リンヴォック錠 15 mg
リンヴォック錠 7.5 mg
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。第 2 部（5）での当該内容の記載場所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部(5) に記載すべき内容	第 2 部(5) での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

ウパダシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）の選択的阻害剤である。ウパダシチニブは，関節リウマチの治療薬として 2019 年 8 月に米国，2019 年 12 月に EU，2020 年 1 月に本邦で承認されており，関節症性乾癬の治療薬として，2021 年 1 月に EU，2021 年 5 月に本邦，2021 年 12 に米国で承認されており，アトピー性皮膚炎の治療薬として，2021 年 8 月に EU 及び本邦で承認されている。現在，潰瘍性大腸炎に関して申請中であり，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，クローン病，巨細胞性動脈炎，高安動脈炎などの炎症性疾患を対象として臨床試験を実施している。

上記に加え，アッヴィ合同会社及び AbbVie Inc.社は，以下に示す強直性脊椎炎（AS）患者を対象とした第 II/III 相試験及び生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）に対して効果不十分な AS 患者を対象とした第 III 相試験を実施した。EU においては，ウパダシチニブは AS の効能及び効果に対し，2021 年 1 月に承認されており（既存治療で効果不十分な成人の AS 治療として），米国では 2020 年 8 月に承認申請し，現在審査中である。

本申請での臨床データパッケージ及び開発の経緯を表 1.5-2 及び表 1.5-3 に示す。

表 1.5-2. 臨床データパッケージ

試験の相	試験番号、解析名（又は報告書名）	評価／参考	内容
第 II/III 相	M16-098	評価	AS 患者を対象とした，ウパダシチニブの有効性・安全性を検証する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験
第 III 相	M19-944 study1	評価	bDMARD に対して効果不十分な AS 患者を対象とした，ウパダシチニブの有効性・安全性を検証する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験

表 1.5-3. 開発の経緯

試験の相	試験番号	国内/海外試験	対象患者	実施期間			
				2017	2018	2019	20[redacted]
第 II/III 相	M16-098	国際共同試験	AS 患者	10 月 ←			[redacted]
第 III 相	M19-944 study1	国際共同試験	bDMARD IR AS 患者			11 月 ←	[redacted]

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

ウパダシチニブは，米国では，メトトレキサートに対して効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性関節リウマチ成人患者の治療薬として 1 日 1 回 15 mg の用量で，2019 年 8 月に承認された。

EU では，ウパダシチニブは，1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は不耐容の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薬として 1 日 1 回 15 mg の用量で 2019 年 12 月に，1 剤以上の DMARD に効果不十分又は不耐容である活動性関節症性乾癬の成人患者に対する治療薬として 1 日 1 回 15 mg の用量で 2021 年 1 月に，既存療法で効果不十分である活動性強直性脊椎炎の成人患者に対する治療薬として 1 日 1 回 15 mg の用量で 2021 年 1 月に，全身療法の対象となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者及び 12 歳から 17 歳までの体重 30 kg 以上の小児患者に対する治療薬としてそれぞれ 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg の用量及び 1 日 1 回 15mg の用量で 2021 年 8 月に承認されている。なお，アトピー性皮膚炎の治療薬としては，高齢者（65 歳以上の成人）には 15mg，65 歳未満の成人には 30mg の用量のみ承認されている。

2021 年 12 月 20 日現在，ウパダシチニブは，関節リウマチの治療薬として米国，EU を含む 74 ヵ国以上で，関節症性乾癬の治療薬として EU を含む 60 ヵ国で，強直性脊椎炎患者に対する治療薬として EU を含む 55 ヵ国で，アトピー性皮膚炎の治療薬として EU を含む 50 ヵ国で承認されている。

なお，ウパダシチニブは，米国等の国又は地域で，関節症性乾癬，アトピー性皮膚炎，強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎の適応の審査中である。

1.6.2 海外における添付文書

1.6.2.1 米国における添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use RINVOQ safely and effectively. See full prescribing information for RINVOQ.

RINVOQ® (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), AND THROMBOSIS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Interrupt treatment with RINVOQ if serious infection occurs until the infection is controlled. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative, latent TB test. (5.1)**
- **Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death with another Janus kinase (JAK) inhibitor vs. tumor necrosis factor (TNF) blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. (5.2)**
- **Malignancies have occurred in patients treated with RINVOQ. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)**
- **Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)**
- **Thrombosis has occurred in patients treated with RINVOQ. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers. (5.5)**

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	12/2021
Indications and Usage, Rheumatoid Arthritis (1.1)	12/2021
Indications and Usage, Psoriatic Arthritis (1.2)	12/2021
Dosage and Administration, Psoriatic Arthritis (2.2)	12/2021
Warnings and Precautions	12/2021
Serious Infections (5.1)	
Mortality (5.2)	
Malignancy and Lymphoproliferative Disorders (5.3)	
Major Adverse Cardiovascular Events (5.4)	
Thrombosis (5.5)	
Gastrointestinal Perforations (5.6)	

INDICATIONS AND USAGE

RINVOQ is a Janus kinase (JAK) inhibitor indicated for the treatment of:

- adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.1)
- adults with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.2)

Limitations of Use: Use of RINVOQ in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended. (1.1, 1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dose of RINVOQ is 15 mg once daily. (2.1, 2.2)
- Avoid initiation or interrupt RINVOQ if absolute lymphocyte count is less than 500 cells/mm^3, absolute neutrophil count is less than 1000 cells/mm^3, or hemoglobin level is less than 8 g/dL. (2.3, 2.4, 5.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 15 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Infections: Avoid use of RINVOQ in patients with active, serious infection, including localized infections. (5.1)
- Gastrointestinal (GI) Perforations: Monitor patients at risk for GI perforations and promptly evaluate patients with symptoms. (5.6)
- Laboratory Abnormalities: Monitoring recommended due to potential changes in lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, liver enzymes and lipids. (5.7)
- Embryo-Fetal Toxicity: RINVOQ may cause fetal harm based on animal studies. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.8, 8.1, 8.3)
- Vaccinations: Avoid use of RINVOQ with live vaccines. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

Rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: Adverse reactions (greater than or equal to 1%) were: upper respiratory tract infections, herpes zoster, herpes simplex, bronchitis, nausea, cough, pyrexia, and acne. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- RINVOQ should be used with caution in patients receiving chronic treatment with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole). (7.1)
- Coadministration of RINVOQ with strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampin) is not recommended. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Hepatic Impairment: RINVOQ is not recommended in patients with severe hepatic impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, AND THROMBOSIS
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Rheumatoid Arthritis
1.2 Psoriatic Arthritis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis
2.2 Dosage in Psoriatic Arthritis
2.3 Important Administration Instructions
2.4 Dose Interruption
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Infections
5.2 Mortality
5.3 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders
5.4 Major Adverse Cardiovascular Events
5.5 Thrombosis
5.6 Gastrointestinal Perforations
5.7 Laboratory Abnormalities
5.8 Embryo-Fetal Toxicity
5.9 Vaccination
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Strong CYP3A4 Inhibitors
7.2 Strong CYP3A4 Inducers
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION

This Information is Confidential

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Rheumatoid Arthritis
14.2 Psoriatic Arthritis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

This Information is Confidential

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, AND THROMBOSIS

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with RINVOQ are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]*. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

If a serious infection develops, interrupt RINVOQ until the infection is controlled.

Reported infections include:

- **Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before RINVOQ use and during therapy. Treatment for latent infection should be considered prior to RINVOQ use.**
- **Invasive fungal infections, including cryptococcosis and pneumocystosis.**
- **Bacterial, viral, including herpes zoster, and other infections due to opportunistic pathogens.**

The risks and benefits of treatment with RINVOQ should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with RINVOQ, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

MORTALITY

In a large, randomized, postmarketing safety study in rheumatoid arthritis (RA) patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor comparing another Janus kinase (JAK) inhibitor to tumor necrosis factor (TNF) blockers, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed with the JAK inhibitor *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

MALIGNANCIES

Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with RINVOQ. In RA patients treated with another JAK inhibitor, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS

This Information is Confidential

In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke), was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk. Discontinue RINVOQ in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

THROMBOSIS

Thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis have occurred in patients treated with JAK inhibitors used to treat inflammatory conditions. Many of these adverse events were serious and some resulted in death. In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of thrombosis was observed when compared with TNF blockers. Avoid RINVOQ in patients at risk. Patients with symptoms of thrombosis should discontinue RINVOQ and be promptly evaluated *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Rheumatoid Arthritis

RINVOQ® (upadacitinib) is indicated for the treatment of adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.

- Limitations of Use: Use of RINVOQ in combination with other JAK inhibitors, biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine, is not recommended.

1.2 Psoriatic Arthritis

RINVOQ is indicated for the treatment of adults with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.

- Limitations of Use: Use of RINVOQ in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine, is not recommended.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.2 Dosage in Psoriatic Arthritis

The recommended dose of RINVOQ is 15 mg once daily.

This Information is Confidential

2.3 Important Administration Instructions

- RINVOQ initiation is not recommended in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) less than 500 cells/mm^3, absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm^3, or hemoglobin level less than 8 g/dL *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- RINVOQ is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- RINVOQ tablets should be taken orally with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- RINVOQ tablets should be swallowed whole. RINVOQ should not be split, crushed, or chewed.

2.4 Dose Interruption

RINVOQ treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Interruption of dosing may be needed for management of laboratory abnormalities as described in Table 1.

Table 1: Recommended Dose Interruptions for Laboratory Abnormalities

Laboratory measure	Action
Absolute Neutrophil Count (ANC)	Treatment should be interrupted if ANC is less than 1000 cells/mm^3 and may be restarted once ANC return above this value
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	Treatment should be interrupted if ALC is less than 500 cells/mm^3 and may be restarted once ALC return above this value
Hemoglobin (Hb)	Treatment should be interrupted if Hb is less than 8 g/dL and may be restarted once Hb return above this value
Hepatic transaminases	Treatment should be interrupted if drug-induced liver injury is suspected

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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.

4 CONTRAINDICATIONS

None

This Information is Confidential

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections have been reported in patients receiving RINVOQ. The most frequent serious infections reported with RINVOQ included pneumonia and cellulitis *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Among opportunistic infections, tuberculosis, multidermatomal herpes zoster, oral/esophageal candidiasis, and cryptococcosis, were reported with RINVOQ.

Avoid use of RINVOQ in patients with an active, serious infection, including localized infections. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating RINVOQ in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of a serious or an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with RINVOQ. Interrupt RINVOQ if a patient develops a serious or opportunistic infection. A patient who develops a new infection during treatment with RINVOQ should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient; appropriate antimicrobial therapy should be initiated, the patient should be closely monitored, and RINVOQ should be interrupted if the patient is not responding to antimicrobial therapy. RINVOQ may be resumed once the infection is controlled.

Tuberculosis

Patients should be screened for tuberculosis (TB) before starting RINVOQ therapy. RINVOQ should not be given to patients with active TB. Anti-TB therapy should be considered prior to initiation of RINVOQ in patients with previously untreated latent TB or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent TB but who have risk factors for TB infection.

Consultation with a physician with expertise in the treatment of TB is recommended to aid in the decision about whether initiating anti-TB therapy is appropriate for an individual patient.

Monitor patients for the development of signs and symptoms of TB, including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy.

Viral Reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster) and hepatitis B virus reactivation, were reported in clinical studies with RINVOQ *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The risk of herpes zoster appears to be higher in patients treated with RINVOQ in Japan. If a patient develops herpes zoster, consider temporarily interrupting RINVOQ until the episode resolves.

Screening for viral hepatitis and monitoring for reactivation should be performed in accordance with clinical guidelines before starting and during therapy with RINVOQ. Patients who were positive for hepatitis C antibody and hepatitis C virus RNA, were excluded from clinical studies. Patients who were positive for hepatitis B surface antigen or hepatitis B virus DNA were

This Information is Confidential

excluded from clinical studies. However, cases of hepatitis B reactivation were still reported in patients enrolled in the Phase 3 studies of RINVOQ. If hepatitis B virus DNA is detected while receiving RINVOQ, a liver specialist should be consulted.

5.2 Mortality

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared with TNF blockers.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with RINVOQ.

5.3 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Malignancies were observed in clinical studies of RINVOQ *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. A higher rate of lymphomas was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. A higher rate of lung cancers was observed in current or past smokers treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. In this study, current or past smokers had an additional increased risk of overall malignancies.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with RINVOQ, particularly in patients with a known malignancy (other than a successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy when on treatment, and patients who are current or past smokers.

Non-Melanoma Skin Cancer

NMSCs have been reported in patients treated with RINVOQ. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer.

5.4 Major Adverse Cardiovascular Events

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), and non-fatal stroke was observed with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with RINVOQ, particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Patients should be informed about the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur. Discontinue RINVOQ in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke.

This Information is Confidential

5.5 Thrombosis

Thrombosis, including deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and arterial thrombosis, have occurred in patients treated for inflammatory conditions with JAK inhibitors, including RINVOQ. Many of these adverse events were serious and some resulted in death.

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, higher rates of overall thrombosis, DVT, and PE were observed compared to those treated with TNF blockers.

If symptoms of thrombosis occur, patients should discontinue RINVOQ and be evaluated promptly and treated appropriately. Avoid RINVOQ in patients that may be at increased risk of thrombosis.

5.6 Gastrointestinal Perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical studies with RINVOQ. In these studies, many patients with rheumatoid arthritis were receiving background therapy with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs).

Monitor RINVOQ-treated patients who may be at risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis or taking NSAIDs). Evaluate promptly patients presenting with new onset abdominal pain for early identification of gastrointestinal perforation.

5.7 Laboratory Abnormalities

Neutropenia

Treatment with RINVOQ was associated with an increased incidence of neutropenia (ANC less than 1000 cells/mm^3).

Evaluate neutrophil counts at baseline and thereafter according to routine patient management. Avoid initiation of or interrupt RINVOQ treatment in patients with a low neutrophil count (i.e., ANC less than 1000 cells/mm^3) *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4)]*.

Lymphopenia

ALC less than 500 cells/mm^3 were reported in RINVOQ clinical studies.

Evaluate lymphocyte counts at baseline and thereafter according to routine patient management. Avoid initiation of or interrupt RINVOQ treatment in patients with a low lymphocyte count (i.e., less than 500 cells/mm^3) *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4)]*.

Anemia

Decreases in hemoglobin levels to less than 8 g/dL were reported in RINVOQ clinical studies.

Evaluate hemoglobin at baseline and thereafter according to routine patient management. Avoid initiation of or interrupt RINVOQ treatment in patients with a low hemoglobin level (i.e., less than 8 g/dL) *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4)]*.

Lipids

This Information is Confidential

Treatment with RINVOQ was associated with increases in lipid parameters, including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Elevations in LDL cholesterol decreased to pre-treatment levels in response to statin therapy. The effect of these lipid parameter elevations on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

Patients should be monitored 12 weeks after initiation of treatment, and thereafter according to the clinical guidelines for hyperlipidemia. Manage patients according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

Liver Enzyme Elevations

Treatment with RINVOQ was associated with increased incidence of liver enzyme elevation compared to placebo.

Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Prompt investigation of the cause of liver enzyme elevation is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury.

If increases in ALT or AST are observed during routine patient management and drug-induced liver injury is suspected, RINVOQ should be interrupted until this diagnosis is excluded.

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animal studies, RINVOQ may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of upadacitinib to rats and rabbits during organogenesis caused increases in fetal malformations. Advise women of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during treatment with RINVOQ and for 4 weeks following completion of therapy *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.9 Vaccination

Use of live, attenuated vaccines during, or immediately prior to, RINVOQ therapy is not recommended. Prior to initiating RINVOQ, it is recommended that patients be brought up to date with all immunizations, including prophylactic zoster vaccinations, in agreement with current immunization guidelines.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Mortality *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Malignancy and Lymphoproliferative Disorders *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Major Adverse Cardiovascular Events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Thrombosis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Gastrointestinal Perforations *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Laboratory Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

This Information is Confidential

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Rheumatoid Arthritis

A total of 3833 patients with rheumatoid arthritis were treated with upadacitinib in the Phase 3 clinical studies of whom 2806 were exposed for at least one year.

Patients could advance or switch to RINVOQ 15 mg from placebo or be rescued to RINVOQ from active comparator or placebo from as early as Week 12 depending on the study design.

