(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-502266
(P2025-502266A)
(43)公表日　令和7年1月24日(2025.1.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4985(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4985		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全151頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-541996(P2024-541996)
(86)(22)出願日　令和5年1月13日(2023.1.13)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月9日(2024.9.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/060648
(87)国際公開番号　WO2023/137440
(87)国際公開日　令和5年7月20日(2023.7.20)
(31)優先権主張番号　63/299,324
(32)優先日　令和4年1月13日(2022.1.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/320,149
(32)優先日　令和4年3月15日(2022.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　512212195
アッヴィ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、イリノイ・６００６４、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・１
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　モハメッド，モハメッド－エスラーム・エフ
アメリカ合衆国、イリノイ・６００６４、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・１、アッヴィ・インコーポレイテッド気付

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA02 NA05 NA06 NA14 ZA681 ZA682 ZA
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　有害な薬物相互作用及び影響を回避するためにウパダシチニブを投与する方法

(57)【要約】
本開示は、ウパダシチニブを用いて免疫疾患及び障害を治療するための方法を対象とする。本方法には、重度の腎機能障害を伴う患者、チトクロームＰ４５０　３Ａ４（ＣＹＰ３Ａ４）の強力な阻害剤を同時に投与されている患者及び６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブの用量を調整するステップが含まれる。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤をウパダシチニブと同時に投与されている患者を治療する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法。
【請求項２】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法。
【請求項３】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者にウパダシチニブを投与するときの安全性を改善する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法。
【請求項４】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で、有害事象の発生又は有害事象の可能性を低減する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法。
【請求項５】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ＦＤＡが承認した適応症をウパダシチニブで治療する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用

量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法。
【請求項６】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項１０】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、その用量を１５ｍｇに減らす、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、その用量が維持される、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】
重度の腎機能障害がある患者をウパダシチニブで治療する方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項１７】
重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認された疾患を治療するための方法であって、

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項１８】
重篤な腎機能障害がある患者にウパダシチニブを投与するときの安全性を改善する方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項１９】
重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で、有害事象の発生又はその可能性を低減する方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項２０】
重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによりＦＤＡ承認適応症を治療する方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項２１】
重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす、請求項１６～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される、請求項２１に記載の方法。

【請求項２５】
重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす、請求項１６～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２６】
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２８】
重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、患者が重度の腎機能障害がある期間、その用量が維持される、請求項１６～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２９】
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３１】
６５歳以上の成人患者をウパダシチニブで治療する方法であって、
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項３２】
６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項３３】
６５歳以上の成人患者にウパダシチニブを投与するときの安全性を改善する方法であって、
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項３４】
６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で、有害事象の発生又はその可能性を低減する方法であって、
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項３５】
６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによりＦＤＡ承認適応症を治療する方法であって、

ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法。
【請求項３６】
６５歳以上の成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、その用量が維持される、請求項３１～３５のいずれかに記載の方法。
【請求項３７】
ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを投与するとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項３６に記載の方法。
【請求項３９】
ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇが、３つの１５ｍｇ剤形として投与される、請求項３６に記載の方法。
【請求項４０】
６５歳以上の成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、これをウパダシチニブの１日投与量１５ｍｇに減らす、請求項３１～３５のいずれかに記載の方法。
【請求項４１】
ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４３】
６５歳以上の成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量が維持される、請求項３１～３５のいずれかに記載の方法。
【請求項４４】
ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者が有害反応について厳重に監視される、請求項４３に記載の方法。
【請求項４６】
ウパダシチニブをそれを必要とする患者に投与する方法であって、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を一定期間投与され、方法が、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップ；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又を
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているか否かに関わらず、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを投与するステップ
を含む、方法。
【請求項４７】
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を、それを必要とする患者に一定期間投与する方法であって、患者が、ウパダシチニブを投与され、方法が、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップ；

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又を
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているか否かに関わらず、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを投与するステップ
を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２２年1月１３日出願の米国特許仮出願第６３／２９９，３２４号の利益を主張し、２０２２年3月１５日出願の第６３／３２０，１４９号の利益を主張し、そのそれぞれは、その全体を参照により本明細書に組み込む。

【０００２】

本開示は、ウパダシチニブを用いて疾患及び障害を治療するための方法を対象とする。

【背景技術】

【０００３】

ウパダシチニブは、ＪＡＫ２及びＪＡＫ３に対する阻害効果が最小限である新規のＪＡＫ１選択的阻害剤であり、これは、ＪＡＫ２及びＪＡＫ３シグナル伝達経路の阻害によって媒介されると考えられる非選択的ＪＡＫ阻害による報告された安全性の懸念の一部、例えば、帯状ヘルペス再活性化を含めた感染症、悪性腫瘍、ヘモグロビン、リンパ球数、白血球数、血清クレアチニン、総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、低比重リポ蛋白コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）及び肝トランスアミナーゼ（アラニントランスアミナーゼ［ＡＬＴ］、アスパラギン酸トランスアミナーゼ［ＡＳＴ］）及びクレアチンホスホキナーゼ（ＣＰＫ）の無症候性で軽度かつ可逆的な変化を潜在的に最小限に抑え得る。Ｖｅｒｍｅｉｒｅら、「Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｒｅｍｉｓｓｉｏｎ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｍｏｄｅｒａｔｅ－ｔｏ－ｓｅｖｅｒｅ Ｃｒｏｈｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｔｒｅａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｆｉｌｇｏｔｉｎｉｂ（ｔｈｅ ＦＩＴＺＲＯＹ ｓｔｕｄｙ）：Ｒｅｓｕｌｔｓ ｆｒｏｍ ａ ｐｈａｓｅ ２，ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ，ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ．」Ｌａｎｃｅｔ ２０１７年；３８９巻（１００６６）：２６６－７５；Ｆｌｅｉｓｃｈｍａｎｎら；「ＯＲＡＬ Ｓｏｌｏ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒｓ．Ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ ｏｆ ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ ｍｏｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．」Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２０１２年；３６７巻（６号）：４９５～５０７頁）を参照のこと。

【０００４】

ＪＡＫ１阻害によって、炎症性障害の公知の原因であるインターロイキン（ＩＬ）－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７及びＩＬ－１５を含む、多くの重要な炎症促進性サイトカインのシグナル伝達が遮断される。これらの炎症促進性サイトカイン経路を調節することにより、ウパダシチニブは、炎症性障害又は自己免疫障害、例えば、関節リウマチ（ＲＡ）、乾癬性関節炎（ＰｓＡ）、体軸性脊椎関節炎（ａｘＳｐＡ）、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、高安動脈炎、多関節型若年性特発性関節炎（ｐｃＪＩＡ：ｐｏｌｙａｒｔｉｃｕｌａｒ ｃｏｕｒｓｅ ｊｕｖｅｎｉｌｅ ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ）、クローン病（ＣＤ）、ＵＣ及びアトピー性皮膚炎（ＡＤ）などの有効な治療となる可能性がある。臨床仮説では、ＪＡＫ阻害についての識別された選択性プロファイルに基づき、ウパダシチニブは、他の選択性の低いＪＡＫ阻害剤又は炎症性疾患を伴う患者に対する他の治療戦略と比較して、改善された利益／リスクプロファイルを示し得る。

【０００５】

現在までに、ウパダシチニブは、健常なボランティアを対象とした２２の第１相試験（そのうちの１つは、軽度から中等度のＲＡを伴う対象におけるサブ試験も使用している。）並びにＲＡ、ＣＤ、ＡＤ、ＰｓＡ及びＵＣを適応症とする複数の第２相試験又は第３相

試験において調査されている。ウパダシチニブによって、様々な試験からの利用可能なデータに基づいて、適応となる医学的状態の治療において有効であるということが示されている。試験全般の安全性の結果から、ウパダシチニブは、十分な忍容性があり、ＡＥの種類及び頻度は、免疫調節療法を受けている医学的状態の対象と一致した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｖｅｒｍｅｉｒｅら、「Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｒｅｍｉｓｓｉｏｎ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｍｏｄｅｒａｔｅ－ｔｏ－ｓｅｖｅｒｅ Ｃｒｏｈｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｔｒｅａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｆｉｌｇｏｔｉｎｉｂ（ｔｈｅ ＦＩＴＺ ＲＯＹ ｓｔｕｄｙ）：Ｒｅｓｕｌｔｓ ｆｒｏｍ ａ ｐｈａｓｅ ２，ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ，ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ．」Ｌａｎｃｅｔ ２０１７年；３８９巻（１００６６）：２６６－７５

【非特許文献２】Ｆｌｅｉｓｃｈｍａｎｎら；「ＯＲＡＬ Ｓｏｌｏ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒｓ．Ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ ｏｆ ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ ｍｏｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．」Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２０１２年；３６７巻（６号）：４９５～５０７頁）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

（発明の要旨）

本明細書に記載されている通り、ウパダシチニブは、十分に忍容性があり、多くの臨床試験において複数の疾患及び障害に有効であることが証明されている。ウパダシチニブの臨床開発中に、ある種の治療薬との同時投与、又は腎機能不全を伴う患者において、ウパダシチニブの全身曝露量が増加又は減少し得ることが予想外に観察された。このような場合に、ウパダシチニブの投与量を調節する、又はウパダシチニブの曝露レベルを変更する治療薬の投与を避けることが望ましいこともある。本開示は、これらの必要性に対処するものであり、潜在的に有害な相互作用を回避しながら、ウパダシチニブで疾患及び障害を治療するための方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

一態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤をウパダシチニブと同時に投与されている患者を治療する方法であって、

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと

を含む方法を提供する。

【０００９】

別の態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと

を含む方法を提供する。
【００１０】
さらなる別の態様では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者に、ウパダシチニブを投与するときに安全性を改善する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法を提供する。
【００１１】
さらなる態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で、有害事象の発生又は有害事象の可能性を低減する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法を提供する。
【００１２】
さらなる別の態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによりＦＤＡ承認適応症を治療する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法を提供する。
【００１３】
いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。
【００１４】
いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。
【００１５】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【００１９】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００２０】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００２１】

一態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３４Ａ阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、

強力なＣＹＰ３４Ａ阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日

用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇから３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００２２】

別の態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３４Ａ阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３４Ａ阻害剤を投与されているかどうかを評価するステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００２３】

一態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日推奨用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているかどうかを評価するステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇから３０ｍｇに減らすステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。

【００２５】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【００２６】
いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。
【００２７】
いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。
【００２８】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。
【００２９】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。
【００３０】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。
【００３１】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。
【００３２】
別の態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって

、
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップと；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているかどうかを評価するステップと；
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者にウパダシチニブの減量した１日投与量３０ｍｇを投与し、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を４５ｍｇとするステップと；
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者に、ウパダシチニブの減量した１日投与量１５ｍｇを投与し、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇとするステップと；及び
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者に、１日ウパダシチニブ投与量１５ｍｇを投与し、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、１日ウパダシチニブ投与量１５ｍｇとするステップと
を含む方法を提供する。

【００３３】

一態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤をウパダシチニブと同時に投与されている患者を治療する方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップ；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又は
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップ
を含む方法を提供する。

【００３４】

別の態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていないとき、ウパダシチニブの推奨１日用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップ；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているかどうかを評価するステップ；
（ａ）患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇをウパダシチニブの１日用量３０ｍｇに減らすステップ；
（ｂ）患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇをウパダシチニブの１日用量１５ｍｇに減らすステップ；又は
（ｃ）患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップ
を含む方法を提供する。

【００３５】

別の態様では、本開示は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていないとき、ウパダシチニブの推奨１日用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップ；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているかどうかを評価するステップ；
（ａ）患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤及びウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを投与されている場合、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを投与するステップ；
（ｂ）患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤及びウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを投与されている場合、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニ

ブの１日用量１５ｍｇを投与するステップ；又は
（ｃ）患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤及びウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与されている場合、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するステップ
を含む方法を提供する。

【００３６】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。

【００３７】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【００３８】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【００３９】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【００４０】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【００４１】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は

、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【００４２】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００４３】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００４４】

さらなる態様において、本開示は、重度の腎機能障害がある患者をウパダシチニブで治療する方法であって、

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００４５】

一態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００４６】

一態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００４７】

別の態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で安全性を改善するための方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００４８】

さらなる態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で、有害事象の発生又は有害事象の可能性を低減する方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００４９】

さらなる別の態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによりＦＤＡ承認適応症を治療する方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００５０】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。

【００５１】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００５２】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が重度の腎機能障害がある期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用

量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００５３】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が重度の腎機能障害がある期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００５４】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【００５５】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【００５６】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００５７】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００５８】

一態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、

重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップと；

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇから３０ｍｇに減らすステップと；

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップと；及び

患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。
【００５９】
別の態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者が重度の腎機能障害があるか否かを評価するステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。
【００６０】
別の態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
腎機能障害がある患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量を４５ｍｇから、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇに減らすステップと；
腎機能障害がある患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量を３０ｍｇから、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。
【００６１】
一態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日推奨用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップと；
患者が重度の腎機能障害があるか否かを評価するステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇから３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。
【００６２】
いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。
【００６３】
いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウ

パダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００６４】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が重度の肝機能障害がある期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００６５】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が重度の肝機能障害がある期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００６６】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【００６７】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【００６８】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００６９】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００７０】

別の態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによ

る治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップと；
患者が重度の腎機能障害があるか否かを評価するステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを重度の腎機能障害がある患者に投与するステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを、重度の腎機能障害がある患者に投与するステップと
を含む方法を提供する。

【００７１】

さらなる態様において、本開示は、重度の腎機能障害がある患者をウパダシチニブで治療する方法であって、
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップと；
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００７２】

別の態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者に重度の腎機能障害がないとき、ウパダシチニブの推奨１日用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップ；
患者が重度の腎機能障害があるか否かを評価するステップ；
（ａ）患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇをウパダシチニブの１日用量３０ｍｇに減らすステップ；
（ｂ）患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇをウパダシチニブの１日用量１５ｍｇに減らすステップ；又は
（ｃ）患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップ
を含む方法を提供する。

【００７３】

別の態様では、本開示は、重度の腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者に重度の腎機能障害がないとき、ウパダシチニブの１日推奨用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップ；
患者が重度の腎機能障害があるか否かを評価するステップ；
（ａ）患者が重度の腎機能障害があり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを投与されている場合、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを投与するステップ；
（ｂ）患者が重度の腎機能障害があり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを投与されている場合、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するステップ；又は
（ｃ）患者が重度の腎機能障害があり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与されている場合、患者が重度の腎機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するステップ
を含む方法を提供する。

【００７４】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日

用量が４５ｍｇであり、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。

【００７５】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害を伴うがある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００７６】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が重度の肝機能障害がある期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００７７】

いくつかの実施形態では、重度の腎機能障害がない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が重度の肝機能障害がある期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００７８】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が重度の肝機能障害がある期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【００７９】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【００８０】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾

患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００８１】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００８２】

さらなる態様において、本開示は、６５歳以上の成人患者をウパダシチニブで治療する方法であって、

ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；

ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００８３】

一態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、

ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；

ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００８４】

一態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、

ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；

ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００８５】

別の態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で安全性を改善するための方法であって、

ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；

ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００８６】

さらなる態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療する上で、有害事象の発生又は有害事象の可能性を低減する方法であって、

ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；

ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００８７】

さらなる別の態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによりＦＤＡ承認適応症を治療する方法であって、

ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；

ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び

ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと

を含む方法を提供する。

【００８８】

いくつかの実施形態では、６５歳以上でない成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が４５ｍｇであり、その用量が維持される。いくつかの実施形態では、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇが、３つの１５ｍｇ剤形として投与される。

【００８９】

いくつかの実施形態では、６５歳以上でない成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、これを、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００９０】

いくつかの実施形態では、６５歳以上でない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量が維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００９１】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【００９２】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【００９３】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇは、４５ｍｇとして維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００９４】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【００９５】

一態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００９６】

別の態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者が６５歳以上であるか否かを評価するステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００９７】

一態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
６５歳以上でない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップと；
患者が６５歳以上であるか否かを評価するステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップと；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップと；及び
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップと
を含む方法を提供する。

【００９８】

いくつかの実施形態では、６５歳以上でない成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、これを、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【００９９】

いくつかの実施形態では、６５歳以上でない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量が維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５

ｍｇに減らす。
【０１０２】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。
【０１０３】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。
【０１０４】
さらなる態様において、本開示は、６５歳以上の成人患者を治療する方法であって、
ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップ；
ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又は
ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップ
を含む方法を提供する。
【０１０５】
別の態様では、本開示は、６５歳以上の成人患者において、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患を治療するための方法であって、
患者が６５歳以上の成人患者でないとき、ウパダシチニブの１日推奨用量を決定し、４５ｍｇ、３０ｍｇ、１５ｍｇから選択するステップ；
患者が６５歳以上の成人患者であるか否かを評価するステップ；
（ａ）ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを維持するステップ；
（ｂ）ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又は
（ｃ）ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップ
を含む方法を提供する。
【０１０６】
いくつかの実施形態では、６５歳以上でない成人患者に対するウパダシチニブの１日用量は４５ｍｇであり、その用量は４５ｍｇに維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇが、３つの１５ｍｇ剤形として投与される。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、６５歳以上でない成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が３０ｍｇであり、これを、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、６５歳以上でない成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量が維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。

【０１０９】
いくつかの実施形態では、６５歳以上でない成人患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量が維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇを投与するとき、患者は有害反応について厳重に監視される。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。
【０１１２】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。
【０１１３】
いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。
【０１１４】
さらなる態様では、ウパダシチニブをそれを必要とする患者に投与する方法であって、その患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を一定期間投与され、方法が、
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップ；
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又は
患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているか否かに関わらず、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを投与するステップ
を含む、方法を提供する。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量が４５ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態

では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量が３０ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３

０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【０１２３】

さらなる態様では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を、それを必要とする患者に一定期間投与する方法であって、前記患者が、ウパダシチニブを投与され、

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップ；

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又は

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているか否かに関わらず、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを投与するステップ

を含む方法を提供する。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【０１２５】

さらなる態様では、ウパダシチニブをそれを必要とする患者に投与する方法であって、その患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を一定期間投与され、方法が、

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップ；

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップ；又は

患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているか否かに関わらず、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを投与するステップ

を含む、方法を提供する。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量が４５ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇが、２つの１５ｍｇ剤形として投与される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量が３０ｍｇであり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量を１５ｍｇに減らす。いくつかの実施形態

では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者に対するウパダシチニブの推奨１日用量が１５ｍｇであり、その用量は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間維持される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇが投与されるとき、患者が有害反応について厳重に監視される。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチである。一部の実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、関節リウマチであり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、患者は、関節リウマチ患者であり、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている期間、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、乾癬性関節炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量１５ｍｇは維持される。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、アトピー性皮膚炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇを、１５ｍｇに減らす。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、潰瘍性大腸炎であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病である。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量４５ｍｇを、３０ｍｇに減らす。いくつかの実施形態では、ウパダシチニブによる治療が臨床的に承認されている疾患は、クローン病であり、ウパダシチニブの１日用量３０ｍｇは、難治性疾患、重

症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。

【図面の簡単な説明】

【０１３４】

【図１】ウパダシチニブ１５ｍｇ＋メトトレキサートで又はメトトレキサート単独で治療したとき、関節リウマチの米国リウマチ学会基準≧２０％改善（ＡＣＲ２０）を達成している患者の割合を示すグラフである。

【図２】ウパダシチニブ１５ｍｇで治療した又はプラセボを投与したとき、乾癬性関節炎の米国リウマチ学会基準≧２０％改善（ＡＣＲ２０）を達成している患者の割合を示すグラフである。

【図３】ＡＤ－１試験において、ウパダシチニブ１５ｍｇ、３０ｍｇで治療した又はプラセボを投与したとき、最悪そう痒ＮＲＳの４ポイント以上の改善を達成しているアトピー性皮膚炎を伴う患者の割合を示すグラフである。

【図４】ウパダシチニブ１５ｍｇ＋副腎皮質ステロイド外用薬（ＴＣＳ）、ウパダシチニブ３０ｍｇ＋ＴＣＳ、又はプラセボ＋ＴＣＳで治療したとき、最悪そう痒ＮＲＳの４ポイント以上の改善を達成しているアトピー性皮膚炎を伴う患者の割合を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【０１３５】

本明細書では、実施例を用いて、本発明を開示し、開示された組成物のいずれかの製造及び使用、並びに開示された方法又は工程のいずれかの実施を含めて、いかなる当業者でも実施可能にする。本発明の特許可能な範囲は、特許請求の範囲によって定義され、当業者が思いつく他の例を含むことができる。かかる他の実施例は、特許請求の範囲の文言と異なる要素を有さない場合、又はそれに相当する要素を含む場合、特許請求の範囲内であることが意図されている。

【０１３６】

定義

本セクション及び本開示全体において使用されるセクションの見出しは、限定することを意図するものではない。

【０１３７】

数値範囲が列挙される場合、その範囲内の介在する各数値は、同程度の精度で明確に考えられる。例えば、６～９の範囲の場合、６及び９に加えて７と８が考えられ、６．０～７．０の範囲の場合、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０が明確に考えられる。同じように、列挙されたすべての比は、より広範な比に属するすべてのサブ比（ｓｕｂ－ｒａｔｉｏ）をも含む。

【０１３８】

単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、別段文脈で明確に指示しない限り、複数形を含む。

【０１３９】

用語「約」は、一般に、当業者が、列挙した値に等しいと考える（すなわち、同じ機能又は結果を有する）数値の範囲を指す。多くの場合、用語「約」は、有効数字まで四捨五入される数字を含むことができる。

【０１４０】

別段文脈で必要とされない限り、用語「ｃｏｍｐｒｉｓｅ（含む）」、「ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ（含む）」及び「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ（含む）」は、それらが、排他的でなく、包括的に解釈され、出願人は、それぞれの単語が、以下の特許請求の範囲を含めて、本特許を説明する際にそのように解釈されることを意図することを基本的かつ明確に理解した上で用いられる。

【０１４１】

用語「ＡＵＣ」とは、曲線下面積を指す。ＡＵＣは、時間の関数として血漿中の薬物濃度の変動を表す曲線の定積分である。

【０１４２】

用語「C_{max}」は、剤形又は医薬組成物、例えば、本開示の剤形及び組成物などの単回用量又は指示された回数の投与量の経口摂取によって生じる、本明細書においてｎｇ／ｍＬとして表される、T_{max}における参照薬物の血漿中濃度を指す。別段詳細に示されない限り、C_{max}は、全体の最大観察濃度を指す。

【０１４３】

本明細書で使用される場合、用語「ウパダシチニブの１日投与量」とは、延長放出の形態で患者に１日１回投与する投与量を指す。ウパダシチニブの推奨１日用量は、本明細書で開示する通り変わることもあり、１５ｍｇ、３０ｍｇ、又は４５ｍｇでもよい。疑義を避けるために、４５ｍｇ及び３０ｍｇの用量は、１５ｍｇの倍数（例えば、３×１５ｍｇ又は２×１５ｍｇの用量）を包含し、一緒に投与する、又は順次投与し、一定の時間毎に分けることを意図している。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」、「治療」及び「療法」などは、それだけに限らないが、１種以上の症状の軽減又は緩和、疾患若しくは障害の後退、進行の緩徐化又は休止を含めた、任意の臨床的に望ましい又は有益な効果をもたらす、疾患又は障害のための治療手段並びに予防手段又は抑制手段を含むことを意味する。したがって、例えば、用語治療とは、疾患又は障害の症状の発症前又は発症後に薬剤を投与し、それによって疾患又は障害の１種以上の徴候を予防する又は除去することが含まれる。別の例として、本用語には、疾患の臨床症状発現後に薬剤を投与して、疾患の症状と闘うことが含まれる。さらに、治療が疾患の改善につながるか否かに関わらず、投与が、疾患又は障害の臨床的パラメーター、例えば、組織傷害の程度又は転移の量若しくは程度などに影響を及ぼす場合、発症後及び臨床症状が発現した後の薬剤の投与は、本明細書で使用される場合、「治療」又は「療法」を含む。さらに、本開示の組成物が単独で又は別の治療剤と組み合わせて、ＪＡＫ１阻害剤組成物を使用しない場合のその症状と比較して、治療される障害の少なくとも１つの症状を軽減する又は寛解させる限り、その結果は、障害のすべての症状が緩和されるか否かに関わらず、基礎となる障害の有効な治療とみなされるべきである。

【０１４５】

ウパダシチニブの推奨投与量

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量を決定するステップを含む。ウパダシチニブの推奨投与量は、それだけに限らないが、治療される特定の疾患、導入期対維持期、患者の年齢、併存疾患及び本明細書で後述する特定の薬物療法の同時利用などを含めた、多くの要因によって変わり得る。別段示されない限り、推奨投与量は、合併症因子（すなわち、腎機能障害若しくは肝機能障害、又はウパダシチニブの代謝と相互作用する薬物の同時投与）がない場合に推奨される１日用量である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者、又は重度の腎機能障害がない患者において、ウパダシチニブの推奨１日用量を決定するステップを含む。いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない患者、又は重度の腎機能障害がない患者における１日投与量は、４５ｍｇ、３０ｍｇ、又は１５ｍｇである。

【０１４７】

関節リウマチを伴う患者におけるウパダシチニブの推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

【０１４８】

乾癬性関節炎を伴う患者におけるウパダシチニブの推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

【０１４９】

アトピー性皮膚炎を伴う患者におけるウパダシチニブの推奨投与量は、年齢及び／又は

治療に対する応答によって変わることもあり、一般に、応答を維持するために必要な最低有効投与量である。体重少なくとも４０ｋｇの１２歳以上の小児患者におけるウパダシチニブの推奨投与量は、治療開始するために１日１回１５ｍｇである。適切な応答にならない場合、医師は、１日１回３０ｍｇまで増量を検討してもよい。投与量３０ｍｇで適切な応答にならない場合、治療を中断するべきである。６５歳未満の成人患者におけるウパダシチニブの推奨投与量は、治療を開始するために１日１回１５ｍｇである。適切な応答にならない場合、医師は、１日１回３０ｍｇまで増量を検討してもよい。いくつかの実施形態では、用量は、単回３０ｍｇ剤形である。いくつかの実施形態では、用量は、１５ｍｇの２つの剤形として投与される。投与量３０ｍｇで適切な応答にならない場合、治療を中断するべきである。６５歳以上の成人患者におけるウパダシチニブの推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

【０１５０】

潰瘍性大腸炎を伴う患者におけるウパダシチニブの推奨投与量は、導入量４５ｍｇの１日１回８週間である。いくつかの実施形態では、用量は、単回４５ｍｇ剤形である。いくつかの実施形態では、用量は、１５ｍｇの３つの剤形として投与される。潰瘍性大腸炎を伴う患者におけるウパダシチニブの推奨維持量は、１日１回１５ｍｇである。１日１回維持量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。いくつかの実施形態では、用量は、単回３０ｍｇ剤形である。いくつかの実施形態では、用量は、１５ｍｇの２つの剤形として投与される。投与量３０ｍｇで適切な応答にならない場合、治療を中断するべきである。応答を維持するのに必要な最低有効量を用いるべきである。

【０１５１】

腎機能障害又は肝機能障害を伴う患者における推奨投与量は、腎機能障害又は肝機能障害がない場合の推奨投与量と異なっていてもよく、本明細書において以下にさらに記載する。薬物相互作用による推奨投与量の変更が必要であり得、本明細書に置いて以下にさらに記載する。

【０１５２】

ウパダシチニブ代謝

薬物－薬物相互作用において実行者として作用するウパダシチニブの可能性を、インビトロで十分に調査した。インビトロでは、ウパダシチニブは、ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ２Ｄ６、Ｐ－ｐｇ及びＢＣＲＰについての基質であった。ウパダシチニブは、主にＣＹＰ３Ａ４により代謝され、ＣＹＰ２Ｄ６では、代謝がより少なかった。ウパダシチニブは、インビトロではＣＹＰ１Ａ２、２Ｂ６、２Ｃ８、２Ｃ９、２Ｃ１８、２Ｃ１９、２Ｊ２、ＦＭＯ１、ＦＭＯ３、ＯＡＴＰ１Ｂ１、ＯＡＴＰ１Ｂ３又はＯＣＴ１の基質でなかった。ウパダシチニブは、インビトロにおいてＣＹＰ３Ａ４及びＣＹＰ２Ｂ６の誘導剤であり、ＣＹＰ１Ａ２についての結果は、わずかな濃度依存性だけで、境界域であった。

【０１５３】

インビボでは、ＣＹＰ２Ｄ６の寄与は、第１相及び第２相母集団において、代謝が広範な者及び代謝不全である者におけるウパダシチニブＣＬ／Ｆの同等性（ｐｏｐＰＫ解析）を軽微に示すことが予想される。ＹＰ２Ｄ６の代謝が広範な対象及び代謝不全である対象間のウパダシチニブＣＬ／Ｆの同等性を考えると、ＣＹＰ２Ｄ６の強力な阻害剤である併用医薬品は、ウパダシチニブの血漿中曝露に対して影響を与えないことが予想される。

【０１５４】

インビトロで評価された酵素（ＣＹＰ１Ａ２、２Ｂ６、２Ｃ８、２Ｃ９、２Ｃ１９、２Ｄ６、３Ａ４）又はトランスポーター（Ｐ－ｇｐ、ＢＣＲＰ、ＢＳＥＰ、ＯＡＴＰ１Ｂ１、ＯＡＴＢ１Ｂ３、ＯＣＴ１、ＯＣＴ２、ＯＡＴ１、ＯＡＴ３、ＭＡＴＥ１、ＭＡＴＥ２Ｋ）のいずれにおいても、ウパダシチニブによるインビボ関連の阻害はなかった。

【０１５５】

ウパダシチニブの排出経路

ウパダシチニブは、腎経路及び肝経路により排出される。［^{14}Ｃ］－放射性標識ウパ

ダシチニブ即時放出液の単回用量投与後、ウパダシチニブは、未変化の親物質として尿中（２４％）及び糞便中（３１％）に主として排出された。この画分は、吸収される及び胆汁分泌されたウパダシチニブ、又は未吸収の薬物のどちらかに由来し得る。

【０１５６】

腎クリアランスによって、排せつに腎トランスポーターが多少関与していることが示される。しかしながら、腎分泌は、排出の２５％以上に寄与しないことが推定される。ウパダシチニブのＰＫに対する腎機能障害の影響を第１相試験において評価した（ｎ＝６、軽度の腎機能障害、ｎ＝６、中等度の腎機能障害、ｎ＝６、重度の腎機能障害、ｎ＝６、正常な腎機能）。本試験から得られた結果から、ウパダシチニブの曝露量（ＡＵＣｉｎｆ）の中心値は、正常な腎機能の対象と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害がある対象において、それぞれ１８％、３３％、４４％高いことが実証された。これは、ウパダシチニブの排出に腎経路がおよそ２５％寄与していることと一致する。本明細書で使用される場合、「重度の腎機能障害」への参照は、クレアチニンクリアランスが３０ｍＬ／分未満であることを意味する。母集団薬物動態解析において、年齢を連続共変量並びに離散共変量（青年［体重≧４０ｋｇ］対成人）としてウパダシチニブのクリアランス（ＣＬ／Ｆ）及び分布容積（Ｖｃ／Ｆ）に関して評価し、統計学的有意であることは見出されなかった。

【０１５７】

軽度の肝機能障害を伴う対象（チャイルド－ピュー分類［ＣＰ］－Ａ、Ｎ＝６）、中等度の肝機能障害（ＣＰ－Ｂ、Ｎ＝６）を伴う対象及び正常な肝機能（Ｎ＝６）の対象に関する試験では、ウパダシチニブの薬物動態に対する軽度及び中等度の肝機能障害の影響は、中程度であった。ウパダシチニブのＡＵＣは、軽度及び中等度の肝機能障害を伴う対象では、正常な対象と比較して、それぞれ、２８％及び２４％増加した。

【０１５８】

様々な内因性要因の影響は、腎機能障害対象、肝機能障害対象及びアジア人対象における専用のＰＫ試験において、並びに第２／３相試験から得られた母集団薬物動態解析により評価されている。母集団薬物動態解析では、性別、人種、年齢又は体重のウパダシチニブ薬物動態パラメーターに対する関連する影響は示さなかった。７５歳以上の患者におけるデータは、限定されており、小児及び青年における薬物動態データはない。

【０１５９】

ウパダシチニブ－薬物相互作用の可能性

異なるＣＹＰ酵素の特定の基質（ＣＹＰ１Ａ２、３Ａ、２Ｄ６、２Ｃ９及び２Ｃ１９）の薬物動態に対するウパダシチニブ３０ｍｇの反復投与の影響を、インビボカクテル試験において評価し、ウパダシチニブと一般的に用いられる併用医薬品並びにＣＹＰ４５０酵素のプローブ基質との間の薬物間相互作用の可能性をいくつかの第１相試験において特徴付けた。

【０１６０】

インビボでは、感受性ＣＹＰ３Ａ４基質である経口ミダゾラムを２６％減らしたら、ウパダシチニブ（３０ｍｇ投与）が、ＣＹＰ３Ａ４によるＰＸＲ媒介代謝の弱い誘導剤であることが示されている。この効果は、臨床投与量１５ｍｇでより低くなることが予想される。

【０１６１】

ＩＲ配合物としてウパダシチニブ３０ｍｇＱＤ投与に対する、強力なＣＹＰ３Ａ／Ｐ－ｇｐ阻害剤であるケトコナゾール４００ｍｇＱＤの影響は、弱～中程度であり；ウパダシチニブのＡＵＣ及びＣｍａｘは、ウパダシチニブ単独投与と比較して、それぞれ１．８倍及び１．７倍増加した。半減期に対して影響はなく、主に全身前代謝又はＰ－ｇｐに対しての影響を示した。中程度のＣＹＰ３Ａ４／Ｐ－ｇｐ阻害剤のウパダシチニブ曝露に対する影響は、臨床的に関連性がないことが予想される。

【０１６２】

強力なＣＹＰ３Ａ／Ｐ－ｇｐ誘導剤であるリファンピシン６００ｍｇＱＤ、８日間の多

回投与後、ウパダシチニブのＡＵＣ及びＣｍａｘは、それぞれ６０％及び５０％減少した。要約すると、ＣＹＰ３Ａの強力な誘導剤（例えば、リファンピン）は、ウパダシチニブ血漿曝露をおよそ半分減少させる。強力なＣＹＰ３Ａ阻害剤（例えば、ケトコナゾール）は、ウパダシチニブＡＵＣを７５％増加させ、最大観察濃度（Ｃｍａｘ）を７０％増加させる。

【０１６３】

これらの試験のさらなる結果を、次の通り要約する：

・ メトトレキサートとの同時投与後、ウパダシチニブの曝露に対して影響はなかった。

・ ウパダシチニブ３０ｍｇＱＤは、ロスバスタチンのＡＵＣを３３％減少させ、アトルバスタチンのＡＵＣを２３％減少させ、その代謝物であるオルト－ヒドロキシアトルバスタチンのＡＵＣは、依然として変化しなかった。

・ ウパダシチニブＥＲ ３０ｍｇ多回投与後、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレルに対するウパダシチニブの誘導作用はなかった。

ブプロピオンのＡＵＣ又はＣｍａｘに対して関連した影響はなく、したがって、ウパダシチニブが、インビボでＣＹＰ２Ｂ６の誘導剤であることを示さなかった。

・ 他のＰＸＲ制御酵素（ＣＹＰ２Ｃ９及び２Ｃ１９）又はＡｈ－受容体によって制御された酵素（ＣＹＰ１Ａ２）の血漿中曝露に関連する影響はなかった。

・ ウパダシチニブは、ＭＴＸ、エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル、スタチン、又はＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ３Ａによる代謝の基質である薬物の血漿中曝露に対して臨床的に関連する影響はない。

・ 強力なＣＹＰ２Ｄ６阻害剤、ＯＡＴＰ１Ｂ阻害剤、ＭＴＸ、ｐＨ調整医薬品、又はスタチンの同時投与は、ウパダシチニブの血漿中曝露に対して影響はない。

・ 全体として、ウパダシチニブを用いたアトピー性皮膚炎試験では、血漿中曝露は、成人対象と青年対象の間で類似した。

【０１６４】

本明細書中の上記に記載した通り、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、ケトコナゾール）は、ウパダシチニブＡＵＣを７５％増加させ、最大観察濃度（Ｃｍａｘ）を７０％増加させる。本明細書で使用される場合、用語「強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤」とは、感受性指標ＣＹＰ３Ａ４基質（例えば、ミダゾラム）のＡＵＣを≧５倍の量増加させる薬物を指す。強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を含む薬物のクラスの例には、ある種の抗生物質、抗真菌薬、抗うつ薬及び抗ウイルス薬がある。強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤である抗生物質の例には、それだけに限らないが、クラリスロマイシン、テリスロマイシン及びトロレアンドマイシンなどが含まれる。強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤である抗真菌薬の例としては、それだけに限らないが、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポサコナゾール及びボリコナゾールが含まれる。強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤である抗ウイルス薬の例としては、それだけに限らないが、アタザナビル、ボセプレビル、コビシスタット、ダノプレビル、ダルナビル、ダサブビル、エルビテグラビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル及びイプラナビル（ｉｐｒａｎａｖｉｒ）を含む、プロテアーゼ阻害剤のクラスである。ＣＹＰ３Ａ４の強力な阻害剤である抗うつ薬の例は、ネファゾドンである。グレープフルーツジュースは、供給源及び製法に応じて、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤となり得る。

【０１６５】

薬物相互作用によるウパダシチニブの投薬の調整

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されているか否かを評価するステップを含む。ウパダシチニブ及び強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤の両方を患者に投与するとき、ウパダシチニブの推奨投与量は、重度の腎機能障害がない患者におけるウパダシチニブの推奨投与量とは異なり得る。投与量の調整は、ウパダシチニブによって治療される疾患及び強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与しない場合に特定の疾患の治療に推奨される用量に依存する。いくつかの実施形態では、強力な

ＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者におけるウパダシチニブの１日用量は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されていない場合のウパダシチニブの１日用量と比較して減少する。いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者におけるウパダシチニブの１日用量は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤がない場合のウパダシチニブの１日用量と比較して維持される（すなわち、投与量の調節は必要ない。）。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの用量を減らす又は維持するステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブの推奨１日用量を４５ｍｇから３０ｍｇに、又は３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者において、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップを含む。

【０１６６】

強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与していない場合の関節リウマチ又は乾癬性関節炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者について、推奨１日用量は１５ｍｇである。関節リウマチ又は乾癬性関節炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者について、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている場合、推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与しない場合、アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は１日１回１５ｍｇである。アトピー性皮膚炎の治療でウパダシチニブを投与される患者について、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている場合、推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップを含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与しない場合、アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、１日推奨投与量は１日１回３０ｍｇである。アトピー性皮膚炎の治療でウパダシチニブを投与される患者について、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている場合、推奨用量は、１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量を３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップを含む。

【０１６９】

強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与していない場合の潰瘍性大腸炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は、導入量４５ｍｇを１日１回８週間、続いて、維持量１５ｍｇを１日１回、又は難治性疾患、重症疾患、若しくは広範な疾患を伴う患者の場合は、３０ｍｇを１日１回である。潰瘍性大腸炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者について、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている場合、推奨投与量は、導入の場合１日１回３０ｍｇ、維持の場合１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量の導入量を４５ｍｇから３０ｍｇに減らすステップを含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量の維持量を３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量の維持量１５ｍｇを維持するステップを含む。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、１日用量３０ｍｇが維持され、その用量３０ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、減量した１日用量３０ｍｇは、注意を必要とせず投与される。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、１日用量３０ｍｇが維持され、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、減量された１日用量３０ｍｇが投与され、患者は有害反応について厳重に監視される。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、１日用量１５ｍｇが維持され、その用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、減量した１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、１日用量１５ｍｇが維持され、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、減量された１日用量１５ｍｇが投与され、患者は有害反応について厳重に監視される。

【０１７４】

以上の実施形態のいずれにおいても、投与量３０ｍｇを２つの１５ｍｇの剤形として投与し得ることが本明細書で企図される。

【０１７５】

腎機能障害を伴う患者におけるウパダシチニブ投薬

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が腎機能障害があるか否かを評価するステップを含む。ウパダシチニブが、腎機能障害がある患者に投与されるとき、ウパダシチニブの推奨投与量は、腎機能障害がない場合の推奨投与量にとは異なり得る。投与量の調整は、ウパダシチニブによって治療される疾患並びに腎機能障害がない及び腎機能障害の範囲で、特定の疾患の治療に推奨される投与量に依存する。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの用量を減らす又は維持するステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブの推奨１日用量を４５ｍｇから３０ｍｇに、又は３０ｍｇから１５ｍｇに減らすステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、腎機能障害がある患者において、ウパダシチニブの推奨１日用量を１５ｍｇに維持するステップを含む。

【０１７６】

いかなる腎機能障害もない場合の関節リウマチ又は乾癬性関節炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は１５ｍｇである。関節リウマチ又は乾癬性関節炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、患者が軽度、中等度及び重度の腎機能障害があり、推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日投与量１５ｍｇを維持するステップを含む。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、いかなる腎機能障害もない場合の、アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は１５ｍｇである。いくつかの実施形態では、いかなる腎機能障害もない場合の、アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は１日１回３０ｍｇである。

