 2.7.2.4.2）

9）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，CTD 2.7.2.3.1）

10）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，CTD 2.7.2.3.2）

11）社内資料：クローン病における母集団薬物動態

12）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）

13）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）

14）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）

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

16）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）

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

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

19）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）

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

21）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）

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

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

24）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）

25）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）

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

27）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）

28）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）

29）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）

30）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）

31）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）

32）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，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）

33）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，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）

34）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，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）

35）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，CTD 2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）

36) 社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における第I相試験（●年●月●日承認，CTD 2.7.3.2）
37) 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
38) 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，CTD 1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
39) 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，CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1）
40) 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　（2025年6日24日承認、CTD 2.7.3.2.3、2.7.4.2.1.1、2.7.6）
41) 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，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
42) 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，CTD 2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
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相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
44) 社内資料：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）
45) 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）
46) 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
47) 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
48) 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
49) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
50) Nobbe S, et al.: Acta. Derm. Venereol. 2012; 92(1): 24-28
51) Yang X, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(6): 615-620
52) Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21
53) 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）
54) 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

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多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

1.8.2.2 設定の根拠

ウパダシチニブの多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下「pcJIA」）に対する効能・効果（案）は，第 I 相試験（M15-340 試験）の結果に基づいて設定した。

1.8.2.2.1 試験の概要（M15-340 試験）

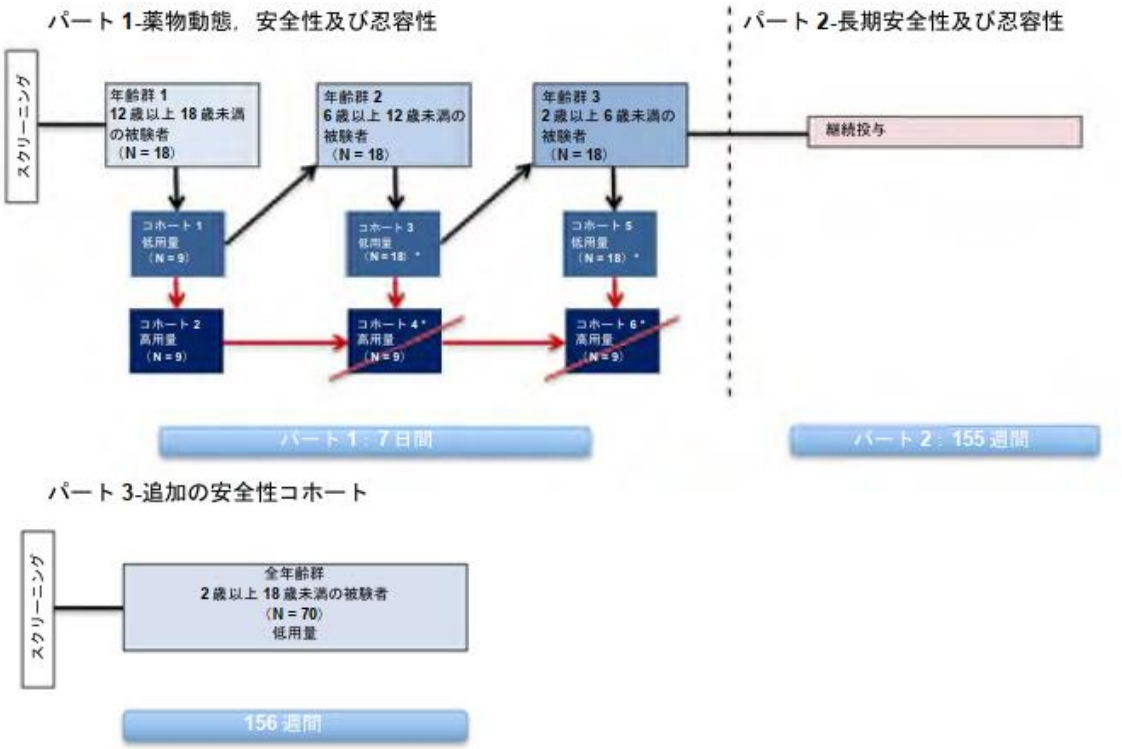
M15-340 試験は，pcJIA 患者を対象にウパダシチニブの薬物動態，安全性，忍容性及び記述的な有効性を評価する，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であった（2.7.3.1.2 項）。また，M15-340 試験は，pcJIA を対象とした第 III 相試験の代わりに，成人の関節リウマチ（以下「RA」）患者の有効性の結果を pcJIA 患者へ外挿することの妥当性を裏付けることを目的とした。

パート 1 では，複数コホート下でウパダシチニブを 7 日間，反復投与した。パート 1 を完了した被験者のうち，治験薬によるベネフィットが認められ，特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象が継続せず，被験者/家族の同意が得られた被験者は，治験責任医師による臨床的判断によりパート 2 に移行することが可能であった。パート 2 では，非盲検下で低用量（成人の 1 日 15 mg に相当）のウパダシチニブを 155 週間，長期継続投与した。パート 3 は追加安全性コホートであり，パート 2 と同様の実施・来院スケジュールで，パート 2 と同じ用量のウパダシチニブを投与した（図 1.8.2-1）。日本はパート 3（追加安全性コホート）に参加した。

