

*2022年5月改訂(第8版、効能又は効果、用法及び用量変更)
2021年11月改訂(第7版)

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠

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

日本標準商品分類番号
873999

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

(一部)最適使用推進ガイドライン対象品目
®登録商標

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、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。[1.1.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.9参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7参照]

1.2.2 結核

肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

(関節リウマチ)

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

(関節症性乾癬)

- 1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。[5.2参照]

(強直性脊椎炎)

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.7参照]
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7参照]
2.3 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
2.4 重度の肝機能障害を有する患者 [9.3.1、16.6.2参照]
2.5 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.3、9.1.9、11.1.3参照]
2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]
2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者 [8.3、9.1.11、11.1.3参照]
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リンヴォック錠 30mg	リンヴォック錠 15mg
有効成分	ウパダシチニブ水和物 30.7mg (ウパダシチニブとして 30mg)	ウパダシチニブ水和物 15.4mg (ウパダシチニブとして 15mg)
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 7.5mg
有効成分	ウパダシチニブ水和物 7.7mg (ウパダシチニブとして 7.5mg)
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠 30mg	リンヴォック錠 15mg
剤形・性状	赤色の楕円形のフィルムコーティング錠	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形・大きさ	上面	上面
	下面	下面
識別コード	側面	側面
	側面	側面
長径・短径・厚さ・重量	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

販売名	リンゾック錠 7.5mg		
剤形・性状	緑色の楕円形の フィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面
			
識別コード	① 7.5		

*4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 関節症性乾癬
- 強直性脊椎炎
- アトピー性皮膚炎[※]

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]

〈関節症性乾癬〉

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7参照]

〈強直性脊椎炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5.6 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

*6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

〈関節症性乾癬、強直性脊椎炎〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

〈アトピー性皮膚炎〉

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

通常、12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリピン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1参照]

〈関節症性乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 播種性を含む带状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5参照]

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

*8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.9参照]

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

8.9 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。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こと。

8.10 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

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

8.12 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行

い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往感染者（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) 結核の既往感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

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

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.6 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.7 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.5、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

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。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも一定の期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg（母体経口投与量は4mg/

kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍及び11倍、6.6倍に相当する用量で催奇形性が確認されている¹⁾。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.2 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.11、17.1.12参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg/日1回投与と比較して、30mg/日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 * グレープフルーツ [7.4、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

肺炎（1.1%）、带状疱疹（3.9%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

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

好中球数:本剤投与開始後、1000/mm³未満になった場合には、1000/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。
リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。
ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。
[2.5-2.7、8.3参照]

* 11.1.4 肝機能障害

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

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症

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

*11.1.7 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（頻度不明）があらわれるおそれがある。[2.1参照]

11.2 その他の副作用

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

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）、関節症性乾癬（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間0.82年（中央値）の安全性データ）及びアトピー性皮膚炎（投与期間1.19年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<関節リウマチ>

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

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.9件/100人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7、8.8参照]

表1：投与期間別の発現状況

投与期間	15mgQD投与群（2630例）	
	例数/曝露期間	発現率（/100人・年） [95%信頼区間]
0～6ヵ月	10/1226.3人・年	0.8 [0.4, 1.5]
6～12ヵ月	6/903.4人・年	0.7 [0.2, 1.4]
12ヵ月～	6/522.9人・年	1.1 [0.4, 2.5]

<関節症性乾癬>

15.1.3 関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、重篤な感染症の発現率は2.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

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

<強直性脊椎炎>

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

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

<アトピー性皮膚炎>

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

15.1.8 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は15mg群で0.2例/100人・年、30mg群で0.3例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

<効能共通>

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症（疥癬）など）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に本剤7.5～30mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す²⁾（外国人データ）。

表1：本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg (12例)	15mg (40例)	30mg (42例)
C _{max} (ng/mL)	14.4 (7.47)	26.3 (8.64)	58.2 (17.5)
T _{max} ^a (h)	3.0 [1.5-4.0]	3.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC _∞ (ng・h/mL)	145 (51.0)	235 (59.7)	486 (115)

パラメータ (単位)	7.5mg (12例)	15mg (40例)	30mg (42例)
T _{1/2} ^b (h)	12.3 (7.39)	8.25 (4.72)	10.6 (6.06)

平均値 (標準偏差)

a. 中央値 [最小値 - 最大値]

b. 調和平均値 (疑似標準偏差)

* 16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に本剤を1日1回7.5~30mg空腹時反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与開始後4日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった³⁾ (日本人データ)。

