

upadacitinib hydrate (JAN)

ウパダシチニブ水和物

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

399

【基本電子添文】 リンヴォック錠2024年9月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《リンヴォック錠 7.5・15mg 2020.01.23承認》

リンヴォック Rinqo 錠7.5・15・30・45mg (アッヴィ)

【組成】 〔錠剤〕：1錠中ウパダシチニブとして7.5mg, 15mg, 30mg, 45mg

ウパダシチニブ水和物7.7mgはウパダシチニブ7.5mgに相当

【効能・効果】 既存治療で効果不十分な次の疾患 ①関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ②乾癬性関節炎 ③X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 ④強直性脊椎炎 ⑤アトピー性皮膚炎[※] ⑥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り） ⑦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り）。[※]：最適使用推進ガイドライン対象

【効能関連注意】 ①関節リウマチ：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（警告②参照） ②乾癬性関節炎：既存の全身療法〔従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以降

「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（警告③、臨床成績②参照）

③X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与する（警告④参照） ④強直性脊椎炎：過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する（警告④参照） ⑤アトピー性皮膚炎 ⑥ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いる ⑦原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用する ⑧本剤投与時も保湿外用剤を継続使用する ⑨潰瘍性大腸炎：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（警告⑤参照） ⑩クローン病：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（警告⑥参照）

【用法・用量】 ウパダシチニブとして ①関節リウマチ：1日1回15mg経口投与。なお、患者の状態に応じて1日1回7.5mgを投与できる ②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：1日1回15mg経口投与 ③アトピー性皮膚炎：成人及び12歳以上かつ体重30kg以上の小児には1日1回15mgを経口投与。なお、患者の状態に応じて1日1回30mgを投与できる ④潰瘍性大腸炎 ⑤導入療法：1日1回45mgを8週間経口投与。なお、効果不十分な場合は更に8週間投与できる ⑥維持療法：1日1回15mg経口投与。なお、患者の状態に応じて1日1回30mgを投与できる ⑦クローン病 ⑧導入療法：1日1回45mgを12週間経口投与 ⑨維持療法：1日1回15mg経口投与。なお、患者の状態に応じて1日1回30mgを投与できる

【用法関連注意】 ①効能共通：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、ミゾリピ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。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない（重要な基本的注意①参照） ②乾癬性関節炎：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。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 ③X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎：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。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 ④アトピー性皮膚炎 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（相互作用、薬物動態⑦参照） 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（特定背景関連注意②、薬物動態⑥参照） 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、用量調節又は中止を考慮する ⑧潰瘍性大腸炎 ⑨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。維持療法では本剤30mgは投与しない（相互作用、薬物動態⑦参照） ⑩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。維持療法では本剤30mgは投与しない（特定背景関連注意②、薬物動態⑥参照） ⑪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 ⑫クローン病 ⑬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。維持療法では本剤30mgは投与しない（相互作用、薬物動態⑦参照） ⑭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。維持療法では本剤30mgは投与しない（特定背景関連注意②、薬物動態⑥参照） ⑮導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、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

【警告】 ①効能共通 ②本剤により、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。また、本剤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。また、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（警告①⑦⑧⑨、禁忌②③、重要な基本的注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩、特定

背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿, 重大な副作用㉠, その他の注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉠感染症 ㉡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(警告①②, 禁忌③, 重要な基本的注意①②, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉢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, 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。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。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(警告①②, 禁忌③, 重要な基本的注意①②, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉣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 ㉤関節リウマチ: 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(効能関連注意①参照) ㉥乾癬性関節炎: 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(効能関連注意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: 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(効能関連注意③④参照) ㉧潰瘍性大腸炎: 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(効能関連注意⑥参照) ㉨クローン病: 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(効能関連注意⑦参照)

【禁忌】 ㉩本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者(重大な副作用⑨参照) ㉪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](警告①②③④, 重要な基本的注意①②, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉫活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある](警告①②③④, 重要な基本的注意①②, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉬重度の肝機能障害を有する患者(特定背景関連注意③④, 薬物動態⑥⑦参照) ㉭好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者(重要な基本的注意①②, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉮リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者(重要な基本的注意①②, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉯ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者(重要な基本的注意①②, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉰妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意⑤参照)

【重要な基本的注意】 ㉱効能共通 ㉲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。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。また, 患者に対し, 発熱, 倦怠感等が現れた場合には, 速やかに主治医に相談するよう指導する(警告①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照, 禁忌②, 用法関連注意①, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉳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。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。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(警告①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照, 禁忌③, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉴好中球減少, リンパ球減少及びヘモグロビン減少が現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(禁忌⑤⑥⑦, 特定背景関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉵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。徴候や症状の発現が認められた場合には, 患者に受診するよう説明し, 投与を中断し速やかに適切な処置を行う。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(重大な副作用㉠参照) ㉶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(特定背景関連注意①②参照) ㉷感染症発現のリスクを否定できないので, 開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わない ㉸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(警告①②, 重要な基本的注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉹皮膚有棘細胞癌, 基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌が現れることがあるので, 定期的に皮膚の状態を確認する。また, 皮膚の異常が認められた場合には, 速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する。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(警告①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照, 重要な基本的注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㉺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現れることがある。投与開始後は定期的に脂質検査値を確認する。临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 ㉻トランスアミナーゼ値の上昇が現れることがあるので, ベースラインを測定するとともに, 投与中は観察を十分に行う。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(重大な副作用④参照) ㉼アトピー性皮膚炎 ㉽本剤が疾病を完治させる薬剤でなく, 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 ㉾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。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 【特定背景関連注意】 ㉿合併症・既往歴等のある患者 ㊰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:(警告①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照, 禁忌②, 重要な基本的注意①②, 重大な副作用㉠参照) ㊱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線上結核治療所見のある患者)又は結核感染が疑われる患者 ㊲結核の既感染者では, 結核を活動化させるおそれがある(警告①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿参照) ㊳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。次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（警告①a①b④、禁忌③、重要な基本的注意①b、重大な副作用a参照）（1）胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者（2）結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者（3）インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者（4）結核患者との濃厚接触歴を有する患者（5）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（警告①a①b⑦、禁忌②、重要な基本的注意①a、重大な副作用a参照）（6）静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者：（重大な副作用f参照）（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。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（重要な基本的注意①c参照）（8）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）腸管憩室のある患者：消化管穿孔が現れるおそれがある（重大な副作用b参照）（10）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。間質性肺炎が現れるおそれがある（重大な副作用c参照）（11）好中球減少（好中球数1,000/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（禁忌⑤、重要な基本的注意①c参照）（12）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（禁忌⑥、重要な基本的注意①c参照）（13）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（禁忌⑦、重要な基本的注意①c参照）