A total of 2630 patients received at least 1 dose of RINVOQ 15 mg, of whom 1860 were exposed for at least one year. In studies RA-I, RA-II, RA-III and RA-V, 1213 patients received at least 1 dose of RINVOQ 15 mg, of which 986 patients were exposed for at least one year, and 1203 patients received at least 1 dose of upadacitinib 30 mg, of which 946 were exposed for at least one year.

Table 2: Adverse Reactions Reported in Greater Than or Equal to 1% of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with RINVOQ 15 mg in Placebo-controlled Studies

Adverse Reaction	Placebo	RINVOQ 15 mg
	n=1042 (%)	n=1035 (%)
Upper respiratory tract infection (URTI)*	9.5	13.5
Nausea	2.2	3.5
Cough	1.0	2.2
Pyrexia	0	1.2
*URTI includes: acute sinusitis, laryngitis, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, viral upper respiratory tract infection		

Other adverse reactions reported in less than 1% of patients in the RINVOQ 15 mg group and at a higher rate than in the placebo group through Week 12 included pneumonia, herpes zoster, herpes simplex (includes oral herpes), and oral candidiasis.

Four integrated datasets are presented in the Specific Adverse Reaction section:

Placebo-controlled Studies: Studies RA-III, RA-IV, and RA-V were integrated to represent safety through 12/14 weeks for placebo (n=1042) and RINVOQ 15 mg (n=1035). Studies RA-III and RA-V were integrated to represent safety through 12 weeks for placebo (n=390), RINVOQ 15 mg (n=385), upadacitinib 30 mg (n=384). Study RA-IV did not include the 30 mg dose and, therefore, safety data for upadacitinib 30 mg can only be compared with placebo and RINVOQ 15 mg rates from pooling studies RA-III and RA-V.

This Information is Confidential

MTX-controlled Studies: Studies RA-I and RA-II were integrated to represent safety through 12/14 weeks for MTX (n=530), RINVOQ 15 mg (n=534), and upadacitinib 30 mg (n=529).

12-Month Exposure Dataset: Studies RA-I, II, III, and V were integrated to represent the long-term safety of RINVOQ 15 mg (n=1213) and upadacitinib 30 mg (n=1203).

Exposure adjusted incidence rates were adjusted by study for all the adverse events reported in this section.

Specific Adverse Reactions

Infections

Placebo-controlled Studies: In RA-III, RA-IV, and RA-V, infections were reported in 218 patients (95.7 per 100 patient-years) treated with placebo and 284 patients (127.8 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg. In RA-III and RA-V, infections were reported in 99 patients (136.5 per 100 patient-years) treated with placebo, 118 patients (164.5 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 126 patients (180.3 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

MTX-controlled Studies: Infections were reported in 127 patients (119.5 per 100 patient-years) treated with MTX monotherapy, 104 patients (91.8 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg monotherapy, and 128 patients (115.1 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg monotherapy.

12-Month Exposure Dataset: Infections were reported in 615 patients (83.8 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 674 patients (99.7 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

Serious Infections

Placebo-controlled Studies: In RA-III, RA-IV, and RA-V, serious infections were reported in 6 patients (2.3 per 100 patient-years) treated with placebo, and 12 patients (4.6 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg. In RA-III and RA-V, serious infections were reported in 1 patient (1.2 per 100 patient-years) treated with placebo, 2 patients (2.3 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 7 patients (8.2 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

MTX-controlled Studies: Serious infections were reported in 2 patients (1.6 per 100 patient-years) treated with MTX monotherapy, 3 patients (2.4 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg monotherapy, and 8 patients (6.4 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg monotherapy.

12-Month Exposure Dataset: Serious infections were reported in 38 patients (3.5 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 59 patients (5.6 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

The most frequently reported serious infections were pneumonia and cellulitis.

Tuberculosis

Placebo-controlled Studies and MTX-controlled Studies: In the placebo-controlled period, there were no active cases of tuberculosis reported in the placebo, RINVOQ 15 mg, and upadacitinib

This Information is Confidential

30 mg groups. In the MTX-controlled period, there were no active cases of tuberculosis reported in the MTX monotherapy, RINVOQ 15 mg monotherapy, and upadacitinib 30 mg monotherapy groups.

12-Month Exposure Dataset: Active tuberculosis was reported for 2 patients treated with RINVOQ 15 mg and 1 patient treated with upadacitinib 30 mg. Cases of extra-pulmonary tuberculosis were reported.

Opportunistic Infections (excluding tuberculosis)

Placebo-controlled Studies: In RA-III, RA-IV, and RA-V, opportunistic infections were reported in 3 patients (1.2 per 100 patient-years) treated with placebo, and 5 patients (1.9 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg. In RA-III and RA-V, opportunistic infections were reported in 1 patient (1.2 per 100 patient-years) treated with placebo, 2 patients (2.3 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 6 patients (7.1 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

MTX-controlled Studies: Opportunistic infections were reported in 1 patient (0.8 per 100 patient-years) treated with MTX monotherapy, 0 patients treated with RINVOQ 15 mg monotherapy, and 4 patients (3.2 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg monotherapy.

12-Month Exposure Dataset: Opportunistic infections were reported in 7 patients (0.6 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 15 patients (1.4 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

Malignancy

Placebo-controlled Studies: In RA-III, RA-IV, and RA-V, malignancies excluding NMSC were reported in 1 patient (0.4 per 100 patient-years) treated with placebo, and 1 patient (0.4 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg. In RA-III and RA-V, malignancies excluding NMSC were reported in 0 patients treated with placebo, 1 patient (1.1 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 3 patients (3.5 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

MTX-controlled Studies: Malignancies excluding NMSC were reported in 1 patient (0.8 per 100 patient-years) treated with MTX monotherapy, 3 patients (2.4 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg monotherapy, and 0 patients treated with upadacitinib 30 mg monotherapy.

12-Month Exposure Dataset: Malignancies excluding NMSC were reported in 13 patients (1.2 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 14 patients (1.3 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

Gastrointestinal Perforations

Placebo-controlled Studies: There were no gastrointestinal perforations (based on medical review) reported in patients treated with placebo, RINVOQ 15 mg, and upadacitinib 30 mg.

MTX-controlled Studies: There were no cases of gastrointestinal perforations reported in the MTX and RINVOQ 15 mg group through 12/14 weeks. Two cases of gastrointestinal perforations were observed in the upadacitinib 30 mg group.

12-Month Exposure Dataset: Gastrointestinal perforations were reported in 1 patient treated with RINVOQ 15 mg and 4 patients treated with upadacitinib 30 mg.

This Information is Confidential

Thrombosis

Placebo-controlled Studies: In RA-IV, venous thrombosis (pulmonary embolism or deep vein thrombosis) was observed in 1 patient treated with placebo and 1 patient treated with RINVOQ 15 mg. In RA-V, venous thrombosis was observed in 1 patient treated with RINVOQ 15 mg. There were no observed cases of venous thrombosis reported in RA-III. No cases of arterial thrombosis were observed through 12/14 weeks.

MTX-controlled Studies: In RA-II, venous thrombosis was observed in 0 patients treated with MTX monotherapy, 1 patient treated with RINVOQ 15 mg monotherapy and 0 patients treated with upadacitinib 30 mg monotherapy through Week 14. In RA-II, no cases of arterial thrombosis were observed through 12/14 weeks. In RA-I, venous thrombosis was observed in 1 patient treated with MTX, 0 patients treated with RINVOQ 15 mg and 1 patient treated with upadacitinib 30 mg through Week 24. In RA-I, arterial thrombosis was observed in 1 patient treated with upadacitinib 30 mg through Week 24.

12-Month Exposure Dataset: Venous thrombosis events were reported in 5 patients (0.5 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 4 patients (0.4 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg. Arterial thrombosis events were reported in 0 patients treated with RINVOQ 15 mg and 2 patients (0.2 per 100 patient-years) treated with upadacitinib 30 mg.

Laboratory Abnormalities

Hepatic Transaminase Elevations

In placebo-controlled studies (RA-III, RA-IV, and RA-V) with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) elevations $\geq$ 3 x upper limit of normal (ULN) in at least one measurement were observed in 2.1% and 1.5% of patients treated with RINVOQ 15 mg, and in 1.5% and 0.7% of patients treated with placebo, respectively. In RA-III and RA-V, ALT and AST elevations $\geq$ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 0.8% and 1.0% of patients treated with RINVOQ 15 mg, 1.0% and 0% of patients treated with upadacitinib 30 mg and in 1.3% and 1.0% of patients treated with placebo, respectively.

In MTX-controlled studies, for up to 12/14 weeks, ALT and AST elevations $\geq$ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 0.8% and 0.4% of patients treated with RINVOQ 15 mg, 1.7% and 1.3% of patients treated with upadacitinib 30 mg and in 1.9% and 0.9% of patients treated with MTX, respectively.

Lipid Elevations

Upadacitinib treatment was associated with dose-related increases in total cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol. Upadacitinib was also associated with increases in HDL cholesterol. Elevations in LDL and HDL cholesterol peaked by Week 8 and remained stable thereafter. In controlled studies, for up to 12/14 weeks, changes from baseline in lipid parameters in patients treated with RINVOQ 15 mg and upadacitinib 30 mg, respectively, are summarized below:

- Mean LDL cholesterol increased by 14.81 mg/dL and 17.17 mg/dL.
- Mean HDL cholesterol increased by 8.16 mg/dL and 9.01 mg/dL.
- The mean LDL/HDL ratio remained stable.

This Information is Confidential

- Mean triglycerides increased by 13.55 mg/dL and 14.44 mg/dL.

Creatine Phosphokinase Elevations

In placebo-controlled studies (RA-III, RA-IV, and RA-V) with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, dose-related increases in creatine phosphokinase (CPK) values were observed. CPK elevations > 5 x ULN were reported in 1.0%, and 0.3% of patients over 12/14 weeks in the RINVOQ 15 mg and placebo groups, respectively. Most elevations >5 x ULN were transient and did not require treatment discontinuation. In RA-III and RA-V, CPK elevations > 5 x ULN were observed in 0.3% of patients treated with placebo, 1.6% of patients treated with RINVOQ 15 mg, and none in patients treated with upadacitinib 30 mg.

Neutropenia

In placebo-controlled studies (RA-III, RA-IV, and RA-V) with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, dose-related decreases in neutrophil counts, below 1000 cells/mm^3 in at least one measurement occurred in 1.1% and <0.1% of patients in the RINVOQ 15 mg and placebo groups, respectively. In RA-III and RA-V, decreases in neutrophil counts below 1000 cells/mm^3 in at least one measurement occurred in 0.3% of patients treated with placebo, 1.3% of patients treated with RINVOQ 15 mg, and 2.4% of patients treated with upadacitinib 30 mg. In clinical studies, treatment was interrupted in response to ANC less than 1000 cells/mm^3.

Lymphopenia

In placebo-controlled studies (RA-III, RA-IV, and RA-V) with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, dose-related decreases in lymphocyte counts below 500 cells/mm^3 in at least one measurement occurred in 0.9% and 0.7% of patients in the RINVOQ 15 mg and placebo groups, respectively. In RA-III and RA-V, decreases in lymphocyte counts below 500 cells/mm^3 in at least one measurement occurred in 0.5% of patients treated with placebo, 0.5% of patients treated with RINVOQ 15 mg, and 2.4% of patients treated with upadacitinib 30 mg.

Anemia

In placebo-controlled studies (RA-III, RA-IV, and RA-V) with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, hemoglobin decreases below 8 g/dL in at least one measurement occurred in <0.1% of patients in both the RINVOQ 15 mg and placebo groups. In RA-III and RA-V, hemoglobin decreases below 8 g/dL in at least one measurement were observed in 0.3% of patients treated with placebo, and none in patients treated with RINVOQ 15 mg and upadacitinib 30 mg.

Psoriatic Arthritis

A total of 1827 patients with psoriatic arthritis were treated with upadacitinib in clinical studies representing 1639.2 patient-years of exposure, of whom 722 were exposed to upadacitinib for at least one year. In the two Phase 3 studies, 907 patients received at least 1 dose of RINVOQ 15 mg, of whom 359 were exposed for at least one year.

Two placebo-controlled studies were integrated (640 patients on RINVOQ 15 mg once daily and 635 patients on placebo) to evaluate the safety of RINVOQ 15 mg in comparison to placebo for up to 24 weeks after treatment initiation.

Overall, the safety profile observed in patients with active psoriatic arthritis treated with RINVOQ 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid

This Information is Confidential

arthritis. During the 24-week placebo-controlled period, the frequencies of herpes zoster and herpes simplex were >1% (1.1% and 1.4%, respectively) with RINVOQ 15 mg and 0.8% and 1.3%, respectively with placebo. A higher incidence of acne and bronchitis was also observed in patients treated with RINVOQ 15 mg (1.3% and 3.9%, respectively) compared to placebo (0.3% and 2.7%, respectively).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP3A4 Inhibitors

Upadacitinib exposure is increased when co-administered with strong CYP3A4 inhibitors (such as ketoconazole) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. RINVOQ should be used with caution in patients receiving chronic treatment with strong CYP3A4 inhibitors.

7.2 Strong CYP3A4 Inducers

Upadacitinib exposure is decreased when co-administered with strong CYP3A4 inducers (such as rifampin), which may lead to reduced therapeutic effect of RINVOQ *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Coadministration of RINVOQ with strong CYP3A4 inducers is not recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited human data on use of RINVOQ in pregnant women are not sufficient to evaluate a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. Based on animal studies, upadacitinib has the potential to adversely affect a developing fetus.

In animal embryo-fetal development studies, oral upadacitinib administration to pregnant rats and rabbits at exposures equal to or greater than approximately 1.6 and 15 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, resulted in dose-related increases in skeletal malformations (rats only), an increased incidence of cardiovascular malformations (rabbits only), increased post-implantation loss (rabbits only), and decreased fetal body weights in both rats and rabbits. No developmental toxicity was observed in pregnant rats and rabbits treated with oral upadacitinib during organogenesis at approximately 0.3 and 2 times the exposure at the MRHD. In a pre- and post-natal development study in pregnant female rats, oral upadacitinib administration at exposures approximately 3 times the MRHD resulted in no maternal or developmental toxicity *[see Animal Data]*.

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages are 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

This Information is Confidential

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data suggest that increased disease activity is associated with the risk of developing adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Data

Animal Data

In an oral embryo-fetal development study, pregnant rats received upadacitinib at doses of 5, 25, and 75 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. Upadacitinib was teratogenic (skeletal malformations that consisted of misshapen humerus and bent scapula) at exposures equal to or greater than approximately 1.7 times the MRHD (on an AUC basis at maternal oral doses of 5 mg/kg/day and higher). Additional skeletal malformations (bent forelimbs/hindlimbs and rib/vertebral defects) and decreased fetal body weights were observed in the absence of maternal toxicity at an exposure approximately 84 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 75 mg/kg/day).

In a second oral embryo-fetal development study, pregnant rats received upadacitinib at doses of 1.5 and 4 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. Upadacitinib was teratogenic (skeletal malformations that included bent humerus and scapula) at exposures approximately 1.6 times the MRHD (on an AUC basis at maternal oral doses of 4 mg/kg/day). No developmental toxicity was observed in rats at an exposure approximately 0.3 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 1.5 mg/kg/day).

In an oral embryo-fetal developmental study, pregnant rabbits received upadacitinib at doses of 2.5, 10, and 25 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 7 to 19. Embryolethality, decreased fetal body weights, and cardiovascular malformations were observed in the presence of maternal toxicity at an exposure approximately 15 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 25 mg/kg/day). Embryolethality consisted of increased post-implantation loss that was due to elevated incidences of both total and early resorptions. No developmental toxicity was observed in rabbits at an exposure approximately 2 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 10 mg/kg/day).

In an oral pre- and post-natal development study, pregnant female rats received upadacitinib at doses of 2.5, 5, and 10 mg/kg/day from gestation day 6 through lactation day 20. No maternal or developmental toxicity was observed in either mothers or offspring, respectively, at an exposure approximately 3 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 10 mg/kg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of upadacitinib in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of upadacitinib in milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with upadacitinib, and for 6 days (approximately 10 half-lives) after the last dose.

This Information is Confidential

Data

Animal Data

A single oral dose of 10 mg/kg radiolabeled upadacitinib was administered to lactating female Sprague-Dawley rats on post-partum days 7-8. Drug exposure was approximately 30-fold greater in milk than in maternal plasma based on AUC_{0-t} values. Approximately 97% of drug-related material in milk was parent drug.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with RINVOQ *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Based on animal studies, upadacitinib may cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RINVOQ and for 4 weeks after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available.

