リンヴォック錠 15 mg
リンヴォック錠 7.5 mg
リンヴォック錠 30 mg
リンヴォック錠 45 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 月に米国で承認されている。また，強直性脊椎炎の治療薬として 2021 年 1 月に EU，2022 年 4 月に米国，2022 年 5 月に本邦で承認されている。また，アトピー性皮膚炎の治療薬として，2021 年 8 月に EU，2021 年 8 月（7.5mg 錠，15mg 錠）及び 9 月（30mg 錠）に本邦，2022 年 1 月に米国で承認されている。また，潰瘍性大腸炎の治療薬として，2022 年 3 月に米国で承認されている。現在，本邦において X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に関して申請中であり，クローン病，巨細胞性動脈炎，高安動脈炎及び化膿性汗腺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，以下に示す潰瘍性大腸炎（以下「UC」）を対象とした第 IIb 相及び第 III 相試験を実施した。

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 IIb/III 相	M14-234	評価	中等度から重度の活動性 UC 患者を対象として導入及び維持療法期におけるウパダシチニブの安全性及び有効性をプラセボと比較して評価する第 IIb/III 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験
第 III 相	M14-675	評価	中等症から重症の活動性 UC 患者を対象としたウパダシチニブ（ABT-494）の有効性及び安全性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照導入療法試験
第 III 相	M14-533	評価	UC 患者を対象としたウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価する第 III 相多施設共同非盲検長期継続投与（OLE）試験
第 I 相	M21-561	評価	ウパダシチニブ 15 mg 3 錠と 45 mg を投与したときのバイオアベイラビリティを評価する非盲検無作為化 4 期クロスオーバー第 I 相試験
第 I 相	M19-376	参考	ウパダシチニブ 45 mg 臨床用製剤に対する 45 mg 市販予定製剤のバイオアベイラビリティの評価及びウパダシチニブ 45 mg 市販予定製剤における食事の影響を検討する第 I 相試験
第 I 相	M19-139	参考	健康成人被験者を対象にウパダシチニブを 45 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したとき，ウパダシチニブがチトクロム P450 基質の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相試験

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					
				20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
第 IIb/III 相	M14-234	国際共同試験	UC 患者	[redacted]					
第 III 相	M14-675	国際共同試験	UC 患者						
第 III 相	M14-533	国際共同試験	UC 患者						
第 I 相	M21-561	海外試験	健康成人						
第 I 相	M19-376	海外試験	健康成人						
第 I 相	M19-139	海外試験	健康成人						

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に対する治療薬として 1 日 1 回 15 mg の用量で，2019 年 8 月に承認され，2021 年 12 月に 1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐性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が対象となるように改訂された。また，1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎を有する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 12 月に，成人及び 12 歳以上の小児における生物製剤を含む他の全身治療薬で十分なコントロールが得られない難治性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者に対する治療薬として，1 日 1 回 15 mg を開始用量とし効果不十分な場合は 1 日 1 回 30 mg への増量を検討することで 2022 年 1 月に，1 剤以上の TNF 阻害薬で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の成人活動性潰瘍性大腸炎患者に対する治療薬として，導入療法では 1 日 1 回 45 mg，維持療法では 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg の用量で 2022 年 3 月に承認されている。

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 歳以上の小児患者に対する治療薬として成人患者には 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg の用量及び 12 歳以上 17 歳以下の体重 30 kg 以上の小児患者には 1 日 1 回 15mg の用量で 2021 年 8 月に承認されている。

2022 年 3 月 31 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 77 ヵ国で，関節症性乾癬の治療薬として米国，EU を含む 67 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 61 ヵ国で，アトピー性皮膚炎の治療薬として米国，EU を含む 60 ヵ国で，潰瘍性大腸炎に対する治療薬として米国，プエルトリコの 2 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，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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
Indications and Usage, Atopic Dermatitis (1.3)	1/2022
Indications and Usage, Ulcerative Colitis (1.4)	3/2022
Indications and Usage, Ankylosing Spondylitis (1.5)	4/2022
Dosage and Administration	
Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation (2.1)	1/2022
Recommended Dosage in Psoriatic Arthritis (2.4)	12/2021
Recommended Dosage in Atopic Dermatitis (2.5)	1/2022
Recommended Dosage in Ulcerative Colitis (2.6)	3/2022
Recommended Dosage in Ankylosing Spondylitis (2.7)	4/2022
Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment or Severe Hepatic Impairment (2.8)	1/2022
Dosage Modifications Due to Drug Interactions (2.9)	1/2022
Contraindications (4)	1/2022
Warnings and Precautions	
Serious Infections (5.1)	12/2021
Mortality (5.2)	12/2021
Malignancy and Lymphoproliferative Disorders (5.3)	12/2021
Major Adverse Cardiovascular Events (5.4)	12/2021
Thrombosis (5.5)	12/2021
Hypersensitivity Reactions (5.6)	1/2022
Gastrointestinal Perforations (5.7)	12/2021
Embryo-Fetal Toxicity (5.9)	1/2022

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)
  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)
- 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. (1.2)
- Adults and pediatric patients 12 years of age and older with refractory, moderate to severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies are inadvisable. (1.3)
  Limitations of Use
  RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic immunomodulators, or with other immunosuppressants. (1.3)
- Adults with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.4)
  Limitations of Use
  RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for ulcerative colitis, or with other potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Prior to treatment update immunizations and consider evaluating for active and latent tuberculosis, viral hepatitis, hepatic function, and pregnancy status (2.1)
- 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. (2.1, 2.9)

Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis

- The recommended dosage is 15 mg once daily. (2.3, 2.4)

Atopic Dermatitis

- *Pediatric Patients 12 Years of Age and Older Weighing at Least 40 kg and Adults Less Than 65 Years of Age:* Initiate treatment with 15 mg orally once daily. If an adequate response is not achieved, consider increasing the dosage to 30 mg orally once daily. (2.5)
- *Adults 65 Years of Age and Older*: Recommended dosage is 15 mg once daily. (2.5)
- *Severe Renal Impairment*: Recommended dosage is 15 mg once daily. (2.7)

Ulcerative Colitis

- *Adults:* The recommended induction dosage is 45 mg once daily for 8 weeks. The recommended maintenance dosage is 15 mg once daily. A maintenance dosage of 30 mg once daily may be considered for patients with refractory, severe, or extensive disease. Discontinue RINVOQ if adequate therapeutic response is not achieved with the 30 mg dosage. Use the lowest effective dosage needed to maintain response. (2.6)
- See the Full Prescribing Information for the recommended dosage in patients with renal or hepatic impairment and for dosage modification due to drug interactions. (2.7, 2.8)
- Adults with active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.5)
  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. (1.5)
-

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 15 mg, 30 mg, and 45 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to upadacitinib or any of the excipients in RINVOQ. (4, 5.6)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Infections: Avoid use in patients with active, serious infection, including localized infections. (5.1)
- Hypersensitivity: Serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis) have been reported. Discontinue if a serious hypersensitivity reaction occurs. (5.6)
- Gastrointestinal (GI) Perforations: Monitor patients at risk for GI perforations and promptly evaluate patients with symptoms. (5.7)
- Laboratory Abnormalities: Monitoring recommended due to potential changes in lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, liver enzymes and lipids. (5.8)

- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm based on animal studies. Advise female patients of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.9, 8.1, 8.3)
- Vaccinations: Avoid use with live vaccines. (5.10)

ADVERSE REACTIONS

- Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Adverse reactions (≥ 1%) were: upper respiratory tract infections, herpes zoster, herpes simplex, bronchitis, nausea, cough, pyrexia, acne, and headache. (6.1)
- Atopic Dermatitis: Adverse reactions (≥ 1%) are: upper respiratory tract infections, acne, herpes simplex, headache, blood creatine phosphokinase increased, cough, hypersensitivity, folliculitis, nausea, abdominal pain, pyrexia, increased weight, herpes zoster, influenza, fatigue, neutropenia, myalgia, and influenza like illness. (6.1)
- Ulcerative colitis: Adverse reactions (≥ 5%) reported during induction or maintenance are: upper respiratory tract infections, increased blood creatine phosphokinase, acne, neutropenia, elevated liver enzymes, and rash. (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

- Strong CYP3A4 Inhibitors: See the Full Prescribing Information for dosage modification for patients with atopic dermatitis and ulcerative colitis. (2.8, 7.1)
- Strong CYP3A4 Inducers: Coadministration of RINVOQ with strong CYP3A4 inducers 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: 4/2022

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
1.3 Atopic Dermatitis
1.4 Ulcerative Colitis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation
2.2 Important Administration Instructions
2.3 Recommended Dosage in Rheumatoid Arthritis
2.4 Recommended Dosage in Psoriatic Arthritis
2.5 Recommended Dosage in Atopic Dermatitis
2.6 Recommended Dosage in Ulcerative Colitis
2.7 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment or Severe Hepatic Impairment
2.8 Dosage Modifications Due to Drug Interactions
2.9 Dosage 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 Hypersensitivity Reactions
5.7 Gastrointestinal Perforations
5.8 Laboratory Abnormalities
5.9 Embryo-Fetal Toxicity
5.10 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
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
14.3 Atopic Dermatitis
14.4 Ulcerative Colitis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

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

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® 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.

1.3 Atopic Dermatitis

RINVOQ is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years of age and older with refractory, moderate to severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies are inadvisable.

- Limitations of Use: RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic immunomodulators, or with other immunosuppressants.

1.4 Ulcerative Colitis

RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.

- Limitations of Use: RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for ulcerative colitis, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.

1.5 Ankylosing Spondylitis

RINVOQ is indicated for the treatment of adults with active ankylosing spondylitis 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 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation

Prior to RINVOQ treatment initiation, consider performing the following evaluations:

- Active and latent tuberculosis (TB) infection evaluation - If positive, treat for TB prior to RINVOQ use *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Viral hepatitis screening in accordance with clinical guidelines - RINVOQ initiation is not recommended in patients with active hepatitis B or hepatitis C *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- A complete blood count - RINVOQ initiation is not recommended in patients with an absolute lymphocyte count less than 500 cells/mm^3, absolute neutrophil count less than 1000 cells/mm^3, or hemoglobin level less than 8 g/dL *[see Dosage and Administration (2.10) and Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Baseline hepatic function: RINVOQ initiation is not recommended for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Pregnancy Status: Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment *[see Warnings and Precautions (5.9) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Update immunizations according to current immunization guidelines *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

2.2 Important Administration Instructions

- 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.

2.3 Recommended Dosage in Rheumatoid Arthritis

The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.4 Recommended Dosage in Psoriatic Arthritis

The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.5 Recommended Dosage in Atopic Dermatitis

Pediatric Patients 12 Years of Age and Older Weighing at Least 40 kg and Adults Less Than 65 Years of Age

Initiate treatment with 15 mg once daily. If an adequate response is not achieved, consider increasing the dosage to 30 mg once daily. Discontinue RINVOQ if an adequate response is not achieved with the 30 mg dose. Use the lowest effective dose needed to maintain response.

Adults 65 Years of Age and Older

The recommended dosage is 15 mg once daily.

2.6 Recommended Dosage in Ulcerative Colitis

Adult Patients: Induction

The recommended induction dose of RINVOQ is 45 mg once daily for 8 weeks.

Adult Patients: Maintenance

The recommended dose of RINVOQ for maintenance treatment is 15 mg once daily. A dosage of 30 mg once daily may be considered for patients with refractory, severe or extensive disease. Discontinue RINVOQ if an adequate therapeutic response is not achieved with the 30 mg dosage. Use the lowest effective dosage needed to maintain response.

2.7 Recommended Dosage in Ankylosing Spondylitis

The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.8 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment

Renal Impairment

Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis :

- No dosage adjustment is needed for patients with mild, moderate, or severe renal impairment.

Atopic Dermatitis:

- For patients with severe renal impairment [estimated glomerular filtration rate (eGFR) 15 to < 30 mL/min/1.73m^2] the recommended dosage is 15 mg once daily *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

- No dosage adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2).
- RINVOQ is not recommended for use in patients with end stage renal disease (eGFR < 15 mL/min/1.73m^2) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Ulcerative Colitis:

- For patients with severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73m^2), the recommended dosage is:
    - *Induction:* 30 mg once daily for 8 weeks
    - *Maintenance:* 15 mg once daily
- No dosage adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2).
- RINVOQ is not recommended for use in patients with end stage renal disease (eGFR < 15 mL/min/1.73m^2) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatic Impairment

RINVOQ is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Atopic Dermatitis, and Ankylosing Spondylitis:
No dosage adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B).

Ulcerative Colitis:
For patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B) the recommended dosage is:

- *Induction:* 30 mg once daily for 8 weeks
- *Maintenance:* 15 mg once daily

2.9 Dosage Modifications Due to Drug Interactions

Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Atopic Dermatitis, and Ankylosing Spondylitis
The recommended dosage in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors is 15 mg once daily *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Ulcerative Colitis
The recommended dosage in patients with ulcerative colitis receiving strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1)]:*

- *Induction:* 30 mg once daily for 8 weeks
- *Maintenance:* 15 mg once daily

2.10 Dosage Interruption

Infections

If a patient develops a serious infection, including serious opportunistic infection, interrupt RINVOQ treatment until the infection is controlled *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Laboratory Abnormalities

Interruption of dosing may be needed for management of laboratory abnormalities as described in Table 1 *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Table 1: Recommended Dosage Interruptions for Laboratory Abnormalities

Laboratory Measure	Action
Absolute Neutrophil Count (ANC)	Interrupt treatment if ANC is less than 1000 cells/mm^3; treatment may be restarted once ANC returns above this value
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	Interrupt treatment if ALC is less than 500 cells/mm^3; treatment may be restarted once ALC returns above this value
Hemoglobin (Hb)	Interrupt treatment if Hb is less than 8 g/dL; treatment may be restarted once Hb returns above this value
Hepatic transaminases	Interrupt treatment if drug-induced liver injury is suspected, until this diagnosis is excluded.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets:

- 15 mg: purple, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with ‘a15’ on one side.
- 30 mg: red, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with ‘a30’ on one side.
- 45 mg: yellow to mottled yellow, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with ‘a45’ on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

RINVOQ is contraindicated in patients with known hypersensitivity to upadacitinib or any of its excipients *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

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

Evaluate and test patients for latent and active tuberculosis (TB) infection prior to administration of RINVOQ. Patients with latent TB should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating RINVOQ. RINVOQ should not be given to patients with active TB. Consider anti-TB therapy 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.

During RINVOQ use, 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 trials 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 trials. Patients who were positive for hepatitis B surface antigen or hepatitis B virus DNA were excluded from clinical trials. However, cases of hepatitis B reactivation were still reported in patients enrolled in the Phase 3 trials 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, including lymphomas, were observed in clinical trials 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.

Exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using a broad-spectrum sunscreen.

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.

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 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions such as anaphylaxis and angioedema were reported in patients receiving RINVOQ in clinical trials. If a clinically significant hypersensitivity reaction occurs, discontinue RINVOQ and institute appropriate therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.7 Gastrointestinal Perforations

Gastrointestinal perforations have been reported in clinical trials with RINVOQ.

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.

5.8 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 RINVOQ initiation and interrupt RINVOQ treatment in patients with a low neutrophil count (i.e., ANC less than 1000 cells/mm^3) *[see Dosage and Administration (2.1,2.10)]*.

Lymphopenia

ALC less than 500 cells/mm^3 were reported in RINVOQ-treated patients in clinical trials.

Evaluate lymphocyte counts at baseline and thereafter according to routine patient management. Avoid RINVOQ initiation or interrupt RINVOQ treatment in patients with a low lymphocyte count (i.e., less than 500 cells/mm^3) *[see Dosage and Administration (2.1,2.10)]*.

Anemia

Decreases in hemoglobin levels to less than 8 g/dL were reported in RINVOQ-treated patients in clinical trials.

Evaluate hemoglobin at baseline and thereafter according to routine patient management. Avoid RINVOQ initiation or interrupt RINVOQ treatment in patients with a low hemoglobin level (i.e., less than 8 g/dL) *[see Dosage and Administration (2.1,2.10)]*.

Lipids

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.

Assess lipid parameters approximately 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 elevations compared to treatment with placebo.

Evaluate liver enzymes 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.

5.9 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. Verify the pregnancy status of patients of reproductive potential prior to starting treatment. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the 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)]*.

5.10 Vaccinations

Avoid use of live vaccines during, or immediately prior to, RINVOQ therapy. Prior to initiating RINVOQ, it is recommended that patients be brought up to date with all immunizations, including varicella zoster or prophylactic herpes 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)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Gastrointestinal Perforations *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Laboratory Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

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.

Adverse Reactions in Patients with Rheumatoid Arthritis

A total of 3833 patients with rheumatoid arthritis were treated with upadacitinib in the Phase 3 clinical trials 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 trial 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 trials 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 ≥ 1% of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with RINVOQ 15 mg in Placebo-controlled Trials

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 Trials: Trials 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). Trials RA-III and RA-V were integrated to represent safety through 12 weeks for placebo (n=390), RINVOQ 15 mg (n=385), and upadacitinib 30 mg (n=384). Trial 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 trials RA-III and RA-V.

MTX-controlled Trials: Trials 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: Trials 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 trial for all the adverse events reported in this section.

Specific Adverse Reactions

Infections

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

Malignancies

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

MTX-controlled Trials: 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.

Thrombosis

Placebo-controlled Trials: 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 Trials: 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 trials (RA-III, RA-IV, and RA-V) with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) elevations ≥ 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 ≥ 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 trials, for up to 12/14 weeks, ALT and AST elevations ≥ 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 trials, 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.
- Mean triglycerides increased by 13.55 mg/dL and 14.44 mg/dL.

Creatine Phosphokinase Elevations

In placebo-controlled trials (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 trials (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 trials, treatment was interrupted in response to ANC less than 1000 cells/mm^3.

Lymphopenia

In placebo-controlled trials (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 trials (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.

Adverse Reactions in Patients with Psoriatic Arthritis

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

Two placebo-controlled trials 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 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).

Adverse Reactions in Patients with Atopic Dermatitis

Three Phase 3 (AD-1, AD-2, and AD-3) and one Phase 2b (AD-4) randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trials evaluated the safety of RINVOQ in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. The majority of patients were White (68%) and male (57%). The mean age was 34 years (ranged from 12 to 75 years) and 13% of the patients were 12 to less than 18 years. In these 4 trials, 2612 patients were treated with RINVOQ 15 mg or 30 mg orally once daily, with or without concomitant topical corticosteroids (TCS).

In the Phase 3 clinical trials (AD-1, AD-2, and AD-3), a total of 1239 patients received RINVOQ 15 mg, of whom 791 were exposed for at least one year and 1246 patients received RINVOQ 30 mg, of whom 826 were exposed for at least one year.

Trials AD-1, AD-2, and AD-4 compared the safety of RINVOQ monotherapy to placebo through Week 16. Trial AD-3 compared the safety of RINVOQ + TCS to placebo + TCS through Week 16.

Weeks 0 to 16 (Trials AD-1 to AD-4)

In RINVOQ trials with and without TCS (Trials AD-1, 2, 3 and 4) through Week 16, the proportion of patients who discontinued treatment because of adverse reactions in the RINVOQ 15 mg, 30 mg and placebo groups were 2.3%, 2.9% and 3.8%, respectively. Table 3 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of at least 1% in the RINVOQ 15 mg or 30 mg groups during the first 16 weeks of treatment.

Table 3: Adverse Reactions Reported in ≥ 1% of Patients with Atopic Dermatitis Treated with RINVOQ 15 mg or 30 mg

Adverse Reaction	**Placebo**	**RINVOQ 15 mg**	**RINVOQ 30 mg**
	n=902 (%)	n=899 (%)	n=906 (%)
Upper respiratory tract infection (URTI)*	17	23	25
Acne**	2	10	16
Herpes simplex***	2	4	8
Headache	4	6	6
Increased blood creatine phosphokinase	2	5	6
Cough	1	3	3
Hypersensitivity****	2	2	3

Folliculitis	1	2	3
Nausea	1	3	3
Abdominal pain*****	1	3	2
Pyrexia	1	2	2
Increased Weight	1	2	2
Herpes zoster******	1	2	2
Influenza	<1	2	2
Fatigue	1	1	2
Neutropenia	<1	1	2
Myalgia	1	1	2
Influenza like illness	1	1	2

* Includes: laryngitis, laryngitis viral, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, pharyngeal abscess, pharyngitis, pharyngitis streptococcal, pharyngotonsillitis, respiratory tract infection, respiratory tract infection viral, rhinitis, rhinolaryngitis, sinusitis, tonsillitis, tonsillitis bacterial, upper respiratory tract infection, viral pharyngitis, viral upper respiratory tract infection
** Includes: acne and dermatitis acneiform
*** Includes: genital herpes, genital herpes simplex, herpes dermatitis, herpes ophthalmic, herpes simplex, nasal herpes, ophthalmic herpes simplex, herpes virus infection, oral herpes
**** Includes anaphylactic reaction, anaphylactic shock, angioedema, dermatitis exfoliative generalized, drug hypersensitivity, eyelid oedema, face oedema, hypersensitivity, periorbital swelling, pharyngeal swelling, swelling face, toxic skin eruption, type I hypersensitivity, urticaria
***** Includes abdominal pain and abdominal pain upper
****** Includes herpes zoster and varicella

Other adverse reactions reported in less than 1% of patients in the RINVOQ 15 mg and/or 30 mg group and at a higher rate than in the placebo group through Week 16 included anemia, oral candidiasis, pneumonia, and the adverse event of retinal detachment.

The safety profile of RINVOQ through Week 52 was generally consistent with the safety profile observed at Week 16.

Overall, the safety profile observed in patients with AD treated with RINVOQ was similar to the safety profile in patients with RA. Other specific adverse reactions that were reported in patients with AD included eczema herpeticum/Kaposi's varicelliform eruption.

Eczema Herpeticum/Kaposi's Varicelliform Eruption

Placebo-controlled Period (16 weeks): Eczema herpeticum was reported in 4 patients (1.6 per 100 patient-years) treated with placebo, 6 patients (2.2 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 7 patients (2.6 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 30 mg.

12-Month Exposure (Weeks 0 to 52): Eczema herpeticum was reported in 18 patients (1.6 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 17 patients (1.5 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 30 mg.

Adverse Reactions in Patients with Ulcerative Colitis

RINVOQ was studied up to 8 weeks in patients with moderately to severely active ulcerative colitis in two randomized, double-blind, placebo-controlled induction studies (UC-1, UC-2) and a randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding study (UC-4; NCT02819635).

Long term safety up to 52-weeks was evaluated in patients who responded to induction therapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled maintenance study (UC-3) and a long-term extension study *[see Clinical Studies (14.4)]*.

In the two induction studies (UC-1, UC-2) and a dose finding study (UC-4), 1097 patients were enrolled of whom 719 patients received RINVOQ 45 mg once daily.

In the maintenance study (UC-3), 746 patients were enrolled of whom 250 patients received RINVOQ 15 mg once daily and 251 patients received RINVOQ 30 mg once daily.

Adverse reactions reported in ≥2% of patients in any treatment arm in the induction and maintenance studies are shown in Tables 4 and 5, respectively.

Table 4. Adverse Reactions Reported in ≥2% of Patients with Ulcerative Colitis Treated with RINVOQ 45 mg in Placebo-Controlled Induction Studies (UC-1, UC-2 and UC-4)

Adverse Reaction	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**
	N= 378 (%)	N = 719 (%)
Upper respiratory tract infection*	7	9
Acne*	1	6
Increased blood creatine phosphokinase	1	5
Neutropenia*	<1	5
Rash*	1	4
Elevated liver enzymes**	2	3
Lymphopenia*	1	3
Folliculitis	1	2
Herpes simplex*	<1	2
* Composed of several similar terms ** Elevated liver enzymes composed of elevated ALT, AST, GGT, ALP, liver transaminases, hepatic enzymes, bilirubin, drug-induced liver injury and cholestasis.		

Other adverse reactions reported in less than 2% of patients in the RINVOQ 45 mg group and at a higher rate than in the placebo group through Week 8 included herpes zoster and pneumonia.

Table 5. Adverse Reactions Reported in ≥2% of Patients with Ulcerative Colitis Treated with RINVOQ 15 mg or 30 mg in the Placebo-Controlled Maintenance Study (UC-3)[1]

Adverse Reaction	**Placebo**	**RINVOQ 15 mg Once Daily**	**RINVOQ 30 mg Once Daily**
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
Upper respiratory tract infection*	18	16	20

Increased blood creatine phosphokinase	2	6	8
Neutropenia*	2	3	6
Elevated liver enzymes**	1	6	4
Rash*	4	5	5
Herpes zoster	0	4	4
Folliculitis	2	2	4
Hypercholesterolemia*	1	2	4
Influenza	1	3	3
Herpes simplex*	1	2	3
Lymphopenia*	2	3	2
Hyperlipidemia*	0	2	2
[1] Patients who were responders to 8 weeks induction therapy with RINVOQ 45 mg once daily * Composed of several similar terms ** Elevated liver enzymes composed of elevated ALT, AST, GGT, ALP, liver transaminases, hepatic enzymes, bilirubin, drug-induced liver injury, and cholestasis.			

The safety profile of RINVOQ in the long-term extension study was similar to the safety profile observed in the placebo-controlled induction and maintenance periods.

Overall, the safety profile observed in patients with ulcerative colitis treated with RINVOQ was generally similar to the safety profile in patients with RA and AD.

Specific Adverse Reactions

Serious Infections

Induction Studies: In UC-1, UC-2, and UC-4, serious infections were reported in 5 patients (8.4 per 100 patient-years) treated with placebo and 9 patients (8.4 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 45 mg through 8 weeks.

Placebo-controlled Maintenance Study: In UC-3, serious infections were reported in 8 patients (6.3 per 100 patient-years) treated with placebo, 8 patients (4.5 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 6 patients (3.1 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 30 mg through 52 weeks.

Laboratory Abnormalities

Hepatic Transaminase Elevations

In studies UC-1, UC-2, and UC-4, elevations of ALT to ≥ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 1.5% of patients treated with RINVOQ 45 mg, and 0% of patients treated with placebo for 8 weeks. AST elevations to ≥ 3 x ULN occurred in 1.5% of patients treated with RINVOQ 45 mg, and 0.3% of patients treated with placebo. Elevations of ALT to ≥ 5 x ULN occurred in 0.4% of patients treated with RINVOQ 45 mg and 0% of patients treated with placebo.

In UC-3, elevations of ALT to ≥ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 4% of patients treated with RINVOQ 30 mg, 2% of patients treated with RINVOQ 15 mg, and 0.8% of patients treated with placebo for 52 weeks. Elevations of AST to ≥ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 2% of patients treated with RINVOQ 30 mg, 1.6% of patients treated with RINVOQ 15 mg and 0.4% of patients treated with placebo. Elevations of ALT to ≥ 5 x ULN were observed in 0.8% of patients treated with 30 mg, 0.4% of patients treated with 15 mg, and 0.4% of patients treated with placebo.

Overall, laboratory abnormalities observed in patients with ulcerative colitis treated with RINVOQ were similar to those described in patients with RA.

Adverse Reactions in Patients with Ankylosing Spondylitis

A total of 596 patients with ankylosing spondylitis were treated with RINVOQ 15 mg in the two clinical trials representing 577.3 patient-years of exposure, of whom 228 were exposed to RINVOQ 15 mg for at least one year.
Overall, the safety profile observed in patients with active ankylosing spondylitis treated with RINVOQ 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. During the 14-week placebo-controlled period in Trial AS-I, the frequency of headache was 5.4% with RINVOQ 15 mg and 2.1% with placebo. During the 14-week placebo-controlled period in Trial AS-II, the frequency of headache was 3.3% with RINVOQ 15 mg and 1.4% with placebo.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP3A4 Inhibitors

Upadacitinib exposure is increased when RINVOQ is co-administered with a strong CYP3A4 inhibitor (such as ketoconazole and clarithromycin), which may increase the risk of RINVOQ adverse reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor patients closely for adverse reactions when co-administering RINVOQ 15 mg once daily with strong CYP3A4 inhibitors.

For patients with atopic dermatitis, coadministration of RINVOQ 30 mg once daily with strong CYP3A4 inhibitors is not recommended.

For patients with ulcerative colitis taking strong CYP3A4 inhibitors, reduce the RINVOQ induction dosage to 30 mg once daily. The recommended maintenance dosage is 15 mg once daily *[see Dosage and Administration (2.9)]*.

7.2 Strong CYP3A4 Inducers

Upadacitinib exposure is decreased when RINVOQ is 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

Available data from the pharmacovigilance safety database and postmarketing case reports 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, RINVOQ has the potential to adversely affect a developing fetus. Advise patients of reproductive potential and pregnant patients of the potential risk to the 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 15 mg dose, 0.8 and 7.6 times the 30 mg dose, and 0.6 and 5.6 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 45 mg (on an AUC basis) 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 exposures approximately 0.29 and 2.2 times the 15 mg dose, 0.15 times and 1.1 times the 30 mg dose, and at 0.11 and 0.82 times the MHRD (on an AUC basis). In a pre- and post-natal development study in pregnant female rats, oral upadacitinib administration at exposures approximately 3 times the 15 mg dose, 1.4 times the 30 mg dose, and the same as the MRHD (on an AUC basis) resulted in no maternal or developmental toxicity (*see Data*).

The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations 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.

Report pregnancies to the AbbVie Inc.'s Adverse Event reporting line at 1-888-633-9110, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

Clinical Considerations

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 or ulcerative colitis. 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 15 mg dose, 0.9 times the 30 mg dose, and 0.6 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 15 mg dose, 43 times the 30 mg dose, and 31 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 15 mg dose, 0.8 times the 30 mg dose, and 0.6 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 0.29 times the 15 mg dose, 0.15 times the 30 mg dose, and 0.11 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 15 mg dose, 7.6 times the 30 mg dose, and 5.6 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 2.2 times the 15 mg dose, 1.1 times the 30 mg dose, and 0.82 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 15 mg dose, 1.4 times the 30 mg dose, and at approximately the same exposure as 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 *(see Data).* 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 RINVOQ, and for 6 days (approximately 10 half-lives) after the last dose.

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

Juvenile Idiopathic Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis

The safety and effectiveness of RINVOQ in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis have not been established.

Atopic Dermatitis

The safety and effectiveness of RINVOQ in pediatric patients 12 years of age and older weighing at least 40 kg with atopic dermatitis have been established. A total of 344 pediatric patients aged 12 to 17 years with moderate to severe atopic dermatitis were randomized across three trials (AD-1, AD-2 and AD-3) to receive either RINVOQ 15 mg (N=114) or 30 mg (N=114) or matching placebo (N=116) in monotherapy or combination with topical corticosteroids. Efficacy was consistent between the pediatric patients and adults *[see Clinical Studies (14.3)]*. The adverse reaction profile in the pediatric patients was similar to the adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of RINVOQ in pediatric patients less than 12 years of age with atopic dermatitis have not been established.

Ulcerative Colitis

The safety and effectiveness of RINVOQ in pediatric patients with ulcerative colitis have not been established.

8.5 Geriatric Use

Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis

Of the 4381 patients treated in the five clinical trials, 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 trials, 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 patients 65 years of age and older.

Atopic Dermatitis

Of the 2583 patients treated in the three Phase 3 clinical trials, a total of 120 patients with atopic dermatitis were 65 years of age or older, including 6 patients 75 years of age. No differences in

effectiveness were observed between these patients and younger patients; however, there was a higher rate of serious infections and malignancies in those patients 65 years of age or older in the 30 mg dosing group in the long-term trials.

Ulcerative Colitis

Of the 1097 patients treated in the controlled clinical trials, a total of 95 patients with ulcerative colitis were 65 years and older. Clinical studies of RINVOQ did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older with ulcerative colitis to determine whether they respond differently from younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

For patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, no dosage adjustment is needed in patients with mild (eGFR 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2), or severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2).

For patients with atopic dermatitis, the maximum recommended dosage is 15 mg once daily for patients with severe renal impairment. No dosage adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment.

For patients with ulcerative colitis, the recommended dosage for severe renal impairment is 30 mg once daily for induction and 15 mg once daily for maintenance. No dosage adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

RINVOQ has not been studied in patients with end stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73m^2). Use in patients with atopic dermatitis or ulcerative colitis with end stage renal disease is not recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

The use of RINVOQ has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C), and therefore not recommended for use in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, ulcerative colitis, or ankylosing spondylitis *[see Dosage and Administration (2.8) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

For patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, and ankylosing spondylitis, no dosage adjustment is needed in patients with mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment.

For patients with ulcerative colitis, the recommended dosage for mild to moderate hepatic impairment is 30 mg once daily for induction and 15 mg once daily for maintenance *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

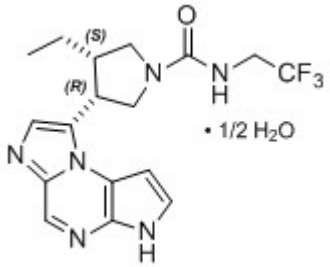
11 DESCRIPTION

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 ºC.

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

RINVOQ 30 mg extended-release tablets for oral administration are red, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with ‘a30’ on one side. Each tablet contains the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, hypromellose, iron oxide red, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, tartaric acid and titanium dioxide.

RINVOQ 45 mg extended-release tablets for oral administration are yellow to mottled yellow, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with ‘a45’ on one side. Each tablet contains the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, hypromellose, iron oxide yellow, iron oxide red, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, tartaric acid and titanium dioxide.

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. The relevance of inhibition of specific JAK enzymes to therapeutic effectiveness is not currently known.

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 2.5 times the mean exposure of the maximum therapeutic dose, 45 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. After a single dose administration of RINVOQ 15 mg, 30 mg, and 45 mg under fasting condition in healthy subjects, mean C_{max} was 31.6 ng/mL, 71.8 ng/mL, and 90.7 ng/mL, respectively, and mean AUC_{inf} was 265 ng·h/mL, 543 ng·h/mL, and 752 ng·h/mL, respectively. Steady-state plasma concentrations are achieved within 4 days with minimal accumulation after once daily administration. Upadacitinib pharmacokinetics are comparable between rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, ulcerative colitis, and ankylosing spondylitis 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% to 60%). In clinical trials, upadacitinib was administered without regard to meals *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

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.

Elimination

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

Excretion

Following single dose administration of [^{14}C]-upadacitinib immediate-release solution, upadacitinib was eliminated predominantly as the unchanged parent drug 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, and Race

Body weight, gender, race, and ethnicity did not have a clinically meaningful effect on upadacitinib exposure.

Pediatric Patients

No meaningful difference in the systemic exposure of upadacitinib was observed in pediatric patients with atopic dermatitis 12 years of age and older weighing at least 40 kg compared to adults.

Geriatric Patients

No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of upadacitinib were observed in geriatric patients (≥ 65 years of age) compared to younger adult patients.

Patients with Renal Impairment

Upadacitinib mean AUC_{inf} after a single dose administration of 15 mg upadacitinib was 18%, 33%, and 44% higher in patients with mild (eGFR 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2), and severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2), respectively, compared to subjects with normal renal function (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2). Upadacitinib mean C_{max} was similar among subjects with normal and impaired renal function. In patients receiving 15 mg, 30 mg, or 45 mg once daily upadacitinib, mild and moderate renal impairment is not expected to have a clinically relevant effect on upadacitinib exposure *[see Dosage and Administration (2.8) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Patients with Hepatic Impairment

Upadacitinib mean AUC_{inf} after a single dose administration of 15 mg upadacitinib was 28% and 24% higher in patients with mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal liver function. Upadacitinib mean C_{max} was unchanged in patients with mild hepatic impairment and 43% higher in patients with moderate hepatic impairment compared to subjects with normal liver function. Upadacitinib was not studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Dosage and Administration (2.8) and Use in Specific Populations (8.7)]*.

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 6 *[see Drug Interactions (7)]*.

Table 6: 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)
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 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 induces CYP3A4 but does not induce CYP2B6 or CYP1A2 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. Following upadacitinib 30 mg and 45 mg once daily, the effects on each CYP enzymes (CYP1A2, CYP3A, CYP2C9, and CYP2C19) were similar between two doses except for the effect on CYP2D6. Following upadacitinib 30 mg and 45 mg once daily, a weak induction of CYP3A4 was observed. A weak inhibition of CYP2D6 was observed at upadacitinib 45 mg but not at 30 mg. Summary of results from clinical studies which evaluated the effect of upadacitinib on other drugs is provided in Table 7.

Table 7: 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	45 mg QD[c]	1.05 (0.97-1.14)	1.04 (0.95-1.13)
Sensitive CYP3A Substrate: Midazolam	30 mg QD[c]	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
Sensitive CYP3A Substrate: Midazolam	45 mg QD[c]	0.75 (0.69 -0.83)	0.76 (0.69 -0.83)
Sensitive CYP2D6 Substrate: Dextromethorphan	30 mg QD[c]	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
Sensitive CYP2D6 Substrate: Dextromethorphan	45 mg QD[c]	1.30 (1.13-1.50)	1.35 (1.18-1.54)
Sensitive CYP2C9 Substrate: S-Warfarin	45 mg QD[c]	1.18 (1.05-1.33)	1.12 (1.05-1.20)
Sensitive CYP2C19 Marker: 5-OH Omeprazole to Omeprazole metabolic ratio	45 mg QD[c]	--	0.96 (0.90-1.02)
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.

Co-administered Drug or CYP Activity Marker	Multiple-Dose Regimen of Upadacitinib	Ratio (90% CI)[a]	
		C_{max}	AUC
[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 15 mg dose, 2 and 5 times the 30 mg dose, and 1.6 and 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 45 mg 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 15 mg dose, 22 and 43 times the 30 mg dose, and 16 and 31 times the MRHD, 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 15 mg dose, 11 and 43 times the 30 mg dose, and 8 and 31 times the MHRD 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 15 mg dose, 0.9 times the 30 mg dose, and at 0.6 times the MRHD on an AUC basis).

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 trials 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 dosage of RINVOQ is 15 mg once daily.

Trial 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 orally 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) ≤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.

Trial 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 ≤3.2, DAS28-CRP <2.6, and change from baseline in HAQ-DI at Week 14.

Trial RA-III (NCT02675426) was a 12-week trial in 661 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARDs). Patients received RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily or placebo added to background cDMARD therapy. At Week 12, patients who were randomized to placebo were advanced to RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg once daily in a blinded manner based on pre-determined assignment at baseline. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12. Key secondary endpoints included DAS28-CRP ≤3.2, DAS28-CRP<2.6, and change from baseline in HAQ-DI at Week 12.

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

Trial 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 trials are shown in Table 8.

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 8).

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

In Trials 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 9).

Table 8: Clinical Response in RA Patients in Trials RA-I, RA-II, RA-III, RA-IV and RA V

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

12[a]/14[b]	14	36 22 (15, 28)	8	28 20 (13, 27)	10	31 21 (14, 28)	6	29 23 (19, 27)	9	29 19 (11, 27)
24[c]/26[d]	18	48 30 (23, 37)					9	41 32 (27, 36)		

Abbreviations: ACR20 (or 50 or 70) = American College of Rheumatology ≥20% (or ≥50% or ≥70%) improvement; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CRP = c-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; cDMARDs = conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX = methotrexate; PBO = placebo; IR = inadequate responder

Patients who discontinued randomized treatment, or had cross-over between randomized treatments, or were missing data at week of evaluation were imputed as non-responders in the analyses.

[a] Trial RA-I, Trial RA-III, Trial RA-IV, Trial RA-V

[b] Trial RA-II

[c] Trial RA-I

[d] Trial RA-IV

Table 9: Components of ACR Response at Primary Efficacy Timepoint[a]

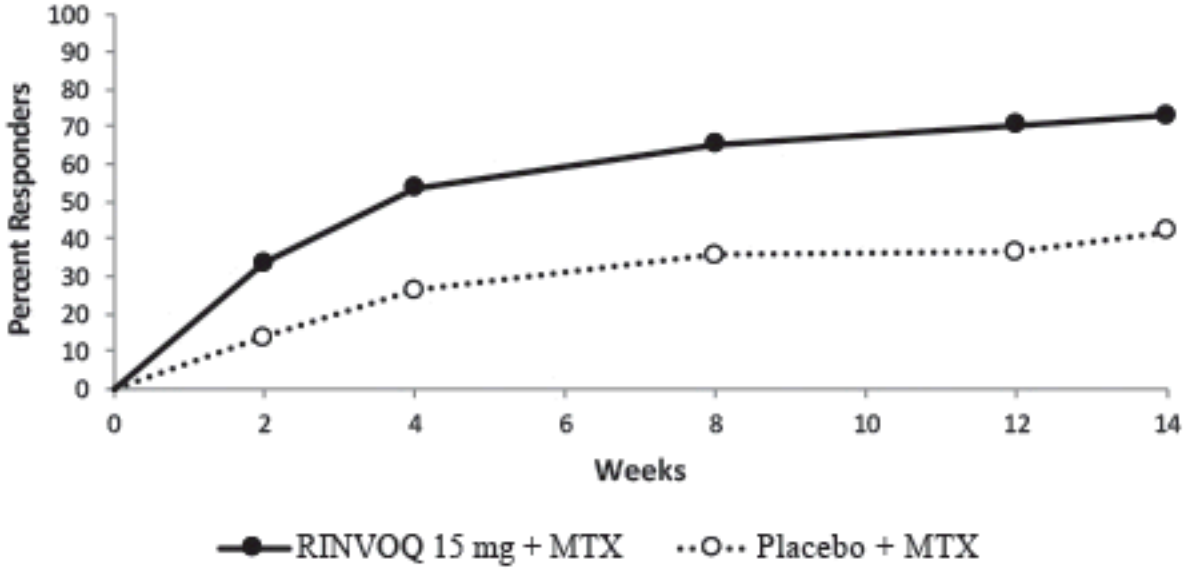
	Trial RA-I MTX-Naïve		**Trial RA-II[b] MTX-IR**		**Trial RA-III cDMARD-IR**		**Trial RA-IV MTX-IR**		**Trial RA-V bDMARD-IR**	
	Monotherapy		Monotherapy		Background cDMARDs		Background MTX		Background cDMARDs	
	MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg
N	314	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)
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 Trial RA-IV



Abbreviations: ACR20 = American College of Rheumatology ≥20% improvement; MTX = methotrexate
Patients who discontinued randomized treatment, or were missing ACR20 results, or were lost-to-follow-up or withdrawn from the trial 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 10).

Table 10: Proportion of Patients with DAS28-CRP Less Than 2.6 with Number of Residual Active Joints at Primary Efficacy Timepoint

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

Radiographic Response

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

In Trial 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 11). 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 Trial RA-I, treatment with RINVOQ 15 mg monotherapy inhibited the progression of structural joint damage compared to MTX monotherapy at Week 24 (Table 11). 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 11: Radiographic Changes

	Trial 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)
	Trial 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 trials except for Trial 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 Trials 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 trials 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.

Trial 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.

Trial 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 trials, patients treated with RINVOQ 15 mg achieved significantly higher ACR20 responses compared to placebo at Week 12 (Table 12, 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 13).

Table 12: Clinical Response

Trial	**Trial PsA-I non-biologic DMARD-IR**		**Trial PsA-II bDMARD-IR**	
Treatment Group	PBO %	RINVOQ 15 mg %	PBO %	RINVOQ 15 mg %

		Δ (95% CI)		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.

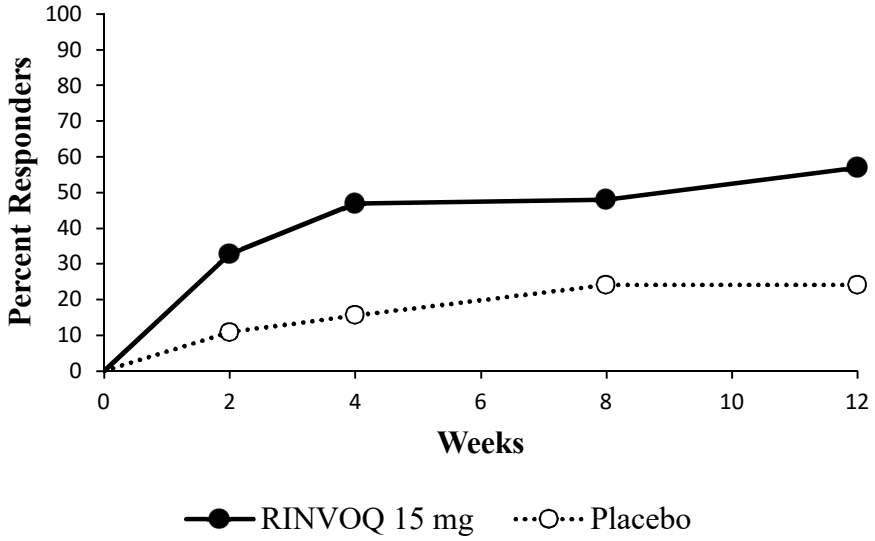
Table 13: Components of ACR Response[a]

Trial	**Trial PsA-I non-biologic DMARD-IR**		**Trial 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.

Figure 2. Percent of Patients Achieving ACR20 in Trial 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 trial 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 trials, 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 12). The mean difference (95% CI) from placebo in HAQ-DI change from baseline at Week 12 was -0.28 (-0.35, -0.22) in Trial PsA-I and -0.21 (-0.30, -0.12) in Trial PsA-II.

The proportion of HAQ-DI responders (≥ 0.35 improvement from baseline in HAQ-DI score) at Week 12 in Trial PsA-I and Trial 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 Trial 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 14). Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with overall results. The proportion of patients with no radiographic progression (mTSS change ≤ 0) at Week 24 was 93% in patients receiving RINVOQ 15 mg and 89% in patients receiving placebo.

Table 14: Radiographic Changes in Trial 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 trials, 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 trials.

14.3 Atopic Dermatitis

The efficacy of RINVOQ 15 mg and 30 mg once daily, was assessed in three Phase 3 randomized, double-blind, multicenter trials (AD-1, AD-2, AD-3; NCT03569293, NCT03607422, and NCT03568318, respectively) in a total of 2584 patients (12 years of age and older). RINVOQ was evaluated in 344 pediatric patients and 2240 adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD) not adequately controlled by topical medication(s).

Disease severity at baseline was defined by a validated Investigator's Global Assessment (vIGA-AD) score ≥3 in the overall assessment of AD on a severity scale of 0 to 4, an Eczema Area and Severity Index (EASI) score ≥16, a minimum body surface area (BSA) involvement of ≥10%, and weekly average Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) score ≥4. Overall, 57% of the patients were male and 69% were white. The mean age at baseline was 34 years (ranged from 12 to 75 years) and 13% of the patients were 12 to less than 18 years. At baseline, 49% of patients had a vIGA-AD score of 3 (moderate AD), and 51% of patients had a vIGA-AD score of 4 (severe AD). The baseline mean EASI score was 29 and the baseline weekly average Worst Pruritus NRS score was 7. Approximately 52% of the patients had prior exposure to systemic AD treatment.

In all three trials, patients received RINVOQ once daily oral doses of 15 mg, 30 mg, or matching placebo for 16 weeks. In Trial AD-3, patients also received RINVOQ or placebo with concomitant topical corticosteroids (TCS) for 16 weeks.

All three trials assessed the co-primary endpoints of the proportion of patients with a vIGA-AD score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point improvement and the proportion of patients with EASI-75 (improvement of at least 75% in EASI score from baseline) at Week 16. Secondary endpoints included EASI-90 and EASI-100 at Week 16, and the proportion of patients with reduction in itch (≥4-point improvement from baseline in the Worst Pruritus NRS) at Weeks 1, 4, and 16. In Trials AD-1 and AD-2, the proportion of patients with reduction in pain (≥4-point improvement in the Atopic Dermatitis Symptom Scale [ADerm-SS] Skin Pain NRS) from baseline to Week 16 was a secondary endpoint.

Clinical Response

Monotherapy Trials (AD-1 and AD-2)

The results of RINVOQ monotherapy trials (AD-1 and AD-2) are presented in Table 15. Figure 3 presents the proportion of patients with ≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS at Weeks 1, 4, and 16 for Trials AD-1 and AD-2.

Table 15: Efficacy Results of Monotherapy Trials at Week 16 in Patients with Moderate to Severe AD

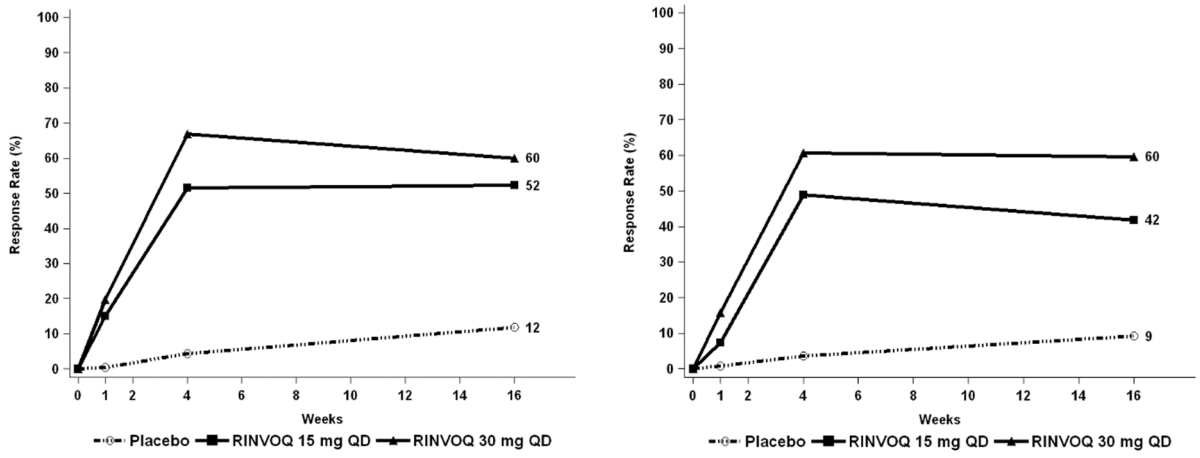
	Trial AD-1			Trial AD-2		
	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
Number of patients randomized	281	281	285	278	276	282
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	48%	62%	5%	39%	52%
Difference from PBO (95% CI)		40% (33%, 46%)	54% (47%, 60%)		34% (28%, 40%)	47% (41%, 54%)
EASI-75[a]	16%	70%	80%	13%	60%	73%
Difference from PBO (95% CI)		53% (46%, 60%)	63% (57%, 70%)		47% (40%, 54%)	60% (53%, 66%)
EASI-90[a]	8%	53%	66%	5%	42%	58%
Difference from PBO (95% CI)		45% (39%, 52%)	58% (51%, 64%)		37% (31%, 43%)	53% (47%, 59%)
EASI-100[a]	2%	17%	27%	1%	14%	19%

Difference from PBO (95% CI)		15% (10%, 20%)	25% (20%, 31%)		13% (9%, 18%)	18% (13%, 23%)
Number of patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	272	274	280	274	270	280
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	12%	52%	60%	9%	42%	60%
Difference from PBO (95% CI)		40% (33%, 48%)	48% (41%, 55%)		33% (26%, 39%)	50% (44%, 57%)
Number of patients with baseline ADerm-SS Skin Pain NRS score ≥ 4	233	237	249	247	237	238
≥ 4-point improvement in ADerm-SS Skin Pain NRS[d]	15%	54%	63%	13%	49%	65%
Difference from PBO (95% CI)		39% (31%, 47%)	49% (41%, 56%)		36% (28%, 43%)	52% (44%, 59%)

Abbreviations: ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; PBO = placebo
[a] Based on number of patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4
[d] Based on number of patients whose baseline ADerm-SS Skin Pain NRS is ≥ 4

Figure 3: Proportion of Patients with Moderate to Severe AD with ≥4-point Improvement in the Worst Pruritus NRS in Monotherapy Trials

Trial AD-1 **Trial AD-2**



Examination of age, gender, race, weight, and prior systemic treatment with immunosuppressants did not identify differences in response to RINVOQ among these subgroups in Trials AD-1 and AD-2.

Concomitant TCS Trial (AD-3)

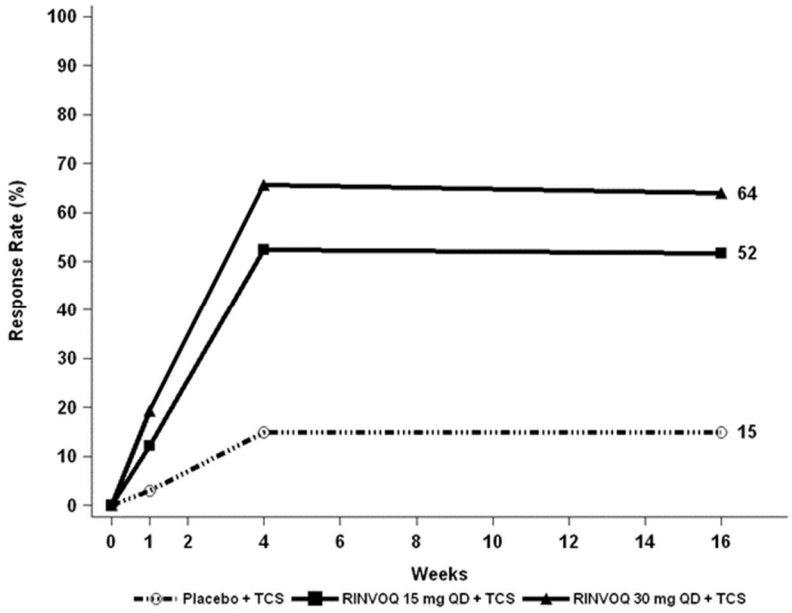
The results of the RINVOQ with concomitant TCS trial (AD-3) are presented in Table 16. Figure 4 presents the proportion of patients with ≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS at Weeks 1, 4, and 16 for Trial AD-3.

Table 16: Efficacy Results with Concomitant TCS at Week 16 in Patients with Moderate to Severe AD

	Trial AD-3		
	PBO + TCS	**RINVOQ 15 mg + TCS**	**RINVOQ 30 mg + TCS**
Number of patients randomized	304	300	297
vIGA-AD 0/1[a,b]	11%	40%	59%
Difference from PBO (95% CI)		29% (22%, 35%)	48% (41%, 54%)
EASI-75[a,]	26%	65%	77%
Difference from PBO (95% CI)		38% (31%, 45%)	51% (44%, 57%)
EASI-90[a]	13%	43%	63%
Difference from PBO (95% CI)		30% (23%, 36%)	50% (43%, 56%)
EASI-100[a]	1%	12%	23%
Difference from PBO (95% CI)		11% (7%, 14%)	21% (16%, 26%)
Number of patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	294	288	291
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	15%	52%	64%
Difference from PBO (95% CI)		37% (30%, 44%)	49% (42%, 56%)

Abbreviations: PBO = placebo
[a] Based on number of patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4

Figure 4: Proportion of Patients with Moderate to Severe AD with ≥4-point Improvement in the Worst Pruritus NRS in Concomitant TCS Trial



Examination of age, gender, race, weight, and prior systemic treatment with immunosuppressants did not identify differences in response to RINVOQ among these subgroups in Trial AD-3.

Pediatric Patient Population

The efficacy results of the RINVOQ monotherapy trials (AD-1 and AD-2) and the RINVOQ with concomitant TCS trial (AD-3) at Week 16 for pediatric patients 12 years of age and older are presented in Table 17 and Table 18, respectively.

Table 17: Efficacy Results of Monotherapy Trials for Pediatric Patients 12 Years of Age and Older with Moderate to Severe AD at Week 16

	Trial AD-1			Trial AD-2		
	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
Number of pediatric patients randomized	40	42	42	36	33	35
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	38%	69%	3%	42%	62%
Difference from PBO (95% CI)		31% (14%, 47%)	62% (45%, 78%)		40% (22%, 57%)	60% (42%, 77%)
EASI-75[a]	8%	71%	83%	14%	67%	74%
Difference from PBO (95% CI)		63% (47%, 79%)	75% (61%, 89%)		53% (33%, 72%)	61% (42%, 79%)
Number of pediatric patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	39	40	42	36	30	34
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	15%	45%	55%	3%	33%	50%

Difference from PBO (95% CI)	30% (10%, 49%)	39% (21%, 58%)	31% (13%, 48%)	47% (30%, 65%)

Abbreviations: PBO = placebo
[a] Based on number of pediatric patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of pediatric patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4

Table 18: Efficacy Results with Concomitant TCS for Pediatric Patients 12 Years of Age and Older with Moderate to Severe AD at Week 16

	Trial AD-3		
	PBO + TCS	**RINVOQ 15 mg + TCS**	**RINVOQ 30 mg + TCS**
Number of pediatric patients randomized	40	39	37
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	31%	65%
Difference from PBO (95% CI)		23% (7%, 40%)	57% (40%, 75%)
EASI-75[a]	30%	56%	76%
Difference from PBO (95% CI)		26% (5%, 47%)	46% (26%, 65%)
Number of pediatric patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	38	36	33
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	13%	42%	55%
Difference from PBO (95% CI)		29% (9%, 48%)	41% (21%, 61%)

Abbreviations: PBO = placebo
[a] Based on number of pediatric patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of pediatric patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4

14.4 Ulcerative Colitis

Induction Trials (Study UC-1 and Study UC-2)

In two identical induction trials (UC-1; NCT02819635 and UC-2; NCT03653026), patients were randomized 2:1 to receive either RINVOQ 45 mg once daily or placebo for 8 weeks. A total of 988 patients were analyzed across the two trials. These trials included adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who had an inadequate response, loss of response, or intolerance to oral aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, and/or biologic therapy. Enrolled patients were permitted to use stable doses of oral aminosalicylates, methotrexate, ulcerative colitis-related antibiotics, and/or oral corticosteroids (up to 30 mg/day prednisone or equivalent). At baseline, 38% of patients were receiving corticosteroids, and 68% of patients were receiving aminosalicylates. Concomitant biologic therapies, azathioprine, 6-mercaptopurine, intravenous or rectal corticosteroids were prohibited. A total of 51% of patients

had previously failed treatment with or were intolerant to at least one biologic therapy. RINVOQ is indicated for patients who have an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers *[see Indications and Usage (1.4)]*.

Disease severity was assessed on the modified Mayo score (mMS), a 3-component Mayo score (0-9) which consists of the following subscores (0 to 3 for each subscore): stool frequency (SFS), rectal bleeding (RBS), and findings on centrally read endoscopy score (ES). An ES of 2 was defined by marked erythema, lack of vascular pattern, any friability, and/or erosions, and a score of 3 was defined by spontaneous bleeding and ulceration. Enrolled patients had a mMS between 5 to 9 with an ES of 2 or 3; at baseline the median mMS was 7, with 61% of patients having a baseline mMS of 5 to 7 and 39% having a mMS of 8 to 9.

At baseline, 39% and 37% of patients received corticosteroids, 1% and 1% of patients received methotrexate, and 68% and 69% of patients received aminosalicylates in UC-1 and UC-2, respectively. Patient disease severity was moderate (mMS ≤7) in 61% and 60% of patients and severe (mMS >7) in 39% and 40% of patients in UC-1 and UC-2, respectively.

The primary endpoint was clinical remission defined using the mMS at Week 8. Secondary endpoints included clinical response, endoscopic improvement, and histologic endoscopic mucosal improvement (see Table 19 and Table 20).

Table 19: Proportion of Patients Meeting Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints at Week 8 - Study UC-1

Study UC-1			
Endpoint	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**	**Treatment Difference vs Placebo (95% CI)**
Clinical Remission[a]			
Total Population	N=154 5%	N=319 26%	22%[b] (16, 27)
Prior biologic failure[c]	N=78 < 1%	N=168 18%	
Without prior biologic failure	N=76 9%	N=151 35%	
Clinical Response[d]			
Total Population	N=154 27%	N=319 73%	46%[b] (38, 54)
Prior biologic failure[c]	N=78 13%	N=168 64%	
Without prior biologic failure	N=76 42%	N=151 82%	
Endoscopic Improvement[e]			
Total Population	N=154 7%	N=319 36%	29%[b] (23, 36)
Prior biologic failure[c]	N=78 2%	N=168 27%	
Without prior biologic failure	N=76 13%	N=151 47%	
Histologic Endoscopic Mucosal Improvement[f]			
Total Population	N=154 7%	N=319 30%	24%[b] (17, 30)
Prior biologic failure[c]	N=78 1%	N=168 23%	
Without prior biologic failure	N=76 12%	N=151 38%	

[a] Per mMS: SFS ≤1 and not greater than baseline, RBS = 0, ES of ≤ 1 without friability
[b] p <0.001, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[c] Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for ulcerative colitis.
[d] Per mMS: decrease ≥ 2 points and ≥ 30% from baseline and a decrease in RBS ≥ 1 from baseline or an absolute RBS ≤1
[e] ES ≤ 1 without friability
[f] ES ≤1 without friability and Geboes score ≤ 3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction and no erosions, ulcerations or granulation tissue)

Table 20: Proportion of Patients Meeting Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints at Week 8 - Study UC-2

Study UC-2			
Endpoint	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**	**Treatment Difference vs Placebo (95% CI)**
Clinical Remission[a]			
Total Population	N=174 4%	N=341 33%	29%[b] (23, 35)
Prior biologic failure[c]	N=89 2%	N=173 30%	
Without prior biologic failure	N=85 6%	N=168 38%	
Clinical Response[d]			
Total Population	N=174 25%	N=341 74%	49%[b] (42, 57)
Prior biologic failure[c]	N=89 19%	N=173 69%	
Without prior biologic failure	N=85 32%	N=168 80%	
Endoscopic Improvement[e]			
Total Population	N=174 8%	N=341 44%	35%[b] (29, 42)
Prior biologic failure[c]	N=89 5%	N=173 37%	
Without prior biologic failure	N=85 12%	N=168 51%	
Histologic Endoscopic Mucosal Improvement[f]			
Total Population	N=174 6%	N=341 37%	30%[b] (24, 36)
Prior biologic failure[c]	N=89 5%	N=173 31%	
Without prior biologic failure	N=85 7%	N=168 43%	

[a] Per mMS: SFS ≤ 1 and not greater than baseline, RBS = 0, ES of ≤ 1 without friability
[b] p <0.001, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[c] Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for ulcerative colitis.
[d] Per mMS: decrease ≥ 2 points and ≥ 30% from baseline and a decrease in RBS ≥ 1 from baseline or an absolute RBS ≤1
[e] ES ≤ 1 without friability
[f] ES ≤1 without friability and Geboes score ≤ 3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction and no erosions, ulcerations or granulation tissue)

Studies UC-1 and UC-2 were not designed to evaluate the relationship of histologic endoscopic mucosal improvement at Week 8 to disease progression and long-term outcomes.