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、副作用が強く現れるおそれがある（用法関連注意④b⑤b⑥b、薬物動態⑥a参照）

③肝機能障害患者（a）重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：投与しない。臨床試験において除外されている（禁忌④、薬物動態⑥b参照）（b）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、副作用が強く現れるおそれがある（薬物動態⑥b参照）

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（特定背景関連注意⑤参照）

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。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が催奇形性が確認されている（禁忌⑧、特定背景関連注意④参照）

⑥授乳婦：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

⑦小児等（a）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、潰瘍性大腸炎、クローン病：小児等を対象とした臨床試験は実施していない（b）アトピー性皮膚炎：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。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（臨床成績⑤a①b参照）

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。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、1日1回15mg投与と比較して、1日1回30mg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（警告①a①b⑦、禁忌②、重要な基本的注意①a、重大な副作用a参照）

【相互作用】本剤は主としてCYP3Aで代謝される（薬物動態④参照）

併用注意

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 (用法関連注意④⑤⑥①a、薬物動態⑦③参照)	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	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 (薬物動態⑦a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	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため

【副作用】次の副作用が現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中止するなど、適切な処置を行う

①**重大な副作用** ①**感染症**：帯状疱疹（4.9%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）が現れ、致死的な経過をたどるおそれがある。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中止する（警告①a①b⑦④、禁忌②③、重要な基本的注意①a①b①d、特定背景関連注意①a～①c⑧、その他の注意①a⑦①b⑦①c⑦①d⑦①e⑦①f⑦①g⑦参照）

②**消化管穿孔**（0.1%未満）：異常が認められた場合には中止するとともに、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（特定背景関連注意①⑧参照）

③**好中球減少**（2.9%）、**リンパ球減少**（1.7%）、**ヘモグロビン減少**（0.5%）

④**好中球数**：開始後、1,000/mm³未満になった場合には、1,000/mm³以上となるまで中断する

⑤**リンパ球数**：開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで中断する

⑥**ヘモグロビン値**：開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで中断する（禁忌⑤～⑦、重要な基本的注意①c参照）

④**肝機能障害**：ALT上昇（2.9%）、AST上昇（2.3%）等の肝機能障害が現れるおそれがある（重要な基本的注意①j参照）

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（特定背景関連注意①h参照）

⑥**静脈血栓塞栓症**：肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）が現れることがある（特定背景関連注意①d参照）

照) ⑧**重篤な過敏症**：アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（0.1%未満）が現れるおそれがある（禁忌①参照）

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		瘡瘍（膿疱性瘡瘍、瘡瘍様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、丘状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、痒疹性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
神経系障害		頭痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、疲労
臨床検査値		CK上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ〔投与期間1.36年（中央値）の安全性データ〕、乾癬性関節炎〔投与期間1.32年（中央値）の安全性データ〕、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〔投与期間0.87年（中央値）の安全性データ〕、強直性脊椎炎〔投与期間0.82年（中央値）の安全性データ〕、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

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意：粉碎して使用しない

②薬剤交付時の注意：かみ砕いて服用しないように患者に指導する 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ⑥関節リウマチ ⑦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（警告①a⑥⑦、禁忌②、重大な副作用a参照）④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（警告①a、重要

な基本的注意①g⑧h参照）

《投与期間別の発現状況〔15mgQD投与群（2,630例）】》

投与期間	例数/曝露期間	発現率（/100人・年） [95%信頼区間]
0～6ヵ月	10/1,226.3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]

⑥乾癬性関節炎 ⑦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（警告①a⑥⑦、禁忌②、重大な副作用a参照）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（警告①a、重要な基本的注意①g⑧h参照）③X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 ⑦X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（警告①a⑥⑦、禁忌②、重大な副作用a参照）④X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（警告①a、重要な基本的注意①g⑧h参照）④強直性脊椎炎 ⑦強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ0件及び6.0件/100人・年（うち、COVID-19関連のものは3.7件/100人・年）（警告①a⑥⑦、禁忌②、重大な副作用a参照）④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（警告①a、重要な基本的注意①g⑧h参照）③アトピー性皮膚炎 ⑦アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で2.4件/100人・年、30mg群で2.9件/100人・年（警告①a⑥⑦、禁忌②、重大な副作用a参照）④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（警告①a、重要な基本的注意①g⑧h参照）⑥潰瘍性大腸炎 ⑦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。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（警告①a⑥⑦、禁忌②、重大な副作用a参照）④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（警告①a, 重要な基本的注意①g①h参照）⑧クローン病 ⑦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。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（警告①a①b）⑦、禁忌②、重大な副作用③参照）④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（警告①a, 重要な基本的注意①g①h参照）⑧効能共通：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（警告①a, 重要な基本的注意①g①h参照）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 【保存等】 室温保存。有効期間：24ヵ月