データカットオフ時点では，パート 1 に組み入れられたすべての被験者（51 例）がパート 1 を完了し，パート 2 に移行した。追加の被験者（日本人被験者 13 例を含む 71 例）がパート 3 に組み入れられた。パート 2 及びパート 3 では，被験者の組入れは完了し，試験は実施中である。

M15-340 試験の投与レジメンは，1.8.3.2.2 項に示した。

図 1.8.2-1. 試験デザインの概略



* 治験実施計画書第 9.0 版から高用量のコホート 4 及びコホート 6 が削除され，低用量のコホート 3 及びコホート 5 には当初予定していた各 9 例の被験者ではなく，各約 18 例の被験者を組み入れることとした。

注：治験実施計画書第 10.0 版からパート 3（追加安全性コホート）を設定した。薬物動態用の集中的検体採取はせず，低用量の長期安全性及び忍容性を評価した。治験実施計画書第 11.0 版から，試験終了時（投与 156 週）にウパダシチニブが被験者にベネフィットがあると治験責任医師が判断した場合には，試験終了後投与を通して被験者はウパダシチニブの服用が可能であった。

Cross reference: M15-340 60w CSR Figure 1

1.8.2.2.2 第 I 相試験（M15-340 試験）の結果

有効性

pcJIA と RA で，病態生理，臨床症状及び治療方針，曝露–反応関係，並びに治療に対する反応性が類似していることから，本申請では，成人 RA 患者の有効性を pcJIA 患者へ外挿することにより，ウパダシチニブの pcJIA 患者の有効性を評価した（2.5.4.2 項）。以下の結果により，曝露–反応関係及び治療反応性が pcJIA と成人 RA 患者で類似していることが支持された。

- 母集団薬物動態解析及びシミュレーション解析の結果から，体重区分に基づく用量を投与された pcJIA 患者でのウパダシチニブの有効性は，15 mg 1 日 1 回を投与された成人 RA 患者と同程度と推測された（2.7.2.3.5 項）。

・ ウパダシチニブの有効性では，RA を対象とした試験と本試験で ACR と ACR Pediatric のコアセットの項目を比較した。その結果，RA 及び pcJIA 患者では，全ての有効性評価項目で同様の改善傾向が認められた（2.5.4.4.項）。

更に，本試験では，有効性を記述的に評価した。有効性の結果の詳細は，2.7.3 項に示した。全体集団では，12 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は 90.4/86.8/71.1/41.2/28.1%であった。48 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は，96.3/93.6/89.0/72.5/57.8%であった。ACR Pediatric 30/50 反応率は，12 週まで顕著に増加し，156 週まで維持されていた。ACR Pediatric 70/90/100 反応率は，48 週までに増加し，156 週まで維持されていた（2.7.3.2.3.1 項）。

日本人集団では，12 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は，100/100/76.9/38.5/23.1%であった。48 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は，100/92.3/76.9/61.5/53.8%であった。ACR Pediatric 30/50/70 反応率は，12 週まで顕著に増加し，60 週までおおむね維持されていた。ACR Pediatric 90/100 反応率は，60 週まで増加していた（2.7.3.2.3.1 項）。日本人集団は被験者数が限られており，解釈には注意が必要であるものの，日本人集団の有効性の結果は，全体集団とおおむね同様であった。

安全性

全体集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数（EAER）は，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団と比較して 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で高かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で，非重篤であった。多くの有害事象は，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ほとんど認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1 項）。

パート 1 では，特に注目すべき有害事象は認められなかった。パート 2 及び 3 では，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍，リンパ腫を含む），消化管穿孔，腎機能障害，活動性結核，心血管事象，血栓性事象，網膜剥離及び重篤な過敏症反応の特に注目すべき有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9 項）。新たな安全性リスクは認められなかった（2.5.5.3 項）。

本試験では，ウパダシチニブを投与された pcJIA 被験者で成長及び発達に対する悪影響は認められなかった（2.7.4.5 項）。

日本人集団の安全性は，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人集団の被験者数は限られており，解釈には注意が必要である（2.5.5.3 項）。

1.8.2.3 まとめ

pcJIA と RA で，病態生理，臨床症状及び治療方針，曝露–反応関係，並びに治療に対する反応性が類似していることから，本申請では，成人 RA 患者の有効性を pcJIA 患者へ外挿した。母集団薬物動態解析及びシミュレーション解析，並びに ACR 及び ACR Pediatric コアセットの項目を

用いた RA と pcJIA の有効性の比較により，有効性の外挿が支持された。また，記述的有効性の評価によりウパダシチニブの pcJIA に対する有効性が支持された。

体重に基づいたウパダシチニブの投与により，全年齢集団を通じてウパダシチニブはおおむね安全で，忍容性は良好であることが示された。本試験での安全性データの評価は，RA を含むウパダシチニブの臨床プログラムで認められた安全性とおおむね一貫している。

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。

これらの結果から，pcJIA 治療でのウパダシチニブ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，2 歳以上の患者には，ウパダシチニブとして，下表のとおり体重に応じ，経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10 kg 以上 20 kg 未満	-	3 mL (3 mg)を 1 日 2 回
20 kg 以上 30 kg 未満	-	4 mL (4 mg)を 1 日 2 回
30 kg 以上	15 mg を 1 日 1 回	6 mL (6 mg)を 1 日 2 回