Rectal Bleeding and Stool Frequency Subscores

Onset of clinical response was assessed using the SFS and RBS (partial modified Mayo Score [pmMS]). Initial response was defined as a decrease of ≥1 point and ≥30% from baseline in pmMS and a decrease in RBS ≥1 or an absolute RBS≤1. Onset of response occurred as early as Week 2 in a greater proportion of patients treated with RINVOQ 45 mg once daily compared to placebo.

Endoscopic and Histologic Assessment

Normalization of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. At Week 8, a greater proportion of patients treated with RINVOQ 45 mg once daily compared to placebo achieved endoscopic remission (UC-1: 14% vs 1%, UC-2: 18% vs 2%). Endoscopic remission with Geboes histologic score < 2.0 (indicating no neutrophils in crypts or lamina propria and no increase in eosinophil, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue) was achieved by a greater proportion of patients treated with RINVOQ 45 mg once daily compared to placebo at Week 8 (UC-1: 11% vs 1%, UC-2: 13% vs 2%).

Abdominal Pain and Bowel Urgency

A greater proportion of patients treated with RINVOQ 45 mg once daily compared to placebo had no abdominal pain (UC-1: 47% vs 23%, UC-2: 54% vs 24%) and no bowel urgency (UC-1: 48% vs 21%, UC-2: 54% vs 26%) at Week 8.

Maintenance Study UC-3

In UC-3 (NCT02819635), a total of 451 patients who received RINVOQ 45 mg once daily in either UC-1, UC-2 or UC-4 and achieved clinical response were re-randomized to receive RINVOQ 15 mg, 30 mg or placebo once daily for up to 52 weeks.

The primary endpoint was clinical remission defined using mMS at Week 52. Secondary endpoints included corticosteroid-free clinical remission, endoscopic improvement, and histologic endoscopic mucosal improvement (see Table 21).

Table 21. Proportion of Patients Meeting Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints at Week 52 in Maintenance Study UC-3

Endpoint	Placebo	RINVOQ 15 mg Once Daily	Treatment Difference 15 mg vs Placebo (95% CI)	RINVOQ 30 mg Once Daily	Treatment Difference 30 mg vs Placebo (95% CI)
Clinical remission[a]					
Total Population	N=149 12%	N=148 42%	31%[b] (22, 40)	N=154 52%	39%[b] (30, 48)
Prior biologic failure[c]	N=81 7%	N=71 41%		N=73 49%	
Without prior biologic failure	N=68 18%	N=77 44%		N=81 54%	
Corticosteroid-free clinical remission[d]					
Total Population	N=54 22%	N=47 57%	35%[b] (18, 53)	N=58 68%	45%[b] (29, 62)
Prior biologic failure[c]	N=22 14%	N=17 71%		N=20 73%	
Without prior biologic failure	N=32 28%	N=30 49%		N=38 65%	
Endoscopic Improvement[e]					
Total Population	N=149 14%	N=148 49%	34%[b] (25, 44)	N=154 62%	46%[b] (37, 56)
Prior biologic failure[c]	N=81 8%	N=71 43%		N=73 56%	
Without prior biologic failure	N=68 22%	N=77 54%		N=81 67%	
Histologic Endoscopic Mucosal Improvement[f]					
Total Population	N=149 12%	N=148 35%	24%[b] (15, 33)	N=154 50%	37%[b] (28, 47)
Prior biologic failure[c]	N=81 5%	N=71 33%		N=73 48%	
Without prior biologic failure	N=68 20%	N=77 37%		N=81 52%	

[a] Per mMS: SFS ≤1 and not greater than baseline, RBS = 0, ES ≤1 without friability
[b] p <0.001, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[c] Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for ulcerative colitis.
[d] Clinical remission per mMS at Week 52 and corticosteroid free for ≥90 days immediately preceding Week 52 among patients who achieved clinical remission at the end of the induction treatment
[e] ES ≤ 1 without friability
[f] ES ≤1 without friability and Geboes score ≤ 3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction and no erosions, ulcerations or granulation tissue)

The relationship between histologic endoscopic mucosal improvement at Week 52 and disease progression and longer-term outcomes after Week 52 was not evaluated in Study UC-3.

Endoscopic and Histologic Assessment

Normalization of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. In UC-3, a greater proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg and 30 mg once daily compared to placebo achieved endoscopic remission at Week 52 (24% and 26% vs 6%). Endoscopic remission with Geboes histologic score < 2.0 was achieved by a greater proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg and 30 mg once daily compared to placebo at Week 52 (18% and 19% vs 5%).

Abdominal Pain and Bowel Urgency

At Week 52, a greater proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg and 30 mg once daily compared to placebo had no abdominal pain (46%, 55% and 21%, respectively) and no bowel urgency (56%, 64% and 17%, respectively).

14.5 Ankylosing Spondylitis

The efficacy and safety of RINVOQ 15 mg once daily were assessed in two randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trials in patients 18 years of age or older with active ankylosing spondylitis based upon the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ⩾4 and Patient’s Assessment of Total Back Pain score ⩾4.

Trial AS-I (NCT03178487) was a 14-week trial in 187 ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to at least two nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or intolerance to or contraindication for NSAIDs and had no previous exposure to biologic DMARDs. At baseline, patients had symptoms of ankylosing spondylitis for an average of 14.4 years and approximately 16% of the patients were on a concomitant cDMARD. Patients received RINVOQ 15 mg once daily or placebo. At Week 14, all patients randomized to placebo were switched to RINVOQ 15 mg once daily. The primary endpoint was the proportion of patients achieving an Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40) response at Week 14.

Trial AS-II (NCT 04169373) was a 14-week trial in 420 ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to 1 or 2 biologic DMARDs. At baseline, patients had symptoms of ankylosing spondylitis for an average of 12.8 years and approximately 31% of the patients were on a concomitant cDMARD. Patients received RINVOQ 15 mg once daily or placebo. At Week 14, all patients randomized to placebo were switched to RINVOQ 15 mg once daily. The primary endpoint was the proportion of patients achieving an Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40) response at Week 14.

Clinical Response

In both trials, a significantly greater proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg achieved an ASAS40 response compared to placebo at Week 14 (Table 22, Figure 5).

Examination of gender, baseline body mass index (BMI), and baseline hsCRP did not identify differences in response to RINVOQ among these subgroups at Week 14.

Table 22: Clinical Response at Week 14

	Trial AS-I bDMARD-naïve			Trial AS-II bDMARD-IR		
	PBO (N=94)	**RINVOQ 15 mg (N=93)**	**Difference from PBO (95% CI)**	**PBO (N=209)**	**RINVOQ 15 mg (N=211)**	**Difference from PBO (95% CI)**
ASAS40[a] (%)	25.5	50.5	25 (12, 38)	18.2	44.5	26 (18, 35)
ASAS20[a] (%)	39.4	63.4	24 (10, 38)	38.3	65.4	27 (18, 36)

Abbreviations: ASAS20 (or 40) = Assessment of SpondyloArthritis international Society ⩾20% (or ⩾40%) improvement; bDMARD = biologic disease modifying anti-rheumatic drug; IR = inadequate responders; PBO = placebo

[a] An ASAS20 (ASAS40) response is defined as a ⩾20% (⩾40%) improvement and an absolute improvement from baseline of ⩾1 (⩾2) unit(s) (range 0 to 10) in ⩾3 of 4 domains (Patient Global, Total Back Pain, Function, and Inflammation), and no worsening in the potential remaining domain (defined as worsening ⩾20% and ⩾1 unit for ASAS20 or defined as worsening of > 0 units for ASAS40).

For binary endpoints, Week 14 results are based on non-responder imputation (Trial AS-I) and on non-responder imputation in conjunction with multiple imputation (Trial AS-II).

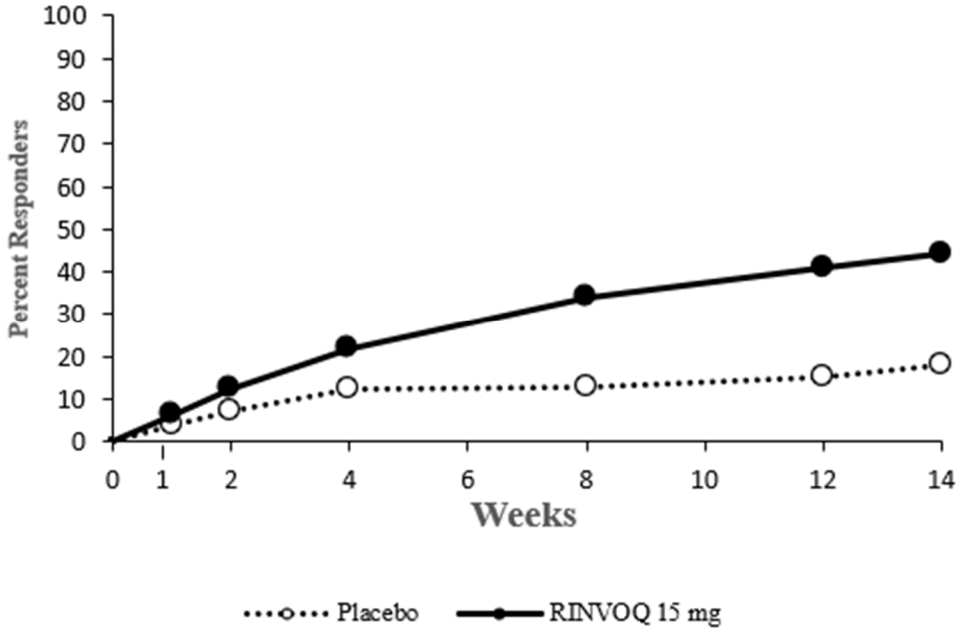
Treatment with RINVOQ 15 mg resulted in improvements in the individual components of the ASAS40 response criteria compared to placebo (Table 23).

Table 23: ASAS Components and Other Measures of Disease Activity[a]

	Trial AS-I bDMARD-naïve		Trial AS-II bDMARD-IR	
Treatment Group	**PBO**	**RINVOQ 15 mg**	**PBO**	**RINVOQ 15 mg**
N	94	93	209	211
Patient Global Assessment of Disease Activity[b]				
Baseline	6.8 (1.66)	6.6 (1.81)	7.2 (1.40)	7.4 (1.48)
Week 14	5.4 (1.97)	3.8 (2.44)	5.9 (2.13)	4.3 (2.36)
Total Back Pain[b]				
Baseline	6.7 (1.78)	6.8 (1.77)	7.4 (1.43)	7.5 (1.48)
Week 14	5.0 (2.27)	3.7 (2.39)	5.9 (2.09)	4.4 (2.48)
BASFI[b]				
Baseline	5.54 (2.17)	5.35 (2.36)	6.18 (1.87)	6.28 (2.03)
Week 14	4.21 (2.26)	3.14 (2.37)	5.09 (2.21)	3.98 (2.45)
Inflammation[c]				
Baseline	6.66 (1.90)	6.51 (1.99)	6.75 (1.55)	6.88 (1.84)
Week 14	4.61 (2.13)	3.40 (2.16)	5.11 (2.30)	3.87 (2.50)
hsCRP				
Baseline	11.02 (10.85)	8.90 (12.42)	14.71 (17.54)	15.30 (20.53)
Week 14	11.72 (15.93)	2.23 (3.56)	15.31 (17.55)	3.82 (8.26)

Abbreviations: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; bDMARD = biologic disease modifying anti-rheumatic drug; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; IR = inadequate responder; PBO = placebo; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
Results are based on as-observed data from patients who have baseline observation.
[a] Data shown are mean (standard deviation).
[b] Numeric rating scale (NRS): 0 = best, 10 = worst
[c] mean of BASDAI questions 5 and 6 assessing morning stiffness severity and duration: 0 = best, 10 = worst

Figure 5. Percent of Patients Achieving ASAS40 in Trial AS-II*



*Results are based on non-responder imputation in conjunction with multiple imputation.

Other Health-Related Outcomes

In Trial AS-II, patients treated with RINVOQ 15 mg showed significant improvements in health-related quality of life as measured by Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) compared to placebo at Week 14. In Trial AS-I, improvement in ASQoL compared to placebo was also observed.

Enthesitis

In Trial AS-II, patients with pre-existing enthesitis treated with RINVOQ 15 mg showed significant improvement in enthesitis compared to placebo as measured by change from baseline in Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) at Week 14. In Trial AS-I, improvement in MASES compared to placebo was also observed.

Spinal mobility

In Trial AS-II, patients treated with RINVOQ 15 mg showed significant improvement in spinal mobility compared to placebo as measured by change from baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) at Week 14. In Trial AS-I, improvement in BASMI compared to placebo was also observed.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

RINVOQ extended-release tablets are supplied as:

- 15 mg: 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

- 30 mg: red, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with 'a30' on one side.

  30 tablets in a bottle; NDC: 0074-2310-30

- 45 mg: yellow to mottled yellow, biconvex oblong, with dimensions of 14 x 8 mm, and debossed with 'a45' on one side.

  28 tablets in a bottle; NDC: 0074-1043-28

Storage and Handling

Store at 2˚C to 25˚C (36˚F to 77˚F).

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Serious Infections

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

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

Malignancies

Inform patients that RINVOQ may increase their risk of certain cancers and that periodic skin examinations should be performed while using RINVOQ.

Advise patients that exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using a broad-spectrum sunscreen *[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

Inform patients that events of deep venous thrombosis and pulmonary embolism have been reported in clinical trials with RINVOQ. Instruct patients to seek immediate medical attention if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to discontinue RINVOQ and seek immediate medical attention if they develop any signs and symptoms of allergic reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Gastrointestinal Perforations

Inform patients that gastrointestinal perforations have been reported in clinical trials with RINVOQ and that risk factors include the use of NSAIDS or history of diverticulitis. Instruct patients to seek medical care immediately if they experience new onset of abdominal pain, fever, chills, nausea, or vomiting *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Retinal Detachment

Inform patients that retinal detachment has been reported in clinical trials with RINVOQ. Advise patients to immediately inform their healthcare provider if they develop any sudden changes in vision while receiving RINVOQ *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

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 (5.8)]*.

Vaccinations

Advise patients to avoid use of live vaccines with RINVOQ. Instruct patients to inform their healthcare practitioner that they are taking RINVOQ prior to a potential vaccination *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

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 (5.9) 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)]*.

Advise females patients who are exposed to RINVOQ during pregnancy to contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with RINVOQ and for 6 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

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

Manufactured by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, USA
RINVOQ® is a registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.
©2019-2022 AbbVie Inc.
20071734 April 2022

MEDICATION GUIDE
RINVOQ® (RIN-VOKE)
(upadacitinib)
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 or 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. If you get a serious infection, your healthcare provider may stop your treatment with RINVOQ until your infection is controlled.
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. Follow your healthcare provider's advice about having your skin checked for skin cancer during treatment with RINVOQ. Limit the amount of time you spend in sunlight. Avoid using tanning beds or sunlamps. Wear protective clothing when you are in the sun and use a sunscreen with a high protection factor (SPF 30 and above). This is especially important if your skin is very fair or if you have a family history of skin 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:

- 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.
- Get medical help right away if you have signs and symptoms of blood clots during treatment with RINVOQ, including:
  - swelling
  - pain or tenderness in one or both legs
  - sudden unexplained chest or upper back pain
  - shortness of breath or difficulty breathing

6. Allergic reactions. Symptoms such as rash (hives), trouble breathing, feeling faint or dizzy, or swelling of your lips, tongue, or throat, that may mean you are having an allergic reaction have been seen in people taking RINVOQ. Some of these reactions were serious. If any of these symptoms occur during treatment with RINVOQ, stop taking RINVOQ and get emergency medical help right away.

7. 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.
- Get medical help right away if you get stomach-area pain, fever, chills, nausea, or vomiting.

8. Changes in certain laboratory test results.
Your healthcare provider should do blood tests before you start taking RINVOQ and while you take RINVOQ to check for the following:

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

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

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

What is RINVOQ?
RINVOQ is a prescription medicine that is a Janus kinase (JAK) inhibitor. RINVOQ is used:

- to treat adults with moderate to severe rheumatoid arthritis when 1 or more medicines called tumor necrosis factor (TNF) blockers have been used, and did not work well or could not be tolerated.
- to treat adults with 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.
- to treat adults and children 12 years of age and older with moderate to severe eczema (atopic dermatitis) that did not respond to previous treatment and their eczema is not well controlled with other pills or injections, including biologic medicines, or the use of other pills or injections is not recommended.
- to treat adults with moderate to severe ulcerative colitis when 1 or more medicines called tumor necrosis factor (TNF) blockers have been used, and did not work well or could not be tolerated.
- to treat adults with active ankylosing spondylitis when 1 or more medicines called tumor necrosis factor (TNF) blockers have been used, and did not work well or could not be tolerated.

RINVOQ is safe and effective in children 12 years of age and older weighing at least 88 pounds (40 kg) with atopic dermatitis.

It is not known if RINVOQ is safe and effective in children with juvenile idiopathic arthritis, with psoriatic arthritis, or with ankylosing spondylitis.

It is not known if RINVOQ is safe and effective in children under 12 years of age with atopic dermatitis.

It is not known if RINVOQ is safe and effective in children with ulcerative colitis.

Do not take RINVOQ if you are allergic to upadacitinib or any of the ingredients in RINVOQ. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in RINVOQ.

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 kidney 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.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will check whether or not you are pregnant before you start treatment with RINVOQ.
  - You should use effective birth control (contraception) to avoid becoming pregnant during treatment with RINVOQ and for 4 weeks after your last dose of RINVOQ.
  - Tell your healthcare provider if you think you are pregnant or become pregnant during treatment with RINVOQ.
  - If you take RINVOQ during pregnancy, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch to provide information about the health of you and your baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. RINVOQ may pass into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take RINVOQ or breastfeed. **Do not** breastfeed during treatment with RINVOQ and for 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 tablets whole. Do not split, crush, or chew the tablets.
- If you take too much RINVOQ, call your healthcare provider or poison control center at 1-800-222-1222, or go to the nearest hospital emergency room right away.

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?"**

The most common side effects of RINVOQ in people treated for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- shingles (herpes zoster)
- herpes simplex virus infections, including cold sores
- bronchitis
- nausea
- cough
- fever
- acne
- headache

The most common side effects of RINVOQ in people treated for atopic dermatitis include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- acne
- herpes simplex virus infections, including cold sores
- headache
- increased blood levels of creatine phosphokinase
- cough
- allergic reactions
- inflammation of hair follicles
- nausea
- stomach-area (abdominal) pain
- fever
- increased weight
- shingles (herpes zoster)
- flu
- tiredness
- low white blood cell count (neutropenia)
- muscle pain
- flu-like illness

The most common side effects of RINVOQ in people treated for ulcerative colitis include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- acne
- herpes simplex virus infections, including cold sores
- inflammation of the hair follicles
- rash
- flu
- shingles (herpes zoster)
- increased blood cholesterol levels
- increased blood levels of creatine phosphokinase
- increased liver enzyme levels
- low number of certain types of white blood cells (neutropenia, lymphopenia)

Separation or tear to the lining of the back part of the eye (retinal detachment) has happened in people with atopic dermatitis treated with RINVOQ. Call your healthcare provider right away if you have any sudden changes in your vision during treatment with RINVOQ.

These are not all the possible side effects of RINVOQ.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store RINVOQ?

- Store RINVOQ at 36°F to 77°F (2°C to 25°C).
- Store RINVOQ in the original bottle 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 15 mg tablets?

Active ingredient: upadacitinib

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

What are the ingredients in RINVOQ 30 mg tablets?

Active ingredient: upadacitinib

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

What are the ingredients in RINVOQ 45 mg tablets?

Active ingredient: upadacitinib

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

Manufactured by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, USA

RINVOQ® is a registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.

©2019-2022 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: 04/2022
20071734

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（**Error! Reference source not found.**）	2021 年 12 月
効能・効果，アトピー性皮膚炎（1.3）	2022 年 1 月
効能・効果，潰瘍性大腸炎（1.4）	2022 年 3 月
効能・効果 「強直性脊椎炎」（1.5）	2022 年 4 月
用法・用量	
投与開始前に推奨される評価及び予防接種（2.1）	2022 年 1 月
推奨用量，関節症性乾癬（**Error! Reference source not found.**）	2021 年 12 月
推奨用量，アトピー性皮膚炎（2.5）	2022 年 1 月
推奨用量，潰瘍性大腸炎（2.6）	2022 年 3 月
推奨用量，強直性脊椎炎（2.7）	2022 年 4 月
推奨用量，腎機能障害又は重度の肝機能障害を有する患者（2.8）	2022 年 1 月
薬物相互作用による用法・用量の変更（2.9）	2022 年 1 月
禁忌（4）	2022 年 1 月
警告及び使用上の注意	
重篤な感染（5.1）	2021 年 12 月
死亡（5.2）	2021 年 12 月
悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害（5.3）	2021 年 12 月
主要心血管イベント（5.4）	2021 年 12 月
血栓症（5.5）	2021 年 12 月
過敏症反応（5.6）	2022 年 1 月
消化管穿孔（5.7）	2021 年 12 月
胚・胎児毒性（5.9）	2022 年 1 月

---------- **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）
  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 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（**Error! Reference source not found.**）
  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）
- 難治性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有し、生物学的製剤を含む他の全身投与製剤で十分にコントロールできないか、それらの使用が推奨されない成人及び 12 歳以上の小児患者。（1.3）
  使用に関する制限事項：
  他の JAK 阻害剤、生物学的免疫調節薬又は他の免疫抑制剤との併用は推奨されない。（1.3）
- 1 種類以上の抗 TNF 製剤で効果不十分又は忍容性不良であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者。（1.4）
  使用に関する制限事項：
  他の JAK 阻害剤、潰瘍性大腸炎の生物学的療法、又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの他の強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。（1.4）
- 1 種類以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は忍容性不良であった活動性強直性脊椎炎の成人患者。（1.5）
  使用に関する制限事項
  他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARD 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の併用は推奨されない。（1.5）

---------- 用法・用量 ----------
- 投与の更新の前に予防接種を行い、活動性及び潜伏結核、ウイルス性肝炎、肝機能、及び妊娠状態の評価を検討する。(2.1)
- リンパ球絶対数が 500 cells/mm³ 未満，好中球絶対数が 1000 cells/mm³ 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。 (2.1, 2.10)

関節リウマチ、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎
- 推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。(2.3, 2.4, 2.7)

アトピー性皮膚炎
- 体重 40 kg 以上の 12 歳以上の小児患者及び 65 歳未満の成人:15 mg1 日 1 回経口投与による治療を開始する。効果不十分な場合には 30 mg1 日 1 回経口投与への増量を考慮すること。(2.5)
- 65 歳以上の成人:推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。(2.5)
- 重度の腎機能障害:推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。(2.8)

潰瘍性大腸炎
- 成人:推奨導入用量は 45 mg1 日 1 回 8 週間である。維持用量は 15 mg1 日 1 回とする。難治性、重症又は広範な患者では、30 mg1 日 1 回の維持用量を検討してもよい。30 mg で効果不十分な場合には投与を中止すること。効果を維持するために必要な最小有効量を用いる。(2.6)
- 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における推奨用量及び薬物相互作用による用量調節については添付文書を参照のこと。(2.8, 2.9)

---------- 剤形及び含量 ----------
徐放錠：15 mg，30 mg，45 mg（3）

----------禁忌----------
Upadacitinib 又は RINVOQ に含まれる添加物のいずれかに対する過敏症が確認されている患者。 (4, 5.6)

---------- 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使用しないようにすること。 (5.1)
- 過敏症:重篤な過敏症反応（例:アナフィラキシー）が報告されている。重篤な過敏症反応が発現した場合は投与を中止すること。(5.6)
- 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。 (5.7)
- 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。 (5.8)
- 胚・胎児毒性：動物を用いた試験に基づくと，胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性患者には，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。 (5.9, 8.1, 8.3)
- 予防接種：生ワクチンと併用しないようにすること。 (5.10)

---------- 副作用 ----------
- 関節リウマチ、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎：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，ざ瘡及び頭痛。 (6.1)
- アトピー性皮膚炎：副作用（1%以上）は次のとおりであった：上気道感染、ざ瘡、単純ヘルペス、頭痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、咳嗽、過敏症、毛包炎、悪心、腹痛、発熱、体重増加、帯状疱疹、インフルエンザ、疲労、好中球減少症、筋肉痛、インフルエンザ様疾患。(6.1)
- 潰瘍性大腸炎：導入療法期又は維持療法期に発現した副作用（5%以上）は、次のとおりであった。上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ざ瘡、好中球減少症、肝酵素上昇、発疹。(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 阻害薬：アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎患者に対する用量調節については添付文書全文を参照のこと。(2.9, 7.1)
- 強力な CYP3A4 誘導剤：本剤と強力な CYP3A4 誘導剤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：2022 年 4 月

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 5
1.1 関節リウマチ 5
1.2 関節症性乾癬 5
1.3 アトピー性皮膚炎 5
1.4 潰瘍性大腸炎 6
2. 用法・用量 6
2.1 投与開始前に推奨される評価及び予防接種 6
2.2 重要な投与指示 6
2.3 関節リウマチにおける推奨用量 7
2.4 関節症性乾癬における推奨用量 7
2.5 アトピー性皮膚炎における推奨用量 7
2.6 潰瘍性大腸炎における推奨用量 7
2.7 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における推奨用量 7
2.8 薬物相互作用による用法・用量の変更 8
2.9 投与中断 9
3. 剤形及び含量 9
4. 禁忌 10
5. 警告及び使用上の注意 10
5.1 重篤な感染 10
5.2 死亡 11
5.3 悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害 11
5.4 主要心血管イベント 12
5.5 血栓症 12
5.6 過敏症反応 12
5.7 消化管穿孔 13
5.8 臨床検査値異常 13
5.9 胚・胎児毒性 14
5.10 予防接種 14
6. 副作用 14
6.1 臨床試験成績 14
7. 薬物相互作用 24
7.1 強力な CYP3A4 阻害剤 24
7.2 強力な CYP3A4 誘導剤 25
8. 特別な患者集団への投与 25
8.1 妊婦への投与 25
8.2 授乳婦への投与 27
8.3 生殖可能な年齢の男女 27
8.4 小児等への投与 27
8.5 高齢者への投与 28
8.6 腎機能障害患者 28
8.7 肝機能障害患者 29
11. 組織・性状 29
12. 臨床薬理 30
12.1 作用機序 30
12.2 薬力学 30
12.3 薬物動態 31
13. 非臨床毒性 36
13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害 36
14. 臨床成績 36
14.1 関節リウマチ 36
14.2 関節症性乾癬 46
14.3 アトピー性皮膚炎 50
14.4 潰瘍性大腸炎 56
16. 供給形態/保存及び取り扱い方法 66
16.1 供給形態 66
16.2 貯法及び取り扱い 66
17. 患者カウンセリング情報 66

*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（**Error! Reference source not found.**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。

1.3 アトピー性皮膚炎

本剤は，生物学的製剤を含む他の全身性製剤で十分にコントロールされないか、それらの治療の使用が勧められない難治性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有する成人及び 12 歳以上の小児患者の治療を適応とする。

- 使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的免疫調節薬又は他の免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。

1.4 潰瘍性大腸炎

本剤は，1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐性の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者の治療を適応とする。

- 使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、潰瘍性大腸炎の生物学的治療薬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。

1.5 強直性脊椎炎

本剤は、1 剤以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐性の活動性強直性脊椎炎成人患者の治療を適応とする。

- 使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARD 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 投与開始前に推奨される評価及び予防接種

RINVOQ 投与開始前に、以下の評価の実施を検討する。

- 活動性及び潜伏結核（TB）感染の評価 - 陽性の場合、 RINVOQ の投与前に TB の治療を行う［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。
- 臨床ガイドラインに従ったウイルス性肝炎のスクリーニング - 活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎の患者には、 RINVOQ の投与開始は推奨されない［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。
- 全血球数 - 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 未満の患者には，本剤の投与開始は推奨されない *［用法・用量（2.10），警告及び使用上の注意（5.8 項）参照］*。
- ベースライン時の肝機能：重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者には本剤の投与開始は推奨されない *［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］*。
- 妊娠の有無:投与開始前に妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること *［警告及び使用上の注意（5.9 項）及び特別な集団への投与（8.1, 8.3）を参照］*。

最新の予防接種ガイドラインに従って予防接種を更新すること *［警告及び使用上の注意（5.10 項）を参照］*。

2.2 重要な投与指示

- 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。

2.3 関節リウマチにおける推奨用量

本剤の推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。

2.4 関節症性乾癬における推奨用量

本剤の推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。

2.5 アトピー性皮膚炎における推奨用量

体重 40 kg 以上の 12 歳以上の小児患者及び 65 歳未満の成人

15 mg1 日 1 回から投与を開始すること。なお、効果不十分な場合には 30 mg1 日 1 回への増量を考慮すること。30 mg で効果不十分な場合、本剤の投与を中止すること。効果を維持するために必要な最小有効量を用いる。

65 歳以上の成人

推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。

2.6 潰瘍性大腸炎における推奨用量

成人患者：導入療法

本剤の推奨導入用量は 45 mg1 日 1 回 8 週間である。

成人患者：維持療法

維持療法における本剤の推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。難治性、重症又は広範な患者には 30 mg1 日 1 回の投与を考慮する。30 mg で効果不十分な場合には投与を中止すること。効果を維持するために必要な最小有効量を用いる。

2.7 強直性脊椎炎における推奨用量

本剤の推奨用量は 15 mg1 日 1 回である。

2.8 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における推奨用量

腎機能障害

関節リウマチ、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎：

- 軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。

アトピー性皮膚炎：

- 重度の腎機能障害［推算糸球体濾過量（eGFR）が 15 mL/min/1.73 m 2 以上 30 mL/min/1.73 m 2 未満］を有する患者に対する推奨用量は 15 mg1 日 1 回である*［特別な集団への投与(8.6)参照］*。
- 軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR≥30 mL/min/1.73 m 2）を有する患者に対する用量調節は不要である。
- 末期腎疾患（eGFR＜15 mL/min/1.73 m 2）を有する患者への RINVOQ の使用は推奨されない*［特別な集団への投与（8.6）参照］*。

潰瘍性大腸炎：
- 重度の腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73 m 2 以上 30 mL/min/1.73 m 2 未満）を有する患者への推奨用量は以下のとおりである。
- 導入療法期:30 mg を 1 日 1 回 8 週間
- 維持期:15 mg1 日 1 回
- 軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR≥30 mL/min/1.73 m 2）を有する患者に対する用量調節は不要である。
- 末期腎疾患（eGFR＜15 mL/min/1.73 m 2）を有する患者への RINVOQ の使用は推奨されない*［特別な集団への投与（8.6）参照］*。

肝機能障害
重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者に対する RINVOQ の使用は推奨されない*［特別な集団への投与（8.7）参照］*。
関節リウマチ、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎及び強直性脊椎炎：
軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）を有する患者に対する用量調節は不要である。

潰瘍性大腸炎：
軽度~中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）を有する患者に対する推奨用量は以下のとおりである。
- 導入療法期：30 mg を 1 日 1 回 8 週間
- 維持期：15 mg1 日 1 回

2.9 薬物相互作用による用法・用量の変更

関節リウマチ、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎及び強直性脊椎炎
強力な CYP3A4 阻害薬の投与を受けている患者における推奨用量は 15 mg1 日 1 回である*［薬物相互作用（7.1 項）参照］*。

潰瘍性大腸炎

強力な CYP3A4 阻害薬の投与を受けている潰瘍性大腸炎患者における推奨用量*［薬物相互作用（7.1 項）参照］*：

- 導入療法期：30 mg を 1 日 1 回 8 週間
- 維持期：15 mg1 日 1 回

2.10 投与中断

感染症

重篤な日和見感染症を含む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］*。

臨床検査値異常

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*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。

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すること。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すること。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すること。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この診断が除外されるまで治療を中断すること。

3. 剤形及び含量

徐放錠

- 15 mg：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。
- 30 mg：赤色の両凸形の楕円であり，サイズは 14×8 mm，片面に「a30」の刻印がある。
- 45 mg：黄色からまだらな黄色の両凸形の楕円であり，サイズは 14×8 mm，片面に「a45」の刻印がある。

4. 禁忌

本剤は，ウパダシチニブ又はその添加物に対する過敏症を有する患者には禁忌である*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

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

本剤の投与開始前に，潜在性及び活動性結核（TB）の評価及び検査を実施すること。潜在性 TB を有する患者には，本剤投与開始前に標準的な抗酸菌療法を行うこと。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，本剤投与中の期間は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

本剤の臨床試験でリンパ腫を含む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。

日光及び紫外線への曝露は、防護服を着用し、広域スペクトルの日焼け止めを使用することにより制限すべきである。

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 過敏症反応

臨床試験において、アナフィラキシー、血管浮腫等の重篤な過敏症反応が本剤投与例で報告されている。臨床的に重要な過敏症反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を開始すること*［副作用（6.1）参照］*。

5.7 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。

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。

5.8 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（2.1 項，2.10 項）参照*］。

リンパ球減少症

臨床試験中に本剤で治療中の患者に 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（2.1 項，2.10 項）参照*］。

貧血

臨床試験中に本剤で治療中の患者にヘモグロビン値の 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（2.1 項，2.10 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。

治療開始後約 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脂質パラメータを評価すること。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肝酵素の評価を行うこと。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。

5.9 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。投与開始前に生殖能を有する患者の妊娠の有無を確認すること。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*］。

5.10 予防接種

本剤の投与中又は投与直前に生ワクチンを接種することは避けること。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，水痘帯状疱疹又は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］*。
- 過敏症反応*［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（5.7 項）参照］*。
- 臨床検査値異常*［警告及び使用上の注意（5.8 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。

関節リウマチ患者における副作用

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>関節症性乾癬患者における副作用</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。

アトピー性皮膚炎患者における副作用

3 つの第 III 相（AD-1、AD-2 及び AD-3）及び 1 件の第 IIb 相（AD-4）ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者における本剤の安全性を評価した。患者の大部分は白人（68%）及び男性（57%）であった。平均年齢は 34 歳（12 歳~75 歳）で、患者の 13%は 12 歳~18 歳未満であった。これら 4 試験では、 2612 例がコルチコステロイド外用薬（TCS）の併用の有無を問わず、1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg の本剤経口投与を受けた。

第 3 相臨床試験（AD-1、AD-2 及び AD-3）では、合計 1239 例が本剤 15 mg の投与を受け、そのうち 791 例に 1 年以上、1246 例に RINVOQ 30 mg が投与され、そのうち 826 例に 1 年以上投与された。

AD-1, AD-2 及び AD-4 試験は、16 週までの本剤単剤療法の安全性をプラセボと比較した。AD-3 試験では、16 週時までの安全性をプラセボ+TCS 群と比較した。

0 週~16 週（AD-1~AD-4 試験）

TCS 併用及び非併用の本剤試験（AD-1、2、3 及び 4 試験）において、16 週までに副作用により投与を中止した患者の割合は、本剤 15 mg 群、30 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.3%、 2.9%及び 3.8%であった。投与開始 16 週後までに、本剤 15 mg 群又は本剤 30 mg 群で 1%以上発現した副作用は表 3 のとおりであった。

表 3.　　本剤 15mg 又は 30mg を投与されたアトピー性皮膚炎患者の 1%以上に発現した副作用

副作用	プラセボ群	本剤 **15 mg** 群	本剤 **30 mg** 群
	n=902 (%)	n=899 (%)	n=906 (%)
上気道感染（URTI）*	17	23	25
ざ瘡**	2	10	16
単純ヘルペス***	2	4	8
頭痛	4	6	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	5	6
咳嗽	1	3	3
過敏症****	2	2	3
毛包炎	1	2	3
悪心	1	3	3

腹痛*****	1	3	2
発熱	1	2	2
体重増加	1	2	2
帯状疱疹******	1	2	2
インフルエンザ	<1	2	2
疲労	1	1	2
好中球減少症	<1	1	2
筋肉痛	1	1	2
インフルエンザ様疾患	1	1	2

* 喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、上気道感染、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む
**ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎を含む
***性器ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、眼ヘルペス、単純ヘルペス、鼻ヘルペス、眼ヘルペス、単純ヘルペス感染、口腔ヘルペスを含む
**** アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管浮腫、剥脱性全身性皮膚炎、薬物過敏症、眼瞼浮腫、顔面浮腫、過敏症、眼窩周囲腫脹、咽頭腫脹、顔面腫脹、中毒性皮疹、1 型過敏症、蕁麻疹を含む
*****腹痛及び上腹部痛を含む
******帯状疱疹及び水痘を含む

その他、16 週までに本剤 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれかで 1%未満であり、かつプラセボ群と比較して発現率が高かった副作用は、貧血、口腔カンジダ症、肺炎及び有害事象の網膜剥離でした。

52 週までの本剤の安全性プロファイルは、16 週に認められた安全性プロファイルとおおむね一致していた。

全体として、本剤投与を受けた AD 患者に認められた安全性プロファイルは、RA 患者における安全性プロファイルと類似していた。AD 患者で報告されたその他の特定の副作用は、ヘルペス性湿疹/カポジ水痘様発疹症であった。

ヘルペス性湿疹・カポジ水痘様発疹症

プラセボ対照期（16 週間）:ヘルペス性湿疹が、プラセボ投与患者では 4 名（100 人年あたり 1.6 名）、本剤 15 mg 投与患者では 6 名（100 人年あたり 2.2 名）、本剤 30 mg 投与患者では 7 名（100 人年あたり 2.6 名）に報告された。

12 ヵ月間投与（0 週~52 週）:ヘルペス性湿疹が、本剤 15 mg 投与群で 18 例（100 人年あたり 1.6 例）、本剤 30 mg 投与群で 17 例（100 人年あたり 1.5 例）に報告された。

<u>潰瘍性大腸炎患者における副作用</u>

2 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照寛解導入試験（UC-1, UC-2）及び無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験（UC-4;NCT02819635）において、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤を 8 週間まで検討した。ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、維持療法試験（UC-3）及び長期継続投与試験において、導入療法が奏効した患者を対象に 52 週間までの長期安全性を評価した。*［臨床試験（14.4）参照］*

寛解導入試験 2 試験（UC-1, UC-2）及び用量設定試験（UC-4）に 1097 例が登録され、このうち 719 例に本剤 45 mg を 1 日 1 回投与した。

維持療法試験（UC-3）には 746 例が登録され、このうち 250 例には本剤 15 mg を 1 日 1 回、251 例には本剤 30 mg を 1 日 1 回投与しました。

導入療法試験及び維持療法試験のいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用をそれぞれ表 4 及び表 5 に示す。

表 4.　プラセボ対照導入療法試験で本剤 45 mg の投与を受けた潰瘍性大腸炎患者の 2%以上に発現した副作用（UC-1、UC-2 及び UC-4）

副作用	プラセボ群	本剤 45 mg 1 日 1 回投与群
	N= 378 (%)	N = 719 (%)
上気道感染*	7	9
ざ瘡*	1	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	5
好中球減少症*	<1	5
発疹*	1	4
肝酵素上昇**	2	3
リンパ球減少症*	1	3
毛包炎	1	2
単純ヘルペス*	<1	2
*類似した複数の用語で構成されている。 ** ALT、AST, GGT、ALP、肝トランスアミナーゼ、肝酵素、ビリルビン、薬物性肝障害及び胆汁うっ滞からなる肝酵素上昇。		

その他、8 週までに本剤 45 mg 群で 2%未満であり、プラセボ群と比較して発現率が高かった副作用は、帯状疱疹及び肺炎でした。

表 5. プラセボ対照維持療法試験（UC-3）[1]で本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を受けた潰瘍性大腸炎患者の 2%以上に発現した副作用

副作用	プラセボ群	本剤 15 mg 1 日 1 回投与群	本剤 30 mg 1 日 1 回投与群
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
上気道感染*	18	16	20
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	6	8
好中球減少症*	2	3	6
肝酵素上昇**	1	6	4
発疹*	4	5	5
帯状疱疹	0	4	4
毛包炎	2	2	4
高コレステロール血症*	1	2	4
インフルエンザ	1	3	3
単純ヘルペス*	1	2	3
リンパ球減少症*	2	3	2
高脂血症*	0	2	2

[1] 本剤 45 mg1 日 1 回 8 週間の導入療法で有効であった症例。
*類似した複数の用語で構成されている。
** ALT、AST, GGT、ALP、肝トランスアミナーゼ、肝酵素、ビリルビン、薬物性肝障害及び胆汁うっ滞からなる肝酵素上昇。

長期継続投与試験における本剤の安全性プロファイルは、プラセボ対照寛解導入療法期及び寛解維持療法期で認められた安全性プロファイルと同様であった。

全体として、本剤投与を受けた潰瘍性大腸炎患者に認められた安全性プロファイルは、RA 及び AD 患者における安全性プロファイルとおおむね類似していた。

特定の副作用

重篤な感染症

導入療法試験:UC-1, UC-2 及び UC-4 において、8 週間でプラセボ投与患者 5 例（100 人年あたり 8.4 例）及び本剤 45 mg 投与患者 9 例（100 人年あたり 8.4 例）に重篤な感染症が報告された。

プラセボ対照維持療法試験:UC-3 では、52 週までの重篤な感染症の発現頻度は、プラセボ投与群で 8 例（100 人年あたり 6.3 例）、本剤 15 mg 投与群で 8 例（100 人年あたり 4.5 例）、本剤 30 mg 投与群で 6 例（100 人年あたり 3.1 例）であった。

臨床検査値異常
肝トランスアミナーゼ上昇
UC-1、UC-2 及び UC-4 試験では、少なくとも 1 回の測定で ALT が ULN の 3 倍以上に上昇した患者は、本剤 45 mg 投与患者で 1.5%、プラセボ投与患者で 0%であった。ULN の 3 倍以上の AST 増加は、本剤 45 mg 群の 1.5%、プラセボ群の 0.3%で認められた。ULN の 5 倍以上の ALT 増加は、本剤 45 mg 群の 0.4%及びプラセボ群の 0%に認められた。
UC-3 では、52 週間の投与を受けた患者のうち、少なくとも 1 回の測定で ALT が ULN の 3 倍以上に上昇した患者は、本剤 30 mg 群で 4%、本剤 15 mg 群で 2%、プラセボ群で 0.8%であった。AST が少なくとも 1 回の測定で ULN の 3 倍以上に増加した被験者は、本剤 30 mg 群 2%、本剤 15 mg 群 1.6%、プラセボ群 0.4%であった。ULN の 5 倍以上の ALT 増加は、30 mg 群の 0.8%、15 mg 群の 0.4%、プラセボ群の 0.4%に認められた。

全体として、本剤の投与を受けた潰瘍性大腸炎患者に認められた臨床検査値異常は、RA 患者で報告されたものと同様であった。

強直性脊椎炎患者における副作用
二つの臨床試験において、合計 596 例の強直性脊椎炎患者に本剤 15 mg が投与され、曝露量は 577.3 患者・年であった。このうち 228 例に本剤 15 mg が少なくとも 1 年間投与された。
全体として、本剤 15 mg の投与を受けた活動性強直性脊椎炎患者に認められた安全性プロファイルは、関節リウマチ患者及び乾癬性関節炎患者に認められた安全性プロファイルと一致していた。AS-I 試験の 14 週間のプラセボ対照期間における頭痛の発現頻度は、本剤 15 mg 群で 5.4%、プラセボ群で 2.1%であった。AS-II 試験の 14 週間のプラセボ対照期間における頭痛の発現頻度は、本剤 15 mg 群で 3.3%、プラセボ群で 1.4%であった。

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，クラリスロマイシンなど）と併用投与した場合，曝露量が多くなり、本剤の副作用のリスクを高める可能性がある*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。本剤 15mg1 日 1 回と強力な CYP3A4 阻害剤を併用する際は，副作用の発現に対して患者を注意深く観察すること。
アトピー性皮膚炎患者において、本剤 30 mg1 日 1 回投与と強力な CYP3A4 阻害剤との併用は推奨されない。

強力な CYP3A4 阻害剤を服用している潰瘍性大腸炎患者では、本剤導入用量を 30 mg1 日 1 回に減量する。推奨維持用量は 15 mg1 日 1 回である*［用法・用量（2.9）参照］*。

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使用に関する医薬品安全性監視データベース及び市販後症例報告から得られたデータは，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，本剤は発育中の胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性及び妊娠中の女性には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。

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 15 mg, 30 mg, 及び 45mg のヒトでの最大推奨臨床用量（MRHD）の約 1.6 倍と 15 倍，約 0.8 倍と 7.6 倍，約 0.6 倍と 5.6 倍以上の曝露量（AUC に基づく）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。器官形成期にそれぞれ 15mg，30mg，MRHD の約 0.29 倍と約 2.2 倍，約 0.15 倍と約 1.1 倍，約 0.11 倍と約 0.82 倍の曝露量（AUC に基づく）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，それぞれ 15mg，30mg，MRHD の約 3 倍，約 1.4 倍，約等倍の曝露量（AUC に基づく）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。

妊娠はアッヴィの有害事象報告ライン（1-888-633-9110）、又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告してください。

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）15mg の約 1.7 倍以上，30mg の約 0.9 倍以上，MRHD の 0.6 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）15mg の約 84 倍，30mg の約 43 倍以上，MRHD の 31 倍以上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）15mg の約 1.6 倍，30mg の約 0.8 倍，MRHD の 0.6 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）15mg の約 0.29 倍，30mg の約 0.15 倍，MRHD の 0.11 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）15mg の約 15 倍，30mg の約 7.6 倍，MRHD の 5.6 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）15mg の約 2.2 倍，30mg の約 1.1 倍，MRHD の 0.82 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）15mg の約 3 倍，30mg の約 1.4 倍，MRHD の約等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*［データ参照］*。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

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

若年性特発性関節炎、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎

若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

アトピー性皮膚炎

12 歳以上で体重 40 kg 以上のアトピー性皮膚炎患児における本剤の安全性及び有効性は確立されている。中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有する 12 歳から 17 歳までの合計 344 例の小児患者を、単剤療法又はコルチコステロイド外用薬との併用療法で本剤 15 mg（N=114）又は 30 mg（N=114）又は対応するプラセボ（N=116）を投与する 3 試験（AD-1、AD-2 及び AD-3）に無作

為に割り付けた。有効性は小児患者と成人患者で一致していた*［臨床試験（14.3）参照］*。小児患者の副作用プロファイルは成人患者と類似していた*［副作用（6.1）参照］*。

アトピー性皮膚炎の 12 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

潰瘍性大腸炎

小児の潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

関節リウマチ及び関節症性乾癬

5 つの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 65 歳以上の患者の方が高かった。

アトピー性皮膚炎

3 つの第 3 相試験で治験薬の投与を受けた 2583 例のうち、計 120 例のアトピー性皮膚炎患者が 65 歳以上であり、うち 6 例が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者の間で有効性に差は認められなかったが、長期試験の 30 mg 群では、65 歳以上の患者で重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現率が高かった。

潰瘍性大腸炎

比較対照試験で投与を受けた 1097 例中 95 例の潰瘍性大腸炎患者が 65 歳以上であった。本剤の臨床試験には、65 歳以上の潰瘍性大腸炎患者が十分な数含まれていなかったため、若年成人患者と異なる反応を示すかどうかを判断することはできなかった。

8.6 腎機能障害患者

関節リウマチ、関節症性乾癬患者及び強直性脊椎炎の場合、軽度（eGFR 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2），中等度（eGFR 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2）又は重度（eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害患者では，用量調節は不要である。

アトピー性皮膚炎患者の場合、重度の腎機能障害を有する患者には最大 15 mg を 1 日 1 回投与する。軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者で用量を調節する必要はない。

潰瘍性大腸炎患者の場合、重度の腎機能障害の患者に対する推奨用量は、導入療法では 30 mg1 日 1 回、維持療法では 15 mg1 日 1 回である。軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である*［用法・用量（2.8）参照］*。

末期腎不全（eGFR <15 mL/min/1.73m^2）の患者を対象とした本剤使用の試験は行われていない。末期腎疾患を有するアトピー性皮膚炎又は潰瘍性大腸炎患者への投与は推奨されない。*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

8.7 肝機能障害患者

重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とした本剤の仕様は検討されていないため、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する関節リウマチ，関節症性乾癬，アトピー性皮膚炎，潰瘍性大腸炎，強直性脊椎の患者に本剤を使用することは推奨されない*［用法・用量（2.8 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。

関節リウマチ、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、強直性脊椎炎の患者については、軽度（Child Pugh 分類 A）又は中等度（Child Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。

潰瘍性大腸炎の場合、軽度から中等度の肝機能障害患者に対する推奨用量は、導入療法では 30 mg 1 日 1 回、維持療法では 15 mg 1 日 1 回である*［用法・用量（2.8）参照］*。

11. 組織・性状

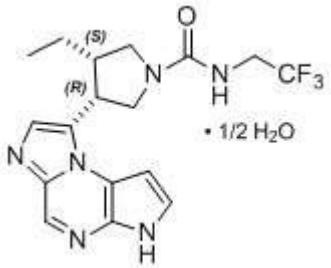
本剤は JAK 阻害薬であるウパダシチニブで製剤化されている。

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 $C_{17}H_{19}F_3N_6O$･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。各錠剤は以下の添加物を含有する：軽質無水ケイ酸、黒酸化鉄、ヒプロメロース、

三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン。

本剤 30 mg 経口徐放錠は，赤色の両凸形の楕円であり，サイズは 14 × 8 mm，片面に「a30」の刻印がある。各錠剤は以下の添加物を含有する：軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン。

本剤 45 mg 経口徐放錠は，黄色からまだらな黄色の両凸形の楕円であり，サイズは 14 × 8 mm，片面に「a45」の刻印がある。各錠剤は以下の添加物を含有する：軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン。

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。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

<u>IL-6 誘導 STAT3 及び IL-7 誘導 STAT5 リン酸化の阻害</u>

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。

<u>リンパ球</u>

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

最大用量である 45mg 1 日 1 投与の平均曝露量の 2.5 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。健康被験者に本剤 15 mg、30 mg 及び 45 mg を空腹時単回投与したときの C_{max} の平均値はそれぞれ 31.6 ng/mL、71.8 ng/mL 及び 90.7 ng/mL、AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 265 ng· h/mL、543 ng· h/mL 及び 752 ng· h/mL であった。定常状態での血漿濃度は，最少の蓄積で 1 日 1 回の投与後 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，アトピー性皮膚炎，潰瘍性大腸炎及び強直性脊椎炎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%～60%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（**Error! Reference source not found.**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。

排泄

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，性別及び人種

体重，性別，人種及び民族は，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。

小児患者

12 歳以上で体重 40 kg 以上のアトピー性皮膚炎の小児患者と成人患者との間で、ウパダシチニブの全身曝露量に意味のある差は認められなかった。

高齢患者

高齢患者（65 歳以上）と若年成人患者を比較して、ウパダシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

腎機能障害患者

ウパダシチニブ 15mg を単回投与したときの平均 AUC_{inf}は，腎機能が正常な被験者（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2）と比較して，軽度（eGFR 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2），中等度（eGFR 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2）及び重度（eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2）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。ウパダシチニブの平均 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。ウパダシチニブ 15、30 又は 45mg の 1 日 1 回投与を受けている患者において、軽度及び中等度の腎機能障害はウパダシチニブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予想される*［用法・用量（2.8）及び特別な集団への投与（8.6）参照］*。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者にウパダシチニブ 15 mg を単回投与したときのウパダシチニブ AUC_{inf}の平均値は、肝機能正常被験者との比較して、それぞれ 28%及び 24%高値であった。ウパダシチニブの平均 C_{max}は，軽度の肝機能障害を有する患者では変化はなく，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*［用法・用量（2.8）及び特別な集団への投与（8.7）を参照］*。

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表 6 に示す*[薬物相互作用 (7 項) 参照]*。

表 6.　　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意義のある濃度で CYP3A4 を誘導するが、CYP2B6 又は CYP1A2 を誘導しないことが示されている。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 30 mg 及び 45 mg を 1 日 1 回投与したときの各 CYP 酵素（CYP1A2、CYP 3 A、CYP2C9 及び CYP2C19）に対する影響は、CYP2D6 に対する影響を除い

て同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 及び 45 mg を 1 日 1 回投与したとき、CYP3A4 の弱い誘導が認められた。ウパダシチニブ 45 mg では弱い CYP2D6 阻害が認められたが、30 mg では認められなかった。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 に示す。

表 7.　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）	45 mg QD[c]	1.05 (0.97–1.14)	1.04 (0.95–1.13)
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)
CYP3A の基質薬（sensitive substrate）（ミダゾラム）	45 mg QD[c]	0.75 (0.69–0.83)	0.76 (0.69–0.83)
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)
CYP2D6 の基質薬（sensitive substrate）（デキストロメトルファン）	45 mg QD[c]	1.30 (1.13–1.50)	1.35 (1.18–1.54)
CYP2C9 の基質薬（sensitive substrate）（S-ワルファリン）	45 mg QD[c]	1.18 (1.05–1.33)	1.12 (1.05–1.20)
CYP2C19 (sensitive marker)5-OH オメプラゾール/オメプラゾール代謝比	45 mg QD[c]	–	0.96 (0.90–1.02)
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 15mg の約 4 倍及び約 10 倍，30mg の約 2 倍及び約 5 倍，45mg（MRHD）の 1.6 倍及び 4 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 に基づくと雄及び雌それぞれ 15mg の約 42 倍及び約 84 倍, 30mg の約 22 倍及び約 43 倍, 45mg（MRHD）の約 16 倍及び約 31 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，25 mg/kg/日及び 75 mg/kg/日の経口投与では、用量に関連した所見として着床後胚損失率の増加（AUC に基づくと、15 mg の約 22 倍及び約 84 倍、30 mg の約 11 倍及び約 43 倍、並びに 45mg（MHRD）の約 8 倍及び約 31 倍）及び母動物あたりの平均生存胚数の減少が認められたことから、妊娠の維持に有害な影響が認められた。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 15mg の約 2 倍，30mg の約 0.9 倍，45mg（MHRD）の 0.6 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 回経口投与する単剤療法，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 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 ）。

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 ）。

表 8.　RA-I、RA-II、RA-III、RA-IV 及び RA V 試験における RA 患者の臨床効果

	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					21	54		

	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										
		27 (19, 34)						33 (28, 38)		

表 8.　RA-I、RA-II、RA-III、RA-IV 及び RA V 試験における RA 患者の臨床効果（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 9.　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 9.　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

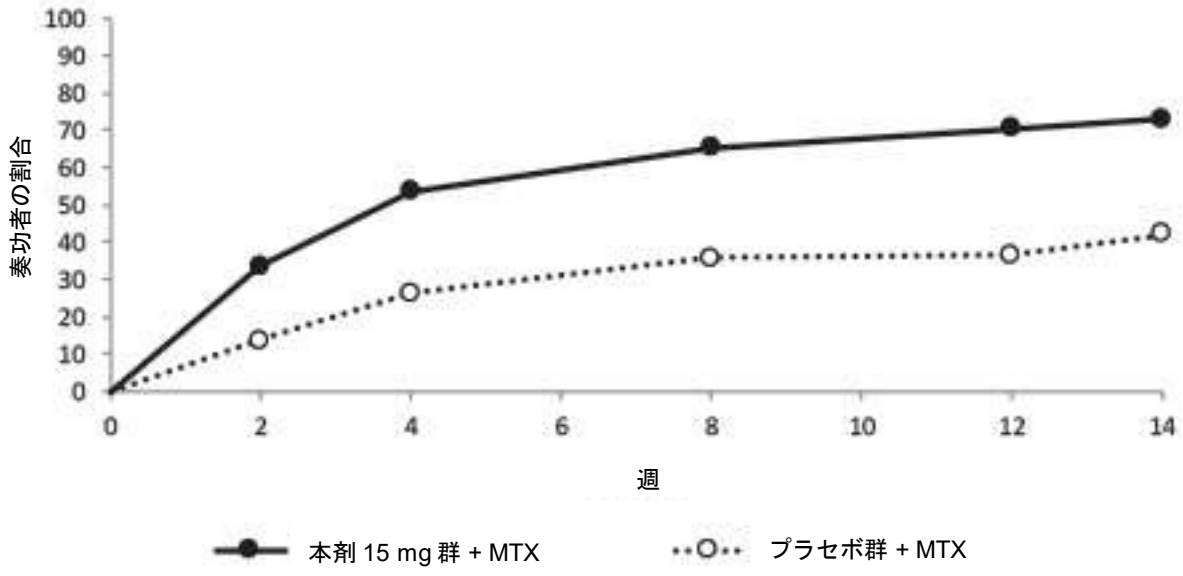
[a.] 示されているデータは平均値（標準偏差）。

[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 ）。

表 10.　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 ）。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 ）。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 11.　　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，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）。

表 12.　　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 13.　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

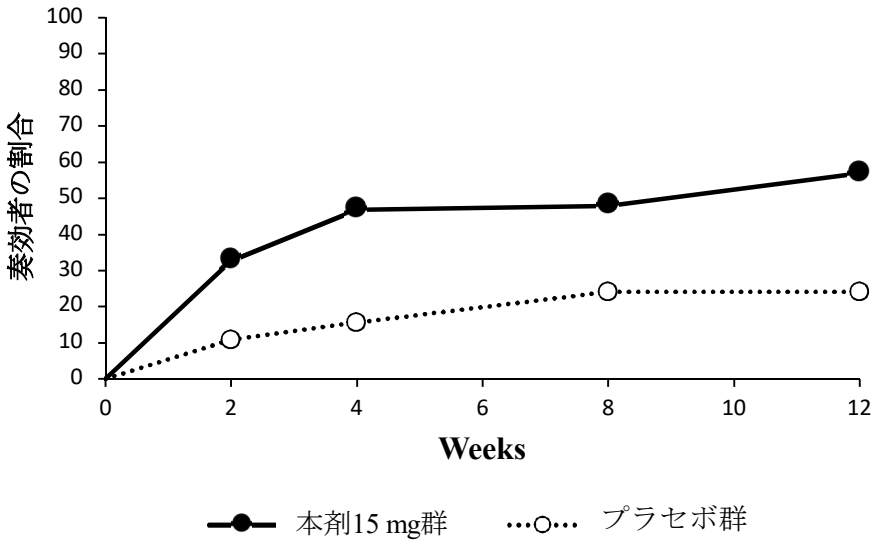
a. 示されているデータは平均値（標準偏差）。

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 ）。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 ）。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 14.　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。

14.3　アトピー性皮膚炎

合計 2584 例の患者を対象と 12 した 3 つの第 3 相無作為化二重盲検多施設共同試験（AD-1, AD-2, AD-3;NCT03569293、NCT03607422 及び NCT03568318）において、1 日 1 回 15 mg 及び 30 mg の本剤の有効性を評価した。外用薬で十分なコントロールが得られない中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の小児患者 344 例及び成人患者 2240 例を対象に本剤を評価した。

ベースライン時の疾患の重症度は、0~4 の重症度スケールで評価した AD の全般評価においてバリデートされた Investigator's Global Assessment（vIGA-AD）スコアが 3 以上、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 16 以上、病変の最小体表面積（BSA）が 10%以上、及び週間平均 Worst Pruritus Numerical Rating Scale（NRS）スコアが 4 以上と定義した。全体として、患者の 57%が男性、69%が白人であった。ベースライン時の平均年齢は 34 歳（範囲:12 歳~75 歳）であり、患者の 13%が 12 歳~18 歳未満であった。ベースライン時の vIGA-AD スコアは 49%が 3（中等度 AD）、51%が 4（重度 AD）であった。ベースラインの平均 EASI スコアは 29、ベースラインの週平均そう痒 NRS スコアは 7 であった。患者の約 52%に AD の全身治療歴があった。

全 3 試験において、患者は 15 mg, 30 mg 又は対応するプラセボの 1 日 1 回経口投与を 16 週間受けた。また、AD-3 試験では、本剤又はプラセボとステロイド外用剤（TCS）を 16 週間併用投与した。

3 試験すべてで、16 週目の vIGA-AD スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で 2 ポイント以上改善した患者の割合及び EASI-75（EASI スコアのベースラインから 75%以上の改善）を示した患者の割合という複合主要評価項目を評価した。副次評価項目は、16 週時の EASI-90 及び EASI-100、並びに 1、4 及び 16 週時のそう痒低下（最悪そう痒 NRS のベースラインから 4 ポイント以上の改善）を示した患者の割合とした。AD-1 試験及び AD-2 試験では、副次評価項目として、ベースラインから投与 16 週時までに疼痛の軽減［アトピー性皮膚炎症状評価尺度（ADerm-SS）皮膚疼痛 NRS で 4 点以上の改善］が認められた被験者の割合を用いた。