【承認条件】 ①効能共通：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②関節リウマチ：製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 ①血中濃度 ②単回投与（外国人データ）：健康被験者に7.5～30mgを空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータを次表に示す

パラメータ	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} ※1 (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} ※2 (h)	12.3 (7.39)	8.25 (4.72)	10.6 (6.06)

平均値（標準偏差）。※1：中央値 [最小値-最大値]。※2：調和平均値（疑似標準偏差）

③反復投与 ④日本人関節リウマチ患者に1日1回7.5～30mg空腹時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は次表のとおりで、投与開始後4日以内に定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった

パラメータ	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} ※1 (h)	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC _τ ※2 (ng・h/mL)	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値（標準偏差）。※1：中央値 [最小値-最大値]。※2：投与間隔（τ）；24時間

⑤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1日1回15mg反復経口投与時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 ⑥X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与時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 ⑦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1日1回15mg反復経口投与時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 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1日1回15又は30mg反復経口投与時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, 1,130] ng・h/mL ⑨日本人潰瘍性大腸炎患者に1日1回15, 30又は45mg反復経口投与時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, 1,260] ng・h/mL, 45mg投与時でC_{max} 133 [99.1, 185] ng/mL, AUC_τ 1,114 [761, 1,663] ng・h/mL 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1日1回15, 30又は45mg反復経口投与時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, 2,318] ng・h/mL ⑪吸収 食事の影響（外国人データ）：健康被験者42例に30mgを高脂肪食摂

取後に単回経口投与時、空腹時と比較してAUC_∞及びC_{max}がそれぞれ29%及び39%増加。健康被験者66例に45mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時と比較してAUC_∞及びC_{max}がそれぞれ26%及び60%増加 ③分布 (in vitro)：ウパダシニブのヒト血漿蛋白結合率は52%。ウパダシニブの血液/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 ④代謝 (in vitro及び外国人データ)：ウパダシニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。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、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。薬理活性代謝物は認められていない(相互作用参照) ⑤排泄 (外国人データ)：ウパダシニブの終末相における平均消失半減期は8~14時間。健康成人被験者に¹⁴C-ウパダシニブを単回経口投与時、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中に未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された ⑥特定の背景を有する患者 (外国人データ) ①腎機能障害患者：ウパダシニブのAUC_∞は腎機能正常被験者(eGFR：90mL/min/1.73m²以上)と比較して、軽度(eGFR：60~89mL/min/1.73m²)、中等度(eGFR：30~59mL/min/1.73m²)及び高度(eGFR：15~29mL/min/1.73m²)の腎能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。C_{max}は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度(用法関連注意④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺参照)

《15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ》

パラメータ	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} ※1 (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} ※2 (h)	11.0 (5.51)	10.5 (7.00)	10.4 (11.2)	8.63 (4.43)

平均値 (標準偏差)。※1：中央値 [最小値-最大値]。※2：調和平均値 (疑似標準偏差)

②肝機能障害患者：ウパダシニブの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。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 (禁忌④, 特定背景関連注意③④⑤⑥参照)

《15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ》

パラメータ	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} ※1 (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} ※2 (h)	8.93 (4.87)	7.99 (4.60)	4.14 (1.46)

平均値 (標準偏差)。※1：中央値 [最小値-最大値]。※2：調和平均値 (疑似標準偏差)

⑦薬物相互作用 (外国人データ) ①併用薬がウパダシニブの薬物動態に及ぼす影響：in vitro試験の結果、ウパダシニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を次表に示す (用法関連注意④⑤⑥⑦⑧, 相互作用参照)

併用薬投与量	ウパダシニブ投与量	ウパダシニブの上：C _{max} , 下：AUC
ケトコナゾール (強いCYP3A阻害) 400mg 1日1回6日間	3mg 単回※ (11例)	1.70 [1.55-1.89] 1.75 [1.62-1.88]
リファンピシン (強いCYP3A誘導) 600mg 1日1回9日間	12mg 単回※ (12例)	0.49 [0.44-0.55] 0.39 [0.37-0.42]
メトトレキサート 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※ (10例)	0.97 [0.86-1.09] 0.99 [0.93-1.06]
リファンピシン (OATP1B阻害) 600mg 単回	12mg 単回※ (12例)	1.14 [1.02-1.28] 1.07 [1.01-1.14]

C_{max}, AUC：最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独。※：ウパダシニブ速放性製剤

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、ウパダシニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった ②ウパダシニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響：ウパダシニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を次表に示す