8.5 Geriatric Use

Of the 4381 patients treated in the five Phase 3 clinical studies, a total of 906 rheumatoid arthritis patients were 65 years of age or older, including 146 patients 75 years and older. Of the 1827 patients treated in the two psoriatic arthritis Phase 3 clinical studies, a total of 274 patients were 65 years of age or older, including 34 patients 75 years and older. No differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients; however, there was a higher rate of overall adverse events, including serious infections, in the elderly.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe renal impairment. The use of RINVOQ has not been studied in subjects with end stage renal disease *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment. RINVOQ is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

This Information is Confidential

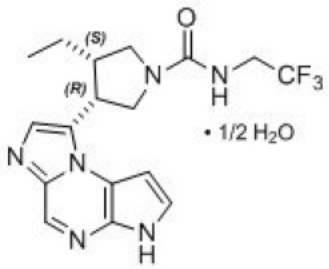
11 DESCRIPTION

RINVOQ is formulated with upadacitinib, a JAK inhibitor.

Upadacitinib has the following chemical name: (3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hydrate (2:1).

The strength of upadacitinib is based on anhydrous upadacitinib. The solubility of upadacitinib in water is 38 to less than 0.2 mg/mL across a pH range of 2 to 9 at 37 °C.

Upadacitinib has a molecular weight of 389.38 g/mol and a molecular formula of $C_{17}H_{19}F_3N_6O$ • ½ H_2O. The chemical structure of upadacitinib is:



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.

Each tablet contains the following 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.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Upadacitinib is a Janus kinase (JAK) inhibitor. JAKs are intracellular enzymes which transmit signals arising from cytokine or growth factor-receptor interactions on the cellular membrane to influence cellular processes of hematopoiesis and immune cell function. Within the signaling pathway, JAKs phosphorylate and activate Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) which modulate intracellular activity including gene expression. Upadacitinib modulates the signaling pathway at the point of JAKs, preventing the phosphorylation and activation of STATs.

JAK enzymes transmit cytokine signaling through their pairing (e.g., JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2). In a cell-free isolated enzyme assay, upadacitinib had greater inhibitory potency at JAK1 and JAK2 relative to JAK3 and TYK2. In human leukocyte cellular assays, upadacitinib inhibited cytokine-induced STAT phosphorylation mediated by JAK1 and JAK1/JAK3 more potently than JAK2/JAK2 mediated STAT phosphorylation. However, the relevance of inhibition of specific JAK enzymes to therapeutic effectiveness is not currently known.

This Information is Confidential

12.2 Pharmacodynamics

Inhibition of IL-6 Induced STAT3 and IL-7 Induced STAT5 Phosphorylation

In healthy volunteers, the administration of upadacitinib (immediate release formulation) resulted in a dose- and concentration-dependent inhibition of IL-6 (JAK1/JAK2)-induced STAT3 and IL-7 (JAK1/JAK3)-induced STAT5 phosphorylation in whole blood. The maximal inhibition was observed 1 hour after dosing which returned to near baseline by the end of dosing interval.

Lymphocytes

In patients with rheumatoid arthritis, treatment with upadacitinib was associated with a small, transient increase in mean ALC from baseline up to Week 36 which gradually returned to, at or near baseline levels with continued treatment.

Immunoglobulins

In patients with rheumatoid arthritis, small decreases from baseline in mean IgG and IgM levels were observed with upadacitinib treatment in the controlled period; however, the mean values at baseline and at all visits were within the normal reference range.

Cardiac Electrophysiology

At 6 times the mean maximum exposure of the 15 mg once daily dose, there was no clinically relevant effect on the QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

Upadacitinib plasma exposures are proportional to dose over the therapeutic dose range. Steady-state plasma concentrations are achieved within 4 days with minimal accumulation after multiple once-daily administrations. Upadacitinib pharmacokinetics are comparable between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients.

Absorption

Following oral administration of upadacitinib extended-release formulation, upadacitinib is absorbed with a median T_{max} of 2 to 4 hours.

Coadministration of upadacitinib with a high-fat/ high-calorie meal had no clinically relevant effect on upadacitinib exposures (increased AUC_{inf} by 29% and C_{max} by 39%). In clinical trials, upadacitinib was administered without regard to meals *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Distribution

Upadacitinib is 52% bound to plasma proteins. Upadacitinib partitions similarly between plasma and blood cellular components with a blood to plasma ratio of 1.0.

Metabolism

Upadacitinib metabolism is mediated by mainly CYP3A4 with a potential minor contribution from CYP2D6. The pharmacologic activity of upadacitinib is attributed to the parent molecule. In a human radiolabeled study, unchanged upadacitinib accounted for 79% of the total radioactivity in plasma while the main metabolite detected (product of monooxidation followed

This Information is Confidential

by glucuronidation) accounted for 13% of the total plasma radioactivity. No active metabolites have been identified for upadacitinib.

Elimination

Following single dose administration of [^{14}C]-upadacitinib immediate-release solution, upadacitinib was eliminated predominantly as the unchanged parent substance in urine (24%) and feces (38%). Approximately 34% of upadacitinib dose was excreted as metabolites. Upadacitinib mean terminal elimination half-life ranged from 8 to 14 hours.

Specific Populations

Body Weight, Gender, Race, and Age

Body weight, gender, race, ethnicity, and age did not have a clinically meaningful effect on upadacitinib exposure *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Renal Impairment

Renal impairment has no clinically relevant effect on upadacitinib exposure. Upadacitinib AUC_{inf} was 18%, 33%, and 44% higher in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to subjects with normal renal function. Upadacitinib C_{max} was similar in subjects with normal and impaired renal function.

Hepatic Impairment

Mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment has no clinically relevant effect on upadacitinib exposure. Upadacitinib AUC_{inf} was 28% and 24% higher in subjects with mild and moderate hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal liver function. Upadacitinib C_{max} was unchanged in subjects with mild hepatic impairment and 43% higher in subjects with moderate hepatic impairment compared to subjects with normal liver function. Upadacitinib was not studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

Drug Interaction Studies

Potential for Other Drugs to Influence the Pharmacokinetics of Upadacitinib

Upadacitinib is metabolized *in vitro* by CYP3A4 with a minor contribution from CYP2D6. The effect of co-administered drugs on upadacitinib plasma exposures is provided in Table 3 *[see Drug Interactions (7)]*.

Table 3: Change in Pharmacokinetics of Upadacitinib in the Presence of Co-administered Drugs

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	Ratio (90% CI)[a]	
		C_{max}	AUC
Methotrexate	10 to 25 mg/week	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93- 1.06)

This Information is Confidential

Strong CYP3A4 inhibitor: Ketoconazole	400 mg once daily x 6 days	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
Strong CYP3A4 inducer: Rifampin	600 mg once daily x 9 days	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
OATP1B inhibitor: Rifampin	600 mg single dose	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)
CI: Confidence interval [a] Ratios for C_{max} and AUC compare co-administration of the medication with upadacitinib vs. administration of upadacitinib alone.			

pH modifying medications (e.g., antacids or proton pump inhibitors) are not expected to affect upadacitinib plasma exposures based on *in vitro* assessments and population pharmacokinetic analyses. CYP2D6 metabolic phenotype had no effect on upadacitinib pharmacokinetics (based on population pharmacokinetic analyses), indicating that inhibitors of CYP2D6 have no clinically relevant effect on upadacitinib exposures.

Potential for Upadacitinib to Influence the Pharmacokinetics of Other Drugs

In vitro studies indicate that upadacitinib does not inhibit or induce the activity of cytochrome P450 (CYP) enzymes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4) at clinically relevant concentrations. *In vitro* studies indicate that upadacitinib does not inhibit the transporters P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, and MATE2K at clinically relevant concentrations.

Clinical studies indicate that upadacitinib has no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of co-administered drugs. Summary of results from clinical studies which evaluated the effect of upadacitinib on other drugs is provided in Table 4.

Table 4: Change in Pharmacokinetics of Co-administered Drugs or In Vivo Markers of CYP Activity in the Presence of Upadacitinib

Co-administered Drug or CYP Activity Marker	Multiple-Dose Regimen of Upadacitinib	Ratio (90% CI)[a]	
		C_{max}	AUC
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)

This Information is Confidential

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).

This Information is Confidential

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Rheumatoid Arthritis

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 18 years of age and older 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 $\leq$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

This Information is Confidential

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)

This Information is Confidential

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 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
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)

This Information is Confidential

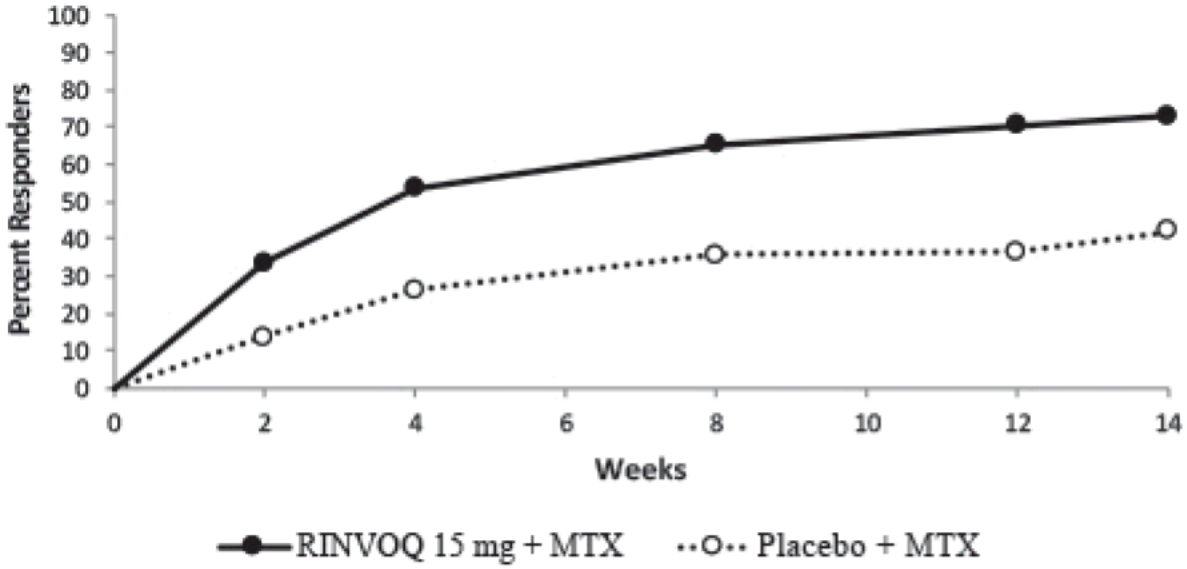
Week 12/14	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
Patient global assessment[c]										
Baseline	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)
Week 12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	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

This Information is Confidential



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 MTX, 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	

This Information is Confidential

	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)[a]
Baseline	35.9 (52)	34.0 (50)	
Week 26[b]	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)

This Information is Confidential

	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)[c]
Baseline	13.3 (31)	18.1 (38)	
Week 24[d]	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

[a] 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.

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

[c] 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.

[d] 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.

14.2 Psoriatic Arthritis

The efficacy and safety of RINVOQ 15 mg once daily were assessed in two Phase 3 randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled studies in patients 18 years of age or older with moderately to severely active psoriatic arthritis. All patients had active psoriatic arthritis for at least 6 months based upon the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR), at least 3 tender joints and at least 3 swollen joints, and active plaque psoriasis or history of plaque psoriasis. Although another dose has been studied, the recommended dose of RINVOQ is 15 mg once daily for psoriatic arthritis.

This Information is Confidential

Study PsA-I (NCT03104400) was a 24-week trial in 1705 patients with moderately to severely active psoriatic arthritis who had an inadequate response or intolerance to at least one non-biologic DMARD. Patients received RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily, adalimumab, or placebo, alone or in combination with background non-biologic DMARDs. At Week 24, all patients randomized to placebo were switched to RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily in a blinded manner. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12.

Study PsA-II (NCT03104374) was a 24-week trial in 642 patients with moderately to severely active psoriatic arthritis who had an inadequate response or intolerance to at least one biologic DMARD. Patients received RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily or placebo, alone or in combination with background non-biologic DMARDs. At Week 24, all patients randomized to placebo were switched to RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily in a blinded manner. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12.

Clinical Response

In both studies, patients treated with RINVOQ 15 mg achieved significantly higher ACR20 responses compared to placebo at Week 12 (Table 9, Figure 2). A higher proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg achieved ACR50 and ACR70 responses at Week 12 compared to placebo.

Treatment with RINVOQ 15 mg resulted in improvements in the ACR components compared to placebo at the primary efficacy timepoint (Table 10).

Table 9: Clinical Response

Study	**Study PsA-I non-biologic DMARD-IR**		**Study PsA-II bDMARD-IR**	
Treatment Group	PBO %	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)	PBO %	RINVOQ 15 mg % Δ (95% CI)
N	423	429	212	211
ACR20				
Week 12	36	71 35 (28, 41)	24	57 33 (24, 42)
ACR50				
Week 12	13	38 24 (19, 30)	5	32 27 (20, 34)
ACR70				
Week 12	2	16 13 (10, 17)	1	9 8 (4, 12)

Abbreviations: ACR20 (or 50 or 70) = American College of Rheumatology ≥20% (or ≥50% or ≥70%) improvement, bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; IR = inadequate responder; PBO = placebo
Patients who discontinued randomized treatment or were missing data at week of evaluation were imputed as non-responders in the analyses.

This Information is Confidential

Table 10: Components of ACR Response[a]

Study	Study PsA-I non-biologic DMARD-IR		Study PsA-II bDMARD-IR	
Treatment Group	PBO (N=423)	RINVOQ 15 mg (N=429)	PBO (N=212)	RINVOQ 15 mg (N=211)
Number of tender/painful joints (0-68)				
Baseline	20.0 (14.3)	20.4 (14.7)	25.3 (17.6)	24.9 (17.3)
Week 12	12.5 (13.3)	8.8 (12.5)	19.3 (18.5)	12.6 (15.6)
Number of swollen joints (0-66)				
Baseline	11.0 (8.2)	11.6 (9.3)	12.0 (8.9)	11.3 (8.2)
Week 12	5.6 (7.2)	3.5 (6.0)	7.3 (9.4)	4.4 (5.7)
Patient assessment of pain[b]				
Baseline	6.1 (2.1)	6.2 (2.1)	6.6 (2.1)	6.4 (2.1)
Week 12	5.1 (2.3)	3.8 (2.4)	5.9 (2.3)	4.4 (2.5)
Patient global assessment[b]				
Baseline	6.3 (2.0)	6.6 (2.0)	6.8 (2.0)	6.8 (1.9)
Week 12	5.2 (2.2)	3.8 (2.3)	6.1 (2.3)	4.5 (2.5)
Disability index (HAQ-DI)[c]				
Baseline	1.1 (0.6)	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)	1.1 (0.6)
Week 12	1.0 (0.7)	0.7 (0.6)	1.1 (0.6)	0.8 (0.7)
Physician global assessment[b]				
Baseline	6.5 (1.6)	6.7 (1.6)	6.5 (1.8)	6.5 (1.8)
Week 12	4.3 (2.2)	3.1 (2.0)	5.0 (2.2)	3.4 (2.1)
hsCRP (mg/L)				
Baseline	11.5 (15.8)	11.0 (14.9)	10.4 (18.5)	11.2 (18.6)
Week 12	10.1 (15.2)	4.2 (9.9)	9.4 (13.4)	4.3 (7.9)

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; hsCRP = high sensitivity c-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IR = inadequate responder; PBO = placebo

[a] Data shown are mean (standard deviation).