1.8.3.2 設定の根拠

ウパダシチニブの多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下「pcJIA」）に対する用法・用量（案）は，成人の関節リウマチ（以下「RA」）で承認されているウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「QD」）と曝露量をマッチングさせるアプローチ及び第 I 相試験（M15-340 試験）の結果に基づいて設定した。

1.8.3.2.1 試験の概要（M15-340 試験）

M15-340 試験は，pcJIA 患者を対象にウパダシチニブの薬物動態，安全性，忍容性及び記述的な有効性を評価する，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であった（2.7.3.1.2 項）。また，M15-340 試験は，pcJIA を対象とした第 III 相試験の代わりに，成人の RA 患者の有効性の結果を pcJIA 患者へ外挿することの妥当性を裏付けることを目的とした。

M15-340 試験の概要は，1.8.2.2.1 項に示した。

1.8.3.2.2 第 I 相試験（M15-340 試験）の用量設定の根拠

M15-340 試験の投与レジメンは，本試験パート 1 及び小児アトピー性皮膚炎（以下「AD」）患者（M16-049 試験）から得られた利用可能な薬物動態（以下「PK」）データの予備解析に基づき，体重区分に基づく 2 つの用量レベル（低用量及び高用量）が設定された（表 1.8.3-1）。

当初，ウパダシチニブの用量は，被験者の体重に基づき，用量レベルごとに定められた 4 つの体重区分（10 kg 以上 15 kg 未満，15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上）に従って投与していた。これは，健康成人及び成人の関節リウマチ（以下「RA」）患者を対象としたウパダシチニブの母集団 PK 解析，並びにウパダシチニブの PK パラメータのアロメトリック（体重に基づく）スケーリングを仮定した体重区分別の PK シミュレーションに基づいて選択した。これらの用量は，各体重区分で成人被験者にウパダシチニブ徐放錠 15 mg QD 及び 30 mg QD を投与したときのウパダシチニブの血漿中曝露量と同程度であると予測されていた。

しかしながら，M15-340 試験及び M16-049 試験を開始後，先行して M15-340 試験及び M16-049 試験のパート 1 を完了した被験者から得られた PK の速報値より，体重 40 kg 未満の小児被験者でのウパダシチニブの曝露量は，成人の RA 患者並びに成人及び青少年の AD 患者と比較して概して低いとの中間解析結果が得られた。この結果を踏まえ，M15-340 試験及び M16-049 試験で得られているデータ（上記の 4 つの体重区分に基づいて得られた投与データ）を含めて，ウパダシチニブの母集団 PK モデルを更新した。このとき，M15-340 試験では，年齢集団 1（12 歳以上 18 歳未満）の組入れは完了していた。

更新した小児集団モデルを用いてシミュレーションを実施し，RA 又は AD の成人被験者にウパダシチニブ徐放錠 15 mg QD 及び 30 mg QD を投与したときと同程度のウパダシチニブ曝露量が得られる最適な用量及び体重区分を新たに特定した。新たに特定した体重区分は，10 kg 以上 20 kg 未満，20 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上であった。RA でウパダシチニブ 30 mg（pcJIA の高用量に相当）の承認取得をしないこととしたため，pcJIA に対してウパダシチニブ 15 mg 相当量（低用量に相当）の全身曝露量を超えて評価する科学的理由はなかった。そのため，パート 1 の年齢集団 1 では低用量（コホート 1）及び高用量（コホート 2）を評価したが，それ以降の年齢集団 2（6 歳以上 12 歳未満）及び年齢集団 3（2 歳以上 6 歳未満）では高用量（それぞれコホート 4 及びコホート 6）を除外し，低用量のみ（コホート 3 及びコホート 5）を評価した。同様に，パート 2 及びパート 3 では，低用量のみを評価した。

表 1.8.3-1.　体重区分及び用量レベル別のウパダシチニブの用量

用量レベル	体重区分 [a]		
	10 kg 以上 20 kg 未満	20 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上
低用量	3 mg BID 経口液剤	4 mg BID 経口液剤	15 mg QD 経口錠 (経口錠を飲み込めない場合は 6 mg BID 経口液剤)
高用量 [b]	6 mg BID 経口液剤	8 mg BID 経口液剤	30 mg QD 経口錠 (経口錠を飲み込めない場合は 12 mg BID 経口液剤)

BID = 1 日 2 回，QD = 1 日 1 回

a. 治験実施計画書第 8.0 版から，この体重区分を用いた。

b. 治験実施計画書第 9.0 版から，低年齢集団（年齢集団 2［6 歳以上 12 歳未満］，及び年齢集団 3［2 歳以上 6 歳未満］）の高用量コホートを除外し，すべての被験者は上記の変更された用量に従った。

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 3

1.8.3.2.3　第 I 相試験（M15-340 試験）の結果

有効性及び安全性の結果は，1.8.2.2.2 項に示した。

1.8.3.3 まとめ

pcJIA と RA で，病態生理，臨床症状及び治療方針，曝露–反応関係，並びに治療に対する反応性が類似していることから，本申請では，成人 RA 患者の有効性を pcJIA 患者へ外挿した。母集団薬物動態解析及びシミュレーション解析，並びに ACR 及び ACR Pediatric コアセットの項目を用いた RA と pcJIA の有効性の比較により，有効性の外挿が支持された。また，記述的有効性の評価によりウパダシチニブの pcJIA に対する有効性が支持された。母集団薬物動態解析及びシミュレーション解析，並びに有効性の結果から，pcJIA での投与レジメンが支持された。