表2: 本剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	7.5mg (6例)	15mg (13例)	30mg (10例)
C _{max} (ng/mL)	31.9 (4.12)	61.0 (19.5)	111 (46.9)
T _{max} ^a (h)	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC _t ^b (ng・h/mL)	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値 (標準偏差)

a. 中央値 [最小値 - 最大値]

b. 投与間隔 (τ): 24時間

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人関節症性乾癬患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量 (中央値 [90%信頼区間]) は、C_{max} 42.4 [28.5, 52.3] ng/mL、AUC_t 365 [259, 542] ng・h/mLであった⁴⁾。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人強直性脊椎炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量 (中央値 [90%信頼区間]) は、C_{max} 40.0 [34.8, 53.4] ng/mL、AUC_t 416 [337, 494] ng・h/mLであった⁵⁾。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量 (中央値 [90%信頼区間]) は、15mg投与時でC_{max} 34.8 [24.9, 43.4] ng/mL、AUC_t 370 [231, 535] ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 72.6 [57.6, 85.2] ng/mL、AUC_t 643 [422, 1130] ng・h/mLであった⁶⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に本剤30mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_∞及びC_{max}がそれぞれ29%及び39%増加した⁷⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は1.0であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった⁸⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が13%及び一酸素付加後の開環体が7.1%検出された。ウパダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない^{9)、10)} (*in vitro*及び外国人データ)。[10.参照]

16.5 排泄

ウパダシチニブの終末相における平均消失半減期は8~14時間であった。健康成人被験者に¹⁴C-ウパダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中にウパダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された^{10)、11)} (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_∞は腎機能正常被験者 (eGFR:90mL/min/1.73m²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)の腎機能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった¹²⁾ (外国人データ)。[7.5、9.2参照]

表3: 本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)	高度 (6例)
C _{max} (ng/mL)	31.1 (11.8)	32.5 (10.2)	28.2 (8.05)	33.7 (5.96)
T _{max} ^a (h)	1.8 [1.0-6.0]	2.5 [1.5-6.0]	1.5 [1.0-6.0]	3.5 [2.0-6.0]
AUC _∞ (ng・h/mL)	270 (77.7)	323 (90.7)	361 (86.9)	341 (63.2)
T _{1/2} ^b (h)	11.0 (5.51)	10.5 (7.00)	10.4 (11.2)	8.63 (4.43)

平均値 (標準偏差)

a. 中央値 [最小値 - 最大値]

b. 調和平均値 (疑似標準偏差)

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_∞は肝機能正常被験者と比較して、軽度 (Child-Pugh分類A)及び中等度 (Child-Pugh分類B)の肝機能障害被験者でそれぞれ28%及び24%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では43%高かった。重度肝機能障害被験者 (Child-Pugh分類C)における試験は実施していない¹³⁾ (外国人データ)。[2.4、9.3.1、9.3.2参照]

表4: 本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)
C _{max} (ng/mL)	26.6 (8.39)	27.3 (6.98)	37.2 (8.94)
T _{max} ^a (h)	2.5 [1.5-3.0]	2.5 [1.5-3.0]	1.5 [1.5-4.0]
AUC _∞ (ng・h/mL)	215 (56.1)	274 (74.5)	290 (141)
T _{1/2} ^b (h)	8.93 (4.87)	7.99 (4.60)	4.14 (1.46)

平均値 (標準偏差)

a. 中央値 [最小値 - 最大値]

b. 調和平均値 (疑似標準偏差)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す (外国人データ)。[7.4、10.2参照]

表5: 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	ウパダシチニブの薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C _{max}	AUC
ケトコナゾール ¹⁴⁾ (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 ¹⁴⁾ (強いCYP3A誘導)	600mg 1日1回 9日間	12mg 単回 ^a	12	0.49 [0.44-0.55]	0.39 [0.37-0.42]
メトトレキサート ¹⁵⁾	10から 25mg/週を 少なくとも 4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間 ^a	10	0.97 [0.86-1.09]	0.99 [0.93-1.06]
リファンピシン ¹⁴⁾ (OATP1B阻害)	600mg 単回	12mg 単回 ^a	12	1.14 [1.02-1.28]	1.07 [1.01-1.14]

a. ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH調整剤 (制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など)やCYP2D6表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった^{16)、17)}。