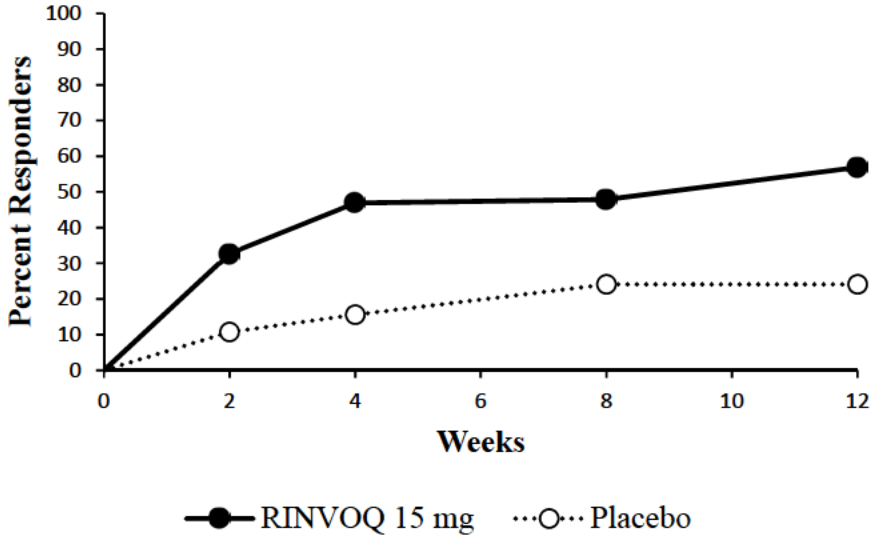
[b] Numeric rating scale (NRS): 0 = best, 10 = worst

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

The percentage of patients achieving ACR20 response by visit is shown in Figure 2.

This Information is Confidential

Figure 2. Percent of Patients Achieving ACR20 in Study PsA-II



Abbreviations: ACR20 = American College of Rheumatology ≥20% improvement
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.

Treatment with RINVOQ 15 mg resulted in improvement in dactylitis and enthesitis in patients with pre-existing dactylitis or enthesitis.

Treatment with RINVOQ 15 mg resulted in improvement in skin manifestations in patients with PsA. However, RINVOQ has not been studied in and is not indicated for the treatment of plaque psoriasis.

Physical Function Response

In both studies, patients treated with RINVOQ 15 mg showed significant improvement in physical function from baseline compared to placebo as assessed by HAQ-DI at Week 12 (Table 10). The mean difference (95% CI) from placebo in HAQ-DI change from baseline at Week 12 was -0.28 (-0.35, -0.22) in Study PsA-I and -0.21 (-0.30, -0.12) in Study PsA-II.

The proportion of HAQ-DI responders (≥ 0.35 improvement from baseline in HAQ-DI score) at Week 12 in Study PsA-I and Study PsA-II was 58% and 45%, respectively, in patients receiving RINVOQ 15 mg and 33% and 27%, respectively, in patients receiving placebo.

Radiographic Response

In Study PsA-I, inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change from baseline in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and the joint space narrowing score, at Week 24.

Treatment with RINVOQ 15 mg inhibited progression of structural joint damage compared to placebo at Week 24 (Table 11). Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with overall results. The proportion of patients with no radiographic progression

This Information is Confidential

(mTSS change ≤ 0) at Week 24 was 93% in patients receiving RINVOQ 15 mg and 89% in patients receiving placebo.

Table 11: Radiographic Changes in Study PsA-I

	PBO (N=392) Mean (SD)	**RINVOQ 15 mg** (N=407) Mean (SD)	Estimated Difference vs PBO at Week 24 (95% CI)[a]
mTSS			
Baseline	13.32 (31.2)	13.14 (42.4)	
Week 24[b]	0.23 (0.07)	-0.02 (0.04)	-0.25 (-0.41, -0.09)

Abbreviations: CI = confidence intervals; LS = least squares; mTSS = modified Total Sharp Score; PBO = placebo; SD = standard deviation
[a] LS means and 95% CI based on a random coefficient model fit to the mTSS value adjusting for time, treatment group, current DMARD use (yes/no), treatment group-by-time interaction, with random slopes and random intercept.
[b] Estimated linear rate of structural progression by Week 24 and standard errors are presented.

Other Health-Related Outcomes

Health-related quality of life was assessed by SF-36. In both studies, patients receiving RINVOQ 15 mg experienced significantly greater improvement from baseline in the Physical Component Summary score compared to placebo at Week 12. Greater improvement was also observed in the Mental Component Summary score and all 8 domains of SF-36 compared to placebo.

Patients receiving RINVOQ 15 mg showed greater improvement from baseline in fatigue, as measured by FACIT-F score, at Week 12 compared to placebo in both studies.

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

This Information is Confidential

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 (5.3)]*.

Major Adverse Cardiovascular Events

Inform patients that RINVOQ may increase their risk of major adverse cardiovascular events (MACE) including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death. Instruct all patients, especially current or past smokers or patients with other cardiovascular risk factors, to be alert for the development of signs and symptoms of cardiovascular events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

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 (5.5)]*.

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 (5.7)]*.

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 (5.8) 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 (2.3)]*.

Manufactured by: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Ireland
Packed and Distributed by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064
RINVOQ® is a registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.

This Information is Confidential

©2019-2021 AbbVie Inc.
20067457-R2 December 2021

This Information is Confidential

MEDICATION GUIDE
RINVOQ® (RIN-VOKE)
extended-release tablets, for oral use

What is the most important information I should know about RINVOQ?
RINVOQ can 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
    - shortness of breath
    - warm, red, or painful skin or sores on your body
    - muscle aches
    - feeling tired
    - blood in your phlegm
    - diarrhea or stomach pain
    - cough
    - weight loss
    - 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. Increased risk of death in people 50 years of age and older who have at least 1 heart disease (cardiovascular) risk factor and are taking a medicine in the class of medicines called Janus kinase (JAK) inhibitors. RINVOQ is a JAK inhibitor medicine.

3. Cancer and immune system problems.
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. People taking a medicine in the class of medicines called Janus kinase (JAK) inhibitors have a higher risk of certain cancers including lymphoma and lung cancer, especially if you are a current or past smoker. Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.

4. Increased risk of major cardiovascular events such as heart attack, stroke or death in people 50 years of age and older who have at least 1 heart disease (cardiovascular) risk factor and taking a medicine in the class of medicines called JAK inhibitors, especially if you are a current or past smoker.
Get emergency help right away if you have any symptoms of a heart attack or stroke while taking RINVOQ, including:

This Information is Confidential

- discomfort in the center of your chest that lasts for more than a few minutes, or that goes away and comes back
- severe tightness, pain, pressure, or heaviness in your chest, throat, neck, or jaw
- pain or discomfort in your arms, back, neck, jaw, or stomach
- shortness of breath with or without chest discomfort
- breaking out in a cold sweat
- nausea or vomiting
- feeling lightheaded
- weakness in one part or on one side of your body
- slurred speech

5. 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. Blood clots in the veins of the legs (DVT) and lungs (PE) have happened more often in people who are 50 years of age and older and with at least 1 heart disease (cardiovascular) risk factor taking a medicine in the class of medicines called Janus kinase (JAK) inhibitors.

- 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 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

6. 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.

7. 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 used in adults to treat:

- moderate to severe rheumatoid arthritis when 1 or more medicines called tumor necrosis factor (TNF) blockers have been used, and did not work well or could not be tolerated.
- active psoriatic arthritis when 1 or more medicines called tumor necrosis factor (TNF) blockers have been used, and 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.
- are a current or past smoker.
- have had a heart attack, other heart problems, or stroke.
- have liver problems.
- have unexplained stomach (abdominal) pain, have a history of diverticulitis or ulcers in your stomach or intestines, or are taking NSAIDs.
- 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. Do not breastfeed while taking RINVOQ as RINVOQ may pass into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take RINVOQ or breastfeed. 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 may 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), shingles (herpes zoster), herpes simplex, bronchitis, nausea, cough, fever, and acne.

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.

This Information is Confidential

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 pharmacist or healthcare provider 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 registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.

©2019-2021 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 Revised: 12/2021
20067457-R2

This Information is Confidential

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，死亡，悪性腫瘍，主要心血管イベント（MACE），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（TB）を含む，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の増大。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。本剤の治療開始前及び治療中，潜伏結核の検査を行うこと。また，本剤の投与を始める前に潜伏結核の治療を行うこと。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）
- 関節リウマチ（RA）患者において，他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬による全死因死亡率（心血管イベントによる突然死を含む）が腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤と比較して高いことが示されている。（5.2）
- 本剤を投与した患者において，悪性腫瘍が認められている。RA患者において，他のJAK阻害薬によるリンパ腫及び肺癌の発現率がTNF阻害剤と比較して高いことが示されている。（5.3）
- RA患者において，他のJAK阻害薬によるMACE（心血管死，心筋梗塞，及び脳卒中と定義）の発現率がTNF阻害剤と比較して高いことが示されている。（5.4）
- 本剤を投与した患者において，血栓症が認められている。他のJAK阻害薬による肺塞栓症，静脈血栓症，及び動脈血栓症の発現率がTNF阻害剤と比較して高いことが示されている。（5.5）

---------- **最近の主要な変更** ----------

枠囲み警告	2021年12月
効能・効果，関節リウマチ（1.1）	2021年12月
効能・効果，関節症性乾癬（1.2）	2021年12月
用法・用量，関節症性乾癬（2.2）	2021年12月
警告及び使用上の注意	2021年12月
重篤な感染（5.1）	
死亡（5.2）	
悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害（5.3）	
主要心血管イベント（5.4）	
血栓症（5.5）	
消化管穿孔（5.6）	

---------- **効能・効果** ----------
本剤は，以下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種類以上のTNF阻害剤による治療に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者（1.1）
- 1種類以上のTNF阻害剤による治療に対して効果不十分又は不耐容であった活動性関節症性乾癬の成人患者（1.2）

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。（1.1, 1.2）

---------- **用法・用量** ----------

- 本剤の推奨用量は1日1回 15 mgである。（2.1, 2.2）
- 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，あるいは中断すること。（2.3, 2.4, 5.7）

---------- **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）
- 消化管（GI）穿孔：GI穿孔のリスクがある患者はモニタリングし，症状が認められた場合には直ちに評価すること。（5.6）
- 臨床検査値異常：リンパ球，好中球，ヘモグロビン，肝酵素及び脂質が変化する可能性があるためモニタリングが推奨されている。（5.7）
- 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。（5.8, 8.1, 8.3）
- 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。（5.9）

---------- **副作用** ----------
関節リウマチ及び関節症性乾癬：副作用（1%以上）は次のとおりであった：上気道感染，帯状疱疹，単純ヘルペス，気管支炎，悪心，咳嗽，発熱，及びざ瘡。（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：2021年12月

参照ID：4478363

処方情報全文：目次*

警告：重篤な感染，死亡，悪性腫瘍，主要心血管イベント，及び血栓症
1. 効能・効果 4
1.1 関節リウマチ 4
1.2 関節症性乾癬 4
2. 用法・用量 4
2.1 関節リウマチにおける用量 4
2.2 関節症性乾癬における用量 4
2.3 重要な投与指示 5
2.4 投与中断 5
3. 剤形及び含量 5
4. 禁忌 5
5. 警告及び使用上の注意 6
5.1 重篤な感染 6
5.2 死亡 7
5.3 悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害 7
5.4 主要心血管イベント 8
5.5 血栓症 8
5.6 消化管穿孔 8
5.7 臨床検査値異常 8
5.8 胚・胎児毒性 9
5.9 予防接種 10
6. 副作用 10
6.1 臨床試験成績 10
7. 薬物相互作用 16
7.1 強力な CYP3A4 阻害剤 16
7.2 強力な CYP3A4 誘導剤 16
8. 特別な患者集団への投与 16
8.1 妊婦への投与 16
8.2 授乳婦への投与 17
8.3 生殖可能な年齢の男女 18
8.4 小児等への投与 18
8.5 高齢者への投与 18
8.6 腎機能障害患者 19
8.7 肝機能障害患者 19
11. 組織・性状 19
12. 臨床薬理 20
12.1 作用機序 20
12.2 薬力学 20
12.3 薬物動態 21
13. 非臨床毒性 25
13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害 25
14. 臨床成績 25
14.1 関節リウマチ 25
14.2 関節症性乾癬 34
16. 供給形態/保存及び取り扱い方法 39
16.1 供給形態 39
16.2 貯法及び取り扱い 39
17. 患者カウンセリング情報 39

*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，死亡，悪性腫瘍，主要心血管イベント，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*］。

死亡

1 つ以上の心血管疾患の危険因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ（RA）患者を対象とした他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬と腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を比較した大規模無作為化市販後安全性試験において，全死因死亡率（心血管イベントによる突然死を含む）が，TNF 阻害剤と比較して他の JAK 阻害薬でより高くなることが示されている［*警告及び使用上の注意（5.2 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。他の JAK 阻害薬による治療を受けた RA 患者において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く）の発現率が TNF 阻害剤と比較して他の JAK 阻害薬で高くなることが示されている。現在喫煙している又は過去に喫煙していた患者では，リスクがさらに増大する［*警告及び使用上の注意（5.3 項）参照*］。

主要心血管イベント

1 つ以上の心血管疾患の危険因子を有し，他の JAK 阻害薬による治療を受けた 50 歳以上の RA 患者において，MACE（心血管死，心筋梗塞，及び脳卒中と定義）の発現率が TNF 阻害剤と比較して高いことが示されている。現在喫煙している又は過去に喫煙していた患者では，リスクが増大する。心筋梗塞又は脳卒中が認められた患者では，本剤の投与を中止すること［*警告及び使用上の注意（5.4 項）を参照*］。

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 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。心血管疾患の危険因子が 1 つ以上あり，他の JAK 阻害薬による治療を受けた 50 歳以上の RA 患者において，血栓症の発現率が TNF 阻害剤と比較して高いことが示されている。リスクの高い患者に対しては，本剤の投与を避けること。血栓症の症状を有する患者では，本剤の投与を中止し，速やかに評価すること［*警告及び使用上の注意（5.5 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，1 種類以上の TNF 阻害剤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。

1.2 関節症性乾癬

本剤は，1 種類以上の TNF 阻害剤に効果不十分又は不耐容であった活動性関節症性乾癬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 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

本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

2.2 関節症性乾癬における用量

本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

2.3 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（5.7 項）参照］*。
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 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，食事摂取の有無にかかわらず経口的に服用すること*［臨床薬理（12.3 項）を参照］*。
- 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。

2.4 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 × 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］*。帯状疱疹のリスクは，日本において本剤の投与を受けた患者において高い。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 死亡

1 つ以上の心血管疾患の危険因子を有する 50 歳以上の RA 患者を対象とした他の JAK 阻害薬の大規模無作為化市販後安全性試験において，全死因死亡率（心血管イベントによる突然死を含む）が，TNF 阻害剤と比較して他の JAK 阻害薬で治療された患者の方が高いことが示されている。

本剤による治療を開始又は継続する前に，各患者に対するベネフィット及びリスクを考慮すること。

5.3 悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害

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］*。

RA 患者を対象とした他の JAK 阻害薬の大規模無作為化市販後安全性試験において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く）の発現率が TNF 阻害剤による治療を受けた患者と比較して他の JAK 阻害薬による治療を受けた患者において高いことが示されている。リンパ腫の発現率は，TNF 阻害剤による治療を受けた患者と比較して他の JAK 阻害薬による治療を受けた患者において高いことが示されている。肺癌の発現率は，TNF 阻害剤による治療を受けた喫煙している又は過去に喫煙していた患者と比較して，他の JAK 阻害薬による治療を受けた喫煙している又は過去に喫煙していた患者において高いことが示されている。本試験において，喫煙している又は過去に喫煙していた患者で，全悪性腫瘍のリスクが増大することが示されている。

本剤による治療を開始又は継続する前に，各患者，特に既知の悪性腫瘍（治療に成功した NMSC 以外）を有する患者，治療中に悪性腫瘍を発症した患者，及び現在喫煙している又は過去に喫煙していた患者に対するベネフィット並びにリスクを考慮すること。

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。

5.4 主要心血管イベント

1つ以上の心血管疾患の危険因子を有する50歳以上のRA患者を対象とした他のJAK阻害薬の大規模無作為化市販後安全性試験において，他の JAK 阻害薬による治療を受けた患者においてMACE［心血管死，非致死性心筋梗塞（MI）及び非致死性脳卒中と定義］の発現率が TNF 阻害剤による治療を受けた患者と比較してより高いことが示されている。現在喫煙している又は過去に喫煙していた患者では，リスクが増大する。

本剤による治療を開始又は継続する前に，各患者，特に現在喫煙している又は過去に喫煙していた患者及び他の心血管疾患の危険因子を有する患者に対するベネフィット及びリスクを考慮すること。患者には，重篤な心血管事象の症状，及び発現した場合の対応を知らせるべきである。心筋梗塞又は脳卒中が認められた場合には，本剤の投与を中止すること。

5.5 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む血栓症が，炎症を抑制するために本剤を含む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。