臨床効果

単剤療法試験（AD-1 及び AD-2）

本剤単剤療法試験（AD-1 及び AD-2）の結果を表 15 に示す。AD-1 試験及び AD-2 試験において、最悪そう痒 NRS が Week 1、4 及び 16 に 4 ポイント以上改善した被験者の割合を図 3 に示す。

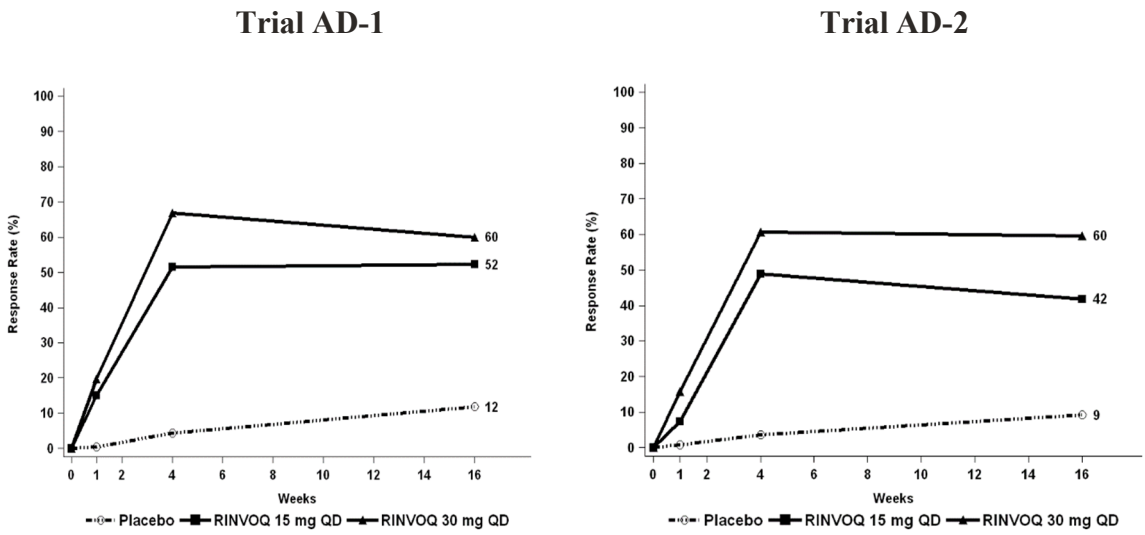
表 15.　　中等症から重症の AD 患者を対象とした単剤療法試験の 16 週時の有効性の結果

	AD-1			AD-2		
	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
Number of patients randomized	281	281	285	278	276	282
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	48%	62%	5%	39%	52%
Difference from PBO (95% CI)		40% (33%, 46%)	54% (47%, 60%)		34% (28%, 40%)	47% (41%, 54%)
EASI-75[a]	16%	70%	80%	13%	60%	73%
Difference from PBO (95% CI)		53% (46%, 60%)	63% (57%, 70%)		47% (40%, 54%)	60% (53%, 66%)
EASI-90[a]	8%	53%	66%	5%	42%	58%

Difference from PBO (95% CI)		45% (39%, 52%)	58% (51%, 64%)		37% (31%, 43%)	53% (47%, 59%)
EASI-100[a]	2%	17%	27%	1%	14%	19%
Difference from PBO (95% CI)		15% (10%, 20%)	25% (20%, 31%)		13% (9%, 18%)	18% (13%, 23%)
Number of patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	272	274	280	274	270	280
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	12%	52%	60%	9%	42%	60%
Difference from PBO (95% CI)		40% (33%, 48%)	48% (41%, 55%)		33% (26%, 39%)	50% (44%, 57%)
Number of patients with baseline ADerm-SS Skin Pain NRS score ≥ 4	233	237	249	247	237	238
≥ 4-point improvement in ADerm-SS Skin Pain NRS[d]	15%	54%	63%	13%	49%	65%
Difference from PBO (95% CI)		39% (31%, 47%)	49% (41%, 56%)		36% (28%, 43%)	52% (44%, 59%)

略語: ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; PBO = placebo
[a] Based on number of patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4
[d] Based on number of patients whose baseline ADerm-SS Skin Pain NRS is ≥ 4

図 3. 単剤療法試験において、最も重度のそう痒 NRS が 4 ポイント以上改善した中等症から重症の AD 患者の割合



年齢、性別、人種、体重及び免疫抑制剤による全身治療歴について検討した結果、AD-1 試験及び AD-2 試験では、これらのサブグループ間で RINVOQ に対する反応に差は認められなかった。

併用 TCS 試験（AD-3）

TCS 併用 RINVOQ 試験（AD-3）の結果を表 16 に示す。AD-3 試験の最悪そう痒 NRS が投与 1、4 及び 16 週時に 4 ポイント以上改善した被験者の割合を Figure 4 に示す。

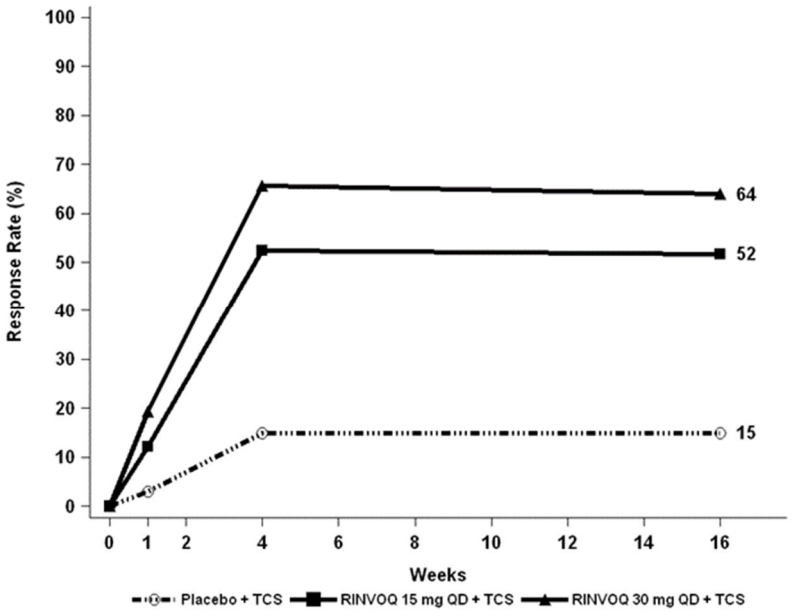
表 16. 中等症から重症の AD 患者における Week 16 の TCS 併用時の有効性の結果

	AD-3		
	プラセボ ＋TCS 群	本剤 15 mg ＋TCS 群	本剤 30 mg ＋TCS 群
Number of patients randomized	304	300	297
vIGA-AD 0/1[a,b]	11%	40%	59%
Difference from PBO (95% CI)		29% (22%, 35%)	48% (41%, 54%)
EASI-75[a,]	26%	65%	77%
Difference from PBO (95% CI)		38% (31%, 45%)	51% (44%, 57%)
EASI-90[a]	13%	43%	63%
Difference from PBO (95% CI)		30% (23%, 36%)	50% (43%, 56%)
EASI-100[a]	1%	12%	23%

Difference from PBO (95% CI)		11% (7%, 14%)	21% (16%, 26%)
Number of patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	294	288	291
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	15%	52%	64%
Difference from PBO (95% CI)		37% (30%, 44%)	49% (42%, 56%)

略語: PBO = placebo
[a] Based on number of patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4

図 4. TCS 併用試験において、最悪のそう痒 NRS が 4 ポイント以上改善した中等症から重症の AD 患者の割合



AD-3 試験では、年齢、性別、人種、体重及び免疫抑制剤の全身投与歴について検討した結果、これらの部分集団間で RINVOQ に対する反応に差は認められなかった。

小児患者集団

12 歳以上の小児患者を対象とした RINVOQ 単剤療法試験（AD-1 及び AD-2）及び TCS 併用 RINVOQ 試験（AD-3）の 16 週時の有効性の結果をそれぞれ表 17 及び表 18 に示す。

表 17. 12 歳以上の中等症から重症の AD 小児患者を対象とした単剤療法試験の 16 週時の有効性の結果

	AD-1			AD-2		
	プラセボ群	本剤 **15 mg 群**	本剤 **30 mg 群**	プラセボ群	本剤 **15 mg 群**	本剤 **30 mg 群**
Number of pediatric patients randomized	40	42	42	36	33	35
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	38%	69%	3%	42%	62%
Difference from PBO (95% CI)		31% (14%, 47%)	62% (45%, 78%)		40% (22%, 57%)	60% (42%, 77%)
EASI-75[a]	8%	71%	83%	14%	67%	74%
Difference from PBO (95% CI)		63% (47%, 79%)	75% (61%, 89%)		53% (33%, 72%)	61% (42%, 79%)
Number of pediatric patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	39	40	42	36	30	34
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	15%	45%	55%	3%	33%	50%
Difference from PBO (95% CI)		30% (10%, 49%)	39% (21%, 58%)		31% (13%, 48%)	47% (30%, 65%)

略語: PBO = placebo
[a] Based on number of pediatric patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of pediatric patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4

表 18. 12 歳以上の中等症から重症の AD 小児患者における Week 16 の TCS 併用時の有効性の結果

	AD-3		
	プラセボ + **TCS 群**	本剤 **15 mg** + **TCS 群**	本剤 **30 mg** + **TCS 群**
Number of pediatric patients randomized	40	39	37
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	31%	65%
Difference from PBO (95% CI)		23% (7%, 40%)	57% (40%, 75%)
EASI-75[a]	30%	56%	76%

Difference from PBO (95% CI)		26% (5%, 47%)	46% (26%, 65%)
Number of pediatric patients with baseline Worst Pruritus NRS score ≥ 4	38	36	33
≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS[c]	13%	42%	55%
Difference from PBO (95% CI)		29% (9%, 48%)	41% (21%, 61%)

略語: PBO = placebo
[a] Based on number of pediatric patients randomized
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale
[c] Based on number of pediatric patients whose baseline Worst Pruritus NRS is ≥ 4

14.4 潰瘍性大腸炎

導入療法試験（UC-1 試験及び UC-2 試験）

同一の寛解導入試験 2 試験（UC-1;NCT02819635 及び UC-2;NCT03653026）で、患者を 2:1 の割合で無作為に割り付け、 RINVOQ 45 mg1 日 1 回又はプラセボを 8 週間投与した。両試験で合計 988 例を解析した。これらの試験には、経口アミノサリチル酸、コルチコステロイド、免疫抑制薬及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐性の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者を組み入れた。登録患者は安定用量の経口アミノサリチル酸、メトトレキサート、潰瘍性大腸炎に関連する抗生物質及び/又は経口コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 30 mg/日まで）の使用が許可された。ベースライン時に患者の 38%がコルチコステロイド、 68%がアミノサリチル酸を投与されていた。生物学的製剤、アザチオプリン、 6-メルカプトプリン、静脈内又は直腸内コルチコステロイドの併用は禁止された。患者の 51%は 1 種類以上の生物学的製剤による治療が無効であったか、生物学的製剤に不耐性であった。RINVOQ は、一つ以上の TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐性の患者に適応となる［効能・効果（1.4）参照］。

疾患の重症度は、 modified Mayo スコア（mMS）、すなわち排便回数（SFS）、直腸出血（RBS）及び中央評価による内視鏡スコア（ES）の所見のサブスコア（各サブスコア 0~3）からなる 3 要素 Mayo スコア（0~9）で評価した。ES 2 は、著しい紅斑、血管パターンの欠如、脆弱性及び/又はびらんにより規定し、スコア 3 は自然出血及び潰瘍により規定した。登録患者の mMS は 5~9 であり、ES は 2 又は 3 であった;ベースライン時の mMS の中央値は 7 であり、 61%の患者のベースライン時の mMS は 5~7, 39%の患者の mMS は 8~9 であった。

UC-1 年及び UC-2 年のベースライン時に、患者のそれぞれ 39%及び 37%がコルチコステロイドの投与を受け、 1%及び 1%がメトトレキサートの投与を受け、 68%及び 69%がアミノサリチル酸の投与を受けていた。患者の疾患重症度は、UC-1 及び UC-2 において、それぞれ患者の 61%及び 60%が中等度（mMS≤7）であり、39%及び 40%が重度（mMS＞7）であった。

主要評価項目は、投与 8 週時の mMS による寛解とした。副次評価項目は、臨床効果、内視鏡的改善及び内視鏡的粘膜の組織学的改善であった（表 19 及び表 20 参照）。

表 19. 投与 8 週時に有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した被験者の割合 - Study UC-1

Study UC-1			
Endpoint	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**	**Treatment Difference vs Placebo (95% CI)**
Clinical Remission[a]			
Total Population	N=154 5%	N=319 26%	22%[b] (16, 27)
Prior biologic failure[c]	N=78 < 1%	N=168 18%	
Without prior biologic failure	N=76 9%	N=151 35%	
Clinical Response[d]			
Total Population	N=154 27%	N=319 73%	46%[b] (38, 54)
Prior biologic failure[c]	N=78 13%	N=168 64%	
Without prior biologic failure	N=76 42%	N=151 82%	
Endoscopic Improvement[e]			
Total Population	N=154 7%	N=319 36%	29%[b] (23, 36)
Prior biologic failure[c]	N=78 2%	N=168 27%	
Without prior biologic failure	N=76 13%	N=151 47%	
Histologic Endoscopic Mucosal Improvement[f]			
Total Population	N=154 7%	N=319 30%	24%[b] (17, 30)
Prior biologic failure[c]	N=78 1%	N=168 23%	
Without prior biologic failure	N=76 12%	N=151 38%	

[a] Per mMS: SFS ≤1 and not greater than baseline, RBS = 0, ES of ≤ 1 without friability
[b] p <0.001, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[c] Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for ulcerative colitis.
[d] Per mMS: decrease ≥ 2 points and ≥ 30% from baseline and a decrease in RBS ≥ 1 from baseline or an absolute RBS ≤1
[e] ES ≤ 1 without friability
[f] ES ≤1 without friability and Geboes score ≤ 3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction and no erosions, ulcerations or granulation tissue)

表 20. 投与 8 週時に有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した被験者の割合 - Study UC-2

Study UC-2			
Endpoint	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**	**Treatment Difference vs Placebo (95% CI)**
Clinical Remission[a]			
Total Population	N=174 4%	N=341 33%	29%[b] (23, 35)
Prior biologic failure[c]	N=89 2%	N=173 30%	
Without prior biologic failure	N=85 6%	N=168 38%	
Clinical Response[d]			
Total Population	N=174 25%	N=341 74%	49%[b] (42, 57)
Prior biologic failure[c]	N=89 19%	N=173 69%	
Without prior biologic failure	N=85 32%	N=168 80%	
Endoscopic Improvement[e]			
Total Population	N=174 8%	N=341 44%	35%[b] (29, 42)
Prior biologic failure[c]	N=89 5%	N=173 37%	
Without prior biologic failure	N=85 12%	N=168 51%	
Histologic Endoscopic Mucosal Improvement[f]			
Total Population	N=174 6%	N=341 37%	30%[b] (24, 36)
Prior biologic failure[c]	N=89 5%	N=173 31%	
Without prior biologic failure	N=85 7%	N=168 43%	

[a] Per mMS: SFS ≤ 1 and not greater than baseline, RBS = 0, ES of ≤ 1 without friability
[b] p <0.001, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[c] Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for ulcerative colitis.
[d] Per mMS: decrease ≥ 2 points and ≥ 30% from baseline and a decrease in RBS ≥ 1 from baseline or an absolute RBS ≤1
[e] ES ≤ 1 without friability
[f] ES ≤1 without friability and Geboes score ≤ 3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction and no erosions, ulcerations or granulation tissue)

UC-1 試験及び UC-2 試験は、投与 8 週時の粘膜の組織学的な内視鏡的改善と疾患進行及び長期転帰との関連性を評価するようデザインされていなかった。

直腸出血及び排便回数サブスコア

臨床効果の発現は、排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコア［部分的 Mayo スコア（pmMS）］を用いて評価した。初期奏効は、pmMS のベースラインからの 1 ポイント以上及び 30%以上の低下、並びに直腸出血サブスコアの 1 以上の低下又は直腸出血サブスコアの絶対値が 1 以下と定義した。効果の発現は早くも 2 週目であり、プラセボ群と比較して本剤 45 mg1 日 1 回投与群の患者の割合が高かった。

内視鏡検査及び組織学的評価

粘膜の内視鏡的外観の正常化（内視鏡的寛解）を ES 0 と定義した。8 週時に内視鏡的寛解を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 45 mg1 日 1 回群で高かった（UC-1:14% vs 1%、UC-2:18% vs 2%）。Geboes 組織学的スコア＜2.0（陰窩又は粘膜固有層に好中球がなく、好酸球の増加、陰窩の破壊、びらん、潰瘍又は肉芽組織がないことを示す）の内視鏡的寛解を達成した患者の割合は、 8 週時にプラセボ投与群と比較して本剤 45 mg1 日 1 回投与群で高かった（UC-1:11% vs 1%、 UC-2:13% vs 2%）。

腹痛及び便意切迫

投与 8 週時に腹痛がなく（UC-1:47% vs 23%、 UC-2:54% vs 24%）、便意切迫がない（UC-1:48% vs 21%、 UC-2:54% vs 26%）患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 45 mg1 日 1 回群で高かった。

維持試験 UC-3

UC-3（NCT02819635）では、UC-1、UC-2 又は UC-4 のいずれかで本剤 45 mg1 日 1 回の投与を受けて臨床的改善を達成した計 451 例が無作為化され、本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボ 1 日 1 回を最長 52 週間投与された。

主要評価項目は、52 週時の mMS による寛解とした。副次評価項目は、ステロイドフリーclinical remission、内視鏡的改善及び内視鏡的粘膜の組織学的改善であった（表 21 参照）。

表 21. 維持療法試験 UC-3 における 52 週時の有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した被験者の割合

Endpoint	Placebo	RINVOQ 15 mg Once Daily	Treatment Difference 15 mg vs Placebo (95% CI)	RINVOQ 30 mg Once Daily	Treatment Difference 30 mg vs Placebo (95% CI)
Clinical remission[a]					
Total Population	N=149 12%	N=148 42%	31%[b] (22, 40)	N=154 52%	39%[b] (30, 48)
Prior biologic failure[c]	N=81 7%	N=71 41%		N=73 49%	
Without prior biologic failure	N=68 18%	N=77 44%		N=81 54%	
Corticosteroid-free clinical remission[d]					
Total Population	N=54 22%	N=47 57%	35%[b] (18, 53)	N=58 68%	45%[b] (29, 62)
Prior biologic failure[c]	N=22 14%	N=17 71%		N=20 73%	
Without prior biologic failure	N=32 28%	N=30 49%		N=38 65%	
Endoscopic Improvement[e]					
Total Population	N=149 14%	N=148 49%	34%[b] (25, 44)	N=154 62%	46%[b] (37, 56)
Prior biologic failure[c]	N=81 8%	N=71 43%		N=73 56%	
Without prior biologic failure	N=68 22%	N=77 54%		N=81 67%	
Histologic Endoscopic Mucosal Improvement[f]					
Total Population	N=149 12%	N=148 35%	24%[b] (15, 33)	N=154 50%	37%[b] (28, 47)
Prior biologic failure[c]	N=81 5%	N=71 33%		N=73 48%	
Without prior biologic failure	N=68 20%	N=77 37%		N=81 52%	

[a] Per mMS: SFS ≤1 and not greater than baseline, RBS = 0, ES ≤1 without friability
[b] p <0.001, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[c] Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for ulcerative colitis.
[d] Clinical remission per mMS at Week 52 and corticosteroid free for ≥90 days immediately preceding Week 52 among patients who achieved clinical remission at the end of the induction treatment
[e] ES ≤ 1 without friability
[f] ES ≤1 without friability and Geboes score ≤ 3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction and no erosions, ulcerations or granulation tissue)

UC-3 試験では、52 週時の組織学的な内視鏡的粘膜改善と、52 週時以降の疾患進行及び長期転帰との関連について検討しなかった。

内視鏡検査及び組織学的評価

粘膜の内視鏡的外観の正常化（内視鏡的寛解）を ES 0 と定義した。UC-3 では、 52 週時に内視鏡的寛解を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 15 mg1 日 1 回群及び 30 mg1 日 1 回群で高かった（24%及び 26%対 6%）。52 週時に Geboes 組織学的スコア＜2.0 の内視鏡的寛解を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった（18%及び 19%対 5%）。

腹痛及び便意切迫

52 週時に腹痛が認められなかった患者の割合（それぞれ 46%、55%及び 21%）及び便意切迫が認められなかった患者の割合（それぞれ 56%、64%及び 17%）は、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。

14.5 強直性脊椎炎

18 歳以上の活動性強直性脊椎炎患者を対象とした 2 つの無作為化二重盲検多施設プラセボ対照試験において、Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数（BASDAI）≥4 及び患者による背部痛の総合評価スコア≥4 に基づき、本剤 15 mg1 日 1 回投与の有効性及び安全性を評価した。

AS-I 試験（NCT03178487）は、2 剤以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）に効果不十分、NSAID に不耐容又は禁忌で、生物学的 DMARD への曝露歴のない強直性脊椎炎患者 187 例を対象とした 14 週間の試験であった。ベースライン時、強直性脊椎炎の症状は平均 14.4 年持続しており、約 16%の患者が cDMARD を併用していた。被験者には、本剤 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。投与 14 週時にプラセボ群に割り付けられたすべての患者を本剤 15 mg1 日 1 回投与に切り替えた。主要評価項目は、14 週時に Assessment of SpondyloArthritis international Society 40（ASAS40）の改善を達成した患者の割合であった。

AS-II 試験（NCT 04169373）は、1 剤又は 2 剤の生物学的 DMARD で効果不十分な強直性脊椎炎患者 420 例を対象とした 14 週間の試験であった。ベースライン時、強直性脊椎炎の症状は平均 12.8 年持続しており、約 31%の患者が cDMARD を併用していた。被験者には、本剤 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。投与 14 週時にプラセボ群に割り付けられたすべての患者を本剤 15 mg1 日 1 回投与に切り替えた。主要評価項目は、14 週時に Assessment of SpondyloArthritis international Society 40（ASAS40）の改善を達成した患者の割合であった。

臨床効果

両試験において、14 週時に ASAS40 の改善を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群で有意に高かった（表 22, 図 5）。

性別、ベースライン時の体格指数（BMI）及びベースライン時の hsCRP の検査では、14 週時にこれらのサブグループ間で本剤への反応の差は確認されなかった。

表 22　　14 週時の臨床的改善

	AS-I試験 bDMARD-naïve			AS-II試験 bDMARD-IR		
	PBO 群 (N=94)	本剤 15 mg (N=93)	PBO群との差 (95% CI)	PBO 群 (N=209)	本剤 15 mg (N=211)	PBO群との差 (95% CI)
ASAS40[a] (%)	25.5	50.5	25 (12, 38)	18.2	44.5	26 (18, 35)
ASAS20[a] (%)	39.4	63.4	24 (10, 38)	38.3	65.4	27 (18, 36)

略語: ASAS20 (or 40) =国際脊椎関節炎評価学会の≥20% (又は ≥40%以上) 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
[a]ASAS20（ASAS40）反応は、4ドメイン中3ドメイン（患者全般、背部痛、機能及び炎症）以上においてベースラインから20%（40%）以上及び1単位以上（0-10の範囲）改善し、かつ残るドメインで悪化（20%以上の悪化及び1単位以上の悪化（ASAS20の場合）又は0単位を超える悪化（ASAS40の場合）と定義される）が認められない被験者の割合と定義する。
二値変数の評価項目では、14週後の結果は、ノンレスポンダーの補完法（AS-I試験）及び多重補完法と組み合わせたノンレスポンダーの補完法（AS-II試験）に基づく。

本剤 15 mg の投与は、プラセボと比較して ASAS40 反応基準の個々の要素の改善に至った（表 23）。

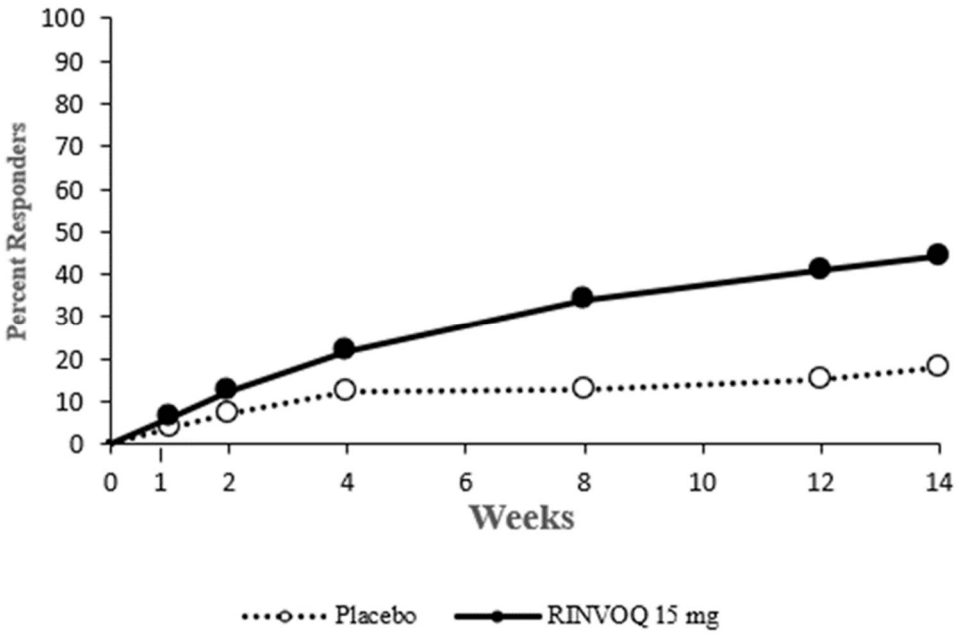
表 23　　ASAS の構成要素及びその他の疾患指標活動性 [a]

	AS-I試験 bDMARD-naïve		AS-II試験 bDMARD-IR	
Treatment Group	**PBO 群**	**本剤 15 mg 群**	**PBO 群**	**本剤 15 mg 群**
N	94	93	209	211
Patient Global Assessment of Disease Activity[b]				
Baseline	6.8 (1.66)	6.6 (1.81)	7.2 (1.40)	7.4 (1.48)
Week 14	5.4 (1.97)	3.8 (2.44)	5.9 (2.13)	4.3 (2.36)

Total Back Pain[b]				
Baseline	6.7 (1.78)	6.8 (1.77)	7.4 (1.43)	7.5 (1.48)
Week 14	5.0 (2.27)	3.7 (2.39)	5.9 (2.09)	4.4 (2.48)
BASFI[b]				
Baseline	5.54 (2.17)	5.35 (2.36)	6.18 (1.87)	6.28 (2.03)
Week 14	4.21 (2.26)	3.14 (2.37)	5.09 (2.21)	3.98 (2.45)
Inflammation[c]				
Baseline	6.66 (1.90)	6.51 (1.99)	6.75 (1.55)	6.88 (1.84)
Week 14	4.61 (2.13)	3.40 (2.16)	5.11 (2.30)	3.87 (2.50)
hsCRP				
Baseline	11.02 (10.85)	8.90 (12.42)	14.71 (17.54)	15.30 (20.53)
Week 14	11.72 (15.93)	2.23 (3.56)	15.31 (17.55)	3.82 (8.26)

略語: ASAS =国際脊椎関節炎評価学会; BASFI = Bath 強直性脊椎炎機能指数; bDMARD =生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬; hsCRP =高感度C反応性蛋白; IR =効果不十分例; PBO = プラセボ; BASDAI = Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数
結果は、ベースライン時の患者から得られた観察データに基づく。
[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] 朝のこわばりの重症度及び継続時間を評価するBASDAIの質問5及び6の平均値: 0 = 最も良い, 10 = 最も悪い

図 5. AS-II 試験で ASAS40 を達成した患者の割合*



*結果は、多重補完法と組み合わせたノンレスポンダー補完法に基づく。

その他の健康関連アウトカム

AS-II 試験では、本剤 15 mg は 14 週時にプラセボと比較して、強直性脊椎炎の生活の質（ASQoL）で測定した健康関連の生活の質を有意に改善した。AS-I 試験では、プラセボ群と比較して ASQoL の改善も認められた。

付着部炎

AS-II 試験では、既存の腱付着部炎を有する患者に本剤 15 mg を投与し、投与 14 週時の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）のベースラインからの変化量をプラセボと比較したところ、腱付着部炎が有意に改善した。AS-I 試験では、MASES についてもプラセボと比較して改善が認められた。

脊椎可動性

AS-II 試験では、14 週時の Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）のベースラインからの変化量を指標とした脊椎可動域において、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群で有意な改善が認められた。AS-I 試験においても、プラセボ群と比較して BASMI 群で改善が認められた。

16. 供給形態/保存及び取り扱い方法

16.1 供給形態

本剤徐放錠は，以下のとおり。

- 15mg：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
- 30mg：赤色の両凸形の楕円であり，サイズは 14 × 8 mm，片面に「a30」の刻印がある。
  各瓶に 30 錠含有；NDC: 0074-2310-30
- 45mg：黄色～まだらな黄色の両凸形の楕円であり，サイズは 14 × 8 mm，片面に「a45」の刻印がある。
  各瓶に 28 錠含有；NDC: 0074-1043-28

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。本剤投与中は定期的に皮膚検査を行うことを説明すること。

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，直ちに医師の診察を受け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*］。

過敏症反応

アレルギー反応の徴候及び症状が発現した場合は、本剤の投与を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

消化管穿孔

本剤の臨床試験で消化管穿孔が報告されており、リスク因子には NSAID の使用又は憩室炎の既往が含まれることを患者に説明すること。腹痛、発熱、悪寒、悪心又は嘔吐が新たに発現した場合は直ちに医師の診察を受けるよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.7 項）参照］*。

網膜剥離

本剤の臨床試験で網膜剥離が報告されていることを患者に説明すること。本剤の投与中に視力の突然の変化が認められた場合は、直ちに担当医師に報告するよう患者に助言すること*［副作用（6.1）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（5.8 項）参照］*。

ワクチン接種

本剤の生ワクチン接種は避けるよう患者に指導すること。ワクチン接種を受ける前に、医療従事者に本剤を服用していることを伝えるよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*。

胚・胎児毒性

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（5.9 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*］。

妊娠中に RINVOQ に曝露した女性患者には、 アッヴィ社（1-800-633-9110）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡するよう指示すること。

授乳婦

女性には，本剤による治療中及び最後に本剤を投与してから 6 日間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（2.2 項）参照*］。

製造元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064, USA
RINVOQ®は AbbVie Biotechnology Ltd.の登録商標です。
©2019-2022 AbbVie Inc.
20071734 2022 年 4 月

患者向け医薬品ガイド
RINVOQ™®（リンヴォック）
（ウパダシチニブ）
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又は発症していた。
  - 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。あなたが重篤な感染症にかかった場合、あなたの感染症がコントロールされるまで、担当医師はあなたの治療を中止することがあります。

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。
これまでに何らかのがんにかかったことがある場合は、担当医師にお知らせください。RINVOQ の投与中に皮膚癌の検査を受けることに関する担当医師の助言に従ってください。日光を浴びる時間は制限してください。日焼け用ベッドや太陽灯の使用は避けること。日光を浴びる際は保護衣を着用し、SPF 30 以上の日焼け止めを使用してください。これは、肌が非常に白い場合や皮膚がんの家族歴がある場合に特に重要です。

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，直ちに医師の診察を受けてください。
  - むくみ
  - 説明できない突然の胸痛、背部痛
  - 片足又は両脚の痛み又は圧痛
  - 息切れ

6. アレルギー反応：本剤投与を受けた患者さんに、発疹（じんましん）、呼吸困難、気が遠くなる、めまい、唇、舌又は喉の腫れなどの症状が認められており、これはアレルギー反応である可能性があります。これらの反応の一部は重篤であった。本剤投与中にこれらの症状があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに救急隊を要請してください。

7. 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。
- 胃の付近に痛み，発熱，悪寒，悪心，嘔吐がある場合は，直ちに医師の診察を受けてください。

8. 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，又は耐えられない成人の活動性関節症性乾癬の治療に使用されます。
- 本剤は、前治療に反応せず、他の錠剤や注射（生物学的製剤を含む）で十分にコントロールできない、又は他の錠剤や注射の使用が推奨されない中等度から重度の湿疹（アトピー性皮膚炎）を有する成人及び 12 歳以上の小児の治療に使用されます。
- 本剤は、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬と呼ばれる 1 種類以上の薬が使用されていたが、効果が不十分であったか、忍容性がなかった中等度から重度の潰瘍性大腸炎の成人患者の治療に使用されます。
- 活動性強直性脊椎炎の成人患者の治療で、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬と呼ばれる 1 種類以上の薬が使用されたものの、効果が不十分であったり、忍容性がなかったりした場合。

本剤は、体重 88 ポンド（40 kg）以上のアトピー性皮膚炎の 12 歳以上の小児において安全で有効である。

若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、又は強直性脊椎炎の小児において、本剤の安全性及び有効性は明らかになっていません。

アトピー性皮膚炎の 12 歳以下の小児において、本剤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。

潰瘍性大腸炎の小児において、本剤の安全性及び有効性は明らかになっていません。

ウパダシチニブ又は本剤の成分にアレルギーがある場合は、本剤を服用しないでください。本剤の全成分リストについては、本投薬ガイドの終わりを参照のこと。

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。
- 腎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。

  妊娠可能な女性の場合:
  - 本剤の投与を開始する前に、担当の医療提供者があなたの妊娠の有無を確認します。
  - 本剤の投与中及び本剤の最終投与後 4 週間は、妊娠を避けるために有効な避妊法を使用してください。
  - 妊娠していると思った場合、又は本剤の投与中に妊娠した場合は、担当医師にお知らせください。
  - 妊娠中に本剤を服用した場合は、アッヴィ社（1-800-633-9110）、又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡し、あなたと赤ちゃんの健康状態に関する情報を提供してください。
- 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。本剤の投与中及び最終投与後 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。
- 本剤を過剰に服用した場合、担当医師又は中毒管理センター（1-800-222-1222）に電話するか、すぐに最寄りの病院の救急治療室に行ってください。

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。

関節リウマチ、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎への治療を受けた人の中で、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
- ざ瘡
- 頭痛

アトピー性皮膚炎への治療を受けた人の中で、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）
- ざ瘡
- 単純ヘルペス感染症（口唇ヘルペスを含む）
- 頭痛
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加
- 咳
- アレルギー反応
- 毛包の炎症
- 悪心
- 腹部痛
- 発熱
- 体重増加
- 帯状疱疹
- インフルエンザ
- 疲労
- 白血球数減少
- 筋肉痛
- インフルエンザ様疾患

潰瘍性大腸炎への治療を受けた人の中で、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）
- ざ瘡
- 単純ヘルペス感染症（口唇ヘルペスを含む）
- 毛包の炎症
- 発疹
- インフルエンザ
- 帯状疱疹

- 血中コレステロール増加
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加
- 肝酵素増加
- 特定の種類の白血球（好中球減少症、リンパ球減少症）数の減少

本剤の投与を受けたアトピー性皮膚炎の患者さんで、眼の奥の粘膜の剥離（網膜剥離）が起こっています。本剤の投与中に視力が突然変化した場合は、直ちに担当医師に電話してください。

（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？

- 2°C～25°C（36°F～77°F）で本剤を保存してください。
- 湿気から保護するため、元の容器のまま本剤を保管してください。
- **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 15mg 錠の成分は何ですか？

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

本剤 30mg 錠の成分は何ですか？

有効成分：ウパダシチニブ

添加物：軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン

本剤 45mg 錠の成分は何ですか？

有効成分：ウパダシチニブ

添加物：軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酒石酸及び二酸化チタン

製造元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064, USA

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

©2019-2022 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。20071734　　改訂：2022 年 4 月

1.6.2.2 欧州における添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg of upadacitinib.

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg of upadacitinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets

Purple 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with ‘a15’.

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets

Red 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with ‘a30’.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis

RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.

Psoriatic arthritis

RINVOQ is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more DMARDs. RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.

Ankylosing spondylitis

RINVOQ is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.

Atopic dermatitis

RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with upadacitinib should be initiated and supervised by physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which upadacitinib is indicated.

Posology

Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis
The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients with ankylosing spondylitis who have shown no clinical response after 16 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks.

Atopic dermatitis

Adults
The recommended dose of upadacitinib is 15 mg or 30 mg once daily based on individual patient presentation.

- A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with high disease burden.
- A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with an inadequate response to 15 mg once daily.
- The lowest effective dose for maintenance should be considered.

For patients ≥ 65 years of age, the recommended dose is 15 mg once daily.

Adolescents (from 12 to 17 years of age)
The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily for adolescents weighing at least 30 kg.

Concomitant topical therapies
Upadacitinib can be used with or without topical corticosteroids. Topical calcineurin inhibitors may be used for sensitive areas such as the face, neck, and intertriginous and genital areas.

Consideration should be given to discontinuing upadacitinib treatment in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit after 12 weeks of treatment.

Dose initiation

Treatment should not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) that is < 0.5 x 10^9 cells/L, an absolute neutrophil count (ANC) that is < 1 x 10^9 cells/L or who have haemoglobin (Hb) levels that are < 8 g/dL (see sections 4.4 and 4.8).

Dose interruption

Treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.

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

Table 1. Laboratory measures and monitoring guidance

Laboratory measure	Action	Monitoring guidance
Absolute Neutrophil Count (ANC)	Treatment should be interrupted if ANC is $< 1 \times 10^9$ cells/L and may be restarted once ANC returns above this value	Evaluate at baseline and then no later than 12 weeks after initiation of treatment. Thereafter evaluate according to individual patient management.
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	Treatment should be interrupted if ALC is $< 0.5 \times 10^9$ cells/L and may be restarted once ALC returns above this value	
Haemoglobin (Hb)	Treatment should be interrupted if Hb is < 8 g/dL and may be restarted once Hb returns above this value	
Hepatic transaminases	Treatment should be temporarily interrupted if drug-induced liver injury is suspected	Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management.
Lipids	Patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia	12 weeks after initiation of treatment and thereafter according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia

Special populations

Elderly

For atopic dermatitis, doses higher than 15 mg once daily are not recommended in patients aged 65 years and older (see Section 4.8).

There are limited data in patients aged 75 years and older.

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. There are limited data on the use of upadacitinib in subjects with severe renal impairment (see section 5.2). Upadacitinib 15 mg once daily should be used with caution in patients with severe renal impairment. Upadacitinib

30 mg once daily is not recommended for patients with severe renal impairment. The use of upadacitinib has not been studied in subjects with end stage renal disease.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment (see section 5.2). Upadacitinib should not be used in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment (see section 4.3).

Paediatric population

The safety and efficacy of RINVOQ in children with atopic dermatitis below the age of 12 years have not been established. No data are available. No clinical exposure data are available in adolescents < 40 kg (see section 5.2).

The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

RINVOQ is to be taken orally once daily with or without food and may be taken at any time of the day. Tablets should be swallowed whole and should not be split, crushed, or chewed in order to ensure the entire dose is delivered correctly.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Active tuberculosis (TB) or active serious infections (see section 4.4).
- Severe hepatic impairment (see section 4.2).
- Pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Immunosuppressive medicinal products

Combination with other potent immunosuppressants such as azathioprine, ciclosporin, tacrolimus, and biologic DMARDs or other Janus kinase (JAK) inhibitors has not been evaluated in clinical studies and is not recommended as a risk of additive immunosuppression cannot be excluded.

Serious infections

Serious and sometimes fatal infections have been reported in patients receiving upadacitinib. The most frequent serious infections reported with upadacitinib included pneumonia and cellulitis (see section 4.8). Cases of bacterial meningitis have been reported in patients receiving upadacitinib. Among opportunistic infections, tuberculosis, multidermatomal herpes zoster, oral/oesophageal candidiasis, and cryptococcosis were reported with upadacitinib.

Upadacitinib should not be initiated in patients with an active, serious infection, including localised infections.

Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating upadacitinib 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 travelled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with upadacitinib. Upadacitinib therapy should be interrupted if a patient develops a serious or opportunistic infection. A patient who develops a new infection during treatment with upadacitinib 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 upadacitinib therapy should be interrupted if the patient is not responding to antimicrobial therapy. Upadacitinib therapy may be resumed once the infection is controlled.

As there is a higher incidence of infections in the elderly ≥ 65 years of age, caution should be used when treating this population.

Tuberculosis

Patients should be screened for tuberculosis (TB) before starting upadacitinib therapy. Upadacitinib should not be given to patients with active TB (see section 4.3). Anti-TB therapy should be considered prior to initiation of upadacitinib in patients with previously untreated latent TB or in patients with 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.

Patients should be monitored 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), was reported in clinical studies (see section 4.8). The risk of herpes zoster appears to be higher in Japanese patients treated with upadacitinib. If a patient develops herpes zoster, interruption of upadacitinib therapy should be considered until the episode resolves.

Screening for viral hepatitis and monitoring for reactivation should be performed before starting and during therapy with upadacitinib. 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 excluded from clinical studies. If hepatitis B virus DNA is detected while receiving upadacitinib, a liver specialist should be consulted.

Vaccination

No data are available on the response to vaccination with live vaccines in patients receiving upadacitinib. Use of live, attenuated vaccines during or immediately prior to upadacitinib therapy is not recommended. Prior to initiating upadacitinib, it is recommended that patients be brought up to date with all immunisations, including prophylactic zoster vaccinations, in agreement with current immunisation guidelines. (see section 5.1 for data on inactivated pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) and concomitant use with upadacitinib).

Malignancy

The risk of malignancies, including lymphoma is increased in patients with rheumatoid arthritis. Immunomodulatory medicinal products may increase the risk of malignancies, including lymphoma. The clinical data are currently limited and long-term studies are ongoing.

Malignancies were observed in clinical studies of upadacitinib. The risks and benefits of upadacitinib treatment should be considered prior to initiating therapy in patients with a known malignancy other

than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing upadacitinib therapy in patients who develop a malignancy.

Non-melanoma skin cancer

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

Haematological abnormalities

Absolute Neutrophil Count (ANC) < 1 x 10^9 cells/L, Absolute Lymphocyte Count (ALC) < 0.5 x 10^9 cells/L and haemoglobin < 8 g/dL were reported in ≤1 % of patients in clinical trials (see section 4.8). Treatment should not be initiated, or should be temporarily interrupted, in patients with an ANC < 1 x 10^9 cells/L, ALC < 0.5 x 10^9 cells/L or haemoglobin < 8 g/dL observed during routine patient management (see section 4.2).

Diverticulitis

Events of diverticulitis have been reported in clinical trials and from post-marketing sources. Diverticulitis may cause gastrointestinal perforation. Upadacitinib should be used with caution in patients with diverticular disease and especially in patients chronically treated with concomitant medications associated with an increased risk of diverticulitis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and opioids. Patients presenting with new onset abdominal signs and symptoms should be evaluated promptly for early identification of diverticulitis to prevent gastrointestinal perforation.

Cardiovascular risk

Rheumatoid arthritis patients have an increased risk for cardiovascular disorders. Patients treated with upadacitinib should have risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidaemia) managed as part of usual standard of care.

Lipids

Treatment with upadacitinib was associated with dose-dependent increases in lipid parameters, including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (see section 4.8). Elevations in LDL cholesterol decreased to pre-treatment levels in response to statin therapy, although evidence is limited. The effect of these lipid parameter elevations on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined (see section 4.2 for monitoring guidance).

Hepatic transaminase elevations

Treatment with upadacitinib was associated with an 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, upadacitinib therapy should be interrupted until this diagnosis is excluded.

Venous thromboembolism

Events of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in patients receiving JAK inhibitors including upadacitinib. Upadacitinib should be used with caution in

patients at high risk for DVT/PE. Risk factors that should be considered in determining the patient's risk for DVT/PE include older age, obesity, a medical history of DVT/PE, patients undergoing major surgery, and prolonged immobilisation. If clinical features of DVT/PE occur, upadacitinib treatment should be discontinued and patients should be evaluated promptly, followed by appropriate treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Potential for other medicinal products to affect the pharmacokinetics of upadacitinib

Upadacitinib is metabolised mainly by CYP3A4. Therefore, upadacitinib plasma exposures can be affected by medicinal products that strongly inhibit or induce CYP3A4.

Coadministration with CYP3A4 inhibitors

Upadacitinib exposure is increased when co-administered with strong CYP3A4 inhibitors (such as ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, and clarithromycin). In a clinical study, coadministration of upadacitinib with ketoconazole resulted in 70% and 75% increases in upadacitinib C_{max} and AUC, respectively. Upadacitinib 15 mg once daily should be used with caution in patients receiving chronic treatment with strong CYP3A4 inhibitors. Upadacitinib 30 mg once daily dose is not recommended for patients receiving chronic treatment with strong CYP3A4 inhibitors. Alternatives to strong CYP3A4 inhibitor medications should be considered when used in the long-term.

Coadministration with CYP3A4 inducers

Upadacitinib exposure is decreased when co-administered with strong CYP3A4 inducers (such as rifampin and phenytoin), which may lead to reduced therapeutic effect of upadacitinib. In a clinical study, coadministration of upadacitinib after multiple doses of rifampicin (strong CYP3A inducer) resulted in approximately 50% and 60% decreases in upadacitinib C_{max} and AUC, respectively. Patients should be monitored for changes in disease activity if upadacitinib is co-administered with strong CYP3A4 inducers.

Methotrexate and pH modifying medicinal products (e.g., antacids or proton pump inhibitors) have no effect on upadacitinib plasma exposures.

Potential for upadacitinib to affect the pharmacokinetics of other medicinal products

Administration of multiple 30 mg once daily doses of upadacitinib to healthy subjects had a limited effect on midazolam (sensitive substrate for CYP3A) plasma exposures (26% decrease in midazolam AUC and C_{max}), indicating that upadacitinib 30 mg once daily may have a weak induction effect on CYP3A. In a clinical study, rosuvastatin and atorvastatin AUC were decreased by 33% and 23%, respectively, and rosuvastatin C_{max} was decreased by 23% following the administration of multiple 30 mg once daily doses of upadacitinib to healthy subjects. Upadacitinib had no relevant effect on atorvastatin C_{max} or on plasma exposures of ortho-hydroxyatorvastatin (major active metabolite for atorvastatin). No dose adjustment is recommended for CYP3A substrates or for rosuvastatin or atorvastatin when coadministered with upadacitinib.

Upadacitinib has no relevant effects on plasma exposures of ethinylestradiol, levonorgestrel, methotrexate, or medicinal products that are substrates for metabolism by CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment and for 4 weeks following the final dose of upadacitinib. Female paediatric patients and/or their

parents/caregivers should be informed about the need to contact the treating physician once the patient experiences menarche while taking upadacitinib.

Pregnancy

There are no or limited data on the use of upadacitinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Upadacitinib was teratogenic in rats and rabbits with effects in bones in rat foetuses and in the heart in rabbit foetuses when exposed *in utero*.

Upadacitinib is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

If a patient becomes pregnant while taking upadacitinib the parents should be informed of the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether upadacitinib/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of upadacitinib in milk (see section 5.3).

A risk to newborns/infants cannot be excluded.

Upadacitinib should not be used during breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue upadacitinib therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of upadacitinib on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Upadacitinib has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In the placebo-controlled clinical trials for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, the most commonly reported adverse reactions (≥2% of patients in at least one of the indications with the highest rate among indications presented) with upadacitinib 15 mg were upper respiratory tract infections (19.5%), blood creatine phosphokinase (CPK) increased (8.6%), alanine transaminase increased (4.3%), bronchitis (3.9%), nausea (3.5%), cough (2.2%), aspartate transaminase increased (2.2%), and hypercholesterolaemia (2.2%).

In the placebo-controlled atopic dermatitis clinical trials, the most commonly reported adverse reactions (≥2% of patients) with upadacitinib 15 mg or 30 mg were upper respiratory tract infection (25.4%), acne (15.1%), herpes simplex (8.4%), headache (6.3%), CPK increased (5.5%), cough (3.2%), folliculitis (3.2%), abdominal pain (2.9%), nausea (2.7%), neutropenia (2.3%), pyrexia (2.1%), and influenza (2.1%).

The most common serious adverse reactions were serious infections (see section 4.4).

The safety profile of upadacitinib with long-term treatment was generally similar to the safety profile during the placebo-controlled period across indications.

Tabulated list of adverse reactions

The following list of adverse reactions is based on experience from clinical studies.
The frequency of adverse reactions listed below is defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). The frequencies in Table 2 are based on the higher of the rates for adverse reactions reported with RINVOQ 15 mg in rheumatologic disease and atopic dermatitis clinical trials, or RINVOQ 30 mg in atopic dermatitis clinical trials. When notable differences in frequency were observed between indications, these are presented in the footnotes below the table.

Table 2. Adverse reactions

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon
Infections and infestations	Upper respiratory tract infections (URTI)[a]	Bronchitis[a,b] Herpes zoster Herpes simplex[a] Folliculitis Influenza Urinary tract infection	Pneumonia Oral candidiasis Diverticulitis
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia Neutropaenia	
Metabolism and nutrition disorders		Hypercholesterolaemia[b]	Hypertriglyceridaemia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough	
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain[a] Nausea	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne[c]	Urticaria[c]	
General disorders and administration site conditions		Fatigue Pyrexia	
Investigations		Blood CPK increased ALT increased[b] AST increased[b] Weight increased	
Nervous system disorders		Headache	

[a] Presented as grouped term
[b] In atopic dermatitis trials, the frequency of bronchitis, hypercholesterolaemia, ALT increased, and AST increased was uncommon.
[c] In rheumatologic disease trials, the frequency was common for acne and uncommon for urticaria.

Description of selected adverse reactions

Rheumatoid arthritis

Infections

In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 27.4% compared to 20.9% in the placebo group. In methotrexate (MTX)-controlled studies, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 19.5% compared to 24.0% in the MTX group. The overall

long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies (2,630 patients) was 93.7 events per 100 patient-years.

In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 1.2% compared to 0.6% in the placebo group. In MTX-controlled studies, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 0.6% compared to 0.4% in the MTX group. The overall long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.8 events per 100 patient-years. The most common serious infection was pneumonia. The rate of serious infections remained stable with long-term exposure.

Opportunistic infections (excluding tuberculosis)

In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of opportunistic infections over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 0.5% compared to 0.3% in the placebo group. In MTX-controlled studies, there were no cases of opportunistic infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group and 0.2% in the MTX group. The overall long-term rate of opportunistic infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 0.6 events per 100 patient-years.

The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.7 events per 100 patient-years. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious.

Hepatic transaminase elevations

In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) elevations ≥ 3 x upper limit of normal (ULN) in at least one measurement were observed in 2.1% and 1.5% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.5% and 0.7%, respectively, of patients treated with placebo. Most cases of hepatic transaminase elevations were asymptomatic and transient.

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

The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in long-term extension studies.

Lipid elevations

Upadacitinib 15 mg treatment was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and HDL cholesterol. There was no change in the LDL/HDL ratio. Elevations were observed at 2 to 4 weeks of treatment and remained stable with longer-term treatment. Among patients in the controlled studies with baseline values below the specified limits, the following frequencies of patients were observed to shift to above the specified limits on at least one occasion during 12/14 weeks (including patients who had an isolated elevated value):

- Total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 62% vs. 31%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively
- LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 42% vs. 19%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively
- HDL cholesterol ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 89% vs. 61%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively
- Triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 25% vs. 15%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively

Creatine phosphokinase

In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, increases in CPK values were observed. CPK elevations > 5 x upper limit of normal (ULN) were reported in 1.0% and 0.3% of patients over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. Most elevations > 5 x ULN were transient and did not require treatment discontinuation. Mean CPK values increased by 4 weeks with a mean increase of 60 U/L at 12 weeks and then remained stable at an increased value thereafter including with extended therapy.

Neutropaenia

In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, decreases in neutrophil counts below 1 x 10^9 cells/L in at least one measurement occurred in 1.1% and <0.1% of patients in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. In clinical studies, treatment was interrupted in response to ANC < 1 x 10^9 cells/L (see section 4.2). Mean neutrophil counts decreased over 4 to 8 weeks. The decreases in neutrophil counts remained stable at a lower value than baseline over time including with extended therapy.

Psoriatic arthritis

Overall, the safety profile observed in patients with active psoriatic arthritis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. A higher rate of serious infections (2.6 events per 100 patient-years and 1.3 events per 100 patient-years, respectively) and hepatic transaminase elevations (ALT elevations Grade 3 and higher rates 1.4% and 0.4%, respectively) was observed in patients treated with upadacitinib in combination with MTX therapy compared to patients treated with monotherapy.

Ankylosing spondylitis

Overall, the safety profile observed in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. No new safety findings were identified.

Atopic dermatitis

Infections

In the placebo-controlled period of the clinical studies, the frequency of infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 39% and 43% compared to 30% in the placebo group, respectively. The long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 98.5 and 109.6 events per 100 patient-years, respectively.

In placebo-controlled clinical studies, the frequency of serious infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.8% and 0.4% compared to 0.6% in the placebo group, respectively. The long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 2.3 and 2.8 events per 100 patient-years, respectively.

Opportunistic infections (excluding tuberculosis)

In the placebo-controlled period of the clinical studies, all opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) reported were eczema *herpeticum.* The frequency of eczema *herpeticum* over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.7% and 0.8% compared to 0.4% in the placebo group, respectively. The long-term rate of eczema *herpeticum* for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 1.6 and 1.8 events per 100 patient-years, respectively. One case of esophageal candidiasis was reported with upadacitinib 30 mg.

The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 3.5 and 5.2 events per 100 patient-years, respectively. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious.

Laboratory abnormalities

Dose-dependent changes in ALT increased and/or AST increased (≥ 3 x ULN), lipid parameters, CPK values (> 5 x ULN), and neutropenia *(*ANC < 1 x 10^9 cells/L) associated with upadacitinib treatment were similar to what was observed in the rheumatologic disease clinical studies.

Small increases in LDL cholesterol were observed after week 16 in atopic dermatitis studies.

Elderly

Based on limited data in atopic dermatitis patients aged 65 years and older, there was a higher rate of overall adverse reactions-with the upadacitinib 30 mg dose compared to the 15 mg dose.

Paediatric population

A total of 343 adolescents aged 12 to 17 years with atopic dermatitis were treated in the Phase 3 studies, of which 167 were exposed to 15 mg. The safety profile for upadacitinib 15 mg in adolescents was similar to that in adults. The safety and efficacy of the 30 mg dose in adolescents are still being investigated.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Upadacitinib was administered in clinical studies up to doses equivalent in daily AUC to 60 mg prolonged-release once daily. Adverse reactions were comparable to those seen at lower doses and no specific toxicities were identified. Approximately 90% of upadacitinib in the systemic circulation is eliminated within 24 hours of dosing (within the range of doses evaluated in clinical studies). In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, selective immunosuppressants ATC code: L04AA44

Mechanism of action

Upadacitinib is a selective and reversible Janus Kinase (JAK) inhibitor. JAKs are intracellular enzymes that transmit cytokine or growth factor signals involved in a broad range of cellular processes including inflammatory responses, hematopoiesis and immune surveillance. The JAK family of enzymes contains four members, JAK1, JAK2, JAK3 and TYK2 which work in pairs to phosphorylate and activate signal transducers and activators of transcription (STATs). This phosphorylation, in turn, modulates gene expression and cellular function. JAK1 is important in inflammatory cytokine signals while JAK2 is important for red blood cell maturation and JAK3 signals play a role in immune surveillance and lymphocyte function.

In human cellular assays, upadacitinib preferentially inhibits signalling by JAK1 or JAK1/3 with functional selectivity over cytokine receptors that signal via pairs of JAK2. Atopic dermatitis is driven by pro-inflammatory cytokines (including IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 and IFN-γ) that transduce signals via the JAK1 pathway. Inhibiting JAK1 with upadacitinib reduces the signaling of many mediators which drive the signs and symptoms of atopic dermatitis such as eczematous skin lesions and pruritus.

Pharmacodynamic effects

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.

hsCRP

In patients with rheumatoid arthritis, treatment with upadacitinib was associated with decreases from baseline in mean hsCRP levels as early as week 1 which were maintained with continued treatment.

Vaccine study

The influence of upadacitinib on the humoral response following the administration of inactivated pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) was evaluated in 111 patients with rheumatoid arthritis under stable treatment with upadacitinib 15 mg (n=87) or 30 mg (n=24). 97% of patients (n=108) were on concomitant methotrexate. The primary endpoint was the proportion of patients with satisfactory humoral response defined as ≥ 2-fold increase in antibody concentration from baseline to Week 4 in at least 6 out of the 12 pneumococcal antigens (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F). Results at Week 4 demonstrated a satisfactory humoral response in 67.5%

(95% CI: 57.4, 77.5) and 56.5% (95% CI: 36.3, 76.8) of patients treated with upadacitinib 15 mg and 30 mg, respectively.

Clinical efficacy and safety

Rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of upadacitinib 15 mg once daily was assessed in five Phase 3 randomised, double-blind, multicentre studies in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and fulfilling the ACR/EULAR 2010 classification criteria (see Table 3). 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. Four studies included long-term extensions for up to 5 years, and one study (SELECT-COMPARE) included a long-term extension for up to 10 years.

The primary analysis for each of these studies included all randomised subjects who received at least 1 dose of upadacitinib or placebo, and non-responder imputation was used for categorical endpoints.

Across the Phase 3 studies, the efficacy seen with upadacitinib 15 mg QD was generally similar to that observed with upadacitinib 30 mg QD.

Table 3: Clinical trials summary

Study name	Population (n)	Treatment arms	Key outcome measures
SELECT-EARLY	MTX-naïve[a] (947)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monotherapy	• Primary endpoint: clinical remission (DAS28-CRP) at week 24 • Low disease activity (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiographic progression (mTSS) • Physical function (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR[b] (648)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monotherapy	• Primary endpoint: low disease activity (DAS28-CRP) at week 14 • Clinical remission (DAS28-CRP) • ACR20 • Physical function (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Morning stiffness
SELECT-NEXT	csDMARD-IR[c] (661)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo On background csDMARDs	• Primary endpoint: low disease activity (DAS28-CRP) at week 12 • Clinical remission (DAS28-CRP) • ACR20 • Physical function (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Low disease activity (CDAI) • Morning stiffness • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR[d] (1,629)	• Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg On background MTX	• Primary endpoint: clinical remission (DAS28-CRP) at week 12 • Low disease activity (DAS28-CRP) • ACR20 • Low disease activity (DAS28-CRP) vs adalimumab • Radiographic progression (mTSS)

			• Physical function (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Low disease activity (CDAI) • Morning stiffness • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR[e] (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo On background csDMARDs	• Primary endpoint: low disease activity (DAS28-CRP) at week 12 • ACR20 • Physical function (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Abbreviations: ACR20 (or 50) = American College of Rheumatology ≥20% (or ≥50%) improvement; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug, CRP = C-Reactive Protein, DAS28 = Disease Activity Score 28 joints, mTSS = modified Total Sharp Score, csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary, CDAI = Clinical Disease Activity Index, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, IR = inadequate responder, MTX = methotrexate, n = number randomised

[a.] Patients were naïve to MTX or received no more than 3 weekly MTX doses

[b] Patients had inadequate response to MTX

[c] Patients who had an inadequate response to csDMARDs; patients with prior exposure to at most one bDMARD were eligible (up to 20% of total number of patients) if they had either limited exposure (<3 months) or had to discontinue the bDMARD due to intolerability

[d] Patients who had an inadequate response to MTX; patients with prior exposure to at most one bDMARD (except adalimumab) were eligible (up to 20% of total study number of patients) if they had either limited exposure (<3 months) or had to discontinue the bDMARD due to intolerability

[e] Patients who had an inadequate response or intolerance to at least one bDMARD

Clinical response

Remission and low disease activity

In the studies, a significantly higher proportion of patients treated with upadacitinib 15 mg achieved low disease activity (DAS28-CRP ≤3.2) and clinical remission (DAS28-CRP <2.6) compared to placebo, MTX, or adalimumab (Table 4). Compared to adalimumab, significantly higher rates of low disease activity were achieved at week 12 in SELECT-COMPARE. Overall, both low disease activity and clinical remission rates were consistent across patient populations, with or without MTX. At 3 years, 297/651 (45.6%) and 111/327 (33.9%) patients remained on originally randomised treatment of upadacitinib 15 mg or adalimumab, respectively, in SELECT-COMPARE, and 216/317 (68.1%) and 149/315 (47.3%) patients remained on originally randomised treatment of upadacitinib 15 mg or MTX monotherapy, respectively, in SELECT-EARLY. Among the patients who remained on their originally allocated treatment, low disease activity and clinical remission were maintained through 3 years.

ACR response

In all studies, more patients treated with upadacitinib 15 mg achieved ACR20, ACR50, and ACR70 responses at 12 weeks compared to placebo, MTX, or adalimumab (Table 4). Time to onset of efficacy was rapid across measures with greater responses seen as early as week 1 for ACR20. Durable response rates were observed (with or without MTX), with ACR20/50/70 responses maintained through 3 years among the patients who remained on their originally allocated treatment.