【０１７８】

アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与され、軽度又は中等度の腎機能障害（推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）≧３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）がある患者について、１日推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップを含む。アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与され、重度の腎機能障害（ｅＧＦＲ＜３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）もある患者について、１日推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日投与量１５ｍｇを維持するステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍ

ｇを１５ｍｇに減らすステップを含む。アトピー性皮膚炎及び末期腎疾患（ｅＧＦＲ＜１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）を伴う患者について、ウパダシチニブの使用は推奨されない。

【０１７９】

いかなる腎機能障害もない場合の潰瘍性大腸炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者について、推奨１日投与量は、導入量４５ｍｇを１日１回８週間、続いて、維持量１５ｍｇを１日１回、又は難治性疾患、重症疾患、若しくは広範な疾患を伴う患者の場合は、３０ｍｇを１日１回である。潰瘍性大腸炎の治療のためにウパダシチニブを投与され、軽度又は中等度の腎機能障害（ｅＧＦＲ≧３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）もある患者について、推奨投与量は、導入の場合１日１回４５ｍｇであり、維持の場合１日１回３０ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量の導入量及び維持量（それぞれ、４５ｍｇ及び１５ｍｇ又は３０ｍｇのいずれか）を維持するステップを含む。

【０１８０】

潰瘍性大腸炎の治療のためにウパダシチニブを投与され、重度の腎機能障害（ｅＧＦＲ＜３０ｍＬ／分／１．^{73}ｍ２）もある患者について、推奨導入投与量は、３０ｍｇを１日１回８週間であり、推奨される維持量は、１５ｍｇを１日１回である。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日導入量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの１日推奨維持量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量の維持量１５ｍｇを維持するステップを含む。潰瘍性大腸炎及び末期腎疾患（ｅＧＦＲ＜１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）を伴う患者について、ウパダシチニブの使用は推奨されない。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、１日用量３０ｍｇが維持され、その用量３０ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、減量した１日用量３０ｍｇは、注意を必要とせず投与される。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、１日用量３０ｍｇが維持され、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、減量された１日用量３０ｍｇが投与され、患者は有害反応について厳重に監視される。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、１日用量１５ｍｇが維持され、その用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、減量した１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、１日用量１５ｍｇが維持され、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、減量された１日用量１５ｍｇが投与され、患者は有害反応について厳重に監視される。

【０１８５】

以上の実施形態のいずれにおいても、投与量３０ｍｇを２つのの１５ｍｇの剤形として投与し得ることが本明細書で企図される。

【０１８６】

肝機能障害を伴う対象におけるウパダシチニブ投薬

ウパダシチニブが、肝機能障害を伴う患者に投与されるとき、ウパダシチニブの推奨投与量は、肝機能障害がない場合の推奨投与量とは異なり得る。投与量の調整は、ウパダシチニブによって治療される疾患並びに肝機能障害がない及び肝機能障害の範囲で、特定の疾患の治療に推奨される投与量に依存する。ウパダシチニブは、重度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ｃ）を伴う患者における使用は推奨されない。

【０１８７】
いかなる肝機能障害もない場合の関節リウマチ又は乾癬性関節炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は１５ｍｇである。関節リウマチ又は乾癬性関節炎の治療のためにウパダシチニブを投与され、患者が軽度又は重度の肝機能障害がある患者については、推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量１５ｍｇを維持するステップを含む。
【０１８８】
いくつかの実施形態では、いかなる肝機能障害もない場合の、アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は１５ｍｇである。いくつかの実施形態では、いかなる肝機能障害もない場合の、アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は１日１回３０ｍｇである。アトピー性皮膚炎の治療のためにウパダシチニブを投与され、軽度又は中等度の肝機能障害もある患者について、推奨投与量は１日１回１５ｍｇである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日投与量１５ｍｇを維持するステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日用量３０ｍｇを維持するステップを含む。
【０１８９】
いかなる肝機能障害もない場合の潰瘍性大腸炎の治療のためにウパダシチニブを投与される患者については、推奨１日投与量は、導入量４５ｍｇを１日１回８週間、続いて、維持量１５ｍｇを１日１回、又は難治性疾患、重症疾患、若しくは広範な疾患を伴う患者の場合は、３０ｍｇを１日１回である。潰瘍性大腸炎の治療のためにウパダシチニブを投与され、軽度又は中等度の肝機能障害もある患者について、推奨される導入量は、３０ｍｇを１日１回８週間であり、推奨される維持量は、１５ｍｇを１日１回である。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの推奨１日導入量４５ｍｇを３０ｍｇに減らすステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの１日推奨維持量３０ｍｇを１５ｍｇに減らすステップを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ウパダシチニブの１日推奨維持量１５ｍｇを維持するステップを含む。
【０１９０】
いくつかの実施形態では、１日用量３０ｍｇが維持され、その用量３０ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、減量した１日用量３０ｍｇは、注意を必要とせず投与される。
【０１９１】
いくつかの実施形態では、１日用量３０ｍｇが維持され、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、減量された１日用量３０ｍｇが投与され、患者は有害反応について厳重に監視される。
【０１９２】
いくつかの実施形態では、１日用量１５ｍｇが維持され、その用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。いくつかの実施形態では、減量した１日用量１５ｍｇは、注意を必要とせず投与される。
【０１９３】
いくつかの実施形態では、１日用量１５ｍｇが維持され、患者は有害反応について厳重に監視される。いくつかの実施形態では、減量された１日用量１５ｍｇが投与され、患者は有害反応について厳重に監視される。
【０１９４】
以上の実施形態のいずれにおいても、投与量３０ｍｇを２つの１５ｍｇの剤形として投与し得ることが本明細書で企図される。
【実施例】
【０１９５】

実施例１及び２は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）（ウパダシチニブ）の処方情報を提供する。

【０１９６】

実施例１．ＲＩＮＶＯＱ処方情報

処方情報のハイライト

これらのハイライトには、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を安全かつ効果的に用いるために必要な、すべての情報が含まれているわけではない。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）についての完全処方情報を参照のこと。経口用のＲＩＮＶＯＱ（登録商標）（ウパダシチニブ）延長放出錠、初回の米国承認：２０１９年。警告：重篤な感染症、死亡率、悪性腫瘍、主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）及び血栓症。完全な枠組み警告についての完全処方情報を参照のこと。

【０１９７】

結核（ＴＢ）を含めた、入院又は死亡に至る重篤な細菌感染、真菌感染、ウイルス感染及び日和見感染のリスクが増加する。重篤な感染症が生じる場合、感染症が制御されるまでＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を中断すること。療法前及び療法中、潜在性ＴＢを検査し；使用前に潜在性ＴＢを治療すること。治療中、活動性ＴＢについて全患者を監視し、最初の、陰性の潜在性ＴＢ検査を行った患者もさらに監視すること。

【０１９８】

関節リウマチ（ＲＡ）患者において、別のヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤ｖｓ．腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬で、突然の心血管死を含む総死亡率が高い。

【０１９９】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療した患者において、悪性腫瘍が生じている。ＲＡ患者において、別のＪＡＫ阻害剤ｖｓ．ＴＮＦ遮断薬による、リンパ腫率及び肺がん率が高い。

【０２００】

ＲＡ患者において、別のＪＡＫ阻害剤ｖｓ．ＴＮＦ遮断薬による、ＭＡＣＥ率（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中と定義）が高い。

【０２０１】

血栓症は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において生じている。別のＪＡＫ阻害剤ｖｓ．ＴＮＦ遮断薬による、肺塞栓症、静脈血栓症、動脈血栓症の発生率の増加。

【０２０２】

適応症及び用法

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤であり、

・　１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う成人の治療に適応がある。

【０２０３】

使用上の制限

他のＪＡＫ阻害剤、生物学的ＤＭＡＲＤｓ、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。

・　１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、乾癬性関節炎を伴う成人。

【０２０４】

使用上の制限

他のＪＡＫ阻害剤、生物学的ＤＭＡＲＤｓ、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。

・　生物学的製剤を含めた、他の全身用医薬品で適切に制御されない、又はそれらの療法の使用が好ましくないときの、難治性の中等度から重度のアトピー性皮膚炎を伴う成人

及び１２歳以上の小児患者。
【０２０５】
使用上の制限
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、他のＪＡＫ阻害剤、生物学的免疫調節、又は他の免疫抑制薬との併用は推奨されない。
【０２０６】
投与設定（ＤＯＳＡＧＥ）及び投与
治療前に、免疫化を更新し、活動性及び潜伏性結核、ウイルス性肝炎、肝機能、妊娠状態についての評価を考慮する。絶対リンパ球数が５００細胞／ｍｍ^{3}未満であり、絶対好中球数が１０００細胞／ｍｍ^{3}未満であり、又はヘモグロビンレベルが８ｇ／ｄＬ未満である場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避ける、又は中断する。
【０２０７】
関節リウマチ
・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０２０８】
乾癬性関節炎
・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０２０９】
アトピー性皮膚炎
・　体重少なくとも４０ｋｇの１２歳以上の小児患者及び６５歳未満の成人：１５ｍｇを１日１回経口による治療を開始する。適切な応答にならない場合は、経口的に１日１回３０ｍｇまで増量を考慮する。
・　６５歳以上の成人：推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
・　重度の腎機能障害：推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０２１０】
剤形及び強度
延長放出錠剤：１５ｍｇ及び３０ｍｇ。
【０２１１】
禁忌
ウパダシチニブ又はＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の賦形剤のいずれかに対する公知の過敏症。
【０２１２】
警告及び注意事項
重篤な感染症：限局性感染症を含めた、活動性の重篤な感染症を伴う患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用を避けること。
過敏症：重篤な過敏症反応（例えば、アナフィラキシー）が報告されている。重篤な過敏症反応が生じる場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の投与を中止すること。
消化管（ＧＩ）穿孔：消化管穿孔のリスクのある患者をモニターし、症状がある患者を迅速に評価する。
臨床検査値異常：リンパ球、好中球、ヘモグロビン、肝酵素及び脂質の潜在的な変化により、モニタリングが推奨される。
胚－胎児毒性：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、動物実験に基づき胎児に害を及ぼすおそれがある。生殖能力のある女性患者に、胎児への潜在的リスクを助言し、有効な避妊を行うこと。
予防接種：生ワクチンとのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は避けること。
【０２１３】
有害反応
関節リウマチ及び乾癬性関節炎：有害反応（１％以上）は、上気道感染、帯状ヘルペス、単純ヘルペス、気管支炎、悪心、咳、発熱及びざ瘡であった。
アトピー性皮膚炎：有害反応（≧１％以上）は、上気道感染、ざ瘡、単純ヘルペス、頭

痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、咳、過敏症、毛嚢炎、悪心、腹痛、発熱、体重増加、帯状ヘルペス、インフルエンザ、倦怠感、好中球減少、筋肉痛及びインフルエンザ様疾患である。

【０２１４】

薬物相互作用

強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤：強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を服用している患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤：強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤とのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の同時投与は推奨されない。

【０２１５】

特定母集団における使用

授乳：母乳で育てないよう忠告すること。

肝機能障害：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、重度の肝機能障害を伴う患者において推奨されない。

【０２１６】

完全処方情報

警告：重篤な感染症、死亡率、悪性腫瘍、主要有害心血管イベント及び血栓症

【０２１７】

重篤な感染症

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療される患者は、入院又は死亡に至るおそれがある重篤な感染症を発症するリスクが高い。これらの感染症を発症した患者のほとんどは、免疫抑制薬、例えば、メトトレキサート又はコルチコステロイドなどを同時に服用した。重篤な感染症が発症する場合は、感染症が制御されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中断する。報告されている感染症には、

・　肺疾患又は肺外疾患を呈し得る、活動性の結核が挙げられる。患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）使用前及び療法中に、潜在性結核について検査するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用前に、潜伏感染のための治療は考慮するべきである。

・　クリプトコッカス症及びニューモシスチス症を含めた、侵襲性真菌症。

・　日和見病原体による、細菌感染、帯状ヘルペスを含むウイルス感染、その他の感染症。

【０２１８】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療のリスク及び利益は、慢性感染症又は再発性感染症を伴う患者における療法を開始する前に慎重に考慮されるべきである。療法開始前に潜在性結核感染についての検査が陰性であった患者における、結核の発症の可能性を含めた、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び治療後に感染症の徴候及び症状の発現について、患者を注意深く監視するべきである。

【０２１９】

死亡率

少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上の関節リウマチ（ＲＡ）患者における、別のヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤を腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬と比較した、大規模な無作為化市販後安全性試験において、心血管突然死を含む、総死亡率がＪＡＫ阻害剤でより高いことが観察された。

【０２２０】

悪性腫瘍

リンパ腫及びその他の悪性腫瘍が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において観察されている。別のＪＡＫ阻害剤により治療されたＲＡ患者において、ＴＮＦ遮断薬と比較したとき、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がん（ＮＭＳＣ）を除く）の発生率が高いことが観察された。現在喫煙中の患者又は過去に喫煙していた患者は、さらにリスクが高まる。

【０２２１】

主要有害心血管イベント
他のＪＡＫ阻害剤で治療した、少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者において、ＴＮＦ遮断薬と比較したとき、（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中と定義された）主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）率が高いことが観察された。現在喫煙中の患者又は過去に喫煙していた患者は、さらにリスクが高まる。心筋梗塞又は脳卒中を経験している患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止する。
【０２２２】
血栓症
深部静脈血栓症、肺塞栓症及び動脈血栓症を含めた血栓症が、炎症性状態を治療するために用いられるＪＡＫ阻害剤で治療された患者において生じている。これらの有害事象の多くは、重篤であり、死亡した例もあった。他のＪＡＫ阻害剤で治療した、少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者において、ＴＮＦ遮断薬と比較したとき、血栓症の発生率が高いことが観察された。リスクがある患者には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を避けること。血栓症の症状を伴う患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、迅速に評価するべきである。
【０２２３】
適応症及び用法
関節リウマチ
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）（ウパダシチニブ）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う成人の治療に適応がある。
【０２２４】
使用の制限：他のＪＡＫ阻害剤、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤｓ）、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。
【０２２５】
乾癬性関節炎
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、活動性乾癬性関節炎を伴う成人の治療に適応がある。
【０２２６】
使用の制限：他のＪＡＫ阻害剤、生物学的ＤＭＡＲＤｓ、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。
【０２２７】
アトピー性皮膚炎
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、生物学的製剤を含めた、他の全身用医薬品で適切に制御されない、又はそれらの療法の使用が好ましくないときの、難治性の中等度から重度のアトピー性皮膚炎を伴う成人及び１２歳以上の小児患者の治療に適応される。
【０２２８】
使用の制限：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、他のＪＡＫ阻害剤、生物学的免疫調節、又は他の免疫抑制薬との併用は推奨されない。
【０２２９】
投与設定（ＤＯＳＡＧＥ）及び投与
治療開始前に推奨される評価及び予防接種
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の治療開始前に、次の評価を実施することを考慮する：
・　活動性及び潜在性結核（ＴＢ）感染の評価　－　陽性の場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）使用前にＴＢを治療すること。
・　臨床ガイドラインに従ったウイルス性肝炎のスクリーニング　－　活動性Ｂ型肝炎又はＣ型肝炎を伴う患者には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始は、推奨しない。
・　全血球数　－　絶対リンパ球数５００細胞／ｍｍ^{3}未満、絶対好中球数が１０００

細胞／ｍｍ^{3}未満、又はヘモグロビンレベル８ｇ／ｄＬ未満の患者には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始は、推奨されない。
・　ベースライン肝機能：重度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ｃ）を伴う患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始は、推奨されない。
・　妊娠の状態：治療を開始する前に、生殖能力のある女性の妊娠状態を確認する］。
・　現在の免疫化ガイドラインに従って免疫化を更新する。
【０２３０】
重要な投与の指導
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠は、食事の有無に関わらず経口服用するべきである。
【０２３１】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠は、丸ごと服用するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、割ったり、砕いたり、又は噛んだりするべきでない。
【０２３２】
関節リウマチにおける推奨投与量
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０２３３】
乾癬性関節炎における推奨投与量
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０２３４】
アトピー性皮膚炎における推奨投与量
・　体重少なくとも４０ｋｇの１２歳以上の小児患者及び６５歳未満の成人：１５ｍｇを１日１回による治療を開始する。適切な応答にならない場合は、１日１回３０ｍｇまでの増量を考慮する。投与量３０ｍｇで適切な応答にならない場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止すること。応答を維持するのに必要な最低有効量を用いること。
・　６５歳以上の成人：推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０２３５】
腎機能障害又は重度の肝機能障害を伴う患者における推奨投与量
腎機能障害
関節リウマチ及び乾癬性関節炎：
・　軽度、中等度、又は重度の腎機能障害がある患者には、用量調整は必要ない。
アトピー性皮膚炎：
・　重度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（ＣｒＣＬ）＜３０ｍＬ／分］がある患者の場合、推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。軽度又は中等度の腎機能障害［（ＣｒＣＬ）＞３０ｍＬ／分］を伴う患者には、用量調整は必要ない。
【０２３６】
肝機能障害
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、重度の肝機能障害を伴う患者における使用は推奨されない
【０２３７】
薬物相互作用による投与量調整
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者における推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０２３８】
投与量の中断
感染症
患者が、重篤な日和見感染を含めた、重篤な感染症を発症した場合、感染症が制御されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。
【０２３９】

【表１】

表1:臨床検査値異常のための推奨される投与の中断

臨床検査測定値	作用
絶対好中球数(ANC)	ANCが1000細胞/mm^3未満の場合は治療を中断し;治療はANCがこの値を超えた後再開してもよい。
絶対リンパ球数(ALC)	ALCが500細胞/mm^3未満の場合は治療を中断し;治療は、ALCがこの値を超えた後再開してもよい。
ヘモグロビン(Hb)	Hbが8g/dL未満の場合は治療を中断し;治療は、Hbがこの値を超えた後治療を再開してもよい。
肝トランスアミナーゼ	薬剤性肝損傷が疑われる場合は、本診断が除外されるまで治療を中断する。

【０２４０】

表１に記載されるように、臨床検査値異常の管理には、投薬の中断が必要であり得る。

【０２４１】

剤形及び強度

延長放出錠剤：

・　１５ｍｇ：紫色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ１５」のデボス加工。

・　３０ｍｇ：赤色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ３０」のデボス加工。

【０２４２】

禁忌

ＲＩＮＶＯＱは、ウパダシチニブ又はその賦形剤のいずれかに対して公知の過敏症を伴う患者において禁忌である。

【０２４３】

警告及び注意事項

重篤な感染症

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を投与されている患者において、重篤な、時には致死的な感染症が報告されている。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で報告された最も頻回の重篤な感染症としては、肺炎及び蜂巣炎が挙げられる。日和見感染症の中でもとりわけ、結核、多皮節性帯状ヘルペス（ｍｕｌｔｉｄｅｒｍａｔｏｍａｌ　ｈｅｒｐｅｓ　ｚｏｓｔｅｒ）、口腔／食道カンジダ症及びクリプトコッカス症は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で報告された。限局性感染症を含めた、活動性の重篤な感染症を伴う患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用を避けること。

【０２４４】

・　慢性又は再発性の感染症を伴う患者

・　結核に曝露されている患者

・　重篤な感染症又は日和見感染症の病歴がある患者

・　地方病性結核（ｅｎｄｅｍｉｃ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）又は地方病性真菌症の地域に居住していたことがある又は旅行したことがある患者；又は

・　感染症の素因になるおそれがある基礎疾患を伴う患者においてＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、治療のリスク及び利益を考慮すること。

【０２４５】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び治療後に、感染症の徴候及び症状の発現について患者を厳重に監視すること。患者が重篤な感染症又は日和見感染症を発症した場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中断すること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に新たな感染症を発症している患者は、免疫無防備状態の患者に適切な迅速かつ完全な診断検査を行うべきであり；適切な抗菌薬療法を開始し、患者は、厳重に監視されるべきであ

り、患者が抗菌薬療法に応答しない場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中断するべきである。感染が制御されたら、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を再開することができる。

【０２４６】

結核

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の投与前に、患者の潜在性結核及び活動性結核（ＴＢ）感染を評価し、検査すること。潜在性ＴＢを伴う患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、標準的な抗マイコバクテリア療法で治療するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、活動性ＴＢを伴う患者に投与すべきではない。適切な治療コースが確認できない、これまで治療されていない潜在性ＴＢ又は活動性ＴＢを伴う患者において、及び潜在性ＴＢの検査が陰性であるがＴＢ感染の危険因子を有する患者の場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始前に抗ＴＢ療法を考慮すること。抗ＴＢ療法を開始することが、個々の患者にとって適切かどうかについての決定を助けるために、ＴＢの治療の専門知識を持つ医師と相談することが推奨される。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用中、療法開始前に、潜在性ＴＢ感染の検査で陰性であった患者を含めて、ＴＢの徴候及び症状の発現について患者を監視すること。

【０２４７】

ウイルスの再活性化

ヘルペスウイルスの再活性化（例えば、帯状ヘルペス）及びＢ型肝炎ウイルスの再活性化のケースを含めた、ウイルス再活性化が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の臨床試験において報告された。帯状ヘルペスのリスクは、日本でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において高いように見える。患者が帯状ヘルペスを発症している場合、そのエピソードが回復するまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の一時的な中断を考慮すること。ウイルス性肝炎のスクリーニング及び再活性化のモニタリングは、ＲＩＮＶＯＱによる療法を開始する前及び療法中に、臨床ガイドラインに従って実施されるべきである。Ｃ型肝炎抗体及びＣ型肝炎ウイルスＲＮＡが陽性であった患者を、臨床試験から除外した。Ｂ型肝炎表面抗原又はＢ型肝炎ウイルスＤＮＡが陽性であった患者を、臨床試験から除外した。しかしながら、Ｂ型肝炎の再活性化の症例は、ＲＩＮＶＯＱの第３相臨床試験に登録された患者において依然として報告された。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を投与されている間にＢ型肝炎ウイルスＤＮＡが検出された場合、肝臓専門医に相談するべきである。

【０２４８】

死亡率

少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験では、突然心臓血管死を含めた、総死亡率が高いことが、ＴＮＦ遮断薬と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者において観察された。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による療法を開始する又は継続する前に、個々の患者についての利益及びリスクを考慮すること。

【０２４９】

悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患

リンパ腫を含めた、悪性腫瘍が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の臨床試験において観察された。ＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がん（ＮＭＳＣ）を除く）の発生率は、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者において高いことが観察された。リンパ腫の発生率は、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者において高いことが観察された。肺がんの発生率は、ＴＮＦ遮断薬により治療された喫煙者と比較して、現在又は過去にＪＡＫ阻害剤により治療された喫煙者において高いことが観察された。本試験では、現在又は過去の喫煙者は、全体的な悪性腫瘍のリスクがさらに増加した。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による療法を開始又は継続する前に、個々の患者、特に、公知の悪性腫瘍を伴う患者（治療が成功したＮＭＳＣを除く）、治療中に悪性腫瘍を発症している患者及び現在又は過去に喫煙者である患者についての利益及びリスクを考慮すること。

【０２５０】
非黒色腫皮膚がん
ＮＭＳＣは、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で治療された患者において報告されている。定期的な皮膚検診は、皮膚がんのリスクが高い患者に推奨される。日光及び紫外線への曝露を、防護服を着用し、広域スペクトルの日焼け止めを用いることにより制限するべきである。
【０２５１】
主要有害心血管イベント
少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験では、心血管死、非致死的心筋梗塞（ＭＩ）及び非致死的脳卒中と定義される主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）率は、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者で高いことが観察された。現在喫煙中の患者又は過去に喫煙していた患者は、さらにリスクが高まる。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による療法を開始又は継続する前に、個々の患者、特に現在又は過去に喫煙者である患者及び他の心血管危険因子を有する患者についての利益及びリスクを考慮すること。重篤な心血管イベントの症状及びそのイベントが生じる場合、取るべき段階について、患者に情報を提供するべきである。心筋梗塞又は脳卒中を経験している患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止する。
【０２５２】
血栓症
深部静脈血栓症（ＤＶＴ）、肺塞栓症（ＰＥ）及び動脈血栓症を含めた、血栓症は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を含めた、ＪＡＫ阻害剤で炎症性状態について治療された患者において生じている。これらの有害事象の多くは、重篤であり、死亡した例もあった。少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験では、全血栓症、ＤＶＴ及びＰＥの発生率が、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して高いことが観察された。血栓症の症状が現れた場合、患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、迅速に評価が行われ、適切に治療されるべきである。血栓症のリスクが高まるおそれがある患者にはＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を避けること。
【０２５３】
過敏症反応
臨床試験において、重篤な過敏症反応、例えば、アナフィラキシー及び血管浮腫などが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を投与されている患者において報告された。臨床的に重要な過敏症反応が生じる場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、適切な療法を開始すること。
【０２５４】
消化管穿孔
消化管穿孔は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において報告されている。これらの試験では、関節リウマチを伴う患者の多くが、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）による基礎療法を受けていた。
【０２５５】
消化管穿孔のリスクがあり得るＲＩＮＶＯＱ（登録商標）によって治療された患者（例えば、憩室炎の病歴がある患者又はＮＳＡＩＤｓを服用している患者）を監視すること。消化管穿孔を早期に同定するために、腹痛の新たな発症を呈する患者を迅速に評価すること。
【０２５６】
臨床検査値異常
好中球減少症
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療は、好中球減少症（ＡＮＣが１０００細胞／mm^3未満）の発生率の増加と関連した。好中球数を、ベースライン時及びそれ以降、ルーチ

ンの患者管理に従って評価すること。好中球数が少ない患者（すなわち、ＡＮＣが１０００細胞／ｍｍ^{3}未満）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避け、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。

【０２５７】

リンパ球減少症

ＡＬＣが５００細胞／ｍｍ^{3}未満であることが、臨床試験において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において報告された。リンパ球数を、ベースライン時及びそれ以降、ルーチンの患者管理に従って評価すること。リンパ球数が少ない患者（すなわち、５００細胞／ｍｍ^{3}未満）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避け、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。

【０２５８】

貧血

臨床試験において、ヘモグロビンレベルが８ｇ／ｄＬ未満まで低下したことが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）Ｑにより治療された患者において報告された。ヘモグロビンを、ベースライン時及びそれ以降、ルーチンの患者管理に従って評価すること。ヘモグロビンレベルが少ない患者（すなわち、８ｇ／ｄＬ未満）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避け、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。

【０２５９】

脂質

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療は、総コレステロール、低比重リポ蛋白（ＬＤＬ）コレステロール及び高比重リポ蛋白（ＨＤＬ）コレステロールを含めた、脂質パラメーターの増加と関連した。ＬＤＬコレステロールの上昇は、スタチン療法に応答して、治療前のレベルまで低下した。心血管系の罹患率及び死亡率に対するこれらの脂質パラメーターの上昇の影響については、決定されていない。治療開始のおよそ１２週間後及びその後、高脂血症の臨床ガイドラインに従って、脂質パラメーターを評価すること。高脂血症の管理に関する臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。

【０２６０】

肝酵素の上昇

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療は、プラセボの治療と比較して、肝酵素上昇の発生率の増加と関連した。肝酵素を、ベースライン時及びそれ以降、ルーチンの患者管理に従って評価すること。薬剤性肝障害の潜在的な場合を同定するために、肝酵素上昇の原因を迅速に調査することが推奨される。ルーチンの患者管理中、ＡＬＴ又はＡＳＴの増加が観察され、薬剤性肝障害が疑われる場合、この診断が除外されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、中断するべきである。

【０２６１】

胚－胎児毒性

動物実験の知見に基づき、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、妊婦に投与するとき、胎児に害を引き起こし得る。器官形成期中のラット及びウサギにウパダシチニブを投与すると、胎児の形成異常が増加した。治療を開始する前に、生殖能力のある患者の妊娠状態を確認する。生殖能力のある女性に、胎児への潜在的なリスクについて、及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び療法を終了してから４週間後、有効な避妊を用いることを助言すること。

【０２６２】

ワクチン接種

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）療法中又は療法直前の生ワクチンの使用は避けること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、現行の予防接種ガイドラインに従って、患者が、水痘帯状ヘルペス又は予防的帯状ヘルペスワクチン接種を含めた、すべての免疫化により、最新なものになることが推奨される。

【０２６３】

有害反応

次の臨床的に重要な有害反応は、表示において他で記載されている：
- 重篤な感染症
- 死亡率
- 悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患
- 主要有害心血管イベント
- 血栓症
- 過敏症反応
- 消化管穿孔
- 臨床検査値異常

【０２６４】
臨床試験の経験
臨床試験は、多種多様な条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験において観察された有害反応率は、別の薬物の臨床試験において観察された有害反応率と直接比較することはできず、実際に観察された率を反映していないことがある。
【０２６５】
関節リウマチを伴う患者における有害反応
第３相臨床試験では、関節リウマチを伴う患者合計３８３３名をウパダシチニブで治療し、そのうち２８０６名が少なくとも１年間曝露された。試験デザインに応じて、患者は、プラセボからＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇに移行する又は切り替えられることがあり、また、早ければ１２週目から活性の対照薬又はプラセボからＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に救いを求めることがある。患者合計２６３０名は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち１８６０名は、少なくとも１年間曝露された。ＲＡ－Ｉ、ＲＡ－ＩＩ、ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖ試験において、患者１２１３名が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち患者９８６名は、少なくとも１年間曝露され、患者１２０３名は、ウパダシチニブ３０ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち９４６名は、少なくとも１年間曝露された。
【０２６６】
【表２】
表2:プラセボ対照試験において、RINVOQ15mgにより治療された関節リウマチ患者の≧1%で報告された有害反応

有害反応	プラセボ	RINVOQ 15 mg
	n=1042 (%)	n=1035 (%)
上気道感染症(URTI)*	9.5	13.5
悪心	2.2	3.5
咳嗽	1.0	2.2
発熱	0	1.2
*URTIには、急性副鼻腔炎、喉頭炎、上咽頭炎、中咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、ウイルス性上気道感染症が含まれる。		

【０２６７】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群の患者の１％未満、プラセボ群では１２週目まで高率に報告された他の有害反応には、肺炎、帯状ヘルペス、単純ヘルペス（口腔ヘルペスを含む）及び口腔カンジダ症が含まれた。特定の有害反応セクションでは、４つの統合データセットが示される：
プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ試験を統合して、プラセボ（ｎ＝１０４２）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（ｎ＝１０３５）の１２／１４週目までの安全性を表した。ＲＡ－ＩＩＩ試験とＲＡ－Ｖ試験を統合して、プラセボ（ｎ

＝３９０）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（ｎ＝３８５）及びウパダシチニブ３０ｍｇ（ｎ＝３８４）について１２週目までの安全性を表した。ＲＡ－ＩＶ試験には、３０ｍｇ用量が含まれず、したがって、ウパダシチニブ３０ｍｇに関する安全性データは、ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖ試験をプールすることによるプラセボ及びＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇの率との比較のみ可能である。ＭＴＸ対照試験：ＲＡ－Ｉ試験及びＲＡ－ＩＩ試験を統合して、ＭＴＸ（ｎ＝５３０）、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ（ｎ＝５３４）、ウパダシチニブ３０ｍｇ（ｎ＝５２９）の１２／１４週目までの安全性を表した。１２ヵ月の曝露データセット：ＲＡ－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ及びＶ試験を統合して、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（ｎ＝１２１３）及びウパダシチニブ３０ｍｇ（ｎ＝１２０３）の長期安全性を表した。曝露調整発生率を、本セクション中で報告されたすべての有害事象について試験毎に調整した。

【０２６８】

特定の有害反応

感染症

プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、感染症が、プラセボで治療された患者２１８名（１００人年あたり９５．７）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２８４名（１００人年あたり１２７．８）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、感染症が、プラセボを投与された患者９９名（１００人年あたり１３６．５）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１１８名（１００人年あたり１６４．５）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１２６名（１００人年あたり１８０．３）において報告された。

【０２６９】

ＭＴＸ対照試験：感染症が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者１２７名（１００人年あたり１１９．５）、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ単剤療法で治療された患者１０４名（１００人年あたり９１．８）及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者１２８名（１００人年あたり１１５．１）において報告された。

【０２７０】

１２ヵ月の曝露データセット：感染症が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者６１５名（１００人年あたり８３．８）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者６７４名（１００人年あたり９９．７）において報告された。

【０２７１】

重篤な感染症

プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、重篤な感染症が、プラセボを投与された患者６名（１００人年あたり２．３）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１２名（１００人年あたり４．６）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、重篤な感染症が、プラセボを投与された患者１名（１００人年あたり１．２）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２名（１００人年あたり２．３）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者７名（１００人年あたり８．２）において報告された。

【０２７２】

ＭＴＸ対照試験：重篤な感染症が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者２名（１００人年あたり１．６）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者３名（１００人年あたり２．４）及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者８名（１００人年あたり６．４）において報告された。

【０２７３】

１２ヵ月の曝露データセット：重篤な感染症が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者３８名（１００人年あたり３．５）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者５９名（１００人年あたり５．６）において報告された。

【０２７４】

最も頻繁に報告された重篤な感染症は、肺炎及び蜂巣炎であった。

【０２７５】
結核
プラセボ対照試験及びＭＴＸ対照試験：プラセボ対照期間では、プラセボ群、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群及びウパダシチニブ３０ｍｇ群において、活動性結核症例は報告されなかった。ＭＴＸ対照期間では、ＭＴＸ単剤療法群、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法群及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法群において、活動性結核症例は報告されなかった。
【０２７６】
１２ヵ月の曝露データセット：活動性結核が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１名において報告された。肺外結核の症例が報告された。
【０２７７】
日和見感染症（結核を除く）
プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、日和見感染が、プラセボを投与された患者３名（１００人年あたり１．２）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者５名（１００人年あたり１．９）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、日和見感染が、プラセボを投与された患者１名（１００人年あたり１．２）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２名（１００人年あたり２．３）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者６名（１００人年あたり７．１）において報告された。
【０２７８】
ＭＴＸ対照試験：日和見感染が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者１名（１００人年あたり０．８）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者０名及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者４名（１００人年あたり３．２）において報告された。
【０２７９】
１２ヵ月の曝露データセット：日和見感染が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者７名（１００人年あたり０．６）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１５名（１００人年あたり１．４）において報告された。
【０２８０】
悪性腫瘍
プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、プラセボを投与された患者１名（１００人年あたり０．４）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名（１００人年あたり０．４）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、プラセボを投与された患者０名、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇで治療された患者１名（１００人年あたり１．１）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者３名（１００人年あたり３．５）において報告された。
【０２８１】
ＭＴＸ対照試験：ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者１名（１００人年あたり０．８）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者３名（１００人年あたり２．４）及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者０名において報告された。
【０２８２】
１２ヵ月の曝露データセット：ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１３名（１００人年あたり１．２）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１４名（１００人年あたり１．３）において報告された。
【０２８３】
消化管穿孔
プラセボ対照試験：（メディカルレビューに基づく）消化管穿孔は、プラセボを投与さ

れた患者、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者において報告されなかった。

【０２８４】

ＭＴＸ対照試験：消化管穿孔の症例は、ＭＴＸ及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ投与群において、１２／１４週目まで報告されなかった。消化管穿孔の２例が、ウパダシチニブ３０ｍｇ群において観察された。

【０２８５】

１２ヵ月の曝露データセット：消化管穿孔が、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇで治療された患者１名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者４名において報告された。

【０２８６】

血栓症

プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＶでは、静脈血栓症（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）が、プラセボを投与された患者１名及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名において観察された。ＲＡ－Ｖでは、静脈血栓症が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名において観察された。静脈血栓症の症例は、ＲＡ－ＩＩＩにおいて観察されなかった。動脈血栓症の症例は、１２／１４週目まで観察されなかった。

【０２８７】

ＭＴＸ対照試験：ＲＡ－ＩＩでは、静脈血栓症が、１４週目までＭＴＸ単剤療法で治療された患者０名、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者１名及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者０名において観察された。ＲＡ－ＩＩでは、動脈血栓症の症例は、１２／１４週目まで観察されなかった。ＲＡ－Ｉでは、静脈血栓症が、２４週目までＭＴＸで治療された患者１名、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者０名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１名において観察された。ＲＡ－Ｉでは、動脈血栓症が、２４週目までウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１名において観察された。

【０２８８】

１２ヵ月の曝露データセット：静脈血栓症イベントが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者５名（１００人年あたり０．５）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者４名（１００人年あたり０．４）において報告された。動脈血栓症イベントが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者０名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者２名（１００人年あたり０．２）において報告された。

【０２８９】

臨床検査値異常

肝トランスアミナーゼ上昇

バックグラウンドＤＭＡＲＤｓによりプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間、少なくとも１回の測定においてアラニントランスアミナーゼ（ＡＬＴ）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）の≧３×正常上限（ＵＬＮ）の上昇が、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の２．１％及び１．５％、並びにプラセボを投与された患者の１．５％及び０．７％で観察された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、少なくとも１回の測定においてＡＬＴ及びＡＳＴが≧３×ＵＬＮ上昇したのは、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の０．８％及び１．０％、ウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の１．０％及び０％、プラセボを投与された患者の１．３％及び１．０％において観察された。

【０２９０】

ＭＴＸ－対照試験では、最長１２／１４週間、少なくとも１回の測定において、ＡＬＴ及びＡＳＴが≧３×ＵＬＮ上昇したのは、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の０．８％及び０．４％、ウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の１．７％及び１．３％、ＭＴＸで治療された患者の１．９％及び０．９％において観察された。

【０２９１】

脂質の上昇

ウパダシチニブ治療は、総コレステロール、トリグリセリド及びＬＤＬコレステロールの用量に関連した増加と関連した。ウパダシチニブは、ＨＤＬコレステロールの増加もやはり関連した。ＬＤＬコレステロール及びＨＤＬコレステロールの上昇は、８週目までにピークに達し、その後安定していた。対照試験では、最長１２／１４週間まで、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者における脂質パラメーターのベースラインからの変化を、以下にまとめて示す：

・　ＬＤＬコレステロール平均値は、１４．８１ｍｇ／ｄＬ及び１７．１７ｍｇ／ｄＬ増加した。

・　ＨＤＬコレステロール平均値は、８．１６ｍｇ／ｄＬ及び９．０１ｍｇ／ｄＬ増加した。

・　平均値ＬＤＬ／ＨＤＬ比は、安定していた。

・　トリグリセリド平均値は、１３．５５ｍｇ／ｄＬ及び１４．４４ｍｇ／ｄＬ増加した。

【０２９２】

プラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、バックグラウンドＤＭＡＲＤｓにより、最長１２／１４週間まで、クレアチンホスホキナーゼ（ＣＰＫ）値の用量に関連した増加が観察された。ＣＰＫの＞５×ＵＬＮの上昇は、１２／１４週にわたって、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群において患者の１．０％及びプラセボ群において患者の０．３％で報告された。＞５×ＵＬＮのほとんどの上昇は、一過性であり、治療中止の必要はなかった。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、ＣＰＫの＞５×ＵＬＮの上昇は、プラセボを投与された患者の０．３％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の１．６％において観察され、ウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者において観察されなかった。

【０２９３】

好中球減少症

バックグラウンドのＤＭＡＲＤｓによるプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間まで、少なくとも１回の測定において、１０００細胞／ｍｍ^{3}を下回る、好中球数の用量に関連した減少は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群の患者の１．１％及びプラセボ群の患者の＜０．１％に生じた。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖにおいて、少なくとも１回の測定において、好中球数が１０００細胞／ｍｍ^{3}を下回る減少は、プラセボを投与された患者の０．３％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の１．３％及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の２．４％で生じた。臨床試験では、ＡＮＣが１０００細胞／ｍｍ^{3}未満になったら治療を中断した。

【０２９４】

リンパ球減少症

バックグラウンドのＤＭＡＲＤｓによるプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間まで、少なくとも１回の測定において、リンパ球数が５００細胞／ｍｍ^{3}を下回る用量に関連する減少は、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ群の患者の０．９％及びプラセボ群の患者の０．７％に生じた。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖにおいて、少なくとも１回の測定において、リンパ球数が５００細胞／ｍｍ^{3}を下回る減少は、プラセボを投与された患者の０．５％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の０．５％及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の２．４％に生じた。

【０２９５】

貧血

バックグラウンドのＤＭＡＲＤｓによるプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間まで、少なくとも１回の測定において、８ｇ／ｄＬを下回る、ヘモグロビンの減少が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群及びプラセ

ボ群の両方の患者の＜０．１％で生じた。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、少なくとも１回の測定において、ヘモグロビンが８ｇ／ｄＬを下回る減少は、プラセボを投与された患者の０．３％で観察され、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者では観察されなかった。