体重に基づいたウパダシチニブの投与により，全年齢集団を通じてウパダシチニブはおおむね安全で，忍容性は良好であることが示された。本試験での安全性データの評価は，RA を含むウパダシチニブの臨床プログラムで認められた安全性とおおむね一貫している。

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。

これらの結果から，pcJIA 治療でのウパダシチニブ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。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1～1.3 （略） 〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉 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。 1.5～1.8 （略）	1.4 本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤等での注意喚起を参考に，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を対象とした第Ⅰ相試験の対象患者等を踏まえ，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 5.1～5.2 （略） 〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉 5.3 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 5.4 全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。 5.5～5.12 （略）	5.3，5.4 本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤等での注意喚起を参考に，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を対象とした第Ⅰ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 7.1～7.2 （略） 〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉 7.3 錠剤と内用液の生物学的同等性は示されていないため、錠剤と内用液の mg 換算に基づく互換使用は行わないこと。 7.4～7.13（略）	7.3 錠剤と内用液にて生物学的同等性を示されていないため， 本剤のCCDSを参考に設定した。

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、患者又はその保護者等に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者又はその保護者等に対し、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。 （略） 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、患者又はその保護者等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。 （略） 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又はその保護者等を指導すること。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。 （略）	8.1， 8.2， 8.4， 8.8 内用液の投与対象となる患者の年齢等を考慮し， 設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.6 （略） 9.7 小児等 〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉 9.7.2 2 歳未満又は体重 10kg 未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.3 （略） 9.8 （略）	9.7.2 特定の患者集団について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 11.1.1 感染症 帯状疱疹（4.8%）、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	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），乾癬性関節炎を対象とした第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

と。 11.1.2～11.1.8 （略） 11.2 （略） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（投与期 2.00 年（中央値）の安全性データ） （略）	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），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を対象とした第 I 相試験（M15-340 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。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。

14. 適用上の注意 （略） 14.2 薬剤交付時の注意 〈錠剤〉 （略） 14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者又はその保護者等に指導すること。 〈内用液〉 14.2.3 本剤はボトル包装品のまま交付すること 14.2.4 以下を患者又はその保護者等に指導すること。 ・開封後、60 日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄すること。 ・添付のシリンジをボトルに取り付けたアダプターに差し込み、ボトルを逆さにして薬液を量り取り、投与すること。	14.2.2 内用液の投与対象となる患者の年齢等を考慮し，設定した。 14.2.3～14.2.5 安定性試験成績に基づき，交付時の注意事項，開封後の薬液の廃棄に関する注意事項及び内用液に同梱されるボトルアダプター，経口投与用シリンジを用いた服用方法に関する注意事項を設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1～15.1.4 （略） 〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉 15.1.5 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第Ⅰ相試験における成人関節リウマチ患者に錠剤 15mg を 1 日 1 回投与時と同程度の血漿中曝露量（成人の 15mg 相当量注）） が得られると予測された体重区分別の用量の解析において、重篤な感染症の発現率は 1.6 件/100 人・年であった。 15.1.6 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第Ⅰ相試験における本剤の成人の 15mg 相当量注) の解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現はなかった。 15.1.7～15.1.19 （略） 15.2 非臨床試験に基づく情報（略） 注）投与開始後 7 日間のみ成人の 30mg 相当量を投与した 9 例を含む。なお、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する承認用量は成人の 15mg 相当量である。	15.1.5～15.1.6 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，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。

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

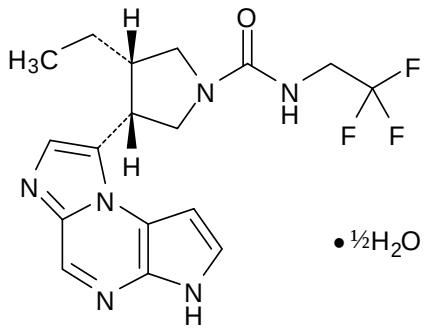
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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.

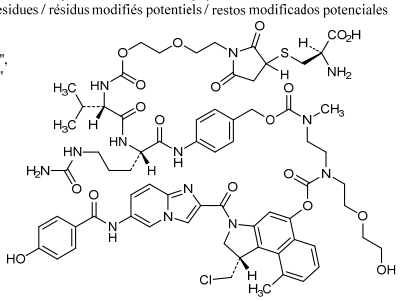
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

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

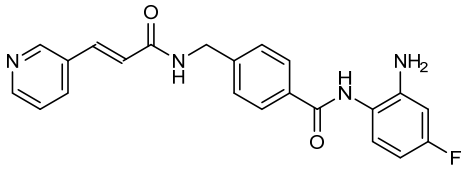
C*
214', 214'", 223, 223",
229, 229", 232, 232"