併用薬投与量	ウパダシニブ投与量	併用薬の上：C _{max} , 下：AUC
ミダゾラム (CYP3A基質) 5mg 単回	45mg 1日1回10日間 (19例)	0.75 [0.69-0.83] 0.76 [0.69-0.83]
ロスバスタチン (OATP1B基質) 5mg 単回	30mg 1日1回10日間 (12例)	0.77 [0.63-0.94] 0.67 [0.56-0.82]
アトルバスタチン (OATP1B基質) 10mg 単回	30mg 1日1回10日間 (24例)	0.88 [0.79-0.97] 0.77 [0.70-0.85]
エチニルエストラジオール (経口避妊薬) 0.03mg 単回	30mg 1日1回14日間 (22例)	0.96 [0.89-1.02] 1.11 [1.04-1.19]
レボノルゲストレル (経口避妊薬) 0.15mg 単回	30mg 1日1回14日間 (22例)	0.96 [0.87-1.06] 0.96 [0.85-1.07]
メトトレキサート 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※ (10例)	1.03 [0.86-1.23] 1.14 [0.91-1.43]
カフェイン (CYP1A2基質) 200mg 単回	45mg 1日1回11日間 (18例)	1.05 [0.97-1.14] 1.04 [0.95-1.13]
ブプロピオン (CYP2B6基質) 150mg 単回	30mg 1日1回11日間 (22例)	0.87 [0.79-0.96] 0.92 [0.87-0.98]
デキストロメトルフアン (CYP2D6基質) 30mg 単回	45mg 1日1回11日間 (19例)	1.30 [1.13-1.50] 1.35 [1.18-1.54]
オメプラゾール (CYP2C19基質) 40mg 単回	45mg 1日1回11日間 (18例)	0.78 [0.58-1.05] 0.98 [0.85-1.13]
Sワルファリン (CYP2C9基質) 10mg 単回	45mg 1日1回11日間 (18例)	1.18 [1.05-1.33] 1.12 [1.05-1.20]

C_{max}, AUC：最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独。※：ウパダシニブ速放性製剤

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①関節リウマチ

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。

csDMARD併用下、本剤7.5, 15, 30mg (1日1回)又はプラセボを投与 ⑦投与12週時のACR20改善率 (主要評価項目)は次表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた〔P値<0.001 (有意水準両側5%, Cochran-Armitageの傾向性検定)〕

《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※	83.7% (41/49例)	75.5% (37/49例)	42.9% (21/49例)
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]	-
ACR50改善率※	65.3% (32/49例)	40.8% (20/49例)	16.3% (8/49例)
ACR70改善率※	34.7% (17/49例)	20.4% (10/49例)	2.0% (1/49例)

※：ノンレスポonder補完法

①本剤15mg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次表に示した (安全性解析対象集団)。発現割合が高かった副作用 (2例以上)は、本剤15mg群で鼻咽頭炎3例 (6.1%)、好中球減少症2例 (4.1%)、本剤7.5mg群で鼻咽頭炎5例 (10.2%)、口腔ヘルペス2例 (4.1%)

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
有害事象	57.1% (28/49例)	59.2% (29/49例)	49.0% (24/49例)
重篤な有害事象	2.0% (1/49例)	2.0% (1/49例)	0%
治験薬の中止に至った有害事象	2.0% (1/49例)	0%	0%

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 (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 ⑦本剤15mg群における14週時のACR20改善率 (主要評価項目)は、MTX群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた

《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※1	67.7% (147/217例)	41.2% (89/216例)
MTX群との差 [95%信頼区間※2]	26.5% [17.5, 35.6]	-
	P値※3：<0.001	
ACR50改善率※1	41.9% (91/217例)	15.3% (33/216例)
ACR70改善率※1	22.6% (49/217例)	2.8% (6/216例)

※1：ノンレスポonder補完法。※2：正規分布に基づいた95%信頼区間。※3：治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

①本剤15mg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次表に示した (安全性解析対象集団)。発現割合が高かった副作用 (2%以上)は、尿路感染6例 (2.8%)

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5% (103/217例)	47.2% (102/216例)
重篤な有害事象	5.1% (11/217例)	2.8% (6/216例)

	本剤15mg群	MTX群
治験薬の中止に至った有害事象	3.7% (8/217例)	2.8% (6/216例)

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とのMTX対照二重盲検比較試験を実施 (日本人を含む)。本剤7.5 (日本人のみ)、15, 30mg (1日1回)又はMTXを投与。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 (以降、mTSS)のベースラインからの変化量 ⑦本剤15mg群における12週時のACR20改善率 (主要評価項目)は、MTX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足及び足の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

《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※1	75.7% (240/317例)	54.1% (170/314例)
MTX群との差 [95%信頼区間※2]	21.6% [14.3, 28.8]	-
	P値※3：<0.001	
ACR50改善率※1	52.1% (165/317例)	28.3% (89/314例)
ACR70改善率※1	32.5% (103/317例)	14.0% (44/314例)
mTSSのベースラインからの変化量※4, ※5	0.14 (279例)	0.67 (264例)
MTX群との差 [95%信頼区間※5]	-0.53 [-0.85, -0.20]	-
	P値※6：0.001	

《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※1	85.2% (23/27例)	85.5% (47/55例)	57.1% (16/28例)
MTX群との差 [95%信頼区間※2]	28.0% [5.3, 50.7]	28.3% [7.7, 48.9]	-
ACR50改善率※1	66.7% (18/27例)	60.0% (33/55例)	21.4% (6/28例)
ACR70改善率※1	51.9% (14/27例)	34.5% (19/55例)	0% (0/28例)
mTSSのベースラインからの変化量※4, ※5	0.24 (26例)	0.95 (51例)	2.64 (26例)
MTX群との差 [95%信頼区間※5]	-2.40 [-4.45, -0.35]	-1.69 [-3.47, 0.09]	-

※1：ノンレスポonder補完法。※2：正規分布に基づいた95%信頼区間。※3：治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定。※4：最小二乗平均法。※5：線形外挿解析法。※6：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

①本剤15mg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次表に示した (安全性解析対象集団)。本剤7.5mg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%)。各投与群で発現割合が高かった副作用 (2%以上)は、本剤15mg群でアラニ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%）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	64.0% (203/317例)	65.3% (205/314例)
重篤な有害事象	4.7% (15/317例)	4.1% (13/314例)
治験薬の中止に至った有害事象	4.4% (14/317例)	5.1% (16/314例)