1つ以上の心血管疾患の危険因子を有する50歳以上のRA患者を対象とした他のJAK阻害薬の大規模無作為化市販後安全性試験において，全血栓症，DVT，及びPEの発現率は，TNF阻害剤による治療を受けた患者と比較して JAK 阻害薬による治療を受けた患者において高いことが示されている。

血栓症の症状が発現した場合は，本剤の投与を中止し，患者を速やかに評価し，適切な治療を行うこと。血栓症のリスクが増大している可能性がある患者に対しては，本剤の投与を避けること。

5.6 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。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ある本剤による治療を受けた患者（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）はモニタリングすること。新たに腹痛を発症した患者は，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。

5.7 臨床検査値異常

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/mm^3 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（2.3 項，2.4 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/mm^3 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（2.3 項，2.4 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（2.3 項，2.4 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。

5.8 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，胎児への

潜在的なリスクについて説明し，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*］。

5.9 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］*。
- 死亡*［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］*。
- 悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害*［警告及び使用上の注意（5.3 項参照）］*。
- 主要心血管イベント*［警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］*。
- 血栓症*［警告及び使用上の注意（5.5 項）参照］*。
- 消化管穿孔*［警告及び使用上の注意（5.6 項）参照］*。
- 臨床検査値異常*［警告及び使用上の注意（5.7 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。

<u>関節リウマチ</u>

第 III 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。1203 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。

結核

プラセボ対照試験及び MTX 対照試験：プラセボ対照試験期間中に，プラセボ群，本剤 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群で活動性結核の発現例は認められなかった。MTX 対照試験期間中に，MTX 単剤療法群，本剤 15 mg 単剤療法群及びウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群で活動性結核の発現例は認められなかった。

12 ヵ月間の曝露データセット：活動性結核は本剤 15 mg 群で 2 例及びウパダシチニブ 30 mg 群で 1 例に報告された。肺外結核例が報告された。

日和見感染 （結核を除く）

プラセボ対照試験：RA-III，RA-IV 及び RA-V 試験において，日和見感染はプラセボ群で 3 例（1.2 件/100 人年）及び本剤 15 mg 群で 5 例（1.9 件/100 人年）に報告された。RA-III 試験及び RA-V 試験では，日和見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）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 6 例（7.1 件/100 人年）に報告された。

MTX 対照試験：日和見感染は MTX 単剤療法群で 1 例（0.8 件/100 人年），本剤 15 mg 単剤療法群では報告がなく，ウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群で 4 例（3.2 件/100 人年）に報告された。

12 ヵ月間の曝露データセット：日和見感染は本剤 15 mg 群 7 例（0.6 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 15 例（1.4 件/100 人年）に報告された。

悪性腫瘍

プラセボ対照試験：RA-III，RA-IV 及び RA-V 試験において，悪性腫瘍（NMSC を除く）はプラセボ群で 1 例（0.4 件/100 人年）及び本剤 15 mg 群で 1 例（0.4 件/100 人年）に報告された。RA-III 試験及び RA-V 試験では，悪性腫瘍（NMSC を除く）はプラセボ群では報告がなく，本剤 15 mg 群で 1 例（1.1 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 3 例（3.5 件/100 人年）に報告された。

MTX 対照試験：悪性腫瘍（NMSC を除く）は，MTX 単剤療法群で 1 例（0.8 件/100 人年），本剤 15 mg 単剤療法群で 3 例（2.4 件/100 人年）に報告され，ウパダシチニブ 30 mg 単剤療法群では報告がなかった。

12 ヵ月間の曝露データセット：悪性腫瘍（NMSC を除く）は本剤 15 mg 群で 13 例（1.2 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 14 例（1.3 件/100 人年）に報告された。

消化管穿孔

プラセボ対照試験：プラセボ群，本剤 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群で（メディカルレビューに基づくと）消化管穿孔例は認められなかった。

MTX 対照試験：MTX 群及び本剤 15 mg 群において 12/14 週間に消化管穿孔例は報告されなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群で消化管穿孔が 2 例認められた。

12 ヵ月間の曝露データセット：消化管穿孔が本剤 15 mg 群で 1 例及びウパダシチニブ 30 mg 群で 4 例に報告された。

血栓症

プラセボ対照試験：RA-IV 試験では，静脈血栓症（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）がプラセブ群で 1 例及び本剤 15 mg 群で 1 例に認められた。RA-V 試験では，静脈血栓症が本剤 15 mg 群で 1 例に認められた。RA-III 試験では静脈塞栓症は 1 例も認められなかった。12/14 週間にわたり動脈血栓症は 1 例も認められなかった。

MTX 対照試験：RA-II 試験では，静脈血栓症は MTX 単剤療法群では認められず，本剤 15 mg 群で 1 例に認められ，ウパダシチニブ 30 mg 群では 14 週間にわたり認められなかった。RA-II 試験では，動脈血栓症は 12/14 週間にわたり 1 例も認められなかった。RA-I 試験では，静脈血栓症は MTX 群で 1 例に認められ，本剤 15 mg 群では認められず，ウパダシチニブ 30 mg 群では 24 週間で 1 例に認められた。RA-I 試験では，動脈血栓症がウパダシチニブ 30 mg 群では 24 週間で 1 例に認められた。

12 ヵ月間の曝露データセット：静脈血栓症は本剤 15 mg 群で 5 例（0.5 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群で 4 例（0.4 件/100 人年）に報告された。動脈血栓症は本剤 15 mg 群では 1 例も報告されず，ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 例（0.2 件/100 人年）に報告された。

臨床検査値異常

肝トランスアミナーゼ上昇

基礎療法としてDMARDsを投与するプラセボ対照試験（RA-III，RA-IV及びRA-V試験）において，最長12/14週間にわたり，少なくとも1回の測定で基準値上限（ULN）の3倍以上の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）の増加が，プラセボ群のそれぞれ1.5%と0.7%と比較して，本剤15 mg群ではそれぞれ2.1%と1.5%で認められた。RA-III試験及びRA-V試験では，少なくとも1回の測定でULNの3倍以上のALT及びASTの増加が，プラセボ群のそれぞれ1.3%と1.0%と比較して，本剤15 mg群ではそれぞれ0.8%と1.0%及びウパダシチニブ30 mg群ではそれぞれ1.0%と0%に認められた。

MTX対照試験では，最長12/14週間にわたり，少なくとも1回の測定でULNの3倍以上のALT及びASTの増加が，MTX群のそれぞれ1.9%と0.9%と比較して，本剤15 mg群ではそれぞれ0.8%と0.4%及びウパダシチニブ30 mg群ではそれぞれ1.7%と1.3%に認められた。

脂質上昇

ウパダシチニブによる治療は，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依存性の上昇と関連性があった。ウパダシチニブはHDLコレステロールの上昇とも関連性があった。LDL及びHDLコレステロールの増加はWeek 8までに最大値を示し，その後一定となった。対照試験における本剤15 mg群及びウパダシチニブ30 mg群の最長12/14週間にわたるそれぞれの脂質値のベースラインからの変化を以下に要約する：

・平均LDLコレステロールは14.81 mg/dL及び17.17 mg/dL増加した。
・平均HDLコレステロールは8.16 mg/dL及び9.01 mg/dL増加した。
・平均LDL/HDL比に変化は認められなかった。
・平均トリグリセリドは13.55 mg/dL及び14.44 mg/dL増加した。

クレアチンホスホキナーゼ増加

基礎療法としてDMARDsを投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV及びRA-V試験）において，最長12/14週間にわたり，クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値の用量依存性の増加が認められた。12/14週間にわたり，ULNの5倍を上回るCK増加が，本剤15 mg群で1.0%及びプラセボ群で0.3%に報告された。ULNの5倍を上回る増加はほとんどが一過性であり，治療を中止する必要はなかった。RA-III試験及びRA-V試験において，ULNの5倍を上回るCPK増加が，プラセボ群で0.3%，本剤15 mg群では1.6%で認められ，ウパダシチニブ30 mg群では1例も認められなかった。

好中球減少症

基礎療法としてDMARDsを投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV及びRA-V試験）において，最長12/14週間にわたり，少なくとも1回の測定で1000 cells/mm^3を下回る用量依存性の好中球数減少が，本剤15 mg群で1.1%及びプラセボ群で0.1%未満に発現した。RA-III試験及びRA-V

試験において，少なくとも 1 回の測定で 1000 cells/mm^3 を下回る好中球数減少が，プラセボ群で 0.3%，本剤 15 mg 群で 1.3%及びウパダシチニブ 30 mg 群で 2.4%に発現した。臨床試験では，ANC が 1000 cells/mm^3 未満に減少した場合は，治療が中断された。

リンパ球減少症

基礎療法として DMARDs を投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験）において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で 500 cells/mm^3 を下回るリンパ球数減少が，本剤 15 mg 群で 0.9%及びプラセボ群で 0.7%に発現した。RA-III 試験及び RA-V 試験において，少なくとも 1 回の測定で 500 cells/mm^3 を下回るリンパ球数減少が，プラセボ群で 0.5%，本剤 15 mg 群で 0.5%及びウパダシチニブ 30 mg 群で 2.4%に発現した。

貧血

基礎療法として DMARDs を投与するプラセボ対照試験（RA-III, RA-IV 及び RA-V 試験）において，最長 12/14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で 8 g/L を下回るヘモグロビン減少が，本剤 15 mg 群及びプラセボ群の両群で 0.1%未満に発現した。RA-III 試験及び RA-V 試験において，少なくとも 1 回の測定で 8 g/L を下回るヘモグロビン減少が，プラセボ群では 0.3%に認められ，本剤 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の両群では 1 例も認められなかった。

<u>関節症性乾癬</u>

本剤の臨床試験において，合計 1827 例の乾癬性関節症患者にウパダシチニブが投与され，1639.2 人年の曝露であり，そのうちの 722 例はウパダシチニブへの曝露期間が 1 年以上であった。2 つの第 III 相試験において，907 例の患者に対して本剤 15 mg が少なくとも 1 回投与され，そのうちの 359 例では曝露期間が 1 年以上であった。

投与開始後最長 24 週間にわたって本剤 15 mg の安全性をプラセボと比較評価するため，2 つのプラセボ対照試験（本剤 15 mg1 日 1 回群の 640 例とプラセボ群の 635 例）が統合された。

全体的には，本剤 15 mg による治療を受けた活動性関節症性乾癬患者において認められた安全性プロファイルは，関節リウマチ患者において認められた安全性プロファイルと一致していた。24 週間のプラセボ対照期間において，帯状疱疹及び単純ヘルペスの発現頻度は，本剤 15 mg 群では> 1%（それぞれ，1.1%及び 1.4%），プラセボ群では，それぞれ 0.8%及び 1.3%であった。ざ瘡及び気管支炎の発現率は，本剤 15 mg 群（それぞれ，1.3%及び 3.9%）においてプラセボ群（それぞれ，0.3%及び 2.7%）よりも高いことが示された。

7. 薬物相互作用

7.1 強力な CYP3A4 阻害剤

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾールなど）と併用投与した場合，曝露量が多くなる*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。強力な CYP3A4 阻害剤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。

7.2 強力な CYP3A4 誘導剤

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピンなど）と併用投与した場合，曝露量が少なくなり，本剤の治療効果の低下を招く可能性がある*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。本剤と強力な CYP3A4 誘導剤との併用投与は推奨されない。

8. 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

妊娠女性における本剤のヒトデータは限定的であり，重大な先天性異常及び流産の薬剤関連性リスクについて情報提供できるほど十分ではない。動物を用いた試験によると，ウパダシチニブは発育中の胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。

動物の胚・胎児発生試験では，妊娠ラット及びウサギに対し，器官形成期にそれぞれヒトでの最大推奨臨床用量（MRHD）の約 1.6 倍と 15 倍以上の曝露量でウパダシチニブを経口投与したところ，用量依存性の骨格奇形の増加（ラットのみ），心血管奇形発現率の増加（ウサギのみ），着床後死亡の増加（ウサギのみ）及びラット及びウサギの両方で胎仔体重の減少が認められた。器官形成期に MRHD の約 0.3 倍と 2 倍でウパダシチニブを経口投与した妊娠ラット及びウサギには，発生毒性は認められなかった。妊娠ラットを用いた出産前/出産後の発達試験において，MRHD の約 3 倍の曝露量でウパダシチニブを経口投与したところ，母体毒性及び発生毒性は認められなかった［動物データ参照］。

ウパダシチニブ適応集団における重大な先天性異常及び流産が発生する推定背景リスクは明らかではない。全ての妊娠症例に，先天性異常，胎児消失又はその他の有害転帰の背景リスクが伴っている。米国の一般集団における重大な先天性異常及び流産が発生する推定背景リスクは，それぞれ 2～4%と 15～20%である。

臨床的考察

疾患関連の母体及び/又は胚・胎児のリスク

公表されたデータは，疾患活動性の増大は関節リウマチの女性に有害妊娠転帰が生じるリスクと関連性があることを示唆している。有害妊娠転帰には早期産（妊娠 37 週前），低出生体重（2500 g 未満）児及び出生時に妊娠期間に比して小さい児がある。

データ

動物試験データ

経口投与による胚・胎児発生試験では，妊娠（GD）6 日目～GD17 日目の器官形成期に妊娠ラットに用量 5，25 及び 75 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。ウパダシチニブは（母ラットの経口投与量 5 mg/kg/日以上における AUC を基に）MRHD の約 1.7 倍以上の曝露量で催奇形性が認められた（上腕骨の変形及び肩甲骨の弯曲から構成される骨格奇形）。それ以外の骨格奇形（前肢及び後肢の骨弯曲及び肋骨/椎骨欠損）及び胎仔体重の減少が，（母ラットの経口投与量 75 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 84 倍の曝露量において母体毒性のない状態で認められた。

経口投与による 2 番目の胚・胎児発生試験では，GD6 日目～GD17 日目の器官形成期に妊娠ラットに用量 1.5 及び 4 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。ウパダシチニブは（母ラットの経口投与量 4 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 1.6 倍の曝露量で催奇形性が認められた（上腕骨及び肩甲骨の弯曲を含む骨格奇形）。（母ラットの経口投与量 1.5 mg/kg/日以上における AUC を基に）MRHD の約 0.3 倍の曝露量では，ラットに発生毒性は認められなかった。

経口投与による胚・胎児発生試験では，GD7 日目～GD19 日目の器官形成期に妊娠ウサギに用量 2.5，10 及び 25 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。胎児致死作用，胎仔体重の減少及び心血管奇形が，（母ウサギの経口投与量 25 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 15 倍の曝露量において母体毒性の存在下で認められた。胎児致死作用には総吸収胚数及び早期吸収胚数の増加による着床後死亡の増加が含まれた。（母ウサギの経口投与量 10 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 2 倍の曝露量において，ウサギに発生毒性は認められなかった。

経口投与による出産前/出産後の発生試験では，GD6 日目～授乳（LD）20 日目に妊娠ラットへの用量 2.5，5 及び 10 mg/kg/日のウパダシチニブの投与が行われた。（母ラットの経口投与量 10 mg/kg/日における AUC を基に）MRHD の約 3 倍の曝露量において，母体毒性と発生毒性は，それぞれ母ラットと出生ラットに認められなかった。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

ウパダシチニブがヒト乳汁中へ分泌されるかどうか，授乳中の新生児/乳児に対する影響あるいは乳汁産生への影響に関するデータはない。動物から得られた薬力学的/毒性学的データではウパダシチニブの乳汁中への分泌が認められている。ある薬剤が動物の乳汁中に分泌される場合は，

その薬剤はヒト乳汁中に分泌される可能性が高い。授乳中の新生児/乳児に対する重篤な副作用の可能性があるため，ウパダシチニブによる治療期間中及び最終投与後 6 日間（約 10 半減期）は，授乳は推奨されないことを患者に指導すること。

データ
動物試験データ
放射性同位体で標識された単回経口用量 10 mg/kg のウパダシチニブを出産後 7～8 日目の授乳 Sprague-Dawley ラットに投与した。乳汁中の経時的なウパダシチニブ濃度は母体血漿濃度と比べて約 30 倍であった。乳汁中薬剤関連物質の約 97%が親薬物であった。

8.3 生殖可能な年齢の男女

妊娠検査
本剤による治療を開始する前に，女性の妊娠可能性について確認すること［*特別な患者集団への投与（8.1 項）参照*］。

避妊
女性
動物を用いた試験によると，ウパダシチニブを妊婦へ投与すると胚・胎児毒性を引き起こす可能性がある［特別な患者集団への投与（*8.1* 項）参照］。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。