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

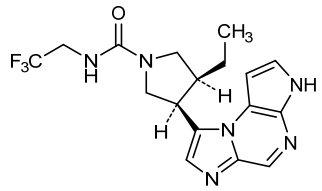
upadacitinib

(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

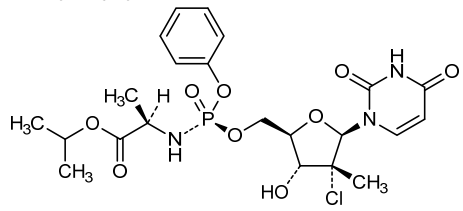
uprifosbuvir

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

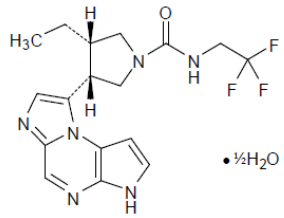
immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily member 9, 4-1BB, T cell antigen ILA, CD137)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-442) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-10-1*04 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -IGHG2*01, 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 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。
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, <u>20</u>, 50</td><td>毒性でない程度の循環血中リンパ球の減少，リンパ器官における細胞数の減少，赤血球系パラメータの減少。腎臓尿細管上皮変性/ 壊死</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>0, 0.1, 0.5, <u>1.5</u></td><td>毒性でない程度の赤血球系パラメータの減少。毒性とは考えられない免疫抑制による毛嚢虫症（ニキビダニによる皮膚所見）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

副作用

関節リウマチ

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

副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7%

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

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 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 2952 例（日本人症例 358 例を含む）中 1421 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　1421 例/2952 例＝48.1%

副作用の種類	例数	(発現割合)
ざ瘡	418	(14.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	154	(5.2%)
帯状疱疹	152	(5.1%)
上気道感染	100	(3.4%)
口腔ヘルペス	91	(3.1%)
上咽頭炎	89	(3.0%)
単純ヘルペス	85	(2.9%)
毛包炎	65	(2.2%)
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）
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		

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)
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		

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）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>-</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>-</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
通常，2歳以上の患者には，ウパダシチニブとして，下表のとおり体重に応じ，経口投与する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>錠剤</th><th>内用液</th></tr>
<tr><td>10kg以上20kg未満</td><td>―</td><td>3mL(3mg)を1日2回</td></tr>
<tr><td>20kg以上30kg未満</td><td>―</td><td>4mL(4mg)を1日2回</td></tr>
<tr><td>30kg以上</td><td>15mgを1日1回</td><td>6mL(6mg)を1日2回</td></tr>
</table>
〈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 回経口投与することができる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>-</td></tr>
</table>

市販名及び有効成分・分量	原体：ウパダシチニブ水和物 製剤：リンヴォック錠 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] リンヴォック内用液 0.1%（1mg/mL）[1mL 中ウパダシチニブ水和物 1.02mg (ウパダシチニブとして 1mg)含有]
毒性	-

副作用

関節リウマチ

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

副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7%

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

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		

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした国内外臨床試験（第 I 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 122 例（日本人症例 13 例を含む）中 51 例（41.8%）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　51 例/122 例＝41.8%

副作用の種類	例数	(発現割合)
上咽頭炎	19	(15.6%)
上気道感染	9	(7.4%)
腹痛	8	(6.6%)
悪心	7	(5.7%)
頭痛	7	(5.7%)
上腹部痛	6	(4.9%)
発熱	6	(4.9%)
消化管感染	6	(4.9%)
単球数減少	6	(4.9%)
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 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 2952 例（日本人症例 358 例を含む）中 1421 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　1421 例/2952 例＝48.1%