16.7.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す(外国人データ)。

表6: ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C _{max}	AUC
ミダゾラム ¹⁸⁾ (CYP3A基質)	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	0.74 [0.68-0.80]	0.74 [0.68-0.80]
ロスバスタチン ¹⁹⁾ (OATPIB基質)	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	12	0.77 [0.63-0.94]	0.67 [0.56-0.82]
アトルバスタチン ¹⁹⁾ (OATPIB基質)	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	24	0.88 [0.79-0.97]	0.77 [0.70-0.85]
エチニル エストラジオール ²⁰⁾ (経口避妊薬)	0.03mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96 [0.89-1.02]	1.11 [1.04-1.19]
レボ ノルゲストレル ²⁰⁾ (経口避妊薬)	0.15mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96 [0.87-1.06]	0.96 [0.85-1.07]
メトトレキサート ¹⁵⁾	10から 25mg/週を 少なくとも 4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間 ^a	10	1.03 [0.86-1.23]	1.14 [0.91-1.43]
カフェイン ¹⁸⁾ (CYP1A2基質)	200mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.13 [1.05-1.22]	1.22 [1.15-1.29]
プロピオン ²¹⁾ (CYP2B6基質)	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87 [0.79-0.96]	0.92 [0.87-0.98]
デキストロ メトランファン ¹⁸⁾ (CYP2D6基質)	30mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.09 [0.98-1.21]	1.07 [0.95-1.22]
オメプラゾール ¹⁸⁾ (CYP2C19基質)	40mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	0.87 [0.72-1.05]	0.82 [0.72-0.94]
Sワルファリン ¹⁸⁾ (CYP2C9基質)	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.07 [1.02-1.11]	1.11 [1.07-1.15]

a. ウパダシチニブ速放性製剤

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<関節リウマチ>

17.1.1 国内試験: 第Ⅱb/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験: SELECT-SUNRISE (M14-663試験)

一定量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg(1日1回)又はプラセボを投与した。投与12週時のACR20改善率(主要評価項目)は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた²²⁾。

表1: 投与12週時のACR20、50及び70改善率(FAS集団)

	本剤 15mg群	本剤 7.5mg群	プラセボ群
ACR20改善率 ^a	83.7% (41/49)	75.5% (37/49)	42.9% (21/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	40.8% [23.5, 58.1]	32.7% [14.3, 51.0]	-
P値 ^b	< 0.001		
ACR50改善率 ^a	65.3% (32/49)	40.8% (20/49)	16.3% (8/49)
ACR70改善率 ^a	34.7% (17/49)	20.4% (10/49)	2.0% (1/49)

% (例数)

a. ノンレスポンス補完法

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)

一定量のメトトレキサート(MTX)で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した(日本人を含む)。本剤15mg又は30mg(1日1回)の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20改善率(主要評価項目)は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた²³⁾。

表3: 投与14週時のACR20、50及び70改善率(FAS集団)

	本剤15mg群	MTX群
ACR20改善率 ^a	67.7% (147/217)	41.2% (89/216)
MTX群との差 [95%信頼区間] ^b P値 ^c	26.5% [17.5, 35.6] < 0.001	-
ACR50改善率 ^a	41.9% (91/217)	15.3% (33/216)
ACR70改善率 ^a	22.6% (49/217)	2.8% (6/216)

% (例数)

a. ノンレスポンス補完法

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との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²⁴⁾。

表5: 投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量(FAS集団)

	本剤15mg群	MTX群
ACR20改善率 ^a	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95%信頼区間] ^b P値 ^c	21.6% [14.3, 28.8] < 0.001	-

	本剤15mg群	MTX群
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 ^c] P値 ^c	-0.53 [-0.85, -0.20] 0.001	-

- a. ノンレスポonder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onder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。一定量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率 (主要評価項目) は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた²⁵⁾。

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率 (FAS集団)

	本剤15mg群	アダリムマブ群	MTX群
ACR20 改善率 ^a	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	34.1% [29.0, 39.2] < 0.001	-	-
ACR50 改善率 ^a	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70 改善率 ^a	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

- a. ノンレスポonder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量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg (いずれも1日1回)、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率 (主要評価項目) は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた²⁶⁾。

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率 (FAS集団)

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率 ^a	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	36.2% [26.2, 46.2] < 0.001	-
ACR50 改善率 ^a	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70 改善率 ^a	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

% (例数)

- a. ノンレスポonder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)

一定量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し

た。csDMARD併用下、ウパダシチニブ15mg、30mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた²⁷⁾。

表12：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20改善率 ^a	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 ^b] P値 ^c	28.1% [19.1, 37.0] < 0.001	-
ACR50改善率 ^a	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70改善率 ^a	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%（例数）

- a. ノンレスポンス補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心9例（4.1%）及び頭痛5例（2.3%）であった。

表13：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

〈関節症性乾癬〉

17.1.7 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA1（M15-572試験）

1種類以上のcsDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを1日1回投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24週時のmTSSのベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤15mg投与群で統計学的に有意に小さかった²⁸⁾。[5.2参照]

表14：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与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. ノンレスポンス補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
d. 最小二乗平均法
e. 線形外挿解析法

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

クレアチンホスホキナーゼ増加28例（6.5%）、上気道感染24例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13例（3.0%）、尿路感染及び白血球減少症10例（それぞれ2.3%）であった。

表15：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

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

少なくとも1剤のbDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた²⁹⁾。

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. ノンレスポンス補完法
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）

〈強直性脊椎炎〉

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

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³⁰⁾。

表18：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

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

	本剤15mg群	プラセボ群
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onder補完法

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

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

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用 (2%以上) は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例 (4.3%)、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び頭痛2例 (それぞれ2.2%) であった。