8.4 小児等への投与

0～18 歳未満の小児及び青年における本剤の安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

8.5 高齢者への投与

5 つの第 3 相臨床試験における対象患者 4381 例のうち，合計 906 例の関節リウマチ患者が 65 歳以上であり，そのうち 146 例は 75 歳以上であった。2 つの関節症性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験において治療された 1827 例の患者のうち，34 例の 75 歳以上の患者を含め，合計 274 例の患者が 65 歳以上であった。これらの患者と若年患者の間に有効性の差は認められていないが，重篤な感染を含む全体的な有害事象の発現率は高齢者の方が高かった。

8.6 腎機能障害患者

軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者では，用量調節は不要である。末期腎不全の被験者を対象とした本剤使用の試験は行われていない。腎外クリアランスが本剤の全体的な排泄に大きく寄与しているため，血液透析が本剤の血漿曝露に臨床的に重要な影響を及ぼすとは考えられていない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

8.7 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では，用量調節は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に本剤を使用することは推奨されない*［用法・用量（2.3 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。

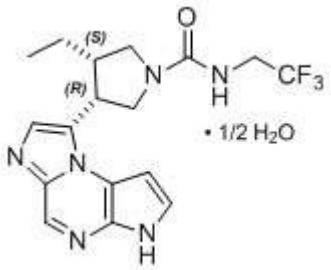
11. 組織・性状

本剤は JAK 阻害薬であるウパダシチニブで製剤化されている。

ウパダシチニブは次の化学名を有する白色～薄茶色の粉末である：
(3*S*,4*R*)-3- Ethyl-4-(*3H*-imidazo [1,2-a] pyrrolo [2,3-e] pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hydrate (2:1)

ウパダシチニブの含量は無水ウパダシチニブに基づいている。ウパダシチニブの水への溶解度は 38 で，37°C において pH 領域 2～9 で 0.2 mg/mL 未満まででであった。

ウパダシチニブの分子量は 389.38 g/mol，分子式は $C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot ½\ H_2O$ である。ウパダシチニブの化学構造式：



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 × 8 mm，片面に「a15」の刻印がある。

各錠剤は次の添加物を含有する：結晶セルロース，ヒプロメロース，マンニトール，酒石酸，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール，ポリエチレングリコール，タルク，二酸化チタン，黒酸化鉄及び三二酸化鉄。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ウパダシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。JAK は造血の細胞プロセスや免疫細胞の機能に影響を及ぼす細胞膜上のサイトカイン又は成長因子受容体との相互作用から生じるシグナルを伝達する細胞内酵素である。シグナル伝達経路において，JAK は遺伝子発現を含む細胞機能を調整するシグナル伝達兼転写活性化因子（STATs）をリン酸化して活性化する。ウパダシチニブはシグナル伝達経路の JAK 発現部位を調整し，STATs のリン酸化と活性化を阻害する。

酵素である JAK は対になって作用し（JAK1/JAK2，JAK1/JAK3，JAK1/TYK2，JAK2/JAK2 及び JAK2/TYK2 など），サイトカインのシグナルを伝達する。無細胞で行う cell-free 酵素アッセイでは，ウパダシチニブは JAK3 と TYK2 に比較し，JAK1 及び JAK2 でより高い阻害活性を示した。ヒト白血球の細胞アッセイでは，ウパダシチニブは JAK2/JAK2 を介した STAT リン酸化よりも，JAK1 及び JAK1/JAK3 を介したサイトカイン誘導による STAT リン酸化をより強力に阻害した。しかし，特異的な JAK を阻害することの治療効果への関連性は，現在不明である。

12.2 薬力学

IL-6 誘導 STAT3 及び IL-7 誘導 STAT5 リン酸化の阻害

健常人において，ウパダシチニブ（速放性製剤）の投与は，全血で IL-6（JAK1/JAK2）誘導 STAT3 及び IL-7（JAK1/JAK3）誘導 STAT5 リン酸化の用量及び濃度依存的阻害をもたらした。最大阻害は投与後 1 時間でみられ，投与間隔の終わりまでにベースラインに近い値に戻った。

リンパ球

関節リウマチ患者において，ウパダシチニブによる治療により，Week 36 までに平均 ALC のベースラインからのわずかな一過性の増加がみられ，継続投与することで徐々にベースライン値又はベースラインに近い値まで戻った。

免疫グロブリン

関節リウマチ患者において，対照期間中に，ウパダシチニブによる治療により，平均 IgG 及び IgM 値のベースラインからのわずかな低下が認められたが，ベースライン時及び全来院時の平均値は正常基準範囲内であった。

心臓電気生理学

平均最大曝露量 15 mg の 1 日 1 回投与の 6 倍では，QTc 間隔への臨床的に重要な影響は認められなかった。

12.3 薬物動態

ウパダシチニブの血漿曝露は治療量域における用量に比例する。定常状態での血漿濃度は，最少の蓄積で 1 日 1 回の反復投与後 4 日以内に達成された。ウパダシチニブの薬物動態は，関節リウマチ患者と関節症性乾癬患者で同様であった。

吸収

ウパダシチニブの徐放錠を経口投与後に，ウパダシチニブは平均 T_{max} が 2～4 時間で吸収される。

高脂肪食/高カロリー食摂取時のウパダシチニブ投与は，同剤の曝露量に臨床的に重要な影響は及ぼさなかった（AUC_{inf} が 29%，C_{max} が 39%増加）。臨床試験では，食事摂取とは関係なくウパダシチニブの投与が行われた［*用法・用量（2.1 項）参照*］。

分布

ウパダシチニブの血漿タンパク結合率は 52%である。ウパダシチニブは血漿と血液細胞成分を血液/血漿濃度比 1.0 で同様に分配する。

代謝

ウパダシチニブは主に CYP3A4 を介して代謝される（若干 CYP2D6 による代謝を受ける可能性あり）。ウパダシチニブの薬理活性は親分子に起因する。放射性同位体で標識されたウパダシチニブを用いたヒト試験において，同剤の未変化体は血漿中の総放射能の 79%を占めたが，検出された主な代謝物（一酸素原子添加反応［monooxidatio］に続いてグルクロン酸化による生成物）が血漿中の総放射能の 13%を占めた。ウパダシチニブの活性代謝物は同定されていない。

排泄

[14C]ウパダシチニブ速放性溶液の単回投与後に，ウパダシチニブは未変化体親化合物として主に尿中（24%）及び糞便中（38%）に排泄された。ウパダシチニブの約 34%は代謝物として排泄された。ウパダシチニブの平均消失半減期は 8～14 時間であった。

特殊集団

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量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった*［特別な患者集団への投与（8.5 項）参照］*。

腎機能障害

腎機能障害はウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。ウパダシチニブの AUC_{inf} は，腎機能が正常な被験者と比較して，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験

者で，それぞれ 18%，33%及び 44%高値であった。ウパダシチニブの C_{max} は，腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者で同様であった。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害はウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。ウパダシチニブの AUC_{inf} は，肝機能が正常な被験者と比較して，軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者で，それぞれ 28%及び 24%高値であった。ウパダシチニブの C_{max} は，軽度の肝機能障害を有する被験者では変化はなく，中等度の肝機能障害を有する被験者では，肝機能が正常な被験者と比較して 43%高値であった。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者を対象としたウパダシチニブの試験は行われなかった。

薬物相互作用試験

他の薬剤がウダパ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 *in vitro* で CYP3A4 によって代謝され，わずかに CYP2D6 も寄与する。併用薬がウパダシチニブの血漿曝露に及ぼす影響については 3 に示す*［薬物相互作用（7 項）参照］*。

表 3.　　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動

併用薬	併用薬のレジメン	比率（90% CI）[a]	
		C_{max}	AUC
メトトレキサート	10–25 mg/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	400 mg, 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, 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	600 mg，単回投与	1.14 (1.02–1.28)	1.07 (1.01–1.14)

CI：信頼区間

[a]　C_{max} 及び AUC の比率はウパダシチニブと薬剤との併用療法と薬剤単剤療法とを比較したものである。

In vitro 評価及び母集団薬物動態解析に基づくと，pH 調整剤（制酸薬又はプロトンポンプ阻害薬など）はウパダシチニブの血漿曝露に影響を及ぼさない。（母集団薬物動態解析に基づくと）CYP2D6 代謝表現型はウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさない。これは CYP2D6 の阻害剤はウパダシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示唆している。

ウパダシチニブが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性

In vitro 試験において，ウパダシチニブは，臨床的に重要な用量ではシトクロム P450（CYP）酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4）の活性を阻害も誘導もしないことが示唆されている。In vitro 試験では，ウパダシチニブは，臨床的に重要な用量では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唆されている。

臨床研究において，ウパダシチニブは，併用薬の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆されている。ウパダシチニブが他の薬剤に及ぼす影響を評価した臨床研究の要約を表 4 に示す。

表 4.　ウパダシチニブの存在下における併用薬又はCYP活性のin vivoマーカーの薬物動態の変動

併用薬又はCYP活性のマーカー	ウパダシチニブの反復投与レジメン	比率（90% CI）[a]	
		C_{max}	AUC
メトトレキサート	6–24 mg BID[b]	1.03 (0.86–1.23)	1.14 (0.91–1.43)
CYP1A2の基質薬（sensitive substrate）（カフェイン）	30 mg QD[c]	1.13 (1.05–1.22)	1.22 (1.15–1.29)
CYP3Aの基質薬（sensitive substrate）（ミダゾラム）	30 mg QD[c]	0.74 (0.68–0.80)	0.74 (0.68–0.80)
CYP2D6の基質薬（sensitive substrate）（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)
CYP2C9の基質薬（sensitive substrate）（S-ワルファリン）	30 mg QD[c]	1.07 (1.02–1.11)	1.11 (1.07–1.15)
CYP2C19 (sensitive marker)5-OHオメプラゾール/オメプラゾール代謝比	30 mg QD[c]	–	1.09 (1.00–1.19)
CYP2B6基質薬：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：シトクロムP450，CI：信頼区間，BID：1日2回，QD：1日1回

[a] C_{max}及びAUCの比率はウパダシチニブと薬剤との併用療法と薬剤単剤療法とを比較したものである。

[b] 速放性製剤

[c] 徐放性製剤

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害

がん原性

Sprague-Dawley（SD）ラット及び Tg.rasH2 マウスを用いて，ウパダシチニブのがん原性の可能性の評価が行われた。ウパダシチニブそれぞれ最大 15 又は 20 mg/kg/日を最長 101 週間にわたり経口投与した雄又は雌ラットにおいて，発がん性の徴候は認められなかった（AUC 換算で，雄及び雌それぞれ MRHD の約 4 倍及び 10 倍）。ウパダシチニブ最大 20 mg/kg/日を 26 週間にわたり Tg.rasH2 マウスの雄又は雌に経口投与したところ，Tg.rasH2 マウスに発がん性の徴候は認められなかった。

変異原性

ウパダシチニブは以下の遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。細菌を用いた in vitro 変異原性試験（エームズ試験），ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験及びラット骨髄を用いた in vivo 小核試験。

生殖能障害

最大 50 mg/kg/日を経口投与した雄ラットと 75 mg/kg/日を経口投与した雌ラットでは（AUC に基づくと雄ラットでは MRHD の約 42 倍，雌ラットでは約 84 倍），ウパダシチニブは生殖能に影響を及ぼさなかった。しかし，着床後消失の増加（吸収増加）及び平均生存胚数の減少が用量依存性に認められた結果に基づくと，25 及び 75 mg/kg/日の経口投与は妊娠の継続に有害な影響を及ぼした。ウパダシチニブ 5 mg/kg/日を経口投与し，同用量（AUC に基づくと MRHD の約 2 倍）のウパダシチニブを投与した雄ラットと交配させた雌ラットでは，生存胚数は影響を受けなかった。

14. 臨床成績

14.1 関節リウマチ

本剤 1 日 1 回 15 mg の有効性及び安全性は，中等症から重症の活動性関節リウマチを有し，ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準（2010 年）を満たす患者を対象とする 5 つの第 III 相無作為化，二重盲検，多施設共同試験において検討された。参加資格があるのは 18 歳以上の患者であった。患者にはベースライン時に，6 箇所以上の圧痛関節及び 6 箇所以上の腫脹関節を有し，hsCRP 上昇に基づく全身性炎症の徴候があることが求められた。他の用量を検討したが，本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

RA-I 試験（NCT02706873）は，メトトレキサート（MTX）未治療の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 947 例を対象とした 24 週間の単剤療法試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与する単剤療法，あるいは MTX を 1 日 1 回投与する単剤療法が行わ

れた。Week 26 にウパダシチニブに効果不十分な患者には，MTX の追加併用によるレスキュー療法を行うことができ，MTX 単剤療法が行われていた患者には盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与を追加してレスキュー療法を行うことができた。主要評価項目は Week 12 に ACR50 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は，Week 12 の疾患活動性スコア（DAS28-CRP）≤ 3.2, Week 24 の DAS28-CRP < 2.6, Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量及び Week 24 時点のベースラインからの van der Heijde-modified total Sharp スコア（mTSS）の変化量であった。

RA-II 試験（NCT02706951）は，MTX に効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 648 例を対象とした 14 週間の単剤療法試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与する単剤療法，あるいは MTX の固定用量を投与する単剤療法を継続した。ベースライン時に事前に規定されていた割付に基づき，MTX 群に無作為割付けされた患者を，Week 14 に盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与する単剤療法群に移行した。主要評価項目は Week 14 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は，DAS28-CRP ≤ 3.2, DAS28-CRP < 2.6 及び Week 14 のベースラインからの HAQ-DI 変化量であった。

RA-III 試験（NCT02675426）は，従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARDs）に効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 661 例を対象とした 12 週間の試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与，又は基礎療法としての cDMARDs にプラセボの追加投与が行われた。ベースライン時に事前に規定されていた割付に基づき，プラセボ群に無作為割付けされた患者を，Week 12 に盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与群に移行した。主要評価項目は Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は, DAS28-CRP ≤ 3.2, DAS28-CRP < 2.6 及び Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量であった。

RA-IV 試験（NCT02629159）は，MTX に効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 1629 例を対象とした 48 週間の試験である。本剤 15 mg の 1 日 1 回投与，実対照薬投与又は基礎療法としての MTX にプラセボの追加投与が行われた。Week 14 から，本剤 15 mg に効果不十分な患者には，盲検下で実対照薬によるレスキュー療法を行うことができ，実薬対照又はプラセボに効果不十分な患者には，盲検下で本剤 15 mg によるレスキュー療法を行うことができた。プラセボ群に無作為割付けされた全例を，Week 26 に盲検下で本剤 15 mg の 1 日 1 回投与に切り替えた。主要評価項目はプラセボ群に比較し Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は, DAS28-CRP ≤ 3.2, DAS28-CRP < 2.6, Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量及び Week 26 のベースラインからの mTSS の変化量であった。

RA-V 試験（NCT02706847）は，生物学的 DMARDs 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患者 499 例を対象とした 12 週間の試験である。本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg を 1 日 1 回投与，又は基礎療法としての cDMARDs にプラセボの追加投与が行われた。ベースライン時に事前に規定されていた割付に基づき，プラセボ群に無作為割付けされた患者を，Week 12 に盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与群に移行

した。主要評価項目は Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は，DAS28-CRP≤3.2 及び Week 12 のベースラインからの HAQ-DI 変化量であった。

臨床効果

全ての試験において ACR20，ACR50，ACR70 及び DAS28（CRP）＜2.6 を達成した本剤投与患者の割合を表 5 に示す。

本剤 15 mg の単剤療法又は cDMARDs との併用療法が行われた患者は，主要有効性評価項目の評価時点において MTX 単剤療法群又はプラセボ群に比べ，ACR 反応率が高かった（表 5）。

RA-IV 試験では，来院日別の ACR20 を達成した患者の割合を図 1 に示す。

RA-III 試験及び RA-V 試験では，本剤 15 mg 群はプラセボ群に比べ，ACR20 反応率が Week 1 で高かった。

本剤 15 mg の単剤療法又は cDMARDs との併用療法は，MTX 群又はプラセボ群と比較して，主要有効性評価項目の評価時点において ACR の構成要素が改善した（表 6）。

表 5. 臨床効果

	RA-I 試験 MTX 未治療		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		基礎療法として cDMARD		基礎療法として MTX		基礎療法として bDMARD	
	MTX 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	MTX 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	PBO 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	PBO 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	PBO 群	本剤 15 mg 群 % 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)		