④海外試験 第三相ランダム化、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。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注、又はプラセボを投与 ⑦本剤15mg群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた

《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※1	70.5% (459/651例)	63.0% (206/327例)	36.4% (237/651例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間※2]	34.1% [29.0, 39.2]	-	-
	P値※3：<0.001		
ACR50改善率※1	45.2% (294/651例)	29.1% (95/327例)	14.9% (97/651例)
ACR70改善率※1	24.9% (162/651例)	13.5% (44/327例)	4.9% (32/651例)

※1：ノンレスポonder補完法。※2：正規分布に基づいた95%信頼区間。※3：bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

①本剤15mg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次表に示した（安全性解析対象集団）。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%）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650例)	60.2% (197/327例)	53.2% (347/652例)
重篤な有害事象	3.7% (24/650例)	4.3% (14/327例)	2.9% (19/652例)
治験薬の中止に至った有害事象	3.5% (23/650例)	6.1% (20/327例)	2.3% (15/652例)

⑤海外試験 第三相ランダム化、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（以降、bDMARD）で効果不十分な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。csDMARD併用下、本剤15、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与 ⑦本剤15mg群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた

《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
有害事象	64.2% (417/650例)	53.2% (347/652例)
重篤な有害事象	3.7% (24/650例)	2.9% (19/652例)
治験薬の中止に至った有害事象	3.5% (23/650例)	2.3% (15/652例)

ACR20改善率※1	64.6% (106/164例)	28.4% (48/169例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間※2]	36.2% [26.2, 46.2]	-
	P値※3：<0.001	
ACR50改善率※1	34.1% (56/164例)	11.8% (20/169例)
ACR70改善率※1	11.6% (19/164例)	6.5% (11/169例)

※1：ノンレスポonder補完法。※2：正規分布に基づいた95%信頼区間。※3：無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

①本剤15mg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次表に示した（安全性解析対象集団）。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%）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164例)	56.2% (95/169例)
重篤な有害事象	4.9% (8/164例)	0%
治験薬の中止に至った有害事象	2.4% (4/164例)	5.3% (9/169例)

④海外試験 第三相ランダム化、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。csDMARD併用下、本剤15、30mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与 ⑦本剤15mg群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた

《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※1	63.8% (141/221例)	35.7% (79/221例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間※2]	28.1% [19.1, 37.0]	-
	P値※3：<0.001	
ACR50改善率※1	38.0% (84/221例)	14.9% (33/221例)
ACR70改善率※1	20.8% (46/221例)	5.9% (13/221例)

※1：ノンレスポonder補完法。※2：正規分布に基づいた95%信頼区間。※3：bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

①本剤15mg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次表に示した（安全性解析対象集団）。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%）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221例)	48.9% (108/221例)
重篤な有害事象	4.1% (9/221例)	2.3% (5/221例)
治験薬の中止に至った有害事象	3.2% (7/221例)	3.2% (7/221例)

②乾癬性関節炎 ①国際共同試験 第三相ランダム化、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）で効果不十分な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。本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下注、又はプラセボを1日1回投与 ⑦本剤15mg群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ群に比べて高く、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群に比べて本剤15mg群で統計学的に有意に小さかった（効能関連注意②参照）

《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※1	70.6% (303/429例)	65.0% (279/429例)	36.2% (153/423例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 ※2]	34.5% [28.2, 40.7] P値※3: <0.0001	-	-
ACR50改善率※1	37.5% (161/429例)	37.5% (161/429例)	13.2% (56/423例)
ACR70改善率※1	15.6% (67/429例)	13.8% (59/429例)	2.4% (10/423例)
mTSSのベースラインからの変化量 ※4, ※5	-0.04 (391例)	0.01 (384例)	0.25 (372例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 ※2]	-0.29 [-0.44, -0.14]	-	-

※1: ノンレスポンス補完法。※2: 正規分布に基づいた95%信頼区間。※3: csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定。※4: 最小二乗平均法。※5: 線形外挿解析法

①本剤15mg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次表に示した（安全性解析対象集団）。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%）

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

⑥国際共同試験 第三相ランダム化、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。本剤15mg, プラセボ（いずれも1日1回）を投与 ⑦本剤15mg群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた《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※1	56.9% (120/211例)	24.1% (51/212例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間※2]	32.8% [24.0, 41.6] P値※3: <0.0001	-
ACR50改善率※1	31.8% (67/211例)	4.7% (10/212例)
ACR70改善率※1	8.5% (18/211例)	0.5% (1/212例)

※1: ノンレスポンス補完法。※2: 正規分布に基づいた95%信頼区間。※3: csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

①本剤15mg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次表に示した（安全性解析対象集団）。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%）

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

③X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎: 国際共同試験 第三相ランダム化、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。本剤15mg, プラセボ（いずれも1日1回）を投与 ④本剤15mg群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた《投与14週時のASAS40反応率（FAS集団）》

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR40反応率※1	44.9% (70/156例)	22.5% (35/157例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間※2]	22.2% [12.1, 32.3] P値※3: <0.0001	-

※1: COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンス補完法。ASAS40反応例数は反応率から算出。※2: 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。※3: 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 ④投与52週時（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ス補完法。反応例数は反応率から算出）のASAS40反応率は、本剤15mg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 ⑤本剤15mg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次表に示した（安全性解析対象集団）。発現割合が高かった副作用（2%以上）は頭痛6例（3.8%）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	48.1% (75/156例)	45.9% (72/157例)
重篤な有害事象	2.6% (4/156例)	1.3% (2/157例)
治験薬の中止に至った有害事象	2.6% (4/156例)	1.3% (2/157例)