【０２９６】

乾癬性関節炎を伴う患者における有害反応

臨床試験において、乾癬性関節炎を伴う患者合計１８２７名が、ウパダシチニブで治療され、曝露の１６３９．２患者年を示し、そのうち、７２２名が少なくとも１年間ウパダシチニブに曝露された。２つの第３相試験では、患者９０７名は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち３５９名は、少なくとも１年間曝露された。２つのプラセボ対照試験を統合して（ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回の治療患者６４０名、プラセボ投与患者６３５名）、投与開始後２４週間までＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇの安全性をプラセボと比較して評価した。全体として、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された活動性乾癬性関節炎を伴う患者において観察された安全性プロファイルは、関節リウマチを伴う患者において観察された安全性プロファイルと整合した。２４週間のプラセボ対照期間中、帯状ヘルペス及び単純ヘルペスの頻度は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで＞１％（それぞれ１．１％及び１．４％）、プラセボ群でそれぞれ０．８％及び１．３％であった。ざ瘡及び気管支炎のより高い発生率が、プラセボ（それぞれ、０．３％及び２．７％）と比較して、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（それぞれ、１．３％及び３．９％）で治療された患者において観察された。

【０２９７】

アトピー性皮膚炎を伴う患者における有害反応

３つの第３相（ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－３）並びに１つの第２ｂ相（ＡＤ－４）の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験では、中等度から重度のアトピー性皮膚炎を伴う患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性を評価した。患者の大多数は、白人（６８％）で男性（５７％）であった。平均年齢は、３４歳（１２歳～７５歳までの範囲）であり、患者の１３％は、１２歳から１８歳未満であった。これら４つの試験において、患者２６１２名に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又は３０ｍｇを、副腎皮質ステロイド外用薬（ＴＣＳ）を併用して又は併用せずに１日１回経口的に治療した。第３相臨床試験（ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－３）では、患者合計１２３９名にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与し、そのうち７９１名は、少なくとも１年間曝露され、患者１２４６名に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇを投与し、そのうち８２６名は、少なくとも１年間曝露された。ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－４試験では、１６週目までＲＩＮＶＯＱ（登録商標）単剤療法の安全性をプラセボと比較した。ＡＤ－３試験では、１６週目まで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）＋ＴＣＳの安全性をプラセボ＋ＴＣＳと比較した。

【０２９８】

０～１６週（ＡＤ－１試験～ＡＤ－４試験）

１６週目までのＴＣＳと組み合わせた及び併用しないＲＩＮＶＯＱ（登録商標）試験（ＡＤ－１、２、３及び４試験）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群、３０ｍｇ群及びプラセボ群における有害反応により投与を中止した患者の割合は、それぞれ２．３％、２．９％及び３．８％であった。表３は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群又は３０ｍｇ群において、治療の第１の１６週間の間に少なくとも１％の率で生じた有害反応をまとめて示す。

【０２９９】

【表３】

表3:RINVOQ(登録商標)15mgまたは30mgにより治療したアトピー性皮膚炎を伴う患者の≧1%において報告された有害反応

有害反応	プラセボ	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	n=902 (%)	n=899 (%)	n=906 (%)
上気道感染症(URTI)*	17	23	25
ざ瘡**	2	10	16
単純ヘルペス***	2	4	8
頭痛	4	6	6
血中クレアチンの増加ホスホキナーゼ	2	5	6
咳嗽	1	3	3
過敏性****	2	2	3
毛嚢炎	1	2	3
悪心	1	3	3
腹痛*****	1	3	2
発熱	1	2	2
体重増加	1	2	2
帯状ヘルペス******	1	2	2
インフルエンザ	<1	2	2
疲労	1	1	2
好中球減少症	<1	1	2
筋肉痛	1	1	2
インフルエンザ様疾患	1	1	2

*には、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、中咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、連鎖球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染症、ウイルス性気道感染症、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、上気道感染症、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染症含まれる。
**には、ざ瘡およびざ瘡様皮膚炎が含まれる。
***には、性器ヘルペス、単純性器ヘルペス、ヘルペス皮膚炎、眼ヘルペス、単純ヘルペス、鼻ヘルペス、眼単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染症、口腔ヘルペスが含まれる。
****には、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管浮腫、汎発性剥脱性皮膚炎、薬物過敏症、眼瞼浮腫、顔面浮腫、過敏症、眼窩周囲腫脹、咽頭腫脹、顔面腫脹、中毒性皮疹、I型過敏症、じんま疹が含まれる
*****には、腹痛および上腹部痛が含まれる
******には、帯状ヘルペスおよび水痘が含まれる

【０３００】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及び／又は３０ｍｇ群の患者の１％未満、プラセボ群では１６週目まで高発生率に報告された他の有害反応は、貧血、口腔カンジダ症、肺炎、網膜剥離が含まれた。５２週目までのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性プロファイルは、１６週目に観察された安全性プロファイルとおおむね一致した。全体として、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療されたＡＤを伴う患者において観察された安全性プロファイルは、ＲＡを伴う患者における安全性プロファイルと類似した。ＡＤを伴う患者で報告された他の特定の有害反応には、ヘルペス性湿疹／カポジ水痘様発疹症（Ｋａｐｏｓｉ’ｓ ｖａｒｉｃｅｌｌｉｆｏｒｍ ｅｒｕｐｔｉｏｎ）が挙げられる。

【０３０１】

ヘルペス性湿疹／カポジ水痘様発疹症
プラセボ対照期間（１６週間）：ヘルペス性湿疹が、プラセボを投与された患者４名（１００人年あたり１．６）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者６名（１００人年あたり２．２）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇで治療された患者７名（１００人年あたり２．６）において報告された。
【０３０２】
１２ヵ月の曝露（０週目～５２週目）：ヘルペス性湿疹が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１８名（１００人年あたり１．６）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇで治療された患者１７名（１００人年あたり１．５）において報告された。
【０３０３】
薬物相互作用
強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤
ウパダシチニブの曝露は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、ケトコナゾール）と共に同時投与されるときに増加し、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の有害反応のリスクを高め得る。ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ１日１回を強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤と共に同時投与されるとき、有害反応について患者を厳重に監視すること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇ１日１回投与の強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤との同時投与は、推奨されない。
【０３０４】
強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤
ウパダシチニブの曝露は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤（例えば、リファンピン）と同時投与されるときに減少し、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の治療効果を低下させ得る。強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤とのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の同時投与は推奨されない。
【０３０５】
特定母集団における使用
妊娠
リスクのまとめ
妊娠中の女性におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用に関するファーマコビジランスの安全性データベース及び市販後の症例報告から入手可能なデータは、深刻な先天異常又は流産の薬剤関連リスクを評価するのに十分でない。動物実験に基づき、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、発育中の胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。生殖能力のある患者及び妊娠中の患者には、胎児への潜在的リスクについて助言すること。動物胚－胎児発育試験では、それぞれ、１５ｍｇ用量のおよそ２倍及び１７倍に等しい曝露又はそれ以上の曝露並びにヒト最大推奨用量（ＭＲＨＤ）３０ｍｇの０．９倍及び８．５倍に等しい曝露又はそれ以上の曝露での妊娠ラット及びウサギへのウパダシチニブ経口投与によって、骨格奇形の用量に関連した増加（ラットのみ）、心血管奇形の発生率の増加（ウサギのみ）、着床後欠損の増加（ウサギのみ）、並びにラット及びウサギの両方における胎児の体重減少をもたらした。発育毒性は、器官形成期中に、それぞれ１５ｍｇ用量のおよそ０．３倍及び２．５倍、ＭＲＨＤ３０ｍｇの０．２倍及び１．３倍で経口ウパダシチニブで治療した妊娠ラット及びウサギにおいて観察されなかった。妊娠中の雌ラットにおける出生前後の発育試験では、ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．６倍曝露で経口ウパダシチニブ投与を行った結果、母体及び発育毒性はなかった。
【０３０６】
指定された母集団における深刻な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、欠損、又は他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の母集団では、深刻な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ２～４％及び１５～２０％である。
【０３０７】
臨床的考察

疾患に関連した母体及び／又は胚／胎児のリスク
公表されているデータから、関節リウマチを伴う女性において、疾患活動性の増加によって、妊娠の有害な転帰に発展するリスクと関連することが示唆される。妊娠の有害な転帰には、早期分娩（妊娠３７週以前）、低出生体重児（２５００ｇ未満）、出生時の妊娠期間の短さが挙げられる。
【０３０８】
データ
動物データ
経口胚－胎児発生試験では、妊娠ラットは、妊娠６日目から１７日目までの器官形成期中、ウパダシチニブを５、２５及び７５ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。ウパダシチニブは、（母親の経口投与量が５ｍｇ／ｋｇ／日以上でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．０倍以上の曝露で催奇形性（上腕骨の変形及び肩甲骨の屈曲からなる骨格奇形）であった。追加的な骨格奇形（前肢／後肢の屈曲及び肋骨／脊椎の欠損）及び胎児の体重減少は、ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ４８倍（母親の経口投与量７５ｍｇ／ｋｇ／日のＡＵＣベース）の曝露で、母体毒性の非存在下で観察された。
【０３０９】
第２の経口胚－胎児発生試験では、妊娠ラットは、妊娠６日目から１７日目までの器官形成期中、ウパダシチニブを１．５及び４ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。ウパダシチニブは、（母親の経口投与量が４ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ０．９倍の曝露で催奇形性（上腕骨及び肩甲骨の屈曲が含まれる骨格奇形）であった。発育毒性は、ラットにおいて、（母体経口投与量１．５ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ０．２倍の曝露で観察されなかった。
【０３１０】
経口胚－胎児発生試験では、妊娠ウサギは、妊娠７日目から１９日目までの器官形成期中、ウパダシチニブを２．５、１０及び２５ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。胚致死性、胎児体重減少及び心血管奇形は、（母親の経口投与量２５ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ８．５倍の曝露で母体毒性の存在下で観察された。胚致死性は、着床後の損失の増加からなり、これは全再吸収及び早期再吸収の発生率の増加による。発育毒性は、ウサギにおいて、（母体経口投与量１０ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．３倍の曝露で観察されなかった。
【０３１１】
出生前後の経口発生試験において、妊娠雌ラットは、妊娠６日目から授乳２０日目まで、ウパダシチニブを２．５、５及び１０ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。母体毒性又は発育毒性は、（母親の経口投与量が１０ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．６倍の曝露で、それぞれ、母親又は子供において観察されなかった。
【０３１２】
授乳
リスクのまとめ
ヒト母乳中のウパダシチニブの存在、母乳で育てた乳児に対する影響、又は母乳の産生に対する影響に関するデータはない。動物における利用可能な薬力学／毒性学的データでは、ウパダシチニブの乳汁中への排せつが示されている（データを参照のこと）。ある薬物が動物の乳汁に存在するとき、その薬物はヒトの乳汁に存在する可能性がある。母乳で育てた乳児に重篤な有害反応への可能性があるため、母乳育児がＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び最終投与後６日間（およそ１０半減期）は推奨されないことを患者に忠告すること。
【０３１３】
データ
分娩後７～８日目に授乳中の雌のスプラーグドーリー系ラットに、放射性標識ウパダシチニブ１０ｍｇ／ｋｇを単回経口投与した。薬物曝露は、AUC_{0-t}値に基づいて母体

血漿中より乳汁中でおよそ３０倍以上であった。乳汁中の薬物関連物質のおよそ９７％は、親薬物であった。

生殖能力のある女性及び男性

妊娠検査

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を開始する前に、生殖能力のある女性の妊娠状態を検証する。

【０３１４】

避妊

女性

動物試験に基づいて、ウパダシチニブは、妊婦に投与するとき、胚－胎児に害をもたらし得る。生殖能力のある女性患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び最終投与後４週間は、有効な避妊を用いるよう助言すること。

【０３１５】

小児への使用

若年性特発性関節炎及び乾癬性関節炎

若年性特発性関節炎及び乾癬性関節炎を伴う小児患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性及び有効性は確立していない。

【０３１６】

アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎を伴う体重少なくとも４０ｋｇの１２歳以上の小児患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性及び有効性は確立されている。中等度から重度のアトピー性皮膚炎を伴う１２歳～１７歳の小児患者合計３４４名を、３つの試験（ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－３）に無作為に割り付けて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（Ｎ＝１１４）又は３０ｍｇ（Ｎ＝１１４）又は釣り合う用量のプラセボ（Ｎ＝１１６）のどちらかを、単剤療法又は副腎皮質ステロイド外用薬との組合せで投与した。有効性は、小児患者と成人との間で一致した。小児患者における有害反応プロファイルは、成人と類似であった。アトピー性皮膚炎を伴う１２歳未満の小児患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性及び有効性は確立していない。

【０３１７】

老人への使用

関節リウマチ及び乾癬性関節炎

５つの臨床試験において治療された患者４３８１名のうち、関節リウマチ患者合計９０６名は６５歳以上であり、そのうち７５歳以上の患者は１４６名であった。２つの乾癬性関節炎の第３相臨床試験において治療された患者１８２７名のうち、患者合計２７４名が６５歳以上であり、そのうち７５歳以上の患者は３４名であった。有効性の差は、これらの患者及び若年患者との間で観察されなかったが；６５歳以上の患者において、重篤な感染症を含めた、全般的な有害事象の発生率が高かった。

【０３１８】

アトピー性皮膚炎

３つの第３相臨床試験において治療された患者２５８３名のうち、アトピー性皮膚炎を伴う患者合計１２０名は、６５歳以上であり、そのうち患者６名は７５歳であった。有効性の差は、これらの患者及び若年患者との間で観察されなかったが；長期投与試験において、３０ｍｇ投薬群の６５歳以上の患者において、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発生率が高かった。

【０３１９】

腎機能障害

関節リウマチ及び乾癬性関節炎を伴う患者については、用量調節は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害がある患者において必要とされない。

【０３２０】

アトピー性皮膚炎に伴う患者の場合、最大推奨投与量は、重度の腎機能障害（ＣｒＣＬ

＜３０ｍＬ／分）を伴う患者について、１日１回１５ｍｇである。用量調節は、軽度又は中等度の腎機能障害を伴う患者において必要とされない。

【０３２１】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は、末期腎疾患を伴う患者では研究されず、したがって、本母集団での使用は推奨されない［Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（１２．３）を参照のこと］。

【０３２２】

肝機能障害

用量調節は、軽度の肝機能障害（チャイルド・ピュー分類Ａ）又は中等度の肝機能障害（チャイルド・ピュー分類Ｂ）を伴う患者において必要とされない。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は、重度の肝機能障害（チャイルド・ピュー分類Ｃ）を伴う患者において研究されておらず、したがって、本母集団における使用は推奨されない。

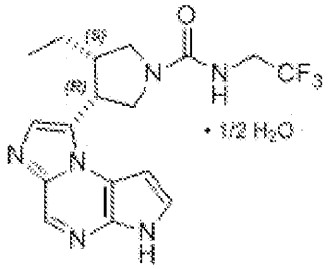
【０３２３】

説明

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、ＪＡＫ阻害剤であるウパダシチニブを配合している。ウパダシチニブは、次の化学名を有する：（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－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－カルボキサミド水和物（２：１）。ウパダシチニブの強度は、無水ウパダシチニブに基づく。ウパダシチニブの水への溶解度は、３７℃においてｐＨ２～９の範囲で３８～０．２ｍｇ／ｍＬ未満である。ウパダシチニブは、分子量が３８９．３８ｇ／ｍｏｌ、分子式が$C_{17}H_{19}F_3N_6O$ － １／２H_2Oである。ウパダシチニブの化学構造は、

【０３２４】

【化１】



である。

【０３２５】

経口投与用ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ延長放出錠は、紫色の両凸の長楕円形であり、寸法は１４×８ｍｍ、片面に「ａ１５」のデボス加工が施されている。各錠剤は、次の不活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、四酸化三鉄、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタンを含有する。

【０３２６】

経口投与用ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇ延長放出錠は、赤色で両凸の長楕円形であり、寸法は１４×８ｍｍ、片面に「ａ３０」のデボス加工が施されている。各錠剤は、次の不活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタンを含有する。

【０３２７】

臨床薬理学

作用機序

ウパダシチニブは、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤である。ＪＡＫは、細胞内酵素であり、細胞膜上のサイトカイン又は成長因子－受容体相互作用から生じるシグナルを伝達

して、造血及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を与える。シグナル伝達経路内で、ＪＡＫは、シグナル伝達物質及び転写活性化因子（ＳＴＡＴ）をリン酸化し活性化し、遺伝子発現を含めた、細胞内活性を調節する。ウパダシチニブは、ＪＡＫの時点でシグナル伝達経路を調節し、ＳＴＡＴのリン酸化及び活性化を防止する。

【０３２８】

ＪＡＫ酵素は、そのペアリング（例えば、ＪＡＫ１／ＪＡＫ２、ＪＡＫ１／ＪＡＫ３、ＪＡＫ１／ＴＹＫ２、ＪＡＫ２／ＪＡＫ２、ＪＡＫ２／ＴＹＫ２）を通してサイトカインシグナル伝達を行う。無細胞単離酵素アッセイでは、ウパダシチニブは、ＪＡＫ３及びＴＹＫ２に対して、ＪＡＫ１及びＪＡＫ２でより高い阻害力があった。ヒト白血球細胞アッセイでは、ウパダシチニブは、ＪＡＫ２／ＪＡＫ２によって媒介されるＳＴＡＴリン酸化よりも強力に、ＪＡＫ１及びＪＡＫ１／ＪＡＫ３により媒介されるサイトカイン誘導ＳＴＡＴリン酸化を阻害した。しかしながら、治療効果に対する特定のＪＡＫ酵素の阻害の関連性は、現在未知である。

【０３２９】

薬力学

ＩＬ－６誘導ＳＴＡＴ３及びＩＬ－７誘導ＳＴＡＴ５のリン酸化の阻害

健常なボランティアにおいて、ウパダシチニブ（即時放出配合物）を投与した結果、全血で、ＩＬ－６（ＪＡＫ１／ＪＡＫ２）誘導ＳＴＡＴ３及びＩＬ－７（ＪＡＫ１／ＪＡＫ３）誘導ＳＴＡＴ５のリン酸化を用量依存的及び濃度依存的に阻害した。最大抑制は、投薬の１時間後に観察され、投薬間隔終了時までにはベースライン近くまで戻った。

【０３３０】

リンパ球

関節リウマチを伴う患者において、ウパダシチニブによる治療は、ベースラインから３６週目までの平均ＡＬＣのわずかで一過性の上昇と関連し、治療を継続して、ベースラインレベルに又はベースラインレベル近くまで徐々に戻った。

【０３３１】

免疫グロブリン

関節リウマチを伴う患者では、ＩｇＧ及びＩｇＭの平均レベルのベースラインからのわずかな低下が、対照期間中のウパダシチニブ治療により観察されたが、ベースライン時及びすべての来院時の平均値は、正常基準範囲内であった。

【０３３２】

心臓電気生理学

１５ｍｇの１日１回投与の平均最大曝露の６倍で、ＱＴｃ間隔に対して臨床的に関連する影響はなかった。

【０３３３】

薬物動態

ウパダシチニブの血漿中曝露は、治療用量範囲にわたって用量に比例する。定常状態の血漿中濃度は、４日以内に達成され、１日１回多回投与後蓄積は最小限である。ウパダシチニブの薬物動態は、関節リウマチ、乾癬性関節炎及びアトピー性皮膚炎を伴う患者で類似する。

【０３３４】

吸収

ウパダシチニブ延長放出配合物の経口投与後、ウパダシチニブは、T_{max}中央値が２～４時間で吸収される。高脂肪食／高カロリー食のウパダシチニブとの同時投与は、ウパダシチニブの曝露に臨床的に関連する影響はなかった（AUC_{inf}は２９％、C_{max}は３９％増加）。臨床試験では、ウパダシチニブは、食事に関係なく投与された。

【０３３５】

分布

ウパダシチニブは、５２％が血漿タンパク質に結合される。ウパダシチニブは、血漿と血中細胞成分との間で同様に分配され、血液対血漿比は１．０である。

【０３３６】
排出
代謝
ウパダシチニブの代謝は、主にＣＹＰ３Ａ４によって媒介され、ＣＹＰ２Ｄ６の寄与は軽微である可能性がある。ウパダシチニブの薬理活性は、親分子に起因する。ヒト放射性標識試験では、未変化のウパダシチニブが、血漿中の総放射能の７９％を占め、検出された主要代謝物（モノ酸化反応、続いてグルクロン酸抱合された生成物）は血漿中の総放射能の１３％を占めた。活性代謝物は、ウパダシチニブについて同定されていない。
【０３３７】
排せつ
［^{14}Ｃ］－ウパダシチニブ即時放出液の単回用量投与後、ウパダシチニブは、未変化の親物質として尿中（２４％）及び糞便中（３８％）に主として排出された。ウパダシチニブ用量のおよそ３４％は、代謝物として排せつされた。ウパダシチニブの平均終末消失半減期は、８～１４時間の範囲であった。
【０３３８】
特定の母集団
体重、性別、人種及び年齢
体重、性別、人種、民族及び年齢は、ウパダシチニブの曝露に臨床的に意味のある影響はなかった。
【０３３９】
腎機能障害を伴う患者
ウパダシチニブのAUC_{inf}は、腎機能が正常な患者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害がある患者では、それぞれ１８％、３３％及び４４％高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、腎機能が正常な患者及び障害がある患者において類似した。軽度又は中等度の腎機能障害は、１５ｍｇ又は３０ｍｇの１日１回投薬レジメンについて、ウパダシチニブの曝露に対して臨床的に関連する影響はない。重度の腎機能障害は、アトピー性皮膚炎を伴う患者において１日１回３０ｍｇ投薬後のウパダシチニブの全身曝露を高めるおそれがある。これは、有害反応のリスクを高めるおそれがあり；したがって、重度の腎機能障害を伴う患者における投与量の変更は推奨される。
【０３４０】
肝機能障害を伴う患者
軽度（チャイルド－ピュー分類Ａ）及び中等度（チャイルド－ピュー分類Ｂ）の肝機能障害は、ウパダシチニブの曝露に対する臨床的に関連する影響はない。ウパダシチニブのAUC_{inf}は、肝機能が正常な患者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害を伴う患者では、それぞれ２８％及び２４％高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、軽度の肝機能障害を伴う患者において変化がなく、中等度の肝機能障害を伴う患者は、肝機能が正常な患者と比較して４３％高かった。ウパダシチニブは、重度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ｃ）を伴う患者では試験されなかった。
【０３４１】
薬物相互作用試験
他の薬物がウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性
ウパダシチニブは、ＣＹＰ３Ａ４によりインビトロで代謝され、ＣＹＰ２Ｄ６による寄与は軽微である。ウパダシチニブの血漿中曝露に対する併用薬の効果を表４に示す。
【０３４２】

【表４】

表4：併用薬の存在下におけるウパダシチニブの薬物動態の変化

併用薬	併用薬のレジメン	比(90%CI)[a]	
		C_{max}	AUC
メトトレキサート	10～25mg/週	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93- 1.06)
強力なCYP3A4阻害剤: ケトコナゾール	400mgを1日1回×6日間	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
強力なCYP3A4誘導剤: リファンピン	600 mgを1日1回×9日間	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
OATP1B阻害剤: リファンピン	600mg単回投与	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)
CI:信頼区間 [a] C_{max}およびAUCの比は、ウパダシチニブとの医薬品の同時投与vs.ウパダシチニブ単独投与を比較する。			

【０３４３】

ｐＨ調整医薬品（例えば、制酸薬又はプロトンポンプ阻害剤）は、インビトロ評価及び母集団薬物動態学的解析に基づいて、ウパダシチニブの血漿中曝露に影響を与えないことが予想される。ＣＹＰ２Ｄ６の代謝表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に対して影響がなかった（母集団薬物動態解析に基づく）ことから、ＣＹＰ２Ｄ６の阻害剤は、ウパダシチニブの曝露に対して臨床的に関連する影響がないことが示された。

【０３４４】

ウパダシチニブが他の薬物の薬物動態に影響を及ぼす可能性

インビトロ試験では、ウパダシチニブは、臨床的に関連する濃度で、チトクロームＰ４５０（ＣＹＰ）酵素（ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ８、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｄ６及びＣＹＰ３Ａ４）の活動を阻害しない又は誘導しないことが示される。インビトロ試験では、ウパダシチニブは、臨床的に関連する濃度で、トランスポーターであるＰ－ｇｐ、ＢＣＲＰ、ＯＡＴＰ１Ｂ１、ＯＡＴＰ１Ｂ３、ＯＣＴ１、ＯＣＴ２、ＯＡＴ１、ＯＡＴ３、ＭＡＴＥ１及びＭＡＴＥ２Ｋを阻害しないことが示される。

【０３４５】

臨床試験では、ウパダシチニブは、併用薬の薬物動態に対する臨床的に関連する影響がないことが示される。他の薬物に対するウパダシチニブの影響を評価した臨床試験から得られた結果の要約を、表５に示す。

【０３４６】

【表５】

表5: ウパダシチニブの存在下での併用薬の薬物動態またはインビボでのCYP活性マーカーの変化

併用薬またはCYP活性マーカー	ウパダシチニブの多回投与レジメン	比 (90%CI)[a]	
		C_{max}	AUC
メトトレキサート	6mg～24mg BID[b]	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
感受性CYP1A2基質: カフェイン	30 mg QD[c]	1.13 (1.05-1.22)	1.22 (1.15-1.29)
感受性CYP3A基質: ミダゾラム	30 mg QD[c]	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
感受性CYP2D6基質: デキストロメトルファン	30 mg QD[c]	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
感受性CYP2C9基質: S-ワルファリン	30 mg QD[c]	1.07 (1.02-1.11)	1.11 (1.07-1.15)
感受性CYP2C19マーカー: 5-OHオメプラゾール対オメプラゾール代謝比	30 mg QD[c]	--	1.09 (1.00-1.19)
CYP2B6基質: ブプロピオン	30 mg QD[c]	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
ロスバスタチン	30 mg QD[c]	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
アトルバスタチン	30 mg QD[c]	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
エチニルエストラジオール	30 mg QD[c]	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
レボノルゲストレル	30 mg QD[c]	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)

CYP:チトクロームP450;CI:信頼区間;BID:1日2回;QD:1日1回
[a] C_{max}およびAUCの比は、ウパダシチニブとの本剤の同時投与vs.本剤単独投与を比較する
[b] 即時放出配合物
[c] 延長放出配合物

【０３４７】

非臨床毒性学

発がん、変異原性及び生殖能障害

発がん

ウパダシチニブの発がんの可能性を、スプラーグドーリー系ラット及びＴｇ．ｒａｓＨ２マウスにおいて評価した。腫瘍形成能の証拠は、ウパダシチニブを、それぞれ１５ｍｇ／ｋｇ／日又は２０ｍｇ／ｋｇ／日までの経口投与量（ＡＵＣベースでＭＲＨＤ３０ｍｇのそれぞれおよそ２．４倍及び６．０倍）で、最長１０１週間投与した雄ラット又は雌ラットにおいて観察されなかった。腫瘍形成能の証拠は、ウパダシチニブを２０ｍｇ／ｋｇ／日まで２６週間経口投与した雄又は雌のＴｇ．ｒａｓＨ２マウスにおいて観察されなかった。

【０３４８】

変異原性

ウパダシチニブを、次の遺伝毒性アッセイ、すなわち、インビトロ細菌変異原性アッセイ（Ａｍｅｓアッセイ）、ヒト末梢血リンパ球におけるインビトロ染色体異常アッセイ及びインビボのラット骨髄小核アッセイにおいて検査したが、結果は否定的であった。

【０３４９】
繁殖性の障害
ウパダシチニブは、雄で５０ｍｇ／ｋｇ／日まで及び雌で７５ｍｇ／ｋｇ／日までの経口投与（ＡＵＣベースで、雄でＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ２４倍、雌でＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ４８倍）で、雄ラット又は雌ラットの繁殖性に対して影響はなかった。しかしながら、妊娠の維持は、２５ｍｇ／ｋｇ／日及び７５ｍｇ／ｋｇ／日の経口投与では、着床後損失の増加（再吸収の増加）及び同腹仔当たりの平均生存可能胎仔数の減少（ＡＵＣベースでＭＲＨＤ３０ｍｇのそれぞれおよそ１３倍及び４８倍）という用量に関連した所見に基づき、悪影響があった。生存可能胎仔数は、ウパダシチニブを５ｍｇ／ｋｇ／日で経口投与し、同量（ＡＵＣベースでＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．０倍）を投与した雄ラットと交配させた雌ラットにおいて影響はなかった。
【０３５０】
臨床試験
関節リウマチ
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回の有効性及び安全性は、ＡＣＲ／ＥＵＬＡＲ　２０１０の分類基準を満たす中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者において５つの第３相無作為化二重盲検多施設共同試験で評価した。１８歳以上の患者は参加するのに適格であった。少なくとも６つの圧痛関節及び６つの腫脹関節の存在、並びにｈｓＣＲＰの上昇に基づく全身性炎症の証拠が、ベースライン時に要求された。他の用量が研究されているが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０３５１】
ＲＡ－Ｉ試験（ＮＣＴ０２７０６８７３）は、メトトレキサート（ＭＴＸ）に無感作の中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者９４７名において２４週間の単剤療法試験であった。患者は、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回経口で、又はＭＴＸを単剤療法として投与された。２６週目に、ウパダシチニブに対して無応答の患者は、ＭＴＸを追加に救いを求めてもよく、ＭＴＸに対する患者は、盲検化されたＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回追加に救いを求めてもよい。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ５０応答に達した患者の割合であった。重要な副次的評価項目には、１２週目の疾患活動性スコア（ＤＡＳ２８－ＣＲＰ）≦３．２、２４週目のＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化及び２４週目のファン・デル・ハイジ－修正トータルシャープスコア（ｍＴＳＳ）のベースラインからの変化が含まれる。
【０３５２】
ＲＡ－ＩＩ試験（ＮＣＴ０２７０６９５１）は、ＭＴＸに不十分な応答があった中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者６４８名において１４週間の単剤療法試験であった。患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ若しくはウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回単剤療法を受けた、又は安定量のＭＴＸ単剤療法を継続した。１４週目に、ＭＴＸ群に無作為に割り付けられた患者は、ベースライン時に事前に決定された割り付けに基づき、盲検化された方式で、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回単剤療法に前進させた。主要評価項目は、１４週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。重要な副次的評価項目には、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、１４週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化が含まれた。
【０３５３】
ＲＡ－ＩＩＩ試験（ＮＣＴ０２６７５４２６）は、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（ｃＤＭＡＲＤｓ）に対する不十分な応答があった中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者６６１名において１２週間の試験であった。患者は、基礎療法であるｃＤＭＡＲＤ療法に追加したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ若しくはウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回、又はプラセボを投与された。１２週目に、プラセボに無作為に割り付けられた患者は、ベースライン時に事前に決定された割り付けに基づき、盲検化された方式で、ＲＩ

ＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回に前進させた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。重要な副次的評価項目には、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、及び１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化が含まれた。

【０３５４】

ＲＡ－ＩＶ試験（ＮＣＴ０２６２９１５９）は、ＭＴＸに不十分な応答があった中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者１６２９名において４８週間の試験であった。患者は、基礎治療薬であるＭＴＸに追加した、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回、活性対照薬、又はプラセボを投与された。１４週目から、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇに対して応答していない患者は、盲検化された方式で、活性対照薬に救いを求めてもよく、活性対照薬又はプラセボに対して応答していない患者は、盲検化された方式で、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇに救いを求めてもよい。２６週目に、プラセボに無作為に割り付けられた全患者を、盲検化された方式でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回に切り替えた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者対プラセボの割合であった。重要な副次的評価項目対プラセボには、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化及び２６週目のｍＴＳＳのベースラインからの変化が含まれた。

【０３５５】

ＲＡ－Ｖ試験（ＮＣＴ０２７０６８４７）は、生物学的ＤＭＡＲＤに不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者４９９名において１２週間の試験であった。患者は、基礎療法であるｃＤＭＡＲＤ療法に追加したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ若しくはウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回、又はプラセボを投与された。１２週目に、プラセボに無作為に割り付けられた患者は、ベースライン時に事前に決定された割り付けに基づき、盲検化された方式で、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回に前進させた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。重要な副次的評価項目には、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、及び１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化が含まれた。

【０３５６】

臨床応答

全試験において、ＡＣＲ２０、ＡＣＲ５０及びＡＣＲ７０応答、並びにＤＡＳ２８（ＣＲＰ）＜２．６に達している、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）によって治療された患者のパーセンテージを表６に示す。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを単独で又はｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせて治療された患者は、主要有効性評価時点において、それぞれＭＴＸ単剤療法又はプラセボと比較して、より高いＡＣＲ応答率に達した（表６）。試験ＩＶにおいて、ＡＣＲ２０応答に達している患者の来院毎の割合を図１に示す。ＲＡ－ＩＩＩ試験及びＲＡ－Ｖ試験では、１週間におけるＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ対プラセボによるＡＣＲ２０応答率が、より高いことが観察された。ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇによって単独で又はｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせて治療すると、主要有効性評価時点において、ＭＴＸ又はプラセボと比較して、ＡＣＲの構成要素においてより大きく改善した（表７）。

【０３５７】

【表６】

表6:RA-I、RA-II、RA-III、RA-IVおよびRA V試験におけるRA患者の臨床応答

	RA-I試験 MTX-未治療群		RA-II試験 MTX-IR		RA-III試験 cDMARD-IR		RA-IV試験 MTX-IR		RA-V試験 bDMARD-IR	
	単剤療法		単剤療法		バックグラウンドcDMARDs		バックグラウンドMTX		バックグラウンドcDMARDs	
	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
週										
ACR20										
12[a]/14[b]	54	76 22 (14, 29)	41	68 26 (17, 36)	36	64 28 (19, 37)	36	71 34 (29, 39)	28	65 36 (26, 46)
24[c]/26[d]	59	79 20 (13, 27)					36	67 32 (27, 37)		
ACR50										
12[a]/14[b]	28	52 24 (16, 31)	15	42 27 (18, 35)	15	38 23 (15, 31)	15	45 30 (26, 35)	12	34 22 (14, 31)
24[c]/26[d]	33	60 27 (19, 34)					21	54 33 (28, 38)		
ACR70										
12[a]/14[b]	14	32 18 (12, 25)	3	23 20 (14, 26)	6	21 15 (9, 21)	5	25 20 (16, 24)	7	12 5 (-1, 11)
24[c]/26[d]	18	44 26 (19, 33)					10	35 25 (21, 29)		
DAS28-CRP <2.6										
12[a]/14[b]	14	36 22 (15, 28)	8	28 20 (13, 27)	10	31 21 (14, 28)	6	29 23 (19, 27)	9	29 19 (11, 27)
24[c]/26[d]	18	48 30 (23, 37)					9	41 32 (27, 36)		

略語:ACR20(または50または70)=米国リウマチ学会基準≧20%(または≧50%または≧70%)改善;bDMARD=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬;CRP=c反応性タンパク質;DAS28=28関節に基づく疾患活動性スコア;cDMARDs=従来型の疾患修飾性抗リウマチ薬;MTX=メトトレキサート;PBO=プラセボ;IR=不十分な応答者

無作為化治療を中断した患者、または無作為化治療間でクロスオーバーがあった患者、または評価の週の時点でデータが欠落していた患者は、分析において非応答者として穴埋めした。

[a] RA-I試験、RA-III試験、RA-IV試験、RA-V試験

[b] RA-II試験

[c] RA-I試験

[d] RA-IV試験

【０３５８】

【表７】

表7:主要有効性評価時点におけるACR応答の構成要素[a]

	RA-I試験 MTX-未治療群		RA-II試験[b] MTX-IR		RA-III試験 cDMARD-IR		RA-IV試験 MTX-IR		RA-V試験 bDMARD-IR	
	単剤療法		単剤療法		バックグラウンドcDMARDs		バックグラウンドMTX		バックグラウンドcDMARDs	
	MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
圧痛関節数(0～68)										
ベースライン	26 (16)	25 (14)	25 (16)	24 (15)	25 (15)	25 (14)	26 (14)	26 (15)	28 (15)	28 (16)
週12/14	13 (15)	9 (12)	15 (16)	10 (13)	16 (17)	12 (14)	16 (15)	10 (13)	18 (17)	11 (14)
腫脹関節数(0～66)										
ベースライン	17 (11)	17 (10)	17 (12)	16 (11)	15 (9)	16 (10)	16 (9)	17 (10)	16 (10)	17 (11)
週12/14	6 (8)	5 (7)	9 (11)	6 (9)	9 (10)	7 (10)	9 (9)	5 (7)	9 (10)	6 (8)
疼痛[c]										
ベースライン	66 (21)	68 (21)	63 (21)	62 (23)	62 (21)	64 (19)	65 (21)	66 (21)	69 (21)	68 (20)
週12/14	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
患者の全般的な評価[c]										
ベースライン	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)
週12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
機能障害指数(HAQ-DI)[d]										
ベースライン	1.60 (0.67)	1.60 (0.67)	1.47 (0.66)	1.47 (0.66)	1.42 (0.63)	1.48 (0.61)	1.61 (0.61)	1.63 (0.64)	1.56 (0.60)	1.67 (0.64)
週12/14	1.08 (0.72)	0.76 (0.69)	1.19 (0.69)	0.86 (0.67)	1.13 (0.70)	0.85 (0.66)	1.28 (0.67)	0.98 (0.68)	1.33 (0.66)	1.24 (0.77)
医師の全般的な評価[c]										
ベースライン	69 (16)	67 (17)	62 (17)	66 (18)	64 (18)	64 (16)	66 (18)	66 (17)	67 (17)	69 (17)
週12/14	32 (22)	22 (19)	37 (24)	26 (21)	41 (24)	26 (21)	41 (25)	27 (21)	39 (25)	29 (22)

CRP (mg/L)										
ベースライン	21.2 (22.1)	23.0 (27.4)	14.5 (17.3)	14.0 (16.5)	12.6 (14.0)	16.6 (19.2)	18.0 (21.5)	17.9 (22.5)	16.3 (21.1)	16.3 (18.6)
週 12/14	10.9 (14.9)	4.2 (8.8)	12.8 (21.4)	3.7 (7.8)	13.1 (15.5)	4.6 (9.6)	16.2 (19.8)	5.5 (10.9)	13.9 (17.3)	5.0 (14.0)

略語:ACR=米国リウマチ学会;bDMARD=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬;CRP=C反応性タンパク質;cDMARDs=従来の疾患修飾性抗リウマチ薬;HAQ-DI=健康評価質問票を用いた機能障害指数;IR=不十分な応答者;MTX=メトトレキサート;PBO=プラセボ

[a] データは平均値(標準偏差)を示す。
[b] 主要有効性評価時点は14週目である。
[c] 視覚アナログ尺度: 0=最も良い、100=最も悪い。
[d] 健康評価質問票を用いた機能障害指数:0=最も良い、3=最も悪い;20の質問;8つのカテゴリー:更衣動作および身だしなみ、起床、食事、歩行、衛生、到達、握力、および活動。

【０３５９】

ＲＡ－Ｉ及びＲＡ－ＩＶでは、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇの単独で又はＭＴＸとの併用で治療された患者の高い割合が、主要有効性評価時点において、ＭＴＸ又はプラセボと比較して、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６になった（表８）。

【０３６０】

【表８】

表8:DAS28-CRPが2.6未満で、主要有効性評価時点における残存活動性関節炎数を有する患者の割合

	RA-I試験 MTX-未治療群	
	単剤療法	
DAS28-CRP2.6未満	MTX N=314	RINVOQ 15 mg N=317
12週目における応答者の割合(n)	14% (43)	36% (113)
応答者のうち、活動性関節炎が0である割合(n)	51% (22)	45% (51)
応答者のうち、活動性関節炎が1ヵ所である割合(n)	35% (15)	23% (26)
応答者のうち、活動性関節炎が2ヵ所である割合(n)	9% (4)	17% (19)
応答者のうち、活動性関節炎が3ヵ所以上である割合(n)	5% (2)	15% (17)
	RA-IV試験 MTX-IR	
	バックグラウンド MTX	
DAS28-CRP2.6未満	PBO N=651	RINVOQ 15 mg N=651
12週目における応答者の割合(n)	6% (40)	29% (187)
応答者のうち、活動性関節炎が0ヵ所である割合(n)	60% (24)	48% (89)
応答者のうち、活動性関節炎が1ヵ所である割合(n)	20% (8)	23% (43)
応答者のうち、活動性関節炎が2ヵ所である割合(n)	15% (6)	13% (25)
応答者のうち、活動性関節炎が3ヵ所以上である割合(n)	5% (2)	16% (30)

略語:CRP=C反応性タンパク質;DAS28=28 関節に基づく疾患活動性スコア;MTX=メトトレキサート;PBO=プラセボ;IR=不十分な応答者

【０３６１】

放射線応答

構造的な関節損傷の進行の抑制を、試験ＲＡ－ＩＶでは２６週目に、試験ＲＡ－Ｉでは２４週目に、修正トータルシャープスコア（ｍＴＳＳ）及びその構成要素であるびらんスコア及び関節腔狭小化スコアを用いて評価した。Ｘ線検査による進行がなかった（ベースラインからのｍＴＳＳ変化≦０）患者の割合も評価した。

【０３６２】

ＲＡ－ＩＶ試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇによる治療は、２６週目に、ｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせたプラセボと比較して、構造的な関節の損傷の進行を抑制した（表９）。びらんスコア及び関節腔狭小化スコアの分析は、全体的な結果と一致した。

【０３６３】

プラセボ＋ＭＴＸ群では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の８３％と比較して、２６週目に、患者の７６％はＸ線検査による進行を経験しなかった。

【０３６４】

ＲＡ－Ｉ試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法による治療によって、ＭＴＸ単剤療法と比較して、２４週目に、ｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせたプラセボと比較して、構造的な関節の損傷の進行を抑制した（表９）。びらんスコア及び関節腔狭小化スコアの分析は、全体的な結果と一致した。

【０３６５】

ＭＴＸ単剤療法群では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者の８７％と比較して、２４週目に、患者の７８％はＸ線検査による進行を経験しなかった。

【０３６６】

【表９】

表9:X線像の変化

	試験RA-IV MTX-IR		
	バックグラウンド MTX		
mTSS	PBO (N=651) 平均値(SD)	RINVOQ 15 mg (N=651) 平均値(SD)	26週目における 推定差 vs PBO (95%CI)[a]
ベースライン	35.9 (52)	34.0 (50)	
26週目[b]	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)
	RA-I試験 MTX-未治療群		
	単剤療法		
	MTX (N=309) 平均値(SD)	RINVOQ 15 mg (N=309) 平均値(SD)	24週目における 推定差 vs MTX (95%CI)[c]
ベースライン	13.3 (31)	18.1 (38)	
24週目[d]	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	-0.53 (-0.85, -0.20)

略語:mTSS=修正トータルシャープスコア;MTX=メトトレキサート、PBO=プラセボ、SD=標準偏差、IR=不十分な応答者、bDMARDs=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬、LS=最小二乗法、CI=信頼区間

[a] LS平均値および95%CIは、時間、治療群、bDMARDsの使用前、時間別治療群間相互作用、ランダムなスロープおよびランダムな切片について調整しているmTSS値に適合させるランダム係数モデルに基づく。

[b] 26週目による器質的な進行(structural progression)の推定線形速度および標準誤差を示す。

[c] 治療群、ベースラインmTSS、および地理的地域を調整している、mTSSのベースラインからの変化量について適合させる線形回帰モデルに基づいたLS平均値および95%CI。

[d] ベースラインからの平均値の変化および標準偏差を示す。

【０３６７】

身体機能応答

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを単独で又はｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせて治療すると、ＨＡＱ－ＤＩにより測定されたすべての対照薬と比較して、１２週目／１４週目の身体機能の改善は、大きかった。

【０３６８】

他の健康関連の転帰

ＲＡ－Ｖ試験を除くすべての試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者は、１２／１４週目において、ｃＤＭＡＲＤｓ又はＭＴＸ単剤療法と組み合わせたプラセボと比較して、身体的構成要素サマリー（ＰＣＳ）スコア、精神的構成要素（ＭＣＳ）スコア及びショートフォーム３６項目健康調査票（ＳＦ－３６）の８つの全ドメインのベースラインから大きく改善した。

【０３６９】

倦怠感は、ＲＡ－Ｉ、ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－ＩＶ試験では、慢性疾患療法の機能的評価－倦怠感スコア（ＦＡＣＩＴ－Ｆ）により評価した。１２週目における倦怠感の改善は、ｃＤＭＡＲＤｓ又はＭＴＸ単剤療法と組み合わせたプラセボ投与患者と比較して、ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇで治療された患者において観察された。

【０３７０】

１４．２　乾癬性関節炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回の有効性と安全性を、中等度から重度の活

動性乾癬性関節炎を伴う１８歳以上の患者における２つの第３相無作為化二重盲検多施設プラセボ対照試験で評価した。全患者は、乾癬性関節炎の分類基準（ＣＡＳＰＡＲ）に基づき、少なくとも６ヵ月間活動性乾癬性関節炎、少なくとも３つの圧痛関節及び少なくとも３つの腫脹関節、並びに活動性尋常性乾癬又は尋常性乾癬の病歴を有した。別の用量が研究されているが、ＲＩＮＶＯＱの推奨用量は、乾癬性関節炎の場合１日１回１５ｍｇである。

【０３７１】

ＰｓＡ－Ｉ試験（ＮＣＴ０３１０４４００）は、少なくとも１種の非生物学的ＤＭＡＲＤに不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性乾癬性関節炎を伴う患者１７０５名において２４週間の試験であった。患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回、アダリムマブ又はプラセボを、単独又はバックグラウンドの非生物学的ＤＭＡＲＤｓと組み合わせて投与した。２４週目に、プラセボに無作為に割り付けられた全患者を、盲検化された方式で、１日１回ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇに切り替えた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。

【０３７２】

ＰｓＡ－ＩＩ試験（ＮＣＴ０３１０４３７４）は、少なくとも１つの生物学的ＤＭＡＲＤに対して不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性乾癬性関節炎を伴う患者６４２名において２４週間の試験であった。患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回、又はプラセボを、単独又はバックグラウンドの非生物学的ＤＭＡＲＤｓと組み合わせて投与した。２４週目に、プラセボに無作為に割り付けられた全患者を、盲検化された方式で、１日１回ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇに切り替えた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。

【０３７３】

臨床応答

両試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者は、１２週目にプラセボと比較して、有意に高いＡＣＲ２０反応になった（表１０、図２）。ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇで治療された患者のより高い割合が、プラセボと比較して１２週目にＡＣＲ５０及びＡＣＲ７０反応になった。ＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇで治療すると、主要有効性評価時点においてプラセボと比較してＡＣＲ構成要素が改善された（表１１）。

【０３７４】

【表１０】

表 10:臨床応答

試験	PsA-I試験 非生物学的DMARD-IR		PsA-II 試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO %	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO %	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)
N	423	429	212	211
ACR20				
12 週目	36	71 35 (28, 41)	24	57 33 (24, 42)
ACR50				
12 週目	13	38 24 (19, 30)	5	32 27 (20, 34)
ACR70				
12 週目	2	16 13 (10, 17)	1	9 8 (4, 12)
略語:ACR20(または50または70)=米国リウマチ学会基準≧20%(または≧50%または≧70%)改善、bDMARD=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬;IR=不十分な応答者;PBO=プラセボ 無作為化治療を中断した患者、または評価の週の時点でデータが欠落していた患者は、分析において非応答者として穴埋めした。				

【０３７５】

【表１１】

表11:ACR応答の構成要素[a]

試験	PsA-I試験 非生物学的DMARD-IR		PsA-II試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO (N=423)	RINVOQ 15 mg (N=429)	PBO (N=212)	RINVOQ 15 mg (N=211)
圧痛関節数/痛みを伴う関節数(0～68)				
ベースライン	20.0 (14.3)	20.4 (14.7)	25.3 (17.6)	24.9 (17.3)
12週目	12.5 (13.3)	8.8 (12.5)	19.3 (18.5)	12.6 (15.6)
腫脹関節数(0～66)				
ベースライン	11.0 (8.2)	11.6 (9.3)	12.0 (8.9)	11.3 (8.2)
12週目	5.6 (7.2)	3.5 (6.0)	7.3 (9.4)	4.4 (5.7)
患者による痛みの評価[b]				
ベースライン	6.1 (2.1)	6.2 (2.1)	6.6 (2.1)	6.4 (2.1)
12週目	5.1 (2.3)	3.8 (2.4)	5.9 (2.3)	4.4 (2.5)
患者の全般的な評価[b]				
ベースライン	6.3 (2.0)	6.6 (2.0)	6.8 (2.0)	6.8 (1.9)
12週目	5.2 (2.2)	3.8 (2.3)	6.1 (2.3)	4.5 (2.5)
機能障害指数(HAQ-DI)[c]				
ベースライン	1.1 (0.6)	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)	1.1 (0.6)
12週目	1.0 (0.7)	0.7 (0.6)	1.1 (0.6)	0.8 (0.7)
医師の全般的な評価[b]				
ベースライン	6.5 (1.6)	6.7 (1.6)	6.5 (1.8)	6.5 (1.8)
12週目	4.3 (2.2)	3.1 (2.0)	5.0 (2.2)	3.4 (2.1)
hsCRP (mg/L)				
ベースライン	11.5 (15.8)	11.0 (14.9)	10.4 (18.5)	11.2 (18.6)
12週目	10.1 (15.2)	4.2 (9.9)	9.4 (13.4)	4.3 (7.9)

略語:ACR=米国リウマチ学会;hsCRP=高感度C-反応性タンパク質;HAQ-DI=健康評価質問票を用いた機能障害指数;IR=不十分な応答者;PBO=プラセボ

[a] 示されるデータは平均値(標準偏差)である。

[b] 数値評価尺度(NRS):0=最も良い、10=最も悪い

[c] 健康評価質問票を用いた機能障害指数:0=最も良い、3=最も悪い;20の質問;8つのカテゴリー:更衣動作および身だしなみ、起床、食事、歩行、衛生、到達、握力、および活動。

【０３７６】

ＡＣＲ２０応答に達している患者の来院毎のパーセンテージを図２に示す。

【０３７７】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療すると、既存の指炎及び腱付着部炎を伴う患者において指炎又は腱付着部炎が改善した。

【０３７８】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療すると、ＰｓＡを伴う患者の皮膚症状が改善した。しかしながら、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、尋常性乾癬の治療について研究されておらず、適応されない。

【０３７９】

身体機能応答

両試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者は、１２週目にＨＡ

Ｑ－ＤＩにより評価したとき、プラセボと比較して、ベースラインから身体機能に有意な改善を示した（表１０）。１２週目のベースラインからのＨＡＱ－ＤＩの変化におけるプラセボからの平均差（９５％ＣＩ）は、ＰｓＡ－Ｉ試験で－０．２８（－０．３５、－０．２２）及びＰｓＡ－ＩＩ試験で－０．２１（－０．３０、－０．１２）であった。

【０３８０】

ＰｓＡ－Ｉ試験及びＰｓＡ－ＩＩ試験における１２週目のＨＡＱ－ＤＩ応答者（ＨＡＱ－ＤＩスコアがベースラインから≧０．３５改善）の割合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者でそれぞれ５８％及び４５％、プラセボを投与されている患者でそれぞれ３３％及び２７％であった。

【０３８１】

放射線応答

ＰｓＡ－Ｉ試験では、構造的損傷の進行の抑制を、Ｘ線写真上で評価し、２４週目に、修正トータルシャープスコア（ｍＴＳＳ）及びその構成要素であるびらんスコア及び関節腔狭小化スコアのベースラインからの変化として表した。

【０３８２】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇによる治療によって、２４週目に、プラセボと比較して、構造的な関節の損傷の進行を抑制した（表１２）。びらんスコア及び関節腔狭小化スコアの分析は、全体的な結果と一致した。２４週目にＸ線検査による進行（ｍＴＳＳ変化≦０）がなかった患者の割合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者で９３％であり、プラセボを投与されている患者で８９％であった。

【０３８３】

【表１２】

表12:PsA-I試験におけるX線像の変化

	PBO (N=392) 平均値(SD)	RINVOQ 15 mg (N=407) 平均値(SD)	24週目における推定差 vs PBO (95%CI)[a]
mTSS			
ベースライン	13.32 (31.2)	13.14 (42.4)	
24週目[b]	0.23 (0.07)	-0.02 (0.04)	-0.25 (-0.41, -0.09)

略語:CI=信頼区間、LS=最小二乗法、mTSS=修正トータルシャープスコア、PBO=プラセボ、SD=標準偏差

[a] LS 平均値および 95%CI は、時間、治療群、現在の DMARD の使用(あり/なし)、時間別治療群間相互作用について、ランダムスロープおよびランダム切片で調整している mTSS 値に適合するランダム係数モデルに基づいた。

[b] 24週目までの器質的な進行の推定線形速度および標準誤差を示す。

【０３８４】

他の健康関連の転帰

健康関連の生活の質を、ＳＦ－３６により評価した。両試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者は、１２週目にプラセボと比較して、身体的構成要素サマリースコアがベースラインからの有意に大きな改善を経験した。また、より大きな改善が、プラセボと比較して、精神的構成要素サマリースコア及びＳＦ－３６の８つのドメインすべてで観察された。

【０３８５】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者は、両試験では、プラセボと比較して、１２週目にＦＡＣＩＴ－Ｆスコアにより測定した通り、倦怠感において、ベースラインからの大きな改善を示した。

【０３８６】

アトピー性皮膚炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及び３０ｍｇの１日１回の有効性を、合計２５８４名の患者（１２歳以上）において、３つの第３相無作為化二重盲検多施設共同試験（ＡＤ－１、ＡＤ－２、ＡＤ－３；それぞれＮＣＴ０３５６９２９３、ＮＣＴ０３６０７４２２、ＮＣＴ０３５６８３１８）で評価した。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を、外用薬により適切に制御されない中等症から重症のアトピー性皮膚炎（ＡＤ）を伴う小児患者３４４名及び成人患者２２４０名において評価した。

【０３８７】

ベースライン時の疾患の重症度を、ＡＤの総合評価において０～４の重症度尺度で、検証された治験責任医師による全般的評価（ｖＩＧＡ－ＡＤ：ｖａｌｉｄａｔｅｄ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ’ｓ Ｇｌｏｂａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）スコア≧３、湿疹面積及び重症度指数（ＥＡＳＩ：Ｅｃｚｅｍａ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ）スコア≧１６、体表面積（ＢＳＡ）の最小の関与≧１０％及び週平均の最悪そう痒数値評価尺度（ＮＲＳ）スコア≧４により定義した。全体的に、患者の５７％が男性であり、６９％が白人であった。ベースライン時の平均年齢は、３４歳（１２歳～７５歳までの範囲）であり、患者の１３％は、１２歳から１８歳未満であった。ベースライン時に、患者の４９％は、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが３（中等度ＡＤ）であり、患者の５１％がｖＩＧＡ－ＡＤスコアが４（重度ＡＤ）であった。ベースラインの平均ＥＡＳＩスコアは、２９であり、ベースラインの週平均最悪そう痒ＮＲＳスコアは７点であった。患者のおよそ５２％は、全身ＡＤ治療への事前の曝露があった。

【０３８８】

３つの試験すべてにおいて、患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を１日１回１５ｍｇ、３０ｍｇ、又は釣り合う用量のプラセボを１６週間経口投与した。試験ＡＤ－３では、患者に、ＲＩＮＶＯＱ又はプラセボを局所コルチコステロイド（ＴＣＳ）と１６週間併用して投与した。

【０３８９】

３つの試験はすべて、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが０（異常なし）又は１（ほぼ異常なし）で少なくとも２ポイント改善した患者の割合及び１６週目にＥＡＳＩ－７５（ベースラインからＥＡＳＩスコアが少なくとも７５％改善）である患者の割合という共同主要評価項目を評価した。副次的評価項目には、１６週目のＥＡＳＩ－９０及びＥＡＳＩ－１００、１週目、４週目及び１６週目にかゆみが軽減（最悪そう痒ＮＲＳでベースラインから≧４ポイントの改善）した患者の割合が含まれた。ＡＤ－１試験及びＡＤ－２試験では、ベースラインから１６週目までに疼痛が軽減（アトピー性皮膚炎症状評価尺度（ＡＤｅｒｍ－ＳＳ）皮膚疼痛ＮＲＳの≧４ポイントの改善）した患者の割合を、副次的評価項目とした。

【０３９０】

臨床応答

単剤療法試験（ＡＤ－１及びＡＤ－２）

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）単剤療法試験（ＡＤ－１及びＡＤ－２）の結果を、表１３に示す。図３Ａ及び図３Ｂはそれぞれ、ＡＤ－１及びＡＤ－２試験について、１週目、４週目及び１６週目に最悪そう痒ＮＲＳが≧４ポイント改善した患者の割合を示す。

【０３９１】

【表１３】

表13:中等度から重度のADを伴う患者における16週目における単剤療法試験の有効性結果

	AD-1試験			AD-2試験		
	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
無作為化された患者数	281	281	285	278	276	282
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	48%	62%	5%	39%	52%
PBOとの差(95%CI)		40% (33%, 46%)	54% (47%, 60%)		34% (28%, 40%)	47% (41%, 54%)
EASI-75[a]	16%	70%	80%	13%	60%	73%
PBOとの差(95%CI)		53% (46%, 60%)	63% (57%, 70%)		47% (40%, 54%)	60% (53%, 66%)
EASI-90[a]	8%	53%	66%	5%	42%	58%
PBOとの差(95%CI)		45% (39%, 52%)	58% (51%, 64%)		37% (31%, 43%)	53% (47%, 59%)
EASI-100[a]	2%	17%	27%	1%	14%	19%
PBOとの差(95%CI)		15% (10%, 20%)	25% (20%, 31%)		13% (9%, 18%)	18% (13%, 23%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の患者数	272	274	280	274	270	280
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善	12%	52%	60%	9%	42%	60%
PBOとの差(95%CI)		40% (33%, 48%)	48% (41%, 55%)		33% (26%, 39%)	50% (44%, 57%)
ベースラインのADerm-SS皮膚痛NRSスコアが≧4点の患者数	233	237	249	247	237	238
ADerm-SS皮膚痛NRS[d]の≧4点の改善	15%	54%	63%	13%	49%	65%
PBOとの差(95%CI)		39% (31%, 47%)	49% (41%, 56%)		36% (28%, 43%)	52% (44%, 59%)

略語:ADerm-SS=アトピー性皮膚炎症状尺度;PBO=プラセボ
[a] 無作為化された患者数に基づく
[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1(「異常なし」または「ほぼ異常なし」)で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。
[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である患者数に基づく。
[d] ベースラインのADerm-SS皮膚痛NRSが≧4である患者数に基づく

【０３９２】

年齢、性別、人種、体重及び免疫抑制薬による事前の全身治療の実験は、ＡＤ－１試験及びＡＤ－２試験において、これらのサブグループ間でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に対する応答の差を同定しなかった。

【０３９３】

ＴＣＳ併用試験（ＡＤ－３）

ＴＣＳを併用したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）試験（ＡＤ－３）の結果を表１４に示す。図４は、ＡＤ－３試験について、１週目、４週目及び１６週目に最悪そう痒ＮＲＳが≧４ポイント改善した患者の割合を示す。年齢、性別、人種、体重及び免疫抑制薬による事前

の全身治療の実験は、ＡＤ－３試験において、これらのサブグループ間でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に対する応答の差を同定しなかった。

【０３９４】

【表１４】

表14:中等度から重度のADを伴う患者における16週目のTCS併用による有効性結果

	AD-3試験		
	PBO＋TCS	RINVOQ 15 mg ＋TCS	RINVOQ 30 mg ＋TCS
無作為化された患者数	304	300	297
vIGA-AD 0/1[a,b]	11%	40%	59%
PBOとの差(95%CI)		29% (22%, 35%)	48% (41%, 54%)
EASI-75[a,]	26%	65%	77%
PBOとの差(95%CI)		38% (31%, 45%)	51% (44%, 57%)
EASI-90[a]	13%	43%	63%
PBOとの差(95%CI)		30% (23%, 36%)	50% (43%, 56%)
EASI-100[a]	1%	12%	23%
PBOとの差(95%CI)		11% (7%, 14%)	21% (16%, 26%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の患者数	294	288	291
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善	15%	52%	64%
PBOとの差(95%CI)		37% (30%, 44%)	49% (42%, 56%)

略語:PBO=プラセボ

[a] 無作為化された患者数に基づく

[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1(「異常なし」または「ほぼ異常なし」)で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。

[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である患者数に基づく。

【０３９５】

小児患者母集団

１２歳以上の小児患者について、１６週目におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）単剤療法試験（ＡＤ－１及びＡＤ－２）及びＴＣＳを併用したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）併用療法試験（ＡＤ－３）の有効性結果を、それぞれ、表１５及び表１６に示す。

【０３９６】

【表１５】

表 15:16 週目における中等度から重度の AD を伴う 12 歳以上の小児患者についての単剤療法試験の有効性結果

	AD-1試験			AD-2試験		
	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
無作為化された小児患者数	40	42	42	36	33	35
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	38%	69%	3%	42%	62%
PBOとの差(95%CI)		31% (14%, 47%)	62% (45%, 78%)		40% (22%, 57%)	60% (42%, 77%)
EASI-75[a]	8%	71%	83%	14%	67%	74%
PBOとの差(95%CI)		63% (47%, 79%)	75% (61%, 89%)		53% (33%, 72%)	61% (42%, 79%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の小児患者数	39	40	42	36	30	34
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善	15%	45%	55%	3%	33%	50%
PBOとの差(95%CI)		30% (10%, 49%)	39% (21%, 58%)		31% (13%, 48%)	47% (30%, 65%)

略語:PBO=プラセボ
[a] 無作為化された小児患者数に基づく
[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1(「異常なし」または「ほぼ異常なし」)で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。
[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である小児患者数に基づく。

【０３９７】

【表１６】

表16:16週目における中等度から重度のADを伴う12歳以上の小児患者についてのTCS併用の有効性結果

	AD-3試験		
	PBO＋TCS	RINVOQ 15 mg ＋TCS	RINVOQ 30 mg ＋TCS
無作為化された小児患者数	40	39	37
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	31%	65%
PBOとの差(95%CI)		23% (7%, 40%)	57% (40%, 75%)
EASI-75[a]	30%	56%	76%
PBOとの差(95%CI)		26% (5%, 47%)	46% (26%, 65%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の小児患者数	38	36	33
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善	13%	42%	55%
PBOとの差(95%CI)		29% (9%, 48%)	41% (21%, 61%)

略語:PBO=プラセボ
[a] 無作為化された小児患者数に基づく
[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1(「異常なし」または「ほぼ異常なし」)で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。
[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である小児患者数に基づく。

【０３９８】
供給方法／保管方法及び取り扱い
供給方法
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）延長放出錠は、次の通り供給される：
・　１５ｍｇ：紫色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ１５」のデボス加工。
瓶に３０錠入り；ＮＤＣ：００７４－２３０６－３０
・　３０ｍｇ：赤色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ３０」のデボス加工。
瓶に３０錠入り；ＮＤＣ：００７４－２３１０－３０
【０３９９】
保管及び取り扱い
２℃～２５℃（３６°Ｆ～７７°Ｆ）で保存すること。
湿気を防ぐため、元の瓶に入れて保管すること。
【０４００】
患者カウンセリング情報
ＦＤＡにより承認された、患者向けの表示を読むように患者に助言すること。
【０４０１】
重篤な感染症
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用するとき、感染症を発症する可能性がより高くなることを患者に伝えること。治療中に、患者が感染症の任意の徴候又は症状を発現する場合、直ちに医療提供者に連絡するよう患者に指導すること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している患者において、帯状ヘルペスのリスクが増加し、場合によっては重篤になるおそ

れがあるということを患者に忠告すること。
【０４０２】
悪性腫瘍
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が、ある特定のがんのリスクを高めるおそれがあること、及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を使用中、定期的に皮膚検査を受けるべきであるということを患者に伝えること。患者が、日光及び紫外線への曝露を、防護服を着用し、広域スペクトルの日焼け止めを用いることにより制限するべきであるということを患者に助言すること。
【０４０３】
主要有害心血管イベント
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が、心筋梗塞、脳卒中及び心血管死を含めた、主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）のリスクを高めるおそれがあることを患者に伝えること。すべての患者、特に、現在若しくは過去の喫煙者又は他の心血管危険因子を有する患者に、心血管イベントの徴候及び症状の発現に対して注意を怠らないようにするよう指導すること。
【０４０４】
血栓症
深部静脈血栓症及び肺塞栓症のイベントが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において報告されていることを患者に伝えること。ＤＶＴ若しくはＰＥの任意の徴候又は症状が現れた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
【０４０５】
過敏症反応
アレルギー反応の任意の徴候及び症状が現れた場合には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に助言すること。
【０４０６】
消化管穿孔
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において消化管穿孔が報告されており、危険因子には、ＮＳＡＩＤＳの使用又は憩室炎の既往が含まれることを患者に伝えること。腹痛、発熱、悪寒、悪心、又は嘔吐の新たな発生を経験した場合には、直ちに医療機関を受診するよう患者に指導すること。
【０４０７】
網膜剥離
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において網膜剥離が報告されていることを患者に伝えること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を投与されている間に任意の突然の視力の変化が生じた場合には、直ちに医療提供者に報告するよう患者に助言すること。
【０４０８】
臨床検査値異常
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）がある特定の臨床検査に影響を与えるおそれがあること、及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療前及び治療中に血液検査が必要であるということを患者に伝えること。
【０４０９】
ワクチン接種
生ワクチンとＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の併用は避けるよう患者に助言すること。ワクチン接種を受ける可能性がある場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用していることを事前に医療関係者に伝えるよう患者に指導すること。
【０４１０】
胚－胎児毒性
妊娠中の女性及び生殖能力のある女性に、妊娠中にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に曝露すると、胎児に害をもたらすおそれがあるということを忠告すること。妊娠が判明している、又は妊娠が疑われる場合、医療提供者に伝えるよう女性に助言すること。治療中及びウパダシチニブの最終投与後の４週間は、効果的な避妊を用いるべきであるということを、

生殖能力のある女性に助言すること。
【０４１１】
授乳
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び最終投与後６日間は母乳で育てないよう女性に忠告すること。
【０４１２】
投与
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠を噛んだり、砕いたり、又は割ったりしないように患者に助言すること。
【０４１３】
　医薬品ガイド
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）（ＲＩＮ－ＶＯＫＥ）延長放出錠、経口用。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）について知っておくべき最も重要な情報は何か？ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、以下のような重篤な副作用を引き起こすおそれがある。
【０４１４】
１．重篤な感染症。
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、免疫系に影響する薬である。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、感染症と闘う免疫系の能力を低下させるおそれがある。ＲＩＮＶＯＱ服用中に、結核（ＴＢ）及び、全身に広がる可能性のある細菌、真菌、若しくはウイルスにより引き起こされた感染症を含めた、重篤な感染症に罹患している者もいる。これらの感染症で死亡した者もいる。
　・　医療提供者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を開始する前にＴＢの検査を行うべきである。
　・　医療提供者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に、ＴＢの徴候及び症状について非常に注意深く観察するべきである。
　・　任意の種類の感染症を有する場合は、医療提供者が良いと言うまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用を開始するべきでない。帯状疱疹（帯状ヘルペス）を発症するリスクが高くなり得る。
　・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、次の場合、医療提供者に伝えること：
　　○感染症を治療している。
　　○治らない、又は再発し続ける感染症に罹患したことがある。
　　○糖尿病、慢性肺疾患、ＨＩＶがある、又は免疫力が弱い。
　　○ＴＢがある、又は、結核罹患者と濃厚接触している。
　　○帯状疱疹（帯状ヘルペス）がある。
　　○Ｂ型肝炎若しくはＣ型肝炎に罹患している、又は罹患したことがある。
　　○ある種の真菌感染症に罹患する可能性が高い国の特定の地域（例えば、オハイオ川及びミシシッピ川流域及び南西部など）に住んでいる、若しくは住んでいたことがある、又は旅行したことがある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いるとき、これらの感染症が起こる、又はさらに重症化したりするおそれがある。これらの感染症がよく見られる地域に住んでいたかどうかわからない場合は、医療提供者に尋ねること。
　　○感染症に罹患している、又は例えば、次のような感染症の症状があると考えること：
　　○発熱、発汗、又は悪寒
　　○筋肉痛
　　○咳
　　○息切れ
　　○疲労感
　　○体重減少
　　○皮膚が温かい、赤い、若しくは痛い、又は身体がひりひりする。
　　○痰に血が混じる

○下痢又は胃痛
○排尿時の灼熱感、又は排尿回数がいつもより多い。
【０４１５】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始後、感染症の任意の症状がある場合は、直ちに医療提供者を呼ぶこと。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、感染症に罹患する可能性を高める、又は罹患している任意の感染症が悪化するおそれがある。重篤な感染症に罹患している場合、医療提供者は、感染症が制御されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を停止してもよい。
【０４１６】
２．少なくとも１種の心臓疾患（心血管）危険因子があり、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している５０歳以上の人において、死亡リスクが高まること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、ＪＡＫ阻害薬剤である。
【０４１７】
３．がん及び免疫系の問題。
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、免疫系の働き方を変えることにより、ある特定のがんのリスクを高めるおそれがある。リンパ腫及び皮膚がんを含めた、他のがんは、ＲＩＮＶＯＱを服用している人に起こり得る。ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している人は、特に現在喫煙中である又は過去に喫煙していた場合、リンパ腫及び肺がんを含めた、ある特定のがんのリスクが高い。今までに任意のタイプのがんに罹患したことがある場合、医療提供者に話すこと。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中の皮膚がんについての皮膚の検査については、医療提供者の助言に従うこと。日光の中で過ごす時間を制限する。タンニングベッド又は太陽灯の使用を避けること。日差しにいるときは防護服を着用し、紫外線防御指数が高い日焼け止め（ＳＰＦ３０以上）を用いること。これは、肌がとても白い人の場合、皮膚がんの家族歴がある人の場合、特に重要である。
【０４１８】
４．特に現在喫煙中の人又は過去に喫煙していた人の場合、少なくとも１つの心臓疾患（心血管）危険因子があり、ＪＡＫ阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している５０歳以上の人の場合、主要な心血管イベント、例えば、心臓発作、脳卒中、又は死亡などのリスクが増加する。
【０４１９】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用中に、以下のような心臓発作又は脳卒中の任意の症状がある場合は、直ぐに救急救助を呼ぶこと：
・　数分以上続く、又は治らない、又は再発する胸の中心部の不快感。
・　胸部、咽喉、首、若しくは顎の重度のこわばり、疼痛、圧迫、又は重苦しさ
・　腕、背中、頸部、顎、若しくは胃の疼痛又は不快感
・　胸部不快感を伴う、又は伴わない息切れ
・　冷や汗をかく
・　悪心又は嘔吐
・　頭部ふらふら感
・　身体の一部又は片側の脱力感
・　不明瞭発語
【０４２０】
５．血餅（血栓症）。
脚の静脈（深部静脈血栓症、ＤＶＴ）又は肺（肺塞栓症、ＰＥ）及び動脈（動脈血栓症）の血餅が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している一部の人に起こり得る。これは生命を脅かし、死に至るおそれがある。下肢静脈の血餅（ＤＶＴ）及び肺の血餅（ＰＥ）は、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している、５０歳以上で、少なくとも１つの心臓病（心血管）危険因子がある人において、より頻繁に起こっている。過去に脚又は肺の静脈に血餅があった場合、医療提供者に伝える。ＲＩＮＶＯＱ（

登録商標）による治療中に、次のような血餅の徴候及び症状があった場合、直ちに医療機関を受診すること：

・　腫脹
・　突然の原因不明の胸痛又は背中の上部の痛み
・　片脚若しくは両脚の痛み又は圧痛
・　息切れ又は呼吸困難

【０４２１】

６．アレルギー反応。

発疹（じんましん）、呼吸困難、失神若しくはめまい感、又は唇、舌、若しくは咽喉の腫脹など、アレルギー反応があることを意味する症状が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している人に見られる。これらの反応の一部は、深刻であった。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中にこれらの症状のいずれかが生じた場合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用を停止し、直ちに救急医療機関を受診すること。

【０４２２】

７．胃又は腸の裂傷（穿孔）。

憩室炎（大腸の一部に炎症）又は胃若しくは腸に潰瘍になったことがある場合、医療提供者に伝えること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している人の中には、胃又は腸が裂けることがある。これは、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）、コルチコステロイド、又はメトトレキサートを服用する人において最も頻繁に起こる。胃部痛（ｓｔｏｍａｃｈ－ａｒｅａ　ｐａｉｎ）、発熱、悪寒、悪心、又は嘔吐がある場合は、直ちに医療機関を受診すること。

【０４２３】

８．ある特定の臨床検査結果の変化。

医療提供者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）服用開始前及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）服用中に血液検査を行い、次の点について確認するべきである：

・　好中球数及びリンパ球数が少ない。好中球及びリンパ球は、白血球細胞のタイプで、身体が感染症を撃退するのを助ける。
・　赤血球細胞数が少ない。赤血球細胞は、酸素を運ぶ。赤血球細胞が少ないとは、貧血になり得、脱力感及び疲れを覚えることがあることを意味する。
・　コレステロールレベルの上昇。医療提供者は、血液検査を行って、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用開始からおよそ１２週間後、及び必要に応じて、コレステロールレベルを確認するべきである。
・　肝酵素の上昇。肝酵素は、肝臓が正常に機能しているかどうかを伝えるのに役立つ。肝酵素の上昇は、医療提供者が肝臓についての追加検査を行う必要があることを示し得る。

【０４２４】

好中球数、リンパ球数、若しくは赤血球細胞数が少なすぎる場合、又は肝臓の検査が高すぎる場合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用すべきではない。医療提供者は、これらの血液検査結果の変化により、必要に応じて、ＲＩＮＶＯＱ治療を一定期間停止してもよい。

副作用についてのさらなる情報については、「ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で起こり得る副作用は何か？」を参照のこと。

【０４２５】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）とは何か？

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、処方薬で、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤である。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いて、

・　腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬と呼ばれる１種以上の薬剤が用いられ、効果が不十分であった、又は忍容できなかったとき、中等度から重度の関節リウマチを伴う成人を治療する。
・　腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬と呼ばれる１種以上の薬剤が用いられて、効果が不

十分であった、又は忍容できなかったとき、活動性乾癬性関節炎を伴う成人を治療する。
・ これまでの治療に対して応答がなく、湿疹が、生物学的製剤を含めた、他の丸剤若しくは注射剤で十分に制御されない又は他の丸剤若しくは注射剤の使用が推奨されない場合の、中等度から重度の湿疹（アトピー性皮膚炎）を伴う、成人及び１２歳以上の小児を治療する。
【０４２６】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、アトピー性皮膚炎がある、少なくとも体重８８ポンド（４０ｋｇ）の１２歳以上の小児において安全かつ有効である。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が１８歳未満の若年性特発性関節炎又は乾癬性関節炎を伴う小児において安全かつ有効であるかどうかは知られてない。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が、アトピー性皮膚炎を伴う１２歳未満の小児において安全かつ有効であるかどうかは知られてない。ウパダシチニブ又はＲＩＮＶＯＱ（登録商標）中の成分のいずれかにアレルギーがある場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用しないこと。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）中の成分の完全なリストについては、本医薬品ガイドの巻末を参照のこと。
【０４２７】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用する前に、医療提供者に、以下の場合を含めて、すべての医学的状態について伝えること：
・ 「ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）について知っておくべき最も重要な情報は何か？」を参照のこと
・ 感染症に罹患している。
・ 現在喫煙中又は過去に喫煙していた。
・ 心臓発作、他の心臓の異常、又は脳卒中を起こしたことがある。
・ 肝臓に異常がある。
・ 腎臓に異常がある。
・ 原因不明の胃（腹）痛がある、胃若しくは腸に憩室炎又は潰瘍の病歴がある、又はＮＳＡＩＤを服用している。
・ 赤血球細胞又は白血球細胞の数が少ない。
・ 最近免疫化（ワクチン）を受けた、又は受ける予定がある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用する人は、生ワクチンを接種するべきでない。
・ 妊娠している、又は妊娠の予定がある。動物実験に基づき、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、胎児に害を及ぼすおそれがある。
妊娠することが可能である女性：
・ ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を開始する前に、医療提供者は、妊娠の有無を確認する。
・ ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最終投与後の４週間は、妊娠するのを避けるために、有効な受胎調節（避妊）を用いるべきである。
・ 妊娠していると考える場合、又はＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に妊娠する場合は、医療提供者に伝えること。
・ 妊娠中にＲＩＮＶＯＱを服用する場合は、ＡｂｂＶｉｅ Ｉｎｃ．（１－８００－６３３－９１１０）又はＦＤＡ（１－８００－ＦＤＡ－１０８８）又はｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｍｅｄｗａｔｃｈに連絡して、患者及び患者の赤ん坊の健康についての情報を提供すること。
・ 母乳育児中又は母乳で育てる予定がある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、母乳に移行するおそれがある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用するか、母乳で育てるかどうか、患者及び医療提供者が決定するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最終投与後の６日間は母乳で育てないこと。
【０４２８】
処方薬及びＯＴＣ医薬品、ビタミン、及びハーブ系サプリメントを含めて、服用するすべての医薬品ついて、医療提供者に伝えること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）及び他の医薬

品は互いに影響し、副作用を引き起こすおそれがある。
【０４２９】
以下を服用している場合は、特に医療提供者に伝えること：
・ 真菌感染症のための医薬品（例えば、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール又はボリコナゾールなど）又はクラリスロマイシン（細菌感染症用）（これらの医薬品は、血液中のＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の量を増加させるおそれがある。）。
・ リファンピシン（細菌感染症用）又はフェニトイン（神経障害用）（これらの医薬品は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の効果を低下させるおそれがある。）。
・ 免疫系に影響する医薬品（例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなど）（これらの医薬品は、感染症のリスクを高めるおそれがある。）。
【０４３０】
これらの医薬品のいずれかを服用しているかどうか不明な場合は、医療提供者又は薬剤師に尋ねること。服用している医薬品を知ること。新しい医薬品を入手したとき、そのリストを保管して、医療提供者及び薬剤師に見せること。
【０４３１】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、どのように服用すべきか？
・ 以下は、医療提供者がＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いるよう伝える通り、正確に服用すること。
・ 食事の有無に関わらず、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を１日１回服用すること。
・ ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠を丸ごと服用すること。錠剤を割ったり、砕いたり、又は噛んだりしないこと。
・ ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を過剰に服用した場合、医療提供者又は中毒事故管理センター（１－８００－２２２－１２２２）に連絡するか、直ぐに最寄りの病院の救急治療室に行くこと。
【０４３２】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）のあり得る副作用は何か？
ＲＩＮＶＯＱは、以下を含めた、重篤な副作用を引き起こすおそれがある：
「ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）について知っておくべき最も重要な情報は何か？」を参照のこと
関節リウマチ及び乾癬性関節炎について治療された人々におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最も一般的な副作用は、以下が含まれる：
・ 上気道感染症（感冒、副鼻腔感染症）
・ 帯状疱疹（帯状ヘルペス）
・ 口唇ヘルペスを含めた、単純ヘルペスウイルス感染症
・ 気管支炎
・ 悪心
・ 咳
・ 発熱
・ ざ瘡
アトピー性皮膚炎について治療された人々におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最も一般的な副作用は、以下が含まれる：
・ 上気道感染症（感冒、副鼻腔感染症）
・ ざ瘡
・ 口唇ヘルペスを含めた、単純ヘルペスウイルス感染症
・ 頭痛
・ クレアチンホスホキナーゼの血液レベルの増加
・ 咳
・ アレルギー反応
・ 毛包の炎症
・ 悪心

・　胃部（腹）痛
・　発熱
・　体重増加
・　帯状疱疹（帯状ヘルペス）
・　インフルエンザ
・　疲労
・　白血球細胞数の減少（好中球減少）
・　筋肉痛
・　インフルエンザ様疾患

【０４３３】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で治療されたアトピー性皮膚炎を伴う者において、眼球後部の裏層の分離又は断裂（網膜剥離）が起こっている。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に視力に任意の突然の変化がある場合は、直ちに医療提供者を呼ぶこと。

【０４３４】

これらが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で起こり得る副作用のすべてであるとは限らない。副作用については、医師の助言を求めること。患者は、ＦＤＡ（１－８００－ＦＤＡ－１０８８）に副作用を報告することができる。

【０４３５】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）をどのように保管するべきか？

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を３６°Ｆ～７７°Ｆ（２℃～２５℃）で保管すること。

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を湿気から守るため、元のボトルで保管すること。

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）及びすべての医薬品を、子供の手の届かないところに保管すること。

【０４３６】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全かつ効果的な使用についての一般的な情報。

医薬品は、医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがある。処方されなかった状態には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いないこと。他の人が同じ症状であったとしても、ＲＩＮＶＯＱを他者に与えないこと。他の人には害になるおそれがある。医療専門家向けに書かれているＲＩＮＶＯＱ（登録商標）についての情報に関して、薬剤師又は医療提供者に尋ねることができる。

【０４３７】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ錠の成分は何か？

有効成分：ウパダシチニブ。

非活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、四酸化三鉄、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン。

【０４３８】

ＲＩＮＶＯＱ３０ｍｇ錠剤の成分は何か？

有効成分：ウパダシチニブ

非活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン。

【０４３９】

<u>実施例２．ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の処方情報</u>

処方情報のハイライト

これらのハイライトには、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を安全かつ効果的に用いるために必要な、すべての情報が含まれているわけではない。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）についての完全処方情報を参照のこと。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）（ウパダシチニブ）延長放出錠、経口用。米国での初承認：２０１９年。

【０４４０】

警告：重篤な感染症、死亡率、悪性腫瘍、主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）及び血栓症。完全な枠組み警告についての完全処方情報を参照のこと。

【０４４１】

結核（ＴＢ）を含めた、入院又は死亡に至る重篤な細菌感染、真菌感染、ウイルス感染及び日和見感染のリスクが増加する。重篤な感染症が生じる場合、感染症が制御されるまでＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を中断すること。療法前及び療法中、潜在性ＴＢを検査し；使用前に潜在性ＴＢを治療すること。治療中、活動性ＴＢについて全患者を監視し、最初の、陰性の潜在性ＴＢ検査を行った患者もさらに監視すること。

【０４４２】

関節リウマチ（ＲＡ）患者において、別のヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤ｖｓ．腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬で、突然の心血管死を含む総死亡率が高い。

【０４４３】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療した患者において、悪性腫瘍が生じている。ＲＡ患者において、別のＪＡＫ阻害剤ｖｓ．ＴＮＦ遮断薬による、リンパ腫率及び肺がん率が高い。

【０４４４】

ＲＡ患者において、別のＪＡＫ阻害剤ｖｓ．ＴＮＦ遮断薬による、ＭＡＣＥ率（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中と定義）が高い。

【０４４５】

血栓症は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において生じている。別のＪＡＫ阻害剤ｖｓ．ＴＮＦ遮断薬による、肺塞栓症、静脈血栓症、動脈血栓症の発生率の増加。

【０４４６】

適応症及び用法

関節リウマチ

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う成人の治療に適応がある。

使用上の制限：他のＪＡＫ阻害剤、生物学的ＤＭＡＲＤｓ、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。

【０４４７】

乾癬性関節炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、活動性乾癬性関節炎を伴う成人の治療に適応がある。

使用上の制限：他のＪＡＫ阻害剤、生物学的ＤＭＡＲＤｓ、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。

【０４４８】

アトピー性皮膚炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、生物学的製剤を含めた、他の全身用医薬品で適切に制御されない、又はそれらの療法の使用が好ましくないときの、難治性の中等度から重度のアトピー性皮膚炎を伴う成人及び１２歳以上の小児患者の治療に適応される。

使用上の制限：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、他のＪＡＫ阻害剤、生物学的免疫調節、又は他の免疫抑制薬との併用は推奨されない。

【０４４９】

潰瘍性大腸炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎を伴う成人患者の治療に適応がある。

使用上の制限：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、他のＪＡＫ阻害剤、潰瘍性大腸炎に対する

生物学的療法、又は他の強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどとの併用は推奨されない。

【０４５０】

投与設定（ＤＯＳＡＧＥ）及び投与

治療前に、免疫化を更新し、活動性及び潜伏性結核、ウイルス性肝炎、肝機能、妊娠状態についての評価を考慮する。絶対リンパ球数が５００細胞／ｍｍ^{3}未満であり、絶対好中球数が１０００細胞／ｍｍ^{3}未満であり、又はヘモグロビンレベルが８ｇ／ｄＬ未満である場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避ける、又は中断する。重度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ｃ）を伴う患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始は、推奨されない。

【０４５１】

推奨投与量

関節リウマチ及び乾癬性関節炎

・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

【０４５２】

アトピー性皮膚炎

・　体重少なくとも４０ｋｇの１２歳以上の小児患者及び６５歳未満の成人：１５ｍｇを１日１回経口による治療を開始する。適切な応答にならない場合は、経口的に１日１回３０ｍｇまで増量を考慮する。

－　６５歳以上の成人：推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

・　重度の腎機能障害：推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

【０４５３】

潰瘍性大腸炎

・　大人：推奨導入量は、４５ｍｇを１日１回、８週間である。推奨維持量は、１日１回１５ｍｇである。１日１回維持量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。投与量３０ｍｇで適切な治療応答にならない場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止すること。応答を維持するのに必要な最低有効投与量を用いること。

・　腎機能障害又は肝機能障害を伴う患者における推奨投与量及び薬物相互作用による投与量の調節については、完全処方情報を参照のこと。

【０４５４】

剤形及び強度

延長放出錠剤：１５ｍｇ、３０ｍｇ、及び４５ｍｇ。

【０４５５】

禁忌

ウパダシチニブ又はＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の賦形剤のいずれかに対する公知の過敏症。

【０４５６】

警告及び注意事項

重篤な感染症：限局性感染症を含めた、活動性の重篤な感染症を伴う患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用を避けること。

過敏症：重篤な過敏症反応（例えば、アナフィラキシー）が報告されている。重篤な過敏症反応が生じる場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の投与を中止すること。

消化管（ＧＩ）穿孔：消化管穿孔のリスクのある患者をモニターし、症状がある患者を迅速に評価する。

臨床検査値異常：リンパ球、好中球、ヘモグロビン、肝酵素及び脂質の潜在的な変化により、モニタリングが推奨される。

胚－胎児毒性：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、動物実験に基づき胎児に害を及ぼすおそれがある。生殖能力のある女性患者に、胎児への潜在的リスクを助言し、有効な避妊を行うこと。

予防接種：生ワクチンとのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は避けること。

【０４５７】

有害反応

関節リウマチ及び乾癬性関節炎：有害反応（１％以上）は、上気道感染、帯状ヘルペス、単純ヘルペス、気管支炎、悪心、咳、発熱及びざ瘡であった。

アトピー性皮膚炎：有害反応（≧１％以上）は、上気道感染、ざ瘡、単純ヘルペス、頭痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、咳、過敏症、毛嚢炎、悪心、腹痛、発熱、体重増加、帯状ヘルペス、インフルエンザ、倦怠感、好中球減少、筋肉痛及びインフルエンザ様疾患である。

潰瘍性大腸炎：導入中又は維持中に報告された有害反応（≧５％）は、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼの増加、ざ瘡、好中球減少、肝酵素上昇及び発疹である。

【０４５８】

薬物相互作用

強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤：アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎を伴う患者のための投与量の調節については、完全処方情報を参照のこと。

強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤：強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤とのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の同時投与は推奨されない。

【０４５９】

特定母集団における使用

授乳：母乳で育てないよう忠告すること。

肝機能障害：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、重度の肝機能障害を伴う患者において推奨されない。

【０４６０】

完全処方情報

警告：重篤な感染症、死亡率、悪性腫瘍、主要有害心血管イベント及び血栓症

【０４６１】

重篤な感染症

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療される患者は、入院又は死亡に至るおそれがある重篤な感染症を発症するリスクが高い。これらの感染症を発症した患者のほとんどは、免疫抑制薬、例えば、メトトレキサート又はコルチコステロイドなどを同時に服用した。重篤な感染症が発症する場合は、感染症が制御されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中断する。

【０４６２】

報告されている感染症には、

・　肺疾患又は肺外疾患を呈し得る、活動性の結核が挙げられる。患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）使用前及び療法中に、潜在性結核について検査するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用前に、潜伏感染のための治療は考慮するべきである。

・　クリプトコッカス症及びニューモシスチス症を含めた、侵襲性真菌症。

・　日和見病原体による、細菌感染、帯状ヘルペスを含むウイルス感染、その他の感染症。

【０４６３】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療のリスク及び利益は、慢性感染症又は再発性感染症を伴う患者における療法を開始する前に慎重に考慮されるべきである。療法開始前に潜在性結核感染についての検査が陰性であった患者における、結核の発症の可能性を含めた、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び治療後に感染症の徴候及び症状の発現について、患者を注意深く監視するべきである。

【０４６４】

死亡率

少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上の関節リウマチ（ＲＡ）患者における、別のヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤を腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬と比較した

、大規模な無作為化市販後安全性試験において、心血管突然死を含む、総死亡率がＪＡＫ阻害剤でより高いことが観察された。

【０４６５】

悪性腫瘍

リンパ腫及びその他の悪性腫瘍が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において観察されている。別のＪＡＫ阻害剤により治療されたＲＡ患者において、ＴＮＦ遮断薬と比較したとき、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がん（ＮＭＳＣ）を除く）の発生率が高いことが観察された。現在喫煙中の患者又は過去に喫煙していた患者は、さらにリスクが高まる。

【０４６６】

主要有害心血管イベント

他のＪＡＫ阻害剤で治療した、少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者において、ＴＮＦ遮断薬と比較したとき、（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中と定義された）主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）率が高いことが観察された。現在喫煙中の患者又は過去に喫煙していた患者は、さらにリスクが高まる。心筋梗塞又は脳卒中を経験している患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止する。

【０４６７】

血栓症

深部静脈血栓症、肺塞栓症及び動脈血栓症を含めた血栓症が、炎症性状態を治療するために用いられるＪＡＫ阻害剤で治療された患者において生じている。これらの有害事象の多くは、重篤であり、死亡した例もあった。他のＪＡＫ阻害剤で治療した、少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者において、ＴＮＦ遮断薬と比較したとき、血栓症の発生率が高いことが観察された。リスクがある患者には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を避けること。血栓症の症状を伴う患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、迅速に評価するべきである。

【０４６８】

適応症及び用法

関節リウマチ

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）（ウパダシチニブ）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う成人の治療に適応がある。

【０４６９】

使用の制限：他のＪＡＫ阻害剤、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤｓ）、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。

【０４７０】

乾癬性関節炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、活動性乾癬性関節炎を伴う成人の治療に適応がある。

【０４７１】

使用の制限：他のＪＡＫ阻害剤、生物学的ＤＭＡＲＤｓ、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどと組み合わせたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は推奨されない。

【０４７２】

アトピー性皮膚炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、生物学的製剤を含めた、他の全身用医薬品で適切に制御されない、又はそれらの治療法の使用が好ましくないときの、難治性の中等度から重度のアトピー性皮膚炎を伴う成人及び１２歳以上の小児患者の治療に適応される。

【０４７３】

使用の制限：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、他のＪＡＫ阻害剤、生物学的免疫調節薬、

又は他の免疫抑制薬との併用は推奨されない。
【０４７４】
潰瘍性大腸炎
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎を伴う成人患者の治療に適応がある。
【０４７５】
使用の制限：ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、他のＪＡＫ阻害剤、潰瘍性大腸炎に対する生物学的療法、又は強力な免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなどとの併用は推奨されない。
【０４７６】
投与設定（ＤＯＳＡＧＥ）及び投与
治療開始前に推奨される評価及び予防接種
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の治療開始前に、次の評価を実施することを考慮する：
　・　活動性及び潜在性結核（ＴＢ）感染の評価　－　陽性の場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）使用前にＴＢを治療すること。
　・　臨床ガイドラインに従ったウイルス性肝炎のスクリーニング　－　活動性Ｂ型肝炎又はＣ型肝炎を伴う患者には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始は、推奨しない。
　・　全血球数　－　絶対リンパ球数５００細胞／ｍｍ^{3}未満、絶対好中球数が１０００細胞／ｍｍ^{3}未満、又はヘモグロビンレベル８ｇ／ｄＬ未満の患者には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始は、推奨されない
　・　ベースライン肝機能：重度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ｃ）を伴う患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始は、推奨されない。
　・　妊娠状態：妊娠の状態治療を開始する前に、生殖能力のある女性の妊娠状態を確認する
　・　現在の免疫化ガイドラインに従って免疫化を更新する
【０４７７】
重要な投与の指導
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠は、食事の有無に関わらず経口服用するべきである
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠は、丸ごと服用するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、割ったり、砕いたり、又は噛んだりするべきでない。
【０４７８】
関節リウマチにおける推奨投与量
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０４７９】
乾癬性関節炎における推奨投与量
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０４８０】
アトピー性皮膚炎における推奨投与量
　・　体重少なくとも４０ｋｇの１２歳以上の小児患者及び６５歳未満の成人：１５ｍｇを１日１回による治療を開始する。適切な応答にならない場合は、１日１回３０ｍｇまでの増量を考慮する。投与量３０ｍｇで適切な応答にならない場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止すること。応答を維持するのに必要な最低有効量を用いること。
　・　６５歳以上の成人：推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０４８１】
潰瘍性大腸炎における推奨投与量
成人患者：導入
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨導入量は、１日１回４５ｍｇを８週間である。
成人患者：維持
　維持療法のためのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨用量は、１日１回１５ｍｇである。

１日１回投与量３０ｍｇは、難治性疾患、重症疾患、又は広範な疾患を伴う患者のために考慮することができる。投与量３０ｍｇで適切な治療応答にならない場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止すること。応答を維持するのに必要な最低有効投与量を用いること。

【０４８２】

腎機能障害又は重度の肝機能障害を伴う患者における推奨投与量

腎機能障害

関節リウマチ及び乾癬性関節炎：

・　軽度、中等度、又は重度の腎機能障害を伴う患者には、用量調整は必要ない。

【０４８３】

アトピー性皮膚炎：

・　重度の腎機能障害［推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）１５～＜３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2］を伴う患者の場合、推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

・　軽度又は中等度の腎機能障害（ｅＧＦＲ≧３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）がある患者には、用量調節の必要はない。

・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、末期腎疾患（ｅＧＦＲ＜１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）を伴う患者における使用は、推奨されない。

【０４８４】

潰瘍性大腸炎：

・　重度の腎機能障害（ｅＧＦＲ１５～＜３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）を伴う患者の場合、推奨投与量は、以下の通りである：

・　導入：３０ｍｇを１日１回、最長８週間

・　維持：１５ｍｇ１日１回

・　軽度又は中等度の腎機能障害（ｅＧＦＲ≧３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）がある患者には、用量調節の必要はない。

・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、末期腎疾患（ｅＧＦＲ＜１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）を伴う患者における使用は、推奨されない。

【０４８５】

肝機能障害

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、重度の肝機能障害を伴う患者における使用は推奨されない。

関節リウマチ、乾癬性関節炎及びアトピー性皮膚炎：

・　軽度又は中等度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ａ又はＢ）がある患者には、用量調節の必要はない。

潰瘍性大腸炎：

・　軽度から中等度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ａ又はＢ）がある患者に対する推奨投与量は、以下の通りである：

・　導入：３０ｍｇを１日１回、最長８週間

・　維持：１５ｍｇ１日１回

【０４８６】

薬物相互作用による投与量調整

関節リウマチ、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎

・　強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている患者における推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。

【０４８７】

潰瘍性大腸炎

・　強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されている潰瘍性大腸炎を伴う患者における推奨投与量：

・　導入：３０ｍｇを１日１回、最長８週間

・　維持：１５ｍｇ１日１回

【０４８８】

投与量の中断
感染症
患者が、重篤な日和見感染を含めた、重篤な感染症を発症した場合、感染症が制御されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。
【０４８９】
臨床検査値異常
表１７に記載されるように、臨床検査値異常の管理には、投薬の中断が必要であり得る。
【０４９０】
【表１７】

表17:臨床検査値異常のための推奨される投与の中断

臨床検査測定値	作用
絶対好中球数(ANC)	ANCが1000細胞/mm^3未満の場合は治療を中断し;治療は、ANCがこの値を超えた後再開してもよい。
絶対リンパ球数(ALC)	ALCが500細胞/mm^3未満の場合は治療を中断し;治療は、ALCがこの値を超えた後再開してもよい。
ヘモグロビン(Hb)	Hbが8g/dL未満の場合は治療を中断し;治療は、Hbがこの値を超えた後治療を再開してもよい。
肝トランスアミナーゼ	薬剤性肝損傷が疑われる場合は、本診断が除外されるまで治療を中断する。

【０４９１】
剤形及び強度
延長放出錠剤：
・　１５ｍｇ：紫色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ１５」のデボス加工。
・　３０ｍｇ：赤色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ３０」のデボス加工。
・　４５ｍｇ：黄色からむらがある黄色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ４５」のデボス加工。
【０４９２】
禁忌
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、ウパダシチニブ又はその賦形剤のいずれかに対して公知の過敏症を伴う患者において禁忌である。
【０４９３】
警告及び注意事項
重篤な感染症
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を投与されている患者において、重篤な、時には致死的な感染症が報告されている。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で報告された最も頻回の重篤な感染症としては、肺炎及び蜂巣炎が挙げられる。日和見感染症の中でもとりわけ、結核、多皮節性帯状ヘルペス（ｍｕｌｔｉｄｅｒｍａｔｏｍａｌ　ｈｅｒｐｅｓ　ｚｏｓｔｅｒ）、口腔／食道カンジダ症及びクリプトコッカス症は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で報告された。限局性感染症を含めた、活動性の重篤な感染症を伴う患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用を避けること。
【０４９４】
・　慢性又は再発性の感染症を伴う患者
・　結核に曝露されている患者
・　重篤な感染症又は日和見感染症の病歴がある患者
・　地方病性結核（ｅｎｄｅｍｉｃ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）又は地方病性真菌症

の地域に居住していたことがある又は旅行したことがある患者；又は
・　感染症の素因になるおそれがある基礎疾患を伴う患者においてＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、治療のリスク及び利益を考慮すること。
【０４９５】
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び治療後に、感染症の徴候及び症状の発現について患者を厳重に監視すること。患者が重篤な感染症又は日和見感染症を発症した場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中断すること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に新たな感染症を発症している患者は、免疫無防備状態の患者に適切な迅速かつ完全な診断検査を行うべきであり；適切な抗菌薬療法を開始し、患者は、厳重に監視されるべきであり、患者が抗菌薬療法に応答しない場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中断するべきである。感染が制御されたら、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を再開することができる。
【０４９６】
結核
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の投与前に、患者の潜在性結核及び活動性結核（ＴＢ）感染を評価し、検査すること。潜在性ＴＢを伴う患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、標準的な抗マイコバクテリア療法で治療するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、活動性ＴＢを伴う患者に投与すべきではない。適切な治療コースが確認できない、これまで治療されていない潜在性ＴＢ又は活動性ＴＢを伴う患者において、及び潜在性ＴＢの検査が陰性であるがＴＢ感染の危険因子を有する患者の場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始前に抗ＴＢ療法を考慮すること。抗ＴＢ療法を開始することが、個々の患者にとって適切かどうかについての決定を助けるために、ＴＢの治療の専門知識を持つ医師と相談することが推奨される。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用中、療法開始前に、潜在性ＴＢ感染の検査で陰性であった患者を含めて、ＴＢの徴候及び症状の発現について患者を監視すること。
【０４９７】
ウイルスの再活性化
　ヘルペスウイルスの再活性化（例えば、帯状ヘルペス）及びＢ型肝炎ウイルスの再活性化のケースを含めた、ウイルス再活性化が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の臨床試験において報告された。帯状ヘルペスのリスクは、日本でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において高いように見える。患者が帯状ヘルペスを発症している場合、そのエピソードが回復するまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の一時的な中断を考慮すること。ウイルス性肝炎のスクリーニング及び再活性化のモニタリングは、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による療法を開始する前及び療法中に、臨床ガイドラインに従って実施されるべきである。Ｃ型肝炎抗体及びＣ型肝炎ウイルスＲＮＡが陽性であった患者を、臨床試験から除外した。Ｂ型肝炎表面抗原又はＢ型肝炎ウイルスＤＮＡが陽性であった患者を、臨床試験から除外した。しかしながら、Ｂ型肝炎の再活性化の症例は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の第３相臨床試験に登録された患者において依然として報告された。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）投与されている間にＢ型肝炎ウイルスＤＮＡが検出された場合、肝臓専門医に相談するべきである。
【０４９８】
死亡率
　少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験では、突然心臓血管死を含めた、総死亡率が高いことが、ＴＮＦ遮断薬と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者において観察された。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による療法を開始する又は継続する前に、個々の患者についての利益及びリスクを考慮すること。
【０４９９】
悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患
　リンパ腫を含めた、悪性腫瘍が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の臨床試験において観察された。ＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験において

、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がん（ＮＭＳＣ）を除く）の発生率は、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者において高いことが観察された。リンパ腫の発生率は、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者において高いことが観察された。肺がんの発生率は、ＴＮＦ遮断薬により治療された喫煙者と比較して、現在又は過去にＪＡＫ阻害剤により治療された喫煙者において高いことが観察された。本試験では、現在又は過去の喫煙者は、全体的な悪性腫瘍のリスクがさらに増加した。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による療法を開始又は継続する前に、個々の患者、特に、公知の悪性腫瘍を伴う患者（治療が成功したＮＭＳＣを除く）、治療中に悪性腫瘍を発症している患者及び現在又は過去に喫煙者である患者についての利益及びリスクを考慮すること。

【０５００】

非黒色腫皮膚がん

ＮＭＳＣは、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で治療された患者において報告されている。定期的な皮膚検診は、皮膚がんのリスクが高い患者に推奨される。日光及び紫外線への曝露を、防護服を着用し、広域スペクトルの日焼け止めを用いることにより制限するべきである。

【０５０１】

主要有害心血管イベント

少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験では、心血管死、非致死的心筋梗塞（ＭＩ）及び非致死的脳卒中と定義される主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）率は、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して、ＪＡＫ阻害剤で治療された患者で高いことが観察された。現在喫煙中の患者又は過去に喫煙していた患者は、さらにリスクが高まる。

【０５０２】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による療法を開始又は継続する前に、個々の患者、特に現在又は過去に喫煙者である患者及び他の心血管危険因子を有する患者についての利益及びリスクを考慮すること。重篤な心血管イベントの症状及びそのイベントが生じる場合、取るべき段階について、患者に情報を提供するべきである。心筋梗塞又は脳卒中を経験している患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止する。

【０５０３】

血栓症

深部静脈血栓症（ＤＶＴ）、肺塞栓症（ＰＥ）及び動脈血栓症を含めた、血栓症は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を含めた、ＪＡＫ阻害剤で炎症性状態について治療された患者において生じている。これらの有害事象の多くは、重篤であり、死亡した例もあった。

【０５０４】

少なくとも１つの心血管危険因子を有する５０歳以上のＲＡ患者における別のＪＡＫ阻害剤の大規模な無作為化市販後安全性試験では、全血栓症、ＤＶＴ及びＰＥの発生率が、ＴＮＦ遮断薬で治療された患者と比較して高いことが観察された。血栓症の症状が現れた場合、患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、迅速に評価が行われ、適切に治療されるべきである。血栓症のリスクが高まるおそれがある患者にはＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を避けること。

【０５０５】

過敏症反応

臨床試験において、重篤な過敏症反応、例えば、アナフィラキシー及び血管浮腫などが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を投与されている患者において報告された。臨床的に重要な過敏症反応が生じる場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、適切な療法を開始すること。

【０５０６】

消化管穿孔

消化管穿孔は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において報告されている。

これらの試験では、関節リウマチを伴う患者の多くが、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）による基礎療法を受けていた。

【０５０７】

消化管穿孔のリスクがあり得るＲＩＮＶＯＱ（登録商標）によって治療された患者（例えば、憩室炎の病歴がある患者又はＮＳＡＩＤｓを服用している患者）を監視すること。消化管穿孔を早期に同定するために、腹痛の新たな発症を呈する患者を迅速に評価すること。

【０５０８】

臨床検査値異常

好中球減少症

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療は、好中球減少（ＡＮＣが１０００細胞／mm^3未満）の発生率の増加と関連した。好中球数を、ベースライン時及びそれ以降、ルーチンの患者管理に従って評価すること。好中球数が少ない患者（すなわち、ＡＮＣが１０００細胞／mm^3未満）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避け、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。

【０５０９】

リンパ球減少症

ＡＬＣが５００細胞／mm^3未満であることが、臨床試験において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において報告された。リンパ球数を、ベースライン時及びそれ以降、ルーチンの患者管理に従って評価すること。リンパ球数が少ない患者（すなわち、５００細胞／mm^3未満）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避け、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。

【０５１０】

貧血

臨床試験において、ヘモグロビンレベルが８ｇ／ｄＬ未満まで低下したことが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された患者において報告された。ヘモグロビンを、ベースライン時及びそれ以降、ルーチンの患者管理に従って評価すること。ヘモグロビンレベルが少ない患者（すなわち、８ｇ／ｄＬ未満）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始を避け、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を中断すること。

【０５１１】

脂質

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療は、総コレステロール、低比重リポ蛋白（ＬＤＬ）コレステロール及び高比重リポ蛋白（ＨＤＬ）コレステロールを含めた、脂質パラメーターの増加と関連した。ＬＤＬコレステロールの上昇は、スタチン療法に応答して、治療前のレベルまで低下した。心血管系の罹患率及び死亡率に対するこれらの脂質パラメーターの上昇の影響については、決定されていない。治療開始のおよそ１２週間後及びその後、高脂血症の臨床ガイドラインに従って、脂質パラメーターを評価すること。高脂血症の管理に関する臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。

【０５１２】

肝酵素の上昇

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療は、プラセボの治療と比較して、肝酵素上昇の発生率の増加と関連した。肝酵素を、ベースライン時及びそれ以降、ルーチンの患者管理に従って評価すること。薬剤性肝障害の潜在的な場合を同定するために、肝酵素上昇の原因を迅速に調査することが推奨される。ルーチンの患者管理中、ＡＬＴ又はＡＳＴの増加が観察され、薬剤性肝障害が疑われる場合、この診断が除外されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、中断するべきである。

【０５１３】

胚－胎児毒性

動物実験の知見に基づき、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、妊婦に投与するとき、胎児に害を引き起こし得る。器官形成期中のラット及びウサギにウパダシチニブを投与すると、

胎児の形成異常が増加した。治療を開始する前に、生殖能力のある患者の妊娠状態を確認する。生殖能力のある女性に、胎児への潜在的なリスクについて、及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び療法を終了してから４週間後、有効な避妊を用いることを助言すること。

【０５１４】

ワクチン接種

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）療法中又は療法直前の生ワクチンの使用は避けること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、現行の予防接種ガイドラインに従って、患者が、水痘帯状ヘルペス又は予防的帯状ヘルペスワクチン接種を含めた、すべての免疫化により、最新なものになることが推奨される。

【０５１５】

有害反応

次の臨床的に重要な有害反応は、表示において他で記載されている：

- 重篤な感染症
- 死亡率
- 悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患
- 主要有害心血管イベント
- 血栓症
- 過敏症反応
- 消化管穿孔
- 臨床検査値異常

【０５１６】

臨床試験の経験

臨床試験は、多種多様な条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験において観察された有害反応率は、別の薬物の臨床試験において観察された有害反応率と直接比較することはできず、実際に観察された率を反映していないことがある。

【０５１７】

関節リウマチを伴う患者における有害反応

第３相臨床試験では、関節リウマチを伴う患者合計３８３３名をウパダシチニブで治療し、そのうち２８０６名が少なくとも１年間曝露された。試験デザインに応じて、患者は、プラセボからＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇに移行する又は切り替えられることがあり、また、早ければ１２週目から活性の対照薬又はプラセボからＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に救いを求めることがある。患者合計２６３０名は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち１８６０名は、少なくとも１年間曝露された。ＲＡ－Ｉ、ＲＡ－ＩＩ、ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖ試験において、患者１２１３名が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち患者９８６名は、少なくとも１年間曝露され、患者１２０３名は、ウパダシチニブ３０ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち９４６名は、少なくとも１年間曝露された。

【０５１８】

【表１８】

表18:プラセボ対照試験において、RINVOQ(登録商標)15mgにより治療された関節リウマチ患者の≧1%で報告された有害反応

有害反応	プラセボ	RINVOQ(登録商標) 15 mg
	n=1042 (%)	n=1035 (%)
上気道感染症(URTI)*	9.5	13.5
悪心	2.2	3.5
咳嗽	1.0	2.2
発熱	0	1.2
*URTIには、急性副鼻腔炎、喉頭炎、上咽頭炎、中咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、ウイルス性上気道感染症が含まれる。		

【０５１９】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群の患者の１％未満、プラセボ群では１２週目まで高率に報告された他の有害反応には、肺炎、帯状ヘルペス、単純ヘルペス（口腔ヘルペスを含む）及び口腔カンジダ症が含まれた。特定の有害反応セクションでは、４つの統合データセットが示される：

プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ試験を統合して、プラセボ（ｎ＝１０４２）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（ｎ＝１０３５）の１２／１４週目までの安全性を表した。ＲＡ－ＩＩＩ試験とＲＡ－Ｖ試験を統合して、プラセボ（ｎ＝３９０）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（ｎ＝３８５）及びウパダシチニブ３０ｍｇ（ｎ＝３８４）について１２週までの安全性を表した。ＲＡ－ＩＶ試験には、３０ｍｇ用量が含まれず、したがって、ウパダシチニブ３０ｍｇに関する安全性データは、ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖ試験をプールすることによるプラセボ及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇの率との比較のみ可能である。ＭＴＸ対照試験：ＲＡ－Ｉ試験及びＲＡ－ＩＩ試験を統合して、ＭＴＸ（ｎ＝５３０）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（ｎ＝５３４）、ウパダシチニブ３０ｍｇ（ｎ＝５２９）の１２／１４週までの安全性を表した。１２ヵ月の曝露データセット：ＲＡ－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ及びＶ試験を統合して、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（ｎ＝１２１３）及びウパダシチニブ３０ｍｇ（ｎ＝１２０３）の長期安全性を表した。曝露調整発生率を、本セクション中で報告されたすべての有害事象について試験毎に調整した。

【０５２０】

特定の有害反応

感染症

プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、感染症が、プラセボで治療された患者２１８名（１００人年あたり９５．７）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２８４名（１００人年あたり１２７．８）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、感染症が、プラセボを投与された患者９９名（１００人年あたり１３６．５）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１１８名（１００人年あたり１６４．５）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１２６名（１００人年あたり１８０．３）において報告された。

【０５２１】

ＭＴＸ対照試験：感染症が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者１２７名（１００人年あたり１１９．５）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者１０４名（１００人年あたり９１．８）及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者１２８名（１００人年あたり１１５．１）において報告された。

【０５２２】
１２ヵ月の曝露データセット：感染症が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者６１５名（１００人年あたり８３．８）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者６７４名（１００人年あたり９９．７）において報告された。
【０５２３】
重篤な感染症
プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、重篤な感染症が、プラセボを投与された患者６名（１００人年あたり２．３）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１２名（１００人年あたり４．６）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、重篤な感染症が、プラセボを投与された患者１名（１００人年あたり１．２）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２名（１００人年あたり２．３）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者７名（１００人年あたり８．２）において報告された。
【０５２４】
ＭＴＸ対照試験：重篤な感染症が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者２名（１００人年あたり１．６）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者３名（１００人年あたり２．４）及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者８名（１００人年あたり６．４）において報告された。
【０５２５】
１２ヵ月の曝露データセット：重篤な感染症が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者３８名（１００人年あたり３．５）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者５９名（１００人年あたり５．６）において報告された。
【０５２６】
最も頻繁に報告された重篤な感染症は、肺炎及び蜂巣炎であった。
【０５２７】
結核
プラセボ対照試験及びＭＴＸ対照試験：プラセボ対照期間では、プラセボ群、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群及びウパダシチニブ３０ｍｇ群において、活動性結核症例は報告されなかった。ＭＴＸ対照期間では、ＭＴＸ単剤療法群、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法群及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法群において、活動性結核症例は報告されなかった。
【０５２８】
１２ヵ月の曝露データセット：活動性結核が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１名において報告された。肺外結核の症例が報告された。
【０５２９】
日和見感染症（結核を除く）
プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、日和見感染が、プラセボを投与された患者３名（１００人年あたり１．２）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者５名（１００人年あたり１．９）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、日和見感染が、プラセボを投与された患者１名（１００人年あたり１．２）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者２名（１００人年あたり２．３）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者６名（１００人年あたり７．１）において報告された。
【０５３０】
ＭＴＸ対照試験：日和見感染が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者１名（１００人年あたり０．８）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者０名及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者４名（１００人年あたり３．２）において報告された。
【０５３１】

１２ヵ月の曝露データセット：日和見感染が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者７名（１００人年あたり０．６）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１５名（１００人年あたり１．４）において報告された。

【０５３２】

悪性腫瘍

プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖでは、ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、プラセボを投与された患者１名（１００人年あたり０．４）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名（１００人年あたり０．４）において報告された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、プラセボを投与された患者０名、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名（１００人年あたり１．１）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者３名（１００人年あたり３．５）において報告された。

【０５３３】

ＭＴＸ対照試験：ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、ＭＴＸ単剤療法で治療された患者１名（１００人年あたり０．８）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者３名（１００人年あたり２．４）及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者０名において報告された。

【０５３４】

１２ヵ月の曝露データセット：ＮＭＳＣを除く悪性腫瘍が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１３名（１００人年あたり１．２）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１４名（１００人年あたり１．３）において報告された。

【０５３５】

消化管穿孔

プラセボ対照試験：（メディカルレビューに基づく）消化管穿孔は、プラセボを投与された患者、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者において報告されなかった。

【０５３６】

ＭＴＸ対照試験：消化管穿孔の症例は、ＭＴＸ及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ投与群において、１２／１４週目まで報告されなかった。消化管穿孔の２例が、ウパダシチニブ３０ｍｇ群において観察された。

【０５３７】

１２ヵ月の曝露データセット：消化管穿孔が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者４名において報告された。

【０５３８】

血栓症

プラセボ対照試験：ＲＡ－ＩＶでは、静脈血栓症（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）が、プラセボを投与された患者１名及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名において観察された。ＲＡ－Ｖでは、静脈血栓症が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１名において観察された。静脈血栓症の症例は、ＲＡ－ＩＩＩにおいて観察されなかった。動脈血栓症の症例は、１２／１４週まで観察されなかった。

【０５３９】

ＭＴＸ対照試験：ＲＡ－ＩＩでは、静脈血栓症が、１４週目までＭＴＸ単剤療法で治療された患者０名、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者１名及びウパダシチニブ３０ｍｇ単剤療法で治療された患者０名において観察された。ＲＡ－ＩＩでは、動脈血栓症の症例は、１２／１４週目まで観察されなかった。ＲＡ－Ｉでは、静脈血栓症が、２４週目までＭＴＸで治療された患者１名、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者０名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１名において観察された。ＲＡ－Ｉでは、動脈血栓症が、２４週目までウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者１名において観察された。

【０５４０】
１２ヵ月の曝露データセット：静脈血栓症イベントが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者５名（１００人年あたり０．５）及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者４名（１００人年あたり０．４）において報告された。動脈血栓症イベントが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者０名及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者２名（１００人年あたり０．２）において報告された。
【０５４１】
臨床検査値異常
肝トランスアミナーゼ上昇
バックグラウンドＤＭＡＲＤｓによりプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間、少なくとも１回の測定においてアラニントランスアミナーゼ（ＡＬＴ）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）の≧３×正常上限（ＵＬＮ）の上昇が、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の２．１％及び１．５％、並びにプラセボを投与された患者の１．５％及び０．７％で観察された。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、少なくとも１回の測定においてＡＬＴ及びＡＳＴが≧３×ＵＬＮ上昇したのは、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の０．８％及び１．０％、ウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の１．０％及び０％、プラセボを投与された患者の１．３％及び１．０％において観察された。
【０５４２】
ＭＴＸ－対照試験では、最長１２／１４週間、少なくとも１回の測定において、ＡＬＴ及びＡＳＴが≧３×ＵＬＮ上昇したのは、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の０．８％及び０．４％、ウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の１．７％及び１．３％、ＭＴＸで治療された患者の１．９％及び０．９％において観察された。
【０５４３】
脂質の上昇
ウパダシチニブ治療は、総コレステロール、トリグリセリド及びＬＤＬコレステロールの用量に関連した増加と関連した。ウパダシチニブは、ＨＤＬコレステロールの増加もやはり関連した。ＬＤＬコレステロール及びＨＤＬコレステロールの上昇は、８週目までにピークに達し、その後安定していた。対照試験では、最長１２／１４週間まで、それぞれ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者における脂質パラメーターのベースラインからの変化を、以下にまとめて示す：
・　ＬＤＬコレステロール平均値は、１４．８１ｍｇ／ｄＬ及び１７．１７ｍｇ／ｄＬまで増加した。
・　ＨＤＬコレステロール平均値は、８．１６ｍｇ／ｄＬ及び９．０１ｍｇ／ｄＬまで増加した。
・　平均値ＬＤＬ／ＨＤＬ比は、安定していた。
・　トリグリセリド平均値は、１３．５５ｍｇ／ｄＬ及び１４．４４ｍｇ／ｄＬまで増加した。
【０５４４】
プラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、バックグラウンドＤＭＡＲＤｓにより、最長１２／１４週間まで、クレアチンホスホキナーゼ（ＣＰＫ）値の用量に関連した増加が観察された。ＣＰＫの＞５×ＵＬＮの上昇は、１２／１４週にわたって、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群において患者の１．０％及びプラセボ群において患者の０．３％で報告された。＞５×ＵＬＮのほとんどの上昇は、一過性であり、治療中止の必要はなかった。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、ＣＰＫの＞５×ＵＬＮの上昇は、プラセボを投与された患者の０．３％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の１．６％において観察され、ウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者において観察されなかった。

【０５４５】
好中球減少症
バックグラウンドのＤＭＡＲＤｓによるプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間まで、少なくとも１回の測定において、１０００細胞／ｍｍ^{3}を下回る、好中球数の用量に関連した減少は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群の患者の１．１％及びプラセボ群の患者の＜０．１％に生じた。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖにおいて、少なくとも１回の測定において、好中球数が１０００細胞／ｍｍ^{3}を下回る減少は、プラセボを投与された患者の０．３％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の１．３％及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の２．４％で生じた。臨床試験では、ＡＮＣが１０００細胞／ｍｍ^{3}未満になったら治療を中断した。

【０５４６】
リンパ球減少症
バックグラウンドのＤＭＡＲＤｓによるプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間まで、少なくとも１回の測定において、リンパ球数が５００細胞／ｍｍ^{3}を下回る用量に関連する減少は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群の患者の０．９％及びプラセボ群の患者の０．７％に生じた。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖにおいて、少なくとも１回の測定において、リンパ球数が５００細胞／ｍｍ^{3}を下回る減少は、プラセボを投与された患者の０．５％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の０．５％及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者の２．４％に生じた。

【０５４７】
貧血
バックグラウンドのＤＭＡＲＤｓによるプラセボ対照試験（ＲＡ－ＩＩＩ、ＲＡ－ＩＶ及びＲＡ－Ｖ）では、最長１２／１４週間まで、少なくとも１回の測定において、８ｇ／ｄＬを下回る、ヘモグロビンの減少が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群及びプラセボ群の両方の患者の＜０．１％で生じた。ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－Ｖでは、少なくとも１回の測定において、ヘモグロビンが８ｇ／ｄＬを下回る減少は、プラセボを投与された患者の０．３％で観察され、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及びウパダシチニブ３０ｍｇで治療された患者では観察されなかった。

【０５４８】
乾癬性関節炎を伴う患者における有害反応
臨床試験において、乾癬性関節炎を伴う患者合計１８２７名が、ウパダシチニブで治療され、曝露の１６３９．２患者年を示し、そのうち、７２２名が少なくとも１年間ウパダシチニブに曝露された。２つの第３相試験では、患者９０７名は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを少なくとも１回投与され、そのうち３５９名は、少なくとも１年間曝露された。２つのプラセボ対照試験を統合して（ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回の治療患者６４０名、プラセボ投与患者６３５名）、投与開始後２４週間までＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇの安全性をプラセボと比較して評価した。全体として、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された活動性乾癬性関節炎を伴う患者において観察された安全性プロファイルは、関節リウマチを伴う患者において観察された安全性プロファイルと整合した。２４週間のプラセボ対照期間中、帯状ヘルペス及び単純ヘルペスの頻度は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで＞１％（それぞれ１．１％及び１．４％）、プラセボ群でそれぞれ０．８％及び１．３％であった。ざ瘡及び気管支炎のより高い発生率が、プラセボ（それぞれ、０．３％及び２．７％）と比較して、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（それぞれ、１．３％及び３．９％）で治療された患者において観察された。

【０５４９】
アトピー性皮膚炎を伴う患者における有害反応
３つの第３相（ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－３）並びに１つの第２ｂ相（ＡＤ－４）の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験では、中等度から重度のアトピー性皮膚

炎を伴う患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性を評価した。患者の大多数は、白人（６８％）で男性（５７％）であった。平均年齢は、３４歳（１２歳～７５歳までの範囲）であり、患者の１３％は、１２歳から１８歳未満であった。これら４つの試験において、患者２６１２名に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又は３０ｍｇを、副腎皮質ステロイド外用薬（ＴＣＳ）を併用して又は併用せずに１日１回経口的に治療した。第３相臨床試験（ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－３）では、患者合計１２３９名にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与し、そのうち７９１名は、少なくとも１年間曝露され、患者１２４６名に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇを投与し、そのうち８２６名は、少なくとも１年間曝露された。ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－４試験では、１６週目までＲＩＮＶＯＱ（登録商標）単剤療法の安全性をプラセボと比較した。ＡＤ－３試験では、１６週目まで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）＋ＴＣＳの安全性をプラセボ＋ＴＣＳと比較した。

【０５５０】

０～１６週（ＡＤ－１試験～ＡＤ－４試験）

１６週目までのＴＣＳと組み合わせた及び併用しないＲＩＮＶＯＱ（登録商標）試験（ＡＤ－１、２、３及び４試験）において、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群、３０ｍｇ群及びプラセボ群における有害反応により投与を中止した患者の割合は、それぞれ２．３％、２．９％及び３．８％であった。表１９は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ群又は３０ｍｇ群において、治療の第１の１６週間の間に少なくとも１％の率で生じた有害反応をまとめて示す。

【０５５１】

【表１９】

表19:RINVOQ(登録商標)15mgまたは30mgにより治療したアトピー性皮膚炎を伴う患者の≧1%において報告された有害反応

有害反応	プラセボ	RINVOQ(登録商標) 15 mg	RINVOQ(登録商標) 30 mg
	n=902 (%)	n=899 (%)	n=906 (%)
上気道感染症(URTI)*	17	23	25
ざ瘡**	2	10	16
単純ヘルペス***	2	4	8
頭痛	4	6	6
血中クレアチンの増加 ホスホキナーゼ	2	5	6
咳嗽	1	3	3
過敏性****	2	2	3
毛嚢炎	1	2	3
悪心	1	3	3
腹痛*****	1	3	2
発熱	1	2	2
体重増加	1	2	2
帯状ヘルペス******	1	2	2
インフルエンザ	<1	2	2
疲労	1	1	2
好中球減少症	<1	1	2
筋肉痛	1	1	2
インフルエンザ様疾患	1	1	2

*には、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、中咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、連鎖球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染症、ウイルス性気道感染症、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、上気道感染症、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染症が含まれる。
**には、ざ瘡およびざ瘡様皮膚炎が含まれる。
***には、次のものが含まれる。性器ヘルペス、単純性器ヘルペス、ヘルペス皮膚炎、眼ヘルペス、単純ヘルペス、鼻ヘルペス、眼単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染症、口腔ヘルペス
****には、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管浮腫、汎発性剥脱性皮膚炎、薬物過敏症、眼瞼浮腫、顔面浮腫、過敏症、眼窩周囲腫脹、咽頭腫脹、顔面腫脹、中毒性皮疹、I型過敏症、じんま疹が含まれる
*****には、腹痛および上腹部痛が含まれる
******には、帯状ヘルペスおよび水痘が含まれる

【０５５２】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及び／又は３０ｍｇ群の患者の１％未満、プラセボ群より１６週目までより高率に報告された他の有害反応は、貧血、口腔カンジダ症、肺炎、網膜剥離の有害事象が含まれた。５２週目までのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性プロファイルは、１６週目に観察された安全性プロファイルとおおむね一致した。全体として、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療されたＡＤを伴う患者において観察された安全性プロファイルは、ＲＡを伴う患者における安全性プロファイルと類似した。ＡＤを伴う患者で報告された他の特定の有害反応には、ヘルペス性湿疹／カポジ水痘様発疹症（Ｋａｐｏｓｉ’ｓ　ｖａｒｉｃｅｌｌｉｆｏｒｍ　ｅｒｕｐｔｉｏｎ）が挙げられる。

【０５５３】

ヘルペス性湿疹／カポジ水痘様発疹症
プラセボ対照期間（１６週間）：ヘルペス性湿疹が、プラセボで処置された患者４名（１００人年当たり１．６）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者６名（１００人年当たり２．２）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇで治療された患者７名（１００人年当たり２．６）において報告された。
【０５５４】
１２ヵ月の曝露（０週目～５２週目）：ヘルペス性湿疹が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者１８名（１００人年あたり１．６）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇで治療された患者１７名（１００人年あたり１．５）において報告された。
【０５５５】
潰瘍性大腸炎を伴う患者における有害反応
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎を伴う患者において、２つの無作為化二重盲検プラセボ対照導入試験（ＵＣ－１、ＵＣ－２）及び無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験（ＵＣ－４；ＮＣＴ０２８１９６３５）で最長８週間研究した。最長５２週間の長期安全性を、無作為化二重盲検プラセボ対照維持試験（ＵＣ－３）及び長期延長試験で、導入療法に対して応答した患者において評価した。
【０５５６】
２つの導入試験（ＵＣ－１、ＵＣ－２）及び用量設定試験（ＵＣ－４）では、患者１０９名が登録され、そのうち７１９名の患者にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇを１日１回投与した。
【０５５７】
維持試験（ＵＣ－３）では、患者７４６名が登録され、そのうち２５０名にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを１日１回投与し、患者２５１名にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇを１日１回投与した。
【０５５８】
導入試験及び維持試験において、任意の治療アームの患者の≧２％で報告された有害反応を、それぞれ、表２０及び２１に示す。
【０５５９】
【表２０】
表20：プラセボ対照導入試験（UC-1、UC-2およびUC-4）においてRINVOQ（登録商標）45mgで治療した潰瘍性大腸炎を伴う患者≧2%で報告された有害反応

有害反応	プラセボ	RINVOQ（登録商標）45mg 1日1回
	N= 378 (%)	N = 719 (%)
上気道感染症*	7	9
ざ瘡*	1	6
血中クレアチンホスホキナーゼの増加	1	5
好中球減少*	<1	5
発疹*	1	4
肝酵素の上昇**	2	3
リンパ球減少症*	1	3
毛嚢炎	1	2
単純ヘルペス*	<1	2
*いくつかの類似した用語で構成される **ALT、AST、GGT、ALP、肝トランスアミナーゼ、肝酵素、ビリルビンの上昇からなる肝酵素の上昇、薬剤性肝障害および胆汁うっ滞。		

【０５６０】
【表２１】
表21：プラセボ対照維持試験(UC-3)においてRINVOQ(登録商標)15mgまたは30mgで治療された潰瘍性大腸炎を伴う患者≧2%で報告された有害反応[1]

有害反応	プラセボ	RINVOQ (登録商標) 15 mg 1日1回	RINVOQ (登録商標) 30 mg 1日1回
	n＝245 (%)	n＝250 (%)	n＝251 (%)
上気道感染症*	18	16	20
血中クレアチンホスホキナーゼの増加	2	6	8
好中球減少*	2	3	6
肝酵素の上昇**	1	6	4
発疹*	4	5	5
帯状ヘルペス	0	4	4
毛嚢炎	2	2	4
高コレステロール血症*	1	2	4
インフルエンザ	1	3	3
単純ヘルペス*	1	2	3
リンパ球減少症*	2	3	2
高脂血症*	0	2	2

[1] 患者は、RINVOQ(登録商標)45mg 1日1回による8週間の導入療法に対する応答者であった
*いくつかの類似した用語で構成される
**ALT、AST、GGT、ALP、肝トランスアミナーゼ、肝酵素、ビリルビンの上昇からなる肝酵素の上昇、薬剤性肝障害および胆汁うっ滞。

【０５６１】
長期延長試験におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性プロファイルは、プラセボ対照の導入期及び維持期に観察された安全性プロファイルと類似した。
【０５６２】
全体として、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）により治療された潰瘍性大腸炎を伴う患者において観察された安全性プロファイルは、ＲＡ及びＲＡを伴う患者における安全性プロファイルと全体的に類似した。
【０５６３】
特定の有害反応
重篤な感染症
導入試験：ＵＣ－１、ＵＣ－２及びＵＣ－４では、重篤な感染症が、８週目までプラセボを投与された患者５名（１００人年あたり８．４）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇで治療された患者９名（１００人年あたり８．４）において報告された。
【０５６４】
プラセボ対照維持試験：ＵＣ－３では、重篤な感染症が、５２週目までプラセボを投与された患者８名（１００人年あたり６．３）、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者８名（１００人年あたり４．５）及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇで治療された患者６名（１００人年あたり３．１）において報告された。
【０５６５】
臨床検査値異常
肝トランスアミナーゼ上昇
ＵＣ－１、ＵＣ－２及びＵＣ－４試験では、少なくとも１回の測定におけるＡＬＴの≧３×ＵＬＮの上昇は、８週間ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇで治療された患者の１．

５％及びプラセボを投与された患者の０％において観察された。≧３×ＵＬＮのＡＳＴ上昇は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇで治療された患者の１．５％、プラセボを投与された患者の０．３％において生じた。ＡＬＴの≧５×ＵＬＮへの上昇は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇで治療された患者の０．４％及びプラセボを投与された患者の０％において生じた。

【０５６６】

ＵＣ－３では、少なくとも１回の測定におけるＡＬＴの≧３×ＵＬＮの上昇は、５２週間、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇで治療された患者の４％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の２％及びプラセボを投与された患者の０．８％において観察された。少なくとも１回の測定におけるＡＳＴの≧３×ＵＬＮの上昇は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇで治療された患者の２％、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の１．６％及びプラセボを投与された患者の０．４％において観察された。ＡＬＴの≧５×ＵＬＮへの上昇は、３０ｍｇで治療された患者の０．８％、１５ｍｇで治療された患者の０．４％及びプラセボを投与された患者の０．４％において観察された。

【０５６７】

全体として、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で治療された潰瘍性大腸炎を伴う患者において観察された臨床検査値の異常は、ＲＡを伴う患者で記載されたものと類似した。

【０５６８】

薬物相互作用

強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤

ウパダシチニブの曝露は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、ケトコナゾール）と共に同時投与されるときに増加し、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の有害反応のリスクを高め得る。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回を強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤と共に同時投与されるとき、有害反応について患者を厳重に監視すること。

【０５６９】

アトピー性皮膚炎を伴う患者の場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇ１日１回の強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤との同時投与は推奨されない。

【０５７０】

強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を服用している潰瘍性大腸炎を伴う患者の場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）導入投与量を１日１回３０ｍｇに減らす。推奨維持量は、１日１回１５ｍｇである。

【０５７１】

強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤：

ウパダシチニブの曝露は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤（例えば、リファンピン）と同時投与するときに減少し、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の治療効果を低下させ得る。強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤とのＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の同時投与は推奨されない。

【０５７２】

特定母集団における使用

妊娠

リスクのまとめ

妊娠中の女性におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用に関するファーマコビジランスの安全性データベース及び市販後の症例報告から入手可能なデータは、深刻な先天異常又は流産の薬剤関連リスクを評価するのに十分でない。動物実験に基づき、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、発育中の胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。生殖能力のある患者及び妊娠中の患者には、胎児への潜在的リスクについて助言すること。動物胚－胎児発育試験では、それぞれ、１５ｍｇ用量のおよそ２倍及び１７倍に等しい曝露又はそれ以上の曝露並びにヒト最大推奨用量（ＭＲＨＤ）３０ｍｇの０．９倍及び８．５倍に等しい曝露又はそ

れ以上の曝露での妊娠ラット及びウサギへのウパダシチニブ経口投与によって、骨格奇形の用量に関連した増加（ラットのみ）、心血管奇形の発生率の増加（ウサギのみ）、着床後欠損の増加（ウサギのみ）、並びにラット及びウサギの両方における胎児の体重減少をもたらした。発育毒性は、器官形成期中に、それぞれ１５ｍｇ用量のおよそ０．３倍及び２．５倍、ＭＲＨＤ３０ｍｇの０．２倍及び１．３倍で経口ウパダシチニブで治療した妊娠ラット及びウサギにおいて観察されなかった。妊娠中の雌ラットにおける出生前後の発育試験では、ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．６倍曝露で経口ウパダシチニブ投与を行った結果、母体及び発育毒性はなかった（データを参照のこと）。

【０５７３】

指定された母集団における深刻な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、欠損、又は他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の母集団では、深刻な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ２～４％及び１５～２０％である。

【０５７４】

臨床的考察

疾患に関連した母体及び／又は胚／胎児のリスク

公表されているデータから、関節リウマチを伴う女性において、疾患活動性の増加によって、妊娠の有害な転帰に発展するリスクと関連することが示唆される。妊娠の有害な転帰には、早期分娩（妊娠３７週以前）、低出生体重児（２５００ｇ未満）、出生時の妊娠期間の短さが挙げられる。

【０５７５】

データ

動物データ

経口胚－胎児発生試験では、妊娠ラットは、妊娠６日目から１７日目までの器官形成期中、ウパダシチニブを５、２５及び７５ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。ウパダシチニブは、（母親の経口投与量が５ｍｇ／ｋｇ／日以上でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．０倍以上の曝露で催奇形性（上腕骨の変形及び肩甲骨の屈曲からなる骨格奇形）であった。追加的な骨格奇形（前肢／後肢の屈曲及び肋骨／脊椎の欠損）及び胎児の体重減少は、ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ４８倍（母親の経口投与量７５ｍｇ／ｋｇ／日のＡＵＣベース）の曝露で、母体毒性の非存在下で観察された。

【０５７６】

第２の経口胚－胎児発生試験では、妊娠ラットは、妊娠６日目から１７日目までの器官形成期中、ウパダシチニブを１．５及び４ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。ウパダシチニブは、（母親の経口投与量が４ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ０．９倍の曝露で催奇形性（上腕骨及び肩甲骨の屈曲が含まれる骨格奇形）であった。発育毒性は、ラットにおいて、（母体経口投与量１．５ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ０．２倍の曝露で観察されなかった。

【０５７７】

経口胚－胎児発生試験では、妊娠ウサギは、妊娠７日目から１９日目までの器官形成期中、ウパダシチニブを２．５、１０及び２５ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。胚致死性、胎児体重減少及び心血管奇形は、（母親の経口投与量２５ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ８．５倍の曝露で母体毒性の存在下で観察された。胚致死性は、着床後の損失の増加からなり、これは全再吸収及び早期再吸収の発生率の増加による。発育毒性は、ウサギにおいて、（母体経口投与量１０ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．３倍の曝露で観察されなかった。

【０５７８】

出生前後の経口発生試験において、妊娠雌ラットは、妊娠６日目から授乳２０日目まで、ウパダシチニブを２．５、５及び１０ｍｇ／ｋｇ／日の用量で投与された。母体毒性又は発育毒性は、（母親の経口投与量が１０ｍｇ／ｋｇ／日でのＡＵＣベースで）ＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．６倍の曝露で、それぞれ、母親又は子供において観察されなかった

。
【０５７９】
授乳
リスクのまとめ
　ヒト母乳中のウパダシチニブの存在、母乳で育てた乳児に対する影響、又は母乳の産生に対する影響に関するデータはない。動物における利用可能な薬力学／毒性学的データでは、ウパダシチニブの乳汁中への排せつが示されている。ある薬物が動物の乳汁に存在するとき、その薬物はヒトの乳汁に存在する可能性がある。母乳で育てた乳児に重篤な有害反応への可能性があるため、母乳育児がＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び最終投与後６日間（およそ１０半減期）は推奨されないことを患者に忠告すること。
【０５８０】
データ
　分娩後７～８日目に授乳中の雌のスプラーグドーリー系ラットに、放射性標識ウパダシチニブ１０ｍｇ／ｋｇを単回経口投与した。薬物曝露は、ＡＵＣ$_{0-t}$値に基づいて母体血漿中より乳汁中でおよそ３０倍以上であった。乳汁中の薬物関連物質のおよそ９７％は、親薬物であった。
【０５８１】
生殖能力のある女性及び男性
妊娠検査
　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を開始する前に、生殖能力のある女性の妊娠状態を検証する。
【０５８２】
避妊
女性
　動物試験に基づいて、ウパダシチニブは、妊婦に投与するとき、胚－胎児に害をもたらし得る。生殖能力のある女性患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び最終投与後の４週間は、有効な避妊を用いるよう助言すること。
【０５８３】
小児への使用
若年性特発性関節炎及び乾癬性関節炎
　若年性特発性関節炎及び乾癬性関節炎を伴う小児患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性及び有効性は確立していない。
【０５８４】
アトピー性皮膚炎
　アトピー性皮膚炎を伴う体重少なくとも４０ｋｇの１２歳以上の小児患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性及び有効性は確立されている。中等度から重度のアトピー性皮膚炎を伴う１２歳～１７歳の小児患者合計３４４名を、３つの試験（ＡＤ－１、ＡＤ－２及びＡＤ－３）に無作為に割り付けて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ（Ｎ＝１１４）又は３０ｍｇ（Ｎ＝１１４）又は釣り合う用量のプラセボ（Ｎ＝１１６）のどちらかを、単剤療法又は副腎皮質ステロイド外用薬との組合せで投与した。有効性は、小児患者と成人との間で一致した。小児患者における有害反応プロファイルは、成人と類似であった。アトピー性皮膚炎を伴う１２歳未満の小児患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性及び有効性は確立していない。
【０５８５】
潰瘍性大腸炎
　潰瘍性大腸炎を伴う小児患者におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全性及び有効性は確立されていない。
【０５８６】
老人への使用
関節リウマチ及び乾癬性関節炎

５つの臨床試験において治療された患者４３８１名のうち、関節リウマチ患者合計９０６名は６５歳以上であり、そのうち７５歳以上の患者は１４６名であった。２つの乾癬性関節炎の第３相臨床試験において治療された患者１８２７名のうち、患者合計２７４名が６５歳以上であり、そのうち７５歳以上の患者は３４名であった。有効性の差は、これらの患者及び若年患者との間で観察されたが、６５歳以上の患者において、重篤な感染症を含めた、全般的な有害事象の発生率が高かった。

【０５８７】

アトピー性皮膚炎

３つの第３相臨床試験において治療された患者２５８３名のうち、アトピー性皮膚炎を伴う患者合計１２０名は、６５歳以上であり、そのうち患者６名は７５歳であった。有効性の差は、これらの患者及び若年患者との間で観察されたが、長期投与試験において、３０ｍｇ投薬群の６５歳以上の患者において、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発生率が高かった。

【０５８８】

潰瘍性大腸炎

対照臨床試験において治療された患者１０９７名のうち、潰瘍性大腸炎を伴う患者合計９５名は、６５歳以上であった。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の臨床試験では、６５歳以上で潰瘍性大腸炎を伴う患者が若年成人患者と異なる応答をするか否かを決定するのに十分な人数は含まれなかった。

【０５８９】

腎機能障害

関節リウマチ及び乾癬性関節炎を伴う患者の場合、用量の調節は、軽度（ｅＧＦＲ６０～＜９０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）、中等度（ｅＧＦＲ３０～＜６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）、又は重度（ｅＧＦＲ１５～＜３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）の腎機能障害を伴う患者において必要とされない。

【０５９０】

アトピー性皮膚炎に伴う患者の場合、最大推奨投与量は、重度の腎機能障害を伴う患者について、１日１回１５ｍｇである。投与量調節は、軽度又は中等度の腎機能障害を伴う患者において必要とされない。

【０５９１】

潰瘍性大腸炎を伴う患者の場合、重度の腎機能障害のための推奨投与量は、導入では１日１回３０ｍｇ（最大１６週間）、維持では１日１回１５ｍｇである。投与量調節は、軽度又は中等度の腎機能障害を伴う患者において必要とされない。

【０５９２】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、末期腎疾患（ｅＧＦＲ＜１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）を伴う患者において研究されていない。末期腎疾患がありアトピー性皮膚炎又は潰瘍性大腸炎を伴う患者における使用は推奨されない。

【０５９３】

肝機能障害

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の使用は、重度肝機能障害（チャイルド・ピュー分類Ｃ）がある患者において研究されておらず、したがって、関節リウマチ、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎又は潰瘍性大腸炎を伴う患者における使用は推奨されない。

【０５９４】

関節リウマチ、乾癬性関節炎及びアトピー性皮膚炎を伴う患者の場合、投与量の調節は、軽度（チャイルド・ピュー分類Ａ）又は中等度（チャイルド・ピュー分類Ｂ）の肝機能障害を伴う患者において必要とされない。

【０５９５】

潰瘍性大腸炎を伴う患者の場合、軽度から中等度の肝機能障害のための推奨投与量は、導入には１日１回３０ｍｇ、維持には１日１回１５ｍｇである。

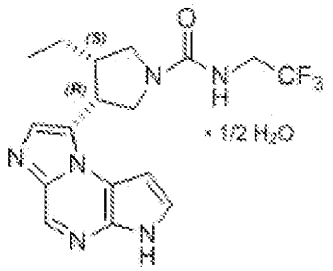
【０５９６】

説明

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、ＪＡＫ阻害剤であるウパダシチニブを配合している。ウパダシチニブは、次の化学名を有する：（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－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－カルボキサミド水和物（２：１）。ウパダシチニブの強度は、無水ウパダシチニブに基づく。ウパダシチニブの水への溶解度は、３７℃においてｐＨ２～９の範囲で３８～０．２ｍｇ／ｍＬ未満である。ウパダシチニブは、分子量が３８９．３８ｇ／ｍｏｌ、分子式が$C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot 1/2H_2O$である。ウパダシチニブの化学構造は、

【０５９７】

【化２】



である。

【０５９８】

経口用ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ延長放出錠は、紫色の両凸の長楕円形であり、寸法は１４×８ｍｍ、片面に「ａ１５」のデボス加工が施されている。各錠剤は、次の不活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、四酸化三鉄、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタンを含有する。

【０５９９】

経口投与用ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇ延長放出錠は、赤色で両凸の長楕円形であり、寸法は１４×８ｍｍ、片面に「ａ３０」のデボス加工が施されている。各錠剤は、次の不活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタンを含有する。

【０６００】

経口投与用ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇ延長放出錠は、黄色からむらがある黄色で両凸の長楕円形であり、寸法は１４×８ｍｍ、片面に「ａ４５」のデボス加工が施されている。各錠剤は、次の不活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、ヒプロメロース、黄酸化鉄、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタンを含有する。

【０６０１】

臨床薬理学

作用機序

ウパダシチニブは、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤である。ＪＡＫは、細胞内酵素であり、細胞膜上のサイトカイン又は成長因子－受容体相互作用から生じるシグナルを伝達して、造血及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を与える。シグナル伝達経路内で、ＪＡＫは、シグナル伝達物質及び転写活性化因子（ＳＴＡＴ）をリン酸化し活性化し、遺伝子発現を含めた、細胞内活性を調節する。ウパダシチニブは、ＪＡＫの時点でシグナル伝達経路を調節し、ＳＴＡＴのリン酸化及び活性化を防止する。

【０６０２】

ＪＡＫ酵素は、そのペアリング（例えば、ＪＡＫ１／ＪＡＫ２、ＪＡＫ１／ＪＡＫ３、ＪＡＫ１／ＴＹＫ２、ＪＡＫ２／ＪＡＫ２、ＪＡＫ２／ＴＹＫ２）を通してサイトカイン

シグナル伝達を行う。無細胞単離酵素アッセイでは、ウパダシチニブは、ＪＡＫ３及びＴＹＫ２に対して、ＪＡＫ１及びＪＡＫ２でより高い阻害力があった。ヒト白血球細胞アッセイでは、ウパダシチニブは、ＪＡＫ２／ＪＡＫ２によって媒介されるＳＴＡＴリン酸化よりも強力に、ＪＡＫ１及びＪＡＫ１／ＪＡＫ３により媒介されるサイトカイン誘導ＳＴＡＴリン酸化を阻害した。しかしながら、治療効果に対する特定のＪＡＫ酵素の阻害の関連性は、現在未知である。

【０６０３】

薬力学

ＩＬ－６誘導ＳＴＡＴ３及びＩＬ－７誘導ＳＴＡＴ５のリン酸化の阻害

健常なボランティアにおいて、ウパダシチニブ（即時放出配合物）を投与すると、全血で、ＩＬ－６（ＪＡＫ１／ＪＡＫ２）誘導ＳＴＡＴ３及びＩＬ－７（ＪＡＫ１／ＪＡＫ３）誘導ＳＴＡＴ５のリン酸化を用量依存的及び濃度依存的に阻害した。最大抑制は、投薬の１時間後に観察され、投薬間隔終了時にはベースライン近くまで戻った。

【０６０４】

リンパ球

関節リウマチを伴う患者において、ウパダシチニブによる治療は、ベースラインから３６週目までの平均ＡＬＣのわずかで一過性の上昇と関連し、治療を継続して、ベースラインレベル時又はベースラインレベル近くまで徐々に戻った。

【０６０５】

免疫グロブリン

関節リウマチを伴う患者では、ＩｇＧ及びＩｇＭの平均レベルのベースラインからのわずかな低下が、対照期間中のウパダシチニブ治療により観察されたが、ベースライン時及びすべての来院時の平均値は、正常基準範囲内であった。

【０６０６】

心臓電気生理学

最大治療用量４５ｍｇの１日１回の平均曝露の２．５倍で、ＱＴｃ間隔に対して臨床的に関連する影響はなかった。

【０６０７】

薬物動態

ウパダシチニブの血漿中曝露は、治療用量範囲にわたって用量に比例する。健常な対象においてＲＩＮＶＯＱ１５ｍｇ、３０ｍｇ及び４５ｍｇを絶食条件下で単回用量投与した結果、平均C_{max}は、それぞれ３１．６ｎｇ／ｍＬ、７１．８ｎｇ／ｍＬ及び９０．７ｎｇ／ｍＬであり、平均AUC_{inf}は、それぞれ２６５ｎｇ・ｈ／ｍＬ、５４３ｎｇ・ｈ／ｍＬ及び７５２ｎｇ・ｈ／ｍＬであった。定常状態の血漿中濃度は、４日以内に達成され、１日１回投与後、蓄積は最小限である。ウパダシチニブの薬物動態は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎を伴う患者間で同等である。

【０６０８】

吸収

ウパダシチニブ延長放出配合物の経口投与後、ウパダシチニブは、T_{max}中央値が２～４時間で吸収される。

【０６０９】

高脂肪食／高カロリー食のウパダシチニブとの同時投与は、ウパダシチニブの曝露に臨床的に関連する影響はなかった（AUC_{inf}は２９％、C_{max}は３９％～６０％増加）。臨床試験では、ウパダシチニブは、食事に関係なく投与された。

【０６１０】

分布

ウパダシチニブは、５２％が血漿タンパク質に結合される。ウパダシチニブは、血漿と血中細胞成分との間で同様に分配され、血液対血漿比は１．０である。

【０６１１】

排出

代謝

ウパダシチニブの代謝は、主にＣＹＰ３Ａ４によって媒介され、ＣＹＰ２Ｄ６の寄与は軽微である可能性がある。ウパダシチニブの薬理活性は、親分子に起因する。ヒト放射性標識試験では、未変化のウパダシチニブが、血漿中の総放射能の７９％を占め、検出された主要代謝物（モノ酸化反応、続いてグルクロン酸抱合された生成物）は血漿中の総放射能の１３％を占めた。活性代謝物は、ウパダシチニブについて同定されていない。

【０６１２】

排せつ

［１４Ｃ］－ウパダシチニブ即時放出液の単回用量投与後、ウパダシチニブは、未変化の親薬物として尿中（２４％）及び糞便中（３８％）に主として排出された。ウパダシチニブ用量のおよそ３４％は、代謝物として排せつされた。ウパダシチニブの平均終末消失半減期は、８～１４時間の範囲であった。

【０６１３】

特定の母集団

体重、性別及び人種

体重、性別、人種、民族及び民族は、ウパダシチニブの曝露に対して臨床的に意味のある影響はなかった。

【０６１４】

小児患者

ウパダシチニブの全身曝露の有意な差は、成人と比較して、体重が少なくとも４０ｋｇの１２歳以上のアトピー性皮膚炎を伴う小児患者において観察されなかった。

【０６１５】

高齢患者

ウパダシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある差は、若年成人患者と比較して、高齢患者（≧６５歳）において観察されなかった。

【０６１６】

腎機能障害を伴う患者

ウパダシチニブ１５ｍｇを単回用量投与後のウパダシチニブの平均ＡＵＣ$_{inf}$は、腎機能が正常な対象（ｅＧＦＲ≧９０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）と比較して、軽度（ｅＧＦＲ６０～＜９０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）、中等度（ｅＧＦＲ３０～＜６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）及び重度（ｅＧＦＲ１５～＜３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）の腎機能障害がある患者において、それぞれ、１８％、３３％及び４４％高かった。ウパダシチニブの平均Ｃ$_{max}$は、腎機能が正常な患者及び障害がある対象の間で類似した。ウパダシチニブ１５ｍｇ、３０ｍｇ又は４５ｍｇを１日１回投与されている患者において、軽度及び中等度の腎機能障害は、ウパダシチニブの曝露に対して臨床的に関連する影響はないことが予想される。

【０６１７】

肝機能障害を伴う患者

ウパダシチニブ１５ｍｇを単回用量投与した後のウパダシチニブの平均ＡＵＣ$_{inf}$は、肝機能が正常な対象と比較して、軽度（チャイルド－ピュー分類Ａ）及び中等度（チャイルド－ピュー分類Ｂ）の肝機能障害を伴う患者において、それぞれ２８％及び２４％高かった。ウパダシチニブの平均Ｃ$_{max}$は、軽度の肝機能障害を伴う患者において変化がなく、肝機能が正常な患者と比較して、中等度の肝機能障害を伴う対象では、４３％高かった。ウパダシチニブは、重度の肝機能障害（チャイルド－ピュー分類Ｃ）を伴う患者では試験されなかった。

【０６１８】

薬物相互作用試験

他の薬物がウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性

ウパダシチニブは、ＣＹＰ３Ａ４によりインビトロで代謝され、ＣＹＰ２Ｄ６による寄与は軽微である。ウパダシチニブの血漿中曝露に対する併用薬の影響を表２２に示す。

【０６１９】
【表２２】
表22:併用薬の存在下におけるウパダシチニブの薬物動態の変化

併用薬	併用薬のレジメン	比 (90%CI)[a]	
		C_{max}	AUC
メトトレキサート	10～25mg/週	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93- 1.06)
強力なCYP3A4阻害剤: ケトコナゾール	400mgを1日1回×6日間	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
強力なCYP3A4誘導剤: リファンピン	600 mgを1日1回×9日間	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
OATP1B阻害剤: リファンピン	600mg単回投与	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)
CI:信頼区間 [a] C_{max}およびAUCの比は、ウパダシチニブとの医薬品の同時投与vs.ウパダシチニブ単独投与を比較する。			

【０６２０】
ｐＨ調整医薬品（例えば、制酸薬又はプロトンポンプ阻害剤）は、インビトロ評価及び母集団薬物動態学的解析に基づいて、ウパダシチニブの血漿中曝露に影響を与えないことが予想される。ＣＹＰ２Ｄ６の代謝表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響がなかった（母集団薬物動態解析に基づく）ことから、ＣＹＰ２Ｄ６の阻害剤はウパダシチニブの曝露に臨床的に関連する影響はないことが示された。
【０６２１】
ウパダシチニブが他の薬物の薬物動態に影響を及ぼす可能性
インビトロ試験では、ウパダシチニブは、臨床的に関連する濃度で、チトクロームＰ４５０（ＣＹＰ）酵素（ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ８、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｄ６及びＣＹＰ３Ａ４）の活動を阻害しない又は誘導しないことが示される。インビトロ試験では、ウパダシチニブは、臨床的に関連する濃度で、トランスポーターであるＰ－ｇｐ、ＢＣＲＰ、ＯＡＴＰ１Ｂ１、ＯＡＴＰ１Ｂ３、ＯＣＴ１、ＯＣＴ２、ＯＡＴ１、ＯＡＴ３、ＭＡＴＥ１及びＭＡＴＥ２Ｋを阻害しないことが示される。
【０６２２】
臨床試験では、ウパダシチニブは、併用薬の薬物動態に対する臨床的に関連する影響を及ぼさないことが示される。ウパダシチニブ３０ｍｇ及び４５ｍｇを１日１回投与した後、各ＣＹＰ酵素（ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ３Ａ、ＣＹＰ２Ｃ９及びＣＹＰ２Ｃ１９）に対する影響は、ＣＹＰ２Ｄ６に対する影響を除き、２つの用量間で類似した。ウパダシチニブ３０ｍｇ及び４５ｍｇの１日１回投与後、ＣＹＰ３Ａ４の弱い誘導が観察された。ウパダシチニブ４５ｍｇで、ＣＹＰ２Ｄ６の弱い阻害が観察されたが、３０ｍｇでは観察されなかった。他の薬物に対するウパダシチニブが及ぼす影響を評価した臨床試験から得られた結果の要約を、表２３に示す。
【０６２３】

【表２３】

表23:ウパダシチニブの存在下での併用薬の薬物動態またはインビボでのCYP活性マーカーの変化

併用薬またはCYP活性マーカー	ウパダシチニブの多回投与レジメン	比 (90%CI)[a]	
		C_{max}	AUC
メトトレキサート	6mg～24mg BID[b]	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
感受性CYP1A2基質: カフェイン	45 mg QD[c]	1.05 (0.97-1.14)	1.04 (0.95-1.13)
感受性CYP3A基質: ミダゾラム	30 mg QD[c]	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
感受性CYP3A基質: ミダゾラム	45 mg QD[c]	0.75 (0.69 -0.83)	0.76 (0.69 -0.83)
感受性CYP2D6基質: デキストロメトルファン	30 mg QD[c]	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
感受性CYP2D6基質: デキストロメトルファン	45 mg QD[c]	1.30 (1.13-1.50)	1.35 (1.18-1.54)
感受性CYP2C9基質: S-ワルファリン	45 mg QD[c]	1.18 (1.05-1.33)	1.12 (1.05-1.20)
感受性CYP2C19マーカー: 5-OHオメプラゾール対オメプラゾール代謝比	45 mg QD[c]	--	0.96 (0.90-1.02)
CYP2B6基質: ブプロピオン	30 mg QD[c]	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
ロスバスタチン	30 mg QD[c]	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
アトルバスタチン	30 mg QD[c]	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
エチニルエストラジオール	30 mg QD[c]	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
レボノルゲストレル	30 mg QD[c]	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)

CYP:チトクロームP450;CI:信頼区間;BID:1日2回;QD:1日1回
[a] C_{max}およびAUCの比は、ウパダシチニブとの本剤の同時投与vs.本剤単独投与を比較する
[b] 即時放出配合物
[c] 延長放出配合物

【０６２４】

１３　非臨床毒性学

１３．１　発がん、変異原性及び生殖能障害

発がん

ウパダシチニブの発がんの可能性を、スプラーグドーリー系ラット及びＴｇ．ｒａｓＨ２マウスにおいて評価した。腫瘍形成能の証拠は、ウパダシチニブを、それぞれ１５ｍｇ／ｋｇ／日又は２０ｍｇ／ｋｇ／日までの経口投与量（ＡＵＣベースでＭＲＨＤ３０ｍｇのそれぞれおよそ２．４倍及び６．０倍）で、最長１０１週間投与した雄ラット又は雌ラットにおいて観察されなかった。腫瘍形成能の証拠は、ウパダシチニブを２０ｍｇ／ｋｇ／日まで２６週間経口投与した雄又は雌のＴｇ．ｒａｓＨ２マウスにおいて観察されなかった。

【０６２５】
変異原性
ウパダシチニブを、次の遺伝毒性アッセイ、すなわち、インビトロ細菌変異原性アッセイ（Ａｍｅｓアッセイ）、ヒト末梢血リンパ球におけるインビトロ染色体異常アッセイ及びインビボのラット骨髄小核アッセイにおいて検査したが、結果は否定的であった。
【０６２６】
繁殖性の障害
ウパダシチニブは、雄で５０ｍｇ／ｋｇ／日まで及び雌で７５ｍｇ／ｋｇ／日までの経口投与（ＡＵＣベースで、雄でＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ２４倍、雌でＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ４８倍）で、雄ラット又は雌ラットの繁殖性に対して影響はなかった。しかしながら、妊娠の維持は、２５ｍｇ／ｋｇ／日及び７５ｍｇ／ｋｇ／日の経口投与では、着床後損失の増加（再吸収の増加）及び同腹仔当たりの平均生存可能胎仔数の減少（ＡＵＣベースでＭＲＨＤ３０ｍｇのそれぞれおよそ１３倍及び４８倍）という用量に関連した所見に基づき、悪影響があった。生存可能胎仔数は、ウパダシチニブを５ｍｇ／ｋｇ／日で経口投与し、同量（ＡＵＣベースでＭＲＨＤ３０ｍｇのおよそ１．０倍）を投与した雄ラットと交配させた雌ラットにおいて影響はなかった。
【０６２７】
臨床試験
関節リウマチ
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回の有効性及び安全性は、ＡＣＲ／ＥＵＬＡＲ　２０１０の分類基準を満たす中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者において５つの第３相無作為化二重盲検多施設共同試験で評価した。１８歳以上の患者は参加するのに適格であった。少なくとも６つの圧痛関節及び６つの腫脹関節の存在、並びにｈｓＣＲＰの上昇に基づく全身性炎症の証拠が、ベースライン時に要求された。他の用量が研究されているが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨投与量は、１日１回１５ｍｇである。
【０６２８】
ＲＡ－Ｉ試験（ＮＣＴ０２７０６８７３）は、メトトレキサート（ＭＴＸ）に無感作の中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者９４７名において２４週間の単剤療法試験であった。患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回経口で、又はＭＴＸを単剤療法として投与した。２６週目に、ウパダシチニブに対して無応答の患者は、ＭＴＸを追加に救いを求めてもよく、ＭＴＸに対する患者は、盲検化されたＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回追加に救いを求めてもよい。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ５０応答に達した患者の割合であった。最重要な副次的評価項目には、１２週目の疾患活動性スコア（ＤＡＳ２８－ＣＲＰ）≦３．２、２４週目のＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化及び２４週目のファン・デル・ハイジ－修正トータルシャープスコア（ｍＴＳＳ）のベースラインからの変化が含まれる。
【０６２９】
ＲＡ－ＩＩ試験（ＮＣＴ０２７０６９５１）は、ＭＴＸに不十分な応答があった中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者６４８名において１４週間の単剤療法試験であった。患者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ若しくはウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回単剤療法を受けた、又は安定量のＭＴＸ単剤療法を継続した。１４週目に、ＭＴＸ群に無作為に割り付けられた患者は、ベースライン時に事前に決定された割り付けに基づき、盲検化された方式で、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回単剤療法に前進させた。主要評価項目は、１４週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。重要な副次的評価項目には、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、１４週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化が含まれた。
【０６３０】
ＲＡ－ＩＩＩ試験（ＮＣＴ０２６７５４２６）は、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（ｃ

ＤＭＡＲＤｓ）に対する不十分な応答があった中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者６６１名において１２週間の試験であった。患者は、基礎療法であるｃＤＭＡＲＤ療法に追加したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ若しくはウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回、又はプラセボを投与された。１２週目に、プラセボに無作為に割り付けられた患者は、ベースライン時に事前に決定された割り付けに基づき、盲検化された方式で、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回に前進させた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。重要な副次的評価項目には、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、及び１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化が含まれた。

【０６３１】

ＲＡ－ＩＶ試験（ＮＣＴ０２６２９１５９）は、ＭＴＸに不十分な応答があった中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者１６２９名において４８週間の試験であった。患者は、基礎治療薬であるＭＴＸに追加した、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回、活性対照薬、又はプラセボを投与された。１４週目から、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇに対して応答していない患者は、盲検化された方式で、活性対照薬に救いを求めてもよく、活性対照薬又はプラセボに対して応答していない患者は、盲検化された方式で、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇに救いを求めてもよい。２６週目に、プラセボに無作為に割り付けられた全患者を、盲検化された方式でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回に切り替えた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者対プラセボの割合であった。重要な副次的評価項目対プラセボには、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６、１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化及び２６週目のｍＴＳＳのベースラインからの変化が含まれた。

【０６３２】

ＲＡ－Ｖ試験（ＮＣＴ０２７０６８４７）は、生物学的ＤＭＡＲＤに不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性関節リウマチを伴う患者４９９名において１２週間の試験であった。患者は、基礎療法であるｃＤＭＡＲＤ療法に追加したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ若しくはウパダシチニブ３０ｍｇの１日１回、又はプラセボを投与された。１２週目に、プラセボに無作為に割り付けられた患者は、ベースライン時に事前に決定された割り付けに基づき、盲検化された方式で、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回に前進させた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。重要な副次的評価項目には、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ≦３．２、及び１２週目のＨＡＱ－ＤＩのベースラインからの変化が含まれた。

【０６３３】

臨床応答

全試験において、ＡＣＲ２０、ＡＣＲ５０及びＡＣＲ７０応答、並びにＤＡＳ２８（ＣＲＰ）＜２．６に達している、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）によって治療された患者のパーセンテージを表２４に示す。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを単独で又はｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせて治療された患者は、主要有効性評価時点において、それぞれＭＴＸ単剤療法又はプラセボと比較して、より高いＡＣＲ奏効率に達した（表２４）。試験ＩＶにおいて、ＡＣＲ２０応答に達している患者の来院毎の割合を図１に示す。ＲＡ－ＩＩＩ試験及びＲＡ－Ｖ試験では、１週間におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ対プラセボによるＡＣＲ２０応答率が、より高いことが観察された。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇによって単独で又はｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせて治療すると、主要有効性評価時点において、ＭＴＸ又はプラセボと比較して、ＡＣＲの構成要素においてより大きく改善した（表２５）。

【０６３４】

【表２４】

表24:RA-I、RA-II、RA-III、RA-IVおよびRA V試験におけるRA患者の臨床応答

	RA-I試験 MTX-未治療群		RA-II試験 MTX-IR		RA-III試験 cDMARD-IR		RA-IV試験 MTX-IR		RA-V試験 bDMARD-IR	
	単剤療法		単剤療法		バックグラウンドcDMARDs		バックグラウンドMTX		バックグラウンドcDMARDs	
	MTX	RINVOQ（登録商標）15 mg % Δ（95% CI）	MTX	RINVOQ（登録商標）15 mg % Δ（95% CI）	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg % Δ（95% CI）	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg % Δ（95% CI）	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg % Δ（95% CI）
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
週										
ACR20										
12[a]/14[b]	54	76 22 (14, 29)	41	68 26 (17, 36)	36	64 28 (19, 37)	36	71 34 (29, 39)	28	65 36 (26, 46)
24[c]/26[d]	59	79 20 (13, 27)					36	67 32 (27, 37)		
ACR50										
12[a]/14[b]	28	52 24 (16, 31)	15	42 27 (18, 35)	15	38 23 (15, 31)	15	45 30 (26, 35)	12	34 22 (14, 31)
24[c]/26[d]	33	60 27 (19, 34)					21	54 33 (28, 38)		
ACR70										
12[a]/14[b]	14	32 18 (12, 25)	3	23 20 (14, 26)	6	21 15 (9, 21)	5	25 20 (16, 24)	7	12 5 (-1, 11)
24[c]/26[d]	18	44 26 (19, 33)					10	35 25 (21, 29)		
DAS28-CRP <2.6										
12[a]/14[b]	14	36 22 (15, 28)	8	28 20 (13, 27)	10	31 21 (14, 28)	6	29 23 (19, 27)	9	29 19 (11, 27)
24[c]/26[d]	18	48 30 (23, 37)					9	41 32 (27, 36)		

略語:ACR20(または50または70)=米国リウマチ学会基準≧20%(または≧50%または≧70%)改善;bDMARD=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬;CRP=c反応性タンパク質;DAS28=28関節に基づく疾患活動性スコア;cDMARDs=従来型の疾患修飾性抗リウマチ薬;MTX=メトトレキサート;PBO=プラセボ;IR=不十分な応答者

無作為化治療を中止した患者、または無作為化治療間でクロスオーバーがあった患者、または評価の週の時点でデータが欠落していた患者は、分析において非応答者として穴埋めした。

[a] RA-I試験、RA-III試験、RA-IV試験、RA-V試験

[b] RA-II試験

[c] RA-I試験

[d] RA-IV試験

【０６３５】

【表２５】

表25:主要有効性評価時点におけるACR応答の構成要素[a]

	RA-I試験 MTX-未治療群		RA-II試験[b] MTX-IR		RA-III試験 cDMARD-IR		RA-IV試験 MTX-IR		RA-V試験 bDMARD-IR	
	単剤療法		単剤療法		バックグラウンドcDMARDs		バックグラウンドMTX		バックグラウンドcDMARDs	
	MTX	RINVOQ（登録商標）15 mg	MTX	RINVOQ（登録商標）15 mg	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
圧痛関節数(0～68)										
ベースライン	26 (16)	25 (14)	25 (16)	24 (15)	25 (15)	25 (14)	26 (14)	26 (15)	28 (15)	28 (16)
週12/14	13 (15)	9 (12)	15 (16)	10 (13)	16 (17)	12 (14)	16 (15)	10 (13)	18 (17)	11 (14)
腫脹関節数(0～66)										
ベースライン	17 (11)	17 (10)	17 (12)	16 (11)	15 (9)	16 (10)	16 (9)	17 (10)	16 (10)	17 (11)
週12/14	6 (8)	5 (7)	9 (11)	6 (9)	9 (10)	7 (10)	9 (9)	5 (7)	9 (10)	6 (8)
疼痛[c]										
ベースライン	66 (21)	68 (21)	63 (21)	62 (23)	62 (21)	64 (19)	65 (21)	66 (21)	69 (21)	68 (20)
週12/14	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
患者の全般的な評価[c]										
ベースライン	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)
週12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
機能障害指数(HAQ-DI)[d]										
ベースライン	1.60 (0.67)	1.60 (0.67)	1.47 (0.66)	1.47 (0.66)	1.42 (0.63)	1.48 (0.61)	1.61 (0.61)	1.63 (0.64)	1.56 (0.60)	1.67 (0.64)
週12/14	1.08 (0.72)	0.76 (0.69)	1.19 (0.69)	0.86 (0.67)	1.13 (0.70)	0.85 (0.66)	1.28 (0.67)	0.98 (0.68)	1.33 (0.66)	1.24 (0.77)
医師の全般的な評価[c]										
ベースライン	69 (16)	67 (17)	62 (17)	66 (18)	64 (18)	64 (16)	66 (18)	66 (17)	67 (17)	69 (17)
週12/14	32 (22)	22 (19)	37 (24)	26 (21)	41 (24)	26 (21)	41 (25)	27 (21)	39 (25)	29 (22)

	RA-I試験 MTX-未治療群		RA-II試験[b] MTX-IR		RA-III試験 cDMARD-IR		RA-IV試験 MTX-IR		RA-V試験 bDMARD-IR	
	単剤療法		単剤療法		バック グラウンド cDMARDs		バック グラウンド MTX		バック グラウンド cDMARDs	
	MTX	RINVOQ (登録商標) 15 mg	MTX	RINVOQ (登録商標) 15 mg	PBO	RINVOQ (登録商標) 15 mg	PBO	RINVOQ (登録商標) 15 mg	PBO	RINVOQ (登録商標) 15 mg
CRP (mg/L)										
ベース ライン	21.2 (22.1)	23.0 (27.4)	14.5 (17.3)	14.0 (16.5)	12.6 (14.0)	16.6 (19.2)	18.0 (21.5)	17.9 (22.5)	16.3 (21.1)	16.3 (18.6)
週 12/14	10.9 (14.9)	4.2 (8.8)	12.8 (21.4)	3.7 (7.8)	13.1 (15.5)	4.6 (9.6)	16.2 (19.8)	5.5 (10.9)	13.9 (17.3)	5.0 (14.0)

略語:ACR=米国リウマチ学会;bDMARD=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬;CRP=C反応性タンパク質;cDMARDs=従来の疾患修飾性抗リウマチ薬;HAQ-DI=健康評価質問票を用いた機能障害指数;IR=不十分な応答者;MTX=メトトレキサート;PBO=プラセボ

[a] データは平均値(標準偏差)を示す。
[b] 主要有効性評価時点は14週目である。
[c] 視覚アナログ尺度: 0=最も良い、100=最も悪い。
[d] 健康評価質問票を用いた機能障害指数:0=最も良い、3=最も悪い;20の質問;8つのカテゴリー:更衣動作および身だしなみ、起床、食事、歩行、衛生、到達、握力、および活動。

【０６３６】

ＲＡ－Ｉ及びＲＡ－ＩＶでは、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇの単独で又はＭＴＸと組み合わせて治療された患者の高い割合が、主要有効性評価時点において、ＭＴＸ又はプラセボと比較して、ＤＡＳ２８－ＣＲＰ＜２．６になった（表２６）。

【０６３７】

【表２６】

表 26:DAS28-CRP が 2.6 未満で、主要有効性評価時点における残存活動性関節炎数を有する患者の割合

	RA-I試験 MTX-未治療群	
	単剤療法	
DAS28-CRP2.6未満	MTX N＝314	RINVOQ(登録商標) 15 mg N = 317
12週目における応答者の割合(n)	14% (43)	36% (113)
応答者のうち、活動性関節炎が0ヵ所である割合(n)	51% (22)	45% (51)
応答者のうち、活動性関節炎が1ヵ所である割合(n)	35% (15)	23% (26)
応答者のうち、活動性関節炎が2ヵ所である割合(n)	9% (4)	17% (19)
応答者のうち、活動性関節炎が3ヵ所以上である割合(n)	5% (2)	15% (17)
	RA-IV試験 MTX-IR	
	バックグラウンド MTX	
DAS28-CRP2.6未満	PBO N＝651	RINVOQ(登録商標) 15 mg N = 651
12週目における応答者の割合(n)	6% (40)	29% (187)
応答者のうち、活動性関節炎が0ヵ所である割合(n)	60% (24)	48% (89)
応答者のうち、活動性関節炎が1ヵ所である割合(n)	20% (8)	23% (43)
応答者のうち、活動性関節炎が2ヵ所である割合(n)	15% (6)	13% (25)
応答者のうち、活動性関節炎が3ヵ所以上である割合(n)	5% (2)	16% (30)
略語:CRP=C反応性タンパク質;DAS28=28 関節に基づく疾患活動性スコア;MTX=メトトレキサート;PBO=プラセボ;IR=不十分な応答者		

【０６３８】

放射線応答

構造的な関節損傷の進行の抑制を、試験ＲＡ－ＩＶでは２６週目に、試験ＲＡ－Ｉでは２４週目に、修正トータルシャープスコア（ｍＴＳＳ）及びその構成要素であるびらんスコア及び関節腔狭小化スコアを用いて評価した。Ｘ線検査による進行がなかった（ベースラインからのｍＴＳＳ変化≦０）患者の割合も評価した。

【０６３９】

ＲＡ－ＩＶ試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇによる治療は、２６週目に、ｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせたプラセボと比較して、構造的な関節の損傷の進行を抑制した（表２７）。びらんスコア及び関節腔狭小化スコアの分析は、全体的な結果と一致した。

【０６４０】

プラセボ＋ＭＴＸ群では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者の８３％と比較して、２６週目に、Ｘ線検査による進行を経験しなかった患者は７６％であった。

【０６４１】

ＲＡ－Ｉ試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法による治療によって、ＭＴＸ単剤療法と比較して、２４週目に構造的な関節の損傷の進行を抑制した（表２７）。びらんスコア及び関節腔狭小化スコアの分析は、全体的な結果と一致した。

【０６４２】

ＭＴＸ単剤療法群では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ単剤療法で治療された患者の８７％と比較して、２４週目に、Ｘ線検査による進行を経験しなかった患者は７８％で

あった。

【０６４３】

【表２７】

表27:X線像の変化

	RA-IV試験 MTX-IR		
	バックグラウンド MTX		
mTSS	PBO (N=651) 平均値(SD)	RINVOQ(登録商標) 15mg (N=651) 平均値(SD)	26週目における 推定差 vs PBO (95%CI)[a]
ベースライン	35.9 (52)	34.0 (50)	
26週目[b]	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)
	RA-I試験 MTX-未治療群		
	単剤療法		
	MTX (N=309) 平均値(SD)	RINVOQ(登録商標) 15mg (N=309) 平均値(SD)	24週目における 推定差 vs MTX (95%CI)[c]
ベースライン	13.3 (31)	18.1 (38)	
24週目[d]	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	-0.53 (-0.85, -0.20)

略語:mTSS=修正トータルシャープスコア;MTX=メトトレキサート、PBO=プラセボ、SD=標準偏差、IR=不十分な応答者、bDMARDs=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬、LS=最小二乗法、CI=信頼区間

[a] LS平均値および95%CIは、時間、治療群、bDMARDsの使用前、時間別治療群間相互作用、ランダムなスロープおよびランダムな切片について調整しているmTSS値に適合させるランダム係数モデルに基づく。

[b] 26週目による器質的な進行(structural progression)の推定線形速度および標準誤差を示す。

[c] 治療群、ベースラインmTSS、および地理的地域を調整している、mTSSのベースラインからの変化量について適合させる線形回帰モデルに基づいたLS平均値および95%CI。

[d] ベースラインからの平均値の変化および標準偏差を示す。

【０６４４】

身体機能応答

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを単独で又はｃＤＭＡＲＤｓと組み合わせて治療すると、ＨＡＱ－ＤＩにより測定されたすべての対照薬と比較して、１２週目／１４週目の身体機能の改善は、大きかった。

【０６４５】

他の健康関連の転帰

ＲＡ－Ｖ試験を除くすべての試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者は、１２／１４週目において、ｃＤＭＡＲＤｓ又はＭＴＸ単剤療法と組み合わせたプラセボと比較して、身体的構成要素サマリー（ＰＣＳ）スコア、精神的構成要素（ＭＣＳ）スコア及びショートフォーム３６項目健康調査票（ＳＦ－３６）の８つの全ドメインのベースラインから大きく改善した。

【０６４６】

倦怠感は、ＲＡ－Ｉ、ＲＡ－ＩＩＩ及びＲＡ－ＩＶ試験では、慢性疾患療法の機能的評価－倦怠感スコア（ＦＡＣＩＴ－Ｆ）により評価した。１２週目における倦怠感の改善は、ｃＤＭＡＲＤｓ又はＭＴＸ単剤療法と組み合わせたプラセボ投与患者と比較して、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者において観察された。

【０６４７】

乾癬性関節炎

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ１日１回の有効性と安全性を、中等度から重度の活動性乾癬性関節炎を伴う１８歳以上の患者における２つの第３相無作為化二重盲検多施設プラセボ対照試験で評価した。全患者は、乾癬性関節炎の分類基準（ＣＡＳＰＡＲ）に基づき、少なくとも６ヵ月間活動性乾癬性関節炎、少なくとも３つの圧痛関節及び少なくとも３つの腫脹関節、並びに活動性尋常性乾癬又は尋常性乾癬の病歴を有した。別の用量が研究されているが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の推奨用量は、乾癬性関節炎の場合１日１回１５ｍｇである。

【０６４８】

ＰｓＡ－Ｉ試験（ＮＣＴ０３１０４４００）は、少なくとも１種の非生物学的ＤＭＡＲＤに不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性乾癬性関節炎を伴う患者１７０５名において２４週間の試験であった。患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回、アダリムマブ又はプラセボを、単独又はバックグラウンドの非生物学的ＤＭＡＲＤｓと組み合わせて投与した。２４週目に、プラセボに無作為に割り付けられた全患者を、盲検化された方式で、１日１回ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇに切り替えた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。

【０６４９】

ＰｓＡ－ＩＩ試験（ＮＣＴ０３１０４３７４）は、少なくとも１つの生物学的ＤＭＡＲＤに対して不十分な応答があった又は不耐容であった、中等度から重度の活動性乾癬性関節炎を伴う患者６４２名において２４週間の試験であった。患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇを１日１回、又はプラセボを、単独又はバックグラウンドの非生物学的ＤＭＡＲＤｓと組み合わせて投与した。２４週目に、プラセボに無作為に割り付けられた全患者を、盲検化された方式で、１日１回ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ又はウパダシチニブ３０ｍｇに切り替えた。主要評価項目は、１２週目にＡＣＲ２０応答に達した患者の割合であった。

【０６５０】

臨床応答

両試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者は、１２週目にプラセボと比較して、有意に高いＡＣＲ２０反応になった（表２８、図２）。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者のより高い割合が、プラセボと比較して１２週目にＡＣＲ５０及びＡＣＲ７０反応になった。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療すると、主要有効性評価時点においてプラセボと比較してＡＣＲ構成要素が改善された（表２９）。

【０６５１】

【表２８】

表28:臨床応答

試験	PsA-I試験 非生物学的DMARD-IR		PsA-II試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO %	RINVOQ(登録商標) 15 mg % Δ (95% CI)	PBO %	RINVOQ(登録商標) 15 mg % Δ (95% CI)
N	423	429	212	211
ACR20				
12週目	36	71 35 (28, 41)	24	57 33 (24, 42)
ACR50				
12週目	13	38 24 (19, 30)	5	32 27 (20, 34)
ACR70				
12週目	2	16 13 (10, 17)	1	9 8 (4, 12)
略語:ACR20(または50または70)=米国リウマチ学会基準≧20%(または≧50%または≧70%)改善、bDMARD=生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬;IR=不十分な応答者;PBO=プラセボ。 無作為化治療を中止した患者、または評価の週の時点でデータが欠落していた患者は、分析において非応答者として穴埋めした。				

【０６５２】

【表２９】

表29:ACR応答の構成要素[a]

試験	PsA-I試験 非生物学的DMARD-IR		PsA-II試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO (N=423)	RINVOQ(登録商標) 15 mg (N=429)	PBO (N=212)	RINVOQ(登録商標) 15 mg (N=211)
圧痛関節数/痛みを伴う関節数(0～68)				
ベースライン	20.0 (14.3)	20.4 (14.7)	25.3 (17.6)	24.9 (17.3)
12週目	12.5 (13.3)	8.8 (12.5)	19.3 (18.5)	12.6 (15.6)
腫脹関節数(0～66)				
ベースライン	11.0 (8.2)	11.6 (9.3)	12.0 (8.9)	11.3 (8.2)
12週目	5.6 (7.2)	3.5 (6.0)	7.3 (9.4)	4.4 (5.7)
患者による痛みの評価[b]				
ベースライン	6.1 (2.1)	6.2 (2.1)	6.6 (2.1)	6.4 (2.1)
12週目	5.1 (2.3)	3.8 (2.4)	5.9 (2.3)	4.4 (2.5)
患者の全般的な評価[b]				
ベースライン	6.3 (2.0)	6.6 (2.0)	6.8 (2.0)	6.8 (1.9)
12週目	5.2 (2.2)	3.8 (2.3)	6.1 (2.3)	4.5 (2.5)
機能障害指数(HAQ-DI)[c]				
ベースライン	1.1 (0.6)	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)	1.1 (0.6)
12週目	1.0 (0.7)	0.7 (0.6)	1.1 (0.6)	0.8 (0.7)
医師の全般的な評価[b]				
ベースライン	6.5 (1.6)	6.7 (1.6)	6.5 (1.8)	6.5 (1.8)
12週目	4.3 (2.2)	3.1 (2.0)	5.0 (2.2)	3.4 (2.1)
hsCRP (mg/L)				
ベースライン	11.5 (15.8)	11.0 (14.9)	10.4 (18.5)	11.2 (18.6)
12週目	10.1 (15.2)	4.2 (9.9)	9.4 (13.4)	4.3 (7.9)

略語:ACR=米国リウマチ学会;hsCRP=高感度C-反応性タンパク質;HAQ-DI=健康評価質問票を用いた機能障害指数;IR=不十分な応答者;PBO=プラセボ

[a] 示されるデータは平均値(標準偏差)である。

[b] 数値評価尺度(NRS):0=最も良い、10=最も悪い

[c] 健康評価質問票を用いた機能障害指数:0=最も良い、3=最も悪い;20の質問;8つのカテゴリー:更衣動作および身だしなみ、起床、食事、歩行、衛生、到達、握力、および活動。

【０６５３】

ＡＣＲ２０応答に達している患者の来院毎のパーセンテージを図２に示す。

【０６５４】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療すると、既存の指炎及び腱付着部炎を伴う患者において指炎又は腱付着部炎が改善した。

【０６５５】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療すると、ＰｓＡを伴う患者の皮膚症状が改善した。しかしながら、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、尋常性乾癬の治療について研究されておらず、適応されない。

【０６５６】

身体機能応答

両試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇで治療された患者は、１２週目にＨＡＱ－ＤＩにより評価したとき、プラセボと比較して、ベースラインから身体機能に有意な改善を示した（表２６）。１２週目のベースラインからのＨＡＱ－ＤＩの変化におけるプラセボからの平均差（９５％ＣＩ）は、ＰｓＡ－Ｉ試験で－０．２８（－０．３５、－０．２２）及びＰｓＡ－ＩＩ試験で－０．２１（－０．３０、－０．１２）であった。

【０６５７】

ＰｓＡ－Ｉ試験及びＰｓＡ－ＩＩ試験における１２週目のＨＡＱ－ＤＩ応答者（ＨＡＱ－ＤＩスコアがベースラインから≧０．３５改善）の割合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者でそれぞれ５８％及び４５％、プラセボを投与されている患者でそれぞれ３３％及び２７％であった。

【０６５８】

放射線応答

ＰｓＡ－Ｉ試験では、構造的損傷の進行の抑制を、Ｘ線写真上で評価し、２４週目に、修正トータルシャープスコア（ｍＴＳＳ）及びその構成要素であるびらんスコア及び関節腔狭小化スコアのベースラインからの変化として表した。

【０６５９】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇによる治療によって、２４週目に、プラセボと比較して、構造的な関節の損傷の進行を抑制した（表２８）。びらんスコア及び関節腔狭小化スコアの分析は、全体的な結果と一致した。２４週目にＸ線検査による進行（ｍＴＳＳ変化≦０）がなかった患者の割合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者で９３％であり、プラセボを投与されている患者で８９％であった。

【０６６０】

【表３０】

表30:PsA-I試験におけるX線像の変化

	PBO (N=392) 平均値(SD)	RINVOQ(登録商標) 15 mg (N=407) 平均値(SD)	24週目における推定差 vs PBO (95%CI)[a]
mTSS			
ベースライン	13.32 (31.2)	13.14 (42.4)	
24週目[b]	0.23 (0.07)	-0.02 (0.04)	-0.25 (-0.41, -0.09)

略語:CI=信頼区間、LS=最小二乗法、mTSS=修正トータルシャープスコア、PBO=プラセボ、SD=標準偏差

[a] LS 平均値および 95%CI は、時間、治療群、現在の DMARD の使用(あり/なし)、時間別治療群間相互作用について、ランダムスロープおよびランダム切片で調整している mTSS 値に適合するランダム係数モデルに基づいた。

[b] 24週目までの器質的な進行の推定線形速度および標準誤差を示す。

【０６６１】

他の健康関連の転帰

健康関連の生活の質を、ＳＦ－３６により評価した。両試験では、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者は、１２週目にプラセボと比較して、身体的構成要素サマリースコアがベースラインからの有意に大きな改善を経験した。また、より大きな改善が、プラセボと比較して、精神的構成要素サマリースコア及びＳＦ－３６の８つのドメインすべてで観察された。

【０６６２】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇを投与されている患者は、両試験では、プラセボと比較して、１２週目にＦＡＣＩＴ－Ｆスコアにより測定した通り、倦怠感において、ベースラインからの大きな改善を示した。

【０６６３】
アトピー性皮膚炎
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及び３０ｍｇの１日１回の有効性を、合計２５８４名の患者（１２歳以上）において、３つの第３相無作為化二重盲検多施設共同試験（ＡＤ－１、ＡＤ－２、ＡＤ－３；それぞれＮＣＴ０３５６９２９３、ＮＣＴ０３６０７４２２、ＮＣＴ０３５６８３１８）で評価した。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を、外用薬により適切に制御されない中等症から重症のアトピー性皮膚炎（ＡＤ）を伴う小児患者３４４名及び成人患者２２４０名において評価した。
【０６６４】
ベースライン時の疾患の重症度を、ＡＤの総合評価において０～４の重症度尺度で、検証された治験責任医師による全般的評価（ｖＩＧＡ－ＡＤ：ｖａｌｉｄａｔｅｄ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ’ｓ Ｇｌｏｂａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）スコア≧３、湿疹面積及び重症度指数（ＥＡＳＩ：Ｅｃｚｅｍａ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ）スコア≧１６、体表面積（ＢＳＡ）の最小の関与≧１０％及び週平均の最悪そう痒数値評価尺度（ＮＲＳ）スコア≧４により定義した。全体的に、患者の５７％が男性であり、６９％が白人であった。ベースライン時の平均年齢は、３４歳（１２歳～７５歳までの範囲）であり、患者の１３％は、１２歳から１８歳未満であった。ベースライン時に、患者の４９％は、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが３（中等度ＡＤ）であり、患者の５１％がｖＩＧＡ－ＡＤスコアが４（重度ＡＤ）であった。ベースラインの平均ＥＡＳＩスコアは、２９であり、ベースラインの週平均最悪そう痒ＮＲＳスコアは７点であった。患者のおよそ５２％は、全身ＡＤ治療への事前の曝露があった。
【０６６５】
３つの試験すべてにおいて、患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を１日１回１５ｍｇ、３０ｍｇ、又は釣り合う用量のプラセボを１６週間経口投与した。試験ＡＤ－３では、患者に、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）又はプラセボを局所コルチコステロイド（ＴＣＳ）と１６週間併用して投与した。
【０６６６】
３つの試験はすべて、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが０（明瞭）又は１（ほぼ明瞭）で少なくとも２ポイント改善した患者の割合及び１６週目にＥＡＳＩ－７５（ベースラインからＥＡＳＩスコアが少なくとも７５％改善）である患者の割合という共同主要評価項目（ｃｏ－ｐｒｉｍａｒｙ ｅｎｄｐｏｉｎｔ）を評価した。副次的評価項目には、１６週目のＥＡＳＩ－９０及びＥＡＳＩ－１００、１週目、４週目及び１６週目にかゆみが軽減（最悪そう痒ＮＲＳでベースラインから≧４ポイントの改善）した患者の割合が含まれた。ＡＤ－１試験及びＡＤ－２試験では、ベースラインから１６週目までに疼痛が軽減（アトピー性皮膚炎症状評価尺度（ＡＤｅｒｍ－ＳＳ）皮膚疼痛ＮＲＳの≧４ポイントの改善）した患者の割合を、副次的評価項目とした。
【０６６７】
臨床応答
単剤療法試験（ＡＤ－１及びＡＤ－２）
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）単剤療法試験（ＡＤ－１及びＡＤ－２）の結果を、表３１に示す。図３Ａ及び図３Ｂはそれぞれ、ＡＤ－１及びＡＤ－２試験について、１週目、４週目及び１６週目に最悪そう痒ＮＲＳが≧４ポイント改善した患者の割合を示す。
【０６６８】

【表３１】

表31:中等度から重度のADを伴う患者における16週目における単剤療法試験の有効性結果

	AD-1試験			AD-2試験		
	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg	RINVOQ（登録商標）30 mg	PBO	RINVOQ（登録商標）15 mg	RINVOQ（登録商標）30 mg
無作為化された患者数	281	281	285	278	276	282
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	48%	62%	5%	39%	52%
PBOとの差(95%CI)		40% (33%, 46%)	54% (47%, 60%)		34% (28%, 40%)	47% (41%, 54%)
EASI-75[a]	16%	70%	80%	13%	60%	73%
PBOとの差(95%CI)		53% (46%, 60%)	63% (57%, 70%)		47% (40%, 54%)	60% (53%, 66%)
EASI-90[a]	8%	53%	66%	5%	42%	58%
PBOとの差(95%CI)		45% (39%, 52%)	58% (51%, 64%)		37% (31%, 43%)	53% (47%, 59%)
EASI-100[a]	2%	17%	27%	1%	14%	19%
PBOとの差(95%CI)		15% (10%, 20%)	25% (20%, 31%)		13% (9%, 18%)	18% (13%, 23%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の患者数	272	274	280	274	270	280
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善	12%	52%	60%	9%	42%	60%
PBOとの差(95%CI)		40% (33%, 48%)	48% (41%, 55%)		33% (26%, 39%)	50% (44%, 57%)
ベースラインのADerm-SS皮膚痛NRSスコアが≧4点の患者数	233	237	249	247	237	238
ADerm-SS皮膚痛NRS[d]の≧4点の改善	15%	54%	63%	13%	49%	65%
PBOとの差(95%CI)		39% (31%, 47%)	49% (41%, 56%)		36% (28%, 43%)	52% (44%, 59%)

略語:ADerm-SS=アトピー性皮膚炎症状尺度;PBO=プラセボ
[a] 無作為化された患者数に基づく
[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1（「異常なし」または「ほぼ異常なし」）で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。
[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である患者数に基づく。
[d] ベースラインのADerm-SS皮膚痛NRSが≧4である患者数に基づく

【０６６９】

年齢、性別、人種、体重及び免疫抑制薬による事前の全身治療の実験は、ＡＤ－１試験及びＡＤ－２試験において、これらのサブグループ間でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に対する応答の差を同定しなかった。

【０６７０】

ＴＣＳ併用試験（ＡＤ－３）

ＴＣＳを併用したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）試験（ＡＤ－３）の結果を表３２に示す。図４は、ＡＤ－３試験について、１週目、４週目及び１６週目に最悪そう痒ＮＲＳが≧４ポイント改善した患者の割合を示す。年齢、性別、人種、体重及び免疫抑制薬による事前

の全身治療の実験は、ＡＤ－３試験において、これらのサブグループ間でＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に対する応答の差を同定しなかった。

【０６７１】

【表３２】

表32:中等度から重度のADを伴う患者における16週目のTCS併用による有効性結果

	AD-3試験		
	PBO＋TCS	RINVOQ(登録商標) 15 mg + TCS	RINVOQ(登録商標) 30 mg + TCS
無作為化された患者数	304	300	297
vIGA-AD 0/1[a,b]	11%	40%	59%
PBOとの差(95%CI)		29% (22%, 35%)	48% (41%, 54%)
EASI-75[a,]	26%	65%	77%
PBOとの差(95%CI)		38% (31%, 45%)	51% (44%, 57%)
EASI-90[a]	13%	43%	63%
PBOとの差(95%CI)		30% (23%, 36%)	50% (43%, 56%)
EASI-100[a]	1%	12%	23%
PBOとの差(95%CI)		11% (7%, 14%)	21% (16%, 26%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の患者数	294	288	291
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善	15%	52%	64%
PBOとの差(95%CI)		37% (30%, 44%)	49% (42%, 56%)

略語:PBO=プラセボ

[a] 無作為化された患者数に基づく

[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1(「異常なし」または「ほぼ異常なし」)で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。

[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である患者数に基づく。

【０６７２】

小児患者母集団

１２歳以上の小児患者について、１６週目におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）単剤療法試験（ＡＤ－１及びＡＤ－２）及びＴＣＳを併用したＲＩＮＶＯＱ（登録商標）併用療法試験（ＡＤ－３）の有効性結果を、それぞれ、表３３及び表３４に示す。

【０６７３】

【表３３】

表33:16週目における中等度から重度のADを伴う12歳以上の小児患者についての単剤療法試験の有効性結果

	AD-1試験			AD-2試験		
	PBO	RINVOQ（登録商標）15mg	RINVOQ（登録商標）30mg	PBO	RINVOQ（登録商標）15mg	RINVOQ（登録商標）30mg
無作為化された小児患者数	40	42	42	36	33	35
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	38%	69%	3%	42%	62%
PBOとの差(95%CI)		31% (14%, 47%)	62% (45%, 78%)		40% (22%, 57%)	60% (42%, 77%)
EASI-75[a]	8%	71%	83%	14%	67%	74%
PBOとの差(95%CI)		63% (47%, 79%)	75% (61%, 89%)		53% (33%, 72%)	61% (42%, 79%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の小児患者数	39	40	42	36	30	34
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善	15%	45%	55%	3%	33%	50%
PBOとの差(95%CI)		30% (10%, 49%)	39% (21%, 58%)		31% (13%, 48%)	47% (30%, 65%)

略語:PBO=プラセボ

[a] 無作為化された小児患者数に基づく

[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1（「異常なし」または「ほぼ異常なし」）で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。

[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である小児患者数に基づく。

【０６７４】

【表３４】

表34: 16週目における中等度から重度のADを伴う12歳以上の小児患者についてのTCS併用の有効性結果

	AD-3試験		
	PBO＋TCS	RINVOQ(登録商標) 15 mg + TCS	RINVOQ(登録商標) 30 mg + TCS
無作為化された小児患者数	40	39	37
vIGA-AD 0/1[a,b] PBOとの差(95%CI)	8%	31% 23% (7%, 40%)	65% 57% (40%, 75%)
EASI-75[a] PBOとの差(95%CI)	30%	56% 26% (5%, 47%)	76% 46% (26%, 65%)
ベースラインの最悪そう痒NRSスコアが≧4点の小児患者数	38	36	33
最悪そう痒NRS[c]の≧4点の改善 PBOとの差(95%CI)	13%	42% 29% (9%, 48%)	55% 41% (21%, 61%)

略語:PBO=プラセボ
[a] 無作為化された小児患者数に基づく
[b] 応答者は、vIGA-ADが0または1(「異常なし」または「ほぼ異常なし」)で、0～4の順序尺度で≧2ポイント減少した患者と定義した。
[c] ベースラインの最悪そう痒NRSが≧4である小児患者数に基づく。

【０６７５】

潰瘍性大腸炎

導入試験（ＵＣ－１試験及びＵＣ－２試験）

２つの同一の導入試験（ＵＣ－１；ＮＣＴ０２８０９６３５及びＵＣ－２；ＮＣＴ０３６５３０２６）では、患者は２：１で無作為に割り付けて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇ１日１回又はプラセボを８週間投与された。患者合計９８８名を、２つの試験にわたって分析した。これらの試験には、経口アミノサリチル酸塩、コルチコステロイド、免疫抑制薬及び／又は生物学的療法に対して、不十分な応答があった、応答がなかった、又は不耐容であった中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎を伴う成人患者が含まれた。登録された患者に、経口アミノサリチル酸塩、メトトレキサート、潰瘍性大腸炎関連の抗生物質及び／又は経口コルチコステロイド（プレドニン又はそれに相当するものを最大３０ｍｇ／日）の安定用量の使用を許可した。ベースライン時、患者の３８％はコルチコステロイドを投与され、患者の６８％はアミノサリチル酸塩を投与されていた。生物学的療法、アザチオプリン、６－メルカプトプリン、静脈コルチコステロイド又は直腸コルチコステロイドの併用を禁止した。患者の合計５１％は、少なくとも１種の生物学的療法による治療を以前に失敗していた、又は少なくとも１種の生物学的療法に不耐容であった。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、１種以上のＴＮＦ遮断薬に不十分な応答がある、又は不耐容である、患者に適応がある。

【０６７６】

疾患の重症度は、修正Ｍａｙｏスコア（ｍＭＳ）で評価され、このＭａｙｏスコアは、以下のサブスコア、すなわち、便の回数（ＳＦＳ）、直腸出血（ＲＢＳ）及び中央読影内視鏡検査スコアに関する所見（ＥＳ）（各サブスコアについて０～３）からなる３コンポーネントＭａｙｏスコア（０～９）である。ＥＳ２は、著明な紅斑、血管パターンの欠如

、任意の易出血性及び／又はびらんにより定義し、スコア３を、自然出血及び潰瘍形成により定義された。登録された患者は、ｍＭＳが５～９で、ＥＳが２又は３であり；ベースライン時、ｍＭＳ中央値は７で、患者の６１％は、ベースライン時のｍＭＳが５～７であり、患者の３９％はｍＭＳが、８～９であった。

【０６７７】

ベースライン時、ＵＣ－１及びＵＣ－２において、それぞれ、患者の３９％及び３７％は、コルチコステロイドを投与され、患者の１％及び１％は、メトトレキサートを投与され、患者の６８％及び６９％は、アミノサリチル酸塩を投与された。患者の疾患重症度は、ＵＣ－１及びＵＣ－２において、それぞれ、患者の６１％、及び６０％が中等度（ｍＭＳ≦７）であり、患者の３９％、及び患者の４０％が重度（ｍＭＳ＞７）であった。

【０６７８】

主要評価項目は、８週目のｍＭＳを用いて定義された臨床的寛解であった。副次的評価項目には、臨床応答、内視鏡的改善及び組織学的内視鏡的粘膜改善が含まれる（表３５及び表３６を参照のこと）。

【０６７９】

【表３５】

表35: 8週目における主要評価項目および主要副次評価項目を満たしている患者の割合 -UC-1試験

UC-1試験			
評価項目	プラセボ	RINVOQ(登録商標) 45mg 1日1回	治療差 vs プラセボ (95% CI)
臨床的寛解[a]			
総母集団	N=154 5%	N=319 26%	22%[b] (16, 27)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=78 < 1%	N=168 18%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=76 9%	N=151 35%	
臨床応答[d]			
総母集団	N=154 27%	N=319 73%	46%[b] (38, 54)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=78 13%	N=168 64%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=76 42%	N=151 82%	
内視鏡の改善[e]			
総母集団	N=154 7%	N=319 36%	29%[b] (23, 36)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=78 2%	N=168 27%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=76 13%	N=151 47%	
組織学的内視鏡による粘膜の改善[f]			
総母集団	N=154 7%	N=319 30%	24%[b] (17, 30)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=78 1%	N=168 23%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=76 12%	N=151 38%	

[a] mMS当たり:SFS≦1およびベースライン以下、RBS=0、ES≦1および脆弱性がない。
[b] p <0.001、無作為化層別化因子について調整したCochran-Mantel-Haenszel法に基づいて調整された治療差(95%CI)
[c] 以前の生物学的処置失敗には、潰瘍性大腸炎に対する1種以上の生物学的治療に対する不十分な応答、応答の消失、または不耐性が含まれる。
[d] mMS当たり:ベースラインから≧2点かつ≧30%の減少、およびRBSがベースラインから≧1の減少、または絶対RBSが≦1である。
[e] ES≦1であり脆弱性なし
[f] ESが≦1であり、脆弱性がなく、Geboesスコアが≦3.1(陰窩の<5%に好中球が浸潤し、陰窩の破壊がなく、びらん、潰瘍形成または肉芽組織がないことを示す)。

【０６８０】

【表３６】

表36:8週目における主要評価項目および主要副次評価項目を満たしている患者の割合 -UC-2試験

UC-2試験			
評価項目	プラセボ	RINVOQ(登録商標) 45mg 1日1回	治療差 vs プラセボ (95% CI)
臨床的寛解[a]			
総母集団	N=174 4%	N=341 33%	29%[b] (23,35)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=89 2%	N=173 30%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=85 6%	N=168 38%	
臨床応答[d]			
総母集団	N=174 25%	N=341 74%	49%[b] (42,57)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=89 19%	N=173 69%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=85 32%	N=168 80%	
内視鏡の改善[e]			
総母集団	N=174 8%	N=341 44%	35%[b] (29,42)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=89 5%	N=173 37%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=85 12%	N=168 51%	
組織学的内視鏡による粘膜の改善[f]			
総母集団	N=174 6%	N=341 37%	30%[b] (24,36)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=89 5%	N=173 31%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=85 7%	N=168 43%	

[a] mMS当たり:SFS≦1およびベースライン以下、RBS=0、ES≦1であり脆弱性がない。
[b] p<0.001、無作為化層別化因子について調整したCochran-Mantel-Haenszel法に基づいて調整された治療差(95%CI)
[c] 以前の生物学的処置失敗には、潰瘍性大腸炎に対する1種以上の生物学的治療に対する不十分な応答、応答の消失、または不耐性が含まれる。
[d] mMS当たり:ベースラインから≧2点かつ≧30%の減少、およびRBSがベースラインから≧1の減少、または絶対RBSが≦1である。
[e] ES≦1であり脆弱性なし
[f] ESが≦1であり、脆弱性がなく、Geboesスコアが≦3.1(陰窩の<5%に好中球が浸潤し、陰窩の破壊がなく、びらん、潰瘍形成または肉芽組織がないことを示す)。

【０６８１】
ＵＣ－１試験及びＵＣ－２試験は、８週目における組織学的内視鏡的粘膜改善の、疾患の進行及び長期転帰との関係を評価するようには設計されなかった。

【０６８２】
直腸出血及び便の回数サブスコア
臨床応答の開始は、ＳＦＳ及びＲＢＳ（部分修正Ｍａｙｏスコア［ｐｍＭＳ］）を用いて評価した。初回の応答を、ｐｍＭＳがベースラインから≧１ポイント及び≧３０％の減少、並びにＲＢＳが≧１又は絶対ＲＢＳが≦１の減少と定義した。プラセボに比べ、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇ１日１回で治療された患者のより高い割合で、早ければ２

週目に応答の開始が起こった。

【０６８３】

内視鏡及び組織学的評価

粘膜の内視鏡的外観の正常化（内視鏡的寛解）を、ＥＳが０と定義した。８週目において、内視鏡的寛解を達成したプラセボと比べて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇで１日１回治療された患者の割合は高かった（ＵＣ－１：１４％　ｖｓ　１％、ＵＣ－２：１８％　ｖｓ　２％）。Ｇｅｂｏｅｓ組織学的スコアが＜２．０の内視鏡的寛解（陰窩又は固有層に好中球がないこと、好酸球が増加していないこと、陰窩が破壊されていないこと、びらん、潰瘍、又は肉芽組織がないことを示す）は、８週目に、プラセボに比べて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇで１日１回治療された患者の割合が高いこと（ＵＣ－１：１１％　ｖｓ　１％、ＵＣ－２：１３％　ｖｓ　２％）により達成された。

【０６８４】

腹痛及び便意切迫

８週目に、プラセボに比べて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇで１日１回治療された患者のより高い割合で、腹痛がなく（ＵＣ－１：４７％　ｖｓ　２３％、ＵＣ－２：５４％　ｖｓ　２４％）、便意切迫もなかった（ＵＣ－１：４８％　ｖｓ　２１％、ＵＣ－２：５４％　ｖｓ　２６％）。

【０６８５】

維持試験ＵＣ－３

ＵＣ－３（ＮＣＴ０２８１９６３５）では、ＵＣ－１、ＵＣ－２、又はＵＣ－４のいずれかに、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）４５ｍｇを１日１回投与され、臨床効応答を達成した患者合計４５１名は再度無作為化され、１日１回、最長５２週間、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ、３０ｍｇ又はプラセボを投与された。

【０６８６】

主要評価項目は、５２週目のｍＭＳを用いて定義された臨床的寛解であった。副次的評価項目には、コルチコステロイドを使用しない臨床的寛解、内視鏡的改善及び組織学的内視鏡的粘膜改善が含まれた（表３７を参照のこと）。

【０６８７】

【表３７】

表37:維持試験UC-3における52週目に有効性評価項目を満たしている患者の割合

評価項目	プラセボ	RINVOQ（登録商標）15 mg 1日1回	治療差 15mg vs プラセボ (95% CI)	RINVOQ（登録商標）30mg 1日1回	治療差 30mg vs プラセボ (95% CI)
臨床的寛解[a]					
総母集団	N=149 12%	N=148 42%	31%[b] (22, 40)	N=154 52%	39%[b] (30, 48)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=81 7%	N=71 41%		N=73 49%	
以前の生物学的処置失敗を含まない+	N=68 18%	N=77 44%		N=81 54%	
コルチコステロイドがない臨床的寛解[d]					
総母集団	N=54 22%	N=47 57%	35%[b] (18, 53)	N=58 68%	45%[b] (29, 62)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=22 14%	N=17 71%		N=20 73%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=32 28%	N=30 49%		N=38 65%	
内視鏡の改善[e]					
総母集団	N=149 14%	N=148 49%	34%[b] (25, 44)	N=154 62%	46%[b] (37, 56)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=81 8%	N=71 43%		N=73 56%	
以前の生物学的処置失敗を含まない+	N=68 22%	N=77 54%		N=81 67%	
組織学的内視鏡による粘膜の改善[f]					
総母集団	N=149 12%	N=148 35%	24%[b] (15, 33)	N=154 50%	37%[b] (28, 47)
以前の生物学的処置失敗[c]	N=81 5%	N=71 33%		N=73 48%	
以前の生物学的処置失敗を含まない	N=68 20%	N=77 37%		N=81 52%	

[a] mMS当たり:SFS≦1およびベースライン以下、RBS=0、ES≦1であり脆弱性がない。
[b] p <0.001、無作為化層別化因子について調整したCochran-Mantel-Haenszel法に基づいて調整された治療差(95%CI)
[c] 以前の生物学的処置失敗には、潰瘍性大腸炎に対する1種以上の生物学的治療に対する不十分な応答、応答の消失、または不耐性が含まれる。[d]52週目のmMS当たりの臨床的寛解および導入治療の終了時に臨床的寛解を達成した患者のうち、52週目の直前≧90日間コルチコステロイドがない
[e] ES≦1であり脆弱性なし
[f] ESが≦1であり、脆弱性がなく、Geboesスコアが≦3.1(陰窩の<5%に好中球が浸潤し、陰窩の破壊がなく、びらん、潰瘍形成または肉芽組織がないことを示す)。

【０６８８】

５２週目の組織学的内視鏡的粘膜改善と５２週目以降の疾患進行及び長期転帰との関係は、ＵＣ－３試験において評価されなかった。

【０６８９】

内視鏡及び組織学的評価

粘膜の内視鏡的外観の正常化（内視鏡的寛解）を、ＥＳが０と定義した。ＵＣ－３では、５２週目に内視鏡的寛解を達成したプラセボと比べて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及び３０ｍｇで１日１回治療された患者の割合が高かった（２４％及び２６％　ｖｓ６％）。Ｇｅｂｏｅｓ組織学的スコアが＜２．０の内視鏡的寛解は、５２週目でプラセボ

と比較して、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及び３０ｍｇで１日１回治療された患者の割合が高かった（１８％及び１９％　ｖｓ　５％）ことにより達成された。

【０６９０】

腹痛及び便意切迫

５２週目に、プラセボと比較して、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ及び３０ｍｇで１日１回治療された患者で、腹痛がなかった割合が高く（それぞれ、４６％、５５％及び２１％）、腸の切迫感がなかった割合が高かった（それぞれ、５６％、６４％及び１７％）。

【０６９１】

供給方法／保管方法及び取り扱い

供給方法

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）延長放出錠は、次の通り供給される：

・　１５ｍｇ：紫色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ１５」のデボス加工。瓶に３０錠入り；ＮＤＣ：００７４－２３０６－３０

・　３０ｍｇ：赤色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ３０」のデボス加工。瓶に３０錠入り；ＮＤＣ：００７４－２３１０－３０

・　４５ｍｇ：黄色からむらがある黄色、両凸の長楕円形、大きさ１４×８ｍｍ、片面に「ａ４５」のデボス加工。瓶に２８錠入り；ＮＤＣ：００７４－１０４３－２８

【０６９２】

保管及び取り扱い

２℃～２５℃（３６°Ｆ～７７°Ｆ）で保存すること。

湿気を防ぐため、元の瓶に入れて保管すること。

【０６９３】

患者カウンセリング情報

ＦＤＡにより承認された、患者向けの表示（医薬品ガイド）を読むように患者に助言すること。

【０６９４】

重篤な感染症

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用するとき、感染症を発症する可能性がより高くなることを患者に伝えること。治療中に、患者が感染症の任意の徴候又は症状を発現する場合、直ちに医療提供者に連絡するよう患者に指導すること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している患者において、帯状ヘルペスのリスクが増加し、場合によっては重篤になるおそれがあるということを患者に忠告すること。

【０６９５】

悪性腫瘍

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が、ある特定のがんのリスクを高めるおそれがあること、及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を使用中、定期的に皮膚検査を受けるべきであるということを患者に伝えること。患者が、日光及び紫外線への曝露を、防護服を着用し、広域スペクトルの日焼け止めを用いることにより制限するべきであるということを患者に助言すること。

【０６９６】

主要有害心血管イベント

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が、心筋梗塞、脳卒中及び心血管死を含めた、主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）のリスクを高めるおそれがあることを患者に伝えること。すべての患者、特に、現在若しくは過去の喫煙者又は他の心血管危険因子を有する患者に、心血管イベントの徴候及び症状の発現に対して注意を怠らないようにするよう指導すること。

【０６９７】

血栓症

深部静脈血栓症及び肺塞栓症のイベントが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において報告されていることを患者に伝えること。ＤＶＴ若しくはＰＥの任意の徴候又

は症状が現れた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
【０６９８】
過敏症反応
アレルギー反応の任意の徴候及び症状が現れた場合には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に助言すること。
【０６９９】
消化管穿孔
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において消化管穿孔が報告されており、危険因子には、ＮＳＡＩＤＳの使用又は憩室炎の既往が含まれることを患者に伝えること。腹痛、発熱、悪寒、悪心、又は嘔吐の新たな発生を経験した場合には、直ちに医療機関を受診するよう患者に指導すること。
【０７００】
網膜剥離
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いた臨床試験において網膜剥離が報告されていることを患者に伝えること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を投与されている間に任意の突然の視力の変化が生じた場合には、直ちに医療提供者に報告するよう患者に助言すること。
【０７０１】
臨床検査値異常
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）がある特定の臨床検査に影響を与えるおそれがあること、及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療前及び治療中に血液検査が必要であるということを患者に伝えること。
【０７０２】
ワクチン接種
生ワクチンとＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の併用は避けるよう患者に助言すること。ワクチン接種を受ける可能性がある場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用していることを事前に医療関係者に伝えるよう患者に指導すること。
【０７０３】
胚－胎児毒性
妊娠中の女性及び生殖能力のある女性に、妊娠中にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）に曝露すると、胎児に害をもたらすおそれがあるということを忠告すること。妊娠が判明している、又は妊娠が疑われる場合、医療提供者に伝えるよう女性に助言すること。治療中及びウパダシチニブの最終投与後の４週間は、効果的な避妊を用いるべきであるということを、生殖能力のある女性に助言すること。
【０７０４】
授乳
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及び最終投与後の６日間は母乳で育てないよう女性に忠告すること。
【０７０５】
投与
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠を噛んだり、砕いたり、又は割ったりしないように患者に助言すること。
【０７０６】
医薬品ガイド
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）（ＲＩＮ－ＶＯＫＥ）延長放出錠、経口用。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）について知っておくべき最も重要な情報は何か？ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、以下のような重篤な副作用を引き起こすおそれがある。
【０７０７】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、免疫系に影響する薬である。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、感染症と闘う免疫系の能力を低下させるおそれがある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）服用中に、結核（ＴＢ）及び全身に広がる可能性のある細菌、真菌、若しくはウイルスによ

り引き起こされた感染症を含めた、重篤な感染症に罹患している者もいる。これらの感染症で死亡した者もいる。

・　医療提供者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を開始する前にＴＢの検査を行うべきである。

・　医療提供者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に、ＴＢの徴候及び症状について非常に注意深く観察するべきである。

・　任意の種類の感染症を有する場合は、医療提供者が良いと言うまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用を開始するべきでない。帯状疱疹（帯状ヘルペス）を発症するリスクが高くなり得る。

・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を開始する前に、次の場合、医療提供者に伝えること：

○感染症を治療している。

○治らない、又は再発し続ける感染症に罹患したことがある。

○糖尿病、慢性肺疾患、ＨＩＶがある、又は免疫力が弱い。

○ＴＢがある、又は、結核罹患者と濃厚接触している。

○帯状疱疹（帯状ヘルペス）がある。

○Ｂ型肝炎若しくはＣ型肝炎に罹患している、又は罹患したことがある。

○ある種の真菌感染症に罹患する可能性が高い国の特定の地域（例えば、オハイオ川及びミシシッピ川流域及び南西部など）に住んでいる、若しくは住んでいたことがある、又は旅行したことがある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いるとき、これらの感染症が起こる、又はさらに重症化したりするおそれがある。これらの感染症がよく見られる地域に住んでいたかどうかわからない場合は、医療提供者に尋ねること。

○感染症に罹患している、又は例えば、次のような感染症の症状があると考えること：

○発熱、発汗、又は悪寒

○筋肉痛

○咳

○息切れ

○疲労感

○体重減少

○皮膚が温かい、赤い、若しくは痛い、又は身体がひりひりする。

○痰に血が混じる

○下痢又は胃痛

○排尿時の灼熱感、又は排尿回数がいつもより多い。

【０７０８】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の開始後、感染症の任意の症状がある場合は、直ちに医療提供者を呼ぶこと。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、感染症に罹患する可能性を高める、又は罹患している任意の感染症が悪化するおそれがある。重篤な感染症に罹患している場合、医療提供者は、感染症が制御されるまで、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を停止してもよい。

【０７０９】

２．少なくとも１種の心臓疾患（心血管）危険因子があり、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している５０歳以上の人において、死亡リスクが高まること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、ＪＡＫ阻害剤である。

【０７１０】

３．がん及び免疫系の問題。

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、免疫系の働き方を変えることにより、ある特定のがんのリスクを高めるおそれがある。リンパ腫及び皮膚がんを含めた、他のがんは、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している人に起こり得る。ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している人は、特に現在喫煙中である又は過去に喫煙していた場合、リンパ腫及び肺がんを含めた、ある特定のがんのリスクが高い。今までに任意のタイ

プのがんに罹患したことがある場合、医療提供者に話すこと。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中の皮膚がんについての皮膚の検査については、医療提供者の助言に従うこと。日光の中で過ごす時間を制限する。タンニングベッド又は太陽灯の使用を避けること。日差しにいるときは防護服を着用し、紫外線防御指数が高い日焼け止め（ＳＰＦ３０以上）を用いること。これは、肌がとても白い人の場合、皮膚がんの家族歴がある人の場合、特に重要である。

【０７１１】

４．特に現在喫煙中の人又は過去に喫煙していた人の場合、少なくとも１つの心臓疾患（心血管）危険因子があり、ＪＡＫ阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している５０歳以上の人の場合、主要な心血管イベント、例えば、心臓発作、脳卒中、又は死亡などのリスクが増加する。

【０７１２】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用中に、以下のような心臓発作又は脳卒中の任意の症状がある場合は、直ぐに救急救助を呼ぶこと：

- 数分以上続く、又は治らない、又は再発する胸の中心部の不快感。
- 胸部、咽喉、首、若しくは顎の重度のこわばり、疼痛、圧迫、又は重苦しさ
- 腕、背中、頸部、顎、若しくは胃の疼痛又は不快感
- 胸部不快感を伴う、又は伴わない息切れ
- 冷や汗をかく
- 悪心又は嘔吐
- 頭部ふらふら感
- 身体の一部又は片側の脱力感
- 不明瞭発語

【０７１３】

５．血餅（血栓症）。

脚の静脈（深部静脈血栓症、ＤＶＴ）又は肺（肺塞栓症、ＰＥ）及び動脈（動脈血栓症）の血餅が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している一部の人に起こり得る。これは生命を脅かし、死に至るおそれがある。下肢静脈の血餅（ＤＶＴ）及び肺の血餅（ＰＥ）は、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤と呼ばれるクラスの医薬を服用している、５０歳以上で、少なくとも１つの心臓病（心血管）危険因子がある人において、より頻繁に起こっている。過去に脚又は肺の静脈に血餅があった場合、医療提供者に伝える。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に、次のような血餅の徴候及び症状があった場合、直ちに医療機関を受診すること：

- 腫脹
- 突然の原因不明の胸痛又は背中の上部の痛み
- 片脚若しくは両脚の痛み又は圧痛
- 息切れ又は呼吸困難

【０７１４】

６．アレルギー反応。

発疹（じんましん）、呼吸困難、失神若しくはめまい感、又は唇、舌、若しくは咽喉の腫脹など、アレルギー反応があることを意味する症状が、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している人に見られる。これらの反応の一部は、深刻であった。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中にこれらの症状のいずれかが生じた場合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用を停止し、直ちに救急医療機関を受診すること。

【０７１５】

７．胃又は腸の裂傷（穿孔）。

憩室炎（大腸の一部に炎症）又は胃若しくは腸に潰瘍になったことがある場合、医療提供者に伝えること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用している人の中には、胃又は腸が裂けることがある。これは、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）、コルチコステロイド、又はメトトレキサートを服用する人において最も頻繁に起こる。胃部痛（ｓｔｏｍａ

ｃｈ－ａｒｅａ　ｐａｉｎ）、発熱、悪寒、悪心、又は嘔吐がある場合は、直ちに医療機関を受診すること。

【０７１６】

８．ある特定の臨床検査結果の変化。

医療提供者は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）服用開始前及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）服用中に血液検査を行い、次の点について確認するべきである：

・　好中球数及びリンパ球数が少ない。好中球及びリンパ球は、白血球細胞のタイプで、身体が感染症を撃退するのを助ける。

・　赤血球細胞数が少ない。赤血球細胞は、酸素を運ぶ。赤血球細胞が少ないとは、貧血になり得、脱力感及び疲れを覚えることがあることを意味する。

・　コレステロールレベルの上昇。医療提供者は、血液検査を行って、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の服用開始からおよそ１２週間後、及び必要に応じて、コレステロールレベルを確認するべきである。

・　肝酵素の上昇。肝酵素は、肝臓が正常に機能しているかどうかを伝えるのに役立つ。肝酵素の上昇は、医療提供者が肝臓についての追加検査を行う必要があることを示し得る。

【０７１７】

好中球数、リンパ球数、若しくは赤血球細胞数が少なすぎる場合、又は肝臓の検査が高すぎる場合は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用すべきではない。医療提供者は、これらの血液検査結果の変化により、必要に応じて、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）治療を一定期間停止してもよい。

副作用についてのさらなる情報については、「ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で起こり得る副作用は何か？」を参照のこと。

【０７１８】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）とは何か？

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、処方薬で、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤である。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いて、

・　腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬と呼ばれる１種以上の薬剤が用いられ、効果が不十分であった、又は忍容できなかったとき、中等度から重度の関節リウマチを伴う成人を治療する。

・　腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断薬と呼ばれる１種以上の薬剤が用いられて、効果が不十分であった、又は忍容できなかったとき、活動性乾癬性関節炎を伴う成人を治療する。

・　これまでの治療に対して応答がなく、湿疹が、生物学的製剤を含めた、他の丸剤若しくは注射剤で十分に制御されない又は他の丸剤若しくは注射剤の使用が推奨されない場合の、中等度から重度の湿疹（アトピー性皮膚炎）を伴う、成人及び１２歳以上の小児を治療する。

【０７１９】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、アトピー性皮膚炎がある、少なくとも体重８８ポンド（４０ｋｇ）の１２歳以上の小児において安全かつ有効である。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が１８歳未満の若年性特発性関節炎又は乾癬性関節炎を伴う小児において安全かつ有効であるかどうかは知られてない。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）が、アトピー性皮膚炎を伴う１２歳未満の小児において安全かつ有効であるかどうかは知られてない。ウパダシチニブ又はＲＩＮＶＯＱ（登録商標）中の成分のいずれかにアレルギーがある場合、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用しないこと。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）中の成分の完全なリストについては、本医薬品ガイドの巻末を参照のこと。

【０７２０】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用する前に、医療提供者に、以下の場合を含めて、すべての医学的状態について伝えること：

・　「ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）について知っておくべき最も重要な情報は何か？」を参照のこと

・　感染症に罹患している。
・　現在喫煙中又は過去に喫煙していた。
・　心臓発作、他の心臓の異常、又は脳卒中を起こしたことがある。
・　肝臓に異常がある。
・　腎臓に異常がある。
・　原因不明の胃（腹）痛がある、胃若しくは腸に憩室炎又は潰瘍の病歴がある、又はＮＳＡＩＤを服用している。
・　赤血球細胞又は白血球細胞の数が少ない。
・　最近免疫化（ワクチン）を受けた、又は受ける予定がある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用する人は、生ワクチンを接種するべきでない。
・　妊娠している、又は妊娠の予定がある。動物実験に基づき、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、胎児に害を及ぼすおそれがある。
妊娠することが可能である女性：
・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療を開始する前に、医療提供者は、妊娠の有無を確認する。
・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最終投与の４週間後は、妊娠するのを避けるために、有効な受胎調節（避妊）を用いるべきである。
・　妊娠していると考える場合、又はＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に妊娠する場合は、医療提供者に伝えること。
・　妊娠中にＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用する場合は、ＡｂｂＶｉｅ　Ｉｎｃ．（１－８００－６３３－９１１０）又はＦＤＡ（１－８００－ＦＤＡ－１０８８）又はｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｍｅｄｗａｔｃｈに連絡して、患者及び患者の赤ん坊の健康についての情報を提供すること。
・　母乳育児中又は母乳で育てる予定がある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、母乳に移行するおそれがある。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を服用するか、母乳で育てるかどうか、患者及び医療提供者が決定するべきである。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中及びＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最終投与後の６日間は母乳で育てないこと。
【０７２１】
処方薬及びＯＴＣ医薬品、ビタミン、及びハーブ系サプリメントを含めて、服用するすべての医薬品ついて、医療提供者に伝えること。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）及び他の医薬品は互いに影響し、副作用を引き起こすおそれがある。
【０７２２】
以下を服用している場合は、特に医療提供者に伝えること：
・　真菌感染症のための医薬品（例えば、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール又はボリコナゾールなど）又はクラリスロマイシン（細菌感染症用）（これらの医薬品は、血液中のＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の量を増加させるおそれがある。）。
・　リファンピシン（細菌感染症用）又はフェニトイン（神経障害用）（これらの医薬品は、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の効果を低下させるおそれがある。）。
・　免疫系に影響する医薬品（例えば、アザチオプリン及びシクロスポリンなど）（これらの医薬品は、感染症のリスクを高めるおそれがある。）。
【０７２３】
これらの医薬品のいずれかを服用しているかどうか不明な場合は、医療提供者又は薬剤師に尋ねること。服用している医薬品を知ること。新しい医薬品を入手したとき、そのリストを保管して、医療提供者及び薬剤師に見せること。
【０７２４】
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、どのように服用すべきか？
・　以下は、医療提供者がＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いるよう伝える通り、正確に服用すること。
・　食事の有無に関わらず、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を１日１回服用すること。

・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）錠を丸ごと服用すること。錠剤を割ったり、砕いたり、又は噛んだりしないこと。
・　ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を過剰に服用した場合、医療提供者又は中毒事故管理センター（１－８００－２２２－１２２２）に連絡するか、直ぐに最寄りの病院の救急治療室に行くこと。

【０７２５】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）のあり得る副作用は何か？

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）は、以下を含めた、重篤な副作用を引き起こすおそれがある：
「ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）について知っておくべき最も重要な情報は何か？」を参照のこと

関節リウマチ及び乾癬性関節炎について治療された人々におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最も一般的な副作用は、以下が含まれる：
・　上気道感染症（感冒、副鼻腔感染症）
・　帯状疱疹（帯状ヘルペス）
・　口唇ヘルペスを含めた、単純ヘルペスウイルス感染症
・　気管支炎
・　悪心
・　咳
・　発熱
・　ざ瘡

アトピー性皮膚炎について治療された人々におけるＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の最も一般的な副作用は、以下が含まれる：
・　上気道感染症（感冒、副鼻腔感染症）
・　ざ瘡
・　口唇ヘルペスを含めた、単純ヘルペスウイルス感染症
・　頭痛
・　クレアチンホスホキナーゼの血液レベルの増加
・　咳
・　アレルギー反応
・　毛包の炎症
・　悪心
・　胃部（腹）痛
・　発熱
・　体重増加
・　帯状疱疹（帯状ヘルペス）
・　インフルエンザ
・　疲労
・　白血球細胞数の減少（好中球減少）
・　筋肉痛
・　インフルエンザ様疾患

【０７２６】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で治療されたアトピー性皮膚炎を伴う患者において、眼球後部の裏層の分離又は断裂（網膜剥離）が起こっている。ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）による治療中に視力に任意の突然の変化がある場合は、直ちに医療提供者を呼ぶこと。

【０７２７】

これらが、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）で起こり得る副作用のすべてであるとは限らない。副作用については、医師の助言を求めること。

【０７２８】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）をどのように保管するべきか？

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を３６°Ｆ～７７°Ｆ（２℃～２５℃）で保管すること。

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を湿気から守るため、元のボトルで保管すること。
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）及びすべての医薬品を、子供の手の届かないところに保管すること。

【０７２９】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）の安全かつ効果的な使用についての一般的な情報。
医薬品は、医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがある。処方されなかった状態には、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を用いないこと。他の人が同じ症状であったとしても、ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）を他者に与えないこと。他の人には害になるおそれがある。医療専門家向けに書かれているＲＩＮＶＯＱ（登録商標）についての情報に関して、薬剤師又は医療提供者に尋ねることができる。

【０７３０】

ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）１５ｍｇ錠の成分は何か？
有効成分：ウパダシチニブ。
非活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、四酸化三鉄、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン。
ＲＩＮＶＯＱ（登録商標）３０ｍｇ錠剤の成分は何か？
有効成分：ウパダシチニブ
非活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、ヒプロメロース、赤酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン。

【０７３１】

実施例３．ウパダシチニブの薬物動態に対する強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤の影響。
本明細書で上述した通り、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤は、同時投与したとき、ウパダシチニブの曝露及びＣｍａｘを増加させる。特に、Ｍ１３－４０１試験では、ウパダシチニブの薬物動態に対する強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤の影響を評価し、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を同時投与すると、ウパダシチニブのＣｍａｘ及びＡＵＣｉｎｆは、それぞれ７０％及び７５％高いことが示された。Ｍ１３－４０１試験のデータを表３８及び表３９に示し、ＣＹＰ３Ａ４阻害剤の同時投与により、すべての用量レベルにおいてＵＣを伴う患者において予想されるＣｍａｘ及びＡＵＣｓｓの増加がそれぞれ示される。

【０７３２】

【表３８】

表 38. UC を伴う患者におけるモデル推定ウパダシチニブ C_{max} (ng/mL) および UC を伴う患者における予測 C_{max} および強力な CYP3A4 阻害剤の同時投与

治療群	第 2b 相および第 3 相 UC 試験からのモデル推定 C_{max} (ng/mL) 中央値 (第 5、第 95 百分位数)	M13-401 からの結果に基づく、強力な CYP3A4 阻害剤による UC 患者における予測された C_{max} 中央値 (ng/mL) 中央値 (第 5、第 95 百分位数)
7.5 mg	20.2 (15.3, 32.8)	34.3 (26.0, 55.8)
15 mg	41.3 (26.3, 57.2)	70.2 (44.7, 97.2)
30 mg	78.5 (57.3, 121)	133 (97.4, 206)
45 mg	121 (86.2, 182)	206 (147, 309)

*強力な CYP3A 阻害剤を使用している UC 患者における予測中央値、第 5 百分位数、および第 95 百分位数は、M13-401 試験で観察された効果 (1.7) に、第 2b 相および第 3 相試験での UC を伴う患者における C_{max} についてのモデル推定中央値、第 5 百分位数、および第 95 百分位数を乗じることにより算出した。

【０７３３】

【表３９】

表39.UCを伴う患者におけるモデル推定ウパダシチニブAUC_{ss}(ng/mL)およびUCを伴う患者における予測されたAUC_{ss}および強力なCYP3A阻害剤の同時投与

治療群	第2b相および第3相UC試験からのモデル推定AUC_{ss}(ng・h/mL)中央値(第5、第95百分位数)	M13-401からの結果に基づく、強力なCYP3A4阻害剤によるUC患者における予測AUC_{ss}(ng・h/mL)中央値(第5、第95百分位数)
7.5 mg	161 (114, 355)	282 (200, 621)
15 mg	342 (216, 629)	599 (378, 1101)
30 mg	653 (432, 1142)	1143 (756, 1999)
45 mg	994 (631, 1682)	1740 (1104, 2944)

*強力なCYP3A阻害剤を使用しているUC患者における予測中央値、第5百分位数、および第95百分位数は、M13-401試験で観察された効果(1.75)に、第2b相および第3相試験でのUCを伴う患者におけるAUC_{ss}についてのモデル推定中央値、第5百分位数、および第95百分位数を乗じることにより算出した。

【０７３４】

表３８及び表３９では、ＵＣ患者において強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤と同時投与したとき、４５ｍｇ　ＱＤの用量では、ウパダシチニブのＣｍａｘ及びＡＵＣ値が、患者の大型の母集団において、導入第２ｂ相試験及び第３相試験中評価されたウパダシチニブ血漿曝露の範囲を超えることを示す。用量を３０ｍｇＱＤに減らす場合、大部分の患者におけるウパダシチニブの血漿曝露は、４５ｍｇＱＤの第２ｂ相及び第３相導入試験において観察された血漿曝露の範囲内であると予測される。

【０７３５】

維持の場合でも同様に、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤と同時投与した場合、患者の大型の母集団の場合３０ｍｇＱＤの維持試験中に評価された血漿曝露の範囲を超えるウパダシチニブのＣｍａｘ及びＡＵＣ値になると予測される。用量を１５ｍｇＱＤに減らす場合、ウパダシチニブの血漿曝露は、３０ｍｇＱＤの場合の維持第３相試験において評価された血漿曝露の範囲内であると予測される。したがって、これらの結果に基づき、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を同時に投与するとき、ＵＣを伴う患者におけるウパダシチンブの推奨用量は、導入治療中が１日１回３０ｍｇであり、維持治療中が１日１回１５ｍｇである。

【０７３６】

実施例４．ウパダシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響。

本明細書で上述した通り、患者における重度の腎機能障害の存在は、前記患者におけるウパダシチニブの曝露及びＣｍａｘを増加させる。特に、Ｍ１３－５５１では、ウパダシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価した。本試験の結果から、重度の腎機能障害では、腎機能が正常な対象と比較して、Ｃｍａｘ及びＡＵＣｉｎｆは、それぞれ１４％及び４４％高くなることが示された。重度の腎機能障害があるＵＣ患者におけるウパダシチニブの予測血漿曝露を、Ｍ１３－５５１試験において、観察された重度腎機能障害の影響並びに第２ｂ相及び第３相試験でのＵＣを伴う患者におけるモデル推定血漿曝露に基づいて、Ｃｍａｘの場合表４０に示し、ＡＵＣの場合表４１に示す。

【０７３７】

【表４０】

表40:UCを伴う患者におけるモデル推定ウパダシチニブC_{max}(ng/mL)ならびにUCおよび重度の腎機能障害を伴う患者における予測C_{max}

治療群	第2b相および第3相UC試験からのモデル推定 C_{max}(ng/mL) 中央値(第5、第95百分位数)	M13-551からの結果に基づく重度の腎機能障害低下を伴うUC患者における予測 C_{max}(ng/mL) 中央値 (第5、第95百分位数)*
5 mg	20.2 (15.3, 32.8)	23.0 (17.4, 37.4)
15 mg	41.3 (26.3, 57.2)	47.1 (30.0, 65.2)
30 mg	78.5 (57.3, 121)	89.5 (65.3, 138)
45 mg	121 (86.2, 182)	138 (98.3, 208)

*重度の腎機能障害を伴うUC患者における予測中央値、第5百分位数、および第95百分位数は、M13-551試験で観察された効果(1.14)に、第2b相および第3相試験におけるUCを伴う患者におけるC_{max}についてのモデル推定中央値、第5百分位数、および第95百分位数を乗じることにより算出した。

【０７３８】

【表４１】

表41:UCを伴う患者におけるモデル推定ウパダシチニブAUC_{ss}(ng/mL)ならびにUCおよび重度の腎機能障害を伴う患者における予測AUC_{ss}

治療群	第2b相および第3相UC試験からのモデル推定 AUC_{ss}(ng・h/mL) 中央値(第5、第95百分位数)	M13-551からの結果に基づく重度の腎機能障害を伴うUC患者における予測 AUC_{ss}(ng・h /mL) 中央値(第5、第95百分位数)
7.5 mg	161 (114, 355)	232 (164, 511)
15 mg	342 (216, 629)	492 (311, 906)
30 mg	653 (432, 1142)	940 (622, 1645)
45 mg	994 (631, 1682)	1431 (909, 2422)

*重度の腎機能障害を伴うUC患者における予測中央値、第5百分位数、および第95百分位数は、M13-551試験で観察された効果(1.44)に、第2b相および第3相試験におけるUCを伴う患者におけるAUC_{ss}についてのモデル推定中央値、第5百分位数、および第95百分位数を乗じることにより算出した。

【０７３９】

特別な母集団におけるウパダシチニブの投薬の推奨を、第２ｂ相試験及び第３相試験において導入及び維持中に評価された、モデル推定ウパダシチニブ血漿曝露の範囲に対するウパダシチニブ血漿曝露の増加の大きさに基づいて決定する。表４０及び表４１では、重度の腎機能障害があるＵＣ患者に４５ｍｇ　ＱＤの用量を投与すると、Ｃｍａｘ値が第２ｂ相試験及び第３相試験において観察された範囲内になることが示される。しかしながら、これらの患者の多くは、ウパダシチニブＡＵＣが、第２ｂ相及び第３相導入試験におけるウパダシチニブＡＵＣの第９５百分位数を超える（＞１，６８２ｎｇ・ｈ／ｍＬ）。したがって、導入量を、重度の腎機能障害を伴うＵＣ患者において３０ｍｇＱＤに減らすことが推奨される。重度腎機能障害患者における３０ｍｇＱＤの用量の場合のウパダシチニ

ブのＣｍａｘ及びＡＵＣは、第２ｂ相試験及び第３相試験におけるＵＣを伴う対象の血漿曝露の範囲内であることが予測される（表４１及び表４２）。

【０７４０】

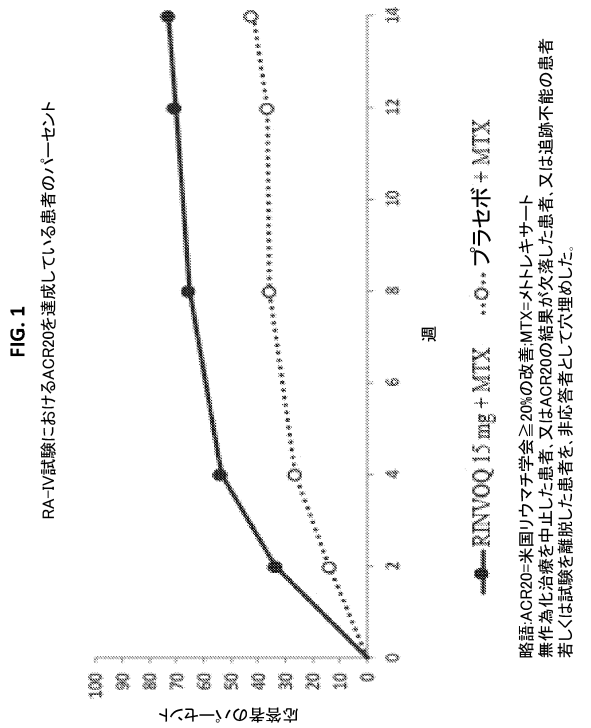
維持の場合、重度の腎機能障害を伴う患者にウパダシチニブ用量３０ｍｇＱＤを投与すると、Ｃｍａｘ値が第３相維持試験での維持中に観察された範囲内であることが予測される。しかしながら、重度の腎機能障害を伴うＵＣ患者が、維持のためにウパダシチニブ３０ｍｇＱＤを投与される場合、ウパダシチニブのＡＵＣは、かなりの割合の患者において３０ｍｇＱＤの維持試験で観察された曝露の第９５百分位数を超えることが予測される。したがって、維持量を、重度の腎機能障害を伴うＵＣ患者において１５ｍｇＱＤに減らすことが推奨される。重度腎機能障害患者における１５ｍｇＱＤの用量の場合のウパダシチニブのＣｍａｘ及びＡＵＣは、第３相維持試験におけるＵＣを伴う患者の曝露の血漿曝露の範囲内であることが予測される。

【０７４１】

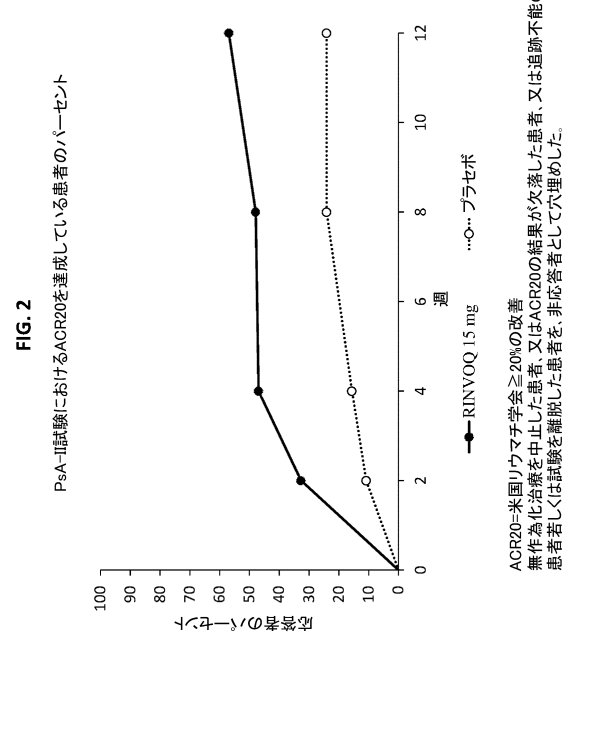
要約すると、ＵＣ及び重度の腎機能障害を伴う患者に対する推奨用量は、導入治療中は３０ｍｇ１日１回、維持治療中は１５ｍｇ１日１回である。

【図面】

【図１】



【図２】



【図３】

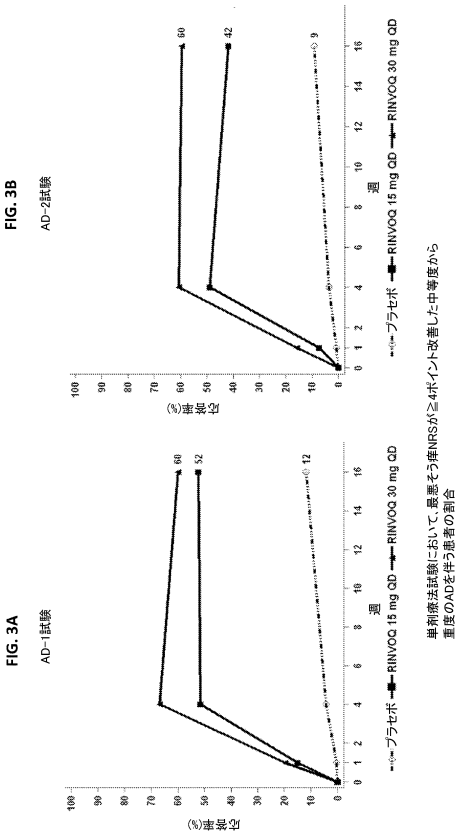


FIG. 3A
AD-1試験
FIG. 3B
AD-2試験
応答率(%)
週
プラセボ
RINVOQ 15 mg QD
RINVOQ 30 mg QD
60
52
12
60
42
9
単剤療法試験において、最悪そう痒NRSが≥4ポイント改善した中等度から
重度のADを伴う患者の割合

【図４】

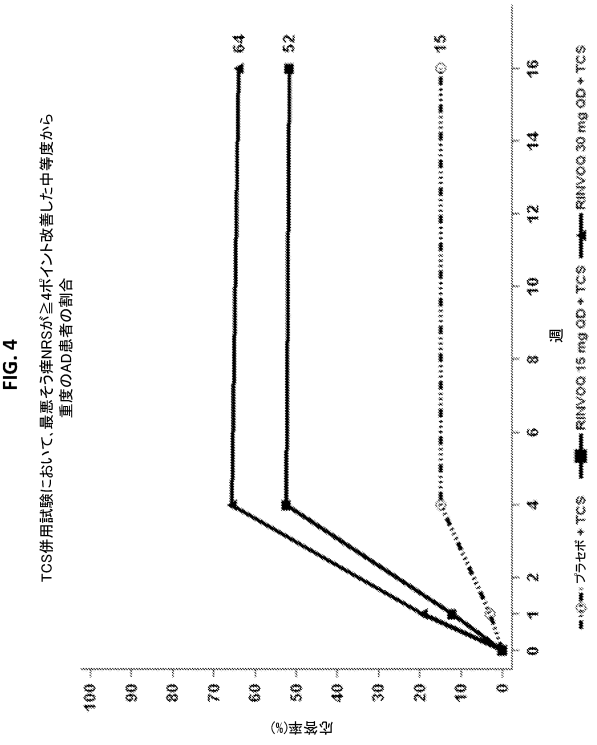


FIG. 4
TCS併用試験において、最悪そう痒NRSが≥4ポイント改善した中等度から
重度のAD患者の割合
応答率(%)
週
プラセボ + TCS
RINVOQ 15 mg QD + TCS
RINVOQ 30 mg QD + TCS
64
52
15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/4985, C07D 487/14, A61P 13/00 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. A61K 31/4985, C07D 487/14, A61P 13/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0262328 A1 (BOW RIVER LLC) 29 August 2019 (29.08.2019); especially para [0006]-[0007], [0225], [0278], [0309]; pg 37, Table 1	1-15, 46-47
A	MOHAMED et al. Clinical Pharmacokinetics of Upadacitinib: Review of Data Relevant to the Rheumatoid Arthritis Indication. Clinical Pharamcokinetics. May 2020, Vol. 59, No. 5, pg 531-544; entire document	1-15, 46-47
X, P	US 2022/0273651 A1 (ABBVIE INC.) 1 September 2022 (01.09.2022); entire document	1-15, 46-47

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 June 2023	JUN 30 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60648

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-15, 46-47, directed to a method of treating, improving safety, or reducing occurrence of adverse events, comprising administering upadacitinib in combination with a strong CYP3A4 inhibitor.

Group II: Claims 16-45, directed to a method of treating, improving safety, or reducing occurrence of adverse events in patients having severe renal impairment, comprising administering upadacitinib.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Continued on Supplemental Page

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-15, 46-47

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60648

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Special Technical Features

Group I requires administering upadacitinib in combination with a strong CYP3A4 inhibitor, not required by Group II.

Group II requires administering to patients having severe renal impairment, not required by Group I.

Common Technical Features

The feature shared by Groups I-II is administering upadacitinib and reducing a recommended daily upadacitinib dose of 45 mg to 30 mg, reducing a recommended daily upadacitinib dose of 30 mg to 15 mg, and maintaining a recommended daily upadacitinib dose of 15 mg.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is taught by the publication entitled "Clinical Pharmacokinetics of Upadacitinib: Review of Data Relevant to the Rheumatoid Arthritis Indication" by Mohamed et al. (Clinical Pharamcokinetics, May 2020, Vol. 59, No. 5, pg 531-544) (hereinafter 'Mohamed').

Mohamed discloses treating patients with a combination of upadacitinib and a strong CYP3A4 inhibitor, where the strong CYP3A4 inhibitor may affect upadacitinib pharmacokinetics, and treating patients with severe renal impairment, which affects patient AUC (pg 532, col 1, para 1 - "Key Points... Strong CYP3A4 inhibitors increase upadacitinib exposure by 75%. Strong inducers of CYP3A4 reduce upadacitinib exposure by approximately half. No dosage adjustment is required for concomitant medications when administered with upadacitinib based on drug-interaction studies. Mild, moderate, and severe renal impairment as well as mild and moderate hepatic impairment had no clinically relevant effect on upadacitinib systemic exposures (<45% increase in AUC or Cmax relative to subjects with normal renal/hepatic function)."), and a upadacitinib dosing range (pg 533, col 1, para 1-2 - "The upadacitinib Cmax was dose proportional in the 1–48 mg dose range, and there was no trend for change in upadacitinib dose-normalized area under the plasma concentration–time curve (AUC) with increasing dose over the 3–36 mg single-dose range [12]. Twice-daily (BID) doses of up to 24 mg of upadacitinib IR were also evaluated in healthy subjects").
Mohamed does not specifically disclose reducing a recommended daily upadacitinib dose of 45 mg to 30 mg, reducing a recommended daily upadacitinib dose of 30 mg to 15 mg, and maintaining a recommended daily upadacitinib dose of 15 mg.
Since Mohamed discloses dosing ranges for upadacitinib between 1-48 mg and where upadacitinib may be affected by a strong CYP3A4 inhibitor or patients having severe renal impairment, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to modify the a method of treating patients, as disclosed by Mohamed, to include or instead use reducing a recommended daily upadacitinib dose of 45 mg to 30 mg, reducing a recommended daily upadacitinib dose of 30 mg to 15 mg, and maintaining a recommended daily upadacitinib dose of 15 mg, as determined through routine experimentation, in order to optimize a dosing regimen for a given subject, such as those receiving a therapeutic or having a condition which may affect upadacitinib activity.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Groups I-II therefore lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	37/08		
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Fターム（参考）

91 ZA892 ZA961 ZA962 ZB071 ZB072 ZB131 ZB132 ZB151 ZB152 ZC202 ZC751

4C086 AA01 AA02 CB05 GA16 MA02 MA04 NA05 NA06 NA14 ZA68 ZA89 ZA96 ZB07 ZB13 ZB15 ZC75