副作用の種類	例数	(発現割合)
ざ瘡	418	(14.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	154	(5.2%)
帯状疱疹	152	(5.1%)
上気道感染	100	(3.4%)
口腔ヘルペス	91	(3.1%)
上咽頭炎	89	(3.0%)
単純ヘルペス	85	(2.9%)
毛包炎	65	(2.2%)
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3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.2.1-1	3.2.P.2.1 Overview of Pharmaceutical Development for Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.2.1-2	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2-1	3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2-2	3.2.P.2.2 Drug Product Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development of Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.2.4-1	3.2.P.2.4 Container Closure System – Primary Packaging	－	－	海外	評価
3.2.P.2.4-2	3.2.P.2.4 Container Closure System - Dosage Administration Components	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.4-3	3.2.P.2.4 Container Closure System – Extractable and Leachable Assessment	－	－	海外	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes of Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility of Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s) of Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula for Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3. Drug Product Control Strategy Summary	－	－	海外	評価
3.2.P.3.3-2	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	－	－	海外	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 Specifications	－	－	海外	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	－	－	海外	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	－	－	海外	評価
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specification	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Sodium Benzoate Assay and Identification by HPLC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Upadacitinib Assay, Identification and Degradation Products by HPLC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Overview	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation of Upadacitinib Assay, Identification, and Degradation Products	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Validation of Determination of Sodium Benzoate Assay and Identifications by HPLC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Verification of TAMC, TYMC, E. coli, and BCC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	－	－	海外	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities Upadacitinib Oral Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Overview	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Idenfication	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-3	3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Description and pH	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.6-4	3.2.P.5.6 Justification of Specification – Assay - Upadacitinib	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-5	3.2.P.5.6 Justification of Specification – Assay - Sodium Benzoate	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-6	3.2.P.5.6 Justification of Specification – Degradation Products	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-7	3.2.P.5.6 Justification of Specification – Microbiological Quality and Deliverable Volume	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-8	3.2.P.5.6 Justification of Specification – Category 3 CQAs	－	－	海外	評価
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	－	－	海外	評価
3.2.P.7-1	3.2.P.7 Container Closure System - Primary Packaging	－	－	海外	評価
3.2.P.7-2	3.2.P.7 Container Closure System - Dosage Administration Components	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	―	―	海外	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Commitment	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 5°C Horizontal-36months - Study S-01161-003	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 5°C Upright-36months - Study S-01161-003	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Horizontal-36months-Study S-01161-003	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-36months-Study S-01161-003	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability Data-[redacted] at 40°C/20% RH-Horizontal-6months-Study S-01161-003	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3 Stability Data-[redacted] at 40°C/20% RH-Upright-6months-Study S-01161-003	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 5°C Upright-36months - Study S-01161-002	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 5°C Horizontal-36months - Study S-01161-002	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-36months - Study S-01161-002	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Horizontal-36months - Study S-01161-002	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3 Stability Data-[redacted] at 40°C/20% RH-Horizontal-6months-Study S-01161-002	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3 Stability Data-[redacted] at 40°C/20% RH-Upright-6months-Study S-01161-002	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 5°C Upright-36months-Study S-01161-001	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 5°C Horizontal-36months-Study S-01161-001	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-36months-Study S-01161-001	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3 Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Horizontal-36months-Study S-01161-001	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3 Stability Data-[redacted] at 40°C/20% RH-Horizontal-6months-Study S-01161-001	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3 Stability Data-[redacted] at 40°C/20% RH-Upright-6months-Study S-01161-001	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-19	3.2.P.8.3 Temperature excursion stability data of [redacted] at 50°C/75% RH Horizontal (0.5M) - Study S-0061-001	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-20	3.2.P.8.3 Temperature excursion stability data of [redacted] at 50°C/75% RH Upright (0.5M) - Study S-01161-001	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-21	3.2.P.8.3 Temperature excursion stability data of [redacted] at 50°C/75% RH Upright (0.5M) Study S-01161-002	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-22	3.2.P.8.3 Temperature excursion stability data of [redacted] at 50°C/75% RH Horizontal (0.5M) Study S-01161-002	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-23	3.2.P.8.3 Temperature excursion stability data of [redacted] at 50°C/75% RH Horizontal (0.5M) - Study S-01161-003	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-24	3.2.P.8.3 Temperature excursion stability data of [redacted] at 50°C/75% RH Upright (0.5M) - Study S-01161-003	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-25	3.2.P.8.3 Temperature excursion stability data of [redacted] at -20°C Horizontal (14 days) - Study S-0061-009	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-26	3.2.P.8.3 Stability data of [redacted] - temperature cycling between -20°C and 50°C/75%RH, hold at 30°C/35%RH Horizontal - 12M - Study S-01161-007	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-27	3.2.P.8.3 Stability data of [redacted] - temperature cycling between -20°C and 50°C/75%RH, hold at 40°C/20%RH Horizontal - 6M - Study S-01161-008	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-28	3.2.P.8.3 Photostability of 1 mg/mL Oral Solution F3, Lot [redacted] in 235 mL Bottle with Cap at 25°C/60%RH ICH Photostability Option 2 (5 Days) - Study S-01161-006	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-29	3.2.P.8.3 Photostability of 1 mg/mL Oral Solution F3, Lot [redacted] in 235 mL Bottle with Cap at 25°C/60%RH ICH Photostability Option 2 Control (5 Days)- Study S-01161-006	―	―	海外	評価
3.2.P.8.3-30	3.2.P.8.3 In-Use Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-12months - Study S-01161-010	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-31	3.2.P.8.3 In-Use Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-12months - Study S-01161-011	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-32	3.2.P.8.3 In-Use Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-24months - Study S-01161-014	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-33	3.2.P.8.3 In-Use Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-24months - Study S-01161-015	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-34	3.2.P.8.3 In-Use Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-36 months - Study RLCS20250001	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-35	3.2.P.8.3 In-Use Stability Data of [redacted] at 30°C/35% RH Upright-36 months - Study RLCS20250002	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.A.2	3.2.P.A.2 BSE-TSE Statement for Rinvoq oral solution	－	－	海外	参考

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
5.3.3.2-1	Study M15340-Interim2 - An Open-Label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis RD250781	2019年6月 ～20[redacted]年[redacted]月	米国［プエルトリコ含む］，カナダ，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，スペイン	国内/海外	評価
5.3.3.2-2	Study M16049 - An Open-label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Severe Atopic Dermatitis RD240998	2019年1月 ～2024年8月	米国及びプエルトリコ	海外	参考
5.3.5.4-1	Study M15340 60w Japan Analysis	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-2	Population Pharmacokinetic Analyses of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis and Severe Atopic Dermatitis: Analyses of Phase 1 Studies M15-340 and M16-049 RD221451	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.4-3	Simulation Analyses for Upadacitinib Efficacy in Pediatric Subjects with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis RD221711	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	―	―	―
5.3.5.4-4	Population Pharmacokinetics Analyses of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: Analyses of Phase 1 Study M15-340 RD250393	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	Individual Patient Listings	-	-	-	-

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
-	Rinvoq (upadacitinib) extended-release tablets for oral use [prescribing information]. North Chicago, IL; AbbVie inc., 2024.
-	Aaron S, Fraser PA, Jackson JM, et al. Sex ratio and sibship size in juvenile rheumatoid arthritis kindreds. Arthritis Rheum. 1985;28(7):753-8.
-	Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81.
-	Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):785-91.
-	Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al. Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(11):3249-58.
-	Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2014;34(11):1483-8.
-	Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82.