④本剤15mgが投与された長期投与集団〔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）〕における有害事象の発現割合は62.2%（178/286例）。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）。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%） ④強直性脊椎炎 ⑥国際共同試験 第二/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。本剤15mg, プラセボ(いずれも1日1回)を投与 ㉑(1)本剤15mg群における14週時のASAS40反応率(主要評価項目)は、プラセボ群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた

《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
ACR40反応率※1	51.6% (48/93例)	25.5% (24/94例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	26.1% [12.6, 39.5]	-
	P値※2: <0.001	
ACR20反応率※1	64.5% (60/93例)	40.4% (38/94例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	24.1% [10.2, 38.0]	-

※1: ノンレスポonder補完法。※2: Cochran-Mantel-Haenszel検定

(2)本剤15mg群の投与64週時(ノンレスポonder補完法)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 ㉒(1)本剤15mg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次表に示した(安全性解析対象集団)。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%)

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	62.4% (58/93例)	55.3% (52/94例)
重篤な有害事象	1.1% (1/93例)	1.1% (1/94例)
治験薬の中止に至った有害事象	2.2% (2/93例)	3.2% (3/94例)

(2)本剤15mgが投与された長期投与集団〔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)〕における有害事象の発現割合は80.2%(146/182例)。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)。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%) ㉓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。本剤15mg, プラセボ(いずれも1日1回)を投与 ㉑本剤15mg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

《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
ACR40反応率※1	44.5% (94/211例)	18.2% (38/209例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	26.4% [17.9, 34.9]	-
	P値※2: <0.0001	
ACR20反応率※1	65.4% (138/211例)	38.3% (80/209例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	27.1% [17.9, 36.3]	-

※1: 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onder補完法を用いて算出。反応例数は反応率から算出。※2: Cochran-Mantel-Haenszel検定

㉒本剤15mg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次表

に示した(安全性解析対象集団)。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%)

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211例)	36.8% (77/209例)
重篤な有害事象	2.8% (6※/211例)	0.5% (1/209例)
治験薬の中止に至った有害事象	0.0% (0/211例)	1.4% (3/209例)

※: 4例のCOVID-19関連の重篤な有害事象を含む

㉓アトピー性皮膚炎 ㉔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※1で12歳以上のAD患者※2を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施。本剤15, 30mg, 又はプラセボを1日1回投与 ㉑投与16週時における主要評価項目のEASI 75〔湿疹面積重症度指数(EASI)の75%改善〕及びvIGA-AD 0/1※3, 並びにかゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合は次表のとおりで、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(特定背景関連注意㉕㉖参照)

《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例)	69.6% (196/281例)	16.3% (46/281例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	63.4% [75.1, 69.8]	53.3% [46.4, 60.2]	-
	P値#1: <0.001	P値#1: <0.001	
vIGA-AD 0/1達成率	62.0% (177/285例)	48.1% (135/281例)	8.4% (24/281例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	53.6% [47.2, 60.0]	39.8% [33.2, 46.4]	-
	P値#1: <0.001	P値#1: <0.001	
かゆみのNRS 4以上改善#2達成率	60.0% (168/280例)	52.2% (143/274例)	11.8% (32/272例)

《ITT-A集団#3》

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.5% (49/58例)	74.6% (47/63)	12.1% (7/58例)
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例)	46.0% (29/63例)	6.9% (4/58例)
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#2達成率	58.9% (33/56例)	49.2% (30/61例)	10.5% (6/57例)

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onder補完法を用いて算出。達成例数は達成率から算出。#1: Cochran Mantel-Haenszel検定。

#2: 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。

#3: 青少年(12歳以上18歳未満)のITT集団

㉒投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の中止に至った有害事象の人数及び発現割合を次表に示す(安全性解析対象集団)。発現割合が高かった副作用(5%以上)は、本剤15mg群並びに30mg群で瘡瘍〔それぞれ15例(5.3%)、36例

(12.6%)のみ

《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例)	62.6% (176/281例)	59.1% (166/281例)
重篤な有害事象	2.8% (8/285例)	2.1% (6/281例)	2.8% (8/281例)
治験薬の中止に至った有害事象	3.9% (11/285例)	1.4% (4/281例)	4.3% (12/281例)

《青少年安全性解析対象集団〔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〕》

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

⑥国際共同試験 第三相ランダム化、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^{※1}で12歳以上のAD患者^{※2}を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施。ステロイド外用剤併用下で本剤15、30mg又はプラセボを1日1回投与 ⑦投与16週時における主要評価項目のEASI 75〔湿疹面積重症度指数

(EASI)の75%改善〕及びvIGA-AD 0/1^{※3}、並びにかゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合は次表のとおりで、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(特定背景関連注意⑦⑧参照)《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例)	64.6% (194/300例)	26.4% (80/304例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] P値 ^{#1} : <0.001	50.6% [43.8, 57.4]	38.1% [30.8, 45.4]	-
vIGA-AD 0/1達成率	58.6% (174/297例)	39.6% (119/300例)	10.9% (33/304例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] P値 ^{#1} : <0.001	47.6% [41.1, 54.0]	28.5% [22.1, 34.9]	-
かゆみのNRS 4以上改善 ^{#2} 達成率	63.9% (186/291例)	51.7% (149/288例)	15.0% (44/294例)