Treatment with upadacitinib 15 mg, alone or in combination with csDMARDs, resulted in improvements in individual ACR components, including tender and swollen joint counts, patient and physician global assessments, HAQ-DI, pain assessment and hsCRP.

Table 4: Response and remission

Study	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Week											
LDA DAS28-CRP ≤3.2 (% of patients)											
12[a]/14[b]	28	53[g]	19	45[e]	17	48[e]	14	45[e,h]	29	14	43[e]
24[c]26[d]	32	60[f]					18	55[g,h]	39		
48	39	59[g]						50[h]	35		
CR DAS28-CRP <2.6 (% of patients)											
12[a]/14[b]	14	36[g]	8	28[e]	10	31[e]	6	29[e,h]	18	9	29[g]
24[c]26[d]	18	48[e]					9	41[g,h]	27		
48	29	49[g]						38[i]	28		
ACR20 (% of patients)											
12[a]/14[b]	54	76[g]	41	68[e]	36	64[e]	36	71[e,j]	63	28	65[e]
24[c]/26[d]	59	79[g]					36	67[g,i]	57		
48	57	74[g]						65[i]	54		
ACR50 (% of patients)											
12[a]/14[b]	28	52[g]	15	42[g]	15	38[g]	15	45[g,h]	29	12	34[g]
24[c]/26[d]	33	60[e]					21	54[g,h]	42		
48	43	63[g]						49[i]	40		
ACR70 (% of patients)											
12[a]/14[b]	14	32[g]	3	23[g]	6	21[g]	5	25[g,h]	13	7	12
24[c]/26[d]	18	44[g]					10	35[g,h]	23		
48	29	51[g]						36[h]	23		
CDAI ≤10 (% of patients)											
12[a]/14[b]	30	46[g]	25	35[l]	19	40[e]	16	40[e,h]	30	14	32[g]
24[c]/26[d]	38	56[g]					22	53[g,h]	38		
48	43	60[g]						47[h]	34		

Abbreviations: ACR20 (or 50 or 70) = American College of Rheumatology ≥20% (or ≥50% or ≥70%) improvement; ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = Clinical Remission; CRP = C-Reactive Protein, DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; IR = inadequate responder; LDA = Low Disease Activity; MTX = methotrexate; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

[a] SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

[b] SELECT-MONOTHERAPY

[c] SELECT-EARLY

[d] SELECT-COMPARE

[e] multiplicity-controlled p≤0.001upadacitinib vs placebo or MTX comparison

[f] multiplicity-controlled p≤0.01 upadacitinib vs placebo or MTX comparison

[g] nominal p≤0.001 upadacitinib vs placebo or MTX comparison

[h] nominal p≤0.001upadacitinib vs adalimumab comparison

[i] nominal p≤0.01 upadacitinib vs adalimumab comparison

[j] nominal p<0.05 upadacitinib vs adalimumab comparison

[k] nominal p≤0.01 upadacitinib vs placebo or MTX comparison

[l] nominal p<0.05 upadacitinib vs MTX comparison

Note: Week 48-data derived from analysis on Full Analysis set (FAS) by randomised group using Non-Responder Imputation

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 weeks 24/26 and week 48 in SELECT-EARLY and SELECT-COMPARE.

Treatment with upadacitinib 15 mg resulted in significantly greater inhibition of the progression of structural joint damage compared to placebo in combination with MTX in SELECT-COMPARE and as monotherapy compared to MTX in SELECT-EARLY (Table 5). Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with the overall scores. The proportion of patients with no radiographic progression (mTSS change ≤ 0) was significantly higher with upadacitinib 15 mg in both studies. Inhibition of progression of structural joint damage was maintained through week 96 in both studies for patients who remained on their originally allocated treatment with upadacitinib 15 mg (based on available results from 327 patients in SELECT-COMPARE and 238 patients in SELECT-EARLY).

Table 5: Radiographic changes

Study	**SELECT EARLY MTX-Naïve**		**SELECT COMPARE MTX-IR**		
Treatment Group	MTX	UPA 15 mg	PBO[a]	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modified Total Sharp Score, mean change from baseline					
Week 24[b]/26[c]	0.7	0.1[f]	0.9	0.2[g]	0.1
Week 48	1.0	0.03[e]	1.7	0.3[e]	0.4
Proportion of patients with no radiographic progression[d]					
Week 24[b]/26[c]	77.7	87.5[f]	76.0	83.5[f]	86.8
Week 48	74.3	89.9[e]	74.1	86.4[e]	87.9

Abbreviations: ADA = adalimumab; IR = inadequate responder; MTX = methotrexate; PBO = placebo; UPA= upadacitinib
[a] All placebo data at week 48 derived using linear extrapolation
[b] SELECT-EARLY
[c] SELECT-COMPARE
[d] No progression defined as mTSS change ≤ 0
[e] nominal p≤0.001 upadacitinib vs placebo or MTX comparison
[f] multiplicity-controlled p≤0.01 upadacitinib vs placebo or MTX comparison
[g] multiplicity-controlled p≤0.001 upadacitinib vs placebo or MTX comparison

Physical function response and health-related outcomes

Treatment with upadacitinib 15 mg, alone or in combination with csDMARDs, resulted in a significantly greater improvement in physical function compared to all comparators as measured by HAQ-DI (see Table 6). Improvement in HAQ-DI was maintained through 3 years for patients who remained on their originally allocated treatment with upadacitinib 15 mg based on available results from SELECT-COMPARE and SELECT-EARLY.

Table 6: Mean change from baseline in HAQ-DI[a,b]

Study	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
Treatment group	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Baseline score, mean	1.6	1.6	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7
Week 12[c]/14[d]	-0.5	-0.8[h]	-0.3	-0.7[g]	-0.3	-0.6[g]	-0.3	-0.6[g,i]	-0.5	-0.2	-0.4[g]
Week 24[e]/26[f]	-0.6	-0.9[g]					-0.3	-0.7[h,i]	-0.6		

Abbreviations: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IR = inadequate responder; MTX = methotrexate; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

[a] Data shown are mean

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

[c] SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

[d] SELECT-MONOTHERAPY

[e] SELECT-EARLY

[f] SELECT-COMPARE

[g] multiplicity-controlled $p \leq 0.001$ upadacitinib vs placebo or MTX comparison

[h] nominal $p \leq 0.001$ upadacitinib vs placebo or MTX comparison

[i] nominal $p \leq 0.01$ upadacitinib vs adalimumab comparison

In the studies SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, and SELECT-COMPARE, treatment with upadacitinib 15 mg resulted in a significantly greater improvement in the mean duration of morning joint stiffness compared to placebo or MTX.

In the clinical studies, upadacitinib-treated patients reported significant improvements in patient-reported quality of life, as measured by the Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary compared to placebo and MTX. Moreover, upadacitinib-treated patients reported significant improvements in fatigue, as measured by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F) compared to placebo.

Psoriatic arthritis

The efficacy and safety of upadacitinib 15 mg once daily were assessed in two Phase 3 randomised, 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. For both studies, the primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 12.

SELECT-PsA 1 was a 24-week trial in 1705 patients who had an inadequate response or intolerance to at least one non-biologic DMARD. At baseline, 1393 (82%) of patients were on at least one concomitant non-biologic DMARD; 1084 (64%) of patients received concomitant MTX only; and 311 (18%) of patients were on monotherapy. Patients received upadacitinib 15 mg or 30 mg once daily, adalimumab, or placebo. At week 24, all patients randomised to placebo were switched to upadacitinib 15 mg or 30 mg once daily in a blinded manner. SELECT-PsA 1 included a long-term extension for up to 5 years.

SELECT-PsA 2 was a 24-week trial in 642 patients who had an inadequate response or intolerance to at least one biologic DMARD. At baseline, 296 (46%) of patients were on at least one concomitant non-biologic DMARD; 222 (35%) of patients received concomitant MTX only; and 345 (54%) of patients were on monotherapy. Patients received upadacitinib 15 mg or 30 mg once daily or placebo. At week 24, all patients randomised to placebo were switched to upadacitinib 15 mg or 30 mg once daily in a blinded manner. SELECT-PsA 2 included a long-term extension for up to 3 years.

Clinical response

In both studies, a statistically significant greater proportion of patients treated with upadacitinib 15 mg achieved ACR20 response compared to placebo at week 12 (Table 7). Time to onset of efficacy was rapid across measures with greater responses seen as early as week 2 for ACR20.

Treatment with upadacitinib 15 mg resulted in improvements in individual ACR components, including tender/painful and swollen joint counts, patient and physician global assessments, HAQ-DI, pain assessment, and hsCRP compared to placebo.

In SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg achieved non-inferiority compared to adalimumab in the proportion of patients achieving ACR20 response at week 12; however, superiority to adalimumab could not be demonstrated.

In both studies, consistent responses were observed alone or in combination with methotrexate for primary and key secondary endpoints.

The efficacy of upadacitinib 15 mg was demonstrated regardless of subgroups evaluated including baseline BMI, baseline hsCRP, and number of prior non-biologic DMARDs (≤ 1 or >1).

Table 7: Clinical response in SELECT-PsA 1 and SELECT-PsA 2

Study	**SELECT-PsA 1 non-biologic DMARD-IR**			**SELECT-PsA 2 bDMARD-IR**	
Treatment Group	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % of patients (95% CI)					
Week 12	36 (32, 41)	71 (66, 75)[f]	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Difference from placebo (95% CI)	35 (28, 41)[d,e]		-	33 (24, 42)[d,e]	
Week 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Week 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % of patients (95% CI)					
Week 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Week 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Week 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % of patients (95% CI)					
Week 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Week 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Week 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % of patients (95% CI)					
Week 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Week 24	12 (9, 15)	37 (32, 41)[e]	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31)[e]
Week 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)

Resolution of enthesitis (LEI=0), % of patients (95% CI)[a]					
Week 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Week 24	32 (27, 39)	54 (48, 60)[e]	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Week 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Resolution of dactylitis (LDI=0), % of patients (95% CI)[b]					
Week 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Week 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Week 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % of patients (95% CI)[c]					
Week 16	21 (16, 27)	63 (56, 69)[e]	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61)[e]
Week 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Week 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % of patients (95% CI)[c]					
Week 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Week 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Week 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

Abbreviations: ACR20 (or 50 or 70) = American College of Rheumatology ≥20% (or ≥50% or ≥70%) improvement, ADA = adalimumab; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; IR = inadequate responder; MDA = minimal disease activity; PASI75 (or 90) = ≥75% (or ≥90%) improvement in Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

Patients who discontinued randomised treatment or were missing data at week of evaluation were imputed as non-responders in the analyses. For MDA, resolution of enthesitis, and resolution of dactylitis at week 24/56, the subjects rescued at week 16 were imputed as non-responders in the analyses.

[a] In patients with enthesitis at baseline (n=241, 270, and 265, respectively, for SELECT-PsA 1 and n=144 and 133, respectively, for SELECT-PsA 2)

[b] In patients with dactylitis at baseline (n=126, 136, and 127, respectively, for SELECT-PsA 1 and n=64 and 55, respectively, for SELECT-PsA 2)

[c] In patients with ≥ 3% BSA psoriasis at baseline (n=211, 214, and 211, respectively, for SELECT-PsA 1 and n=131 and 130, respectively, for SELECT-PsA 2)

[d] primary endpoint

[e] multiplicity-controlled p≤0.001 upadacitinib vs placebo comparison

[f] multiplicity-controlled p≤0.001 upadacitinib vs adalimumab comparison (non-inferiority test)

Radiographic response

In SELECT-PsA 1, 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 upadacitinib 15 mg resulted in statistically significant greater inhibition of the progression of structural joint damage compared to placebo at week 24 (Table 8). Erosion and joint space narrowing scores were consistent with the overall scores. The proportion of patients with no radiographic progression (mTSS change ≤ 0.5) was higher with upadacitinib 15 mg compared to placebo at week 24.

Table 8: Radiographic changes in SELECT-PsA 1

Treatment Group	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modified Total Sharp Score, mean change from baseline (95% CI)			
Week 24	0.25 (0.13, 0.36)	-0.04 (-0.16, 0.07)[c]	0.01 (-0.11, 0.13)
Week 56[a]	0.44 (0.29, 0.59)	-0.05 (-0.20, 0.09)	-0.06 (-0.20, 0.09)
Proportion of patients with no radiographic progression[b], % (95% CI)			
Week 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Week 56[a]	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Abbreviations: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacitinib [a] All placebo data at week 56 derived using linear extrapolation [b] No progression defined as mTSS change ≤0.5 [c] multiplicity-controlled p≤0.001 upadacitinib vs placebo comparison			

Physical function response and health-related outcomes

In SELECT-PsA 1, patients treated with upadacitinib 15 mg showed statistically significant improvement from baseline in physical function as assessed by HAQ-DI at week 12 (-0.42 [95% CI: -0.47, -0.37]) compared to placebo (-0.14 [95% CI: -0.18, -0.09]); improvement in patients treated with adalimumab was -0.34 (95% CI: -0.38, -0.29). In SELECT-PsA 2, patients treated with upadacitinib 15 mg showed statistically significant improvement from baseline in HAQ-DI at week 12 (-0.30 [95% CI: -0.37, -0.24]) compared to placebo (-0.10 [95% CI: -0.16, -0.03]). Improvement in physical function was maintained through week 56 in both studies.

Health-related quality of life was assessed by SF-36v2. In both studies, patients receiving upadacitinib 15 mg experienced statistically significant greater improvement from baseline in the Physical Component Summary score compared to placebo at week 12. Improvements from baseline were maintained through week 56 in both studies.

Patients receiving upadacitinib 15 mg experienced statistically significant improvement from baseline in fatigue, as measured by FACIT-F score, at week 12 compared to placebo in both studies. Improvements from baseline were maintained through week 56 in both studies.

At baseline, psoriatic spondylitis was reported in 31% and 34% of patients in SELECT-PsA 1 and SELECT-PsA 2, respectively. Patients with psoriatic spondylitis treated with upadacitinib 15 mg showed improvements from baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores compared to placebo at week 24. Improvements from baseline were maintained through week 56 in both studies.

Ankylosing spondylitis

The efficacy and safety of upadacitinib 15 mg once daily were assessed in a randomised, double-blind, multicenter, placebo-controlled study in patients 18 years of age or older with active ankylosing spondylitis based upon the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4 and Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥4. The study included a long-term extension for up to 2 years.

SELECT-AXIS 1 was a 14-week trial in 187 ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to at least two Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) or intolerance to or contraindication for NSAIDs and had no previous exposure to biologic DMARDs. At baseline, patients had symptoms of ankylosing spondylitis for an average of 14.4 years and approximately 16% of the patients were on a concomitant csDMARD. Patients received upadacitinib 15 mg once daily or placebo. At week 14, all patients randomised to placebo were switched to upadacitinib 15 mg once

daily. The primary endpoint was the proportion of patients achieving an Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40) response at week 14.

Clinical response

In SELECT-AXIS 1, a significantly greater proportion of patients treated with upadacitinib 15 mg achieved an ASAS40 response compared to placebo at week 14 (Table 9). A numerical difference between treatment groups was observed at week 2 and response was maintained through week 64.

Treatment with upadacitinib 15 mg resulted in improvements in individual ASAS components (patient global assessment of disease activity, total back pain assessment, inflammation, and function) and other measures of disease activity, including hsCRP, at week 14 compared to placebo.

The efficacy of upadacitinib 15 mg was demonstrated regardless of subgroups evaluated including gender, baseline BMI, symptom duration of AS, and baseline hsCRP.

Table 9: Clinical response in SELECT-AXIS 1

Treatment Group	**PBO**	**UPA 15 mg**
N	94	93
ASAS40, % of patients (95% CI)[a]		
Week 14	25.5 (16.7, 34.3)	51.6 (41.5, 61.8)
Difference from placebo (95% CI)	26.1 (12.6, 39.5)[b,c]	
ASAS20, % of patients (95% CI)[a]		
Week 14	40.4 (30.5, 50.3)	64.5 (54.8, 74.2)[e]
ASAS Partial Remission, % of patients (95% CI)		
Week 14	1.1 (0.0, 3.1)	19.4 (11.3, 27.4)[c]
BASDAI 50, % of patients (95% CI)		
Week 14	23.4 (14.8, 32.0)	45.2 (35.0, 55.3)[d]
Change from baseline in ASDAS-CRP (95% CI)		
Week 14	-0.54 (-0.71, -0.37)	-1.45 (-1.62, -1.28)[c]
ASDAS Inactive Disease, % of patients (95% CI)		
Week 14	0	16.1 (8.7, 23.6)[e]
ASDAS Low Disease Activity, % of patients (95% CI)[f]		
Week 14	10.6 (4.4, 16.9)	49.5 (39.3, 59.6)[e]
ASDAS Major Improvement, % of patients (95% CI)		
Week 14	5.3 (0.8, 9.9)	32.3 (22.8, 41.8)[e]

Abbreviations: ASAS20 (or ASAS40) = Assessment of SpondyloArthritis international Society ≥20% (or ≥40%) improvement; ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

[a] An ASAS20 (ASAS40) response is defined as a ≥20% (≥40%) improvement and an absolute improvement from baseline of ≥1 (≥2) unit(s) (range 0 to 10) in ≥3 of 4 domains (Patient Global, Total Back Pain, Function, and Inflammation), and no worsening in the potential remaining domain (defined as worsening ≥20% and ≥1 unit for ASAS20 or defined as worsening of > 0 units for ASAS40).

[b] primary endpoint

[c] multiplicity-controlled p≤0.001 upadacitinib vs placebo comparison

[d] multiplicity-controlled p≤0.01 upadacitinib vs placebo comparison

[e] comparison not multiplicity-controlled

[f] post-hoc analysis, not multiplicity-controlled

For binary endpoints, week 14 results are based on non-responder imputation analysis. For continuous endpoints, week 14 results are based on the least squares mean change from baseline using mixed models for repeated measures analysis.

Physical function response

Patients treated with upadacitinib 15 mg showed significant improvement in physical function from baseline compared to placebo as assessed by the BASFI at week 14.

Objective measure of inflammation

Signs of inflammation were assessed by MRI and expressed as change from baseline in the SPARCC score for spine. At week 14, significant improvement of inflammatory signs in the spine was observed in patients treated with upadacitinib 15 mg compared to placebo.

Atopic dermatitis

The efficacy and safety of upadacitinib 15 mg and 30 mg once daily was assessed in three Phase 3 randomised, double-blind, multicentre studies (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 and AD UP) in a total of 2584 patients (12 years of age and older). Upadacitinib was evaluated in 344 adolescent and 2240 adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD) not adequately controlled by topical medication(s). At baseline, patients had to have all the following: an Investigator's Global Assessment (vIGA-AD) score ≥ 3 in the overall assessment of AD (erythema, induration/papulation, and oozing/crusting) on an increasing severity scale of 0 to 4, an Eczema Area and Severity Index (EASI) score ≥16 (composite score assessing extent and severity of erythema, oedema/papulation, scratches and lichenification across 4 different body sites), a minimum body surface area (BSA) involvement of ≥ 10%, and weekly average Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) ≥ 4.

In all three studies, patients received upadacitinib once daily doses of 15 mg, 30 mg or matching placebo for 16 weeks. In the AD UP study, patients also received concomitant topical corticosteroids (TCS). Following completion of the double blinded period, patients originally randomised to upadacitinib were to continue receiving the same dose until week 260. Patients in the placebo group were re-randomised in a 1:1 ratio to receive upadacitinib 15 mg or 30 mg until week 260.

Baseline characteristics

In the monotherapy studies (MEASURE UP 1 and 2), 50.0% of patients had a baseline vIGA-AD score of 3 (moderate) and 50.0% of patients had a baseline vIGA-AD of 4 (severe). The mean baseline EASI score was 29.3 and the mean baseline weekly average Worst Pruritus NRS was 7.3. In the concomitant TCS study (AD UP), 47.1% of patients had a baseline vIGA-AD score of 3 (moderate) and 52.9% of patients had a baseline vIGA-AD of 4 (severe). The mean baseline EASI score was 29.7 and the mean baseline weekly average Worst Pruritus NRS was 7.2.

Clinical response

Monotherapy (MEASURE UP 1 AND MEASURE UP 2) and Concomitant TCS (AD UP) studies

A significantly greater proportion of patients treated with upadacitinib 15 mg or 30 mg achieved vIGA-AD 0 or 1, EASI 75, or a ≥ 4-point improvement on the Worst Pruritus NRS compared to placebo at week 16. Rapid improvements in skin clearance and itch were also achieved (see Table 10).

Figure 1 shows the proportion of patients achieving an EASI 75 response and mean percent change from baseline in Worst Pruritus NRS, respectively up to week 16 for MEASURE UP 1 and 2.

Table 10: Efficacy results of upadacitinib

Study	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**			**AD UP**		
Treatment Group	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Number of subjects randomised	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Week 16 endpoints, % responders (95% CI)									
vIGA-AD 0/1[a,b] (co-primary)	8 (5,12)	48[d] (42,54)	62[d] (56,68)	5 (2,7)	39[d] (33,45)	52[d] (46,58)	11 (7,14)	40[d] (34,45)	59[d] (53,64)
EASI 75[a] (co-primary)	16 (12,21)	70[d] (64,75)	80[d] (75,84)	13 (9,17)	60[d] (54,66)	73[d] (68,78)	26 (21,31)	65[d] (59,70)	77[d] (72,82)
EASI 90[a]	8 (5,11)	53[d] (47,59)	66[d] (60,71)	5 (3,8)	42[d] (37,48)	58[d] (53,64)	13 (9,17)	43[d] (37,48)	63[d] (58,69)
EASI 100[a]	2 (0,3)	17[d] (12,21)	27[d] (22,32)	1 (0,2)	14[d] (10,18)	19[d] (14,23)	1 (0,3)	12[e] (8,16)	23[d] (18,27)
Worst Pruritus NRS[c] *(≥ 4-point improvement)*	12 (8,16)	52[d] (46,58)	60[d] (54,66)	9 (6,13)	42[d] (36,48)	60[d] (54,65)	15 (11,19)	52[d] (46,58)	64[d] (58,69)
Early onset endpoints, % responders (95% CI)									
EASI 75[a] *(Week 2)*	4 (1,6)	38[d] (32,44)	47[d] (42,53)	4 (1,6)	33[d] (27,39)	44[d] (38,50)	7 (4,10)	31[d] (26,36)	44[d] (38,50)
Worst Pruritus NRS *(≥ 4-point improvement at week 1)*[c,f]	0 (0,1)	15[d] (11,19)	20[d] (15,24)	1 (0,2)	7[d] (4,11)	16[d] (11,20)	3 (1,5)	12[d] (8,16)	19[d] (15,24)

Abbreviations: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo

Subjects with rescue medication or with missing data were counted as non-responders. The number and percentage of subjects who were imputed as non-responders for EASI 75 and vIGA-AD 0/1 at Week 16 due to the use of rescue therapy in the placebo, upadacitinib 15 mg, and upadacitinib 30 mg groups, respectively, were 132 (47.0%), 31 (11.0%), 16 (5.6%) in MEASURE UP 1, 119 (42.8%), 24 (8.7%), 16 (5.7%) in MEASURE UP 2, and 78 (25.7%), 15 (5.0%), 14 (4.7%) in AD UP.

[a] Based on number of subjects randomised

[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale

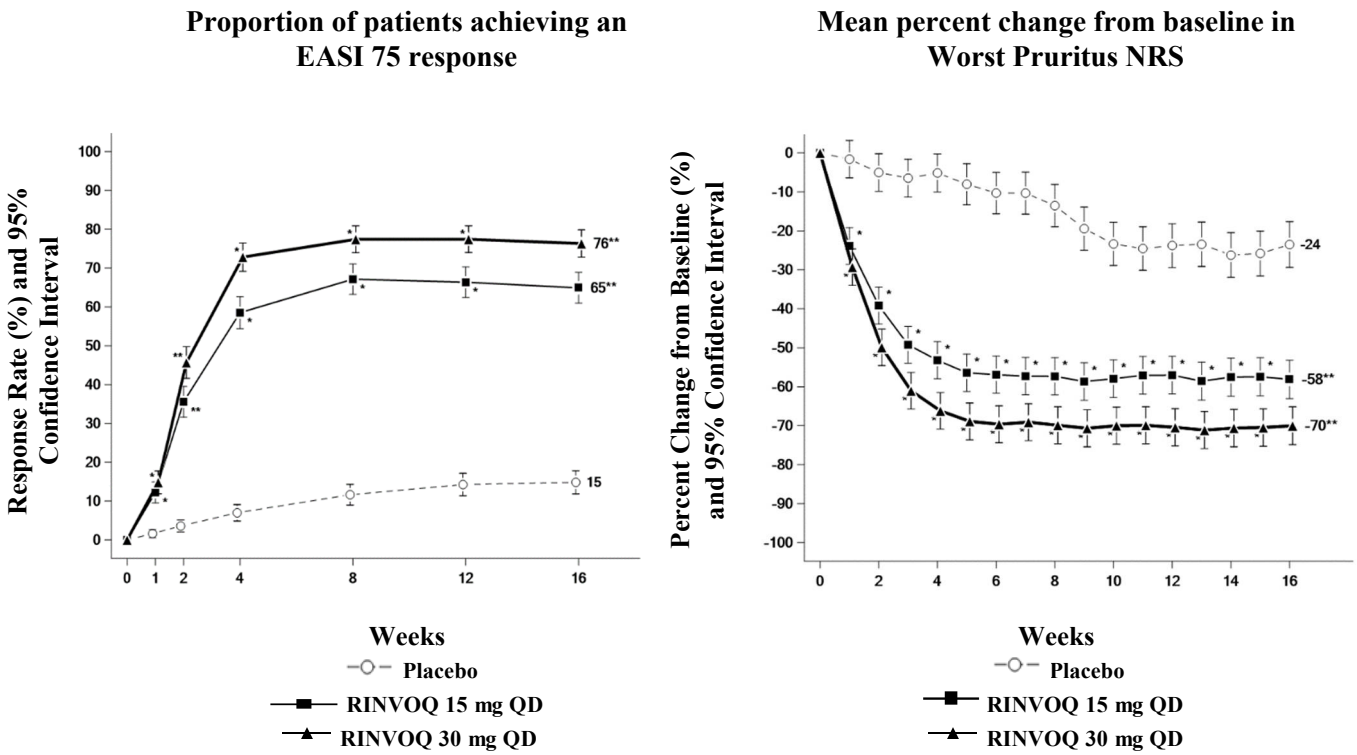
[c] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with Worst Pruritus NRS ≥ 4 at baseline)

[d] Statistically significant vs. placebo with $p < 0.001$

[e] $p < 0.001$ vs placebo, without multiplicity control

[f] Statistically significant improvements vs placebo were seen as early as 1 day after initiating upadacitinib 30 mg and 2 days after initiating upadacitinib 15 mg in MEASURE UP 1 and 2

Figure 1: Proportion of patients achieving an EASI 75 response and mean percent change from baseline in Worst Pruritus NRS in MEASURE UP 1 and MEASURE UP 2



*: $p < 0.001$ vs placebo, without multiplicity control
**: statistically significant vs. placebo with $p < 0.001$

Treatment effects in subgroups (weight, age, gender, race, and prior systemic treatment with immunosuppressants) were consistent with the results in the overall study population.

Results at week 16 continued to be maintained through week 52 in patients treated with upadacitinib 15 mg or 30 mg.

Quality of life/patient-reported outcomes

Table 11: Patient-reported outcomes results of upadacitinib at week 16

Study	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**		
Treatment group	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Number of subjects randomised	281	281	285	278	276	282
% responders (95% CI)						
ADerm-SS Skin Pain *(≥ 4-point improvement)*[a]	15 (10,20)	54[e] (47,60)	63[e] (57,69)	13 (9,18)	49[e] (43,56)	65[e] (59,71)
ADerm-IS Sleep *(≥ 12-point improvement)* [a,b]	13 (9,18)	55[e] (48,62)	66[e] (60,72)	12 (8,17)	50[e] (44,57)	62[e] (56,69)
DLQI 0/1[c]	4 (2,7)	30[e] (25,36)	41[e] (35,47)	5 (2,7)	24[e] (19,29)	38[e] (32,44)

Study	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
HADS Anxiety <8 and HADS Depression < 8[d]	14 (8,20)	46[e] (37,54)	49[e] (41,57)	11 (6,17)	46[e] (38,54)	56[e] (48,64)

Abbreviations: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale
Subjects with rescue medication or with missing data were counted as non-responders.
The threshold values specified correspond to the minimal clinically important difference (MCID) and was used to determine response.
[a] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with assessment score > MCID at baseline).
[b] ADerm-IS Sleep assesses difficulty falling asleep, sleep impact, and waking up at night due to AD.
[c] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with DLQI > 1 at baseline).
[d] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with HADS Anxiety ≥ 8 or HADS Depression ≥ 8 at baseline)
[e] Statistically significant vs. placebo with $p < 0.001$

Paediatric population

A total of 344 adolescents aged 12 to 17 years with moderate to severe atopic dermatitis were randomised across the three Phase 3 studies to receive either 15 mg (N=114) or 30 mg (N=114) upadacitinib or matching placebo (N=116), in monotherapy or combination with topical corticosteroids. Efficacy was consistent between the adolescents and adults. The safety profile in adolescents was generally similar to that in adults, with dose dependent increases in the rate of some adverse events, including neutropenia and herpes zoster. At both doses, the rate of neutropenia was slightly increased in adolescents compared to adults. The rate of herpes zoster in adolescents at the 30 mg dose was comparable to that in adults. The safety and efficacy of the 30 mg dose in adolescents are still being investigated.

Table 12: Efficacy results of upadacitinib for adolescents at week 16

Study	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
Treatment Group	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Number of adolescent subjects randomised	40	42	36	33	40	39
% responders (95% CI)						
vIGA-AD 0/1 [a,b]	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75[a]	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Worst Pruritus NRS[c] *(≥ 4-point improvement)*	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)

Abbreviations: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo
Subjects with rescue medication or with missing data were counted as non-responders.
[a] Based on number of subjects randomised
[b] Responder was defined as a patient with vIGA-AD 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 ordinal scale.
[c] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with Worst Pruritus NRS ≥ 4 at baseline).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with RINVOQ in one or more subsets of the paediatric population in chronic idiopathic arthritis (including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis) and atopic dermatitis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

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.

Absorption

Following oral administration of upadacitinib prolonged-release formulation, upadacitinib is absorbed with a median T_{max} of 2 to 4 hours. Coadministration of upadacitinib with a high-fat meal had no clinically relevant effect on upadacitinib exposures (increased AUC by 29% and C_{max} by 39%). In clinical trials, upadacitinib was administered without regard to meals (see section 4.2). *In vitro*, upadacitinib is a substrate for the efflux transporters P-gp and BCRP.

Distribution

Upadacitinib is 52% bound to plasma proteins. Upadacitinib partitions similarly between plasma and blood cellular components, as indicated by the blood to plasma ratio of 1.0.

Metabolism

Upadacitinib metabolism is mediated by 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 (product of monooxidation followed 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 faeces (38%). Approximately 34% of upadacitinib dose was excreted as metabolites. Upadacitinib mean terminal elimination half-life ranged from 9 to 14 hours.

Special populations

Renal impairment

Upadacitinib AUC was 18%, 33%, and 44% higher in subjects with mild (estimated glomerular filtration rate 60 to 89 mL/min/1.73 m^2), moderate (estimated glomerular filtration rate 30 to 59 mL/min/1.73 m^2), and severe (estimated glomerular filtration rate 15 to 29 mL/min/1.73 m^2) renal impairment, respectively, compared to subjects with normal renal function. Upadacitinib C_{max} was similar in subjects with normal and impaired renal function. Mild or moderate renal impairment has no

clinically relevant effect on upadacitinib exposure following the 15 mg or 30 mg once daily dosing regimens. The recommended dose is 15 mg once daily for patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment

Mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment has no clinically relevant effect on upadacitinib exposure. Upadacitinib AUC 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 (Child-Pugh C) hepatic impairment.

Paediatric population

The pharmacokinetics of upadacitinib have not yet been evaluated in paediatric patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis (see section 4.2).

Upadacitinib pharmacokinetics and steady-state concentrations are similar for adults and adolescents 12 to 17 years of age with atopic dermatitis. The posology in adolescent patients 30 kg to < 40 kg was determined using population pharmacokinetic modelling and simulation.

The pharmacokinetics of upadacitinib in paediatric patients (< 12 years of age) with atopic dermatitis have not been established.

Intrinsic factors

Age, sex, body weight, race, and ethnicity did not have a clinically meaningful effect on upadacitinib exposure. Upadacitinib pharmacokinetics are consistent between rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis patients.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology.

Upadacitinib, at exposures (based on AUC) approximately 4 and 10 times the clinical dose of 15 mg and 2 and 5 times the clinical dose of 30 mg in male and female Sprague-Dawley rats, respectively, was not carcinogenic in a 2-year carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats. Upadacitinib was not carcinogenic in a 26-week carcinogenicity study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic transgenic mice.

Upadacitinib was not mutagenic or genotoxic based on the results of *in vitro* and *in vivo* tests for gene mutations and chromosomal aberrations.

Upadacitinib had no effect on fertility in male or female rats at exposures up to approximately 21 and 43 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg in males and females, respectively, on an AUC basis in a fertility and early embryonic development study. Dose-related increases in foetal resorptions associated with post-implantation losses in this fertility study in rats were attributed to the developmental/teratogenic effects of upadacitinib. No adverse effects were observed at exposures below clinical exposure (based on AUC). Post-implantation losses were observed at exposures 11 times the clinical exposure at the MRHD of 30 mg (based on AUC).

In animal embryo-foetal development studies, upadacitinib was teratogenic in both rats and rabbits. Upadacitinib resulted in increases in skeletal malformations in rats at 1.6 and 0.8 times the clinical exposure (AUC-based) at the 15 and 30 mg (MRHD) doses, respectively. In rabbits an increased incidence of cardiovascular malformations was observed at 15 and 7.6 times the clinical exposure at the 15 and 30 mg doses (AUC-based), respectively. No developmental toxicity was observed at approximately 0.15 times (rat) and at similar exposure in rabbits as the exposures at the MRHD of

30 mg. In a pre- and post-natal development study in pregnant female rats, oral upadacitinib administration at exposures approximately 1.4 times the MRHD of 30 mg resulted in no maternal effects, no effects on parturition, lactation or maternal behaviour and no effects on the offspring.

Following administration of upadacitinib to lactating rats, the concentrations of upadacitinib in milk over time generally paralleled those in plasma, with approximately 30-fold higher exposure in milk relative to maternal plasma. Approximately 97% of upadacitinib-related material in milk was the parent molecule, upadacitinib.

Administration of upadacitinib to juvenile Sprague-Dawley rats (from postnatal day 15 to 63) resulted in exposures and pharmacologic effects on the lymphoid system similar to those observed in adult rats. No adverse findings were observed in juvenile rats at exposures (AUC) approximately 9.4 and 4.8 times the exposures at the clinical doses of 15 mg and 30 mg, respectively (based on exposures in adult RA patients).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet contents

Microcrystalline cellulose
Hypromellose
Mannitol
Tartaric acid
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Film coating

Poly(vinyl alcohol)
Macrogol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide black (E172) (15 mg strength only)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets

Prolonged-release tablets in blisters: 2 years
Prolonged-release tablets in bottles: 3 years

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets

Prolonged-release tablets in blisters: 2 years
Prolonged-release tablets in bottles: 3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original blister or bottle in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets

Polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene - aluminium calendar blisters in packs containing 28 or 98 prolonged-release tablets, or multipacks containing 84 (3 packs of 28) prolonged-release tablets.

HDPE bottles with desiccant and polypropylene cap in carton containing 30 prolonged-release tablets. Pack size: 1 bottle (30 prolonged-release tablets) or 3 bottles (90 prolonged-release tablets).

Not all pack sizes may be marketed.

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets

Polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene - aluminium calendar blisters in packs containing 28 or 98 prolonged-release tablets.

HDPE bottles with desiccant and polypropylene cap in carton containing 30 prolonged-release tablets. Pack size: 1 bottle (30 prolonged-release tablets) or 3 bottles (90 prolonged-release tablets).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 December 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALY

And

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NETHERLANDS

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of RINVOQ in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including

communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The objective of the programme is to increase awareness of HCPs and patients on the risks of serious and opportunistic infections including TB, herpes zoster, foetal malformation (pregnancy risk), MACE, and VTEs and how to manage these risks.

The MAH shall ensure that in each Member State where RINVOQ is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe, dispense or use RINVOQ have access to/are provided with the following educational package:

The physician educational material should contain:
- The Summary of Product Characteristics
- Guide for healthcare professionals
- Patient Alert Card (PAC)

The Guide for healthcare professionals shall contain the following key elements:
- General introductory language that the HCP measure contains important information to assist the discussion with patients when prescribing upadacitinib. The brochure also informs on steps which can be taken to reduce a patient's risk for key safety aspects of upadacitinib.
- Language for HCPs to inform patients of the importance of the PAC
- *Risk of serious and opportunistic infections including TB*
    - Language on the risk of infections during treatment with upadacitinib
    - Language on increased risk of serious infections in patients ≥ 65 years of age
    - Details on how to reduce the risk of infection with specific clinical measures (what laboratory parameters should be used to initiate upadacitinib, screening for tuberculosis (TB), and getting patients immunised as per local guidelines, and interruption of upadacitinib if an infection develops)
    - Language on avoidance of live vaccines (i.e., Zostavax) prior to and during upadacitinib treatment
    - Details to advise patients on signs/symptoms of infection to be aware of, so that patients can seek medical attention quickly.
- *Risk of herpes zoster*
    - Language on the risk of herpes zoster during treatment with upadacitinib
    - Details to advise patients on signs/symptoms of infection to be aware of, so that patients can seek medical attention quickly.
- *Risk of foetal malformation*
    - Language on teratogenicity of upadacitinib in animals
    - Details on how to reduce the risk of exposure during pregnancy for women of childbearing potential based on the following: upadacitinib is contraindicated during pregnancy, women of childbearing potential should be advised to use effective contraception both during treatment and for 4 weeks after the final dose of upadacitinib treatment, and to advise patients to inform their HCP immediately if they think they could be pregnant or if pregnancy is confirmed.
- *Risk of MACE*
    - Language on the increased risk of major adverse cardiovascular event (MACE) in patients with immune-mediated inflammatory diseases and the need to consider typical CV risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidaemia) when treating patients
    - Language on the risk of MACE during treatment with upadacitinib
    - Language on the risk of hyperlipidaemia during upadacitinib therapy
    - Details on monitoring of lipid levels and management of elevated lipid levels per clinical guidelines

- *Risk of VTE*
    - Examples of the risk factors which may put a patient at higher risk for venous thromboembolic events (VTE) and in whom caution is needed when using upadacitinib.
    - Language on the risk of VTE during treatment with upadacitinib
    - Language on need for discontinuation of upadacitinib, evaluation, and appropriate treatment for VTE if clinical features of deep venous thrombosis or pulmonary embolism develop

Information for upadacitinib use in moderate to severe AD

The 30 mg upadacitinib dose in atopic dermatitis

- Language on dose-dependent increase in serious infections and herpes zoster with upadacitinib.
- Language on dose-dependent increase in plasma lipids with upadacitinib.
- Language that eczema herpeticum occurred in both placebo and upadacitinib-treated subjects with similar rates in the 30 mg and 15 mg groups.
- Language that the 30 mg dose is not recommended in certain populations (patients with severe renal impairment and patients taking strong CYP3A4 inhibitors).
- Reminder that the 15 mg dose is the recommended dose in patients ≥ 65 years of age.

Upadacitinib use in adolescents 12 years and older

- Reminder that live, attenuated vaccines (ie. varicella, MMR, BCG) which depending on local guidelines may be considered in adolescents. Language not to administer these vaccines immediately prior to or during upadacitinib treatment.
- Language to remind adolescents of the potential pregnancy risks and on the appropriate use of effective contraception.
- Language if their adolescent patient has not experienced menarche, to inform their adolescent patient or caregiver to let them know when they do.

Instructions for how to access digital HCP information
Instructions on where to report AEs

The patient information pack should contain:

- Patient information leaflet
- A patient alert card

- **The patient alert card** shall contain the following key messages:
    - Contact details of the upadacitinib prescriber
    - Language that the PAC should be carried by the patient at any time and to share it with HCPs involved in their care (i.e., non-upadacitinib prescribers, emergency room HCPs, etc.)
    - Description of signs/symptoms of infections the patient needs to be aware of, so that they can seek attention from their HCP:
        - Language to advise patients and their HCPs about the risk of live vaccinations when given during upadacitinib therapy. Examples of live vaccines are provided.
    - Description of targeted risks for awareness by the patient and for HCPs involved in their care including:
        - Elevations in plasma lipids and the need for monitoring and lipid lowering treatment
        - A reminder to use contraception, that upadacitinib is contraindicated during pregnancy, and to notify their HCPs if they become pregnant while taking upadacitinib

- Description of signs/symptoms of deep venous thrombosis or pulmonary embolism which the patient needs to be aware of, so that they can seek attention from an HCP

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Blister Carton (Individual carton)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton for 84 tablet multipack (with Blue Box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Multipack: 84 (3 packs of 28) prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Intermediate carton of 84 tablet multipack (without Blue Box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 prolonged-release tablets.
Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton of 98 tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

98 prolonged-release tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Inner carton of 49 tablets (for the 98 pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

49 prolonged-release tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon. Tue. Wed. Thu. Fri. Sat. Sun.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Bottle Carton (30 and 90 pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets
90 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use
Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

Do not swallow the desiccant.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INTERMEDIATE PACKAGING

Bottle Label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

Do not swallow the desiccant.

Important to open

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Blister Carton (Individual carton)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton of 98 tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

98 prolonged-release tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Inner carton of 49 tablets (for the 98 pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

49 prolonged-release tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon. Tue. Wed. Thu. Fri. Sat. Sun.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Bottle Carton (30 and 90 pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets
90 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

Do not swallow the desiccant.

QR code to be included
For more information and support on taking RINVOQ go to www.rinvoq.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INTERMEDIATE PACKAGING

Bottle Label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Do not chew, crush or break the tablet. Swallow whole.

Do not swallow the desiccant.

Important to open

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
upadacitinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What RINVOQ is and what it is used for
2. What you need to know before you take RINVOQ
3. How to take RINVOQ
4. Possible side effects
5. How to store RINVOQ
6. Contents of the pack and other information

1. What RINVOQ is and what it is used for

RINVOQ contains the active substance upadacitinib. It belongs to a group of medicines called Janus kinase inhibitors. By reducing the activity of an enzyme called 'Janus kinase' in the body, RINVOQ lowers inflammation in the following diseases:

- Rheumatoid Arthritis
- Psoriatic Arthritis
- Ankylosing Spondylitis
- Atopic Dermatitis

Rheumatoid Arthritis
RINVOQ is used to treat adults with rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is a disease that causes inflamed joints. If you have moderate to severe active rheumatoid arthritis, you may first be given other medicines, one of which will usually be methotrexate. If these medicines do not work well enough, you will be given RINVOQ either alone or in combination with methotrexate to treat your rheumatoid arthritis.

RINVOQ can help to reduce pain, stiffness and swelling in your joints, reduce tiredness and it can slow down damage to the bone and cartilage in your joints. These effects can ease your normal daily activities and so improve your quality of life.

Psoriatic Arthritis
RINVOQ is used to treat adults with psoriatic arthritis. Psoriatic arthritis is a disease that causes inflamed joints and psoriasis. If you have active psoriatic arthritis, you may first be given other

medicines. If these medicines do not work well enough, you will be given RINVOQ either alone or in combination with methotrexate to treat your psoriatic arthritis.

RINVOQ can help to reduce pain, stiffness, and swelling in and around your joints, pain and stiffness in your spine, psoriatic skin rash, and tiredness, and it can slow down damage to the bone and cartilage in your joints. These effects can ease your normal daily activities and so improve your quality of life.

Ankylosing Spondylitis
RINVOQ is used to treat adults with ankylosing spondylitis. Ankylosing spondylitis is a disease that primarily causes inflammation in the spine. If you have active ankylosing spondylitis, you may first be given other medicines. If these medicines do not work well enough, you will be given RINVOQ to treat your ankylosing spondylitis.

RINVOQ can help to reduce back pain, stiffness, and inflammation in your spine. These effects can ease your normal daily activities and so improve your quality of life.

Atopic Dermatitis
RINVOQ is used to treat adults and adolescents 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema. RINVOQ may be used with eczema medicines that you apply to the skin or it may be used on its own.

Taking RINVOQ can improve the condition of your skin, and reduce itching and flares. RINVOQ can help improve symptoms of pain, anxiety and depression that people with atopic dermatitis may have. RINVOQ can also help improve your sleep disturbance and overall quality of life.

2. What you need to know before you take RINVOQ

Do not take RINVOQ
- if you are allergic to upadacitinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have a severe infection (such as pneumonia or bacterial skin infection)
- if you have active tuberculosis (TB)
- if you have severe liver problems
- if you are pregnant (see section Pregnancy, breast-feeding and contraception)

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before and during treatment with RINVOQ if:
- you have an infection (fever, sweating, or chills, shortness of breath, warm, red, or painful skin or sores on your body, feeling tired, cough, burning sensation when you pass urine or passing urine more often than normal, severe headache with stiff neck), or if you have ever had an infection that keeps coming back – RINVOQ can reduce your body's ability to fight infections and so may worsen an infection that you already have, or make it more likely for you to get a new infection
- you have had tuberculosis or have been in close contact with someone with tuberculosis. Your doctor will test you for tuberculosis before starting RINVOQ and may retest during treatment
- you have had a herpes zoster infection (shingles), because RINVOQ may allow it to come back. Tell your doctor if you get a painful skin rash with blisters as these can be signs of shingles
- you have ever had hepatitis B or C
- you have recently had or plan to have a vaccination (immunisation) - this is because live vaccines are not recommended while using RINVOQ
- you have cancer - because your doctor will have to decide if you can still be given RINVOQ
- you are at high risk of developing skin cancer, your doctor may recommend preventive measures such as regular skin examinations while taking RINVOQ. Talk to your doctor if you develop a new lesion or any change in the appearance of an area on the skin. Some patients receiving RINVOQ have developed skin cancers

- you have heart problems, high blood pressure, or high cholesterol
- your liver does not work as well as it should
- you have had blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism). Tell your doctor if you get a painful swollen leg, chest pain, or shortness of breath as these can be signs of blood clots in the veins
- you have kidney problems.
- you have had diverticulitis (a type of inflammation of the large intestine) (see section 4).

If you notice any of the following serious side effects, tell a doctor straight away:
- severe stomach pain especially accompanied by fever, nausea, and vomiting.

Blood tests
You will need blood tests before you start taking RINVOQ, or while you are taking it. This is to check for a low red blood cell count (anaemia), low white blood cell count (neutropaenia or lymphopaenia), high blood fat (cholesterol) or high levels of liver enzymes. The tests are to check that treatment with RINVOQ is not causing problems.

Elderly
There is a higher rate of infection in patients aged 65 years and older. Tell your doctor as soon as you notice any signs or symptoms of an infection.

Children and adolescents

RINVOQ is not recommended for use in children under 12 years of age or adolescents weighing less than 30 kg with atopic dermatitis. This is because it has not been studied in these patients.

RINVOQ is not recommended for use in children and adolescents under 18 years of age with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. This is because it has not been studied in this age group.

Other medicines and RINVOQ
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because some medicines may reduce how well RINVOQ works or may increase the risk of getting side effects. It is very important to talk to your doctor or pharmacist if you are taking any of the following:
- medicines to treat fungal infections (such as itraconazole, posaconazole or voriconazole)
- medicines to treat bacterial infections (such as clarithromycin)
- medicines to treat Cushing's syndrome (such as ketoconazole)
- medicines to treat tuberculosis (such as rifampicin)
- medicines to treat seizures or fits (such as phenytoin)
- medicines that affect your immune system (such as azathioprine, ciclosporin and tacrolimus)
- medicines that may increase your risk of diverticulitis such as a non-steroidal anti-inflammatory medicines (usually used to treat painful and/or inflammatory conditions of muscle or joints), and/or opioids (used to treat severe pain), and/or corticosteroids (usually used to treat inflammatory conditions) (see section 4).

If any of the above apply to you or you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking RINVOQ.

Pregnancy, breast-feeding and contraception

Pregnancy
RINVOQ must not be used during pregnancy.

Breast-feeding
If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, talk to your doctor before taking this medicine. You should not use RINVOQ while breast-feeding as it is not known if this medicine passes into breast milk. You and your doctor should decide if you will breast-feed or use RINVOQ. You should not do both.

Contraception
If you are a woman of child-bearing potential, you must use effective contraception to avoid becoming pregnant while taking RINVOQ and for at least 4 weeks after your last dose of RINVOQ. If you become pregnant during this time, you must talk to your doctor straight away.

If your child has her first menstrual period while taking RINVOQ, you should inform the doctor.

Driving and using machines
RINVOQ has no effect on the ability to drive and use machines.

3. How to take RINVOQ

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

If you have rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis

The recommended dose is one 15 mg tablet once a day.

If you have atopic dermatitis

Adults:
The recommended dose is 15 mg or 30 mg as prescribed by your doctor, as one tablet once a day. Your doctor may increase or decrease your dose depending on how well the medicine is working.

Elderly:
If you are 65 years of age or older, the recommended dose is 15 mg once a day.

Adolescents (from 12 to 17 years of age) weighing at least 30 kg:
The recommended dose is one 15 mg tablet once a day.

How to take

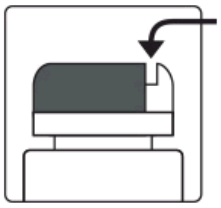
- Swallow the tablet whole with water. Do not split, crush, chew or break the tablet before swallowing as it may change how much medicine gets into your body.
- To help you remember to take RINVOQ, take it at the same time every day.
- The tablets can be taken with or without food.
- Do not swallow the desiccant.

If you take more RINVOQ than you should
If you take more RINVOQ than you should, contact your doctor. You may get some of the side effects listed in section 4.

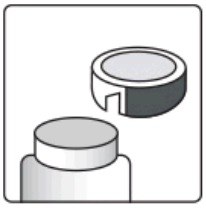
If you forget to take RINVOQ
- If you miss a dose, take it as soon as you remember.
- If you forget your dose for an entire day, just skip the missed dose and take only a single dose as usual the following day.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you stop taking RINVOQ
Do not stop taking RINVOQ unless your doctor tells you to stop taking it.

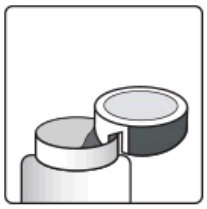
How to open the bottle



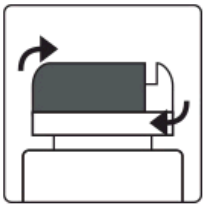
Foil Cutting Tool - on the cap of the bottle



1. How to puncture the foil
1a. Remove the cap from the bottle by pushing down and while still pushing, turn the cap anti-clockwise.
1b. Turn the cap over and place the cutting tool near the edge of the foil seal.



2. Push down to make a hole in the foil and move the cutting tool round the edge of the foil to continue cutting the foil.



3. When you have taken your tablet, put the cap back on and close the bottle.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, RINVOQ can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Talk to your doctor or get medical help straight away if you get any signs of infection such as:
- shingles or painful skin rash with blisters (herpes zoster) – common (may affect up to 1 in 10 people)

- infection of the lung (pneumonia), which may cause shortness of breath, fever, and a cough with mucus – uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Other side effects
Talk to your doctor if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- throat and nose infections
- acne

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- cough
- fever
- cold sores (herpes simplex)
- feeling sick in the stomach (nausea)
- increase in an enzyme called creatine kinase, shown by blood tests
- low white blood cell counts shown in blood tests
- increased levels of cholesterol (a type of fat in the blood) as shown in tests
- increased levels of liver enzymes, shown by blood tests (sign of liver problems)
- weight gain
- inflammation (swelling) of the hair follicles
- flu (influenza)
- anaemia
- pain in your belly (abdomen)
- fatigue (feeling unusually tired and weak)
- headache
- hives (urticaria)
- urinary tract infection

- **Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people)
- thrush in the mouth (white patches in the mouth)
- increased levels of triglycerides (a type of fat) in the blood, as shown in tests
- diverticulitis (painful inflammation of small pockets in the lining of your intestine)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store RINVOQ

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister label and carton after 'EXP'.

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Store in original blister or bottle with the lid tightly closed to protect from moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What RINVOQ contains

The active substance is upadacitinib.

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets
- Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg upadacitinib.
- The other ingredients are:
  - Core tablet: microcrystalline cellulose, mannitol, tartaric acid, hypromellose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.
  - Film coating: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets
- Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg upadacitinib.
- The other ingredients are:
  - Core tablet: microcrystalline cellulose, mannitol, tartaric acid, hypromellose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.
  - Film coating: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172).

What RINVOQ looks like and contents of the pack

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets

RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets are purple, oblong, biconvex tablets imprinted on one side with ‘a15’.

The tablets are provided in blisters or bottles.
RINVOQ is available in packs containing 28 or 98 prolonged-release tablets and in multipacks of 84 comprising 3 cartons, each containing 28 prolonged-release tablets.
Each calendar blister contains 7 tablets.

RINVOQ is available in bottles with desiccant containing 30 prolonged-release tablets, each pack contains 1 bottle (30 tablet pack) or 3 bottles (90 tablet pack).

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets

RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets are red, oblong, biconvex tablets imprinted on one side with ‘a30’.

The tablets are provided in blisters or bottles.

RINVOQ is available in packs containing 28 or 98 prolonged-release tablets.
Each calendar blister contains 7 tablets.

RINVOQ is available in bottles with desiccant containing 30 prolonged-release tablets, each pack contains 1 bottle (30 tablet pack) or 3 bottles (90 tablet pack).

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

Manufacturer
AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italy

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Detailed and updated information on this product is also available by scanning the QR code included below or on the outer carton with a smart phone. The same information is also available on the following URL: www.rinvoq.eu.