表 5.　臨床効果（続き）

	RA-I 試験 MTX 未治療		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		基礎療法として cDMARD		基礎療法として MTX		基礎療法として bDMARD	
	MTX 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	MTX 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	PBO 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	PBO 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	PBO 群	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
Week										
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（又は 50 又は 70）＝米国リウマチ学会基準の≥20%（又は≥50%又は≥70%）改善，bDMARD＝生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，CRP＝C-反応性蛋白，DAS28＝28 関節疾患活動性スコア，cDMARDs＝従来型合成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＝効果不十分例
無作為割付された治療を中止した患者，又は無作為割付された治療をクロスオーバーされた患者，あるいは評価週のデータが欠測している患者は，解析ではノンレスポンダーとして補完された。

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

表 6.　主要有効性評価項目の評価時点における ACR の構成要素 [a]

	RA-I 試験 MTX 未治療		RA-II[b] 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		基礎療法として bDMARD		基礎療法として MTX		基礎療法として bDMARD	
	MTX 群	本剤 15 mg 群	MTX 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群
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)
Week12/14	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)
Week12/14	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)
Week12/14	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
患者による全般評価 [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)
Week12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)

表 6.　主要有効性評価項目の評価時点における ACR の構成要素[a]（続き）

	RA-I 試験 MTX 未治療		RA-II[b] 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		基礎療法として bDMARD		基礎療法として MTX		基礎療法として bDMARD	
	MTX 群	本剤 15 mg 群	MTX 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
医師による全般評価[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)
Week12/14	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)
Week12/14	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-反応性蛋白，cDMARDs ＝従来型合成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 ＝効果不十分例，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ

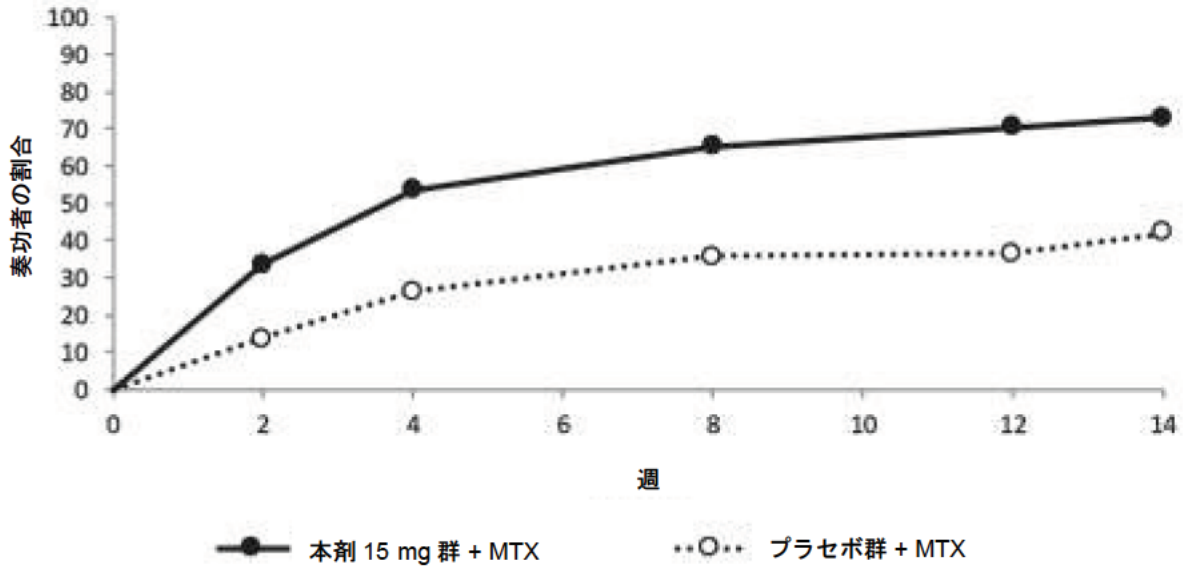
[a] 示されているデータは平均値（標準偏差）。

[b] 主要有効性評価項目の評価時点は Week 14 である。

[c] 視覚的アナログ尺度：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 項目の質問，8 つのカテゴリー：衣類の着脱と身支度，起立，食事，歩行，衛生，届く範囲，握力及び家事や雑用。

図 1. RA-IV 試験で ACR20 を達成した患者の場合



略語：ACR20 = 米国リウマチ学会基準の≥20%改善，MTX = メトトレキサート
無作為割付された治療を中止した患者又は ACR20 の結果が欠測している患者，あるいは追跡不能若しくは試験から脱落した患者は，ノンレスポンダーとして補完された。

RA-I 試験及び RA-IV 試験では，本剤 15 mg の単剤療法又は MTX との併用療法は，MTX 群又はプラセボ群と比較して，主要有効性評価項目の評価時点において DAS28-CRP < 2.6 を達成した患者の割合が高かった（表 7）。

表 7.　主要有効性評価項目の評価時点において，活動性が残存している関節数と DAS28-CRP < 2.6 を達成した患者の割合

	RA-I 試験 MTX 未治療	
	単剤療法	
DAS28-CRP < 2.6	MTX 群 N = 314	本剤 15 mg 群 N = 317
Week12 のレスポンダーの割合（n）	14% (43)	36% (113)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 0 の割合（n）	51% (22)	45% (51)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 1 の割合（n）	35% (15)	23% (26)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 2 の割合（n）	9% (4)	17% (19)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 3 以上の割合（n）	5% (2)	15% (17)
Week12 のレスポンダーの割合（n）	6% (40)	29% (187)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 0 の割合（n）	60% (24)	48% (89)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 1 の割合（n）	20% (8)	23% (43)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 2 の割合（n）	15% (6)	13% (25)
レスポンダーの中で，活動性関節数が 3 以上の割合（n）	5% (2)	16% (30)
略語：CRP = CRP = C-反応性蛋白，DAS28 = 28 関節疾患活動性スコア，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ，IR = 効果不十分例		

X 線画像上の反応

関節の構造的損傷の進展防止効果は，RA-IV 試験では Week 26，RA-I 試験では Week 24 において，modified Total Sharp スコア（mTSS）及びその構成要素である骨びらんスコア並びに関節裂隙狭小化スコアを用いて検討された。X 線画像上の進展（ベースラインからの mTSS 変化量 ≤ 0）を認めない患者の割合も評価された。

本剤 15 mg による治療は，RA-IV 試験では Week 26 に cDMARDs と併用したプラセボ群と比較して，関節の構造的損傷の進展を有意に防止した（表 8）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析結果も全体の結果と一致した。

プラセボ+MTX 群では, Week 26 に患者の 76%が X 線画像上の進展を認めなかったのに比較し，本剤 15 mg 群では 83%に X 線画像上の進展を認めた。

本剤 15 mg 単剤療法は RA-I 試験では，Week 24 に MTX 単剤療法と比較して，関節の構造的損傷の進展を有意に防止した（表 8）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析結果も全体の結果と一致した。

MTX 単剤療法群では, Week 24 に患者の 78%が X 線画像上の進展を認めなかったのに比較し，本剤 15 mg 単剤療法群では 87%に X 線画像上の進展を認めた。

表 8.　　X 線画像上の変化

	RA-IV 試験 MTX-IR		
	基礎療法として MTX		
mTSS	PBO 群 (N = 651) 平均値（SD）	本剤 15 mg 群 (N = 651) 平均値（SD）	Week 26 の PBO 群に比較した差の推定量 （95% CI）[1]
ベースライン	35.9 (52)	34.0 (50)	
Week 26[2]	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	–0.63 (–0.92, –0.34)
	RA-I 試験 MTX 未治療		
	単剤療法		
	MTX 群 (N = 309) 平均値（SD）	本剤 15 mg 群 (N = 309) 平均値（SD）	Week 24 の MTX 群に比較した差の推定量 （95% CI）[3]
ベースライン	13.3 (31)	18.1 (38)	
Week 24[4]	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	–0.53 (–0.85, –0.20)

略語 : mTSS = modified Total Sharp スコア，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ，SD ＝標準偏差，IR ＝効果不十分例，bDMARD = 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，LS = 最小二乗，CI = 信頼区間

1 ランダム係数モデルに基づく LS 平均及び 95%CI は時間，治療群，前治療における bDMARDs の使用及び治療群と時間の相互作用を調整した後で mTSS に適合し，ランダム傾きとランダム切片を持つ。

2 Week 26 までの構造的損傷の進展の推定線形率及び標準偏差を示す。

3 線形回帰モデルに基づく LS 平均及び 95%CI は治療群，ベースライン時の mTSS 及び地理的地域を調整した後でベースラインからの mTSS 変化量に適合する。

4 ベースラインからの平均変化量と標準偏差を示す。

身体機能の反応

本剤 15 mg 単剤療法又は csDMARDs との併用療法は，Week 12/14 にわたる HAQ-DI による評価で，全ての対照薬と比較して身体機能を大きく改善した。

その他の健康関連評価項目

RA-V 試験を除いた全ての試験において，本剤 15 mg 群は cDMARD とプラセボ併用療法群又は MTX 単剤療法群と比較して，Week 12/14 に身体的構成要素サマリー（PCS）スコア，精神的構成要素サマリー（MCS）スコア及びショートフォーム健康調査（SF-36）の全 8 領域でベースラインから大きな改善を示した。

RA-I, RA-III 及び RA-IV 試験において, 疲労は慢性疾患治療-疲労スコアの機能評価（FACIT-F）によって検討された。本剤 15 mg 治療群は cDMARD とプラセボ併用療法群又は MTX 単剤療法群と比較して，Week 12 に疲労の改善が認められた。

14.2 関節症性乾癬

本剤 15 mg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性は，18 歳以上の中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした 2 つの第 III 相無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照試験において評価されている。全ての患者が，Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）に基づき，6 ヵ月以上の活動性関節症性乾癬，3 箇所以上の圧痛関節及び 3 箇所以上の腫脹関節を有し，活動性局面型乾癬を有するか局面型乾癬の既往歴がある患者であった。他の用量を検討したが，関節症性乾癬に対する本剤の推奨用量は，1 日 1 回 15 mg である。

PsA-I 試験（NCT03104400）は，1 種類以上の非生物学的 DMARDs 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症性乾癬患者 1705 例を対象とした 24 週間の試験である。本剤 15 mg 若しくはウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与，アダリムマブ，又はプラセボの単剤療法, あるいは基礎療法としての非生物学的 DMARDs との併用療法が行われた。Week 24 において，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与群に移行した。主要評価項目は, Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合であった。

PsA-II 試験（NCT03104374）は，1 種類以上の生物学的 DMARDs 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症性乾癬患者 642 例を対象とした 24 週間の試験である。患者には，本剤 15 mg 若しくはウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与，又はプラセボの単剤療法，あるいは基礎療法としての非生物学的 DMARDs との併用療法が行われた。Week 24 において，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を盲検下で本剤 15 mg 又はウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与群に移行した。主要評価項目は，Week 12 に ACR20 を達成した患者の割合である。

臨床効果

両試験において，本剤 15 mg 群では，プラセボ群に比べ，Week 12 で ACR20 を達成した患者の割合が有意に高かった（表 9，図 2）。本剤 15 mg 群では，プラセボ群に比べ，Week 12 で ACR50 及び ACR70 を達成した患者の割合が高かった。

本剤 15 mg 群では，プラセボ群に比べ，主要有効性評価項目の評価時点において ACR の構成要素が改善した（表 10）。

表 9.　　臨床効果

試験	PsA-I 試験 非生物学的 DMARD-IR		PsA-II 試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO 群 %	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)	PBO 群 %	本剤 15 mg 群 % Δ (95% CI)
N	423	429	212	211
ACR20				
Week 12	36	71 35 (28, 41)	24	57 33 (24, 42)
ACR50				
Week 12	13	38 24 (19, 30)	5	32 27 (20, 34)
ACR70				
Week 12	2	16 13 (10, 17)	1	9 8 (4, 12)

略語：ACR20（又は 50 又は 70）＝米国リウマチ学会基準の≥ 20%（又は≥ 50%又は≥ 70%）改善，bDMARD＝生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，IR＝効果不十分例，PBO＝プラセボ

無作為割付された治療を中止した患者，又は評価週のデータが欠測している患者は，解析ではノンレスポンダーとして補完された。

表 10.　ACR 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 群 (N = 423)	本剤 15 mg 群 (N = 429)	PBO 群 (N = 212)	本剤 15 mg 群 (N = 211)
圧痛関節数（0–68）				
ベースライン	20.0 (14.3)	20.4 (14.7)	25.3 (17.6)	24.9 (17.3)
Week 12	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)
Week 12	5.6 (7.2)	3.5 (6.0)	7.3 (9.4)	4.4 (5.7)
患者による疼痛評価 [b]				
ベースライン	6.1 (2.1)	6.2 (2.1)	6.6 (2.1)	6.4 (2.1)
Week 12	5.1 (2.3)	3.8 (2.4)	5.9 (2.3)	4.4 (2.5)
患者による全般評価 [b]				
ベースライン	6.3 (2.0)	6.6 (2.0)	6.8 (2.0)	6.8 (1.9)
Week 12	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)
Week 12	1.0 (0.7)	0.7 (0.6)	1.1 (0.6)	0.8 (0.7)
医師による全般評価 [b]				
ベースライン	6.5 (1.6)	6.7 (1.6)	6.5 (1.8)	6.5 (1.8)
Week 12	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)
Week 12	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 反応性蛋白，HAQ-DI = 健康評価質問票を用いた機能障害指数，IR = 効果不十分例，PBO = プラセボ

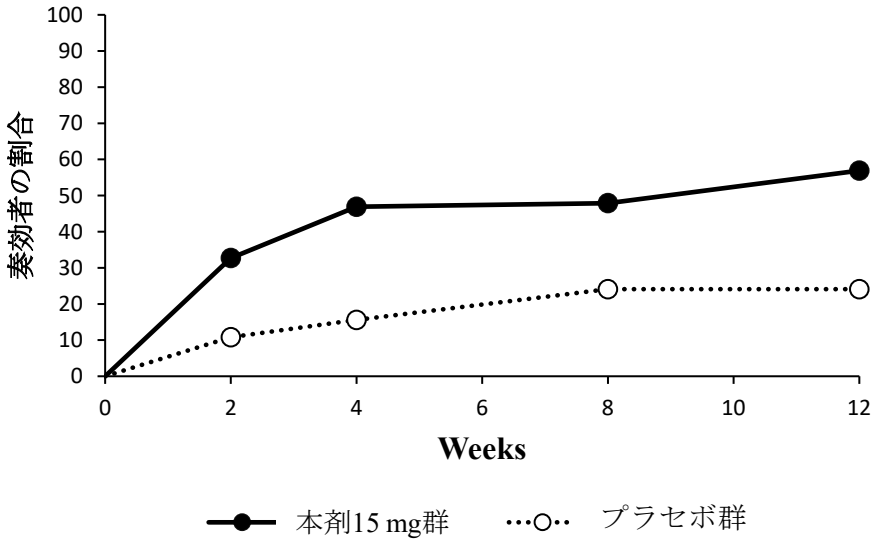
[a] 示されているデータは平均値（標準偏差）。

[b] 数値的評価尺度：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 項目の質問，8 つのカテゴリー：衣類の着脱と身支度，起立，食事，歩行，衛生，届く範囲，握力及び家事や雑用。

来院日別の ACR20 を達成した患者の割合を図 2 に示す。

図 2. PsA-II で ACR20 を達成した患者の割合



略語：ACR20 = 米国リウマチ学会基準の≥ 20%改善
無作為割付された治療を中止した患者又は ACR20 の結果が欠測している患者, あるいは追跡不能若しくは試験から脱落した患者は，ノンレスポンダーとして補完された。

本剤 15 mg 単剤療法は，先行の指炎又は脚付着部炎を有する患者において指炎及び脚付着部炎を改善した。

本剤 15 mg 単剤療法は，PsA 患者において皮膚症状を改善した。しかし，本剤は，局面型乾癬の治療について検討されておらず，局面型乾癬の治療には適応されない。

身体機能の反応

両試験において，本剤 15 mg 群では，Week 12 における HAQ-DI による評価で，プラセボ群と比較して，身体機能にベースラインから有意な改善が認められた（表 10）。Week 12 において，プラセボ群と比較し，ベースラインからの HAQ-DI 変化量の平均差（95% CI）は，PsA-I 試験では–0.28（–0.35，–0.22），PsA-II 試験では–0.21（–0.30，–0.12）であった。