《ITT-A集団^{#3}》

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.3% (51/60例)	63.3% (38/60例)	30.3% (19/63例)
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例)	38.3% (23/60例)	11.2% (7/63例)
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 ^{#2} 達成率	51.8% (29/56例)	45.6% (26/57例)	21.3% (13/61例)

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ナー補完法を用いて算出。達成例数は達成率から算出。^{#1}: Cochran Mantel-Haenszel検定。

^{#2}: 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。

^{#3}: 青少年(12歳以上18歳未満)のITT集団

④投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の中止に至った有害事象の人数及び発現割合を次表に示す(安全性解析対象集団)。発現割合が高かった副作用(5%以上)は、本剤15mg群で瘡瘡27例(9.0%)、本剤30mg群で瘡瘡36例(12.1%)及び口腔ヘルペス16例(5.4%)

《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例)	66.7% (200/300例)	62.7% (190/303例)
重篤な有害事象	1.3% (4/297例)	2.3% (7/300例)	3.0% (9/303例)
治験薬の中止に至った有害事象	1.3% (4/297例)	1.3% (4/300例)	2.3% (7/303例)

《青少年安全性解析対象集団〔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〕》

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

^{※1}: EASIスコアが16以上、vIGA-ADスコアが3以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、及び毎日の最悪のかゆみのNRSのベースライン時の週平均値4以上。^{※2}: 12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者。^{※3}: 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 ⑥潰瘍性大腸炎 ⑧国際共同試験 第三相ランダム化、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。最初の8週間は、本剤45mg又はプラセボを1日1回投与。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 ⑦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^{#1}(ITT集団^{※1})は、M14-234試験サブスタディ2で本剤群26.1%(83/319例)、プラセボ群4.8%(7/154例)、M14-675試験で本剤群33.5%(114/341例)、プラセボ群4.1%(7/174例)。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〔プラセボ群との差[95%信頼区間]は、M14-234試験サブスタディ2で21.6%[15.8, 27.4](P値^{#2}: <0.001)、M14-675試験で29.0%[23.2, 34.7](P値^{#2}: <0.001)〕。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ナ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。^{#1}: 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)。^{#2}: 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^{※2}又は生物学的製剤無効歴なし^{※3})に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定 ④本剤45mg群における投与8週時まで^{※4}の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中

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ナー補完法を用いて算出。達成例数は達成率から算出。^{#1}: Cochran Mantel-Haenszel検定。^{#2}: 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。^{#3}: 青少年(12歳以上18歳未満)のITT集団

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ナー補完法を用いて算出。達成例数は達成率から算出。^{#1}: Cochran Mantel-Haenszel検定。^{#2}: 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。^{#3}: 青少年(12歳以上18歳未満)のITT集団

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ナー補完法を用いて算出。達成例数は達成率から算出。^{#1}: Cochran Mantel-Haenszel検定。^{#2}: 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。^{#3}: 青少年(12歳以上18歳未満)のITT集団

止に至った有害事象の人数及び発現割合を次表に示す。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、M14-675試験では、瘰癧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%）

		本剤45mg群	プラセボ群
有害事象	M14-234試験	56.4% (180/319)	61.9% (96/155)
	M14-675試験	52.9% (182/344)	39.5% (70/177)
重篤な有害事象	M14-234試験	2.5% (8/319)	5.8% (9/155)
	M14-675試験	3.2% (11/344)	4.5% (8/177)
治験薬の中止に至った有害事象	M14-234試験	1.9% (6/319)	9.0% (14/155)
	M14-675試験	1.7% (6/344)	5.1% (9/177)

⑤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）^{※5}。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）。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、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%）^⑥国際共同試験 第三相ランダム化、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 ⑦寛解導入期に本剤45mgの8週間投与を受けたITT A集団^{※6}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^{#1}は、本剤15mg群42.3%（63/148例）、本剤30mg群51.7%（80/154例）、プラセボ群12.1%（18/149例）。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〔プラセボ群との差 [95%信頼区間] は、本剤15mg群で30.7% [21.7, 39.8] (P値^{#2}：<0.001)、本剤30mg群で39.0% [29.7, 48.2] (P値^{#2}：<0.001)〕。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ス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。^{#1}：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）。^{#2}：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）、ペ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^{※2}又は生物学的製剤無効歴なし^{※3}）の状態に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定 ④本剤15mg群及び30mg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次表に示した。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、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%）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	78.6% (121/154例)	77.7% (115/148例)	75.8% (113/149例)

重篤な有害事象	5.8% (9/154例)	6.8% (10/148例)	12.8% (19/149例)
治験薬の中止に至った有害事象	6.5% (10/154例)	4.1% (6/148例)	11.4% (17/149例)

⑧寛解導入期に本剤45mgの16週間投与を受けたITT B集団^{※7}について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率^{※8}は、本剤15mg群及び本剤30mg群でそれぞれ19.0%（4/21例）、33.3%（8/24例）^{※5}。本剤15mg群及び30mg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15mg群で57.1%（20/35例）、2.9%（1/35例）及び2.9%（1/35例）、本剤30mg群で62.5%（25/40例）、10.0%（4/40例）及び5.0%（2/40例）。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%）。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。^{※1}：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。^{※2}：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。^{※3}：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。^{※4}：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。^{※5}：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ス補完法を用いて算出。達成例数（n）は達成率から算出。^{※6}：本剤45mg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15、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。^{※7}：本剤45mg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み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した被験者。^{※8}：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） ⑦クローン病 ③国際共同試験 第三相ランダム化、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^{※1}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。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善^{※2}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（12週間の延長投与期） ⑦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次表のとおり、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