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
-	Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2773-80.
-	Bomba M, Meini A, Molinaro A, et al. Body experiences, emotional competence, and psychosocial functioning in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2013;33(8):2045-52.
-	Brodeur JP, Ruddy S, Schwartz LB, et al. Synovial fluid levels of complement SC5b-9 and fragment Bb are elevated in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1991;34(12):1531-7.
-	Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1110-7.
-	Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):21-9.
-	Brunner H, Synoverska O, Ting T, et al. Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019;71(Suppl 10).
-	Burnham JM, Leonard MB. Bone disease in pediatric rheumatologic disorders. Curr Rheumatol Rep. 2004;6(1):70-8.

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
-	Burnham JM, Shults J, Weinstein R, et al. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. Ann Rheum Dis. 2006;65(8):1074-9.
-	Choudhary RS, Mathias LJ, Somayaji H. Fracture pattern in paediatric age group. Int J Case Rep Orthop. 2023;5(1):70-4.
-	d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, et al. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):28.
-	De Benedetti F, Penadés IC, Pérez NER, et al. FRI0549 SARILUMAB, A HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO THE INTERLEUKIN-6 (IL-6) RECEPTOR, IN POLYARTICULAR-COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (PCJIA): A 12-WEEK MULTINATIONAL OPEN-LABEL DOSE-FINDING STUDY. Ann Rheum Dis. 2019;78(Suppl 2):969-70.
-	Delcoigne B, Horne A, Reutfors J, et al. Risk of psychiatric disorders in juvenile idiopathic arthritis: population- and sibling-controlled cohort and cross-sectional analyses. ACR Open Rheumatol. 2023;5(5):277-84.
-	Dempster H, Porepa M, Young N, et al. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1768-74.
-	Ding T, Hall A, Jacobs K, et al. Psychological functioning of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis is related to physical disability but not to disease status. Rheumatology (Oxford). 2008;47(5):660-4.

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
-	Elhai M, Wipff J, Bazeli R, et al. Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2013;52(2):267-75.
-	Olumiant (baricitinib) Tablets [prescribing information]. Indianapolis, IN; Eli Lilly, 2022.
-	Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, et al. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: current insights and impact on quality of life, a systematic review. Open Access Rheumatol. 2019;11:237-52.
-	Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. J Rheumatol. 2003;30(3):579-84.
-	FDA Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. December 2002
-	Feger DM, Longson N, Dodanwala H, et al. Comparison of adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis to adults with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of clinical features and medication use. J Clin Rheumatol. 2019;25(4):163-70.
-	Finnegan S, Clarke S, Gibson D, et al. Synovial membrane immunohistology in early untreated juvenile idiopathic arthritis: differences between clinical subgroups. Ann Rheum Dis. 2011;70(10):1842-50.

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
-	Flatø B, Lien G, Smerdel A, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. J Rheumatol. 2003;30(2):386-93.
-	Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. Arthritis Rheum. 1999;42(3):415-20.
-	Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum. 2008;58(10):2968-80.
-	Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: eighteen years of follow-up in the population-based nordic juvenile idiopathic arthritis cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(4):507-16.
-	Guzman J, Kerr T, Ward LM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):68.
-	Han B, Diogo D, Eyre S, et al. Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity. Am J Hum Genet. 2014;94(4):522-32.
-	Hanns L, Cordingley L, Galloway J, et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. Rheumatology (Oxford). 2018;57(8):1381-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA. 2005;294(13):1671-84.
-	Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):216.
-	Hedström EM, Svensson O, Bergström U, et al. Epidemiology of fractures in children and adolescents. Acta Orthop. 2010;81(1):148-53.
-	Hinks A, Bowes J, Cobb J, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):765-72.
-	Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009;48(8):916-9.
-	ICH M13A Guideline on Bioequivalence for Immediate-release Solid Oral Dosage Forms. January 2025.
-	Isojima T, Kato N, Ito Y, et al. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(2):71-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Isojima T, Kato N, Ito Y, et al. Corrigendum to “Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey”. Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):209.
-	一般社団法人日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会編集 若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015，メディカルレビュー社; 2015.
-	一般社団法人日本リウマチ学会編集 若年性特発性関節炎治療ガイドライン2024-2025年版，メディカルレビュー社；2025
-	Jia J, Li J, Yao X, et al. Genetic architecture study of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. PeerJ. 2020;8:e8234.
-	Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet. 2006;45(9):931-56.
-	Kato N, Takimoto H, Sudo N. The cubic functions for spline smoothed L, S and M values for BMI reference data of Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol. 2011;20:47–9.
-	Kato N, Takimoto H, Sudo N. Erratum - The cubic functions for spline smoothed L, S and M values for BMI reference data of Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol. 2013;22:87.