QR code to be included

To listen to or request a copy of this leaflet in <Braille>, <large print> or <audio>, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for upadacitinib, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

In view of available data on urinary tract infections from clinical trial and spontaneous reports including cases with a close temporal relationship, a positive de-challenge and/or rechallenge and in view of a plausible mechanism of action, the PRAC considers a causal relationship between upadacitinib and urinary tract infection is established. The PRAC concluded that the product information of upadacitinib should be amended accordingly.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for upadacitinib the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing upadacitinib is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

付録 I

製品特性概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。このモニタリングにより，新たな安全性情報を速やかに特定することができる。医療専門家は副作用の疑いは全て報告するよう求められている。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1.0 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
リンヴォック 30 mg 徐放錠

2.0 定性的及び定量的組成

リンヴォック 15 mg 徐放錠
徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

リンヴォック 30 mg 徐放錠
徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

添加物の全一覧については 6.1 項を参照すること。

3.0 剤形

徐放錠

リンヴォック 15 mg 徐放錠
紫色の両凸形の楕円の徐放錠（14 × 8 mm）であり，片面に「a15」の刻印がある。

リンヴォック 30 mg 徐放錠
赤色の両凸形の楕円の徐放錠（14 × 8 mm）であり，片面に「a30」の刻印がある。

4.0 臨床的特性

4.1 効能・効果

関節リウマチ
リンヴォック（本剤）は，1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分であった，又は不耐容である成人患者の中等症から重症の活動性関節リウマチの治療を適応とする。本剤は，単剤療法あるいはメトトレキサート（MTX）との併用療法として使用できる。

乾癬性関節炎

本剤は，1 種類以上の DMARD に効果不十分であった，又は不耐容である成人患者の活動性乾癬性関節炎の治療を適応とする。本剤は，単剤療法あるいはメトトレキサート（MTX）との併用療法として使用できる。

強直性脊椎炎

本剤は，既存療法で効果不十分である成人患者の活動性強直性脊椎炎の治療を適応とする。

アトピー性皮膚炎

本剤は，全身療法の対象となる 12 歳以上の成人及び青年における中等症から重症のアトピー性皮膚炎の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

本剤による治療は，本剤が適応となる疾患の診断と治療に関する経験がある医師の監督の下で開始すること。

用量

関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎

本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

治療 16 週後に臨床反応が認められない強直性脊椎炎患者では，投与の中止を検討すること。最初に部分的な効果が得られた患者では，16 週を超えて治療を継続することでその後改善する可能性がある。

アトピー性皮膚炎

成人

本剤の推奨用量は，個々の患者の症状に基づき，1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg である。

- 疾病負荷が高い患者では，1 日 1 回 30 mg が適切な場合がある。
- 1 日 1 回 15 mg で効果不十分な患者では，1 日 1 回 30 mg が適切な場合がある。
- 維持には最低有効量を考慮すること。

65 歳以上の患者に対する推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

青年（12–17 歳）

体重 30 kg 以上の青年に対する本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

併用局所療法

本剤は，局所コルチコステロイドとの併用又は非併用下で使用することができる。局所カルシニューリン阻害薬は，顔面，頸部，間擦部位及び性器などの敏感な部位に使用する。

投与 12 週時以降に治療効果が認められない患者については，本剤投与の中止を検討すること。

投与開始

リンパ球絶対数（ALC）が 0.5×10^9 cells/L 未満，好中球絶対数（ANC）が 1×10^9 cells/L 未満又はヘモグロビン（Hb）値が 8 g/dL 未満の患者に本剤の投与を開始しないこと（4.4 及び 4.8 項参照）。

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。

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.　　臨床検査値の指標及びモニタリングガイダンス

臨床検査値の指標	対応	モニタリングガイダンス
好中球絶対数（ANC）	ANC が 1×10^9 cells/L 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。	ベースライン時及び投与開始後 12 週間以内に評価する。その後は個々の患者の管理に従って評価を行うこと。
リンパ球絶対数（ALC）	ALC が 0.5×10^9 cells/L 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，治療を一時的に中断すること。	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。
脂質	高脂血症の国際臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。	高脂血症の国際臨床ガイドラインに従って治療開始後 12 週間及びその後。

特別な集団

高齢者

アトピー性皮膚炎では，1 日 1 回 15 mg を超える用量は 65 歳以上の患者には推奨されない（4.8 項参照）。

75 歳以上の患者に関するデータは限定的である。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者では，用量調節は不要である。重度の腎機能障害の被験者における本剤の使用に関するデータは限定的である（5.2 項参照）。重度の腎機能障害患者には，本剤 1 日 1 回 15 mg を注意して使用すること。重度の腎機能障害患者には，本剤 1 日 1 回 30 mg は推奨されない。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。

肝機能障害

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（5.2 項参照）。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者には本剤を使用しないこと（4.3 項参照）。

小児集団

12 歳以下のアトピー性皮膚炎の小児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。体重 40 kg 未満の青年における臨床曝露データは得られていない（5.2 項参照）。

0–17 歳の関節リウマチ，乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎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。

用法

本剤は食事摂取の有無にかかわらず 1 日 1 回の経口投与とし，1 日のうち，いつ投与してもよい。本剤の錠剤は丸ごと飲み込み，割ったり，砕いたり，噛んだりせずに全量を正しく投与すること。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載の添加物に対する過敏症。
- 活動性結核（TB）又は活動性の重篤な感染（4.4 項参照）。
- 重度の肝機能障害（4.2 項参照）。
- 妊娠（4.6 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

免疫抑制剤

アザチオプリン，シクロスポリン，タクロリムスなどの他の強力な免疫抑制剤，及び生物学的 DMARD 又は他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬と本剤の併用は臨床試験での評価が行われておらず，追加的な免疫抑制のリスクが除外できないため推奨されない。

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（4.8 項参照）。本剤を投与した患者に細菌性髄膜炎の症例が報告されている。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の投与を開始しないこと。

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。また，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。

65 歳以上の高齢者では感染の発現率が高いため，この集団に投与する際には注意が必要である。

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（4.3 項参照）。未治療の潜伏 TB を有する患者又は TB 感染のリスク因子を有する患者に本剤の投与を開始する場合は，その前に抗 TB 療法を検討すること。

抗 TB 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が臨床試験において報告された（4.8 項参照）。本剤を投与された日本人患者では帯状疱疹のリスクが高いと考えられる。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，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。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。

予防接種

本剤を投与した患者における，生ワクチンによる予防接種への反応について，データは得られていない。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。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の最新情報を患者が把握していることが望ましい。（不活化肺炎球菌結合型ポリサッカライドワクチン（沈降 13 価）とウパダシチニブの併用に関するデータについては **Error! Reference source not found.**項を参照）。

悪性腫瘍

リンパ腫などの悪性腫瘍のリスクは，関節リウマチ患者において増大する。免疫調節薬はリンパ腫などの悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性がある。臨床データは現在限定的であり，長期試験が進行中である。

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

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。

血液学的異常

臨床試験では，1%以下の患者に好中球絶対数（ANC）1×10^9 cells/L 未満，リンパ球絶対数（ALC）0.5×10^9 cells/L 未満及びヘモグロビン 8 g/dL 未満が報告された（4.8 項参照）。通常の

患者管理中に 1×10^9cells/L 未満の ANC，0.5×10^9cells/L 未満の ALC 又は 8 g/dL 未満のヘモグロビンが観察された患者には，治療を開始しない，あるいは一時的に中断すること（4.2 項参照）。

心血管リスク

関節リウマチ患者は心血管障害のリスクが高い。本剤を患者に投与する場合，通常の標準治療の一環としてリスク因子（高血圧，高脂血症など）を管理すること。

憩室炎

憩室炎が臨床試験及び市販後調査から報告されている。憩室炎は，消化管穿孔を引き起こす可能性がある。ウパダシチニブは，憩室性疾患患者，特に，非ステロイド性抗炎症薬，コルチコステロイド，及びオピオイドなどの憩室炎のリスクを高める併用薬による治療を長期間にわたって受けている患者においては慎重に使用すべきである。新たに腹部の徴候及び症状が認められた患者は，直ちに，憩室炎を早期に同定するために評価し，消化管穿孔を予防すること。

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用量依存的な上昇と関連性があった（4.8 項参照）。エビデンスは限定的ではあるものの，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。このような脂質値上昇が心血管疾患罹患率及び死亡率に及ぼす影響は確認されていない（モニタリングガイダンスについては 4.2 項参照）。

肝トランスアミナーゼ上昇

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。

静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の事象が，本剤を含む JAK 阻害剤が投与された患者に報告されている。DVT / PE のリスクが高い患者には，本剤を注意して使用すること。患者の DVT / PE リスクを決定する際に考慮すべきリスク因子には，高齢，肥満，DVT / PE の既往歴，大手術を受ける患者，長期の拘束などがある。DVT / PE の臨床的特徴が発現した場合は，本剤の投与を中止し，速やかに患者の評価を行い，その後適切な治療を行うこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品がウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性

ウパダシチニブは主に CYP3A4 によって代謝される。したがって，ウパダシチニブの血漿中曝露量は，CYP3A4 を強力に阻害又は誘導する薬剤の影響を受ける可能性がある。

CYP3A4 阻害剤との併用投与

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ポサコナゾール，ボリコナゾール，クラリスロマイシンなど）と併用投与した場合，曝露量が多くなる。臨床試験では，ウパダシチニブをケトコナゾールと併用投与すると，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 70%及び 75%増加した。強力な CYP3A4 阻害剤の長期治療を受けている患者には，本剤 1 日 1 回 15 mg を注意して使用すること。強力な CYP3A4 阻害剤の長期治療を受けている患者には，本剤 1 日 1 回 30 mg は推奨されない。長期使用時には，強力な CYP3A4 阻害剤に代わる別の薬剤を考慮すること。

CYP3A4 誘導剤との併用投与

ウパダシチニブは，強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピン及びフェニトインなど）と併用投与した場合は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。臨床試験では，リファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）の反復投与後にウパダシチニブを併用投与したところ，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 50%及び 60%減少した。本剤を強力な CYP3A4 誘導剤と併用投与する場合は，疾患活動性の変化について患者を観察すること。

メトトレキサート及び 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中曝露量に影響を及ぼさない。

ウパダシチニブが他の医薬品の薬物動態に影響を及ぼす可能性

健康被験者にウダパシチニブ 30 mg を 1 日 1 回反復投与しても，ミダゾラム（CYP3A の高感度基質）の血漿中曝露量への影響は限定的（ミダゾラムの AUC 及び C_{max} の 26%の減少）であったことから，ウダパシチニブ 30 mg の 1 日 1 回投与は CYP3A に対して弱い誘導作用を有する可能性が示された。臨床試験において，健康被験者にウダパシチニブ 30 mg を 1 日 1 回反復投与したところ，ロスバスタチン及びアトルバスタチンの AUC はそれぞれ 33%及び 23%減少し，ロスバスタチンの C_{max} は 23%減少した。ウダパシチニブは，アトルバスタチンの C_{max} 及びオルト-ヒドロキシアトルバスタチン（アトルバスタチンの主要活性代謝物）の血漿中曝露量に重大な影響を及ぼさなかった。ウダパシチニブと併用投与する場合，CYP3A の基質，ロスバスタチン又はアトルバスタチンの用量調節は推奨されない。

ウパダシチニブは，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，メトトレキサート又は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 又は CYP2D6 によって代謝される基質薬剤の血漿中曝露量に重要な影響を及ぼさない。

4.6 生殖能，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

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。患者女児及び / 又はその親 / 介護者には，本剤投与中に初経を迎えた場合は担当医に連絡する必要がある旨を説明すること。

妊婦

妊娠女性におけるウパダシチニブの使用に関するデータはないかあっても限定的である。動物を用いた試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ウパダシチニブはラットとウサギにおいて催奇形性を示し，子宮内曝露によりラットの胎児の骨及びウサギの胎児の心臓に影響が認められた。

妊娠中の本剤投与は禁忌である（4.3 項参照）。

患者が本剤の服用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。

授乳

ウパダシチニブ及びその代謝物がヒト乳汁中に分泌されるかどうかは明らかではない。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（5.3 項参照）。

新生児 / 乳児へのリスクは除外できない。

授乳中に本剤を使用しないこと。小児に対する授乳のベネフィット及び女性に対する治療のベネフィットを考慮に入れ，授乳を中止するか本剤の投与を中止するかを判断すること。

生殖能

ウパダシチニブがヒトの生殖能に及ぼす影響についての評価は行われていない。動物を用いた試験では生殖能に関する影響は示されていない（5.3 項参照）。

4.7 運転能力及び機械の操作能力に対する影響

本剤は運転能力及び機械の操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

関節リウマチ，乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎を対象としたプラセボ対照臨床試験では，本剤 15 mg 投与時に最も高頻度に報告された副作用（発現率が最も高い適応症の 1 つ以上で患者の 2%以上に発現）は，上気道感染（19.5%），血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加（8.6%），アラニントランスアミナーゼ増加（4.3%），気管支炎（3.9%），悪心（3.5%），咳

嗽（2.2%），アスパラギン酸トランスアミナーゼ増加（2.2%）及び高コレステロール血症（2.2%）であった。

アトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照臨床試験で本剤 15 mg 又は 30 mg 投与時に最も高頻度に報告された副作用（患者の 2%以上に発現）は，上気道感染（25.4%），ざ瘡（15.1%），単純ヘルペス（8.4%），頭痛（6.3%），CPK 増加（5.5%），咳嗽（3.2%），毛包炎（3.2%），腹痛（2.9%），悪心（2.7%），好中球減少症（2.3%），発熱（2.1%）及びインフルエンザ（2.1%）であった。

主な重篤な副作用は重篤な感染であった（4.4 項参照）。

長期投与時の本剤の安全性プロファイルは，すべての適応症でプラセボ対照期間中の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

副作用の一覧表

下記の副作用の一覧は，臨床試験の経験に基づいている。

下記の副作用の発現頻度は次の規則を用いて定義されている：極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）。表 2 の発現頻度は，リウマチ性疾患及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では本剤 15 mg，アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では本剤 30 mg で報告された副作用の発現頻度が高い方に基づいている。適応症間で発現頻度に顕著な差が認められた場合は，表の下の脚注に示す。

表 2.　　副作用

器官別大分類	極めて高頻度	高頻度	低頻度
感染症および寄生虫症	上気道感染 (URTI)[a]	気管支炎 [a,b] 帯状疱疹 単純ヘルペス [a] 毛包炎 インフルエンザ 尿路感染	肺炎 口腔カンジダ症 憩室炎
血液およびリンパ系障害		貧血 好中球減少症	
代謝および栄養障害		高コレステロール血症 [b]	高トリグリセリド血症
呼吸器，胸郭および縦隔障害		咳嗽	
胃腸障害		腹痛 [a] 悪心	
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡 [c]	蕁麻疹 [c]	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労 発熱	
臨床検査		血中 CK 増加 ALT 増加 [b] AST 増加 [b] 体重増加	
神経系障害		頭痛	

a. グループ化された用語として表示
b. アトピー性皮膚炎試験では，気管支炎，高コレステロール血症，ALT 増加及び AST 増加の発現頻度は低かった。
c. リウマチ性疾患を対象とした試験では，発現頻度はざ瘡では高く，蕁麻疹では低かった。

特定の副作用の記述

関節リウマチ

感染症

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照臨床試験において，12 / 14 週間にわたる感染症の発現頻度は，プラセボ群の 20.9%と比較して本剤 15 mg 群で 27.4%であった。メトトレキサート（MTX）対照試験において，12 / 14 週間にわたる感染症の発現頻度は，MTX 群の 24.0%と比較して本剤 15 mg 単剤療法群で 19.5%であった。5 つの第 3 相臨床試験全体（2630 例）における，本剤 15 mg 群の感染の全体的な長期投与時の発現率は 93.7 件/100 人年であった。

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照臨床試験において，12 / 14 週間にわたる重篤な感染症の発現頻度は，プラセボ群の 0.6%と比較して本剤 15 mg 群で 1.2%であった。MTX 対照試験において，12 / 14 週間にわたる重篤な感染症の発現頻度は，MTX 群の 0.4%と比較して本剤 15 mg 単剤療法群で 0.6%であった。5 つの第 3 相臨床試験全体における，本剤 15 mg 群の重篤な感染の全体的な投与時の発現率は 3.8 件/100 人年であった。主な重篤な感染症は肺炎であった。長期投与の曝露でも重篤な感染症の発現率に変化は認められなかった。

日和見感染（結核を除く）

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照臨床試験において，12 / 14 週間にわたる日和見感染の発現頻度は，プラセボ群の 0.3%と比較して本剤 15 mg 群で 0.5%であった。MTX 対照試験において，12 / 14 週間にわたり，本剤 15 mg 単剤療法群では日和見感染の症例はみられず，MTX 群では 0.2%にみられた。5 つの第 3 相臨床試験全体における，本剤 15 mg 群の日和見感染の全体的な長期投与時の発現率は 0.6 件/100 人年であった。

5 つの第 3 相臨床試験全体における，本剤 15 mg 群の帯状疱疹の長期投与時の発現率は 3.7 件/100 人年であった。帯状疱疹の事象のほとんどは単一の皮膚分節に発現し，非重篤であった。

肝トランスアミナーゼ上昇

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照試験において，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 治療群ではそれぞれ 2.1%と 1.5%で認められた。肝トランスアミナーゼ上昇のほとんどの症例が無症候性及び一過性であった。

MTX 対照試験において，最長 12 / 14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST の増加が，MTX 治療群のそれぞれ 1.9%と 0.9%と比較して，本剤 15 mg 治療群ではそれぞれ 0.8%と 0.4%で認められた。

ALT / AST 増加のパターンと発現率には，長期継続試験を含め経時的な変化は認められなかった。

脂質上昇

本剤 15 mg による治療は，総コレステロール，トリグリセリド，LDL コレステロール及び HDL コレステロールなどの脂質値の上昇と関連性があった。LDL / HDL 比に変化は認められなかった。治療 2–4 週時に増加が認められ，より長期の治療では一定となった。ベースライン値が規定範囲を下回った対照試験の患者のうち，12 / 14 週間のうち 1 回以上，以下の頻度で規定範囲を超えた変化が観察された（単発的な高値を示した患者を含む）。

- 5.17 mmol/L（200 mg/dL）以上の総コレステロール：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 62%及び 31%
- 3.36 mmol/L（130 mg/dL）以上の LDL コレステロール：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 42%及び 19%
- 1.03 mmol/L（40 mg/dL）以上の HDL コレステロール：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 89%及び 61%
- 2.26 mmol/L（200 mg/dL）以上のトリグリセリド：本剤 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 25%及び 15%

クレアチンホスホキナーゼ

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照試験において，最長 12 / 14 週間にわたり，クレアチンホスホキナーゼ（CK）値の増加が認められた。基準値上限（ULN）の 5 倍を上回る CK 増加が，12 / 14 週間にわたり，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 倍を上回る増加の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。平均 CK 値は 4 週間増加し，12 週後に平均増加は 60 U/L となり，その後の継続療法を含め，増加した値に変化は認められなかった。

好中球減少症

基礎療法として DMARD を投与するプラセボ対照試験において，最長 12 / 14 週間にわたり，少なくとも 1 回の測定で 1×10^9 cells/L を下回る好中球数減少が，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。臨床試験では，ANC 1×10^9 cells/L 未満という数値に対して治療が中断された（4.2 項参照）。平均好中球数は 4–8 週間で減少した。好中球数減少は，ベースライン値より低い値のまま，継続療法を含め経時的な変化は認められなかった。

乾癬性関節炎

全体として，本剤 15 mg を用いて治療した活動性乾癬性関節炎患者で認められた安全性プロファイルは，関節リウマチ患者で認められた安全性プロファイルと一致していた。重篤な感染症（それぞれ 2.6 件/100 人年及び 1.3 件/100 人年）及び肝トランスアミナーゼ上昇（それぞれ ALT 増加グレード 3 並びに 1.4%及び 0.4%）の発現率は，本剤の単剤療法群と比較してメトトレキサートとの併用療法で高値が認められた。--

強直性脊椎炎

全体として，本剤 15 mg を用いて治療した活動性強直性脊椎炎患者で認められた安全性プロファイルは，関節リウマチ患者で認められた安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性の所見は認められなかった。

アトピー性皮膚炎

感染症

臨床試験のプラセボ対照期において，16 週間にわたる感染症の発現頻度は，プラセボ群の30%と比較して本剤 15 mg 及び 30 mg 群でそれぞれ 39%及び 43%であった。本剤 15 mg 及び 30 mg 群での感染症の長期投与時の発現率はそれぞれ 98.5 件/100 人年及び 109.6 件/100 人年であった。

プラセボ対照臨床試験において，16 週間にわたる重篤な感染症の発現頻度は，プラセボ群の0.6%と比較して本剤 15 mg 及び 30 mg 群でそれぞれ 0.8%及び 0.4%であった。本剤 15 mg 及び 30 mg 群での重篤な感染症の長期投与時の発現率はそれぞれ 2.3 件/100 人年及び 2.8 件/100 人年であった。

日和見感染（結核を除く）

臨床試験のプラセボ対照期では，報告された日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）はすべてヘルペス性湿疹であった。16 週間にわたるヘルペス性状湿疹の発現頻度は，プラセボ群の0.4%と比較して本剤 15 mg 及び 30 mg 群でそれぞれ 0.7%及び 0.8%であった。本剤 15 mg 及び 30 mg 群でのヘルペス性湿疹の長期投与時の発現率はそれぞれ 1.6 件/100 人年及び 1.8 件/100 人年であった。本剤 30 mg 投与時に食道カンジダ症が 1 件報告された。

本剤 15 mg 及び 30 mg 群での帯状疱疹の長期投与時の発現率はそれぞれ 3.5 件/100 人年及び 5.2 件/100 人年であった。帯状疱疹の事象のほとんどは単一の皮膚分節に発現し，非重篤であった。

臨床検査値異常

本剤投与に伴う ALT 増加及び / 又は AST 増加（ULN の 3 倍以上），脂質パラメータ，CPK 値（ULN の 5 倍超）及び好中球減少症（ANC が 1×10^9 cells/L 未満）の用量依存的な変化は，リウマチ性疾患を対象とした臨床試験で認められた変化と同様であった。

アトピー性皮膚炎を対象とした試験では，16 週後に LDL コレステロールのわずかな増加が認められた。

高齢者

65 歳以上のアトピー性皮膚炎患者の限られたデータに基づくと，全体的な副作用の発現率は本剤 30 mg 群の方が 15 mg 群よりも高かった。

小児集団

12–17 歳のアトピー性皮膚炎を有する青年計 343 例が第 3 相試験で治療を受け，うち 167 例が 15 mg の投与を受けた。青年における本剤 15 mg の安全性プロファイルは，成人と同様であった。青年における 30 mg 投与時の安全性及び有効性は現在も検討中である。

副作用の疑いの報告

本医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，本医薬品のベネフィット / リスクバランスの継続的なモニタリングが可能になる。医療専門家は，付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験において，ウパダシチニブは 1 日 AUC で 60 mg 徐放錠 1 日 1 回投与に相当する用量まで投与された。副作用は低用量でみられるものと同等であり，特定の毒性は確認されなかった。体循環におけるウパダシチニブの約 90%が投与して 24 時間以内に排泄される（臨床試験で評価された用量範囲内）。過量投与が起こった場合は，副作用の徴候及び症状について患者を観察することが望ましい。副作用を発症した患者には適切な治療を行うこと。

5.0 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：免疫抑制剤，選択的免疫抑制剤，ATC コード：L04AA44

作用機序

ウパダシチニブは選択的，可逆的ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。JAK は，炎症反応，造血及び免疫監視などの多様な細胞プロセスに関わるサイトカイン又は成長因子シグナルを伝達する細胞内酵素である。JAK ファミリー酵素には，対になって作用し，シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化して活性化する JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 の 4 種類がある。次に，このリン酸化が遺伝子発現及び細胞機能を調整する。JAK1 は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であり，JAK2 は赤血球成熟に対して重要であり，JAK3 シグナルは免疫監視及びリンパ球機能に関与している。

ヒト細胞アッセイでは，ウパダシチニブは JAK1 又は JAK1 / 3 によるシグナル伝達を選択的に阻害し，その機能的選択性は JAK2 ペアを介してシグナルを伝達するサイトカイン受容体よりも高い。アトピー性皮膚炎は，JAK1 経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4，IL-13，IL-22，TSLP，IL-31，IFN-γ を含む）によって引き起こされる。JAK 1 をウパダシチニブで阻害すると，湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達が減少する。

薬力学的作用

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

健常志願者において，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，ウパダシチニブでの治療により，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。

hsCRP（高感度 C-反応性蛋白）

関節リウマチ患者において，ウパダシチニブでの治療により，早ければ Week 1 に平均 hsCRP 値のベースラインからの減少がみられ，継続投与することで持続した。

ワクチン試験

不活化肺炎球菌結合型ポリサッカライドワクチン（沈降 13 価）投与後の体液性応答に対するウパダシチニブの影響がウパダシチニブ 15 mg（87 例）又は 30 mg（24 例）の治療が安定している関節リウマチ患者 111 例を対象として評価された。患者の 97%（108 例）では，メトトレキサートが併用されていた。主要評価項目は，12 種の肺炎球菌抗原（1，3，4，5，6B，7F，9V，14，18C，19A，19F，及び 23F）中 6 種以上でベースラインから Week 4 における抗体濃度の 2 倍以上の増加と定義される良好な体液性応答を示した患者の比率であった。Week 4 の結果は，ウパダシチニブ 15 mg 群では患者の 67.5%（95% CI：57.4，77.5），30 mg 群では 56.5%（95% CI：36.3，76.8）において良好な体液性応答が示された。

臨床的有効性及び安全性

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 3 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（表 3 参照）。18 歳以上の患者は試験への参加資格があった。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，かつ 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。4 試験は最長 5 年間の長期継続投与試験であり，1 試験（SELECT-COMPARE 試験）は最長 10 年間の長期継続投与試験であった。

これらの試験それぞれの主要解析は，無作為割付けされ，本剤又はプラセボが 1 回以上投与された全ての被験者を対象とし，カテゴリカル評価項目にはノンレスポンダー補完法を用いた。

第 3 相試験全体で，本剤 15 mg QD 群に認められた有効性は，本剤 30 mg QD 群に認められた有効性とおおむね類似していた。

表 3. 臨床試験の概要

試験名	母集団 (n)	治療群	主要な評価指標
SELECT-EARLY 試験	MTX-naïve[a] (947)	• ウパダシチニブ 15 mg 群 • ウパダシチニブ 30 mg 群 • MTX 群 単剤療法	• 主要評価項目：Week 24 時の臨床的寛解 (DAS28-CRP) • 低疾患活動性 (DAS28-CRP) • ACR50 • X 線画像上の進展 (mTSS) • 身体機能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY 試験	MTX-IR[b] (648)	• ウパダシチニブ 15 mg 群 • ウパダシチニブ 30 mg 群 • MTX 群 単剤療法	• 主要評価項目：Week 14 時の低疾患活動性 (DAS28-CRP) • 臨床的寛解 (DAS28-CRP) • ACR20 • 身体機能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS • 朝のこわばり
SELECT-NEXT 試験	csDMARD-IR[c] (661)	• ウパダシチニブ 15 mg 群 • ウパダシチニブ 30 mg 群 • プラセボ群 基礎療法として csDMARD を投与	• 主要評価項目：Week 12 時の低疾患活動性 (DAS28-CRP) • 臨床的寛解 (DAS28-CRP) • ACR20 • 身体機能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS • 低疾患活動性 (CDAI) • 朝のこわばり • FACIT-F
SELECT-COMPARE 試験	MTX-IR[d] (1629)	• ウパダシチニブ 15 mg 群 • プラセボ群 • アダリムマブ 40 mg 群 基礎療法として MTX を投与	• 主要評価項目：Week 12 時の臨床的寛解 (DAS28-CRP) • 低疾患活動性 (DAS28-CRP) • ACR20 • 低疾患活動性 (DAS28-CRP) 対アダリムマブ • X 線画像上の進展 (mTSS) • 身体機能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS • 低疾患活動性 (CDAI) • 朝のこわばり • FACIT-F

表 3.　　臨床試験の概要（続き）

試験名	母集団 (n)	治療群	主要な評価指標
SELECT-BEYOND 試験	bDMARD-IR[e] (499)	• ウパダシチニブ 15 mg 群 • ウパダシチニブ 30 mg 群 • プラセボ群 基礎療法として csDMARD を投与	• 主要評価項目：Week 12 時の低疾患活動性 (DAS28-CRP) • ACR20 • 身体機能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS

略語：ACR20 (又は 50) = 米国リウマチ学会基準≥ 20% (又は≥ 50%) 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，mTSS = 修正トータルシャープスコア，csDMARD = 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，SF-36 PCS = ショートフォーム健康調査 (SF-36) の身体的構成要素サマリー (PCS)，CDAI = 臨床的疾患活動性指標，FACIT-F = 慢性疾患治療疲労スコアの機能評価，IR = 効果不十分例，MTX = メトトレキサート，n = 無作為割付け数

a. MTX の治療歴がない又は週 1 回の MTX の投与を 3 回未満受けた患者
b. MTX に効果不十分であった患者
c. csDMARDs に効果不十分であった患者。以前に最大 1 回 bDMARD に曝露した患者は，短期曝露 (3 ヵ月未満) の場合又は不耐容のために bDMARD を中止する必要があった場合は，参加資格を有した (患者総数の 20%まで) 。
d. MTX に効果不十分であった患者。以前に最大 1 回 bDMARD (アダリムマブを除く) に曝露した患者は，短期曝露 (3 ヵ月未満) の場合又は不耐容のために bDMARD を中止する必要があった場合は，参加資格を有した (患者総数の 20%まで)。
e. 1 つ以上の bDMARD に対し効果不十分又は不耐容であった患者

臨床効果

寛解及び疾患活動性の低下

試験において，低疾患活動性（DAS28-CRP 3.2 以下）及び臨床的寛解（DAS28-CRP 2.6 未満）を達成した被験者の割合は，プラセボ群，MTX 群又はアダリムマブ群と比較して，有意に高かった（表 4）。SELECT-COMPARE 試験では，Week 12 に低疾患活動性を達成した被験者の割合は，アダリムマブ群と比較して，有意に高かった。全体として，MTX の有無にかかわらず，患者集団を通して低疾患活動性及び臨床的寛解を達成した被験者の割合は一貫していた。3 年時点では，SELECT-COMPARE 試験において，ウパダシチニブ 15mg 群のうち 297/651（45.6%例）及びアダリムマブ群のうち 111/327（33.9%例）の被験者がそれぞれ最初に無作為に割り付けられた投与を継続していた。また，SELECT-EARLY 試験において，ウパダシチニブ 15mg 群のうち 216/317（68.1%例）及び MTX 群のうち 149/315（47.3%例）の被験者がそれぞれ最初に無作為に割り付けられたそれぞれの単剤療法を継続していた。最初に割り付けられた治療を継続した患者では，低い疾患活動性及び臨床的寛解が 3 年間維持された。

ACR 反応

全ての試験において，本剤 15 mg 治療群の患者における 12 週後の ACR20，ACR50 及び ACR70 反応率は，プラセボ群，MTX 群又はアダリムマブ群と比較して高かった（表 4）。効果発現までの時間は速く，ACR20 反応率は Week 1 で高かった。MTX の有無にかかわらず，ACR20/50/70 反応率を最初に割り付けられた治療を継続した患者では 3 年間維持した。

本剤 15 mg 単剤療法又は csDMARD との併用療法は，圧痛及び腫脹関節数，患者及び医師による全般評価，HAQ-DI，疼痛評価並びに hsCRP などの ACR の構成要素で有意に改善した。

表 4. 効果及び寛解

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT MONO 試験 MTX-IR		SELECT NEXT 試験 csDMARD-IR		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR		SELECT-BEYOND 試験 bDMARD-IR		
	MTX 群	UPA 15 mg	MTX 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
週											
LDA DAS28-CRP ≤ 3.2 (患者の%)											
12[a] / 14[b]	28	53[g]	19	45[e]	17	48[e]	14	45[e,h]	29	14	43[e]
24[c]26[d]	32	60[f]					18	55[g,h]	39		
48	39	59[g]						50[h]	35		
CR DAS28-CRP < 2.6 (患者の%)											
12[a] / 14[b]	14	36[g]	8	28[e]	10	31[e]	6	29[e,h]	18	9	29[g]
24[c]26[d]	18	48[e]					9	41[g,h]	27		
48	29	49[g]						38[i]	28		
ACR20 (患者の%)											
12[a] / 14[b]	54	76[g]	41	68[e]	36	64[e]	36	71[e,j]	63	28	65[e]
24[c] / 26[d]	59	79[g]					36	67[g,i]	57		
48	57	74[g]						65[i]	54		
ACR50 (患者の%)											
12[a] / 14[b]	28	52[g]	15	42[g]	15	38[g]	15	45[g,h]	29	12	34[g]
24[c] / 26[d]	33	60[e]					21	54[g,h]	42		
48	43	63[g]						49[i]	40		
ACR70 (患者の%)											
12[a] / 14[b]	14	32[g]	3	23[g]	6	21[g]	5	25[g,h]	13	7	12
24[c] / 26[d]	18	44[g]					10	35[g,h]	23		
48	29	51[g]						36[h]	23		
CDAI ≤ 10 (患者の%)											
12[a] / 14[b]	30	46[g]	25	35[l]	19	40[e]	16	40[e,h]	30	14	32[g]
24[c] / 26[d]	38	56[g]					22	53[g,h]	38		
48	43	60[g]						47[h]	34		

表 4.　　効果及び寛解（続き）

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT MONO 試験 MTX-IR		SELECT NEXT 試験 csDMARD-IR		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR		SELECT-BEYOND 試験 bDMARD-IR		
	MTX 群	UPA 15 mg	MTX 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg

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，ADA = アダリムマブ，CDAI = 臨床的疾患活動性指標，CR = 臨床的寛解，CRP = C-反応性蛋白，DAS28 = 28 関節疾患活動性スコア，IR = 効果不十分例，LDA = 低疾患活動性，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

a. SELECT-NEXT 試験，SELECT-EARLY 試験，SELECT-COMPARE 試験，SELECT-BEYOND 試験
b. SELECT-MONOTHERAPY 試験
c. SELECT-EARLY 試験
d. SELECT-COMPARE 試験
e. 多重性をコントロールした $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
f. 多重性をコントロールした $p \leq 0.01$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
g. 名目上の $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
h. 名目上の $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対アダリムマブ比較
i. 名目上の $p \leq 0.01$ ウパダシチニブ対アダリムマブ比較
j. 名目上の $p \leq 0.05$ ウパダシチニブ対アダリムマブ比較
k. 名目上の $p \leq 0.01$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
l. 名目上の $p \leq 0.05$ ウパダシチニブ対 MTX 比較

注：Week 48 のデータは，無作為割付け群別にノンレスポンダー補完法を用いて最大の解析対象集団 (FAS) を対象とした解析から得られた。

X 線画像上の反応

関節の構造的損傷の進展防止効果は，SELECT-EARLY 試験及び SELECT-COMPARE 試験の Week 24 / 26 及び Week 48 に，手及び足の X 線スコア（mTSS）及びその項目，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。

本剤 15 mg による治療は，SELECT-COMPARE 試験ではプラセボと MTX の併用療法と比較して，また SELECT-EARLY 試験（単剤療法）では MTX 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 5）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアは全体的なスコアと一致していた。X 線画像上の進展がみられなかった（mTSS の変化が 0 以下）患者の割合は，いずれの試験でも，本剤 15 mg 群が有意に高かった。いずれの試験でも，最初に割り付けられたウパダシチニブ 15 mg の投与を継続した被験者では，関節の構造的損傷の防止効果が 96 週時まで維持された（SELECT-COMPARE 試験の 327 名及び SELECT-EARLY 試験の 238 名から得られた結果に基づく）。

表 5.　　X 線所見の変化

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR		
治療群	MTX 群	UPA 15 mg	PBO[a]	UPA 15 mg	ADA 40 mg
mTSS のベースラインからの平均変化量					
Week 24[b] / 26[c]	0.7	0.1[f]	0.9	0.2[g]	0.1
Week 48	1.0	0.03[e]	1.7	0.3[e]	0.4
X 線画像上で進展がみられなかった患者の割合[d]					
Week 24[b] / 26[c]	77.7	87.5[f]	76.0	83.5[f]	86.8
Week 48	74.3	89.9[e]	74.1	86.4[e]	87.9

略語：ADA = アダリムマブ，IR = 効果不十分例，MTX = メトトレキサート，PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

a. 48 週時の全てのプラセボデータは直線外挿法を用いた。
b. SELECT-EARLY 試験
c. SELECT-COMPARE 試験
d. 進展なしは mTSS の変化が 0 以下と定義された
e. 名目上の $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
f. 多重性をコントロールした $p \leq 0.01$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
g. 多重性をコントロールした $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較

身体機能の反応及び健康関連アウトカム

本剤 15 mg 単剤療法又は csDMARD との併用療法は，HAQ-DI による評価で，全対照薬と比較して身体機能を有意に改善した（表 6 参照）。SELECT COMPARE 試験及び SELECT EARLY 試験の結果に基づき，最初に割り付けられたウパダシチニブ 15 mg の投与を継続した被験者では、HAQ-DI の改善が 3 年間維持された。

表 6. HAQ-DI におけるベースラインからの平均変化量 [a,b]

試験	SELECT EARLY 試験 MTX-Naïve		SELECT MONO 試験 MTX-IR		SELECT NEXT 試験 csDMARD-IR		SELECT COMPARE 試験 MTX-IR		SELECT-BEYOND 試験 BIO-IR		
治療群	MTX 群	UPA 15 mg	MTX 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
ベースラインスコア，平均値	1.6	1.6	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7
Week 12[c] / 14[d]	–0.5	–0.8[h]	–0.3	–0.7[g]	–0.3	–0.6[g]	–0.3	–0.6[g,i]	–0.5	–0.2	–0.4[g]
Week 24[e] / 26[f]	–0.6	–0.9[g]					–0.3	–0.7[h,i]	–0.6		

略語：ADA = アダリムマブ，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，UPA = ウパダシチニブ

a. 示されているデータは平均値である
b. 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。
c. SELECT-EARLY 試験，SELECT-NEXT 試験，SELECT-COMPARE 試験，SELECT-BEYOND 試験
d. SELECT-MONOTHERAPY 試験
e. SELECT-EARLY 試験
f. SELECT-COMPARE 試験
g. 多重性をコントロールした $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
h. 名目上の $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ又は MTX 比較
i. 名目上の $p \leq 0.01$ ウパダシチニブ対アダリムマブ比較

SELECT-MONOTHERAPY 試験，SELECT-NEXT 試験及び SELECT-COMPARE 試験において，本剤 15 mg による治療は，プラセボ群又は MTX 群と比較して，朝の関節のこわばりの平均持続時間を有意に改善した。

臨床試験では，プラセボ群及び MTX 群と比較して，本剤治療群の患者でショートフォーム健康調査（SF-36）の身体的構成要素サマリー（PCS）で評価したときの患者報告の生活の質に有意な改善が報告された。-また，慢性疾患治療疲労スコアの機能評価（FACIT-F）で測定したときの疲労にも，プラセボ群と比較して本剤治療群で有意な改善が報告された。-

乾癬性関節炎

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乾癬性関節炎を有する 18 歳以上の患者を対象とする 2 つの第 3 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検討された。すべての患者が，Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）に基づき，6 ヵ月以上活動性乾癬性関節炎を有し，3 箇所以上の圧痛関節及び 3 箇所以上の腫脹関節，及び活動性尋常性乾癬を有するか，尋常性乾癬の既往歴がある患者であった。両試験の主要評価項目は，12 週時に ACR 20 反応を達成した患者の割合とした。

SELECT-PsA 1 試験は，1 種類以上の非生物学的 DMARD に効果不十分であった，又は不耐容であった患者 1705 例を対象とした 24 週間試験である。-ベースライン時に，1 種類以上の非生物学的 DMARD を併用していた患者は 1393 例（82%），MTX のみとの併用療法の患者は 1084 例（64%），単剤療法の患者は 311 例（18%）であった。-患者には本剤 1 日 1 回 15 mg 若しくは 30 mg，アダリムマブ，又はプラセボを投与した。24 週時に，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を，本剤 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg に盲検下で切り替えた。SELECT-PsA 1 試験には最長 5 年間の長期継続投与が組み込まれた。

SELECT-PsA 2 試験は，1 種類以上の生物学的 DMARD に効果不十分であった，又は不耐容であった患者 642 例を対象とした 24 週間試験である。--ベースライン時に，1 種類以上の非生物学的 DMARD を併用していた患者は 296 例（46%），MTX のみとの併用療法の患者は 222 例（35%），単剤療法の患者は 345 例（54%）であった。患者には本剤 1 日 1 回 15 mg 若しくは 30 mg，アダリムマブ，又はプラセボを投与した。24 週時に，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を，本剤 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg に盲検下で切り替えた。SELECT-PsA 2 試験には最長 3 年間の長期継続投与が組み込まれた。-

臨床効果

いずれの試験でも，ACR 20 反応を達成した患者の割合は，本剤 15 mg 群をプラセボ群と比較して 12 週時で統計学的に有意に高かった（表 7）。有効性の発現までの時間はすべての測定項目で速やかであり，ACR 20 では 2 週時の早期に大きな反応が認められた。

本剤 15 mg による治療は，圧痛 / 疼痛関節及び腫脹関節数，患者及び医師による全般評価，HAQ-DI，疼痛評価，並びに hsCRP を含む，ACR の各項目がプラセボ群と比較して改善した。

SELECT-PsA 1 試験では，12 週時の ACR 20 反応を達成した患者の割合において，本剤 15 mg はアダリムマブと比較して非劣性を示した。しかし，アダリムマブに対する優位性は示されなかった。

いずれの試験でも，主要評価項目及び主な副次評価項目について，単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法で一貫した反応が認められた。

本剤 15 mg の有効性は，ベースラインの BMI，ベースラインの hsCRP 及び過去の非生物学的 DMARD の数（≤ 1 又は> 1）を含む，評価したサブグループにかかわらず実証された。-

表 7. SELECT-PsA 1 及び SELECT-PsA 2 における臨床効果

試験	SELECT-PsA 1 試験 非生物学的 DMARD-IR			SELECT-PsA 2 試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20，患者の% (95%信頼区間)					
Week 12	36 (32, 41)	71 (66, 75)[f]	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
プラセボ群との違い (95%信頼区間)	35 (28, 41)[d,e]		-	33 (24, 42)[d,e]	
Week 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Week 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50，患者の% (95%信頼区間)					
Week 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Week 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Week 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70，患者の% (95%信頼区間)					
Week 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Week 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Week 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA，患者の% (95%信頼区間)					
Week 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Week 24	12 (9, 15)	37 (32, 41)[e]	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31)[e]
Week 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
付着部炎の消散 (LEI = 0)，患者の% (95%信頼区間) [a]					
Week 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Week 24	32 (27, 39)	54 (48, 60)[e]	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Week 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
指炎の消散 (LDI = 0)，患者の% (95%信頼区間) [b]					
Week 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Week 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Week 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)

表 7. SELECT-PsA 1 及び SELECT-PsA 2 における臨床効果（続き）

試験	SELECT-PsA 1 試験 非生物学的 DMARD-IR			SELECT-PsA 2 試験 bDMARD-IR	
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO 群	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
PASI75，患者の% (95%信頼区間) [c]					
Week 16	21 (16, 27)	63 (56, 69)[e]	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61)[e]
Week 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Week 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90，患者の% (95%信頼区間) [c]					
Week 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Week 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Week 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

略語：ACR20 (又は 50，又は 70) = 米国リウマチ学会基準≥ 20% (又は≥ 50%，又は≥ 70%) 改善，ADA = アダリムマブ，bDMARD = 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，IR = 効果不十分例，MDA = 最小疾患活動性，PASI75 (又は 90) = 乾癬の面積と重症度の指標における≥ 75% (又は≥ 90%) 改善，PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

無作為化された投与を中止した患者又は評価の週にデータが欠測していた患者は，解析においてノンレスポンダーとして補完した。24 / 56 週時の MDA，付着部炎の消散及び指炎の消散については，16 週時に寛解した患者を解析においてノンレスポンダーとして補完した。

a. ベースライン時に付着部炎を有する患者 (それぞれ，SELECT-PsA 1 試験で 241，270，265 例，SELECT-PsA 2 試験で 144，133 例)
b. ベースライン時に炎を有する患者 (それぞれ，SELECT-PsA 1 試験で 126，136，127 例，SELECT-PsA 2 試験で 64，55 例)
c. ベースライン時に乾癬の BSA ≥ 3%を有する患者 (それぞれ，SELECT-PsA 1 試験で 211，214，211 例，SELECT-PsA 2 試験で 131，130 例)
d. 主要評価項目
e. 多重性をコントロールした $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ
f. 多重性をコントロールした $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対アダリムマブ比較 (非劣勢試験)

X 線画像上の反応

SELECT-PsA 1 試験では，関節の構造的損傷の進展防止効果は X 線画像上で評価し，24 週時の手及び足の X 線スコア（mTSS）及びその項目，骨びらんスコア並びに関節裂隙狭小化スコアにおけるベースラインからの変化として表れる。

本剤 15 mg による治療は，24 週時のプラセボ群と比較して，関節の構造的損傷の進展を統計学的に有意に防止した（表 8）。骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析は全体的なスコアと一致していた。X 線画像上の進展がみられなかった（mTSS の変化が 0.5 以下）患者の割合は，プラセボ群と比較して，本剤 15 mg 群が高かった。

表 8.　　SELECT-PsA 1 における X 線所見の変化

治療群	PBO 群	UPA 15 mg	ADA 40 mg
mTSS のベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間)			
Week 24	0.25 (0.13, 0.36)	–0.04 (–0.16, 0.07)[c]	0.01 (–0.11, 0.13)
Week 56[a]	0.44 (0.29, 0.59)	–0.05 (–0.20, 0.09)	–0.06 (–0.20, 0.09)
X 線画像上で進展がみられなかった患者の割合[b] (95%信頼区間)			
Week 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Week 56[a]	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)

略語：ADA＝アダリムマブ，PBO＝プラセボ，UPA＝ウパダシチニブ
a. 56 週時の全てのプラセボデータは直線外挿法を用いた。
b. 進展なしは mTSS の変化が 0.5 以下と定義された
c. 多重性をコントロールした $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ

身体機能の反応及び健康関連アウトカム

SELECT-PsA 1 試験では，本剤 15 mg の投与を受けた患者について，12 週時の HAQ-DI により評価した身体機能において，プラセボ群（–0.14［95%信頼区間：–0.18，–0.09］）と比較して，ベースラインから統計学的に有意な改善（–0.42［95%信頼区間：–0.47，–0.37］）が認められた。アダリムマブの投与を受けた患者の改善は-0.34（95%信頼区間：–0.38，–0.29）であった。SELECT-PsA 2 試験では，本剤 15 mg の投与を受けた患者について，12 週時の HAQ-DI においてプラセボ群（–0.10［95%信頼区間：–0.16，–0.03］）と比較して，ベースラインから統計学的に有意な改善（–0.30［95%信頼区間：–0.37，–0.24］）が認められた。身体機能の改善はいずれの試験も 56 週を通して維持された。

健康と関係した生活の質は，SF-36v2 により評価した。いずれの試験においても，本剤 15 mg 投与を受けた患者では，12 週時にプラセボ群と比較して，身体的構成要素サマリーのスコアがベースラインから統計学的に有意で大きく改善した。ベースラインからの改善はいずれの試験も 56 週を通して維持された。

いずれの試験においても，本剤 15 mg 投与を受けた患者では，12 週時にプラセボ群と比較して FACIT-F スコアにより評価した疲労にベースラインから統計学的に有意な改善が認められた。ベースラインからの改善はいずれの試験も 56 週を通して維持された。

ベースライン時に，SELECT-PsA 1 試験及び SELECT-PsA 2 試験の患者のそれぞれ 31%及び 34%に乾癬性脊椎炎が報告された。本剤 15 mg を投与した乾癬性脊椎炎患者では，24 週時にプラセボ群と比較して，バス強直性脊椎炎疾患の活動性指数（BASDAI）スコアにベースラインから改善が認められた。ベースラインからの改善はいずれの試験も 56 週を通して維持された。

強直性脊椎炎

本剤 1 日 1 回 15 mg の有効性及び安全性は，バス強直性脊椎炎疾患の活動性指数（BASDAI）≥4 及び患者による背部痛の合計スコア≥4 に基づいて，活動性強直性脊椎炎を有する 18 歳以上の患者を対象とする無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照試験で評価した。本試験には最長 2 年間の長期継続投与が組み込まれた。

SELECT-AXIS 1 試験は，2 種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に効果不十分であった，又は NSAIDs に不耐容若しくは禁忌であり，生物学的 DMARD による治療歴の無い強直性脊椎炎患者 187 例を対象とした 14 週間試験である。ベースライン時に，患者は平均 14.4 年間の強直性脊椎炎の症状を有し，患者の約 16%が csDMARD の併用療法を受けていた。患者には本剤 1 日 1 回 15 mg 又はプラセボを投与した。14 週時に，プラセボ群に無作為割付けされた全ての患者を本剤 1 日 1 回 15 mg に切り替えた。主要評価項目は，14 週時の国際脊椎関節炎評価学会基準 40（ASAS40）反応に達した患者の割合とした。

臨床効果

SELECT-AXIS 1 試験では，ASAS40 反応を達成した本剤 15 mg の投与患者の割合は，プラセボ群と比較して 14 週時で有意に高かった（表 9）。投与群間の数値的な差は 2 週時に認められ，反応は 64 週を通して維持された。

本剤 15 mg による治療は，14 週時の ASAS の各項目（患者による疾患活動性の全般評価，背部痛の総合評価，炎症及び機能）及び hsCRP を含む疾患活動性のその他の指標がプラセボ群と比較して改善した。

本剤 15 mg の有効性は，性別，ベースラインの BMI，AS の罹病期間及びベースラインの hsCRP を含む，評価したサブグループにかかわらず実証された。

表 9. SELECT-AXIS 1 における臨床効果

治療群	**PBO 群**	**UPA 15 mg 群**
N	94	93
ASAS40，患者の% (95%信頼区間) [a]		
Week 14	25.5 (16.7, 34.3)	51.6 (41.5, 61.8)
プラセボ群との違い (95%信頼区間)	26.1 (12.6, 39.5)[b,c]	
ASAS20，患者の% (95%信頼区間) [a]		
Week 14	40.4 (30.5, 50.3)	64.5 (54.8, 74.2)[e]
ASAS 部分寛解，患者の% (95%信頼区間)		
Week 14	1.1 (0.0, 3.1)	19.4 (11.3, 27.4)[e]
BASDAI 50，患者の% (95%信頼区間)		
Week 14	23.4 (14.8, 32.0)	45.2 (35.0, 55.3)[d]
ASDAS-CRP におけるベースラインからの変化 (95% CI)		
Week 14	–0.54 (–0.71, –0.37)	–1.45 (–1.62, –1.28)[e]
ASDAS 不活性疾患，患者の% (95%信頼区間)		
Week 14	0	16.1(8.7, 23.6)[e]
ASDAS 低疾患活動性，患者の% (95%信頼区間) [f]		
Week 14	10.6 (4.4, 16.9)	49.5 (39.3, 59.6)[e]
ASDAS 大幅な改善，患者の% (95%信頼区間)		
Week 14	5.3 (0.8, 9.9)	32.3 (22.8, 41.8)[e]

略語：ASAS20 (又は ASAS40) = 国際脊椎関節炎評価学会基準≥ 20% (又は≥ 40%) 改善，ASDAS-CRP = 強直性脊椎炎疾患活動性スコア C 反応タンパク，BASDAI = バス強直性脊椎炎疾患の活動性指数，PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

a. ASAS20 (ASAS40) 反応は，4 ドメイン (患者全般，全背部痛，機能及び炎症) の内 3 ドメイン以上で，≥ 20% (≥ 40%) の改善及び≥ 1 単位 (≥ 2 単位) (0 から 10 までの範囲) のベースラインからの絶対的な改善が認められ，潜在的な残りのドメインで悪化が認められないことと定義する (ASAS20 について≥ 20%の悪化及び≥ 1 単位の悪化と定義，又は ASAS40 について 0 単位を超える悪化と定義) 。

b. 主要評価項目

c. 多重性をコントロールした $p \leq 0.001$ ウパダシチニブ対プラセボ

d. 多重性をコントロールした $p \leq 0.01$ ウパダシチニブ対プラセボ

e. 多重性をコントロールしない比較

f. 事後解析，多重性をコントロールしない比較

二値変数の評価項目については，14 週の結果はノンレスポンダー補完解析に基づく。連続変数の評価項目については，14 週の結果は反復測定解析の混合モデルを用いたベースラインからの最小二乗平均変化量に基づく。

身体機能の反応

本剤 15 mg 投与を受けた患者では，プラセボ群と比較して 14 週時に BASFI により評価した，身体機能のベースラインからの有意な改善が認められた。

炎症の客観的測定

炎症の徴候は MRI により評価し，脊椎の SPARCC スコアのベースラインからの変化として表した。14 週時には，プラセボ群と比較して脊椎の炎症徴候に本剤 15 mg 群で有意な改善が認められた。

アトピー性皮膚炎

本剤 1 日 1 回 15 mg 及び 30 mg の有効性及び安全性は，計 2584 例の患者（12 歳以上）を対象とする第 3 相無作為化，二重盲検，多施設共同試験（MEASURE UP 1，MEASURE UP 2 及び AD UP）において検討された。局所療法で十分にコントロールできない中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の青年患者 344 例及び成人患者 2240 例を対象に，本剤を評価した。患者には，ベースライン時に，以下のすべてに該当することが求められた：AD の全般的評価（紅斑，硬化 / 丘疹，浸出液 / 痂皮形成）における治験責任医師による全般評価（vIGA-AD）スコアが 3 以上（0–4 の重症度スケールが悪化），湿疹面積・重症度指数（EASI）スコアが 16 以上（4 つの異なる身体部位における紅斑，浮腫 / 丘疹，掻破痕及び苔癬化の程度及び重症度を評価する複合スコア），体表面積（BSA）の最小病変が 10%以上，週平均の最悪のかゆみの数値評価尺度（NRS）が 4 以上。

いずれの試験でも，患者に本剤 1 日 1 回 15 mg，30 mg 又はプラセボを 16 週間投与した。AD UP 試験では，局所コルチコステロイド（TCS）も併用投与した。二重盲検期間の終了後，最初に本剤に無作為割付けされた患者は 260 週時まで同用量で投与を継続することとした。プラセボ群の患者は 1：1 の比で再度無作為割付けされ，本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を 260 週時まで受けた。

ベースライン特性

単剤療法試験（MEASURE UP 1 及び 2）では，患者の 50.0%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 3（中等症）であり，50.0%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 4（重症）であった。ベースライン時の EASI スコアの平均値は 29.3 であり，ベースライン時の週平均の最悪のかゆみの NRS 平均値は 7.3 であった。TCS 併用試験（AD UP）では，患者の 47.1%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 3（中等症）であり，52.9%がベースライン時の vIGA-AD スコアが 4（重症）であった。ベースライン時の EASI スコアの平均値は 29.7 であり，ベースライン時の週平均の最悪のかゆみの NRS 平均値は 7.2 であった。

臨床効果

単剤療法試験（MEASURE UP 1 及びMEASURE UP 2）及びTCS 併用（AD UP）試験

本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を受けた患者では，プラセボ投与を受けた患者と比較して，投与 16 週時に vIGA-AD スコアが 0 又は 1，EASI 75 あるいは最悪のかゆみの NRS が 4 ポイント以上改善した患者の割合が有意に高かった。また，皮膚症状及びそう痒も速やかに改善した（表 10 参照）。

図 1 に MEASURE UP 1 及び MEASURE UP 2 において EASI 75 反応を達成した患者の割合及び 16 週までの最悪のかゆみの NRS のベースラインからの平均変化率をそれぞれ示す。

表 10.　　本剤の有効性の結果

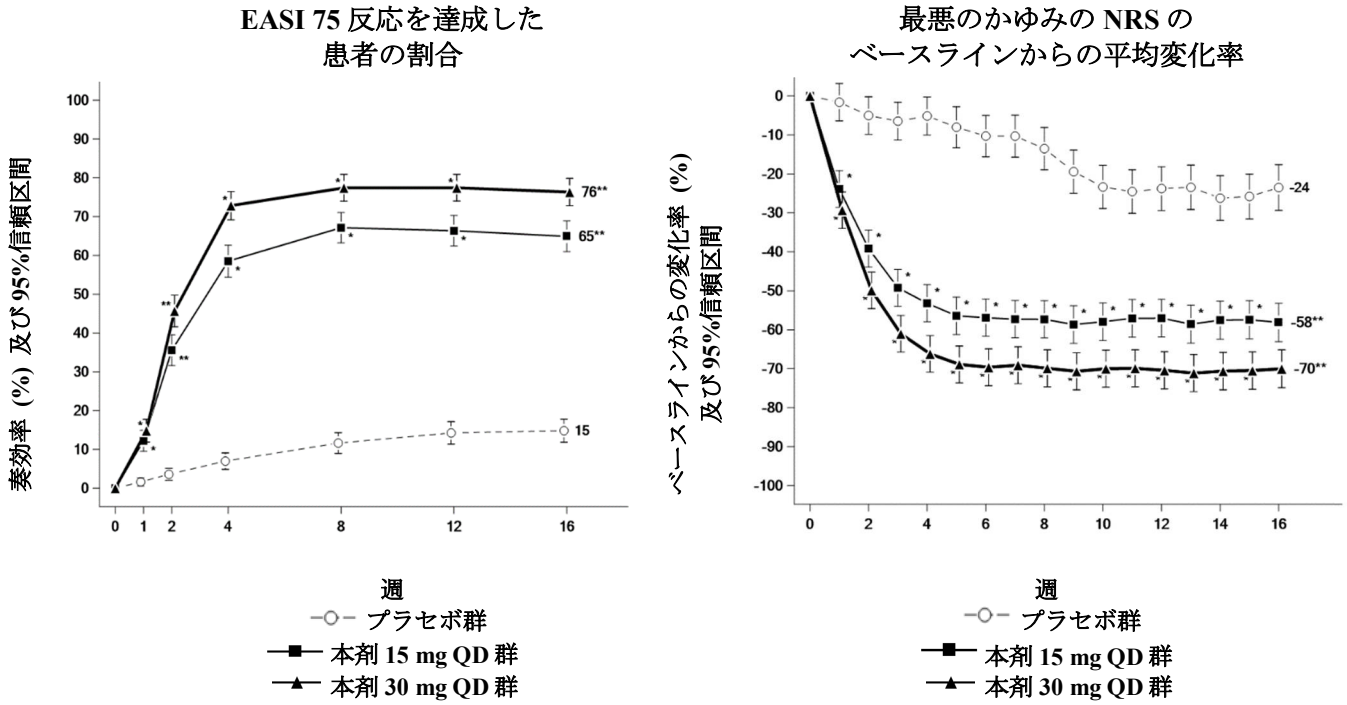
試験	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**			**AD UP**		
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
無作為化された被験者数	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Week 16 の評価項目，レスポンダーの% (95% CI)									
vIGA-AD 0 / 1[a,b] (主要)	8 (5, 12)	48[d] (42, 54)	62[d] (56, 68)	5 (2, 7)	39[d] (33, 45)	52[d] (46, 58)	11 (7, 14)	40[d] (34, 45)	59[d] (53, 64)
EASI 75[a] (主要)	16 (12, 21)	70[d] (64, 75)	80[d] (75,84)	13 (9, 17)	60[d] (54, 66)	73[d] (68, 78)	26 (21, 31)	65[d] (59, 70)	77[d] (72, 82)
EASI 90[a]	8 (5, 11)	53[d] (47, 59)	66[d] (60, 71)	5 (3, 8)	42[d] (37, 48)	58[d] (53, 64)	13 (9, 17)	43[d] (37, 48)	63[d] (58, 69)
EASI 100[a]	2 (0, 3)	17[d] (12, 21)	27[d] (22, 32)	1 (0, 2)	14[d] (10, 18)	19[d] (14, 23)	1 (0, 3)	12[e] (8, 16)	23[d] (18, 27)
最悪のかゆみの NRS[c] *(4 点以上の改善)*	12 (8, 16)	52[d] (46, 58)	60[d] (54, 66)	9 (6, 13)	42[d] (36, 48)	60[d] (54, 65)	15 (11, 19)	52[d] (46, 58)	64[d] (58, 69)
早期発症の評価項目，レスポンダーの% (95% CI)									
EASI 75[a] (*Week 2*)	4 (1, 6)	38[d] (32, 44)	47[d] (42, 53)	4 (1, 6)	33[d] (27, 39)	44[d] (38, 50)	7 (4, 10)	31[d] (26, 36)	44[d] (38, 50)
最悪のかゆみの NRS (week 1 で 4 点以上の改善) [c,f]	0 (0, 1)	15[d] (11, 19)	20[d] (15, 24)	1 (0, 2)	7[d] (4, 11)	16[d] (11, 20)	3 (1, 5)	12[d] (8, 16)	19[d] (15, 24)

表 10.　　本剤の有効性の結果（続き）

略語：UPA = ウパダシチニブ (RINVOQ)，PBO = プラセボ
救済治療を受けた被験者又は欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。プラセボ群，本剤 15 mg 群及び本剤 30 mg 群における救援治療の実施により，16 週時に EASI 75 及び vIGA-AD 0 / 1 についてノンレスポンダーとして補完された被験者の数及び割合は，それぞれ MEASURE UP 1 試験では 132 例 (47.0%)，31 例 (11.0%)，16 例 (5.6%)，MEASURE UP 2 試験では 119 例 (42.8%)，24 例 (8.7%)，16 例 (5.7%)，AD UP 試験では 78 例 (25.7%)，15 例 (5.0%)，14 例 (4.7%) であった。

a. 無作為化された被験者数に基づく
b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1 (「消失」又は「ほぼ消失」であり，0–4 の順序尺度で 2 ポイント以上減少した患者と定義した。
c. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の最悪のかゆみの NRS が 4 以上の患者)
d. プラセボと比較して統計的に有意 ($p < 0.001$)
e. プラセボと比較して $p < 0.001$，多重性の調整なし
f. MEASURE UP 1 及び UP 2 試験で，本剤 30 mg 投与開始 1 日後及び本剤 15 mg 投与開始 2 日後という早い時期に，プラセボと比較して統計的に有意な改善が認められた。

図 1.　　MEASURE UP 1 及び MEASURE UP 2 における EASI 75 反応を達成した患者の割合及び最悪のかゆみの NRS のベースラインからの平均変化率



*：プラセボと比較して $p < 0.001$，多重性の調整なし
**：プラセボと比較して統計的に有意（$p < 0.001$）

サブグループ（体重，年齢，性別，人種及び免疫抑制剤による全身療法歴）における治療効果は試験集団全体の結果と一致していた。

本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を受けた患者では 16 週時の結果が引き続き 52 週時まで持続した。

生活の質 / 患者報告アウトカム

表 11.　16 週時の本剤の患者報告アウトカムの結果

試験	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**		
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO 群	UPA 15 mg	UPA 30 mg
無作為化された被験者数	281	281	285	278	276	282
レスポンダーの割合 (95%信頼区間)						
ADerm-SS 皮膚疼痛 *(4 点以上の改善)* [a]	15 (10, 20)	54[e] (47, 60)	63[e] (57, 69)	13 (9, 18)	49[e] (43, 56)	65[e] (59, 71)
ADerm-IS 睡眠 *(12 点以上の改善)* [a,b]	13 (9, 18)	55[e] (48, 62)	66[e] (60, 72)	12 (8, 17)	50[e] (44, 57)	62[e] (56, 69)
DLQI 0 / 1[c]	4 (2, 7)	30[e] (25, 36)	41[e] (35, 47)	5 (2, 7)	24[e] (19, 29)	38[e] (32, 44)
HADS 不安が 8 未満及び HADS うつ病が 8 未満 [d]	14 (8, 20)	46[e] (37, 54)	49[e] (41, 57)	11 (6, 17)	46[e] (38, 54)	56[e] (48, 64)

略語：UPA = ウパダシチニブ (RINVOQ)，PBO = プラセボ，DLQI = Dermatology Life Quality Index, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

救済治療を受けた被験者又は欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。

規定した閾値は臨床的に重要な変化の最小量 (MCID) に相当し，これを反応の判定に用いた。

a. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の評価スコアが MCID 超の患者)
b. ADerm-IS 睡眠は，AD による入眠困難，睡眠への影響及び夜間の覚醒を評価する。
c. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の DLQI が 1 超の患者)
d. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の HADS 不安が 8 以上又は HADS うつ病が 8 以上の患者)
e. プラセボと比較して統計的に有意 ($p < 0.001$)

小児集団

12 歳から 17 歳までの中等症から重症のアトピー性皮膚炎の青年患者 344 例を，第 3 相試験 3 試験において本剤 15 mg（114 例）又は 30 mg（114 例），あるいはプラセボ（116 例）の単剤投与又は局所コルチコステロイドとの併用投与のいずれかに無作為に割り付けた。青年と成人の間で有効性は同程度であった。青年における安全性プロファイルは成人とおおむね類似してお

り，好中球減少症及び帯状疱疹などの一部の有害事象の発現率は用量依存的に上昇した。いずれの用量でも，好中球減少症の発現率は成人と比較して青年でわずかに高かった。30 mg を投与した青年における帯状疱疹の発現率は成人と同程度であった。青年における 30 mg 投与時の安全性及び有効性は現在も検討中である。

表 12.　　青年における 16 週時の本剤の有効性の結果

試験	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
治療群	PBO 群	UPA 15 mg	PBO 群	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
無作為化された青年被験者数	40	42	36	33	40	39
レスポンダーの割合 (95%信頼区間)						
vIGA-AD 0 / 1 [a,b]	8 (0, 16)	38 (23, 53)	3 (0, 8)	42 (26, 59)	8 (0, 16)	31 (16, 45)
EASI 75[a]	8 (0, 17)	71 (58, 85)	14 (3, 25)	67 (51, 83)	30 (16, 44)	56 (41, 72)
最悪のかゆみの NRS[c] *(4 点以上の改善)*	15 (4, 27)	45 (30, 60)	3 (0, 8)	33 (16, 50)	13 (2, 24)	42 (26, 58)

略語：UPA = ウパダシチニブ (RINVOQ)，PBO = プラセボ
救済治療を受けた被験者又は欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。
a. 無作為化された被験者数に基づく
b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1 (「消失」又は「ほぼ消失」) であり，0–4 の順序尺度で 2 ポイント以上減少した患者と定義した。
c. 評価に適格な患者の部分集団で示された結果 (ベースライン時の最悪のかゆみの NRS が 4 以上の患者)

欧州医薬品庁は，慢性特発性関節炎（関節リウマチ，乾癬性関節炎，脊椎関節炎及び若年性特発性関節炎を含む）及びアトピー性皮膚炎の小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象とした，本剤の試験結果の提出義務を延期した（小児への使用に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2　　薬物動態特性

ウパダシチニブの血漿中曝露量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，1 日 1 回の反復投与後 4 日以内に最少の蓄積で達成された。

吸収

ウダパシチニブ徐放製剤の経口投与後，ウダパシチニブは中央値で 2–4 時間の T_{max} で吸収される。高脂肪食摂取後にウダパシチニブを投与しても，ウダパシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響は認められなかった（AUC が 29%，C_{max} が 39%増加）。臨床試験では，食事の有無に

かかわらずウダパシチニブを投与した（4.2 項参照）。ウダパシチニブは，*in vitro* で排出トランスポータである P-gp 及び BCRP の基質である。

分布

ウダパシチニブの血漿蛋白結合率は 52%である。血液 / 血漿比が 1.0 であったことから，ウダパシチニブは血漿成分と血液細胞成分に同じように分布する。

代謝

ウダパシチニブの代謝には CYP3A4 が関与し，わずかに CYP2D6 も寄与する可能性がある。ウダパシチニブの薬理活性は親分子に起因する。ヒト放射能標識試験では，未変化体のウダパシチニブが血漿中総放射能の 79%を占め，主要代謝物（一酸素原子付加後にグルクロン酸抱合された産物）は血漿中総放射能の 13%を占めた。ウダパシチニブに活性代謝物は同定されていない。

排泄

［^{14}C］-ウダパシチニブの即時放出型溶液の単回投与後，ウダパシチニブは主に未変化体の親物質として尿中（24%）及び糞便中（38%）に排泄された。ウダパシチニブの投与量の約 34%が代謝物として排泄された。ウダパシチニブの終末相消失半減期の平均値は 9–14 時間であった。