Week 12 における HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI スコアがベースラインから≥ 0.35 改善）の割合は，本剤 15 mg 群では PsA-I 試験で 58%，PsA-II 試験で 45%であり，プラセボ群では PsA-I 試験で 33%，PsA-II 試験で 27%であった。

X 線画像上の反応

PsA-I 試験では，Week 24 において，構造的損傷の進展防止効果が X 線画像上で評価され，modified Total Sharp スコア（mTSS）並びにその構成要素である骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを用いてベースラインからの変化量として表された。

Week 24 において，本剤 15 mg 単剤療法は，プラセボと比較して関節の構造的損傷の進展を防止した（表 11）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析結果は，全体の結果と一致した。Week 24 において X 線画像上の進展が認められなかった患者（mTSS 変化≤ 0）の割合は，本剤 15 mg 群では 93%，プラセボ群では 89%であった。

表 11.　PsA-I 試験における X 線画像上の変化

	PBO 群 (N = 392) 平均値（SD）	**本剤 15 mg 群 (N = 407) 平均値（SD）**	**Week 24 の PBO 群に比較した差の推定量 (95% CI)[a]**
mTSS			
ベースライン	13.32 (31.2)	13.14 (42.4)	
Week 24[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，mTSS = modified Total Sharp スコア，PBO = プラセボ，SD = 標準偏差

[a] ランダム係数モデルに基づく LS 平均及び 95%CI は時間，治療群，現治療における DMARDs の使用（はい/いいえ）及び治療群と時間の相互作用を調整した後で mTSS に適合し，ランダム傾きとランダム切片を持つ。

[b] Week 24 までの構造的損傷の進展の推定線形率及び標準偏差を示す。

その他の健康関連評価項目

健康関連の生活の質は，SF-36 により評価された。両試験において，本剤 15 mg 投与を受けた患者では，Week 12 においてプラセボ群と比較して，PCS スコアがベースライン時から有意に大きく改善した。また，プラセボ群よりも大きな改善は，MCS スコア及び SF-36 の全 8 領域においても認められた。

両試験において，本剤 15 mg 投与を受けた患者ではプラセボ群と比較して，Week 12 に FACIT-F スコアで，疲労が大きなベースライン時からの改善が認められた。

16. 供給形態/保存及び取り扱い方法

16.1 供給形態

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

各瓶に 30 錠含有；NDC: 0074-2306-30

16.2 貯法及び取り扱い

2°C～25°C（36°F～77°F）で保存すること。

湿気から保護するため，元のボトルのまま保存すること。

17. 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け情報を参照するよう患者に指導すること（患者向け医薬品ガイド）。

重篤な感染

本剤を投与すると感染を発症しやすくなる可能性があることを患者に説明すること。治療中に感染の徴候や症状が発現した場合は，直ちに担当の医療提供者に連絡を取るよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。

本剤の投与患者で帯状疱疹のリスクが増大し，一部の症例では重篤になる可能性があることを患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。

悪性腫瘍

本剤は特定のがんのリスクを増大させる可能性があることを患者に説明すること。どんな種類のがんでも発症したことがある場合は，担当の医療提供者に知らせるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*。

MACE

本剤を投与すると心筋梗塞，脳卒中及び心血管死を含む MACE のリスクを増大する可能性があることを患者に説明すること。全ての患者，特に他の心血管疾患の危険因子を有する現在喫煙している又は過去に喫煙していた患者には，心血管事象の徴候及び症状の発症に注意するように指導すること*［警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］*。

血栓症

本剤の臨床試験において，DVT 及び PE が報告されていることを患者に説明すること。DVT や PE の徴候や症状が発現した場合は，担当の医療提供者に連絡を取るよう患者に指導すること［*警告及び使用上の注意（5.5 項）参照*］。

臨床検査値異常

本剤は特定の臨床検査に影響を及ぼす可能性があるため，本剤による治療前及び治療中に血液検査を実施する必要があることを患者に説明すること［*警告及び使用上の注意（5.7 項）参照*］。

妊婦

妊婦や妊娠可能な女性には，本剤を妊娠期間中に投与すると胎児に害を及ぼす可能性があることを説明すること。患者が本剤の投与中に妊娠したことがわかった場合，又は疑われる場合は，担当の医療提供者に連絡を取るよう患者に指導すること［*警告及び使用上の注意（5.8 項）及び特別な患者集団への投与（8.1 項）参照*］。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。患者が本剤の投与中に妊娠した場合は，胎児への潜在的リスクについて患者に説明すること［*特別な患者集団への投与（8.3 項）参照*］。

授乳婦

女性には，本剤による治療中は授乳しないよう指導すること［*特別な患者集団への投与（8.2 項）参照*］。

用法

本剤の錠剤を噛んだり，潰したり，割ったりしないよう患者に指導すること［*用法及び用量（2.3 項）参照*］。

製造元：AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Ireland
出荷元，販売元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064
RINVOQ®は AbbVie Biotechnology Ltd.の登録商標です。
©2019-2021 AbbVie Inc.
20067457-R2 2021 年 12 月

患者向け医薬品ガイド
RINVOQ™®（リンヴォック）
経口徐放錠

本剤について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？本剤は以下の重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

1　重篤な感染

本剤は免疫系に影響を及ぼす薬剤です。本剤は感染と闘う免疫力を低下させる可能性があります。本剤の服用中に，結核（TB）及び細菌，真菌又は全身に広がるウイルスによる感染などの重篤な感染を発症した例もあります。このような感染で死亡した例もあります。

- 担当の医療提供者は，本剤による治療を開始する前に TB の検査を実施する必要があります。
- 担当の医療提供者は，本剤による治療中は TB の徴候及び症状について，あなたを注意深く観察する必要があります。
- いかなる感染でも発症している場合は，担当の医療提供者の了承を得ていない限り，本剤の服用を開始してはいけません。帯状疱疹を発症するリスクが高まることがあります。
- **（帯状疱疹）本剤の服用を開始する前に，次の場合は担当の医療提供者に伝えてください：**
  - 感染の治療を受けている。
  - 治らない又は再発を繰り返す感染がある。
  - 糖尿病，慢性肺疾患，HIV を発症している又は免疫系が弱っている。
  - TB を発症している又は TB 患者と密接な接触があった。
  - 帯状疱疹を発症している。（帯状疱疹）
  - B 型又は C 型肝炎を発症している。
  - 何らかの真菌感染を発症する可能性が高まっている国の特定の地域（オハイオ川とミシシッピ川流域及び南西部など）に居住しているか居住したことがある，又は渡航したことがある。このような感染は，本剤を使用した場合に発現するか重症化することがあります。このような感染が一般的である地域に居住したことがあるかどうか不明な場合には，担当の医療提供者に相談してください。
  - 感染を発症していると思う又は以下のような感染の症状がある：
    - 発熱，発汗又は悪寒
    - 息切れ
    - 皮膚の熱感，発赤又は疼痛，あるいは体の痛み
    - 筋肉痛
    - 疲労感
    - 血痰
    - 下痢又は胃痛
    - 咳嗽
    - 体重減少
    - 排尿時の灼熱感又は通常よりも頻度が増した排尿

本剤の服用開始後に何らかの感染の症状が現れた場合は，直ちに担当の医療提供者に電話連絡をしてください。本剤は感染を発症しやすくする，又は発症している感染を悪化させることがあります。

2　1 つ以上の心疾患（心血管疾患）危険因子を有し，ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬と呼ばれる医薬品クラスの薬剤を服用している 50 歳以上の人において死亡のリスクを増大します。本剤は，JAK 阻害薬です。

3　がん及び免疫系の問題

本剤は免疫系の働きを変化させることで，特定のがんのリスクを高めることがあります。

皮膚癌を含むリンパ腫などのがんが，本剤を服用している人に発現する可能性があります。ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬と呼ばれる医薬品クラスの薬剤を服用している人，特に現在喫煙しているか過去に喫煙していた人では，リンパ腫のがん及び肺がんを含む特定のがんのリスクが増大します。これまでに，どんな種類のがんでも発症したことがある場合は，担当の医療提供者に伝えてください。

4.　1 つ以上の心疾患（心血管疾患）危険因子を有し，ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬と呼ばれる医薬

品クラスの薬剤を服用している 50 歳以上の人，特に現在喫煙しているか過去に喫煙していた人において心臓発作，脳卒中，又は死亡などの主要心血管イベントのリスクを増大します。
本剤を服用中に以下を含む心臓発作又は脳卒中の症状が認められた場合には，直ちに救急治療を受けてください。

- 数分以上持続する，又は消失してから再発する胸中央の不快感
- 胸，のど，首，又はあごの強い締めつけ感，痛み，圧迫感，又は重たさ
- 腕，背中，首，あご，又は胃の痛み又は不快感
- 胸の不快感の有無にかかわらず，息切れ
- 冷や汗
- 吐き気又は嘔吐
- もうろう感
- 身体の一部又は片側の脱力
- 不明瞭な発語

5. 血餅（血栓症）
本剤を服用している人の脚の静脈（深部静脈血栓：DVT）や肺の静脈（肺塞栓症：PE），又は動脈（動脈血栓症）に血餅が発現する可能性があります。これらの血餅は命にかかわることや死亡につながることがあります。脚の静脈（DVT）や肺の静脈（PE）における血餅は，1 つ以上の心疾患（心血管疾患）の危険因子を有し，ヤヌスキナーゼを（JAK）阻害薬と呼ばれる医薬品クラスの薬剤を服用している 50 歳以上の人においてより多く発生しています。

- これまでに脚や肺の静脈に血餅が発現したことがある場合は，担当の医療提供者に伝えてください。
- 本剤の投与期間中に以下のような何らかの血餅の徴候や症状が現れた場合は，直ちに担当の医療提供者に連絡をしてください。
  - むくみ
  - 説明できない突然の胸痛
  - 脚の痛み又は圧痛
  - 息切れ

6. 胃又は腸に穴があくこと（穿孔）

- これまでに憩室炎（大腸の一部の炎症）又は胃や腸に潰瘍を発症したことがある場合は，担当の医療提供者に伝えてください。本剤を服用している人は，胃や腸に穴があくことがあります。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している人で起こることが多いです。
- 発熱や胃の付近に痛みがあり，痛みが消えない場合や排便習慣が変化した場合は，直ちに担当の医療提供者に連絡をしてください。

7. 特定の臨床検査結果の変化
担当の医療提供者は，あなたが本剤の服用を開始する前と服用中に，血液検査を行って以下について確認します：

- **好中球数とリンパ球数が少ない。**好中球とリンパ球は白血球の一種で，体が感染と闘うのを助けます。
- **赤血球数が少ない。**赤血球は酸素を運びます。赤血球が少ないと，貧血を起こす可能性があり，脱力感や疲れを感じることがあります。
- **コレステロール値が高い。**担当の医療提供者は，あなたが本剤の服用を開始してから約 12 週間後に，またその後も必要に応じて血液検査を実施しコレステロール値を確認します。
- **肝酵素の増加。**肝酵素は肝臓が正常に機能しているか判断するのに役立ちます。肝酵素の増加は，担当の医師があなたの肝臓について追加検査を行う必要があることを示唆していることがあります。

好中球数，リンパ球数又は赤血球数が少な過ぎる，あるいは肝臓検査値が高過ぎる場合は，本剤を服用しないでください。担当の医療提供者は，これらの血液検査結果の変化により，必要に応じて本剤による治療をしばらくの間中止することがあります。
副作用の詳しい情報については**「本剤ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？」**をご覧ください。

本剤はどんな薬ですか？
本剤は，成人に使用されるヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬という処方箋医薬品です。
- 本剤は，1 種類以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤と呼ばれる薬剤が使用されたが，効かない，又は耐えられない，成人の中等症から重症の関節リウマチの治療に使用されます。
- 本剤は，1 種類以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤と呼ばれる薬剤が使用されたが，効かない，又は耐えられない活動性関節症性乾癬の治療に使用されます。

本剤を 18 歳以下の小児に対して用いた場合の安全性及び有効性については明らかになっていません。

本剤の服用を開始する前に，以下の情報を含む健康状態について全てを担当の医療提供者に伝えてください：
- **「本剤について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」**を参照してください。
- 感染を発症している。
- 喫煙しているか過去に喫煙していた。
- 心臓発作，その他の心臓疾患，又は脳卒中の既往歴がある。
- 肝疾患を発症している。
- 原因不明の胃（腹部）の痛みがある，憩室炎若しくは胃や腸に潰瘍の既往歴がある，又は NSAIDs を服用している。
- 赤血球数又は白血球数が少ない。
- 最近，予防接種（ワクチン接種）を受けた又は受ける予定である。本剤を服用する人は生ワクチンを接種しないでください。
- 妊娠している又は妊娠する予定がある。動物を用いた試験によると，本剤は胎児に害を及ぼす可能性があります。本剤の服用を開始する前に，担当の医療提供者はあなたが妊娠しているかどうかを確認します。本剤の服用中及び本剤の最終投与後少なくとも 4 週間は，妊娠を避けるために有効な避妊法（避妊）を用いる必要があります。
- 授乳中又は授乳の予定がある。本剤は乳汁中に移行する可能性があるため，本剤を服用中は，授乳しないでください。あなたと担当の医療提供者は，本剤を服用するか授乳するかを決めなければなりません。本剤の最終投与後 6 日間は，授乳は行わないでください。

処方箋医薬品や大衆薬，ビタミン剤及びハーブサプリメントなど，**使用している全ての薬剤を担当の医療提供者に伝えてください**。本剤と他の薬剤は相互に作用し，副作用を引き起こすことがあります。
特に，以下を服用する場合は担当の医療提供者に伝えてください：
- 真菌感染に対する薬剤（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（細菌感染に対する）。これらの薬剤は本剤の血中濃度を高める可能性があります。
- リファンピシン（細菌感染に対する）又はフェニトイン（神経疾患に対する）。これらの薬剤は本剤の効果を低下させる可能性があります。
- 免疫系に影響を及ぼす薬剤（アザチオプリン，シクロスポリン及びタクロリムスなど）。これらの薬剤は感染のリスクを高める可能性があります。

これらの薬剤を服用しているかどうかがはっきりしない場合は，担当の医療提供者又は薬剤師に聞いてください。

服用している薬剤を認識しておいてください。薬剤リストを保管し，新たな薬剤が処方される際には担当の医療提供者や薬剤師に見せてください。

本剤はどのように使用すべきですか？

- 本剤は必ず担当の医療提供者の指示に従って服用してください。
- 食事摂取の有無にかかわらず，本剤を 1 日 1 回服用してください。
- 本剤は毎日ほぼ同じ時間に水と一緒に丸ごと飲み込んでください。錠剤を割ったり，潰したり，噛んだりしないでください。

本剤ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？

本剤は次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

- **「本剤について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」**を参照してください。

本剤による頻度の高い副作用は以下のとおりです。上気道感染症（風邪，副鼻腔炎），帯状疱疹，単純ヘルペス，気管支炎，悪心，咳嗽，発熱，及びざ瘡。

（これらは本剤によって起こり得る副作用の全てではありません）：副作用について医学的な助言を得るには担当医師に電話連絡をしてください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

本剤はどのように保管したらよいですか？

- 湿気から保護するため，2°C～25°C（36°F～77°F）で元の容器のまま本剤を保存してください。
- **本剤を含め全ての医薬品を，お子さまの手の届かないところに保管してください。**

本剤の安全かつ効果的な使用についての一般的情報

医薬品は患者向け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ります。

処方された目的とは異なる症状のために本剤を使用しないでください。

たとえ症状が同じであっても，本剤を他人に譲渡しないで下さい。譲った人に害を及ぼす可能性があります。

医薬従事者用に作成された本剤についての情報を，担当の薬剤師や医療提供者に求めることができます。

本剤の成分は何ですか？

有効成分：ウパダシチニブ

添加物：結晶セルロース，ヒプロメロース，マンニトール，酒石酸，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール，ポリエチレングリコール，タルク，二酸化チタン，黒酸化鉄及び三二酸化鉄

製造元：AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Ireland

販売元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064

RINVOQ®は AbbVie Biotechnology Ltd.の登録商標です。

©2019-2021 AbbVie Inc.

詳細情報については，1-800-2-RINVOQ（1-800-274-6867）に電話するか www.RINVOQ.com.を閲覧してください。

この患者向け医薬品ガイドは米国食品医薬品局の承認を得ています。　改訂：2021 年 12 月

20067457-R2

1.6.2.2 欧州における添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

This Information is Confidential