表19：投与14週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

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

% (例数)

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

* 17.1.10 国際共同試験：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^(注1)。

表20：投与14週時のASAS40及び20反応率 (FAS集団)

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率 ^a	44.5% (94/211)	18.2% (38/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	26.4 [17.9, 34.9] < 0.0001	-
ASAS20 反応率 ^a	65.4% (138/211)	38.3% (80/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	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onder補完法を用いて算出した。反応例数は反応率から算出した。

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用 (2%以上) は、好中球減少症6例 (2.8%) であった。

表21：投与14週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

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

% (例数)

a. 4例のCOVID-19関連の重篤な有害事象を含む

注1) ノンレスポonder補完法

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

(アトピー性皮膚炎)

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

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎 (AD) に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症^(注3)で12歳以上のAD患者^(注4)を対象としたプラセボ対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5)及びvIGA-AD 0/1^(注6)を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤15mg群並びに30mg群で統計学的に有意に高かった^(注2)。[9.7.2参照]

表22：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合 (ITT集団)

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

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

a. Cochran Mantel-Haenszel検定

b. かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割合が高かった副作用 (5%以上) は、本剤15mg群並びに30mg群で瘡 (それぞれ15例 (5.3%)、36例 (12.6%)) のみであった。

表23：投与16週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

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

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

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又はADに対する全身療法歴を有する中等症から重症^(注3)で12歳以上のAD患者^(注4)を対象としたプラセボ対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5)及びvIGA-AD 0/1^(注6)を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤15mg群並びに30mg群で統計学的に有意に高かった^(注2)。[9.7.2参照]

表24：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合 (ITT集団)

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^a	50.6% [43.8, 57.4] < 0.001	38.1% [30.8, 45.4] < 0.001	-
vIGA-AD 0/1達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^a	47.6% [41.1, 54.0] < 0.001	28.5% [22.1, 34.9] < 0.001	-

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
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ナー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a. Cochran Mantel-Haenszel検定

b. かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群でさ瘡27例（9.0%）、本剤30mg群でさ瘡36例（12.1%）及び口腔ヘルペス16例（5.4%）であった。

表25：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

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

注4) 12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注5) EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注6) vIGA-AD 0/1: バリデートされた治験責任医師による包括的評価-アトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す³⁴⁾。ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31及びIFN- γ を含む）によって引き起こされる。ウパダシチニブによるJAK阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる³⁵⁾⁻³⁷⁾。

18.2 JAK阻害活性

ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC₅₀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、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であった³⁸⁾。

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した³⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウパダシチニブ水和物（Upadacitinib Hydrate）[JAN]

化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ [1,2-*a*]ピロロ

[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)

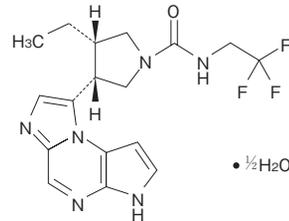
ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

分子式：C₁₇H₁₉F₃N₆O · 1/2H₂O

分子量：389.38

性状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式：



21. 承認条件

（効能共通）

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（関節リウマチ）

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈リンヴォック錠30mg〉

30錠[10錠（PTP）× 3]

〈リンヴォック錠15mg〉

30錠[10錠（PTP）× 3]

〈リンヴォック錠7.5mg〉

30錠[10錠（PTP）× 3]

23. 主要文献

- 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）
- 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）
- 社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：関節症性乾癬患者における母集団薬物動態（2021年5月27日承認，CTD2.7.2.3.1）
- 社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022年5月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
- 社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態（2021年8月25日承認，CTD2.7.2.3.1）
- 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）
- 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）
- 社内資料：*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）
- 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）
- 社内資料：第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862
- 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）
- Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
- 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）
- Klunder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
- Klunder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
- 社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）

- 20) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
- 21) 社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認, CTD 2.7.2.2）
- 22) 社内資料：csDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認, CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 23) 社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウバダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 24) 社内資料：MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウバダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 25) 社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020年1月23日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 26) 社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 27) 社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 28) 社内資料：csDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 29) 社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認, CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
- 30) 社内資料：NSAIDsで効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022年5月26日承認, CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
- 31) 社内資料：NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022年5月26日承認, CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
- 32) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（2021年8月25日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 33) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021年8月25日承認, CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
- 34) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
- 35) Nobbe S, et al.: Acta. Derm. Venereol. 2012; 92(1): 24-28
- 36) Yang X, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(6): 615-620
- 37) Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21
- 38) 社内資料：JAK酵素活性に対するウバダシチニブの阻害作用（2020年1月23日承認, CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
- 39) 社内資料：In vivo 薬効薬理試験（2020年1月23日承認, CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21