特別な集団

腎機能障害

ウパダシチニブの AUC は，腎機能が正常な被験者と比較して，軽度（推定糸球体濾過量 60–89 mL/min/1.73 m^2），中等度（推定糸球体濾過量 30–59 mL/min/1.73 m^2）及び重度（推定糸球体濾過量 15–29 mL/min/1.73 m^2）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。軽度又は中等度の腎機能障害は，15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与で本剤の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害患者に対する推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。

肝機能障害

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 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，肝機能が正常な被験者と比較して，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 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。

小児集団

関節リウマチ，乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎の小児患者におけるウパダシチニブの薬物動態についての評価は行われていない（4.2 項参照）。

ウパダシチニブの薬物動態及び定常状態における濃度は，アトピー性皮膚炎の成人及び 12 歳から 17 歳の青年で類似していた。体重 30–40 kg 未満の青年患者における用量設定は，母集団薬物動態モデリング及びシミュレーションを用いて決定した。

アトピー性皮膚炎の小児患者（12 歳未満）におけるウパダシチニブの薬物動態は確立されていない。

潜在的因子

年齢，性別，体重，人種及び民族は，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。ウパダシチニブの薬物動態は，関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎及びアトピー性皮膚炎の患者間で一貫していた。

5.3 前臨床安全性データ

従来の安全性薬理試験に基づく非臨床データからは，ヒトに対する特別な危険性は明らかにされていない。

雄雌の Sprague-Dawley ラットを対象とした 2 年間がん原性試験では，ウパダシチニブは臨床用量 15 mg の約 4 倍及び 10 倍，臨床用量 30 mg の 2 倍及び 5 倍の曝露量（AUC に基づいた）では，がん原性を示さなかった。CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic トランスジェニックマウスを対象とした 26 週間がん原性試験において，ウパダシチニブはがん原性を示さなかった。

遺伝子突然変異及び染色体異常の *in vitro* 及び *in vivo* 検査の結果によると，ウパダシチニブは変異原性又は遺伝毒性を示さなかった。

生殖能及び初期胚発生試験において，AUC に基づくヒトへの最大推奨用量（MRHD）である 30 mg の最大約 21 倍及び 43 倍までの用量を投与した雄及び雌ラットでは，ウパダシチニブは生殖能に影響を及ぼさなかった。本生殖能試験における着床後消失による胎児の吸収胚数の用量依存的な増加は，ラットにおけるウパダシチニブの発生 / 催奇形性への影響に起因していた。臨床曝露量（AUC に基づく）を下回る曝露量では毒性所見は認められなかった。MRHD 30 mg での臨床曝露量（AUC に基づく）の 11 倍の曝露量で着床後消失が認められた。-

動物を用いた胚・胎児発生試験では，ウパダシチニブはラットとウサギの両方で催奇形性を示した。ウパダシチニブ 15 及び 30 mg（MRHD）投与時の臨床曝露量（AUC に基づく）のそれぞれ 1.6 及び 0.8 倍の曝露量で，ラットの骨格奇形の増加が認められた。ウサギでは，15 mg 及び 30 mg 投与時の臨床曝露量のそれぞれ 15 倍及び 7.6 倍（AUC に基づく）で心血管系奇形の発現率が上昇した。MRHD 30 mg での曝露量の約 0.15 倍（ラット）の曝露量及び同程度（ウサギ）の曝露量では発生毒性は認められなかった。妊娠雌ラットを用いた出産前 / 出産後の発達試験では，MRHD 30 mg での約 1.4 倍の曝露量でウパダシチニブを経口投与したところ，母性効果，

分娩，授乳又は母性行動に及ぼす影響，及びそれらの仔ラットに及ぼす影響は認められなかった。

授乳ラットへのウパダシチニブの投与後は，乳汁中の経時的なウパダシチニブ濃度は，母体血漿と比べて約 30 倍の乳汁中の曝露量で，血漿中の濃度とおおむね同等であった。-乳汁中のウパダシチニブ関連物質の約 97%が親薬物ウパダシチニブであった。

幼若 Sprague-Dawley ラット（生後 15–63 日）にウパダシチニブを投与したとき，成熟ラットと同様の曝露量及びリンパ系に対する薬理作用が認められた。幼若ラットにおける曝露量（AUC）は，臨床用量である 15 mg 及び 30 mg での曝露量（成人 RA 患者での曝露量に基づく）のそれぞれ約 9.4 倍及び 4.8 倍であったが，毒性所見は認められなかった。

6.0 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

錠剤含量：

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

フィルムコーティング

ポリビニルアルコール
マクロゴール
タルク
二酸化チタン（E171）
黒酸化鉄（E172）（含量 15 mg のみ）
三二酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

リンヴォック 15 mg 徐放錠

ブリスター内の徐放錠：2 年
ボトル内の徐放錠：3 年

リンヴォック 30 mg 徐放錠
ブリスター内の徐放錠：2 年
ボトル内の徐放錠：3 年

6.4 保存に関する特別な注意

本剤は，保存温度に関して特別な要件はない。
湿気から保護するため，元のブリスター又はボトルのまま保存すること。瓶をしっかり閉めておくこと。

6.5 容器の性質及び内容

リンヴォック 15 mg 徐放錠-
徐放錠 28 錠又は 98 錠入りの箱又は徐放錠 84 錠入りの複数包装の箱（1 箱 28 錠入り 3 箱）に，ポリ塩化ビニル / ポリエチレン / ポリクロロトリフルオロエチレン-アルミニウム・カレンダーブリスターで供給される。
30 錠入りの箱に，乾燥剤とポリプロピレンキャップ付きの高密度ポリエチレン（HDPE）瓶で供給される。
包装形態：1 瓶（徐放錠 30 錠）又は 3 瓶（徐放錠 90 錠）。
全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

リンヴォック 30 mg 徐放錠-
徐放錠 28 錠又は 98 錠入りの箱に，ポリ塩化ビニル / ポリエチレン / ポリクロロトリフルオロエチレン-アルミニウム・カレンダーブリスターで供給される。
30 錠入りの箱に，乾燥剤とポリプロピレンキャップ付きの高密度ポリエチレン（HDPE）瓶で供給される。
包装形態：1 瓶（徐放錠 30 錠）又は 3 瓶（徐放錠 90 錠）。
全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7.0 製造販売承認取得者

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8.0 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009

9.0 初回承認日 / 承認更新日

初回承認日：2019 年 12 月 16 日

10.0 本文書の改訂日

本医薬品の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

付録 II

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

B. 供給と使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

ロット出荷に責任を有する製造業者の名称及び住所

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALY

及び

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NETHERLANDS

医薬品の添付文書には，ロット出荷に責任を有する製造業者の名称及び住所を記載しなければならない。

B. 供給と使用に関する条件又は制限

医薬品処方箋の対象となる医薬品（付録 1：製品特性概要の 4.2 項参照）

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本医薬品の定期的安全性最新報告（PSUR）の提出に関する要件は，Directive 2001/83/EC の Article 107c (7)及びその後の更新版の元で作成され，欧州医薬品庁のウェブサイトで公表されている Union reference dates のリスト（EURD リスト）に提示されている。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

- **リスクマネジメント計画（RMP）**

MAH は，販売承認申請書のモジュール 1.8.2 に記載の承認された RMP 及びその後に承認された改訂版に詳述されている，必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

RMP の改訂版は以下のとおりに提出すること。

- 欧州医薬品庁の要請時
- リスクマネジメントシステムが変更されたとき，とりわけ入手した新たな情報によってベネフィット / リスクプロファイルに重大な影響を及ぼす可能性がある時並びに重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達する時には，時期を問わず提出する。

- **追加のリスク最小化措置**

MAH は，各加盟国での本剤の上市に先立ち，教育プログラムの内容及びフォーマットについてコミュニケーション媒体，伝達手段，プログラムのその他の側面を含め，所轄官庁と合意しなければならない。

本プログラムの目的は，TB，帯状疱疹，胎児奇形（妊娠のリスク），MACE 及び VTE などの重篤な感染症及び日和見感染のリスク並びにこれらのリスクの管理方法に関する医療従事者及び患者の認識を高めることである。

MAH は，本剤が市販されている各加盟国において，本剤の処方，調剤又は使用が予定されている全ての医療従事者及び患者 / 介護者が以下の教育用パッケージを利用できるようにしなければならない。

医師向けの教育用資材には以下を含めることとする：

- 製品特性概要
- 医療従事者向けガイド
- 患者用警告カード（PAC）

医療従事者向けガイドには，以下の重要な要素を含めることとする：

- HCP 指標には本剤を処方する際に患者との話し合いに役立つ重要な情報が含まれていることを示す一般的な導入文。また，本概要には，本剤の主な安全性の側面から患者のリスクを軽減するために取りうる対策に関する情報も記載する。
- HCP が PAC の重要性を患者に伝えるための文章
- *結核を含む重篤な感染症及び日和見感染のリスク*
  - 本剤による治療中の感染リスクに関する文章
  - 65 歳以上の患者における重篤な感染症のリスク増加に関する文章
  - 特定の臨床的指標を用いて感染リスクを低減する方法に関する詳細（本剤を開始するためにどの臨床検査項目を使用すべきか，結核のスクリーニング，実施国のガイドラインに従って患者に予防接種を行うこと，感染症が発症した場合の本剤の中断）
  - 本剤による治療前及び治療中の生ワクチン（Zostavax など）の回避に関する文章
  - 患者が迅速に医療機関を受診できるよう，感染の徴候 / 症状について患者に注意を促すための詳細

- *帯状疱疹のリスク*
  - 本剤による治療中の帯状疱疹のリスクに関する文章
  - 患者が迅速に医療機関を受診できるよう，感染の徴候 / 症状について患者に注意を促すための詳細
- *胎児奇形のリスク*
  - 動物における本剤の催奇形性に関する文章
  - 妊娠可能な女性に対しては，次のような妊娠中の曝露リスクを低下させるための方法に関する詳細：妊娠中の本剤の使用が禁忌であること，妊娠可能な女性には本剤による治療中及び最終投与後 4 週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること，妊娠した可能性がある場合又は妊娠が確認された場合は直ちに HCP に報告するよう患者に指導すること。
- *MACE のリスク*
  - 免疫介在性炎症性疾患を有する患者における主要有害心血管イベント（MACE）のリスク増加及び患者を治療する際に典型的な CV リスク因子（高血圧，高脂血症など）を考慮する必要性に関する文章
  - 本剤による治療中の MACE のリスクに関する文章
  - 本剤による治療中の高脂血症リスクに関する文章
  - 脂質レベルのモニタリング及び臨床ガイドラインに従った脂質レベル上昇の管理に関する詳細
- *VTE のリスク*
  - 患者の静脈血栓塞栓性事象（VTE）リスクを高める可能性があり，本剤使用時に注意が必要なリスク因子の例
  - 本剤による治療中の VTE リスクに関する文章
  - 深部静脈血栓症又は肺塞栓症の臨床的特徴が発現した場合の本剤中止，評価及び VTE の適切な治療の必要性に関する文章

中等症から重症の AD に対する本剤の投与に関する情報

アトピー性皮膚炎患者に対する本剤 30 mg 投与

- 本剤投与による重篤な感染症及び帯状疱疹の用量依存的な増加に関する文章
- 本剤投与による血漿脂質の用量依存的な増加に関する文章
- プラセボ投与被験者と本剤投与被験者の両方でヘルペス性状湿疹が発現し，発現率は 30 mg 群と 15 mg 群で同程度であったという文章
- 特定の集団（重度の腎機能障害患者及び強力な CYP3A4 阻害剤投与中の患者）では 30 mg は推奨されないという文章
- 65 歳以上の患者に対する推奨用量は 15 mg であることに関する注意喚起

12 歳以上の青年に対する本剤投与

- 青年の場合，各国のガイドラインに応じて弱毒生ワクチン（すなわち，水痘，MMR，BCG）の接種を検討する可能性があることに関する注意喚起。本剤投与の直前又は投与中にこれらのワクチンを接種しないということに関する文章
- 青年に妊娠リスクの可能性及び効果的な避妊法の適切な使用を注意喚起する文章
- 青年期の患者が初潮を経験していない場合，初潮を経験したら連絡するよう青年期の患者又は介護者に説明するための文章。

デジタル HCP 情報にアクセスする方法に関する指示
AE の報告先に関する指示

患者向け情報パックには以下を含めることとする：

- 患者向け情報冊子
- 患者用警告カード（PAC）

- **患者用警告カード**には，以下の重要なメッセージを記載することとする：
  - 本剤処方者の連絡先
  - PAC は患者が常に携帯しなければならないことと，治療に係わる HCP（すなわち，本剤を処方していない処方者，緊急治療室の HCP など）に PAC を提示することに関する文章
  - HCP の診察を受けるために患者が認識しておくべき感染の徴候 / 症状の説明：
    - 本剤による治療中に行われる生ワクチン接種のリスクについて患者及び担当 HCP に助言するための文章生ワクチンの例を示す。
  - 以下を含む，患者が認識すべき，かつ治療に係わる HCP に対するリスクの説明：
    - 血漿中脂質の上昇及びモニタリングと脂質低下治療の必要性
    - 避妊法を使用すること，本剤は妊娠中は禁忌であること及び本剤服用中に妊娠した場合は HCP に連絡することに関する注意喚起
  - HCP の診察を受けるために患者が認識しておくべき深部静脈血栓症又は肺塞栓症の徴候 / 症状の説明

付録 III

ラベル表示及び添付文書

A.　ラベル表示

製品外装に表示する事項

ブリスター箱（各箱）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 28 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 15 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

84 錠複数包装用の外箱（青箱付）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

複数包装：徐放錠 84 錠（1 箱 28 錠入り 3 箱）

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/003

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 15 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

84 錠複数包装用の内箱（青箱なし）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 28 錠
複数包装の内容物を個別に販売することはできない。

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告
小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/003

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 15 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

製品外装に表示する事項

98 錠入りの外箱

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 98 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/005

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 15 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

49 錠入りの内箱（98 包装用）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 49 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/005

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 15 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 製造販売承認取得者の名称

アッヴィ（ロゴとして）

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

6. その他

月曜日，火曜日，水曜日，木曜日，金曜日，土曜日，日曜日

製品外装に表示する事項

瓶箱（30 及び 90 包装用）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 30 錠
徐放錠 90 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。
乾燥剤を飲み込まないこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元の瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておくこと。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/004

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 15 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC

SN

NN

中間包装に表示する事項

瓶ラベル

1. 医薬品の名称

リンヴォック 15 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 30 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。
乾燥剤を飲み込まないこと。
開封することが重要である。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元の瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておくこと。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ（ロゴとして）

12. 製造販売承認番号

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

製品外装に表示する事項

ブリスター箱（各箱）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 30 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 28 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/006

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 30 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

98 錠入りの外箱

1. 医薬品の名称

リンヴォック 30 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 98 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ・ドイツ 有限会社
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/009

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 30 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

49 錠入りの内箱（98 包装用）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 30 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 49 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元のブリスターのまま保存すること。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/009

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 30 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

リンヴォック 30 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 製造販売承認取得者の名称

アッヴィ（ロゴとして）

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

月曜日，火曜日，水曜日，木曜日，金曜日，土曜日，日曜日

製品外装に表示する事項

瓶箱（30 及び 90 包装用）

1. 医薬品の名称

リンヴォック 30 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 30 錠
徐放錠 90 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。
乾燥剤を飲み込まないこと。

記載される QR コード
「本剤」の服用に関する詳細情報やサポートについては www.rinvoq.eu にアクセスすること。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元の瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておくこと。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

本剤 30 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC

SN

NN

中間包装に表示する事項

瓶ラベル

1. 医薬品の名称

リンヴォック 30 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

2. 有効成分の表記

徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

徐放錠 30 錠

5. 投与方法及び投与経路

本剤の使用前に添付文書を読むこと。

経口投与
錠剤を噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。丸ごと飲み込むこと。
乾燥剤を飲み込まないこと。

開封することが重要である。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

湿気から保護するため，元の瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておくこと。

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

アッヴィ（ロゴとして）

12. 製造販売承認番号

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

B.　添付文書

添付文書：患者向け情報

リンヴォック 15 mg 徐放錠
リンヴォック 30 mg 徐放錠
ウパダシチニブ

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となります。このモニタリングにより，新たな安全性情報を速やかに特定することができます。副作用が現れた場合には報告にご協力ください。副作用の報告方法については 4 項の最終部分をご覧ください。

本冊子には重要な情報が記載されていますので，この薬剤の服用開始前に全体をよく読んでください。

- 本冊子は保管してください。必要に応じて読み返してください。
- 不明な点があれば，担当の医師，薬剤師又は看護師に相談してください。
- この薬剤はあなたに処方された薬です。他人に譲渡しないでください。他人の病気の徴候があなたと同じであっても，健康被害が生じる可能性があります。
- 副作用が現れた場合は，担当の医師，薬剤師又は看護師に相談してください。本冊子に記載されていなくても，起こり得るあらゆる副作用が対象となります。4 項をご覧ください。

本冊子の内容

1. リンヴォック（本剤）の説明及び使用目的
2. 本剤の服用前に知っておくべきこと
3. 本剤の服用方法
4. 起こりうる副作用
5. 本剤の保存方法
6. 包装の内容物及びその他の情報

1. リンヴォック（本剤）の説明及び使用目的

本剤は有効成分としてウパダシチニブを含有します。本剤は有効成分としてウパダシチニブを含有します。また，ヤヌスキナーゼ阻害薬と呼ばれる薬物群に属し，体内の「ヤヌスキナーゼ」と呼ばれる酵素の活性を低下させることで以下の疾患において炎症を抑制します。

- 関節リウマチ
- 乾癬性関節炎
- 強直性脊椎炎
- アトピー性皮膚炎

関節リウマチ

本剤は成人の関節リウマチ患者の治療に用いられます。関節リウマチは関節に炎症を起こす病気です。中等症から重症の活動性関節リウマチを発症した場合は，通常はメトトレキサートなど，まず他の薬剤の投与を受ける可能性があります。これらの薬剤で効果不十分であった場合は，関節リウマチの治療には本剤の単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法を受けることになります。

本剤は関節の痛み，こわばり及び腫脹，並びに疲労の軽減を促し，骨及び関節軟骨の損傷を遅らせることができます。このような作用により，通常の日常生活を送ることが容易になり，健康関連の生活の質が向上します。

乾癬性関節炎

本剤は成人の乾癬性関節炎患者の治療に用いられます。乾癬性関節炎は，関節の炎症と乾癬を起こす病気です。活動性の乾癬性関節炎を発症した場合は，まず他の薬剤の投与を受ける可能性があります。これらの薬剤で効果不十分であった場合は，乾癬性関節炎の治療には本剤の単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法を受けることになります。

本剤は，関節及びその周囲の痛み，こわばり及び腫脹，脊椎の痛み及びこわばり，乾癬性皮疹，並びに疲労の軽減を促し，骨及び関節軟骨の損傷を遅らせることができます。このような作用により，通常の日常生活を送ることが容易になり，健康関連の生活の質が向上します。

強直性脊椎炎

本剤は成人の強直性脊椎炎患者の治療に用いられます。強直性脊椎炎は，主に脊椎に炎症を起こす病気です。活動性の強直性脊椎炎を発症した場合は，まず他の薬剤の投与を受ける可能性があります。これらの薬剤で効果不十分であった場合は，強直性脊椎炎の治療には本剤の投与を受けることになります。

本剤は，背部痛，こわばり及び脊椎の炎症の軽減を促します。このような作用により，通常の日常生活を送ることが容易になり，健康関連の生活の質が向上します。

アトピー性皮膚炎

本剤は成人及び 12 歳以上の青年の中等症から重症のアトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹とも言います）患者の治療に用いられます。

本剤は皮膚に塗る湿疹治療薬と併用されることもあれば，単独で使用されることもあります。

本剤の使用により，皮膚の状態が改善され，かゆみや炎症の軽減を促します。本剤は，アトピー性皮膚炎患者で生じる可能性のある痛み，不安，抑うつの症状を改善することができます。本剤は，睡眠障害や全般的な生活の質も改善することができます。

2. 本剤の服用前に知っておくべきこと

以下に該当する場合は本剤を服用しないでください。

- ウパダシチニブ又は本剤の他の成分（6.0 項に記載）のいずれかにアレルギーがある場合。
- 重度の感染症（肺炎や細菌性皮膚感染など）にかかっている場合。
- 活動性結核（TB）にかかっている場合。
- 重度の肝障害がある場合。
- 妊娠している場合（「妊娠，授乳及び避妊」の項を参照してください）。

警告及び使用上の注意

以下に該当する場合は，本剤による治療前及び治療中に担当の医師又は薬剤師に相談してください：

- 感染（発熱，発汗，悪寒，息切れ，皮膚の熱感，発赤又は疼痛，体の痛み，疲労感，咳嗽，排尿時の灼熱感又は通常よりも頻度が増した排尿，首のこわばりを伴う重度の頭痛）を発症している，又は再発を繰り返す感染の既往歴がある-本剤は感染と闘う身体能力を低下させ，既に発症している感染を悪化させる可能性があります。あるいは，新たな感染を発症しやすくすることもあります。
- 結核の既往歴がある，又は結核患者さんと濃厚接触したことがある。担当医師は，本剤の服用開始前に結核の検査を行います。また，治療中に再検査を行うことがあります。
- 帯状疱疹の既往歴がある。本剤により再発することがあるため。水疱を伴う痛みのある皮疹は帯状疱疹の徴候の可能性があるため，これらが現れた場合は担当医師に伝えてください。
- B 型又は C 型肝炎の既往歴がある。
- 最近ワクチン接種（予防接種）を受けた又は受ける予定である-本剤の使用中に生ワクチンの接種は推奨されないことが理由です。
- がんを発症している-あなたがまだ本剤を服用できるかどうかを担当医師が判断する必要が生じるからです。
- あなたは皮膚がんを発症するリスクが高い状態にあります。担当医師は本剤服用中に定期的な皮膚検査を行うなどの予防措置を勧めることがあります。皮膚に新たな病変がみられた場合や皮膚表面の外観に何らかの変化がみられた場合は，担当医師にお知らせください。本剤を服用した患者さんの中には，皮膚がんを発症した患者さんがいます。
- 心臓に問題がある，血圧が高い又はコレステロール値が高い。
- 肝臓が正常に機能していない。
- 脚の静脈に血栓（深部静脈血栓症）又は肺に血栓（肺塞栓症）が生じたことがある。痛みを伴う脚の腫れ，胸の痛み，息切れは静脈内の血栓の徴候である可能性があるため，このような症状がみられた場合には，担当医師にお知らせください。
- 腎臓に問題がある。

- 憩室炎（大腸の炎症の一種）の既往歴がある（4 項を参照してください）。

以下の重篤な副作用のいずれかが認められた場合には，直ちに担当医師にお知らせください。

- 重度の胃痛。特に発熱，悪心，及び嘔吐を伴うもの。

血液検査

本剤の服用開始前，又は服用中に血液検査が必要になります。これは，赤血球数低値（貧血），白血球数低値（好中球減少症又はリンパ球減少症），血中脂質高値（コレステロール）又は肝酵素高値がみられないかを調べるためです。検査により，本剤での治療が問題を引き起こしていないことが確認できます。

高齢者

65 歳以上の患者では感染症の発現率が上昇します。感染症の徴候や症状に気づいたら，すぐに担当医師にお知らせください。

小児及び青年

12 歳未満の小児及び体重 30 kg 未満の青年のアトピー性皮膚炎患者への使用は推奨されていません。これらの患者を対象とした本剤使用の試験は行われていないためです。

小児及び 18 歳未満の青年の関節リウマチ，乾癬性関節炎又は強直性脊椎炎患者への使用は推奨されていません。この年齢群を対象とした本剤使用の試験は行われていないためです。

その他の薬剤及び本剤

その他の薬剤の投与を受けている，最近受けた又は受けるかもしれない場合は，担当の医師又は薬剤師に伝えてください。これは，一部の薬剤が本剤の効果を減弱させる，あるいは副作用の発症リスクを高める場合があるためです。以下の薬剤のいずれかの投与を受けている場合は，担当の医師又は薬剤師に相談することは極めて重要です：

- 真菌感染を治療する薬剤（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）
- 細菌感染を治療する薬剤（クラリスロマイシンなど）
- クッシング症候群を治療する薬剤（ケトコナゾールなど）
- 結核を治療する薬剤（リファンピシンなど）
- 痙攣発作や発作を治療する薬剤（フェニトインなど）
- 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）
- 非ステロイド性抗炎症薬（通常，筋肉又は関節の痛みや炎症を伴う症状の治療に使用されます），オピオイド（激しい痛みの治療に使用されます），又はコルチコステロイド（通常，炎症症状の治療に使用されます）などの憩室炎のリスクを高める可能性がある薬剤（4 項を参照してください）

上記のいずれかに当てはまる場合，又は判断がつかない場合は，本剤の服用前に担当の医師又は薬剤師に相談してください。

妊娠，授乳及び避妊

妊婦

妊娠中は本剤を使用しないこと。

授乳

授乳中の場合又は授乳する予定がある場合は，本剤を服用する前に担当医師に相談してください。本剤が乳汁に移行するかどうかは明らかではないため，授乳中に本剤を使用しないでください。授乳するか，本剤を使用するかは，あなたと担当医師に決めていただきます。授乳と本剤使用の両方を行うことはできません。

避妊

あなたが妊娠可能な女性の場合，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を用いなければなりません。この期間に妊娠した場合は，直ちに担当医師に相談する必要があります。

本剤服用中にお子さんに初めて月経があった場合には，担当医師にお知らせください。

運転及び機械操作

本剤は運転能力及び機械の操作能力に影響を及ぼしません。

3. 本剤の服用方法

必ず担当の医師又は薬剤師の指示どおりに本剤を服用してください。わからない場合は担当の医師又は薬剤師に確認してください。

服用量

関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎の場合

推奨用量は 15 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠です。

アトピー性皮膚炎の場合

成人：

推奨用量は医師の処方に基づき 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回を 1 錠です。

担当医師が本剤の効果に応じて用量を増減することがあります。

高齢者:

65 歳以上の方に対する推奨用量は 15 mg を 1 日 1 回です。

体重 30 kg 以上の青年（12–17 歳）：

推奨用量は 15 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠です。

服用方法

- 水と一緒に錠剤を丸ごと飲み込んでください。飲み込む前に錠剤を割ったり，潰したり，噛み砕いたり，分解したりしないでください。そうしないと，体の中に入ってくる薬の量が変わることがあります。
- 本剤は，服用を忘れないよう，毎日ほぼ同じ時間に服用してください。
- 錠剤は食事摂取の有無にかかわらず服用できます。
- 乾燥剤を飲み込まないこと。

本剤を規定量を超えて服用した場合

本剤を規定量を超えて服用した場合は担当医師に連絡してください。4 項に記載されている副作用の一部を発症する可能性があります。

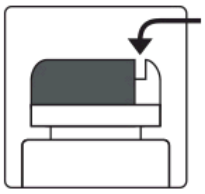
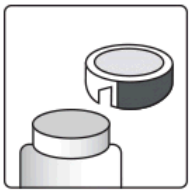
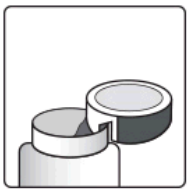
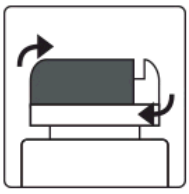
本剤を飲み忘れた場合

- 飲み忘れた場合は，思い出した時点で直ちに忘れた分を服用してください。
- 服用を丸 1 日忘れた場合は，飲み忘れた分を飛ばし，翌日に通常どおり 1 回分のみを服用してください。
- 飲み忘れた錠剤を埋め合わせるために 2 倍の量を服用しないでください。

本剤の服用を中止する場合

担当医師が服用中止を伝えるまで，本剤の服用を中止しないでください。

瓶の開け方

	**ホイル切断具**-瓶のキャップ上
	**1. ホイルの穴の開け方** **1a.** キャップを押し下げ瓶から取り外し，押さえたまま反時計回りにキャップを回します。 **1b.** キャップを裏返し，切断具をホイルシールの縁付近に置きます。
	**2.** 押し下げてホイルに穴を開け，ホイルの縁を回るように切断具を動かし，ホイルの切断を続けます。
	**3.** 錠剤を飲んだら，キャップを元に戻し瓶を閉めます。

本剤の使用に関して更に質問がある場合は，担当の医師又は薬剤師に相談してください

4. 起こりうる副作用

全ての薬剤がそうであるように，本剤により副作用が起こる可能性があります。ただし全ての人に起こるわけではありません。

重篤な副作用

以下の感染の徴候のいずれかが現れた場合は，直ちに担当医師に相談するか治療を受けてください：

- 帯状疱疹又は水疱を伴う痛みのある皮疹（帯状疱疹）-高頻度（1/10 未満に発現する可能性がある）

- 息切れ，体温上昇及び粘液を伴う咳嗽を引き起こすことがある肺感染（肺炎）-低頻度（1/100 未満に発現する可能性がある）

その他の副作用

以下の副作用のいずれかに気付いた場合は担当医師に相談してください：

極めて高頻度（1/10 以上に発現する可能性がある）

- 咽喉及び鼻感染
- ざ瘡

高頻度（1/10 未満に発現する可能性がある）

- 咳嗽
- 発熱
- ヘルペス（単純ヘルペス）
- 胃の不調感（悪心）
- 血液検査で示されたクレアチンキナーゼという酵素の増加
- 血液検査で示された白血球数低値
- 検査で示されたコレステロール（血液中の脂肪の一種）値の増加
- 血液検査で示される肝酵素の上昇（肝障害の徴候）
- 体重増加
- 毛包の炎症（腫れ）
- インフルエンザ
- 貧血
- 腹部の痛み
- 疲労（異常な疲労感と脱力感）
- 頭痛
- じんま疹
- 尿路感染

- **低頻度**（1/100 未満に発現する可能性がある）
- 鵞口瘡（口の中にできる白い斑）
- 検査で示されたトリグリセリド（血液中の脂肪の一種）値の増加
- 憩室炎（腸の内膜にできる小さな袋の炎症で痛みを伴う）

副作用の報告

副作用が現れた場合は，担当の医師，薬剤師又は看護師に相談してください。本冊子に記載されていなくても，起こり得るあらゆる副作用が対象となります。また，付録 V に記載されている国内報告システムを介して直接副作用を報告することもできます。副作用を報告することで，本剤の安全性に関して，より多くの情報を提供することができます。

5. 本剤の保存方法

小児の目につかず手の届かない場所に保管してください。

ブリスターラベル及び外箱の「EXP」の後に記載のある使用期限を過ぎている場合は本剤を使用しないでください。

本剤に保存温度に関する特別な条件はありません。

湿気から保護するため，元のブリスター又は瓶のまま保存し，瓶をしっかり閉めておいてください。

いかなる薬剤も廃水や家庭ゴミとして廃棄しないでください。不要になった薬剤の廃棄方法については担当の薬剤師に相談してください。このような対策は環境保護を促進します。

6. 包装の内容物及びその他の情報

本剤の成分

本剤の有効成分はウパダシチニブです。

リンヴォック 15 mg 徐放錠

- 徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 15 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。
- その他の成分は：
  - コア錠剤：微結晶セルロース，マンニトール，酒石酸，ヒプロメロース，無水コロイド状シリカ，ステアリン酸マグネシウム。
  - フィルムコーティング：ポリビニルアルコール，マクロゴール，タルク，二酸化チタン（E171），赤色酸化鉄（E172），黒色酸化鉄（E172）。

リンヴォック 30 mg 徐放錠

- 徐放錠 1 錠中に，ウパダシチニブ 30 mg に相当するウパダシチニブ水和物を含有する。
- その他の成分は：
  - コア錠剤：微結晶セルロース，マンニトール，酒石酸，ヒプロメロース，無水コロイド状シリカ，ステアリン酸マグネシウム。
  - フィルムコーティング：ポリビニルアルコール，マクロゴール，タルク，二酸化チタン（E171），赤色酸化鉄（E172）。

本剤の外観及び包装内容物

リンヴォック 15 mg 徐放錠

リンヴォック 15 mg 徐放錠は，紫色の両凸形の楕円の錠剤であり，片面に「a15」の刻印があります。

錠剤はブリスター包装又は瓶で供給されます。

本剤は，徐放錠 28 錠又は 98 錠入りの包装及び 1 箱に徐放錠 28 錠入りの 3 箱からなる 84 錠入りの複数包装が利用できます。

各カレンダーブリスターは 7 錠入りです。

本剤は，乾燥剤入りの徐放錠 30 錠入りの瓶で提供され，個装にはそれぞれ 1 瓶（30 錠包装）又は 3 瓶（90 錠包装）入りがあります。

リンヴォック 30 mg 徐放錠

リンヴォック 30 mg 徐放錠は，赤色の両凸形の楕円の錠剤であり，片面に「a30」の刻印があります。

錠剤はブリスター包装又は瓶で供給されます。

本剤は，徐放錠 28 錠又は 98 錠入りの包装で提供されます。

各カレンダーブリスターは 7 錠入りです。

本剤は，乾燥剤入りの徐放錠 30 錠入りの瓶で提供され，個装にはそれぞれ 1 瓶（30 錠包装）又は 3 瓶（90 錠包装）入りがあります。

全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

製造販売承認取得者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

製造業者

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italy

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Netherlands

本剤に関する情報が必要な場合は，製造販売承認取得者の各地域の販売担当者に連絡してください。

België / Belgique / Belgien
AbbVie SA
Tél / Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A / S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg / Luxemburg
AbbVie SA
Belgique / Belgien
Tél / Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi / Finland
AbbVie Oy
Puh / Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Tel: +44 (0)1628 561090

本冊子の最終改訂日は

その他の情報源

本剤の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧可能です：http://www.ema.europa.eu.

下記又は外箱に記載の QR コードをスマートフォンでスキャンすると，本剤の詳細情報及び最新情報が入手できます。また，同じ情報が次の URL からも入手できます：www.rinvoq.eu

記載される QR コード

本冊子の＜点字版＞，＜大文字版＞又は＜音声版＞でのコピーを聴いたり要請したりする場合は，製造販売承認取得者の各地域の販売担当者に連絡してください。

付録 IV

販売承認に係わる事項を変更する科学的結論及び根拠

科学的結論

ウパダシチニブの PSUR に対するファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）評価報告書を考慮した医薬品委員会（CHMP）の科学的結論は以下のとおりである：

臨床試験から得られた憩室炎に関するデータ及び密接な時間的関係を有する症例を含む自発的報告，デチャレンジ陽性，そして，作用機序の妥当性を鑑みて，PRAC は，ウパダシチニブと憩室炎の因果関係が確立されたと判断する。PRAC は，ウパダシチニブを含有する製剤の製品情報を適宜改訂する必要があるとの結論に至った。

CHMP は，PRAC の科学的結論に同意する。

販売承認に係わる事項を変更する根拠

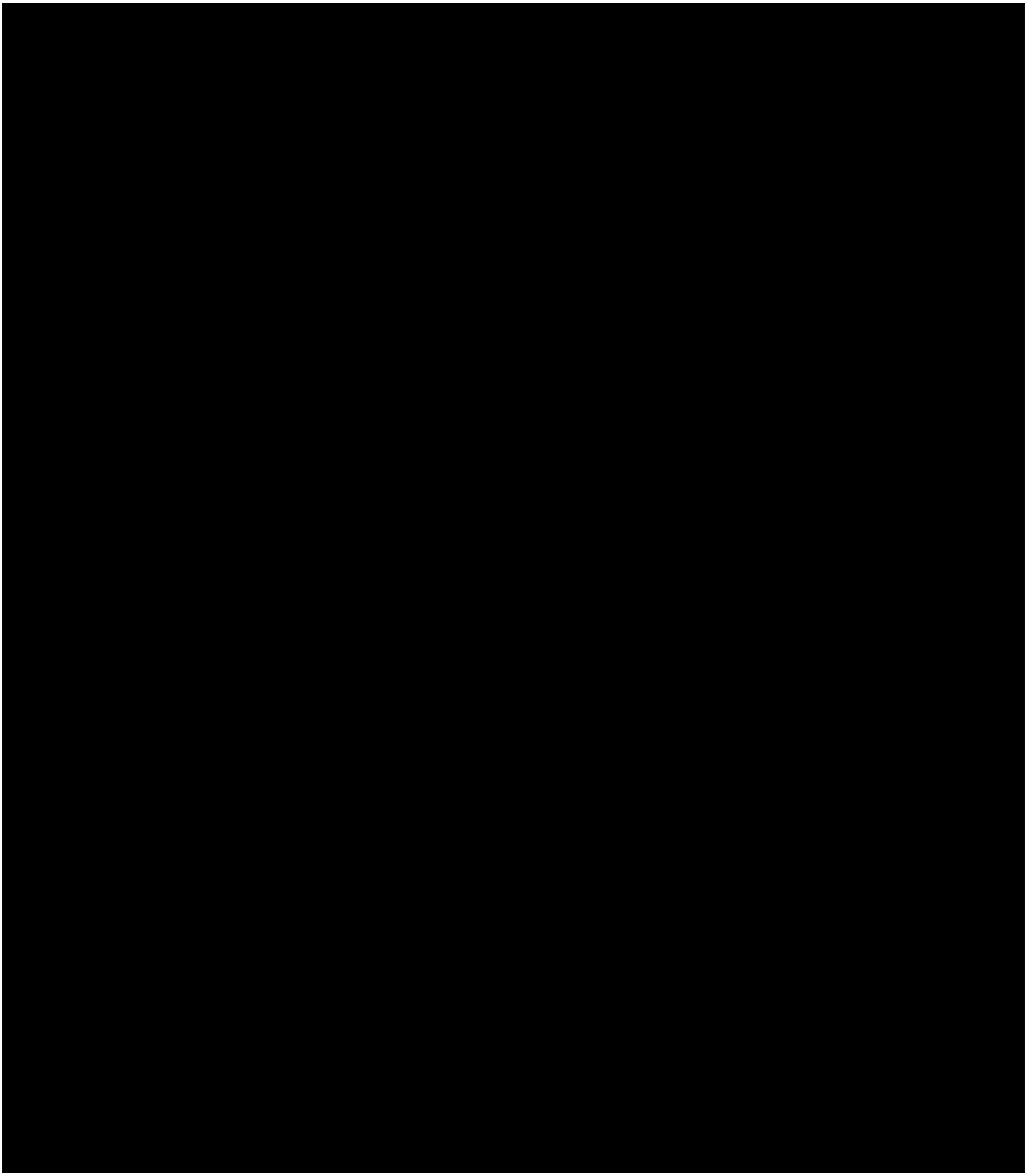
ウパダシチニブに関する科学的結論に基づく CHMP の見解は，以下のとおりである：

製品情報の改訂を行うことを前提とした上で，ウパダシチニブを含有する医薬品のベネフィット/リスクのバランスは変更なし。

CHMP は，販売承認に係わる事項を変更することを勧告する。

1.6.3　企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET
RINVOQ
(upadacitinib)



（310-385頁は不開示のため削除）

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	リンヴォック錠 15mg リンヴォック錠 7.5mg リンヴォック錠 30mg リンヴォック錠 45mg	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ ステラーラ点滴静注 130mg	エンタイビオ点滴静注用 300mg	ゼルヤンツ錠 5mg	シンポニー皮下注 50mg シリンジ 50mg オートインジェクター
一般名	ウパダシチニブ水和物	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	トファシチニブクエン酸塩	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	ヤンセンファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○関節症性乾癬 ○アトピー性皮膚炎 ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ ○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬 ○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○既存治療で効果不十分な関節リウマチ ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

		ステラーラ点滴静注 130mg 〇中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 〇中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）			
添付文書改訂日	-	2020 年 3 月改訂（第 2 版、効能変更）	2019 年 5 月改訂（第 3 版）	2019 年 9 月改訂（第 3 版）	2020 年 11 月改訂（第 3 版）

ON
＊2020年3月改訂（第2版、効能変更）
2019年11月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

ステラーラ®皮下注45mgシリンジ

Stelara® Subcutaneous Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00422000
販売開始	2011年3月

1．警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.6参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

＊1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適応を十分勘案すること。[5.1、5.2、5.3参照]

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.3、8.2、11.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ステラーラ皮下注45mgシリンジ
有効成分	（1シリンジ0.5mL中） ウステキヌマブ（遺伝子組換え）45mg含有
添加剤	精製白糖38mg、L-ヒスチジン0.5mg、ポリソルベート80 0.02mg

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬
○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＊5．効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。[1.4参照]
・紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

5.2 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

＊6．用法及び用量

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。
ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

＊7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

7.2 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

7.3 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。）

7.4 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.6参照]

8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者
悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者
アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

9.1.5 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者
アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等
小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症（1～5%未満）
ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 結核（頻度不明）
結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）
咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊ 感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染	外陰腟真菌感染、副鼻腔炎、帯状疱疹、歯肉炎	
精神障害			うつ病	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛	鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害		悪心、嘔吐	下痢	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症	ざ瘡、蕁麻疹	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応、疲労	無力症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
14.2.2 投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれを対象とした本剤の国際共同臨床試験（ウステキヌマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。
15.1.2 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体

陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ点滴静注製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

15.1.4 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.5 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の症例が報告されている。

15.1.6 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、6709名（11561人年）に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年（62例/11561人年）で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.93［95%信頼区間：0.71、1.20］年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年（56例/11545人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。［1.1、8.3参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている[1]。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている[2]。

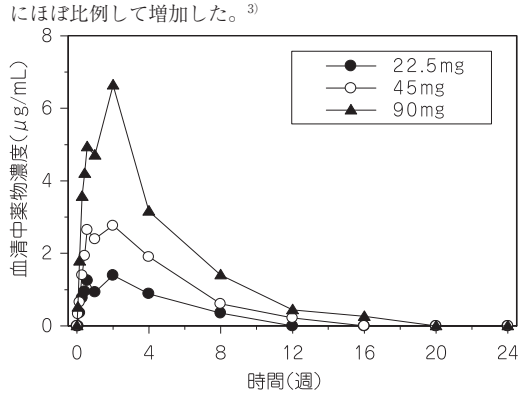
16. 薬物動態

＊16.1 血中濃度

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

16.1.1 単回投与

乾癬患者に本剤22.5mg※、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後に最高濃度に達した後、約3週の消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブのC_{max}及びAUC_{∞}は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。[3]



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値、各6例）

薬物動態パラメータ

用量	22.5mg※	45mg	90mg
C_{max}（μg/mL）	1.44（1.21～1.70）	2.77（2.63～3.38）	9.58（7.23～10.20）
T_{max}（day）	6.99（4.76～12.24）	10.48（4.73～14.00）	10.49（6.98～13.99）
AUC_{∞}（μg・day/mL）	61.3（49.2～75.8）	109.4（96.9～171.9）	242.7（195.7～272.3）

中央値（四分位範囲）、各6例
※本剤の承認用量は1回45/90mgである。

16.1.2 反復投与

乾癬患者に0、4週及びその後12週毎に52週目まで本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与開始28週目までに定常状態に達した。本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76μg/mLであり、用量にほぼ比例して上昇した。[4]

16.1.3 体重の影響

乾癬患者において、体重100kg超の患者に本剤90mgを投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重100kg以下の患者に本剤45mgを投与したときと同程度であった。（外国人データ）[5]

〈クローン病〉

16.1.4 反復投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02～2.14μg/mL（n=7～9）及び1.98～2.26μg/mL（n=74～115）であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.37～0.70μg/mL（n=6～7）及び0.62～0.76μg/mL（n=75～103）であった。[6]

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.5 反復投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ2.46～2.96μg/mL（n=17～18）及び2.69～3.12μg/mL（n=131～148）であった。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.86～1.03μg/mL（n=17～19）及び0.93～1.23μg/mL（n=122～141）であった。[7]

16.2 吸収

乾癬患者に本剤を単回静脈内投与（0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg）又は単回皮下投与（0.27、0.675、1.35、2.7mg/kg）したときの血清中ウステキヌマブ濃度を用いて算出した、ウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約57.2%と推定された。（外国人データ）

16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン[8]と同様に代謝されると推察される。

＊17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

17.1.1 国内臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上）患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ45mg及び90mgを0、4週に投与し、以降12週毎にウステキヌマブを52週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12週後のPASI[注1)]スコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合（以下、PASI75）を下表に示す。12週後の本剤投与群におけるPASI75は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後64週目までほぼ一定の値で推移した。[4]

注1）Psoriasis Area and Severity Index

投与量	プラセボ	45mg	90mg
12週後PASI75	6.5%（2/31例）	59.4%[a)]（38/64例）	67.7%[a)]（42/62例）

a）：p<0.0001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

本剤45mg群の副作用発現頻度は、87.5%（56例/64例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎27例（42.2%）、関節痛6例（9.4%）、頭痛5例（7.8%）、下痢4例（6.3%）、そう痒症2例（3.1%）であった。本剤90mg群の副作用発現頻度は、87.1%（54例/62例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎26例（41.9%）、ざ瘡3例（4.8%）、上気道感染2例（3.2%）、蕁麻疹2例（3.2%）、背部痛2例（3.2%）であった。

〈クローン病〉

17.1.2 国際共同臨床試験（第Ⅲ相試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例20例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で8週目にclinical response[注1)]が得られた被験者における本試験44週目のclinical remission rate[注2)]を下表に示す。44週目にclinical remissionが得られた被験者の割合は、プラセボ群の35.9%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で53.5%、本剤90mgの12週間隔投与群で48.8%であった。[6)]

注1）Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

注2）CDAIスコア<150ポイント

投与量	プラセボ	90mg 8週間隔投与	90mg 12週間隔投与
Clinical remission rate	35.9%（47/131例）	53.5%[a)]（68/127例）	48.8%[b)]（63/129例）

a）：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b）：p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、29.8%（39例/131例）であった。主要な副作用は、上気道感染6例（4.6%）、頭痛5例（3.8%）、鼻咽頭炎4例（3.1%）、外陰腟真菌感染3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、25.8%（34例/132例）であった。主な副作用は、頭痛4例（3.0%）、疲労3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）、上気道感染2例（1.5%）、鼻咽頭炎2例（1.5%）、発疹2例（1.5%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.3 国際共同臨床試験（第Ⅲ相試験）

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者（日本人症例92例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。44週目にclinical remission[注1)]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の24.0%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で43.8%、本剤90mgの12週間隔投与群で38.4%であった。[7)]

注1）Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

投与量	プラセボ	90mg 8週間隔投与	90mg 12週間隔投与
Clinical remission	24.0%（42/175例）	43.8%[a)]（77/176例）	38.4%[b)]（66/172例）

a）：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b）：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、26.1%（46例/176例）であった。主要な副作用は、上気道感染5例（2.8%）、発疹5例（2.8%）、ざ瘡3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、注射部位反応3例（1.7%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、17.4%（30例/172例）であった。主な副作用は、疲労3例（1.7%）、関節痛3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、上気道感染2例（1.2%）、発疹2例（1.2%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 試験において、本剤はヒトインターロイキン（IL）-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し[9)]、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した[10)]。

18.2 薬理作用

In vitro 試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN-γ、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
［Ustekinumab（Genetical Recombination）］

分子式：H鎖　$C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$
L鎖　$C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$

分子量：148,079～149,690

本　質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。

ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：148,079～149,690）である。

20．取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

21.2 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

22．包装

0.5mL［1シリンジ］

＊23．主要文献

1）Langowsk JL, et al.: Nature. 2006; 442: 461-465
2）Maeda A, et al.: Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
3）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験成績（JNS009-JPN-01）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.2）
4）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（JNS009-JPN-02）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.7）
5）社内資料：外国第Ⅲ相臨床試験成績（PHOENIX 1）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.3）
6）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3003）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4）
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（UCO3001 寛解維持試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2）
8）Tabrizi MA, et al.:Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
9）Luo J, et al.：J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
10）社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）
11）社内資料： ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

〈乾癬・クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ〉

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

〈クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ〉

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280
受付時間9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503057ON

IN
＊2020年3月改訂（第2版、効能変更）
2019年11月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

ステラーラ®点滴静注130mg

Stelara® Intravenous Infusion

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00514000
販売開始	2017年5月

1．警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.5参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

＊ 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5.1、5.2参照]

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.3、8.2、11.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ステラーラ点滴静注130mg
有効成分	（1バイアル26mL中） ウステキヌマブ（遺伝子組換え）130mg含有
添加剤	精製白糖2210mg、L-ヒスチジン20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物27mg、ポリソルベート8010.4mg、L-メチオニン10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.52mg

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果

○中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＊5．効能又は効果に関連する注意

〈クローン病〉

5.1 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

6．用法及び用量

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
55kg以下	260mg
55kgを超える85kg以下	390mg
85kgを超える	520mg

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.5参照]

8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者

感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1)結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

(2)結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

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

9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者

悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症(1%未満)

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症(蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等)があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 結核(頻度不明)

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

*11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
* 感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染、外陰腟真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	歯肉炎
精神障害			うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛、鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、蕁麻疹、ざ瘡	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態	疲労	無力症、注射部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

14.1.2 日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。

14.1.3 必要なバイアルごとに本剤26mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は250mLとする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

14.2.3 調製後は8時間以内に投与完了すること。

14.2.4 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ0.2μm)を用いて投与すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれ国際共同臨床試験(本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与)は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

15.1.4 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群(RPLS)の症例が報告されている。

15.1.5 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、6709名（11561人年）にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年（62例/11561人年）で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.93[95%信頼区間：0.71、1.20]年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年（56例/11545人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3：1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている[1]。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている[2]。

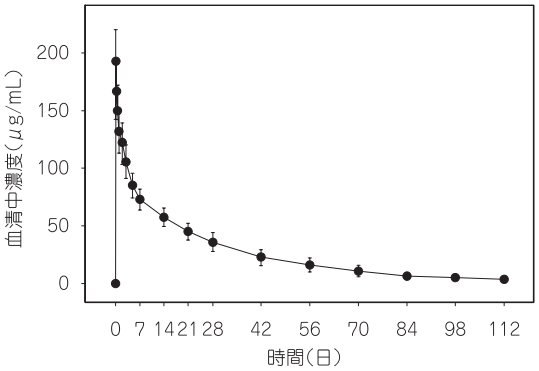
16. 薬物動態

＊16.1 血中濃度

〈効能共通〉

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤6mg/kg※を単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。[3]（外国人データ）



外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差、69例）

薬物動態パラメータ（外国人データ）

AUC_{∞} （μg・day/mL）	3132.4[注] （690.2）
$t_{1/2}$ （day）	24.7[注] （6.2）

平均値（標準偏差）、69例（注）68例）

※本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下＝本剤260mg、体重55kg超85kg以下＝本剤390mg、体重85kg超＝本剤520mg

〈クローン病〉

16.1.2 単回投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に113（23.7）μg/mL（n=28）及び126（34.1）μg/mL（n=412）、8週後に4.04（2.92）μg/mL（n=15）及び7.09（4.57）μg/mL（n=292）を示した。[4]［平均値（標準偏差）］

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.3 単回投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に129（27.4）μg/mL（n=39）及び126（33.3）μg/mL（n=273）、8週後に7.40（4.04）μg/mL（n=36）及び9.14（5.50）μg/mL（n=224）を示した。[5]［平均値（標準偏差）］

16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン[6]と同様に代謝されると推察される。

＊17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験（CRD3001試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例56例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg）[a]を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。抗TNF薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。6週目にclinical response[注1]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の21.5%に対して、本剤130mg群で34.3%、本剤体重別用量（6mg/kg）[a]群で33.3%であった。[7]

注1）Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

投与量	プラセボ	130mg[b]	体重別用量（6mg/kg）[a]
Clinical response rate（6週目）	21.5% （53/247例）	34.3%[c] （84/245例）	33.3%[c] （83/249例）

a）：本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下＝本剤260mg、体重55kg超85kg以下＝本剤390mg、体重85kg超＝本剤520mg

b）：国内未承認用量

c）：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、26.0%（64例/246例）であった。主要な副作用は、頭痛7例（2.8%）、関節痛5例（2.0%）、鼻咽頭炎4例（1.6%）、発疹4例（1.6%）、上気道感染3例（1.2%）、そう痒症3例（1.2%）、筋痛3例（1.2%）であった。

本剤体重別用量（6mg/kg）群の副作用発現頻度は、28.1%（70例/249例）であった。主要な副作用は、頭痛9例（3.6%）、嘔吐6例（2.4%）、悪心5例（2.0%）、疲労5例（2.0%）、上気道感染4例（1.2%）であった。

17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験（CRD3002試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例26例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg）[a]を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分であり、かつ抗TNF薬による治療歴がないか又は抗TNF薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者を対象とした。6週目にclinical response[注1]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の28.7%に対して、本剤130mg群で51.7%、本剤体重別用量（6mg/kg）[a]群で55.5%であった。[8]

注1）Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

投与量	プラセボ	130mg[b]	体重別用量（6mg/kg）[a]
Clinical response rate（6週目）	28.7% （60/209例）	51.7%[c] （108/209例）	55.5%[c] （116/209例）

a）：本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下＝本剤260mg、体重55kg超85kg以下＝本剤390mg、体重85kg超＝本剤520mg

b）：国内未承認用量

c）：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、13.2%（28例/212例）であった。主要な副作用は、頭痛7例（3.3%）、悪心3例（1.4%）、無力症3例（1.4%）、上気道感染2例（0.9%）であった。

本剤体重別用量（6mg/kg）群の副作用発現頻度は、12.1%（25例/207例）であった。主要な副作用は、頭痛6例（2.9%）、上気道感染3例（1.4%）、悪心3例（1.4%）、鼻咽頭炎2例（1.0%）、嘔吐2例（1.0%）、疲労2例（1.0%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.3 第Ⅲ相国際共同臨床試験（UCO3001試験）

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者（日本人症例107例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg）[b]を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。生物学的製剤（抗TNF薬又はベドリズマブ）又は既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節薬）で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。8週目にclinical remission[注1]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の5.3%に対して、本剤130mg群で15.6%、本剤体重別用量（6mg/kg）[b]群で15.5%であった。[5]

注1）Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

投与量	プラセボ	130mg[c)]	体重別用量（6mg/kg）[b)]
Clinical remission（8週目）	5.3%（17/319例）	15.6%[a)]（50/320例）	15.5%[a)]（50/322例）

a）：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b）：本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg
c）：国内未承認用量

本剤130mg群の副作用発現頻度は、11.2%（36例/321例）であった。主要な副作用は、頭痛7例（2.2%）、そう痒症5例（1.6%）、疲労3例（0.9%）、悪心3例（0.9%）、浮動性めまい2例（0.6%）、無力症2例（0.6%）であった。
本剤体重別用量（6mg/kg）群の副作用発現頻度は、14.1%（45例/320例）であった。主要な副作用は、上気道感染5例（1.6%）、疲労4例（1.3%）、そう痒症3例（0.9%）、頭痛3例（0.9%）、発疹3例（0.9%）、ざ瘡3例（0.9%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

*In vitro*試験において、本剤はヒトインターロイキン（IL）-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し[9)]、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した[10)]。

18.2 薬理作用

*In vitro*試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN-γ、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
［Ustekinumab（Genetical Recombination）］
分子式：H鎖　$C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$
L鎖　$C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_{6}$
分子量：148,079～149,690
本　質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。
ウステキヌマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。
ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：148,079～149,690）である。

20．取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。
20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
20.3 凍結しないこと。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

26mL［1バイアル］

＊23．主要文献

1）Langowsk JL，et al.：Nature．2006; 442: 461-456
2）Maeda A，et al.：Cancer Res．2006; 66: 2962-2969
3）社内資料：健康成人におけるウステキヌマブ製剤の薬物動態比較試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.1.2）
4）社内資料：クローン病に対する国際共同臨床試験の薬物濃度データの併合結果（2017年3月30日承認）
5）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（UCO3001 寛解導入試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.1）
6）Tabrizi MA，et al.：Drug Discov Today．2006; 11: 81-88
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3001）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
8）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3002）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3）
9）Luo J，et al.：J Mol Biol．2010; 402: 797-812
10）社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1）
11）社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280
受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503077IN

＊＊2019年５月改訂（第３版）
＊2018年11月改訂

貯　　法：遮光保存。２～８℃で保存。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

ヒト化抗ヒトα4β7インテグリンモノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号　872399

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品注1)

エンタイビオ®点滴静注用300mg
「タケダ」

Entyvio® for I.V. Infusion 300mg.

ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注用

	承認番号	薬価収載	販売開始
＊	23000AMX00483	2018年８月	2018年11月
＊＊	効能追加	2019年５月	

【警　告】

＊＊ ＜効能共通＞

1. 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

＊＊ ＜潰瘍性大腸炎＞

2. 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

＊＊ ＜クローン病＞

3. 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分（１バイアル中）	ベドリズマブ（遺伝子組換え）注2)	331.2mg注3)
添加物（１バイアル中）	L-ヒスチジン	25.33mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	23.63mg
	L-アルギニン塩酸塩	145.34mg
	精製白糖	552mg
	ポリソルベート80	3.31mg
性状	白色からほとんど白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	6.3注4)	
浸透圧比	約１注4)（生理食塩液に対する比）	

注2）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）、カゼイン水解物（ウシ乳由来）を使用している。
注3）注射液吸引時の損失を考慮し、１バイアルから300mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水4.8mLで溶解した薬液全量のうち、５mLに含まれる量は300mgとなる。
注4）注射用水4.8mLで溶解後、生理食塩液100mLで希釈したとき。

【効能・効果】

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
＊＊○中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＊＊ ＜潰瘍性大腸炎＞
過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。（**【臨床成績】**の項参照）

＊＊ ＜クローン病＞
過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。（**【臨床成績】**の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として１回300mgを点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以降８週間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）本剤を３回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。（**【臨床成績】**の項参照）
（2）本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、十分に観察すること。］（**【警告】**、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
（2）結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがある。］（**【警告】**、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

（1）本剤はα4β7インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。（**【警告】**、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
（2）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診

注1）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者

3)インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。

⑶本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやInfusion reaction(呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度のInfusion reactionの発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。(**【禁忌】**及び「重大な副作用」の項参照)

⑷他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症(PML)の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。

⑸本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

4. 副作用

** 承認時までの国内臨床試験において本剤300mgを投与された437例中109例(24.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はウイルス性上気道感染9例(2.1%)、発熱8例(1.8%)及び潰瘍性大腸炎、悪心、倦怠感、関節痛、発疹各7例(1.6%)であった。

また、海外臨床試験において本剤300mgを投与された1,922例中642例(33.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛89例(4.6%)、悪心66例(3.4%)及び上気道感染44例(2.3%)であった。

⑴**重大な副作用**

**1)Infusion reaction(3.6%[注5])

アナフィラキシーやInfusion reaction(呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度のInfusion reactionが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。(**【禁忌】**及び「重要な基本的注意」の項参照)

2)重篤な感染症(1.4%[注5])**

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。(**【警告】**、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

3)進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)**

PMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

⑵**その他の副作用**

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%[注5]	0.1%未満[注5]
1)**精神神経系**	頭痛	
2)**消化器**	悪心	
3)**呼吸器**	口腔咽頭痛、咳嗽	
4)**皮膚**	発疹、そう痒症	
5)**筋・骨格系**	関節痛、背部痛、四肢痛	
** 6)**その他**	発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労	鼻咽頭炎

注5)本剤の国内外臨床試験における頻度

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(サル)で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

⑵授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。[1,2] 本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

⑴**溶解**

1)バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。

2)バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する。

3)溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。

4)溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

⑵**希釈**

1)溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。

2)本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後12時間以内、又は2～8℃(凍結させない)での保存では凍結乾燥製剤の溶解後24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

⑶**投与時**

1)本剤は30分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。

2)投与終了時には、ラインを生理食塩液30mLでフラッシュすること。

9. その他の注意

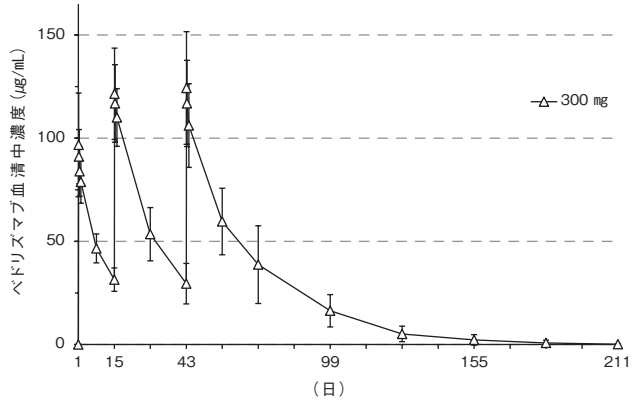
⑴国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。(**【臨床成績】**の項参照)

⑵外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。[3)]

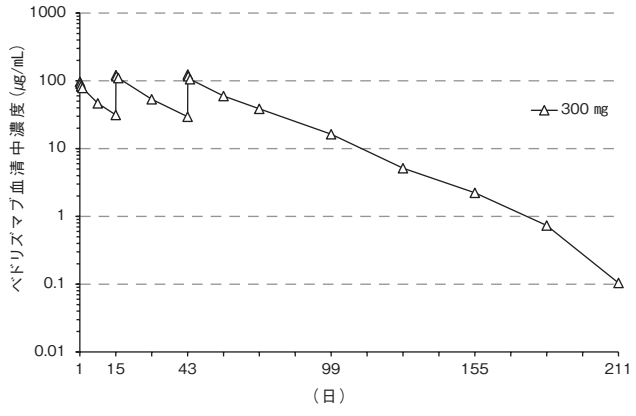
【薬物動態】

1. 血中濃度

⑴日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤300mgを0、2及び6週(1、15及び43日目)に点滴静注した時のベドリズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。[4)]



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値±標準偏差)



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値)

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	1日目	43日目
AUC(Day0-14)(μg·day/mL)[注6)]	6	739(12.4)	1154(22.2)
AUC(Day0-56)(μg·day/mL)[注7)]	6	–	2511(33.1)
C_{max}(μg/mL)	6	97.3(23.5)	124.3(21.1)
$T_{1/2}$(day)	6	9.46(10.5)	17.4(22.1)
CL(L/day)	6	0.258(16.2)	–
Vz(L)	6	3.50(12.2)	–

[幾何平均値(CV%)、$T_{1/2}$は算術平均値]
注6)投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積
注7)投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積

⑵中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。[5)]

	14週	22週	30週
例数	30	26	25
血清中トラフ濃度(μg/mL)	17.31±7.19	14.45±6.03	13.77±6.37

[算術平均値±標準偏差]

**⑶中等症から重症の活動期日本人クローン病患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。[6)]

	14週	22週	30週
例数	10	9	8
血清中トラフ濃度(μg/mL)	11.20±8.58	9.10±6.18	9.01±6.88

[算術平均値±標準偏差]

2. 分布[7)]

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ450mgを静脈内点滴投与した時、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった。(外国人のデータ)(本剤の承認用量は**【用法・用量】**の項参照)

3. 排泄

ベドリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

【臨床成績】

＜潰瘍性大腸炎＞

1. 国内第Ⅲ相臨床試験[5)]

⑴**導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験　10週時点成績

		改善率[注8)]		p値[注9)]
		本剤	プラセボ	
全体		39.6%(65/164例)	32.9%(27/82例)	0.2722
部分集団	抗TNFα治療歴無	53.2%(42/79例)	36.6%(15/41例)	–
	抗TNFα治療歴有	27.1%(23/85例)	29.3%(12/41例)	–

注8)改善：以下の条件をともに満たした場合
－ 完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
－ 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下
注9)抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

⑵**維持療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　60週時点成績

		寛解率[注10]		p値[注11]
		本剤	プラセボ	
全体		56.1% (23/41例)	31.0% (13/42例)	0.0210
部分集団	抗TNFα治療歴無	54.2% (13/24例)	35.7% (10/28例)	－
	抗TNFα治療歴有	58.8% (10/17例)	21.4% (3/14例)	－

注10)寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下
注11)抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2. 海外第Ⅲ相臨床試験[8]

⑴**導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた。

二重盲検比較試験　6週時点成績

		改善率[注12]		p値[注13]
		本剤	プラセボ	
全体		47.1% (106/225例)	25.5% (38/149例)	＜0.0001
部分集団	抗TNFα治療歴無	53.1% (69/130例)	26.3% (20/76例)	－
	抗TNFα治療歴有	38.9% (37/95例)	24.7% (18/73例)	－

注12)改善：以下の条件をともに満たした場合
－ 完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
－ 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下
注13)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

⑵**維持療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　52週時点成績

		寛解率[注14]		p値[注15]
		本剤	プラセボ	
全体		41.8% (51/122例)	15.9% (20/126例)	＜0.0001
部分集団	抗TNFα治療歴無	45.8% (33/72例)	19.0% (15/79例)	－
	抗TNFα治療歴有	36.0% (18/50例)	10.6% (5/47例)	－

注14)寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下
注15)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

＜クローン病＞

**3. 国内第Ⅲ相臨床試験[6]

⑴導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験　10週時点成績

		改善率[注16]		p値[注17]
		本剤	プラセボ	
全体		26.6% (21/79例)	16.7% (13/78例)	0.1448
部分集団	抗TNFα治療歴無	50.0% (9/18例)	25.0% (4/16例)	－
	抗TNFα治療歴有	19.7% (12/61例)	14.5% (9/62例)	－

注16)改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少
注17)抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準：10%

⑵維持療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりである。

二重盲検比較試験　60週時点成績

		寛解率[注18]	
		本剤	プラセボ
全体		41.7% (5/12例)	16.7% (2/12例)
部分集団	抗TNFα治療歴無	50.0% (2/4例)	40.0% (2/5例)
	抗TNFα治療歴有	37.5% (3/8例)	0.0% (0/7例)

注18)寛解：CDAIスコアが150以下

**4. 海外第Ⅲ相臨床試験[9]

⑴導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の寛解率及び改善率は下表のとおりである。寛解率において、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。改善率において、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験　6週時点成績

		寛解率[注19]		p値[注21]
		本剤	プラセボ	
全体		14.5% (32/220例)	6.8% (10/148例)	0.0206
部分集団	抗TNFα治療歴無	17.4% (19/109例)	9.2% (7/76例)	–
	抗TNFα治療歴有	11.7% (13/111例)	4.2% (3/72例)	–

		改善率[注20]		p値[注21]
		本剤	プラセボ	
全体		31.4% (69/220例)	25.7% (38/148例)	0.2322
部分集団	抗TNFα治療歴無	42.2% (46/109例)	30.3% (23/76例)	–
	抗TNFα治療歴有	20.7% (23/111例)	20.8% (15/72例)	–

注19)寛解：CDAIスコアが150以下
注20)改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少
注21)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定、Hochberg法により検定の多重性を調整

**(2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　52週時点成績

		寛解率[注22]		p値[注23]
		本剤	プラセボ	
全体		39.0% (60/154例)	21.6% (33/153例)	0.0007
部分集団	抗TNFα治療歴無	51.5% (34/66例)	26.8% (19/71例)	–
	抗TNFα治療歴有	29.5% (26/88例)	17.1% (14/82例)	–

注22)寛解：CDAIスコアが150以下
注23)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

**＜効能共通＞

**5.本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は3.0%(8例/269例中)であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は6.0%(86例/1427例中)であった。

【薬効薬理】

1.作用機序

$\alpha_4\beta_7$インテグリンはメモリーTリンパ球表面に発現する。$\alpha_4\beta_7$インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1(MAdCAM-1)に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$インテグリンと主に消化管に発現するMAdCAM-1との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1(VCAM-1)との結合は阻害しなかった(*in vitro*)。[10]

2.薬理作用

**(1)ベドリズマブのマウス相同抗体であるAct-1はワタボウシタマリン(慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル)において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎及びクローン病で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた。[11]

(2)ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した。[12]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベドリズマブ(遺伝子組換え)
(Vedolizumab[Genetical Recombination])〔JAN〕

本　質：ベドリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク及び定常部からなり、H鎖の239及び241番目のアミノ酸残基がAlaに置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約150,000)である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

点滴静注用300mg：1バイアル

【主要文献】

1)Lahat A, et al.：J Crohns Colitis., **12**(1)：120, 2018.
2)Julsgaard M, et al.：Gastroenterology, **154**(3)：752, 2018.
3)ベドリズマブの薬力学試験成績(社内資料)
4)ベドリズマブの薬物動態試験成績①(社内資料)
**5)ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
**6)ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
7)ベドリズマブの薬物動態試験成績②(社内資料)
**8)ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
**9)ベドリズマブのクローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
10)Soler D, et al.：J Pharmacol Exp Ther., **330**(3)：864, 2009.
11)Hesterberg PE, et al.：Gastroenterology, **111**(5)：1373, 1996.
12)Fedyk ER, et al.：Inflamm Bowel Dis., **18**(11)：2107, 2012.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00 ～ 17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
000-K　　D4

最新の添付文書を参照すること

＊＊2019年9月改訂（第3版）
＊2019年8月改訂

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
トファシチニブクエン酸塩錠

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

ゼルヤンツ®錠5mg

XELJANZ® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00869
販売開始	2013年7月

1. 警告

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、7.3、7.7、8.1-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.2、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.3、8.3、9.1.2、11.1.1参照］

1.3 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

1.4 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照］

2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.1参照］

2.4 重度の肝機能障害を有する患者［7.2、7.6、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照］

2.5 好中球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.5、11.1.3参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.6、11.1.3参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.7、11.1.3参照］

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（含量）	1錠中 トファシチニブクエン酸塩 8.078mg （トファシチニブとして5mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン

3.2 製剤の性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			JKI 5	白色 フィルムコーティング錠
直径：約8.0 mm　厚さ：約4.2 mm				

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

＊**5.1** 心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮すること。［9.1.10、11.1.6参照］

〈関節リウマチ〉

5.2 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。［7.6、9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］

7.2 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[2.4、7.6、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

7.3 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

7.4 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.5 本剤の維持療法中に本剤1回10mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.6 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること。[2.4、7.1、7.2、9.2.1、9.2.2、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.1、16.6.2参照]

7.7 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含むDMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.3、7.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.2.1参照]

8.2 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2、15.1.5参照]

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]

8.4 本剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.9、11.1.1参照]

8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、11.1.1、15.2.1参照]

8.6 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.5-9.1.7、11.1.3、15.2.1参照]

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.9 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪する可能性がある。[1.1、1.2.1、2.2、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.3、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）及び結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.3、11.1.1参照]

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

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

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが増加する。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 好中球減少のある患者

好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.3参照]

9.1.6 リンパ球減少のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3参照]

9.1.7 ヘモグロビン値減少のある患者

ヘモグロビン値が9g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.5参照]

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

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.1、8.4、11.1.1参照]

＊9.1.10 心血管系事象のリスク因子を有する患者

他の治療法を考慮すること。特に10mg 1日2回投与の必要性については慎重に判断すること。

本剤を投与する場合は、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。

静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがある。心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の関節リウマチ患者を対象に実施中の海外臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現頻度はTNF阻害剤群と比較し、本剤5mg 1日2回群及び本剤10mg 1日2回群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、心突然死等を含む死亡の発現頻度はTNF阻害剤群と本剤5mg 1日2回群で同程度、本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったことが報告されている。[5.1、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害患者

減量し、慎重に投与すること。

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、7.6、9.2.2、16.6.1参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、7.6、9.2.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。

国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されている。また、中等度又は軽度の肝機能障害を有する患者に投与した場合に本剤の曝露量が増加するとの臨床試験成績があり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.2、9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスB）

減量し、慎重に投与すること。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.3 軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスA）

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった[1)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。

重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に生理機能が低下している。また、肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。[16.6.1、16.6.2参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） カルシウム拮抗剤（ジルチアゼム、ベラパミル） アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤（リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル） 抗ウイルス剤（テラプレビル:C型肝炎） グレープフルーツ [16.7.2参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4による本剤の代謝を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [16.7.3参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。 併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	フルコナゾールはCYP3A4及びCYP2C19の代謝活性を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤（バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等） リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.5参照]	トファシチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 [2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1-9.3.3、11.1.4、16.6.2参照]	関節リウマチ患者において、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現割合上昇が認められている。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹（3.6%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（1.0%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。

本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、7.3、7.7、8.1、8.3-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.1.3 リンパ球減少（0.5%）、**好中球減少**（0.4%）、**ヘモグロビン減少**（0.3%）

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合には、投与を中止すること。

好中球数：本剤投与後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は2g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸

ALT（1.2%）、AST（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1-9.3.3、10.2、16.6.2参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%）

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

＊11.1.6 静脈血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[5.1、9.1.10参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシスチス肺炎	非定型マイコバクテリア感染、菌血症、ブドウ球菌性菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少		
免疫系障害					過敏症（蕁麻疹、血管浮腫等）
代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障害	頭痛	錯感覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系障害			脂肪肝		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛、関節腫脹、腱炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ2.3及び4.9であった。[8.1参照]

15.1.2 国内外で実施された最長1年間の比較試験5試験において、本剤を3030例（2098人・年）、プラセボを681例（203人・年）に投与した結果、プラセボ群では悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現はなかったが、本剤群では13例に発現した。曝露量あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤5mg 1日2回投与を受けた関節リウマチ患者で0.55/100人・年（95%信頼区間：0.23～1.33、発現割合：0.4%＜5/1216例＞）、本剤10mg 1日2回投与[注)]を受けた関節リウマチ患者で0.88/100人・年（95%信頼区間：0.44～1.76、発現割合：0.7%＜8/1214例＞）であり、10mg 1日2回投与群で高かった。

国内外で実施された複数の臨床試験において、65例の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）が本剤投与群で発現し、時期別の発現状況は表のとおりであった。

また、本剤の投与を受けた関節リウマチ患者において、リンパ腫の発現が報告されている。外国で実施された腎移植患者を対象とした臨床試験において、複数の免疫抑制剤併用下で、シクロスポリンを投与した群のリンパ腫の発現割合は0%（0/111例）であるのに対して、本剤を投与した群でEBウイルス関連のリンパ腫の発現割合は2.3%（5/218例、非ホジキンリンパ腫4例、ホジキンリンパ腫1例）であった。[8.2参照]

投与期間（評価対象例数）	%（例数）	発現率（/100人・年）[95%信頼区間]
全体（4791例）	1.4%（65）	0.94［0.74，1.20］
開始～6ヵ月（4791例）	0.4%（17）	0.79［0.49，1.26］
6ヵ月～12ヵ月（4012例）	0.3%（13）	0.72［0.42，1.24］
12ヵ月～18ヵ月（3126例）	0.4%（13）	1.06［0.61，1.82］
18ヵ月～24ヵ月（2054例）	0.4%（8）	1.09［0.54，2.17］
24ヵ月～30ヵ月（941例）	0.7%（7）	1.93［0.92，4.05］
30ヵ月～36ヵ月（672例）	0.7%（5）	1.60［0.67，3.84］
36ヵ月～（567例）	0.4%（2）	0.67［0.17，2.67］

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている[3,4]。

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.4 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間（最長9週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

15.1.5 国内外で実施された比較試験4試験及び長期投与試験における全用量群では、リンパ腫1例を含む悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）7例が報告され、いずれもPD（Predominant Dose：主要用量）1回10mg、1日2回投与群[a)]に認められた。非黒色腫皮膚癌は10例報告され、9例はPD 1回10mg、1日2回投与群であった。PD 1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPD 1回5mg、1日2回投与群[b)]より高かった。同様に、PInd[c)]（Post-Induction dose：寛解導入後用量）1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPInd 1回5mg、1日2回投与群より高かった。非黒色腫皮膚癌の発現率は投与期間の長さに比例して増加する傾向はみられなかった[5)]。[8.2参照]

表　悪性腫瘍の発現率

悪性腫瘍の分類	投与量[a~c)]		N（人）	曝露量（人・年）	n（%）	発現率（/100人・年）（95%信頼区間）
悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）	全用量群		1123	1410.5	7（0.6）	0.50（0.20，1.02）
	PD	5mg BID	172	289.9	0	0.00（0.00，1.27）
		10mg BID	951	1120.6	7（0.7）	0.62（0.25，1.29）
	PInd	5mg BID	216	258.8	0	0.00（0.00，1.43）
		10mg BID	768	966.5	5（0.7）	0.52（0.17，1.21）
結腸直腸癌	全用量群		1123	1412.2	1（0.1）	0.07（0.00，0.39）
	PD	5mg BID	172	289.9	0	0.00（0.00，1.27）
		10mg BID	951	1122.4	1（0.1）	0.09（0.00，0.50）
	PInd	5mg BID	216	258.8	0	0.00（0.00，1.43）
		10mg BID	768	968.1	0	0.00（0.00，0.38）
悪性リンパ腫及びリンパ増殖性疾患	全用量群		1123	1412.2	1（0.1）	0.07（0.00，0.39）
	PD	5mg BID	172	289.9	0	0.00（0.00，1.27）
		10mg BID	951	1122.4	1（0.1）	0.09（0.00，0.50）
	PInd	5mg BID	216	258.8	0	0.00（0.00，1.43）
		10mg BID	768	968.1	1（0.1）	0.10（0.00，0.58）
非黒色腫皮膚癌	全用量群		1123	1402.8	10（0.9）	0.71（0.34，1.31）
	PD	5mg BID	172	289.8	1（0.6）	0.35（0.01，1.92）
		10mg BID	951	1113.0	9（0.9）	0.81（0.37，1.54）
	PInd	5mg BID	216	258.7	1（0.5）	0.39（0.01，2.15）
		10mg BID	768	958.9	8（1.0）	0.83（0.36，1.64）

N：評価対象例数、n：発現例数、%（発現例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、PD：Predominat Dose（主要用量）、PInd：Post-Induction dose（寛解導入後用量）

a）1日平均投与量が15mg以上

b）1日平均投与量が15mg未満

c）8週間の第Ⅲ相寛解導入試験で本剤の投与を完了し、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤5mg、1日2回又は10mg、1日2回の投与を継続して受けた被験者、もしくは寛解導入試験でプラセボの投与を受けた後、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤の投与を8週間以上受けた被験者。これらの被験者を寛解導入療法後の最初の本剤の用量に基づき、PInd 1回10mg、1日2回投与群又はPInd 1回5mg、1日2回投与群に分類した。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。[8.1、8.5、8.6参照]

15.2.2 ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディッヒ細胞腫（75mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30mg/kg/日以上の雌）、良性胸腺腫（75mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた[6)]。

15.2.3 サル39週間投与試験では10mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた[7,8)]。

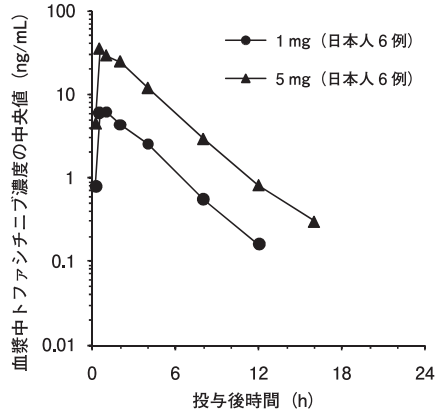
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与[注)]したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した[9)]。

		日本人被験者	
		1mg（N=6）	5mg（N=6）
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	幾何平均値	22.0	111
	%CV	28	22
C_{max}（ng/mL）	幾何平均値	7.32	41.3
	%CV	14	35
t_{max}（h）	中央値	0.75	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$（h）	算術平均値	1.96	2.49
	範囲	1.69-2.40	2.06-3.60



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与[注)]したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数（単回投与時のAUC_{0-12}に対する反復投与5日目のAUC_{0-12}の比）は1.15であった[9)]。

		単回投与	反復投与
		1日目[a)]（N=6）	8日目[a)]（N=6）
AUCτ[b)]（ng・h/mL）	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
C_{max}（ng/mL）	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
t_{max}（h）	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$（h）	算術平均値	3.14	3.28
	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数[c)]	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

a）投薬スケジュール：1日目 単回投与、2-3日目 休薬期間、4-8日目 反復投与（8日目は朝1回のみ投与）

b）投与間隔（τ）：12時間

c）8日目のAUCτ/1日目のAUCτ

国内外で実施した第Ⅱ相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者（男性、70kg、55歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス≧80mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス（CL/F）は18.4L/h、見かけの分布容積（V/F）は96.0Lであった。また推定値より本剤5mg 1日2回経口反復投与[注)]したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）60.4（17）ng/mL、トラフ濃度（$C_{min,ss}$）4.39（51）ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積（AUCτ）262（20）ng・h/mLと推定された[10)]。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ（投与前）濃度が得られている[11)]。

週	外国人		日本人	
	例数	トラフ濃度（ng/mL）	例数	トラフ濃度（ng/mL）
投与2週目	391	5.07［0.00，199］	46	4.78［0.447，21.9］
投与8週目	388	4.78［0.00，133］	46	4.46［0.00，112］

中央値［最小値，最大値］

定量下限（0.100ng/mL）未満の場合は0.00とした。

前回投与時から採血までの中央値（四分位範囲）は13時間（12～15時間）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本

人を含む潰瘍性大腸炎患者（仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが109mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3L/h、V/Fは116Lであった。また本剤5及び10mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］はそれぞれ、$C_{max,ss}$ 46.9（19）及び90.8（20）ng/mL、AUC τ 211（23）及び404（25）ng・h/mLと推定された。

16.2 吸収

16.2.1 外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10mgを単回経口及び静脈内（Ⅳ）投与[注)]しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14%（90%信頼区間：70.32～78.16%）であった[12)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者16例に、本剤10mgを単回経口投与[注)]しPKに対する食事の影響を評価した。$AUC_{0-\infty}$を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6%（90%信頼区間：3～10%）増大したのに対し、C_{max}は約32%（90%信頼区間：20～42%）減少した[13)]（外国人データ）。

16.3 分布

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）は87Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1μM（312ng/mL）において1.2であった[12,14～16)]。

16.4 代謝

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450（CYP）3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注)]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の125倍の濃度（IC_{50}>30μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注)]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の417倍の濃度（IC_{50}>100μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7）の活性を有意に阻害しないことが示されている[17～20)]。［10.参照］

16.5 排泄

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった[17)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注)]したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者における$AUC_{0-\infty}$の平均値の比は、それぞれ137%（90%信頼区間：97～195%）、143%（90%信頼区間：101～202%）及び223%（90%信頼区間：157～316%）であった。$t_{1/2}$の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した[21)]（外国人データ）。

	正常（N=6）	軽度（N=6）	中等度（N=6）	重度（N=6）
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	260（71.5）	357（109）	370（154）	579（214）
C_{max}（ng/mL）	91.2（25.3）	84.9（23.2）	95.0（47.5）	107（28.6）
t_{max}（h）	0.8（0.5-1.5）	1.0（0.5-1.5）	0.8（0.5-2.0）	0.8（0.5-1.5）
$t_{1/2}$（h）	2.37（0.36）	2.83（0.86）	2.88（0.65）	3.77（0.48）

$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10mgを単回経口投与[注)]したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値（標準偏差）は0.73（0.15）であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。［7.1、7.6、9.2.1、9.2.2、9.8参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注)]したとき、軽度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は65%高かった。$t_{1/2}$の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した[22)]（外国人データ）。［2.4、7.2、7.6、9.3.1-9.3.3、9.8、10.2、11.1.4参照］

	正常（N=6）	軽度（N=6）	中等度（N=6）
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	355（82.6）	366（55.9）	584（280）
C_{max}（ng/mL）	60.5（14.2）	60.1（17.0）	89.9（30.6）
t_{max}（h）	3.0（1.0-6.0）	2.5（0.5-4.0）	0.8（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	4.09（0.94）	4.37（0.41）	5.41（1.08）

$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 メトトレキサート

本剤とメトトレキサート（15～25mg 週1回投与）の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3%（90%信頼区間：－1～7%）、C_{max}の増加は3%（90%信頼区間：－6～12%）であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。

また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10%（90%信頼区間：－4～23%）減少し、C_{max}が13%（90%信頼区間：－0.1～24%）減少した[23)]（外国人データ）。

16.7.2 ケトコナゾール

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾール（経口剤：国内未承認）との併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ103%（90%信頼区間：91～116%）及び16%（90%信頼区間：5～29%）増加した[24)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 フルコナゾール

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ79%（90%信頼区間：64～96%）及び27%（90%信頼区間：12～44%）増加した[24)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 タクロリムス及びシクロスポリン

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムス（Tac）との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは21%（90%信頼区間：13～30%）増加し、C_{max}は9%（90%信頼区間：1～17%）低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリン（CsA）との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73%（90%信頼区間：62～85%）増加し、C_{max}は17%（90%信頼区間：3～29%）低下した[25)]（外国人データ）。

16.7.5 リファンピシン

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84%（90%信頼区間：82～86%）及び74%（90%信頼区間：69～77%）低下した[26)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ミダゾラム

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4%（90%信頼区間：－4～13%）、C_{max}の増加は2%（90%信頼区間：－4～9%）であり、ミダゾラムのC_{max}又はAUCに影響は認められなかった[27)]（外国人データ）。

16.7.7 経口避妊薬

健康女性被験者において、本剤（30mg 1日2回投与[注)]）の併用投与により、経口避妊薬（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時のレボノルゲストレルのAUCは1%（90%信頼区間：－5～7%）増加し、C_{max}は12%（90%信頼区間：5～20%）増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7%（90%信頼区間：－1～15%）増加し、C_{max}は10%（90%信頼区間：2～18%）減少した[28)]（外国人データ）。

16.7.8 メトホルミン

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とOCTの典型的基質であるメトホルミン（500mg単回投与）の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2%（90%信頼区間：-3～3%）、C_{max}の減少は7%（90%信頼区間：-13～-1%）、腎クリアランスの増加は0.2%（90%信頼区間：-3～4%）であり、メトホルミンのAUC、C_{max}又は腎クリアランスに影響は認められなかった[29)]（外国人データ）。

16.7.9 P糖蛋白質

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた（IC_{50}：311μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の1300倍）[30,31]。

16.7.10 ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1又はhOCT2）

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された（IC_{50}：150μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の625倍）。また、*in vitro*試験により、300μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の1250倍）までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された[32~35]。

16.7.11 ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1又は1B3）

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた（IC_{50}：55.3μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときのC_{max}における血漿中非結合トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍）。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の3750倍）までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された[36~39]。

16.7.12 サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験（1μM及び20μM：日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の4.17及び83.3倍）により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された[40]。

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921039試験）

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20%改善率（ACR20）、ACR50%改善率（ACR50）及びACR70%改善率（ACR70）は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	14.3（4/28）	14.3（4/28）	3.6（1/28）
1mg BID	64.3（18/28）	32.1（9/28）	7.1（2/28）
3mg BID	77.8（21/27）	44.4（12/27）	14.8（4/27）
5mg BID	96.3（26/27）	81.5（22/27）	33.3（9/27）
10mg BID	80.8（21/26）	57.7（15/26）	34.6（9/26）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象136例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、5mg BID群：19/27例（70.4%）、10mg BID群：20/26例（76.9%）、プラセボ群：11/28例（39.3%）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判断されたのは、それぞれ17例（63.0%）、19例（73.1%）、8例（28.6%）であった。本剤群において高頻度で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加で、ほとんどが軽度又は中等度であった[41]。

17.1.2 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921040試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	15.4（8/52）	7.7（4/52）	1.9（1/52）
1mg BID	37.7（20/53）	13.2（7/53）	7.5（4/53）
3mg BID	67.9（36/53）	26.4（14/53）	13.2（7/53）
5mg BID	73.1（38/52）	46.2（24/52）	26.9（14/52）
10mg BID	84.9（45/53）	69.8（37/53）	49.1（26/53）
15mg BID	90.7（49/54）	72.2（39/54）	51.9（28/54）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象317例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、1mg BID群：21/53例（39.6%）、3mg BID群：23/53例（43.4%）、5mg BID群：29/52例（55.8%）、10mg BID群：32/53例（60.4%）、15mg BID群：28/54例（51.9%）、プラセボ群：23/52例（44.2%）で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ18例（34.0%）、19例（35.8%）、24例（46.2%）、28例（52.8%）、25例（46.3%）、20例（38.5%）であった。本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、また高頻度（発現割合10%以上）にみられた副作用は鼻咽頭炎、高脂血症であった[42]。

17.1.3 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921035試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	23.7（14/59）	10.2（6/59）	3.4（2/59）
1mg BID	31.5（17/54）	11.1（6/54）	5.6（3/54）
3mg BID	45.1（23/51）	25.5（13/51）	11.8（6/51）
5mg BID	61.2（30/49）	38.8（19/49）	14.3（7/49）
10mg BID	72.1（44/61）	45.9（28/61）	24.6（15/61）
15mg BID	71.9（41/57）	50.9（29/57）	26.3（15/57）
アダリムマブ[a)]	39.6（21/53）	20.8（11/53）	3.8（2/53）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

a）40mg隔週投与

安全性解析対象384例において、投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象及び副作用の発現率は10及び15mg BID群で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。本剤群で認められた副作用は、器官別大分類では「胃腸障害」（下痢など）、「感染症および寄生虫症」（気管支炎、尿路感染など）に分類されるものが最も多かった[43]。

17.1.4 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921032試験）

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	24.4（32/131）	8.4（11/131）	1.5（2/131）
5mg BID	41.7（55/132）	26.5（35/132）	13.6（18/132）
10mg BID	48.1（64/133）	27.8（37/133）	10.5（14/133）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で53.4%（71/133例）、10mg BID群56.7%（76/134例）、プラセボ群で56.8%（75/132例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.6%（34/133例）、10mg BID群で32.8%（44/134例）、プラセボ群で19.7%（26/132例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるもので、投与群間で発現割合は同程度であった。副作用では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった[44]。

17.1.5 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤、A3921045試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	26.7（32/120）	12.5（15/120）	5.8（7/120）
5mg BID	59.8（144/241）	31.1（75/241）	15.4（37/241）
10mg BID	65.7（159/242）	36.8（89/242）	20.2（49/242）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で51.0%（124/243例）、10mg BID群56.7%（139/245例）、プラセボ群で54.9%（67/122例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.9%（63/243例）、10mg BID群で31.4%（77/245例）、プラセボ群で27.0%（33/122例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象及び副作用とも、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」に分類されるもので、そのうち発現割合が5%を超える有害事象は5mg BID群の頭痛のみであった[45]。

17.1.6 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（DMARD併用、A3921046試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1]もしくはプラセボ:DMARD併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	31.2（49/157）	12.7（20/157）	3.2（5/157）
5mg BID	52.7（164/311）	33.8（105/311）	13.2（41/311）
10mg BID	58.3（180/309）	36.6（113/309）	16.2（50/309）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.7%（166/315例）、10mg BID群54.4%（173/318例）、プラセボ群で61.0%（97/159例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で35.2%（111/315例）、10mg BID群で35.8%（114/318例）、プラセボ群で31.4%（50/159例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」であった。高頻度で発現した有害事象は、本剤5mg BID群では上気道感染（315例中19例、6.0%）、鼻咽頭炎（315例中16例、5.1%）及び下痢（315例中14例、4.4%）で、本剤10mg BID群では上気道感染（318例中23例、7.2%）、頭痛及び下痢（各318例中10例、3.1%）であった[46]。

17.1.7 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921064試験）

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	28.3（30/106）	12.3（13/106）	1.9（2/106）
5mg BID	51.5（101/196）	36.7（72/196）	19.9（39/196）
10mg BID	52.6（103/196）	34.7（68/196）	21.9（43/196）
アダリムマブ[b]	47.2（94/199）	27.6（55/199）	9.0（18/199）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
b）40mg隔週投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.0%（106/204例）、10mg BID群46.8%（94/201例）、プラセボ群47.2%（51/108例）、アダリムマブ群51.5%（105/204例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で32.4%（66/204例）、10mg BID群26.4%（53/201例）、プラセボ群17.6%（19/108例）、アダリムマブ群26.5%（54/204例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」であり、本剤5mg BID群では、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢及び尿路感染（いずれも5%未満）、本剤10mg BID群では上気道感染（3.5%）、頭痛、帯状疱疹及び高血圧（いずれも3.0%）であった[47]。

17.1.8 国際共同試験

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者（全集団797例、うち日本人118例を含む）を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。全体及び日本人集団の本剤5mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められ（p＜0.0001）、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計的な有意差は認められなかった（p＝0.0792）。

	5mg BID（全体）	プラセボ（全体）	5mg BID（日本人）	プラセボ（日本人）
ACR20[c]	51.5（159/309）[d]	25.3（39/154）	59.6（28/47）	20.8（5/24）
ACR50[c]	32.4（100/309）	8.4（13/154）	46.8（22/47）	8.3（2/24）
ACR70[c]	14.6（45/309）	1.3（2/154）	23.4（11/47）	0（0/24）
mTSSの平均変化量[e]	277例	139例	44例	22例
	0.12[f]	0.47	−0.05	1.45

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時
c）%（例数/評価対象例数）
d）p＜0.0001、正規近似に基づく方法
e）地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル
f）p＝0.0792

安全性解析対象797例（日本人118例を含む）において、投与開始から3ヵ月時までに少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID群：157/321例（48.9%）、10mg BID 群：171/316 例（54.1%）、プラセボ群：73/160例（45.6%）であった。そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ98例（30.5%）、105例（33.2%）、41例（25.6%）であった。本剤群で多く認められた有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「神経系障害」で、高頻度にみられた有害事象は5mg BID群では頭痛5.6%（18/321例）及び鼻咽頭炎4.4%（14/321例）、10mg BID群では鼻咽頭炎4.1%（13/316例）及び咳嗽2.8%（9/316例）であった[48]。

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.9 国際共同試験（寛解導入試験 ：A3921094試験）

前治療（ステロイド、アザチオプリン（AZA）又は6-メルカプトプリン（6-MP）、あるいはTNF阻害剤）の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者[注2]（全体598例、うち日本人62例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　8週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	10mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
	N	n（%）	N	n（%）	差（95% 信頼区間）	p値[g]
寛解率						
全体	476	88（18.5）	122	10（8.2）	10.3（4.3，16.3）	0.0070
日本人	49	11（22.4）	13	1（7.7）	14.8（−3.9，33.4）	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。
g）TNF阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）χ^2検定

有害事象（治験薬と関連あり）の発現割合について、全体では本剤10mg BID群で30.3%（144/476例）、プラセボ群全体で26.2%（32/122例）であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。

本剤群で最も多くみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

着目すべき有害事象（重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍、消化管穿孔）については、本剤10mg BID群の6例（1.3%）に、重篤な感染症（肛門膿瘍、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、熱性感染症外耳炎及び肺炎）が認められた。このうち、日和見感染と判定された事象はなかった。本試験期間中に、帯状疱疹が認められ、本剤10mg BID群は3例（0.6%）であった[49]。

注2）本剤1回15mg、1日2回投与群の16例（日本人3例を含む）は有効性の解析から除外した。

17.1.10 国際共同試験（寛解維持試験 ：A3921096試験）

寛解導入試験（A3921094試験又はA3921095試験）のいずれか1試験を完了し、臨床反応（ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した）が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　52週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	投与群	n/N（%）	プラセボとの差（95% 信頼区間）	p値[h)]
全体	プラセボ	22/198 (11.1)	NA	NA
	5 mg BID	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
	10 mg BID	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
日本人	プラセボ	1/11 (9.1)	NA	NA
	5 mg BID	5/16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)	NA
	10 mg BID	8/12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。
h）寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化されたCMH χ^2検定

寛解維持試験（A3921096試験）の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった。

表　52週時の寛解率（TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影）

				プラセボとの差（95% 信頼区間）	
	プラセボ N=198	5mg BID N=198	10mg BID N=197	5mg BID	10mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)	12.9% (1.6, 24.2)	25.3% (13.5, 37.1)
TNF阻害剤無効例以外	12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)	30.7% (20.0, 41.5)	33.2% (22.0, 44.4)

N：評価対象例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

有害事象の発現割合は、全体では、本剤5mg BID群で72.2%（143/198例）、10mg BID群で79.6%(156/196例[注3)])、プラセボ群で75.3%(149/198例)であった。本剤群で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった[50)]。

注3）本剤10mg BID群に組み入れられた197例中1例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性の解析から除外した。

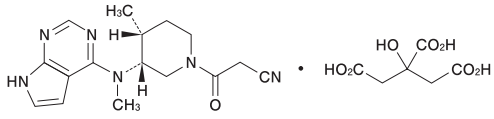
18．薬効薬理

18.1 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度に阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通のγ鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やⅠ型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トファシチニブクエン酸塩（Tofacitinib Citrate）
化学名：3-｛(3*R*,4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl｝-3-oxopropanenitrile monocitrate
分子式：$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$
分子量：504.49
性状：本品は白色の粉末である。本品は*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
化学構造式：



**21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

28錠［14錠（PTP）×2］

23．主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.6、2.6.6.9、2018年5月25日承認 CTD2.4.5）［L20120705046］
2）社内資料：授乳ラットにおける組織分布（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.6、2.6.5.7）［L20120705038］
3）社内資料：外国第Ⅱ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響［L20140701001］
4）社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響［L20140701002］
5）Lichtenstein，G.R. et al.：J Crohns Colitis. 2018；12（Suppl.1）：S048-S049［L20180405003］
6）社内資料：がん原性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.5、2.6.6.9）［L20120705045］
7）社内資料：単回及び反復投与毒性試験（サル）（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.6.3）［L20120705041］
8）Borie，D.C. et al.：Transplantation. 2005；80（12）：1756-1764［L20110811076］
9）社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与）（2013年3月13日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.3）［L20120705067］
10）社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーションPK解析（2013年3月13日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.1）［L20120705091］
11）社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析（2018年5月25日承認 CTD2.4.4.4）［L20180327010］
12）社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1）［L20120705064］
13）社内資料：健康成人における食事の影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705065］
14）社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705092］
15）社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705093］
16）社内資料：血球への移行の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2）［L20120705094］
17）社内資料：健康成人におけるマスバランスの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705066］
18）社内資料：*in vitro*での代謝の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705095］
19）社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705096］
20）社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2）［L20120705097］
21）Krishnaswami，S. et al.：J Clin Pharmacol. 2014；54（1）：46-52［L20131113227］
22）Lawendy，N. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：421-427［L20160217002］
23）社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705068］
24）Gupta，P. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（1）：72-77［L20160510123］
25）社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705072］
26）社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705074］
27）Gupta，P. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；74（1）：109-115［L20120713047］
28）Menon，S. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5（5）：336-342［L20160927082］

29）Klamerus，K．J．et al．：Clin Pharmacol Drug Dev．2014；3（6）：499-507 ［L20160217001］
30）社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705098］
31）社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705099］
32）社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705100］
33）社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5） ［L20120705077］
34）社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327006］
35）社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327007］
36）社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705101］
37）社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B3）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705102］
38）Giacomini，K．M．et al．：Nat Rev Drug Discov．2010；9（3）：215-236 ［L20130325001］
39）社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP1B1及びhOATP1B3）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327008］
40）社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.4.3.6.3、2.6.4.7.3、2.6.5.15） ［L20180327009］
41）Tanaka，Y．et al．：Arthritis Care Res．2011；63（8）：1150 ［L20110811041］
42）Tanaka，Y．et al．：Mod Rheumatol．2015；25（4）：514-521 ［L20150630132］
43）Fleischmann，R．et al．：Arthritis Rheum．2012；64（3）：617-629 ［L20120314078］
44）Burmester，G．R．et al．：Lancet．2013；381（9865）：451-460 ［L20130212001］
45）Fleischmann，R．et al．：N Engl J Med．2012；367（6）：495-507 ［L20120914175］
46）社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD効果不十分例、DMARD併用） ［L20120705081］
47）van Vollenhoven，R．F．et al．：N Engl J Med．2012；367（6）：508-519 ［L20120914072］
48）van der Heijde，D．et al．：Arthritis Rheum．2013；65（3）：559-570 ［L20130314182］
49）社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験（A3921094試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.2） ［L20180327027］
50）社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験（A3921096試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.4） ［L20180327029］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

TN
＊＊2020年11月改訂（第3版）
＊2020年4月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
＊＊有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ゴリムマブ（遺伝子組換え）製剤

シンポニー®皮下注50mgシリンジ
シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター

Simponi® Subcutaneous Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22300AMX00596000	23100AMX00278000
販売開始	2011年9月	2019年5月

1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.3、11.1.4参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［8.3、9.1.2、11.1.3参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［9.1.3、11.1.4参照］

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.5 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.3、11.1.3参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［9.1.3、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［11.1.6、15.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	シンポニー皮下注50mgシリンジ	シンポニー皮下注50mgオートインジェクター
有効成分	（1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中）ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg含有	
添加剤	D-ソルビトール20.5mg、L-ヒスチジン0.44mg、ポリソルベート80 0.075mg	

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5．効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

6.1 メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

6.2 メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として100mgを4週に1回、皮下注射する。

〈潰瘍性大腸炎〉

6.3 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。[15.1.3参照]

7.2 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

7.3 メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。[17.1.1、17.1.3参照]

7.4 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。[17.1.3参照]

7.5 メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

7.6 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 本剤の投与開始後、14週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

＊8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。

また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。

また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4参照]

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、体重減少、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.6、11.1.1参照]

8.5 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.6 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗ds-DNA抗体）の発現が報告されている。[11.1.8参照]

8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。[1.1、1.2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

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

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.2参照]

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

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。[8.4、11.1.1参照]

9.1.7 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗

体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている[1)]。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、**肺炎**（0.9%）**等の重篤な感染症**

重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、8.4、9.1.1、9.1.6参照]

11.1.2 間質性肺炎（0.5%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

11.1.5 重篤な血液障害（頻度不明）

汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.6 うっ血性心不全（頻度不明）

うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがある。[2.5参照]

11.1.7 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。本剤初回投与後に発現した症例もある。

11.1.8 ループス様症候群（頻度不明）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染	咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚
血管障害		高血圧	全身性血管炎	
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害		ALT上昇	AST上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）	発熱		

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱説明書等の関連資材を読むこと。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.3 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。[7.1参照]

(1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03（1例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14（8例）と高かった。

(2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54（64例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40（159例）と高かった。
また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13（4例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34（19例）と高かった。
さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09（3例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31（17例）と高かった。

(3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00（0例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13（7例）と高かった。

15.1.4 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎（国際共同試験）、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった（曝露期間の中央値：4.2年、被験者数：3666例、延べ投与：11663人年）。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。[2)] [8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

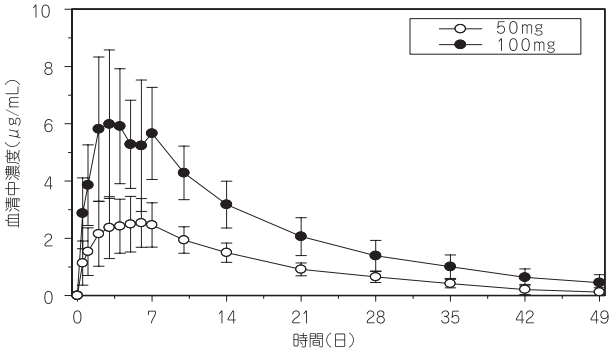
15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後3.50～5.50日に最高濃度に達し、約12～13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブのC_{max}及びAUC_{∞}は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。[3)、4)]



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
血清中ゴリムマブ濃度推移（平均値±SD、N=12）

健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ（平均値±SD）

用量	50mg (N=12)	100mg (N=12)
C_{max}（μg/mL）	2.82±0.97	6.72±2.35
T_{max}（day）	5.50 (3.00, 10.07)	3.50 (2.00, 7.01)
AUC_{∞}（μg・day/mL）	53.25±13.06	121.63±33.89
CL/F（mL/day/kg）	15.21±3.88	13.41±3.74
Vdz/F（mL/kg）	256.73±60.94	237.00±57.98
$t_{1/2}$（day）	11.92±2.32	12.56±2.41

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後5.00日に最高濃度に達し、約12日の消失半減期で低下した。

健康成人に本剤200mgを単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ（平均値±SD）

	(N=11)
C_{max}（μg/mL）	15.85±2.98
T_{max}（day）	5.00 (3.0, 6.0)
AUC_{∞}（μg・day/mL）	268.87±51.79
CL/F（mL/day/kg）	11.47±1.66
Vdz/F（mL/kg）	202.87±38.26
$t_{1/2}$（day）	12.27±1.48

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、0週及び2週に本剤200mg及び100mgを、その後本剤100mgを4週に1回皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始14週目までに定常状態に達した。

16.2 吸収

健康成人男性に本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった[5)]。（外国人データ）

16.4 代謝

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様[6)]に代謝されると推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下で、プラセボ（メトトレキサート単独）、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。[7)、8)]

成績は以下の通りであった。［7.3参照］

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3%（24/88例）に対し、本剤50mg群で72.1%（62/86例）、本剤100mg群で74.7%（65/87例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1%（62/72例）、本剤100mg群で82.4%（61/74例）であった。

投与14週でのACR20%改善（MTX併用試験[注1)]）

	MTX単独	本剤50mg +MTX	本剤100mg +MTX
例数	88	86	87
ACR20%改善	27.3%	72.1%	74.7%
p値[注2)]		<0.0001	<0.0001

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された（それぞれp=0.0203、p=0.0006）。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量
（MTX併用試験[注1)]）

	MTX単独	本剤50mg +MTX	本剤100mg +MTX
例数	88	86	87
最小二乗平均値	2.51	1.04	0.33
中央値	0.25	0.00	0.00
p値[注2)]		0.0203	0.0006

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）共分散分析

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、83.7%（72例/86例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（32.6%）、注射部位紅斑8例（9.3%）、咽頭炎6例（7.0%）、気管支炎6例（7.0%）、浮動性めまい4例（4.7%）、膀胱炎4例（4.7%）であった。

本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、88.5%（77例/87例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例（31.0%）、注射部位紅斑11例（12.6%）、咽頭炎6例（6.9%）、帯状疱疹5例（5.7%）であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤投与試験）

1剤以上のDMARDによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した。[9)、10)]

成績は以下の通りであった。

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0%（20/105例）に対し、本剤50mg群で50.5%（51/101例）、本剤100mg群で58.8%（60/102例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4%（60/84例）、本剤100mg群で81.9%（77/94例）であった。

投与14週でのACR20%改善（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p値[注)]		<0.0001	<0.0001

注）カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの
変化量（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg[注1)]
例数	105	101	101
最小二乗平均値	2.59	1.85	1.15
中央値	1.00	0.50	0.00
p値[注2)]		0.1852	0.0102

注1）外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値（ベースラインからの変化量102.5）を示した1症例を除外した
注2）共分散分析

本剤50mg群の副作用発現頻度は、77.2%（78例/101例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎24例（23.8%）、注射部位紅斑11例（10.9%）、咽頭炎5例（5.0%）、発疹3例（3.0%）、ALT増加3例（3.0%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は、78.4%（80例/102例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎21例（20.6%）、注射部位紅斑14例（13.7%）、発疹5例（4.9%）、咽頭炎4例（3.9%）、高血圧4例（3.9%）であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0%（4/101例）、本剤100mg群で3.9%（4/102例）であった。

17.1.3 海外臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験：GO-FORWARD試験）

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ（メトトレキサート単独群）、本剤50mg＋メトトレキサート群及び本剤100mg＋メトトレキサート群並びに本剤100mg（本剤100mg単独群）で4週に1回反復皮下投与した。14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1%（44/133例）に対し、本剤50mg+メトトレキサート群で55.1%（49/89例）、本剤100mg＋メトトレキサート群で56.2%（50/89例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（それぞれp=0.001、p<0.001）。[11)]

本剤100mg単独群は44.4%（59/133例）で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが（p=0.059）、より高い有効率を示した。［7.3、7.4参照］

投与14週でのACR20%改善（GO-FORWARD試験）

	MTX[注1)] 単独	本剤100mg 単独	本剤50mg ＋MTX	本剤100mg ＋MTX
例数	133	133	89	89
ACR20%改善	33.1	44.4	55.1	56.2
p値[注2)]		0.059	0.001	＜0.001

注1）MTX（メトトレキサート）
注2）カイ二乗検定

本剤100mg単独群の副作用発現頻度（104週）は40.9%（54例/132例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑9例（6.8%）、上気道感染6例（4.5%）、気管支炎6例（4.5%）、鼻咽頭炎6例（4.5%）、注射部位そう痒感6例（4.5%）、副鼻腔炎5例（3.8%）、発疹5例（3.8%）であった。

本剤50mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は39.6%（84例/212例）であった。主な副作用は、上気道感染13例（6.1%）、気管支炎6例（2.8%）、注射部位紅斑6例（2.8%）、発疹6例（2.8%）、咽頭炎5例（2.4%）であった。

本剤100mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は29.3%（70例/239例）であった。主な副作用は、上気道感染14例（5.9%）、気管支炎7例（2.9%）、咽頭炎7例（2.9%）、注射部位紅斑7例（2.9%）、副鼻腔炎5例（2.1%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.4 国際共同試験

(1) 活動期試験（導入療法）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者774例（日本人症例72例を含む）を対象とし、0週及び2週に本剤200mg及び100mg（200mg→100mg）、400mg及び200mg（400mg→200mg）又はプラセボを皮下投与した。その結果、6週のclinical response[注)]は、プラセボ群30.3%（76/251例）に対し、本剤200mg→100mg群51.0%（129/253例）及び400mg→200mg群54.9%（141/257例）であり、本剤投与群で有意に改善効果が認められた（各p<0.0001）。[12)]

注）Mayoスコアが導入期0週から30%以上かつ3点以上減少し、さらに直腸出血サブスコアが導入期0週から1点以上減少するか、若しくは0又は1の場合、clinical responseが認められたと定義した。

本剤200mg→100mg群の副作用発現頻度は16.3%（54例/331例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（1.8%）、注射部位紅斑5例（1.5%）、発熱2例（0.6%）、白血球減少症2例（0.6%）であった。

本剤400mg→200mg群の副作用発現頻度は17.5%（58例/332例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑4例（1.2%）、発熱4例（1.2%）、注射部位反応2例（0.6%）、咽頭炎2例（0.6%）、副鼻腔炎2例（0.6%）、便秘2例（0.6%）、浮動性めまい2例（0.6%）であった。

(2) 維持期試験（維持療法）

本剤の活動期試験でclinical responseを示した464例（日本人症例12例を含む）に、本剤50mg、100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群31.2%（48/154例）に対し、本剤50mg群47.0%（71/151例）及び100mg群49.7%（75/151例）であり、本剤投与群で有意に改善維持効果が認められた（p=0.010及びp<0.001）。[13)]

本剤50mg群の副作用発現頻度は25.3%（39例/154例）であった。主な副作用は、発疹7例（4.5%）、鼻咽頭炎5例（3.2%）、気管支炎3例（1.9%）、咽頭炎2例（1.3%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は35.7%（55例/154例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（3.9%）、発疹4例（2.6%）、注射部位紅斑4例（2.6%）、上気道感染3例（1.9%）、副鼻腔炎3例（1.9%）であった。

17.1.5 国内臨床試験（導入療法及び維持療法）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者144例を対象とし、導入療法として0週及び2週に本剤200mg及び100mgを皮下投与した。導入療法開始6週にclinical responseを示した63例に、維持療法として本剤100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群19.4%（6/31例）に対し、本剤投与群56.3%（18/32例）であった。[14)]

導入期の副作用発現頻度は10.4%（15例/144例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（3.5%）、注射部位そう痒感1例（0.7%）、帯状疱疹1例（0.7%）、発疹1例（0.7%）であった。

維持期の副作用発現頻度は34.4%（11例/32例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（15.6%）、注射部位そう痒感1例（3.1%）、ALT増加1例（3.1%）、膿疱性乾癬1例（3.1%）、脱毛症1例（3.1%）であった。

17.1.6 本剤に対する抗体産生

国際共同試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は2.7%であった。

国内臨床試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は3.5%であった。なお、本試験の抗体検出方法は、関節リウマチ患者に対する臨床試験及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験と異なる。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNFαに対して選択的に結合し、以下の作用を示した[15)、16)]。

・TNFαのTNF受容体への結合を阻害した。
・TNFα刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン（IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF）の産生及び内皮細胞での接着分子（E-セレクチン、ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した。

18.2 抗リウマチ作用

本剤は、ヒトTNFαトランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した[17)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゴリムマブ（遺伝子組換え）
［Golimumab（Genetical Recombination）］
分子式：H鎖　$C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$
L鎖　$C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$
分子量：149,802～151,064
本　質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子αに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。
ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。
ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：149,802～151,064）である。

20．取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。
20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、開封後は直ちに使用すること。
20.3 凍結しないこと。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈関節リウマチ〉
21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

22．包装

〈シンポニー皮下注50mgシリンジ〉
0.5mL［1シリンジ］
〈シンポニー皮下注50mgオートインジェクター〉
0.5mL［1オートインジェクター］

23．主要文献

1）社内資料：カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.6.1）
2）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度（2017年3月30日承認、CTD2.7.4.2）
3）Ling J, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802
4）社内資料：第Ⅰ相臨床試験成績（CNTO148NAP1001）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
5）Xu Z, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284
6）Tabrizi MA, et al.：Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
7）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績24週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.3.3）
8）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.12）
9）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績16週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.7）
10）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.13）
11）Keystone EC, et al.：Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796
12）社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（C0524T17）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
13）社内資料：第Ⅲ相臨床試験成績54週（C0524T18）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験成績（CNTO148UCO3001）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
15）社内資料：ゴリムマブのTNFαへの結合（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
16）社内資料：ゴリムマブのTNFα結合を介した作用（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）

17）社内資料：TNFαトランスジェニックマウスの実験的関節炎に対するゴリムマブの効果（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 発売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

発売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503064TN

1.8 添付文書（案）

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

（案）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存
有効期間：24 ヵ月

劇薬
処方箋医薬品[注)]

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ウパダシチニブ水和物

リンヴォック®錠45mg
リンヴォック®錠30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg
RINVOQ® Tablets

承認番号	
錠 45mg	—
錠 30mg	30300AMX00441000
錠 15mg	30200AMX00028000
錠 7.5mg	30200AMX00027000
販売開始	
錠 45mg	—
錠 30mg	2021 年 11 月
錠 15mg	2020 年 4 月
錠 7.5mg	2020 年 4 月

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1. 警告

〈効能共通〉

*1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.11 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9 参照]

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

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

〈関節リウマチ〉

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

〈関節症性乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

**1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。[5.7 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[11.1.7 参照]
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9 参照]
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]
2.4 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、16.6.2 参照]
2.5 好中球数が 1000/mm^3 未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3 参照]
2.6 リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3 参照]
2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3 参照]
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照]

3. 組成・性状

**3.1 組成

販売名	リンヴォック錠 45mg	リンヴォック錠 30mg
有効成分	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 46.1mg（ウパダシチニブとして 45mg）	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 30.7mg（ウパダシチニブとして 30mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 15mg	リンヴォック錠 7.5mg
有効成分	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 15.4mg（ウパダシチニブとして 15mg）	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 7.7mg（ウパダシチニブとして 7.5mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄

**3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠 45mg			リンヴォック錠 30mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約 14mm、短径：約 8mm、厚さ：約 5mm、重量：約 0.5g			長径：約 14mm、短径：約 8mm、厚さ：約 5mm、重量：約 0.5g		
識別コード	45			30		

販売名	リンヴォック錠 15mg			リンヴォック錠 7.5mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			緑色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約 14mm、短径：約 8mm、厚さ：約 5mm、重量：約 0.5g			長径：約 14mm、短径：約 8mm、厚さ：約 5mm、重量：約 0.5g		
識別コード	15			7.5		

**,*4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○関節症性乾癬

○強直性脊椎炎

○アトピー性皮膚炎[注)]

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4 参照]

〈関節症性乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5.6 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

**5.7 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.7 参照]

**,*6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

〈関節症性乾癬、強直性脊椎炎〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mg を1日1回経口投与する。

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mg を1日1回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節症性乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

**7.7 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mg を1日1回投与すること。維持療法では本剤30mg は投与しないこと。[10.2、16.7.1 参照]

**7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mg を1日1回投与すること。維持療法では本剤30mg は投与しないこと。[9.2、16.6.1 参照]

**7.9 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照]

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

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

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

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

*8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.11 参照]

*8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤 15mg と比較して本剤 30mg で非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。[1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.11 参照]

8.9 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

8.12 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

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

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

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

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

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6 参照]

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

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

9.1.6 C 型肝炎患者

HCV 抗体陽性、HCV RNA 陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.7 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

9.1.9 好中球減少（好中球数 1000/mm³ 未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3 参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数 500/mm³ 未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3 参照]

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

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.5、7.8、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量 15mg、30mg、45mg（母体経口投与量は 4mg/kg/日及び 25mg/kg/日）のそれぞれ 1.2 倍、0.7 倍、0.56 倍及び 11 倍、6.6 倍、5.3 倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている[1)]。[2.8、9.4 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

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

**9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では、65 歳以上の患者において、15mg1 日 1 回投与と比較して、30mg1 日 1 回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

10. 相互作用

本剤は主として CYP3A で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 *グレープフルーツ [7.4、7.7、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらを長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A 阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3A を強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A 誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**, *11.1.1 感染症

帯状疱疹（4.5%）、肺炎（1.2%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9 参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

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

**, *11.1.3 好中球減少（2.9%）、リンパ球減少（1.5%）、ヘモグロビン減少（0.5%）

好中球数：本剤投与開始後、1000/mm^3 未満になった場合には、1000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm^3 未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8g/dL 未満になった場合には、8g/dL 以上となるまで本剤の投与を中断すること。

[2.5-2.7、8.3 参照]

**, *11.1.4 肝機能障害

ALT 上昇（2.9%）、AST 上昇（2.3%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10 参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.6 静脈血栓塞栓症

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

*11.1.7 重篤な過敏症

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

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
**消化器	－	悪心	腹痛（上腹部痛を含む）
**呼吸器	－	－	咳嗽
**, *感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ
**, *皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌
神経系障害	－	頭痛	－
一般・全身障害及び投与部位の状態	－	－	発熱、疲労
**臨床検査値	－	CK 上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間 1.36 年（中央値）の安全性データ）、関節症性乾癬（投与期間 1.32 年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間 0.82 年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間 1.19 年（中央値）の安全性データ）及び潰瘍性大腸炎（投与期間 1.66 年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

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

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

表 1：投与期間別の発現状況

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

〈関節症性乾癬〉

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

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

〈強直性脊椎炎〉

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

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

**15.1.9 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間(2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間)投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

**15.1.10 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合､更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈効能共通〉

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

表1：本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg (12例)	15mg (40例)	30mg (42例)
C_{max} (ng/mL)	14.4 (7.47)	26.3 (8.64)	58.2 (17.5)
T_{max}[a] (h)	3.0 [1.5-4.0]	3.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC_{∞} (ng・h/mL)	145 (51.0)	235 (59.7)	486 (115)
$T_{1/2}$[b] (h)	12.3 (7.39)	8.25 (4.72)	10.6 (6.06)

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 調和平均値（疑似標準偏差）

**,*16.1.2 反復投与

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

表2：本剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 投与間隔（τ）：24時間

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

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

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

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 46.1［37.8, 55.3］ng/mL、AUCτ358［302, 535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 92.6［71.9, 143］ng/mL、AUC_{τ}737［451, 1260］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 133［99.1, 185］ng/mL、AUC_{τ}1114［761, 1663］ng・h/mLであった[7]。

16.2 吸収

**16.2.1 食事の影響

健康被験者 42 例に本剤 30mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して AUC∞及び C_{max} がそれぞれ 29%及び 39%増加した[8]（外国人データ）。健康被験者 66 例に本剤 45mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して AUC∞及び C_{max} がそれぞれ 26%及び 60%増加した[9]（外国人データ）。

16.3 分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は 52%であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は 1.0 であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった[10]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ウパダシチニブは CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の 79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が 13%及び一酸素付加後の開環体が 7.1%検出された。ウパダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない[11、12]（*in vitro* 及び外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

ウパダシチニブの終末相における平均消失半減期は 8～14 時間であった。健康成人被験者に ^{14}C-ウパダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の 24%が尿中に、38%が糞中にウパダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された[12、13]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシチニブの AUC∞は腎機能正常被験者（eGFR:90mL/min/1.73m^2 以上）と比較して、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）及び高度（eGFR:15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害被験者でそれぞれ 18%、33%及び 44%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった[14]（外国人データ）。［7.5、7.8、9.2 参照］

表 3：本剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 調和平均値（疑似標準偏差）

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシチニブの AUC∞は肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者でそれぞれ 28%及び 24%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では 43%高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 C）における試験は実施していない[15]（外国人データ）。［2.4、9.3.1、9.3.2 参照］

表 4：本剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）
a. 中央値［最小値－最大値］
b. 調和平均値（疑似標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、ウパダシチニブは CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す（外国人データ）。［7.4、7.7、10.2 参照］

表 5：併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	ウパダシチニブの薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ケトコナゾール[16]（強い CYP3A 阻害）	400mg 1 日 1 回 6 日間	3mg 単回[a]	11	1.70［1.55-1.89］	1.75［1.62-1.88］
リファンピシン[16]（強い CYP3A 誘導）	600mg 1 日 1 回 9 日間	12mg 単回[a]	12	0.49［0.44-0.55］	0.39［0.37-0.42］
メトトレキサート[17]	10 から 25mg/週を少なくとも 4 週間	6、12 又は 24mg 1 日 2 回 26 日間[a]	10	0.97［0.86-1.09］	0.99［0.93-1.06］
リファンピシン[16]（OATP1B 阻害）	600mg 単回	12mg 単回[a]	12	1.14［1.02-1.28］	1.07［1.01-1.14］

a. ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH 調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）や CYP2D6 表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[18)、19)]。

**16.7.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。

表 6：ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ミダゾラム[20]（CYP3A 基質）	5mg 単回	45mg 1 日 1 回 10 日間	19	0.75［0.69-0.83］	0.76［0.69-0.83］
ロスバスタチン[21]（OATP1B 基質）	5mg 単回	30mg 1 日 1 回 10 日間	12	0.77［0.63-0.94］	0.67［0.56-0.82］
アトルバスタチン[21]（OATP1B 基質）	10mg 単回	30mg 1 日 1 回 10 日間	24	0.88［0.79-0.97］	0.77［0.70-0.85］
エチニルエストラジオール[22]（経口避妊薬）	0.03mg 単回	30mg 1 日 1 回 14 日間	22	0.96［0.89-1.02］	1.11［1.04-1.19］
レボノルゲストレル[22]（経口避妊薬）	0.15mg 単回	30mg 1 日 1 回 14 日間	22	0.96［0.87-1.06］	0.96［0.85-1.07］
メトトレキサート[17]	10 から 25mg/週を	6、12 又は 24mg 1 日 2 回	10	1.03	1.14