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
-	Kayan Ocakoglu B, Karaca NE, Ocakoglu FT, et al. Psychological burden of pediatric primary immunodeficiency. Pediatr Int. 2018;60(10):911-7.
-	Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):1039-46.
-	Koch AE, Robinson PG, Radosevich JA, et al. Distribution of CD45RA and CD45RO T-lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis synovial tissue. J Clin Immunol. 1990;10(4):192-9.
-	Kuburovic NB, Pasic S, Susic G, et al. Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms in children with primary immunodeficiencies. Patient Prefer Adherence. 2014;8:323-30.
-	Kyllönen MS, Ebeling H, Kautiainen H, et al. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis - a case-control cohort study. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):105.
-	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum. 2003;48(1):218-26.
-	Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008;359(8):810-20.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(11):616-26.
-	McErlane F, Carrasco R, Kearsley-Fleet L, et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):53-60.
-	Memari AH, Chamanara E, Ziaee V, et al. Behavioral Problems in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Controlled Study to Examine the Risk of Psychopathology in a Chronic Pediatric Disorder. Int J Chronic Dis. 2016;2016:5726236.
-	Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis. 2003;62(2):120-6.
-	Minden K, Kiessling U, Listing J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. J Rheumatol. 2000;27(9):2256-63.
-	Mizuno T, Fukuda T, Masuda S, et al. Developmental trajectory of intestinal MDR1/ABCB1 mRNA expression in children. Br J Clin Pharmacol. 2013;77(5):910-2.
-	Mooij MG, Schwarz UI, de Koning BA, et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. Drug Metab Dispos. 2014;42(8):1268-74.

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
-	Mooij MG, van de Steeg E, van Rosmalen J, et al. Proteomic analysis of the developmental trajectory of human hepatic membrane transporter proteins in the first three months of life. Drug Metab Dispos. 2016;44(7):1005-13.
-	Moorthy LN, Peterson MG, Hassett AL, et al. Burden of childhood-onset arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2010;8:20.
-	Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999;130(6):478-86.
-	Mullick MS, Nahar JS, Haq SA. Psychiatric morbidity, stressors, impact, and burden in juvenile idiopathic arthritis. J Health Popul Nutr. 2005;23(2):142-9.
-	Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1843-53.
-	Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. Arthritis Rheumatol. 2018;70(1):7-17.
-	Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. Clin Epidemiol. 2014;6:379-93.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Oliveira Ramos F, Zinterl C, Fonseca JE. A lifelong journey: Long-term perspectives on Juvenile Idiopathic Arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024;38(3):101984.
-	Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial). Joint Bone Spine. 2013;80(1):38-43.
-	Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). BMC Rheumatol. 2018;2:23.
-	Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2.
-	Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
-	Xeljanz (tofacitinib) tablets [prescribing information]. New York, NY; Pfizer Labs, 2022.
-	Prasad B, Gaedigk A, Vrana M, et al. Ontogeny of Hepatic Drug Transporters as Quantified by LC-MS/MS Proteomics. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(4):362-70.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Ramanan A, Quartier P, Okamoto N, et al. LB0002 Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: a Phase 3, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy and safety study. Ann Rheum Dis. 2022;81 Suppl 1:207-8.
-	Rapoff MA, McGrath AM, Lindley CB. Medical and psychosocial aspects of juvenile rheumatoid arthritis. In: Roberts MC. Handbook of pediatric psychology, 3rd ed. New York: Guilford; 2003. p.392–408.
-	Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):819-28.
-	Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. Nat Genet. 2012;44(3):291-6.
-	Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. 2009;24:67-76.
-	Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):846-63.
-	Rosenkranz ME, Wilson DC, Marinov AD, et al. Synovial fluid proteins differentiate between the subtypes of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1813-23.

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
-	Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, et al. Maturation of renal function in childhood; clearance studies. J Clin Invest. 1949;28:1144-62
-	Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):86.
-	Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. Lancet. 2021;398(10315):1984-96.
-	Rygg M, Ramos FO, Nordal EB. What have we learned from long-term studies in juvenile idiopathic arthritis? - Prediction, classification, transition. Pediatr Rheumatol Online J. 2025;23(1):18.
-	Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2005;32(7):1349-53.
-	Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, et al. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):190-5.
-	Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, et al. Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14 Suppl 6:1483-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. 2016;68(1):1-26.
-	Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(3):387-93.
-	Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008;371(9617):987-97.
-	Stagi S, Masi L, Capannini S, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. J Rheumatol. 2010;37(9):1935-43.
-	武井修治，小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIAの二次調査，厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書，2008:102-13.
-	Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014;81(2):112-7.
-	Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P, et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;65(8):1044-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Upreti VV, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol. 2016;56(3):266-83.
-	Valerio G, Gallè F, Mancusi C, et al. Pattern of fractures across pediatric age groups: analysis of individual and lifestyle factors. BMC Public Health. 2010;10:656.
-	Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003;48(1):35-45.
-	World Health Organization. Annex 5: Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. WHO Technical Report Series. 2012;970(Annex 5):197-225.
-	Yanni SB, Smith PB, Benjamin DK Jr, et al. Higher clearance of micafungin in neonates compared with adults: role of age-dependent micafungin serum binding. Biopharm Drug Dispos. 2011;32(4):222-32.