	本剤45mg群 ^{#4}	プラセボ群 ^{#4}
臨床的寛解 ^{#1} 率	39.8% (129/324例)	14.0% (24/171例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	25.9% [18.7, 33.1]	-
	P値 ^{#2} ：<0.0001	
内視鏡的改善 ^{#3} 率	34.6% (112/324例)	3.5% (6/171例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	31.2% [25.5, 37.0]	-
	P値 ^{#2} ：<0.0001	

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ス補完法を用いて算出。達成例数（n）は達成率から算出。^{#1}：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。^{#2}：割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定。^{#3}：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）。^{#4}：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
④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次表に示す。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%）

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

[#]：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）

⑤12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者^{※3}の投与24週時における臨床的寛解^{※4}率及び内視鏡的改善^{※5}率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）^{※6} ⑥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）。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%） ⑦国際共同試験 第三相ランダム化、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^{※1}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。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善^{※2}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（12週間の延長投与期） ⑧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次表のとおり、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

	本剤45mg群 ^{#4}	プラセボ群 ^{#4}
臨床的寛解 ^{#1} 率	50.7% (178/350例)	22.2% (39/176例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] P値 ^{#2} ：<0.0001	28.7% [20.9, 36.4]	-
内視鏡的改善 ^{#3} 率	45.5% (159/350例)	13.1% (23/176例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] P値 ^{#2} ：<0.0001	33.0% [26.2, 39.9]	-

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ス補完法を用いて算出。達成例数（n）は達成率から算出。^{#1}：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。^{#2}：割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定。^{#3}：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）。^{#4}：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

④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次表に示す。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%）

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

[#]：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）

⑤12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者^{※3}の投与24週時における臨床的寛解^{※4}率及び内視鏡的改善^{※5}率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）^{※6} ⑥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）。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 ⑦国際共同試験 第三相ランダム化、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^{※1}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^{※2}を達成した被験者を対象とした二重盲検試験を実施 ⑧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次表のとおりであり、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

	本剤30mg群 ^{#4}	本剤15mg群 ^{#4}	プラセボ群 ^{#4}
臨床的寛解 ^{#1} 率	46.4% (78/168例)	35.5% (60/169例)	14.4% (24/165例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] P値 ^{#2} ：<0.0001	31.8% [23.2, 40.3]	21.9% [13.7, 30.0]	-
内視鏡的改善 ^{#3} 率	40.1% (67/168例)	27.6% (47/169例)	7.3% (12/165例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] P値 ^{#2} ：<0.0001	33.7% [26.0, 41.3]	21.0% [13.6, 28.4]	-

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ス補完法を用いて算出。達成例数（n）は達成率から算出。^{#1}：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。^{#2}：割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定。^{#3}：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）。^{#4}：先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善^{※2}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例の被験者

④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（SA1集団[#]）を次表に示した。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%)、瘡瘡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%)。#：先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善※2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

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

※1：1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)。※2：1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。※3：12週間の二重盲検導入療法期において、本剤45mg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。※4：1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。※5：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)。※6：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ス補完法を用いて算出。達成例数 (n) は達成率から算出 【薬効薬理】 ①作用機序 ①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又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。ウパダシ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 ②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。ウパダシニブによるJAK阻害は、湿疹性皮膚病変及び痒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 ③炎症性サイトカイン (主にIL-6、IL-7、IL-15及びIFN γ) 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。ウパダシニブによる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 ④JAK阻害活性：細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC₅₀はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/L。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、IC₅₀はそれぞれ0.043 μ mol/L、0.12 μ mol/L、2.3 μ mol/L及び4.69 μ mol/L ⑤アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用：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

【性状】 ウパダシニブ水和物は白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

【備考】 再審査期間中 (2028年1月22日まで)。(一部) 最適使用推進ガイドライン対象品目

【保険通知】 令和2年4月21日保医発0421第3号 (令和5年6月26日保医発0626第1号により改正済) 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リンヴォック錠7.5mg及び同錠15mg ①関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ②関節症性乾癬 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「既存の全身療法 (従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等) 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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ③強直性脊椎炎 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ④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) 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ⑤X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ⑥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) 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること 令和3年8月25日保医発0825第4号 (令和3年11月24日保医発1124第4号により改正済) ウパダシニブ水和物製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について (1) リンヴォック錠7.5mg、同錠15mg及び同錠30mgについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること (2) アトピー性皮膚炎 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの (「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載) ア 成人ア

トピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上はアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修及び3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む6年以上の臨床経験を有していること 2) 本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況(「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載) ア 12歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬(ストロングクラス以上)やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている イ 12歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難 3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値 ア IGAスコア イ 全身又は頭頸部のEASIスコア ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合(%) 4) 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合は、体重

令和4年9月26日保医発0926第2号(令和5年6月26日保医発0626第1号により改正済) 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について リンヴォック錠30mg ①本製剤を「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)」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ②本製剤を「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)」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること

令和4年11月15日保医発1115第9号(令和5年6月26日保医発0626第1号により改正済) 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リンヴォック錠45mg ①本製剤は、既に薬価収載後1年以上を経過している「リンヴォック錠7.5mg及び同錠15mg」(以下「既収載品」という。)と有効成分が同一であり、今般、既収載品において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)に係る効能・効果及び用法・用量が追加されたことに伴い、当該用法・用量に必要となる製剤として承認された剤形追加医薬品であることから、掲示事項等告示第10第2号(一)に規定する新医薬品に係る投薬期間制限(14日間を限度とする。)は適用されないものであること ②本製剤を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ③本製剤を「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること