Methotrexate	6 mg to 24 mg BID[b]	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
Sensitive CYP1A2 Substrate: Caffeine	30 mg QD[c]	1.13 (1.05-1.22)	1.22 (1.15-1.29)
Sensitive CYP3A Substrate: Midazolam	30 mg QD[c]	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
Sensitive CYP2D6 Substrate: Dextromethorphan	30 mg QD[c]	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
Sensitive CYP2C9 Substrate: S-Warfarin	30 mg QD[c]	1.07 (1.02-1.11)	1.11 (1.07-1.15)
Sensitive CYP2C19 Marker: 5-OH Omeprazole to Omeprazole metabolic ratio	30 mg QD[c]	--	1.09 (1.00-1.19)
CYP2B6 Substrate: Bupropion	30 mg QD[c]	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
Rosuvastatin	30 mg QD[c]	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
Atorvastatin	30 mg QD[c]	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
Ethinylestradiol	30 mg QD[c]	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
Levonorgestrel	30 mg QD[c]	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)

CYP: cytochrome P450; CI: Confidence interval; BID: twice daily; QD: once daily
[a] Ratios for C_{max} and AUC compare co-administration of the medication with upadacitinib vs. administration of medication alone.
[b] Immediate-release formulation
[c] Extended-release formulation

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

The carcinogenic potential of upadacitinib was evaluated in Sprague-Dawley rats and Tg.rasH2 mice. No evidence of tumorigenicity was observed in male or female rats that received upadacitinib for up to 101 weeks at oral doses up to 15 or 20 mg/kg/day, respectively (approximately 4 and 10 times the MRHD on an AUC basis, respectively). No evidence of tumorigenicity was observed in male or female Tg.rasH2 mice that received upadacitinib for 26 weeks at oral doses up to 20 mg/kg/day.

Mutagenesis

Upadacitinib tested negatively in the following genotoxicity assays: the *in vitro* bacterial mutagenicity assay (Ames assay), *in vitro* chromosome aberration assay in human peripheral blood lymphocytes, and *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Impairment of Fertility

Upadacitinib had no effect on fertility in male or female rats at oral doses up to 50 mg/kg/day in males and 75 mg/kg/day in females (approximately 42 and 84 times the MRHD in males and females, respectively, on an AUC basis). However, maintenance of pregnancy was adversely affected at oral doses of 25 mg/kg/day and 75 mg/kg/day based upon dose-related findings of increased post-implantation losses (increased resorptions) and decreased numbers of mean viable embryos per litter (approximately 22 and 84 times the MRHD on an AUC basis, respectively). The number of viable embryos was unaffected in female rats that received upadacitinib at an oral dose of 5 mg/kg/day and were mated to males that received the same dose (approximately 2 times the MRHD on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of RINVOQ 15 mg once daily were assessed in five Phase 3 randomized, double-blind, multicenter studies in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and fulfilling the ACR/EULAR 2010 classification criteria. Patients over 18 years of age were eligible to participate. The presence of at least 6 tender and 6 swollen joints and evidence of systemic inflammation based on elevation of hsCRP was required at baseline. Although other doses have been studied, the recommended dose of RINVOQ is 15 mg once daily.

Study RA-I (NCT02706873) was a 24-week monotherapy trial in 947 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were naïve to methotrexate (MTX). Patients received RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily or MTX as monotherapy. At Week 26, non-responding patients on upadacitinib could be rescued with the addition of MTX, while patients on MTX could be rescued with the addition of blinded RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR50 response at Week 12. Key secondary endpoints included disease activity score (DAS28-CRP) $\leq$3.2 at Week 12, DAS28-CRP <2.6 at Week 24, change from baseline in HAQ-DI at Week 12, and change from baseline in van der Heijde-modified total Sharp Score (mTSS) at Week 24.

Study RA-II (NCT02706951) was a 14-week monotherapy trial in 648 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to MTX. Patients received RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily monotherapy or continued their stable dose of MTX monotherapy. At Week 14, patients who were randomized to MTX were advanced to RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily monotherapy in a blinded manner based on pre-determined assignment at baseline. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 14. Key secondary endpoints included DAS28-CRP $\leq$3.2, DAS28-CRP <2.6, and change from baseline in HAQ-DI at Week 14.

Study RA-III (NCT02675426) was a 12-week trial in 661 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARDs). Patients received RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg

once daily or placebo added to background cDMARD therapy. At Week 12, patients who were randomized to placebo were advanced to RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily in a blinded manner based on pre-determined assignment at baseline. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12. Key secondary endpoints included DAS28-CRP ≤3.2, DAS28-CRP<2.6, and change from baseline in HAQ-DI at Week 12.

Study RA-IV (NCT02629159) was a 48-week trial in 1629 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to MTX. Patients received RINVOQ 15 mg once daily, active comparator, or placebo added to background MTX. From Week 14, non-responding patients on RINVOQ 15 mg could be rescued to active comparator in a blinded manner, and non-responding patients on active comparator or placebo could be rescued to RINVOQ 15 mg in a blinded manner. At Week 26, all patients randomized to placebo were switched to RINVOQ 15 mg once daily in a blinded manner. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12 versus placebo. Key secondary endpoints versus placebo included DAS28-CRP ≤3.2, DAS28-CRP <2.6, change from baseline in HAQ-DI at Week 12, and change from baseline in mTSS at Week 26.

Study RA-V (NCT02706847) was a 12-week trial in 499 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate response or intolerance to biologic DMARDs. Patients received RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily or placebo added to background cDMARD therapy. At Week 12, patients who were randomized to placebo were advanced to RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily in a blinded manner based on pre-determined assignment at baseline. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12. Key secondary endpoints included DAS28-CRP ≤3.2 and change from baseline in HAQ-DI at Week 12.

Clinical Response

The percentages of RINVOQ-treated patients achieving ACR20, ACR50, and ACR70 responses, and DAS28(CRP) < 2.6 in all studies are shown in Table 5.

Patients treated with RINVOQ 15 mg, alone or in combination with cDMARDs, achieved higher ACR response rates compared to MTX monotherapy or placebo, respectively, at the primary efficacy timepoint (Table 5).

In Study IV, the percent of patients achieving ACR20 response by visit is shown in Figure 1.

In Studies RA-III and RA-V, higher ACR20 response rates were observed at 1 week with RINVOQ 15 mg versus placebo.

Treatment with RINVOQ 15 mg, alone or in combination with cDMARDs, resulted in greater improvements in the ACR components compared to MTX or placebo at the primary efficacy timepoint (Table 6).

Table 5: Clinical Response

	Study RA-I MTX-Naïve	**Study RA-II MTX-IR**	**Study RA-III cDMARD-IR**	**Study RA-IV MTX-IR**	**Study RA-V bDMARD-IR**
	Monotherapy	Monotherapy	Background cDMARDs	Background MTX	Background 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
Week										
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)		

Abbreviations: ACR20 (or 50 or 70) = American College of Rheumatology ≥20% (or ≥50% or ≥70%) improvement; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CRP = c-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; cDMARDs = conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX = methotrexate; PBO = placebo; IR = inadequate responder
Patients who discontinued randomized treatment, or had cross-over between randomized treatments, or were missing data at week of evaluation were imputed as non-responders in the analyses.

[a] Study RA-I, Study RA-III, Study RA-IV, Study RA-V
[b] Study RA-II
[c] Study RA-I
[d] Study RA-IV

Table 6: Components of ACR Response at Primary Efficacy Timepoint[a]

	Study RA-I MTX-Naïve		**Study RA-II[b] MTX-IR**		**Study RA-III cDMARD-IR**		**Study RA-IV MTX-IR**		**Study RA-V bDMARD-IR**	
	Monotherapy		Monotherapy		Background cDMARDs		Background MTX		Background cDMARDs	
	MTX	RINVOQ	MTX	RINVOQ	PBO	RINVOQ	PBO	RINVOQ	PBO	RINVOQ

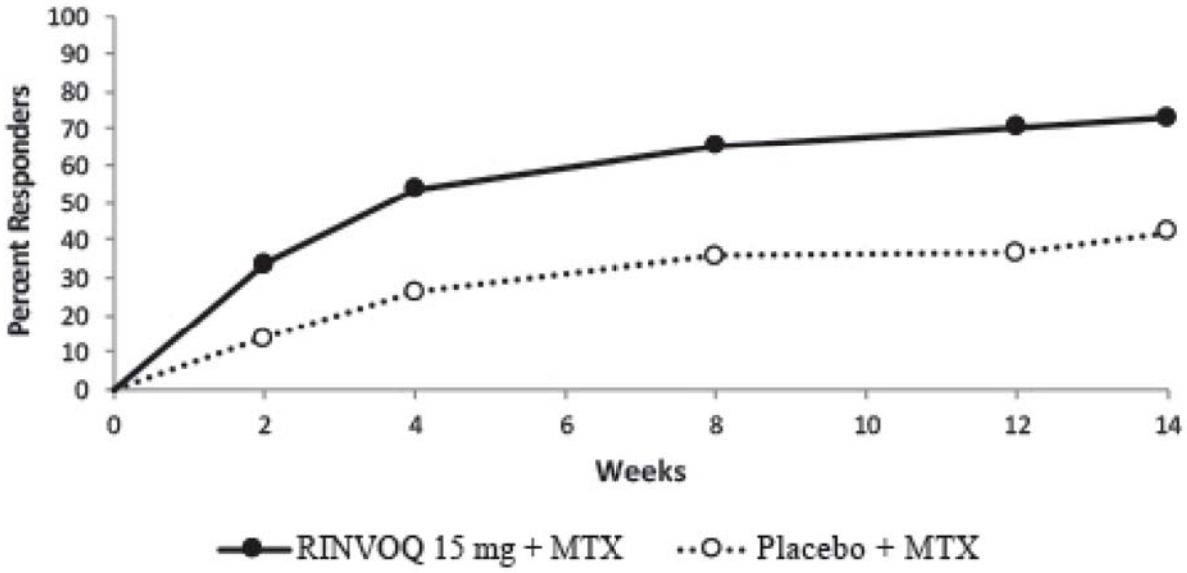
		15 mg		15 mg		15 mg		15 mg		15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
Number of tender joints (0-68)										
Baseline	26 (16)	25 (14)	25 (16)	24 (15)	25 (15)	25 (14)	26 (14)	26 (15)	28 (15)	28 (16)
Week 12/14	13 (15)	9 (12)	15 (16)	10 (13)	16 (17)	12 (14)	16 (15)	10 (13)	18 (17)	11 (14)
Number of swollen joints (0-66)										
Baseline	17 (11)	17 (10)	17 (12)	16 (11)	15 (9)	16 (10)	16 (9)	17 (10)	16 (10)	17 (11)
Week 12/14	6 (8)	5 (7)	9 (11)	6 (9)	9 (10)	7 (10)	9 (9)	5 (7)	9 (10)	6 (8)
Pain[c]										
Baseline	66 (21)	68 (21)	63 (21)	62 (23)	62 (21)	64 (19)	65 (21)	66 (21)	69 (21)	68 (20)
Week 12/14	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
Patient global assessment[c]										
Baseline	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)
Week 12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
Disability Index (HAQ-DI)[d]										
Baseline	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)
Week 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)
Physician global assessment[c]										
Baseline	69 (16)	67 (17)	62 (17)	66 (18)	64 (18)	64 (16)	66 (18)	66 (17)	67 (17)	69 (17)
Week 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)										
Baseline	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)
Week 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)

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CRP = c-reactive protein; cDMARDs = conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; IR = inadequate responder; MTX = methotrexate; PBO = placebo

[a] Data shown are mean (standard deviation).
[b] Primary efficacy timepoint is at Week 14.

[c] Visual analog scale: 0 = best, 100 = worst.
[d] Health Assessment Questionnaire-Disability Index: 0=best, 3=worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

Figure 1. Percent of Patients Achieving ACR20 in Study RA-IV



Abbreviations: ACR20 = American College of Rheumatology ≥20% improvement; MTX = methotrexate
Patients who discontinued randomized treatment, or were missing ACR20 results, or were lost-to-follow-up or withdrawn from the study were imputed as non-responders.

In RA-I and RA-IV, a higher proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg alone or in combination with cDMARDs, achieved DAS28-CRP < 2.6 compared to MTX or placebo at the primary efficacy timepoint (Table 7).

Table 7: Proportion of Patients with DAS28-CRP Less Than 2.6 with Number of Residual Active Joints at Primary Efficacy Timepoint

	Study RA-I MTX-Naive	
	Monotherapy	
DAS28-CRP Less Than 2.6	**MTX** N = 314	**RINVOQ 15 mg** N = 317
Proportion of responders at Week 12 (n)	14% (43)	36% (113)

Of responders, proportion with 0 active joints (n)	51% (22)	45% (51)
Of responders, proportion with 1 active joint (n)	35% (15)	23% (26)
Of responders, proportion with 2 active joints (n)	9% (4)	17% (19)
Of responders, proportion with 3 or more active joints (n)	5% (2)	15% (17)
	Study RA-IV MTX-IR	
	Background MTX	
DAS28-CRP Less Than 2.6	**PBO** N = 651	**RINVOQ 15 mg** N = 651
Proportion of responders at Week 12 (n)	6% (40)	29% (187)
Of responders, proportion with 0 active joints (n)	60% (24)	48% (89)
Of responders, proportion with 1 active joint (n)	20% (8)	23% (43)
Of responders, proportion with 2 active joints (n)	15% (6)	13% (25)
Of responders, proportion with 3 or more active joints (n)	5% (2)	16% (30)
Abbreviations: CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; MTX = methotrexate; PBO = placebo; IR = inadequate responder		

Radiographic response

Inhibition of progression of structural joint damage was assessed using the modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score, at Week 26 in Study RA-IV and Week 24 in Study RA-I. The proportion of patients with no radiographic progression (mTSS change from baseline ≤ 0) was also assessed.

In Study RA-IV, treatment with RINVOQ 15 mg inhibited the progression of structural joint damage compared to placebo in combination with cDMARDs at Week 26 (Table 8). Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with overall results.

In the placebo plus MTX group, 76% of the patients experienced no radiographic progression at Week 26 compared to 83% of the patients treated with RINVOQ 15 mg.

In Study RA-I, treatment with RINVOQ 15 mg monotherapy inhibited the progression of structural joint damage compared to MTX monotherapy at Week 24 (Table 8). Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with overall results.

In the MTX monotherapy group, 78% of the patients experienced no radiographic progression at Week 24 compared to 87% of the patients treated with RINVOQ 15 mg monotherapy.

Table 8: Radiographic Changes

	Study RA-IV MTX-IR
	Background MTX

mTSS	PBO (N=651) Mean (SD)	RINVOQ 15 mg (N=651) Mean (SD)	Estimated Difference vs PBO at Week 26 (95% CI)[1]
Baseline	35.9 (52)	34.0 (50)	
Week 26[2]	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)
	Study RA-I MTX-naïve		
	Monotherapy		
	MTX (N=309) Mean (SD)	RINVOQ 15 mg (N=309) Mean (SD)	Estimated Difference vs MTX at Week 24 (95% CI)[3]
Baseline	13.3 (31)	18.1 (38)	
Week 24[4]	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	-0.53 (-0.85, -0.20)

Abbreviations: mTSS = modified Total Sharp Score, MTX = methotrexate; PBO = placebo; SD = standard deviation; IR = inadequate responders; bDMARDs = biologic disease modifying anti-rheumatic drugs; LS = least squares; CI = confidence intervals

[1] LS means and 95% CI based on a random coefficient model fit to the mTSS value adjusting for time, treatment group, prior bDMARDs use, treatment group-by-time interaction, with random slopes and random intercept.

[2] Estimated linear rate of structural progression by Week 26 and standard errors are presented.

[3] LS means and 95% CI based on a linear regression model fit to change from baseline in mTSS adjusting for treatment group, baseline mTSS, and geographic region.

[4] Mean change from baseline and standard deviation are presented.

Physical Function Response

Treatment with RINVOQ 15 mg, alone or in combination with cDMARDs, resulted in a greater improvement in physical function at Week 12/14 compared to all comparators as measured by HAQ-DI.

Other Health-Related Outcomes

In all studies except for Study RA-V, patients receiving RINVOQ 15 mg had greater improvement from baseline in physical component summary (PCS) score, mental component summary (MCS) scores, and in all 8 domains of the Short Form Health Survey (SF-36) compared to placebo in combination with cDMARDs or MTX monotherapy at Week 12/14.

Fatigue was assessed by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F) in Studies RA-I, RA-III, and RA-IV. Improvement in fatigue at Week 12 was observed in patients treated with RINVOQ 15 mg compared to patients on placebo in combination with cDMARDs or MTX monotherapy.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

RINVOQ 15 mg extended-release tablets for oral administration are purple, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with 'a15' on one side.

30 tablets in a bottle; NDC: 0074-2306-30

16.2 Storage and Handling

Store at 2°C to 25°C (36°F to 77°F).

Store in the original bottle in order to protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Serious Infections

Inform patients that they may be more likely to develop infections when taking RINVOQ. Instruct patients to contact their healthcare provider immediately during treatment if they develop any signs or symptoms of an infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Advise patients that the risk of herpes zoster is increased in patients taking RINVOQ and in some cases can be serious *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Malignancies

Inform patients that RINVOQ may increase their risk of certain cancers. Instruct patients to inform their healthcare provider if they have ever had any type of cancer *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Thrombosis

Advise patients that events of DVT and PE have been reported in clinical studies with RINVOQ. Instruct patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Laboratory Abnormalities

Inform patients that RINVOQ may affect certain lab tests, and that blood tests are required before and during RINVOQ treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Pregnancy

Advise pregnant women and females of reproductive potential that exposure to RINVOQ during pregnancy may result in fetal harm. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.7) and Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential that effective contraception should be used during treatment and for 4 weeks following the final dose of upadacitinib *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with RINVOQ *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

Advise patients not to chew, crush, or split RINVOQ tablets *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Manufactured by: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Ireland
Packed and Distributed by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064
RINVOQ is a trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.
©2019 AbbVie Inc.
03-B725 August 2019

Medication Guide
RINVOQ™ (rin-ˈvōk)
(upadacitinib)
extended-release tablets, for oral use

What is the most important information I should know about RINVOQ?
RINVOQ may cause serious side effects, including:

1. Serious Infections.
RINVOQ is a medicine that affects your immune system. RINVOQ can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people have had serious infections while taking RINVOQ, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that can spread throughout the body. Some people have died from these infections.

- Your healthcare provider should test you for TB before starting treatment with RINVOQ.
- Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during treatment with RINVOQ.
- You should not start taking RINVOQ if you have any kind of infection unless your healthcare provider tells you it is okay. You may be at a higher risk of developing shingles (herpes zoster).
- **Before starting RINVOQ, tell your healthcare provider if you**:
  - are being treated for an infection.
  - have had an infection that does not go away or that keeps coming back.
  - have diabetes, chronic lung disease, HIV, or a weak immune system.
  - have TB or have been in close contact with someone with TB.
  - have had shingles (herpes zoster).
  - have had hepatitis B or C.
  - live or have lived, or have traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance for getting certain kinds of fungal infections. These infections may happen or become more severe if you use RINVOQ. Ask your healthcare provider if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
  - think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
    - fever, sweating, or chills
    - muscle aches
    - cough
    - shortness of breath
    - feeling tired
    - weight loss

- warm, red, or painful skin or sores on your body
- blood in your phlegm
- diarrhea or stomach pain
- burning when you urinate or urinating more often than usual

After starting RINVOQ, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection. RINVOQ can make you more likely to get infections or make worse any infections that you have.

2. Cancer.
RINVOQ may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works. Lymphoma and other cancers, including skin cancers can happen in people taking RINVOQ. Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.

3. Blood Clots (thrombosis).
Blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis, DVT) or lungs (pulmonary embolism, PE) and arteries (arterial thrombosis) can happen in some people taking RINVOQ. This may be life-threatening and cause death.

- Tell your healthcare provider if you have had blood clots in the veins of your legs or lungs in the past.
- Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of blood clots during treatment with RINVOQ, including:
  - swelling
  - pain or tenderness in the leg
  - sudden unexplained chest pain
  - shortness of breath

4. Tears (perforation) in the stomach or intestines.
- Tell your healthcare provider if you have had diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine) or ulcers in your stomach or intestines. Some people taking RINVOQ can get tears in their stomach or intestines. This happens most often in people who take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate.
- Tell your healthcare provider right away if you have fever and stomach-area pain that does not go away, and a change in your bowel habits.

5. Changes in certain laboratory test results.
Your healthcare provider should do blood tests before you start taking RINVOQ and while you take RINVOQ to check for the following:
- **low neutrophil and lymphocyte counts.** Neutrophils and lymphocytes are types of white blood cells that help the body fight off infections.
- **low red blood cell counts.** Red blood cells carry oxygen. Low red blood cells means you may have anemia, which may make you feel weak and tired.
- **increased cholesterol levels.** Your healthcare provider should do blood tests to check your cholesterol levels approximately 12 weeks after you start taking RINVOQ, and as needed.
- **elevated liver enzymes.** Liver enzymes help to tell if your liver is functioning normally. Elevated liver enzymes may indicate that your healthcare provider needs to do additional tests on your liver.

You should not take RINVOQ if your neutrophil count, lymphocyte count, or red blood cell count is too low or your liver tests are too high. Your healthcare provider may stop your RINVOQ treatment for a period of time if needed because of changes in these blood test results.

See **"What are the possible side effects of RINVOQ?"** for more information about side effects.

What is RINVOQ?

- RINVOQ is a prescription medicine that is a Janus kinase (JAK) inhibitor. RINVOQ is used to treat adults with moderate to severe rheumatoid arthritis in whom methotrexate did not work well or could not be tolerated.

It is not known if RINVOQ is safe and effective in children under 18 years of age.

Before taking RINVOQ, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- See **"What is the most important information I should know about RINVOQ?"**
- have an infection.
- have liver problems.
- have low red or white blood cell counts.
- have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). People who take RINVOQ should not receive live vaccines.
- are pregnant or plan to become pregnant. Based on animal studies, RINVOQ may harm your unborn baby. Your healthcare provider will check whether or not you are pregnant before you start RINVOQ. You should use effective birth control (contraception) to avoid becoming pregnant while taking RINVOQ, and for at least 4 weeks after your last dose of RINVOQ.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. RINVOQ may pass into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take RINVOQ or breastfeed. You should not do both. You should not breastfeed until 6 days after your last dose of RINVOQ.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. RINVOQ and other medicines may affect each other causing side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- medicines for fungal infections (such as ketoconazole, itraconazole, posaconazole or voriconazole) or clarithromycin (for bacterial infections) as these medicines may increase the amount of RINVOQ in your blood.
- rifampicin (for bacterial infections) or phenytoin (for neurological disorders) as these medicines may decrease the effect of RINVOQ.
- medicines that affect your immune system (such as azathioprine and cyclosporine) as these medicines may increase your risk of infection.

Ask your healthcare provider or pharmacist, if you are not sure if you are taking any of these medicines.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take RINVOQ?

- Take RINVOQ exactly as your healthcare provider tells you to use it.
- Take RINVOQ 1 time a day with or without food.
- Swallow RINVOQ whole with water at about the same time each day. Do not split or break, crush, or chew the tablets.

What are the possible side effects of RINVOQ?

RINVOQ can cause serious side effects including:

See **"What is the most important information I should know about RINVOQ?"**

Common side effects of RINVOQ include: upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections), nausea, cough, and fever.

These are not all the possible side effects of RINVOQ. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store RINVOQ?

- Store RINVOQ in original container at 36°F to 77°F (2°C to 25°C) to protect it from moisture.

- **Keep RINVOQ and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of RINVOQ.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use RINVOQ for a condition for which it was not prescribed. Do not give RINVOQ to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about RINVOQ that is written for health professionals.

What are the ingredients in RINVOQ?

Active ingredient: upadacitinib
Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, hypromellose, mannitol, tartaric acid, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, ferrosoferric oxide, and iron oxide red.

Manufactured by: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Ireland

Marketed by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064

RINVOQ is a trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.
©2019 AbbVie Inc.
For more information, call 1-800-2-RINVOQ (1-800-274-6867) or go to www.RINVOQ.com .

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Issued: 08/2019
03-B725

添付文書ハイライト

これらのハイライトには RINVOQ（本剤）の安全かつ有効な使用に必要な全ての情報が含まれているわけではない。本剤の処方情報の全文を参照すること。

RINVOQ™（ウパダシチニブ）経口徐放錠　米国における初回承認：2019

警告：重篤な感染、悪性腫瘍及び血栓症

処方情報全文の枠組み警告を確認すること。

- **結核，細菌感染，侵襲性真菌感染，ウイルス感染及びその他の日和見感染を含む，入院又は死亡に至る重篤な感染が本剤を投与した患者に発現している。(5.1)**
- **重篤な感染が発現した場合は，感染が制御されるまで本剤の投与を中断すること。(5.1)**
- **本剤の投与開始前に潜伏結核の検査を行うこと。陽性の場合は，本剤の投与を始める前に結核の治療を開始すること。(5.1)**
- **初回の潜伏結核の検査が陰性の場合でも，治療中は活動性結核について全ての患者を観察すること。(5.1)**
- **本剤を投与した患者において、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍が認められている（5.2 ）**
- **炎症性疾患の治療に用いられるヤヌスキナーゼ阻害剤の投与を受けた患者において、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び動脈血栓症を含む血栓症が認められている(5.3 血栓症)**

---------- 効能・効果 ----------

本剤はメトトレキサート（MTX）に効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチの成人患者に対する治療を適応とするヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。(1)

使用に関する制限事項：他の JAK 阻害薬，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。(1)

---------- 用法・用量 ----------

- 本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。(2.1)
- 本剤は，単剤療法あるいはメトトレキサート（MTX）や他の非生物学的 DMARDs との併用療法として使用できる。(2.1)
- リンパ球絶対数が 500 cells/mm^3 未満，好中球絶対数が 1000 cells/mm^3 未満又はヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の場合は，本剤の投与を開始しない，あるいは中断するようにすること。数値がこれらの制限値を上回り改善したら，治療を開始してもよい。(2.2, 2.3, 5.4)

---------- 剤形及び含量 ----------

徐放錠：15 mg（3）

----------禁忌----------

- なし（4）

---------- 警告及び使用上の注意 ----------

- 重篤な感染：限局性感染を含む，活動性の重篤な感染を有する患者には本剤を使用しないようにすること。(5.1)
- 予防接種：本剤を生ワクチンと併用しないようにすること。(5.2)
- 悪性腫瘍：血栓症のリスクが増大している可能性がある患者に治療を開始する前に，本剤による治療のリスクとベネフィットについて検討すること。血栓症の症状が認められた場合には，速やかに評価し，適切な治療を行うこと。(5.3)
- 消化管穿孔のリスクが増大している能性がある患者には慎重に使用すること。(5.4　消化管穿孔)
- 臨床検査値のモニタリング：リンパ球，好中球，ヘモグロビン，肝酵素及び脂質が変化する可能性があるため推奨されている。(5.5)
- 胚・胎児毒性：動物を用いた試験に基づくと，本剤は胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には，胎児への潜在的なリスクがあることを説明し，有効な避妊法を用いるよう指導すること。(5.6 胚・胎児毒性, 8.1　妊婦への投与, 8.3　生殖可能な年齢の男女)
- 予防接種：本剤を生ワクチンと併用しないようにすること。(5.7　予防接種)

---------- 副作用 ----------

副作用（1%以上）は次の通りである：上気道感染，悪心，咳嗽及び発熱。(6.1)

「副作用の疑い」を報告するには，AbbVie Inc.（1-800-633-9110），FDA（1-800-FDA-1088 ）又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

---------- 薬物相互作用 ----------

- 強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾールなど）の長期治療を受けている患者には，本剤を注意して使用すること。(7.1)
- 本剤と強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピンなど）との併用投与は推奨されない。(7.2)

---------- 特別な患者集団への投与 ----------

- 授乳：授乳しないように指導すること。(8.2)
- 肝機能障害：重度の肝機能障害を有する患者には本剤は推奨されない。(8.7)

患者カウンセリング情報及び患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂：2019 年 8 月

参照 ID：4478363

処方情報全文：目次*

警告：重篤な感染
1 効能・効果 4
1.1 関節リウマチ 4
2 用法・用量 4
2.1 関節リウマチにおける用量 4
2.2 重要な投与指示 4
2.3 投与中断 4
3 剤形及び含量 5
4 禁忌 5
5 警告及び使用上の注意 5
5.1 重篤な感染 5
5.2 悪性腫瘍 6
5.3 血栓症 7
5.4 消化管穿孔 7
5.5 検査値 7
5.6 胚・胎児毒性 8
5.7 Vaccination 8
6 副作用 8
6.1 臨床試験成績 9
7 薬物相互作用 14
7.1 強力な CYP3A 阻害剤 14
7.2 強力な CYP3A 誘導剤 14
8 特別な患者集団への投与 14
8.1 妊婦への投与 14
8.2 授乳婦への投与 15
8.3 生殖可能な年齢の男女 16
8.4 小児等への投与 16
8.5 高齢者への投与 16
8.6 腎機能障害患者 16
8.7 肝機能障害患者 17
10 過量投与 17
11 組織・性状 17
12 臨床薬理 18
12.1 作用機序 18
12.2 薬力学 18
12.3 薬物動態 19
13 非臨床毒性 22
13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害 22
14 臨床成績 23
16 供給形態/保存及び取り扱い方法 33
16.1 供給形態 33
16.2 貯法及び取り扱い 33
17 患者カウンセリング情報 33

*処方情報全文から割愛した項目及び下位項目は記載していない。

処方情報全文

警告：重篤な感染、悪性腫瘍及び血栓症

重篤な感染

本剤による治療を受けている患者は，入院又は死亡に至ることがある重篤な感染を発症するリスクが高まる[*警告及び使用上の注意（5.1 項），副作用（6.1 項）参照*。]これらの感染を発症した患者のほとんどが，メトトレキサートやコルチコステロイドなどの免疫抑制剤を併用していた。

重篤な感染が発現した場合は，感染が制御されるまで本剤の投与を中断すること。報告された感染は以下のとおりである：

- 肺疾患又は肺外疾患としての活動性結核。患者は本剤の使用前と治療中に潜伏結核の検査を受けること。本剤の使用前に潜伏結核の治療を検討すること。
- クリプトコッカス症などの侵襲性真菌感染及びニューモシスチス症。
- 細菌感染，帯状疱疹などのウイルス感染及び日和見病原体によるその他の感染。

慢性又は反復性感染を有する患者に治療を開始する前に，本剤による治療のリスクとベネフィットについて慎重に検討すること。

治療開始前に潜伏結核感染の検査で陰性であった患者における結核発現の可能性を含め，本剤による治療中及び治療後には感染の徴候及び症状が発現しないか患者を注意深く観察すること[*警告及び使用上の注意（5.1 項）参照*]。

悪性腫瘍

リンパ腫などの悪性腫瘍が本剤を投与した患者に認められている[警告及び使用上の注意（5.2 項）参照]。

血栓症

深部静脈血栓症，肺塞栓症及び動脈血栓症を含む血栓症が，炎症を抑制するためにヤヌスキナーゼ阻害薬を投与した患者に発現している。これらの有害事象の多くは重篤であり、死亡例もあった。血栓症のリスクが増大している可能性がある患者に治療を開始する前に，本剤による治療のリスクとベネフィットについて検討すること。血栓症の症状を有する患者を速やかに評価し，適切な治療を行うこと[*警告及び使用上の注意（5.3 血栓症 項）参照*]。

1 効能・効果

1.1 関節リウマチ

本剤（ウパダシチニブ）は，メトトレキサート（MTX）に効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者に対する治療を適応とする。

使用に関する制限事項：他の JAK 阻害薬，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。

2 用法・用量

2.1 関節リウマチにおける用量

本剤の経口投与の推奨用量は食事摂取の有無にかかわらず 1 日 1 回 15 mg である*[臨床薬理（12.3 項）参照]*。

本剤は，単剤療法あるいはメトトレキサート（MTX）や他の非生物学的 DMARDs との併用療法として使用できる。

2.2 重要な投与指示

- リンパ球絶対数（ALC）が 500 cells/mm^3 未満，好中球絶対数（ANC）が 1000 cells/mm^3 未満又はヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者には，本剤の投与開始は推奨されない*[警告及び使用上の注意（5.4 項）参照]*。
- 重度の肝機能障害（チャイルド・ピュー分類 C）を有する患者には本剤の使用は推奨されない*[特別な患者集団への投与（8.7 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照]*。
- 本剤の錠剤は丸ごと飲み込むこと。本剤は割ったり，砕いたり，噛んだりしないこと。

2.3 投与中断

重篤な感染が発現した場合は，感染が制御されるまで本剤による治療を中断すること*[警告及び使用上の注意（5.1 項）参照]*。

表 1 に記載されているように，臨床検査値異常の管理に投与中断が必要になる場合がある。

表 1.　　臨床検査値異常に推奨される投与中断

臨床検査値の指標	対応
好中球絶対数（ANC）	ANC が 1000 cells/mm^3 未満の場合は治療を中断し，ANC がこれを上回る数値に戻ったら再開してもよい。
リンパ球絶対数（ALC）	ALC が 500 cells/mm^3 未満の場合は治療を中断し，ALC がこれを上回る数値に戻ったら再開してもよい。
ヘモグロビン（Hb）	Hb が 8 g/dL 未満の場合は治療を中断し，Hb がこれを上回る数値に戻ったら再開してもよい。
肝トランスアミナーゼ	薬物性肝障害が疑われる場合は治療を中断すること。

3　剤形及び含量

本剤 15 mg 経口徐放錠は，紫色の両凸形の楕円であり，サイズは 14 x 8 mm，片面に「a15」の刻印がある。

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1　重篤な感染

本剤を投与した患者に，時として致死的な重篤な感染が報告されている。本剤投与により最も高い頻度で報告された重篤な感染には肺炎及び蜂巣炎があった*[副作用（6.1 項）参照]*。日和見感染の中では，結核，播種性帯状疱疹，口腔/食道カンジダ症及びクリプトコッカス症が本剤の使用で報告された。

限局性感染を含む，活動性の重篤な感染を有する患者には本剤を使用しないようにすること。以下の患者に本剤の使用を開始する前に，治療のリスクとベネフィットについて検討すること：

- 慢性又は反復性感染を有する患者
- 結核患者に接触したことがある患者
- 重篤な感染又は日和見感染の既往歴がある患者
- 結核流行地域又は風土性真菌症流行地域での居住又は渡航経験がある患者
- 感染を誘発する可能性のある基礎疾患を有する患者

本剤による治療中及び治療後には，感染の徴候及び症状が発現しないか患者を注意深く観察すること。患者が重篤な感染又は日和見感染を発症した場合は本剤の投与を中断すること。本剤による治療中に新たに感染を発症した患者は，免疫不全患者に適した，迅速で精密な診断検査を受ける必要がある。適切な抗菌薬療法を開始し，患者を注意深く観察すること。患者が抗菌薬療法に反応を示していない場合は本剤の投与を中断すること。感染が制御されたら本剤の投与を再開してもよい。

結核

患者は，本剤の投与開始前に，結核（TB）のスクリーニング検査を受けること。活動性 TB を有する患者には本剤を投与しないこと。未治療の潜伏 TB を有する患者又は十分な治療が行われていることが確認できない活動性 TB 患者や潜伏 TB 感染の検査が陰性であったが TB 感染のリスクがある患者に本剤の投与を開始する場合は，その前に抗結核療法を検討すること。

抗結核療法の開始が個々の患者に適切であるか判断する上での補助として，TB 治療の専門知識がある医師に相談することが望ましい。

治療開始前に潜伏 TB 感染の検査で陰性であった患者を含め，TB の徴候及び症状が発現しないか患者を観察すること。

ウイルスの再活性化

ヘルペスウイルスの再活性化（帯状疱疹など）を含む，ウイルスの再活性化及び B 型肝炎ウイルスの再活性化が臨床試験において報告された*[副作用（6.1 項）参照]*。患者が帯状疱疹を発症した場合は，その症状が消失するまで本剤の一時的な中断を検討すること。

本剤による治療の開始前及び治療中に，臨床ガイドラインに従って，ウイルス肝炎のスクリーニング検査及び再活性化のモニタリングを実施すること。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は臨床試験から除外された。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は臨床試験から除外された。しかし，B 型肝炎ウイルスの再活性化例が，本剤の第 3 相試験に組み入れられた患者でなお報告された。本剤の投与中に B 型肝炎ウイルス DNA が検出された場合は，肝臓専門医に相談すること。

5.2 悪性腫瘍

本剤の臨床試験で悪性腫瘍が認められた*[副作用（6.1 項）参照]*。治療に成功した非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の既知の悪性腫瘍を有する患者に治療を開始する前，あるいは悪性腫瘍を発症した患者に本剤の継続を考慮する場合には，本剤による治療のリスクとベネフィットについて検討すること。

非黒色腫皮膚癌

本剤による治療を受けている患者に NMSC が報告されている。皮膚癌のリスクが増大している患者は，定期的な皮膚検査を受けることが望ましい。

5.3 血栓症

深部静脈血栓症，肺塞栓症及び動脈血栓症を含む血栓症が，炎症を抑制するために本剤を含むヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬を投与した患者に発現している。これらの有害事象の多くは重篤であり、死亡例もあった。

血栓症のリスクが増大している可能性がある患者に治療を開始する前に，本剤による治療のリスクとベネフィットについて検討すること。血栓症の症状が発現した場合は、患者を速やかに評価し、適切な治療を行うこと。

5.4 消化管穿孔

本剤の臨床試験で消化管穿孔の発現が報告されている。ただし，これらの消化管穿孔における JAK 阻害薬の関連性は不明である。これらの臨床試験では、関節リウマチ患者の多くが基礎療法として非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を服用していた。消化管穿孔のリスクが増大している能性がある患者（憩室炎の既往歴を有する患者又は NSAIDs を服用している患者など）には，本剤を慎重に使用すること。

新たに腹部症状を発症した患者は，消化管穿孔を早期に同定するために速やかに評価すること。

5.5 臨床検査項目

好中球減少症 - 本剤による治療は好中球減少症（ANC が 1000 cells/mm^3 未満）の発現率の上昇と関連性があった。

通常の患者管理のとおり，ベースライン時とその後に好中球数の評価を行うこと。
好中球数低値（ANC 1000 cells/mm3 未満）の患者には，本剤による治療を開始しない、又は治療を中断すること [用法・用量（2.2 項，2.3 項）参照]。

リンパ球減少症 - 本剤の臨床試験で ALC 500 cells/mm^3 未満が報告された。

通常の患者管理のとおり，ベースライン時とその後にリンパ球数の評価を行うこと。
リンパ球数低値（ANC 500 cells/mm3 未満）の患者には，本剤による治療を開始しない、又は治療を中断すること [用法・用量（2.2 項，2.3 項）参照]。

貧血 - 本剤の臨床試験でヘモグロビン値の 8 g/dL 未満への減少が報告された。

通常の患者管理のとおり，ベースライン時とその後にヘモグロビン値の評価を行うこと。

ヘモグロビン低値（8 g/dL 未満）の患者には，本剤による治療を開始しない、又は治療を中断すること [用法・用量（2.2 項，2.3 項）参照]。

脂質

本剤による治療は，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む脂質値の上昇と関連性があった*[副作用（6.1 項）参照]*。LDL コレステロール値の上昇は，スタチン治療に反応を示し，治療前の数値に低下した。このような脂質値の上昇の心血管疾患罹患率及び死亡率への影響は確認されていない。

治療開始後 12 週間及びその後は，高脂血症の臨床ガイドラインに従って患者を観察すること。高脂血症の臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。

肝酵素増加

本剤による治療は，プラセボ群と比較して，肝酵素増加の発現率の上昇と関連性があった。

通常の患者管理のとおり，ベースライン時とその後に評価を行うこと。薬物性肝障害の潜在的な症例を特定するために，肝酵素増加の原因を迅速に究明することが望ましい。

通常の患者管理の中で ALT 又は AST の増加が認められ，薬物性肝障害が疑われる場合は，この診断が除外されるまで本剤の投与を中断すること。

5.6 胚・胎児毒性

動物を用いた試験結果に基づくと，本剤は妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。器官形成期にラット及びウサギにウパダシチニブを投与すると，胎児奇形の発現増加を引き起こした。妊婦には胎児への潜在的なリスクについて説明すること。妊娠可能な女性には，本剤による治療中及び本剤の最終投与後 4 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること [特別な患者集団への投与（8.1 項，8.3 項）参照]。

5.7 予防接種

本剤の投与中又は投与直前に生ワクチンや弱毒生ワクチンを接種することは推奨されない。患者は本剤の投与開始前に，最新の予防接種ガイドラインに従って，帯状疱疹の予防接種を含む全予防接種を受けることが推奨されている。

6 副作用

以下の重大な副作用は添付文書の他の部分に記載されている。

- 重篤な感染*[警告及び使用上の注意（5.1 項）参照]*。
- 悪性腫瘍*[警告及び使用上の注意（5.2 項）参照]*。
- 血栓症*[警告及び使用上の注意（5.3 血栓症 項参照）]*。

- 消化管穿孔[警告及び使用上の注意（*5.4　消化管穿孔項*）参照]。
- 検査値[警告及び使用上の注意（5.5　項）参照]。

6.1　臨床試験成績

臨床試験は多様な条件で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず，また臨床試験での発現率が診療現場での発現率に一致するとは限らない。

第 3 相臨床試験では，合計 3833 例の関節リウマチ患者にウパダシチニブを投与し、そのうちの 2806 例は曝露期間が 1 年以上であった。

試験デザインに従って，患者は本剤投与を継続すること，Week 12 という早期からプラセボから本剤 15 mg に切り替えること、実対照薬又はプラセブから本剤のレスキュー療法に移行することが可能であった。

合計 2630 例の患者に本剤 15 mg を 1 回以上投与し，そのうちの 1860 例は曝露期間が 1 年以上であった。RA-I，RA-II，RA-III 及び RA-V 試験では、1213 例の患者に本剤 15 mg を 1 回以上投与し，そのうちの 986 例は曝露期間が 1 年以上であった。1230 例にウパダシチニブ 30 mg を 1 回以上投与し，そのうち 946 例は曝露期間が 1 年以上であった。

表 2.　プラセボ対照試験における本剤 15 mg 治療群の関節リウマチ患者の 1%以上に報告された副作用

副作用	プラセボ群	本剤 15 mg 群
	n=1042 (%)	n=1035 (%)
上気道感染　（URTI）*	9.5	13.5
悪心	2.2	3.5
咳嗽	1.0	2.2
発熱	0	1.2
* URTI には以下を含む：急性副鼻腔炎，喉頭炎，上咽頭炎，口腔咽頭痛，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		

Week 12 を通して本剤 15 mg 群の 1%未満及びプラセボ群より高い割合で報告されたその他の副作用には，肺炎，帯状疱疹，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あった。

4 つの統合データセットが特定の副作用欄に記載されている。

プラセボ対照試験：RA-III，RA-IV 及び RA-V 試験を統合し，プラセボ群（n=1042）及び本剤 15 mg 群（n=1035）の 12/14 週間にわたる安全性を提示した。RA-III 試験及び RA-IV 試験を統合

し、プラセボ群（n=390）、本剤 15 mg 群（n=385）及びウパダシチニブ 30 mg 群（n=384）の 12 週間の安全性を提示した。RA-IV 試験には 30 mg 群はないため，ウパダシチニブ 30 mg 群の安全性データは，RA-III 試験及び RA-IV 試験のプールデータを基に，プラセボ群及び本剤 15 mg 群の発現率とのみ比較することが可能である。

MTX 対照試験：RA-I 試験及び RA-II 試験を統合し，MTX 群（n=530），本剤 15 mg 群（n=534）及びウパダシチニブ 30 mg 群（n=529）の 12/14 週間の安全性を提示した。

12 ヵ月間の曝露データセット：RA-I，RA-II，RA-III 及び RA-V 試験を統合し，本剤 15 mg 群（n=1213）及びウパダシチニブ 30 mg 群（=1203）の長期安全性を提示した。

曝露調整後発現率は本項で報告した全有害事象について，試験別に調整した。

特定の副作用

感染症

プラセボ対照試験：RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験において，感染症がプラセボ群で 218 例（95.7 件/100 人年），本剤 15 mg 群で 284 例（127.8 件/100 人年）に報告された。RA-III 試験及び RA-IV 試験では，感染症はプラセボ群で 99 例（136.5 件/100 人年），本剤 15 mg 群で 118 例（164.5 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 126 例（180.3 件/100 人年）に報告された。

MTX 対照試験：感染症は MTX 単剤療法群で 127 例（119.5 件/100 人年），本剤 15 mg 単剤療法群で 104 例（91.8 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群で 128 例（115.1 件/100 人年）に報告された。

12 ヵ月間の曝露データセット：感染症は本剤 15 mg 群で 615 例（83.8 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 674 例（99.7 件/100 人年）に報告された。

重篤な感染

プラセボ対照試験：RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験において，重篤な感染がプラセボ群で 6 例（2.3 件/100 人年），本剤 15 mg 群で 12 例（4.6 件/100 人年）に報告された。RA-III 試験及び RA-IV 試験では，重篤な感染はプラセボ群で 1 例（1.2 件/100 人年）、本剤 15 mg 群で 2 例（2.3 件/100 人年）、ウパダシチニブ 30 m 群で 7 例（8.2 件/100 人年）に報告された。

MTX 対照試験：重篤な感染は MTX 単剤療法群で 2 例（1.6 件/100 人年）、本剤 15 mg 単剤療法群で 3 例（2.4 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群で 8 例（6.4 件/100 人年）に報告された。

12 ヵ月間の曝露データセット：重篤な感染は本剤 15 mg 群で 38 例（3.5 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 59 例（5.6 件/100 人年）に報告された。

最も報告件数の多かった重篤な感染は肺炎及び蜂巣炎であった。