併用薬	併用薬 投与量	ウパダシチニブ 投与量	例数	併用薬の 薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C_{max}	AUC
	少なくとも 4週間	26日間[a]		[0.86- 1.23]	[0.91- 1.43]
カフェイン[20] (CYP1A2基質)	200mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.05 [0.97-1.14]	1.04 [0.95-1.13]
ブプロピオン[23] (CYP2B6基質)	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87 [0.79- 0.96]	0.92 [0.87- 0.98]
デキストロ メトルファン[20] (CYP2D6基質)	30mg 単回	45mg 1日1回 11日間	19	1.30 [1.13-1.50]	1.35 [1.18-1.54]
オメプラゾール[20] (CYP2C19基質)	40mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	0.78 [0.58-1.05]	0.98 [0.85-1.13]
Sワルファリン[20] (CYP2C9基質)	10mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.18 [1.05-1.33]	1.12 [1.05-1.20]

a. ウパダシチニブ速放性製剤

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

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

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg（1日1回）又はプラセボを投与した。投与12週時のACR20改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた[24]。

表1：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

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

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. 有意水準両側5%、Cochran-Armitageの傾向性検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2例以上）は、本剤15mg投与群で鼻咽頭炎3例（6.1%）、好中球減少症2例（4.1%）、本剤7.5mg投与群で鼻咽頭炎5例（10.2%）、口腔ヘルペス2例（4.1%）であった。

表2：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

17.1.2 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-MONOTHERAPY（M15-555試験）

一定用量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤15mg又は30mg（1日1回）の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[25]。

表3：投与14週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

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

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. 正規分布に基づいた95%信頼区間

c. 治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

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

表4：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5% (103/217)	47.2% (102/216)
重篤な有害事象	5.1% (11/217)	2.8% (6/216)
治験薬の投与中止に 至った有害事象	3.7% (8/217)	2.8% (6/216)

%（例数）

17.1.3 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-EARLY（M13-545試験）

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5 mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[26]。

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

	本剤15mg群	MTX群
ACR20改善率[a]	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	21.6% [14.3, 28.8] < 0.001	—
ACR50改善率[a]	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70改善率[a]	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX群との差 [95% 信頼区間[e]] P値[f]	-0.53 [-0.85, -0.20] 0.001	—

a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. 治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d. 最小二乗平均法
e. 線形外挿解析法
f. 治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

表6：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）日本人部分集団

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	MTX群
ACR20改善率[a]	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]]	28.0% [5.3, 50.7]	28.3% [7.7, 48.9]	—
ACR50改善率[a]	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70改善率[a]	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSSのベースラインからの変化量[c, d]	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX群との差 [95% 信頼区間[d]]	-2.40 [-4.45, -0.35]	-1.69 [-3.47, 0.09]	—

a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. 最小二乗平均法
d. 線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。本剤7.5mg投与群（日本人のみ）における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、それぞれ43例(78.2%)、5例(9.1%)及び5例（9.1%）であった。各投与群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例（4.7%）、上気道感染11例（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心10例（それぞれ3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症7例(それぞれ2.2%)、本剤7.5mg投与群(日本人のみ)で鼻咽頭炎及び咽頭炎4例(それぞれ7.3%)、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症及び口内炎3例（それぞれ5.5%）であった。

表7：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

17.1.4 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-COMPARE（M14-465試験）

一定用量のMTX（15-25mg/週）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[27]。

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

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

a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における26週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20例（3.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例(2.5%)、気管支炎15例(2.3%)及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例(2.0%)であった。

表9：投与26週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

17.1.5 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-BEYOND（M13-542試験）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[28]。

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

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

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. 無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上気道感染6例（3.7%）、尿路感染及び悪心5例（それぞれ3.0%）であった。

表 11：投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

17.1.6 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-NEXT（M13-549 試験）

一定用量の csDMARD で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD 併用下、ウパダシチニブ 15mg、30mg、プラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した。本剤 15mg 投与群における 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[29]。

表 12：投与 12 週時の ACR20、50 及び 70 改善率（FAS 集団）

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

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. bDMARD 前治療歴で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤 15mg 投与群における 12 週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心 9 例（4.1%）及び頭痛 5 例（2.3%）であった。

表 13：投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

〈関節症性乾癬〉

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

1 種類以上の csDMARD 等（csDMARD 及び PDE4 阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が 3 関節以上、圧痛関節数が 3 関節以上）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。本剤 15mg を 1 日 1 回投与、アダリムマブ 40mg を 2 週間に 1 回皮下投与、又はプラセボを 1 日 1 回投与した。本剤 15mg 投与群における 12 週時の ACR20 改善率(主要評価項目)は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤 15mg 投与群で統計学的に有意に小さかった[30]。[5.2 参照]

表 14：投与 12 週時の ACR20、50、70 改善率、投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び投与 16 週時の PASI75 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率 [a]	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 [b]] P 値 [c]	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	－	－
ACR50 改善率 [a]	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率 [a]	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSS のベースラインからの変化量 [d, e]	-0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 [b]]	-0.29 [-0.44,-0.14]	－	－

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. csDMARD 等の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
d. 最小二乗平均法
e. 線形外挿解析法

本剤 15mg 投与群における 24 週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 28 例（6.5%）、上気道感染 24 例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 18 例(4.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 13 例(3.0%)、尿路感染及び白血球減少症 10 例（それぞれ 2.3%）であった。

表 15：投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

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

少なくとも 1 剤の bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が 3 関節以上、圧痛関節数が 3 関節以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤 15mg、プラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した。本剤 15mg 投与群における 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[31]。

表 16：投与 12 週時の ACR20、50、70 改善率及び投与 16 週時の PASI75 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	プラセボ群
ACR20 改善率 [a]	56.9% (120/211)	24.1% (51/212)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 [b]] P 値 [c]	32.8% [24.0, 41.6] < 0.0001	－
ACR50 改善率 [a]	31.8% (67/211)	4.7% (10/212)
ACR70 改善率 [a]	8.5% (18/211)	0.5% (1/212)

%（例数）
a. ノンレスポンダー補完法
b. 正規分布に基づいた 95%信頼区間
c. csDMARD 等の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤 15mg 投与群における 24 週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染 6 例（2.8%）及び気管支炎 5 例（2.4%）であった。

表 17：投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

〈強直性脊椎炎〉

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

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった bDMARD による治療経験のない活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤 15mg、プラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した。本剤 15mg 投与群における 14 週時の ASAS40 反応率(主要評価項目)は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[32]。

表 18：投与 14 週時の ASAS40 及び 20 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	51.6% (48/93)	25.5% (24/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値[b]	26.1 [12.6, 39.5] < 0.001	−
ASAS20 反応率[a]	64.5% (60/93)	40.4% (38/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	24.1 [10.2, 38.0]	−

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

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

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

表 19：投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

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

***17.1.10 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944 試験 Study 1）**

NSAIDs 及び bDMARD に対して効果不十分な活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤 15mg、プラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した。本剤 15mg 投与群における 14 週時の ASAS40 反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33]。

表 20：投与 14 週時の ASAS40 及び 20 反応率（FAS 集団）

	本剤 15mg 群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.5% (94/211)	18.2% (38/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P 値[b]	26.4 [17.9, 34.9] < 0.0001	−
ASAS20 反応率[a]	65.4% (138/211)	38.3% (80/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	27.1 [17.9, 36.3]	−

%（例数）

a. 反応率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。反応例数は反応率から算出した。

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

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

表 21：投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

%（例数）

a. 4 例の COVID-19 関連の重篤な有害事象を含む

注1)　ノンレスポンダー補完法

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎(AD)に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症[注 3)]で 12 歳以上の AD 患者[注 4)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤 15mg、30mg、又はプラセボを 1 日 1 回投与した。投与 16 週時における主要評価項目の EASI 75[注 5)]及び vIGA-AD 0/1[注 6)]を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤 15mg 群並びに 30mg 群で統計学的に有意に高かった[34]。[9.7.2 参照]

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

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

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

a. Cochran Mantel-Haenszel 検定

b. かゆみの NRS 4 以上の改善:ベースラインの最悪のかゆみの NRS が 4 以上であった症例における、最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善

投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割

合が高かった副作用（5%以上）は、本剤 15mg 群並びに 30mg 群でざ瘡（それぞれ 15 例（5.3%）、36 例（12.6%））のみであった。

表 23：投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

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

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又は AD に対する全身療法歴を有する中等症から重症[注 3)]で 12 歳以上の AD 患者[注 4)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用剤併用下で本剤 15mg、30mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。投与 16 週時における主要評価項目の EASI 75[注 5)]及び vIGA-AD 0/1[注 6)]を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤 15mg 群並びに 30mg 群で統計学的に有意に高かった[35)]。［9.7.2 参照］

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

	本剤 30mg 群	本剤 15mg 群	プラセボ群
EASI 75 達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P 値[a]	50.6% ［43.8, 57.4］ < 0.001	38.1% ［30.8, 45.4］ < 0.001	－
vIGA-AD 0/1 達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P 値[a]	47.6% ［41.1, 54.0］ < 0.001	28.5% ［22.1, 34.9］ < 0.001	－
かゆみの NRS 4 以上改善[b]達成率	63.9% (186/291)	51.7% (149/288)	15.0% (44/294)

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

a. Cochran Mantel-Haenszel 検定

b. かゆみの NRS 4 以上の改善:ベースラインの最悪のかゆみの NRS が 4 以上であった症例における、最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善

投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割合が高かった副作用(5%以上)は、本剤 15mg 群でざ瘡 27 例(9.0%)、本剤 30mg 群でざ瘡 36 例(12.1%)及び口腔ヘルペス 16 例(5.4%)であった。

表 25：投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

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

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

注 4)　12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40kg 以上の患者

注 5)　EASI 75：湿疹面積重症度指数（EASI）の 75%改善

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

〈潰瘍性大腸炎〉

****17.1.13 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（寛解導入期試験：M14-234 試験サブスタディ 2 及び M14-675 試験）**

既存治療(経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド又は生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症（Adapted Mayo スコア 5-9、かつ内視鏡サブスコアが 2-3）の潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。最初の 8 週間は、本剤 45mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった患者には、更に 8 週間、合計 16 週間本剤 45 mgを 1 日 1 回投与した。主要評価項目である 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は下表のとおり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤 45mg 群で統計学的に有意に高かった[36, 37)]。

表 26：投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率[a]（ITT 集団[注 7)]）

	M14-234 試験 サブスタディ 2		M14-675 試験	
	本剤 45mg 群	プラセボ群	本剤 45mg 群	プラセボ群
Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率	26.1% (83/319)	4.8% (7/154)	33.5% (114/341)	4.1% (7/174)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P 値[b]	21.6% ［15.8, 27.4］ < 0.001	－	29.0% ［23.2, 34.7］ < 0.001	－

% (例数)

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

a. Adapted Mayo スコアが 2 以下で、SFS が 1 以下かつベースラインを超えない、RBS が 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b. ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、ベースライン時の Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注 8)]又は生物学的製剤無効歴なし[注 9)]）に従って調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤 45mg 投与群における投与 8 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与 8 週時までの発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234 試験サブスタディ 2 では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 13 例(4.1%)及び好中球数減少 10 例(3.1%)であり、M14-675 試験では、ざ瘡 14 例（4.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 12 例（3.5%）であった。

表 27：導入療法試験における有害事象の概要

	投与 8 週時まで[注 10)]	
	本剤 45mg 群	プラセボ群
M14-234 試験サブスタディ 2		
有害事象	56.4% (180/319)	61.9% (96/155)
重篤な有害事象	2.5% (8/319)	5.8% (9/155)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.9% (6/319)	9.0% (14/155)
M14-675 試験		
有害事象	52.9% (182/344)	39.5% (70/177)
重篤な有害事象	3.2% (11/344)	4.5% (8/177)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (6/344)	5.1% (9/177)

% (例数)

投与 16 週時における Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は、M14-234 試験サブスタディ 2 で 50.8%（30/59 例）、M14-675 試験で 45.5%（30/66 例）であった[注 11)]。投与 8 週時から 16 週時の本剤 45mg/45mg 群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、M14-234 試験サブスタディ 2 で 52.5%（31/59 例）、3.4%（2/59 例）及び 0%（0/59）、M14-675 試験で 41.2%（28/68 例）、1.5%（1/68 例）及び 2.9%（2/68 例）

であった。投与 8 週時から 16 週時の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234 試験サブスタディ 2 では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例（6.8%）及び帯状疱疹 2 例（3.4%）であり、M14-675 試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例（4.4%）であった。

**17.1.14 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（維持期試験：M14-234 試験サブスタディ 3）

寛解導入期試験で本剤 45mg の 8 週間投与又は 16 週間投与により臨床的改善の基準を満たした被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。寛解導入期に本剤 45mg の 8 週間投与を受けた ITT A 集団[注12)]において、主要評価項目である 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤 15mg 群及び 30mg 群で統計学的に有意に高かった[38)]。

表 28：投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注12)]

	本剤 30mg 群	本剤 15mg 群	プラセボ群
Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（主要評価項目）	51.7% (80/154)	42.3% (63/148)	12.1% (18/149)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P 値[b]	39.0% ［29.7, 48.2］ ＜ 0.001	30.7% ［21.7, 39.8］ ＜ 0.001	－

%（例数）
達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a. Adapted Mayo スコアが 2 以下で、SFS が 1 以下、RBS が 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下（脆弱性を示す所見がない場合）
b. 0 週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0 週時の臨床的寛解（あり又はなし）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注8)]又は生物学的製剤無効歴なし[注9)]）の状態に従って調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤 15mg 投与群及び 30mg 投与群における投与 52 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤 15 mg群では、鼻咽頭炎 8 例（5.4%）であり、本剤 30mg 群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8 例（5.2%）であった。

表 29：投与 52 週時までの有害事象の概要

	本剤 30mg 群	本剤 15mg 群	プラセボ群
有害事象	78.6% (121/154)	77.7% (115/148)	75.8% (113/149)
重篤な有害事象	5.8% (9/154)	6.8% (10/148)	12.8% (19/149)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.5% (10/154)	4.1% (6/148)	11.4% (17/149)

%（例数）

寛解導入期に本剤 45 mg の 16 週間投与を受けた ITT B 集団[注13)]について、52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率[注14)]は、本剤 15 mg 群及び本剤 30 mg 群でそれぞれ 19.0%（4/21 例）、33.3%（8/24 例）であった[注11)]。本剤 15mg 投与群及び 30mg 投与群における投与 52 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、本剤 15 mg 群で 57.1%（20/35 例）、2.9%（1/35 例）及び 2.9%（1/35 例）、本剤 30 mg 群で 62.5%（25/40 例）、10.0%（4/40 例）及び 5.0%（2/40 例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤 15 mg群では、潰瘍性大腸炎 3 例（8.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎各 2 例（各 5.7%）であった。本剤 30mg では発現割合が高かった副作用（5%以上）は認められなかった。

注7) 二重盲検の導入療法期にランダム化し本剤を 1 回以上投与した全ての被験者
注8) 生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者
注9) 従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者
注10) ランダム化し、投与 8 週時までの間に本剤を 1 回以上投与したすべての被験者
注11) 達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
注12) 本剤 45 mg を 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤 15mg、30mg 又はプラセボを 1 日 1 回、52 週間投与する群に組み入れ、維持療法において 1 回以上本剤を投与した最初の 451 例の被験者
注13) 本剤 45 mg を 1 日 1 回 16 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回、52 週間投与する群に組入れ、維持療法において 1 回以上本剤を投与した被験者
注14) Adapted Mayo スコアが 2 以下で、SFS が 1 以下、RBS が 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下（脆弱性を示す所見がない場合）

18. 薬効薬理

**18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAK ファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3 及び Tyk2 があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1 は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2 は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3 シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す[39)]。ウパダシチニブは選択的かつ可逆的に JAK を阻害し、STAT リン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1 経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31 及び IFN-γを含む）によって引き起こされる。ウパダシチニブによる JAK 阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる[40-42)]。

炎症性サイトカイン（主に IL-6、IL-7、IL-15 及び IFNγ）は JAK1 経路を介してシグナルを伝達し、潰瘍性大腸炎の病因に関与する。ウパダシチニブによる JAK 阻害は潰瘍性大腸炎の炎症負荷、徴候及び症状の原因である JAK 依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

18.2 JAK 阻害活性

ウパダシチニブは、細胞アッセイ系において JAK1 及び JAK2 を阻害し、EC_{50} はそれぞれ 9nmol/L 及び 628nmol/L であった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3 及び Tyk2 酵素活性を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L 及び 4.69μmol/L であった[43)]。

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した[44)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

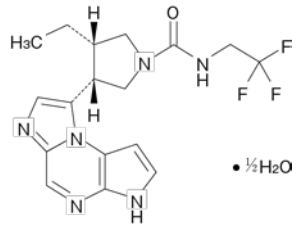
化学名：(3*S*,4*R*) -3-エチル-4- (3*H*-イミダゾ [1,2-*a*] ピロロ [2,3-*e*] ピラジン-8-イル) -*N*- (2,2,2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

分子式：$C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot 1/2H_2O$

分子量：389.38

性　状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式：



21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

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

22. 包装

〈リンヴォック錠 45mg〉

28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

〈リンヴォック錠 30mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]、28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

〈リンヴォック錠 15mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]、28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

〈リンヴォック錠 7.5mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]、28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.6.9)
2) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
3) 社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
4) 社内資料：関節症性乾癬患者における母集団薬物動態 (2021 年 5 月 27 日承認, CTD2.7.2.3.1)
5) 社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態 (2022 年 5 月 26 日承認, CTD2.7.2.3.2)
6) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態 (2021 年 8 月 25 日承認, CTD2.7.2.3.1)
7) 社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態 (●年●月●日承認, CTD2.7.2.3.2)
8) 社内資料：食事の影響に関する試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.3)
9) 社内資料：食事の影響に関する試験 (●年●月●日承認, CTD 2.7.1.4.1)
10) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.4)
11) 社内資料：*in vitro* 代謝試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.5)
12) 社内資料：マスバランス試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
13) 社内資料：第Ⅰ相試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
14) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862
15) 社内資料：肝機能障害患者における試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
16) Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
17) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2、2.7.2.3)
18) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
19) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
20) 社内資料：チトクロム P450 基質との薬物相互作用試験 (●年●月●日承認, CTD 2.7.2.2)
21) 社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
22) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
23) 社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2)
24) 社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
25) 社内資料：MTX で効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
26) 社内資料：MTX による治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
27) 社内資料：MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
28) 社内資料：bDMARD で効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
29) 社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
30) 社内資料：csDMARD 等 (csDMARD 及び PDE4 阻害薬) で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2021 年 5 月 27 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
31) 社内資料：bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2021 年 5 月 27 日承認, CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1)
32) 社内資料：NSAIDs で効果不十分又は不耐容であった bDMARD による治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(2022 年 5 月 26 日承認, CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6)
33) 社内資料：NSAIDs 及び bDMARD に対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2022 年 5 月 26 日承認, CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1)
34) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験 (2021 年 8 月 25 日承認, CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)
35) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験 (2021 年 8 月 25 日承認, CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1)
36) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以

上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（●年●月●日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
37) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（●年●月●日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
38) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相維持療法試験（●年●月●日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
39) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
40) Nobbe S, et al.: Acta. Derm. Venereol. 2012; 92(1): 24-28
41) Yang X, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(6): 615-620
42) Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21
43) 社内資料： JAK 酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用（2020 年 1 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
44) 社内資料： *In vivo* 薬効薬理試験 （2020 年 1 月 23 日承認，CTD2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

※下線部の記載を追加。

1.8.2.2 設定の根拠

本薬の効能・効果は，中等症から重症の潰瘍性大腸炎について，第 III 相国際共同試験である，2 つの導入療法試験（M14-234 試験 Substudy［以下「SS」］2 及び M14-675 試験），維持療法試験（M14-234 試験 SS 3）の結果に基づき，設定した。

1.8.2.2.1 試験の概要

試験デザインの概要を下記に示した。有効性の評価項目，解析対象集団及び統計解析の詳細は，2.7.3.1.2 項，2.7.3.1.3 項及び 2.7.3.1.4 項に，試験結果の詳細は 2.7.3.2 項に示した。

1.8.2.2.1.1 導入療法試験：M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験

M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験は同一デザインの第 III 相国際共同導入療法試験である。これらの試験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（以下「UC」）患者を対象として，ウパダシチニブ 45 mg を 1 日 1 回 8 週間または 16 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した（図 1.8.2-1）。

選択基準：

- Adapted Mayo スコアが 5–9，かつ内視鏡所見サブスコアが 2–3（中央判定による評価）である中等症から重症の UC 患者
- 経口アミノサリチル酸製剤，副腎皮質ステロイド，免疫調節薬及び / 又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分，効果減弱，又は不耐容

これらの試験は，スクリーニング期，Part 1，Part 2 及び 30 日間の追跡調査（可能な場合）で構成された。Part 1 はランダム化二重盲検プラセボ対照の 8 週間の導入療法期であり，Part 2 は Part 1 で Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者に対する非盲検の 8 週間の延長治療期であった。

M14-234 試験 SS 2 Part1 では，474 例の被験者を組み入れた。M14-675 試験 Part 1 では，522 例の被験者を組入れた。それぞれ，2：1 の比率でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与（以下「45mg 群」）又はプラセボ 1 日 1 回投与（以下「プラセボ群」）（二重盲検，8 週間投与）のいずれかにランダム化した。ランダム化については，ベースラインでの Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-

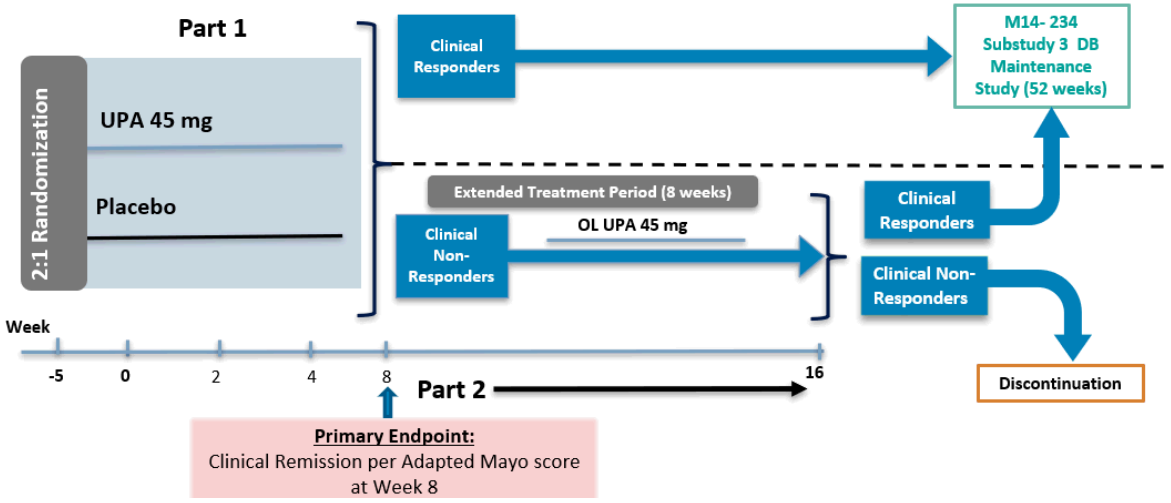
bio-IR），副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及び Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を因子として層別化した。更に，Bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（1 回以下又は 2 回以上），Non-bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし）により層別化した。

Part1 では，以下の投与群と被験者数を評価した。

- M14-234 試験 SS 2
  - Group 1：45 mg 群（n = 319）
  - Group 2：プラセボ群（n = 155）
- M14-675 試験
  - Group 1：45 mg 群（n = 344）
  - Group 2：プラセボ群（n = 177）

Part 2 は，Part 1 の投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者を対象とした 8 週間の延長治療期であり，すべての被験者にウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与を非盲検下で 8 週間（投与 16 週時まで）投与した。Part 1 の盲検性は Part2 でも維持した。

図 1.8.2-1.　　試験デザインの概略：導入療法試験 M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験



DB = double-blind; OL = open label; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note: Study M14-234 Substudy 2, N = 474 randomized and treated (UPA 45 mg, n = 319; placebo, n = 155)
Study M14-675, N = 522 randomized, 521 treated (UPA 45 mg, n = 344; placebo, n = 177).
In each study, eligible subjects were randomized in a 2:1 ratio to one of the two treatment groups (double-blind upadacitinib 45 mg or matching placebo) for 8 weeks.

1.8.2.2.1.2 維持療法試験: M14-234 試験 SS 3

M14-234 試験 SS 3 は，M14-234 試験 SS 1 での 8 週間，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験での 8 週間又は 16 週間の導入療法により Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者を対象とした，52 週間の第 III 相維持療法試験である（図 1.8.2-2）。M14-234 試験 SS 3 の投与群の割り付けは，以下に記載したとおり，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で割り付けられた投与群に応じて決定し，以下の 4 つの Cohort を設定した。

Cohort 1

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で以下のいずれかを投与し，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 525 例（計画時）を 1：1：1 の比率で Cohort 1 の投与群のいずれかに再ランダム化することとした。

- M14-234 試験 SS 1 でのウパダシチニブ 30 mg 又は 45 mg 投与
- M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でのウパダシチニブ 45 mg 投与
- M14-675 試験 Part 1 でのウパダシチニブ 45 mg 投与
- M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でプラセボを投与後，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与
- M14-675 試験 Part 1 でプラセボを投与後，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与

Cohort 1 の投与群

- Group 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与（以下「15mg 群」）
- Group 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与（以下「30mg 群」）
- Group 3：プラセボ群

Cohort 2

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 の Part 1 又は M14-675 試験の Part 1 で，二重盲検下でプラセボを 8 週間投与し，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 60 例（計画時）は，Cohort 2 でも引き続き盲検下でプラセボを投与することとした。

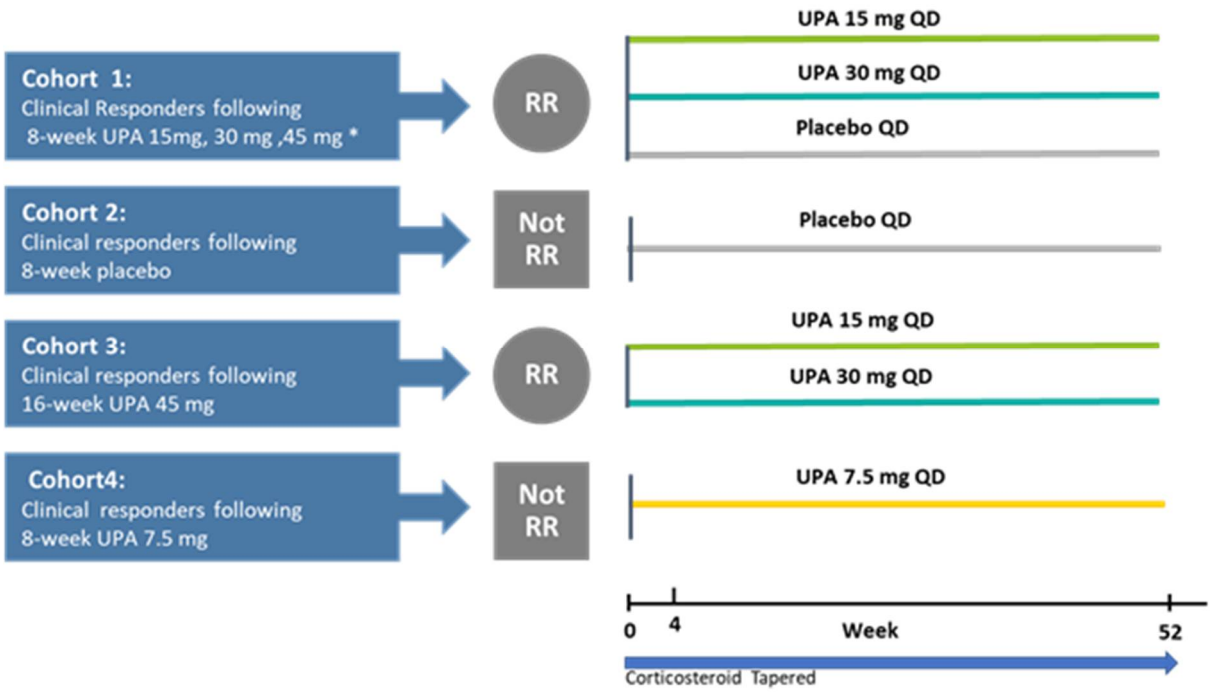
Cohort 3

導入療法期でウパダシチニブ 45 mg を投与し，臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，M14-234 試験 SS 2（Part 2）又は M14-675 試験（Part 2）の延長治療期にウパダシチニブ 45 mg を投与し，投与 16 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 150 例（計画時）を 1：1 の比率で再ランダム化し，Cohort 3 で盲検下にてウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与することとした。

Cohort 4

M14-234 試験 SS 1 で，二重盲検下でウパダシチニブ 7.5 mg を 8 週間投与し，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 15 例（計画時）は，Cohort 4 でも引き続き盲検下でウパダシチニブ 7.5 mg を投与することとした。

図 1.8.2-2.　　試験デザインの概略：M14-234 試験 SS 3



QD = once daily; RR = re-randomized, UPA = upadacitinib

* Responders who received upadacitinib 15 mg in Study M14-234 Substudy 1 were randomized only to receive upadacitinib 15 mg or placebo.

1.8.2.2.2　　有効性

1.8.2.2.2.1　　導入療法試験: M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験

M14-234 試験 SS 2 Part 1 及び M14-675 試験 Part 1 では，主要評価項目（投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率）及びすべての順位付き副次評価項目で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 45 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（すべて $P < 0.001$）（表 1.8.2-1，表 1.8.2-2，表 1.8.2-3，表 1.8.2-4）。

日本人部分集団の投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群（M14-234 試験 SS 2；8.7%，M14-675 試験；3.4%）と比較してウパダシチニブ 45 mg 群（M14-234 試験 SS 2；30.9%，M14-675 試験；30.8%）の方が数値的に高く，全体集団との一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.2.2 項，2.7.3.3.3.1.3.2 項）。順位付き副次評価項目の全項目で，プラセボ群と比

較して 45 mg 群で改善が認められ，全体集団との一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.2.3 項，2.7.3.3.3.1.3.3 項）。

なお，Part 2 の結果は 1.8.3.2.2.2 項に記載した。

表 1.8.2-1. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITT1 集団）：M14-234 試験 SS 2

Strata Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
All								
Placebo	154	7 (4.8)	[1.3, 8.2]	1				
UPA 45 mg QD	319	83 (26.1)	[21.3, 31.0]	6	21.4	21.6	[15.8, 27.4]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2　1.1_B

表 1.8.2-2. 順位付き副次評価項目の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団）：M14-234 試験 SS 2

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Endoscopic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	11 (7.4)	[3.2, 11.5]	1				
UPA 45 mg QD	319	116 (36.3)	[31.0, 41.7]	6	29.0	29.3	[22.6, 35.9]	<0.001***
Endoscopic Remission at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	2 (1.3)	[0.0, 3.1]	1				
UPA 45 mg QD	319	44 (13.7)	[9.9, 17.6]	6	12.4	12.7	[8.4, 17.0]	<0.001***

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	42 (27.3)	[20.2, 34.3]	1				
UPA 45 mg QD	319	232 (72.6)	[67.7, 77.5]	6	45.4	46.3	[38.4, 54.2]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2 (NRI-C)								
Placebo	154	42 (27.3)	[20.2, 34.3]	0				
UPA 45 mg QD	319	192 (60.1)	[54.7, 65.5]	1	32.9	33.3	[24.8, 41.8]	<0.001***
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	10 (6.6)	[2.6, 10.5]	1				
UPA 45 mg QD	319	96 (30.1)	[25.0, 35.1]	9	23.5	23.7	[17.5, 30.0]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
No Bowel Urgency at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	33 (21.4)	[14.9, 27.9]	0				
UPA 45 mg QD	319	154 (48.4)	[42.9, 53.9]	1	27.0	27.4	[19.2, 35.6]	<0.001***
Reported No Abdominal Pain at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	36 (23.4)	[16.7, 30.1]	0				
UPA 45 mg QD	319	149 (46.6)	[41.1, 52.1]	1	23.2	23.6	[15.1, 32.1]	<0.001***
Histologic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	35 (22.5)	[15.9, 29.1]	1				
UPA 45 mg QD	319	175 (55.0)	[49.5, 60.5]	9	32.5	32.2	[23.8, 40.7]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	2 (1.3)	[0.0, 3.1]	1				
UPA 45 mg QD	319	34 (10.7)	[7.3, 14.1]	9	9.4	9.7	[5.7, 13.7]	<0.001***

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.

& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline: LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo: LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	125	121.8	144.7	21.7	[16.03, 27.28]	2.86				
UPA 45 mg QD	292	123.5	177.7	55.3	[51.54, 59.15]	1.94	33.7	[27.02, 40.36]	3.39	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	125	31.4	34.2	2.8	[1.23, 4.44]	0.82				
UPA 45 mg QD	291	30.8	40.3	9.5	[8.44, 10.61]	0.55	6.7	[4.79, 8.59]	0.97	<0.001***

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2__2.1.1_B, Table 14.2__2.2.1_B, Table 14.2__2.3.1_B, Table 14.2__2.4.1_B, Table 14.2__2.5.1_B, Table 14.2__2.6.1_B, Table 14.2__2.7.1_B, Table 14.2__2.8.1_B, Table 14.2__2.9.1_B, Table 14.2__2.10.1_B, Table 14.2__2.11.1_B

表 1.8.2-3. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITT1 集団）：M14-675 試験

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
All								
Placebo	174	7 (4.1)	[1.1, 7.1]	3				
UPA 45 mg QD	341	114 (33.5)	[28.5, 38.5]	1	29.4	29.0	[23.2, 34.7]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-675 試験 CSR Table 14.2　1.1

表 1.8.2-4. 順位付き副次評価項目の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団）：M14-675 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Endoscopic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	14 (8.3)	[4.1, 12.5]	3				
UPA 45 mg QD	341	150 (44.0)	[38.8, 49.3]	1	35.7	35.1	[28.6, 41.6]	<0.001***
Endoscopic Remission at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	3 (1.7)	[0.0, 3.7]	3				
UPA 45 mg QD	341	62 (18.2)	[14.1, 22.3]	1	16.4	15.9	[11.4, 20.3]	<0.001***

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	44 (25.4)	[18.9, 31.8]	3				
UPA 45 mg QD	341	254 (74.5)	[69.9, 79.1]	1	49.1	49.4	[41.7, 57.1]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2 (NRI-C)								
Placebo	174	45 (25.9)	[19.4, 32.4]	0				
UPA 45 mg QD	341	216 (63.3)	[58.2, 68.5]	0	37.5	37.0	[28.8, 45.1]	<0.001***
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	10 (5.9)	[2.3, 9.4]	4				
UPA 45 mg QD	341	125 (36.7)	[31.6, 41.8]	2	30.8	30.1	[24.1, 36.2]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.

& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Reported No Bowel Urgency at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	45 (25.9)	[19.4, 32.4]	0				
UPA 45 mg QD	341	183 (53.7)	[48.4, 59.0]	0	27.8	27.1	[19.0, 35.3]	<0.001***
Reported No Abdominal Pain at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	42 (24.1)	[17.8, 30.5]	0				
UPA 45 mg QD	341	183 (53.7)	[48.4, 59.0]	0	29.5	29.1	[20.9, 37.4]	<0.001***
Histologic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	43 (24.5)	[18.0, 30.9]	4				
UPA 45 mg QD	341	212 (62.2)	[57.0, 67.3]	2	37.7	37.9	[29.8, 46.1]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	3 (1.7)	[0.0, 3.7]	4				
UPA 45 mg QD	341	46 (13.5)	[9.9, 17.1]	2	11.8	11.3	[7.2, 15.3]	<0.001***

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline: LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo: LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	156	125.4	146.4	21.1	[15.98, 26.17]	2.59				
UPA 45 mg QD	315	123.3	176.2	52.2	[48.57, 55.92]	1.87	31.2	[24.98, 37.36]	3.15	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	155	32.1	35.2	3.5	[2.02, 4.92]	0.74				
UPA 45 mg QD	312	29.8	39.8	9.4	[8.38, 10.48]	0.53	6.0	[4.19, 7.73]	0.90	<0.001***

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-675 試験 CSR Table 14.2__2.1.1, Table 14.2__2.2.1, Table 14.2__2.3.1, Table 14.2__2.4.1, Table 14.2__2.5.1, Table 14.2__2.6.1, Table 14.2__2.7.1, Table 14.2__2.8.1, Table 14.2__2.9.1, Table 14.2__2.10.1, Table 14.2__2.11.1

1.8.2.2.2.2 維持療法試験: M14-234 試験 SS 3

M14-234 試験 SS 3 の主要な有効性解析は Cohort1 に組入れられた ITTA 集団を対象として実施した。本項では ITTA 集団の結果について記載する。

M14-234 試験 SS 3 の主要評価項目は，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率であった。プラセボと比較して，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の維持療法としての有効性が示された。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の両方で，M14-234 試験 SS 3 の主要評価項目及びすべての多重性を調整した副次評価項目を達成した（すべて $P < 0.001$）（表 1.8.2-5，表 1.8.2-6）。

ITTA 集団の日本人部分集団の投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群（17.4%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（57.7%）及びウパダシチニブ 30 mg 群（42.3%）の方が数値的に高く，全体集団との一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.5.2 項）。投与 52 週時の内視鏡的寛解率及び粘膜治癒率を除き，すべての順位付け副次評価項目で，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群で改善が認められ，全体集団との一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.5.3 項）。

表 1.8.2-5. 投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 SS 3

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
All								
Placebo	149	18 (12.1)	[6.9, 17.4]	7				
UPA 15 mg QD	148	63 (42.3)	[34.3, 50.3]	4	30.2	30.7	[21.7, 39.8]	<0.001***
UPA 30 mg QD	154	80 (51.7)	[43.6, 59.8]	11	39.6	39.0	[29.7, 48.2]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2__1.2

表 1.8.2-6. 多重性を調整した副次評価項目の結果（NRI-C 又は RTB-MI，ITTA 集団）：M14-234 試験 SS 3

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Endoscopic Improvement at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	14.5	[8.7, 20.3]				
UPA 15 mg QD	148	48.7	[40.5, 56.8]	34.4	[25.1, 43.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	61.6	[53.6, 69.6]	46.3	[36.7, 55.8]	<0.001***	Significant
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	54	22.2	[11.1, 33.3]				
UPA 15 mg QD	47	59.2	[45.1, 73.4]	37.4	[20.3, 54.6]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	58	69.7	[57.7, 81.8]	47.0	[30.7, 63.3]	<0.001***	Significant
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 and Corticosteroid Free for >= 90 Days Immediately Preceding Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	54	22.2	[11.1, 33.3]				
UPA 15 mg QD	47	57.1	[42.9, 71.3]	35.4	[18.2, 52.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	58	68.0	[55.8, 80.2]	45.1	[28.7, 61.6]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Endoscopic Improvement at Week 52 among Subjects Who Achieved Endoscopic Improvement at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	73	19.2	[9.9, 28.4]				
UPA 15 mg QD	63	61.6	[49.6, 73.7]	42.0	[27.8, 56.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	79	69.5	[59.1, 80.0]	48.6	[35.5, 61.7]	<0.001***	Significant
Endoscopic Remission at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	5.6	[1.8, 9.3]				
UPA 15 mg QD	148	24.2	[17.3, 31.2]	18.7	[11.0, 26.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	25.9	[18.8, 33.0]	19.4	[11.7, 27.2]	<0.001***	Significant
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Response at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	134	18.8	[12.1, 25.5]				
UPA 15 mg QD	135	63.0	[54.8, 71.1]	44.6	[34.5, 54.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	144	76.6	[69.6, 83.6]	56.6	[47.2, 66.0]	<0.001***	Significant
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	11.9	[6.7, 17.2]				
UPA 15 mg QD	148	35.0	[27.1, 42.8]	23.8	[14.8, 32.8]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	49.8	[41.5, 58.0]	37.3	[27.8, 46.8]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 52 (RTB-MI)							
Placebo	149	17.9	[10.79, 25.00]				
UPA 15 mg QD	148	49.2	[42.59, 55.89]	31.3	[21.98, 40.70]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	58.9	[52.14, 65.59]	41.0	[31.39, 50.55]	<0.001***	Significant
Mucosal Healing at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	4.7	[1.3, 8.2]				
UPA 15 mg QD	148	17.6	[11.4, 23.8]	13.0	[6.0, 20.0]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	19.0	[12.6, 25.4]	13.6	[6.6, 20.6]	<0.001***	Significant
No Bowel Urgency at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	17.4	[11.4, 23.5]				
UPA 15 mg QD	148	56.1	[48.1, 64.1]	38.7	[28.9, 48.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	63.6	[56.0, 71.2]	45.1	[35.5, 54.8]	<0.001***	Significant
No Abdominal Pain at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	20.8	[14.2, 27.3]				
UPA 15 mg QD	148	45.9	[37.9, 54.0]	24.3	[14.2, 34.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	55.3	[47.4, 63.2]	33.7	[23.6, 43.9]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 52 (RTB-MI)							
Placebo	149	3.7	[1.88, 5.43]				
UPA 15 mg QD	148	8.7	[7.01, 10.49]	5.1	[2.67, 7.52]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	9.5	[7.80, 11.22]	5.9	[3.44, 8.27]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2__1.1

1.8.2.2.1 安全性

全体集団

UC 患者に対するウパダシチニブの安全性プロファイルは，既知のものとおおむね同様であり，新たな重要な安全性リスクは認められなかった（2.5.6.4 項）。

日本人集団

日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった（2.5.5.4.2 項）。また，これまで他の疾患で認められているウパダシチニブの既知の安全性プロファイルとも同様であり，新たな重要な安全性リスクは認められなかった。

1.8.2.3 まとめ

中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした 8 週間（最長 16 週間）の導入療法試験及び 52 週間の維持療法試験の結果を評価した。導入療法試験において，ウパダシチニブ 45 mg 群はプラセボ群と比較して，投与 8 週時に統計学的に有意に高い有効性を示した。また，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも，ウパダシチニブ 45 mg を投与 16 週時まで延長投与することにより，ベネフィットが得られる可能性が示された。維持療法試験において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボと比較して，投与 52 週時に統計学的に有意に高い有効性を示した。ウパダシニチブ 30 mg 群の有効性は 15 mg 群と比較して，主要評価項目及び順位付け副次評価項目で数値的に優れていた。ウパダシニチブの中等症から重症の活動性 UC 患者に対する安全性プロファイルは許容でき，管理可能だった。有効性及び安全性の双方で，全体集団と日本人部分集団の一貫性が示された。

上記を総合的に勘案し，効能・効果（案）を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

潰瘍性大腸炎
導入療法では，通常，成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお，効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。
維持療法では，通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

※下線部の記載を追加。

1.8.3.2 設定の根拠

1.8.3.2.1 第 III 相試験の用量設定の根拠

1.8.3.2.1.1 第 III 相試験導入療法の用量設定の根拠

####### 1.8.3.2.1.1.1 M14-234 試験 Substudy 1 の概要

M14-234 試験 Substudy（以下「SS」）1 は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 IIb 相導入療法用量探索試験であり，異なる用量のウパダシチニブを 8 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

M14-234 試験 SS 1 では，250 例の被験者を 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比率で以下のウパダシチニブの 4 用量（7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg，いずれも 1 日 1 回）又はプラセボのいずれかにランダム化することとした。ランダム化については，生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし），ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を因子として層別化した。M14-234 試験 SS 1 では，組み入れた被験者の約 75%が Bio-IR であり，約 25%が Non-bio-IR であった。

ランダム化した全被験者（主要被験者）が 8 週間の導入療法期を完了した後，プラセボに対するウパダシチニブの有効性及び安全性の用量設定解析を実施した。

####### 1.8.3.2.1.1.2 M14-234 試験 SS 1 の結果及び第 III 相導入療法試験の用量設定の根拠

M14-234 試験 SS1 の有効性主要評価項目（投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率）において，ウパダシチニブ各用量群とプラセボ群との間でおおむね良好な用量反応性が認められ，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与群（以下「45 mg 群」）（21.4%）で最も高かった（プラセボ 0%）（$P < 0.001$）。

日本人部分集団では，各群に組み入れられた日本人被験者数は少なかったことから，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率にばらつきがあり，45 mg 群で最大ではなかったが，日本人部分集団と全体集団の主要評価項目の結果はおおむね同様であると考えられた。

有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象，投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ投与群間では同様であり，投与中止に至った有害事象の発現割合（45 mg 群 8.9%，プラセボ群 8.7%）を除き，プラセボ群のほうが 45 mg 群よりも数値的に高かった。日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団と同様であり，新たな懸念は認められなかった。

第 IIb 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1）の結果から，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与による血漿中濃度は，評価項目，bio-IR や non-bio-IR の別を問わず，投与 8 週時において，治療効果は最大となり，臨床検査値への影響も他の疾患と同様であることが示された（2.7.2.3.3.2.1 項）。

以上より，第 III 相導入療法試験で検討する用量として，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与を選択した。

1.8.3.2.1.2 第 III 相維持療法試験の用量設定の根拠

M14-234 試験 SS 3 での維持用量は，導入用量のウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与よりも低く設定されるべきであると考えられた。

クローン病を対象とした第 IIb 相試験（M13-740 試験）の有効性及び安全性データは，維持療法の用法及び用量として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与の選択を支持するものであった。この試験では，ウパダシチニブ 6 mg 1 日 2 回投与（15 mg 1 日 1 回投与に相当）及び 12 mg 1 日 2 回投与（30 mg 1 日 1 回投与に相当）で用量依存的な臨床症状及び内視鏡症状の改善が投与 52 週時に認められ，新たな安全性に関する懸念は認められなかった。加えて，関節リウマチを対象とした第 III 相国際共同試験において，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与が評価された。

これらの結果は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与が UC での維持用量として適切であることを支持している。

以上より，第 III 相維持療法試験で検討する用量として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30mg 1 日 1 回投与を選択した。

1.8.3.2.2 第 III 相試験の結果

1.8.3.2.2.1 第 III 相試験（M14-234 試験 SS 2，SS 3 及び M14-675 試験）のデザイン

M14-234 試験 SS2 と M14-675 試験は同一デザインの第 III 相国際共同導入療法試験である。これらの試験の概要は，1.8.2.2.1.1 項に記載した。M14-234 試験 SS3 の概要は，1.8.2.2.1.2 項に記載した。

1.8.3.2.2.2 導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の有効性

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の全体集団では，主要評価項目（投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率）及びすべての順位付き副次評価項目で，プラセボと比較して

ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与で統計学的に有意な改善（すべて $P < 0.001$）が認められた（表 1.8.2-1，表 1.8.2-2，表 1.8.2-3，表 1.8.2-4）。日本人部分集団の有効性についても，全体集団との一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.2 項，2.7.3.3.3.1.3 項）。

これらの結果は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が導入用量として適切であることを支持している。

M14-234 試験 SS 2 の全体集団において，Part 1 でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回の 8 週間投与で Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者における，Part 2 の投与 16 週時（Part 2 の延長治療期でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を更に 8 週間投与後）の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 50.8%であった（2.7.3.2.2 項）。同様に，M14-675 試験の全体集団の投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 45.5%であった（2.7.3.2.3 項）。日本人部分集団の有効性は全体集団と同様であり，一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.2 項，2.7.3.3.3.1.3 項）。

これより，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を投与 16 週時まで延長投与することにより，ベネフィットが得られる可能性が示された。

1.8.3.2.2.3 維持療法試験（M14-234 試験 SS 3）の有効性

全体集団の主要評価項目（投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率）及びすべての多重性を調整した副次評価項目において，プラセボ群と比較して 15 mg 1 日 1 回投与群（以下「15 mg 群」）及び 30 mg 1 日 1 回投与群（以下「30 mg 群」）で統計学的に有意な改善が認められた（すべて $P < 0.001$）（表 1.8.2-5，表 1.8.2-6）。日本人部分集団の有効性は全体集団と同様であり，一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.5 項）。

これらの結果は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与が維持用量として適切であることを支持している。

主要評価項目である臨床的寛解率について，ベースラインの疾患特性に基づき部分集団解析を実施した結果，ウパダシチニブ 30 mg の 15 mg に対するベネフィット増分は，UC の重症度が重症の被験者（Adapted Mayo スコアが 7 超又は Full Mayo スコアが 9 超）ではより大きく，中等症の被験者ではより小さかった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　5.6，Table 14.2　5.7）。これらの結果は，疾患の負荷が低い一部の患者では，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与が適している可能性を示唆している。

1.8.3.2.2.4 導入療法試験及び維持療法試験の安全性

UC の臨床開発プログラムにおけるウパダシチニブの安全性を評価するために，安全性併合解析を実施した。安全性併合解析対象集団として 4 つの集団を設定した。

- 導入療法プラセボ対照併合解析集団（PC IND 集団）：M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験において，8 週間のプラセボ対照導入療法期に治験薬（プラセボ又はウパダシチニブ 45 mg）を 1 回以上投与したすべての被験者。
- 導入療法延長投与併合解析集団（EXT IND 集団）：M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験において，8 週間の二重盲検導入療法期（Part 1）にウパダシチニブ 45 mg を 1 回以上投与し，その後の 8 週間の非盲検延長治療期（Part 2）でもウパダシチニブ 45 mg を 1 回以上投与したすべての被験者。
- 改善例維持療法併合解析集団（RESP MAIN 集団）：第 IIb 相又は第 III 相試験 （Part 1 又は Part 2）のいずれかの導入療法期にウパダシチニブ 45 mg を投与し，M14-234 試験 SS 3 （Cohort 1 及び 3）で再ランダム化し，44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬を 1 回以上投与した被験者。Cohort 1 及び 3 の解析では，M14-234 試験 SS 3 に組み入れたウパダシチニブ 45 mg 改善例のすべての曝露及び有害事象，及び M14-533 試験に移行した被験者の二重盲検下で同用量を継続していた期間（M14-533 試験の Cohort 2）のウパダシチニブの曝露及び有害事象を含める。
- 全ウパダシチニブ併合解析集団（ALL TRT 集団）：第 IIb 相又は第 III 相試験（M14-234 試験，M14-675 試験及び M14-533 試験）の導入療法期，維持療法期又は長期継続投与試験で治験薬（プラセボ又はウパダシチニブ）を 1 回以上投与したすべての被験者。

安全性併合解析対象集団の詳細は，表 2.7.4-2 に記載した。

PC IND 集団，EXT IND 集団及び RESP MAIN 集団のそれぞれの有害事象及び特に注目すべき有害事象を 1.8.3.2.2.4.1 項及び 1.8.3.2.2.4.2 項に示した。ALL TRT 集団の安全性データは，各併合群で曝露分布が著しく異なる又は様々な用量が混在しており，併合群間の直接比較に適さないことから，発現がまれである事象の評価に用いた。本項では PC IND 集団，EXT IND 集団及び RESP MAIN 集団について記載した。

1.8.3.2.2.4.1 有害事象の概要

PC IND 集団

PC IND 集団のすべての有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回併合群（以下「45 mg 併合群」），プラセボ 1 日 1 回併合群（以下「プラセボ併合群」）の両群で同程度であった（表 1.8.3-1）。重篤な有害事象，高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が低かった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人部分集団における安全性は全体集団とおおむね同様であった。

表 1.8.3-1. 有害事象の概要（発現割合，PC IND 集団）

	Placebo (N=378) n (%)	UPA 45 mg QD (N=719) n (%)	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Subjects with:			
Any adverse event (AE)	199 (52.6)	398 (55.4)	
COVID-19 infection related AE	0	1 (0.1)	0.1 (-0.5, 0.8)
Any serious AE	22 (5.8)	22 (3.1)	-2.6 (-5.3, 0.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	27 (7.1)	17 (2.4)	-4.7 (-7.5, -1.8)
Any severe AE	28 (7.4)	22 (3.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	65 (17.2)	189 (26.3)	9.7 (4.9, 14.6)
Any AE leading to death	0	0	0.0
Deaths#	0	0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the 8-week induction period or until one day prior to the first dose of study drug in the Part 2 induction period or any subsequent maintenance or long-term extension period.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症，CI = 信頼区間，PBO = プラセボ，QD = 1 日 1 回，UPA = ウパダシチニブ

Cross reference：ISS Table 2.4__1.1.1

EXT IND 集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，すべての有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までと比較して，延長治療期終了時までで同程度であった（表 1.8.3-2）。投与中止に至った有害事象の発現件数は 2 件であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人部分集団における安全性は全体集団とおおむね同様であった。

表 1.8.3-2. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，EXT IND 集団）

	UPA 45 mg QD (N=127)	
	End of DB Induction[1] (Week 8)	End of OL Extended Induction[2] (Week 16)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=20.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=39.1) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	133 (665.0)	259 (662.2)
COVID-19 infection related AE	0	1 (2.6)
Any serious AE	4 (20.0)	7 (17.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	2 (5.1)
Any severe AE	2 (10.0)	3 (7.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	45 (225.0)	92 (235.2)
Any AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/20.0	0/39.1
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/20.0	0/39.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/20.0	0/39.1
COVID-19 infection related deaths	0/20.0	0/39.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the induction period (Part 2) or until one day prior to the first dose of study drug in any subsequent maintenance or long-term extension period.
PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects in the respective time periods (8-week induction period [for Week 8], and 8-week induction period plus 8-week extended period [for Week 16]) normalized by 365.25.
E/100 PYs = Number of events per 100 patient-years. N/PYs = Number of subjects with event per 100 PYs (where PYs are censored).
[1] All events and exposure time from Part 1 induction studies (for the extended induction analysis set).
[2] All events and exposure time from Parts 1 and 2 induction studies (for the extended induction analysis set).
DB = double blind. OL = open label.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4__2.1.2

RESP MAIN 集団

RESP MAIN 集団の有害事象の概要を表 1.8.3-3 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，有害事象の概要のほとんどのカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回併合群（以下「15 mg 併合群」）及びウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回併合群（以下「30 mg 併合群」）の方が少ない又は数値的に少なかった。ウパダシチニブの併合群間の比較では，重篤な有害事象を除く有害事象の概要のカテゴリーで，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多かった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，有害事象の概要のすべてのカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多かった。死亡に至った有害事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 例認められた。15 mg 併合群の当該被験者は，長期継続投与期に脳損傷から急性呼吸不全及び低酸素症に至り，死亡した。当該被験者は，死亡の 6 日前に過量投与（報告事象名：オピオイド過量投与）を発現した。過量投与及び脳損傷のいずれも，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。30 mg 併合群の当該被験者は，ウパダシチニブの投与 603 日目に COVID-19 感染が悪化し（PT：COVID-19），ウパダシチニブの投与 619 日目に肺塞栓症を発現し，同日 COVID-19 及び肺塞栓症により死亡した。COVID-19 及び肺塞栓症と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。詳細は，2.7.4.2.1.6 項に記載した。

日本人における安全性は全体集団とおおむね同様であった。

表 1.8.3-3. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245)	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=251)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=135.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=199.4) Events (E/100 PYs)	(PYs=218.5) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	674 (499.4)	629 (315.4)	695 (318.1)
COVID-19 infection related AE	9 (6.7)	6 (3.0)	13 (5.9)
Any serious AE	28 (20.7)	24 (12.0)	22 (10.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	26 (19.3)	6 (3.0)	18 (8.2)
Any severe AE	29 (21.5)	18 (9.0)	23 (10.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	192 (142.3)	178 (89.3)	229 (104.8)
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
COVID-19 infection related deaths	0/135.0	0/199.4	0/218.5

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=285)	UPA 30 mg QD (N=291)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=413.8) Events (E/100 PYs)	(PYs=425.2) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	1133 (273.8)	1212 (285.1)		
COVID-19 infection related AE	23 (5.6)	38 (8.9)	-4.2 (-9.5, 1.0)	-1.3 (-7.0, 4.5)
Any serious AE	42 (10.1)	56 (13.2)	-8.8 (-17.9, 0.4)	-10.8 (-19.6, -2.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	17 (4.1)	35 (8.2)	-16.0 (-23.8, -8.3)	-10.8 (-19.1, -2.5)
Any severe AE	33 (8.0)	43 (10.1)	-12.5 (-21.3, -3.7)	-10.8 (-19.8, -1.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	309 (74.7)	380 (89.4)	-46.5 (-70.2, -22.8)	-32.8 (-56.6, -9.0)
Any AE leading to death	1 (0.2)	2 (0.5)	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths#	1/413.8 (0.2)	1/425.2 (0.2)	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/413.8 (0.2)	1/425.2 (0.2)	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/413.8	0/425.2	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/413.8	1/425.2 (0.2)	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：ISS updateTable 2.4_3.1.2

1.8.3.2.2.4.2 特に注目すべき有害事象の概要

全ての特に注目すべき有害事象（AESI）の定義は，表 2.7.4-7 に記載した。他のヤヌスキナーゼ阻害剤で報告されている安全性に関する懸念，非臨床試験でのウパダシチニブのデータ，及び新規低分子医薬品に関する規制上の懸念に基づき，ウパダシチニブの AESI を決定した。AESI の概要は 2.7.4.2.1.9 項に記載した。

全体集団において，導入療法期（PC IND 集団）及び延長治療期（EXT IND 集団）では，重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍，主要心血管事象（以下「MACE」）及び静脈血栓症塞栓症（以下「VTE」）はほとんど認められなかった。ただし，帯状疱疹の発現率はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が高かった。52 週間の維持療法期（RESP MAIN 集団）では，重篤な感染症，MACE，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」）を除く悪性腫瘍及び VTE の発現率は，15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった。維持療法期では，帯状疱疹の発現率はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が高く，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同程度であった。NMSC は，維持療法のウパダシチニブ 15 mg 投与と比較して 30 mg 投与で多かったが，数は少なく 65 歳以上の被験者に偏っていた。

日本人部分集団における安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。

以上より，導入療法の用法及び用量であるウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与，維持療法の用法及び用量であるウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは，中等症から重症の活動性 UC を有する成人患者に対する治療として許容できることが支持された。

1.8.3.3 まとめ

導入療法

日本人も含めた第 IIb 相導入療法試験の結果に基づき，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与を導入用量として選択した。第 III 相導入療法試験では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率が，プラセボと比較してウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与で統計学的に有意に高かった。また，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者に対して，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を投与 16 週時まで延長することの有用性が示された。ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与に重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

導入療法における日本人部分集団での有効性は，全体集団と同様であった。日本人部分集団の安全性も全体集団とおおむね同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは，これまで他の疾患で認められているものと同様であり，重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

維持療法

第 III 相維持療法試験では，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率が，プラセボと比較してウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与及び 15 mg 1 日 1 回投与で統計学的に有意に

高かった。また，疾患の負荷が低い一部の患者での，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与がより適切である可能性が示唆された。ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与及び 15 mg 1 日 1 回投与に重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

維持療法における日本人部分集団での有効性は，全体集団と同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは，これまで他の疾患で認められているものと同様であり，重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

上記を総合的に勘案し，用法・用量（案）を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 〈効能共通〉 1.1～1.3 （略） 〈関節リウマチ〉 1.4 （略） 〈関節症性乾癬〉 1.5 （略） 〈強直性脊椎炎〉 1.6 （略） 〈潰瘍性大腸炎〉 1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.7参照］	1.7本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤や他のJAK阻害剤の注意喚起を参考に，潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ，設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （略）	変更なし
5. 効能又は効果に関連する注意 **〈関節リウマチ〉** **5.1** （略） **〈関節症性乾癬〉** **5.2** （略） 〈強直性脊椎炎〉 5.3 （略） **〈アトピー性皮膚炎〉** **5.4**～5.6（略） **〈潰瘍性大腸炎〉** 5.7 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.7参照］	5.7本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤や他のJAK阻害剤での注意喚起を参考に，潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ，設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1（略） 〈関節症性乾癬〉 7.2 （略） 〈強直性脊椎炎〉 7.3 （略） 〈アトピー性皮膚炎〉 7.4～7.6（略） 〈潰瘍性大腸炎〉 7.7 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。［10.2、16.7.1参照］ 7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mg は投与しないこと。［9.2、16.6.1参照］ 7.9 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。	7.7-7.8 強いCYP3A4 阻害剤を投与している患者又は高度の腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加することから，適切な投与量を選択するよう設定した。 7.9 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅲ相試験結果を踏まえ，導入療法の開始後16週時点で治療効果が得られない場合は，無用な曝露を避ける必要があることから，適切な治療を選択するよう設定した。
8. 重要な基本的注意 （略）	変更なし
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.4 （略）	変更なし
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg、45mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている[1)]。［2.8、9.4参照］ 9.6 （略） 9.7 小児等 〈関節リウマチ、関節症性乾癬、潰瘍性大腸炎〉 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈アトピー性皮膚炎〉 9.7.2 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。［17.1.9-17.1.10参照］ 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照］	9.5 生殖発生毒性試験において催奇形性が認められていることから45mg投与時のデータを追記した。 9.7 小児を対象とした臨床試験結果は得られていないため設定した。 9.8 臨床試験での65歳以上の潰瘍性大腸炎患者のデータは限られていたが，若年患者と比較して，また本剤15mgと比較し本剤30mg 投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められているため，設定した。
10. 相互作用 （略）	変更なし

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
帯状疱疹（4.5%）、肺炎（1.2%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9参照]
11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）
異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]
11.1.3 好中球減少（2.9%）、リンパ球減少（1.6%）、ヘモグロビン減少（0.5%）
好中球数:本剤投与開始後、1000/mm^{3}未満になった場合には、1000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。
リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。
ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。
[2.5-2.7、8.3参照]
11.1.4 肝機能障害
ALT上昇（2.9%）、AST上昇（2.3%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10参照]
11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]
11.1.6 静脈血栓塞栓症
肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）があらわれることがある。[9.1.4参照]
11.1.7 重篤な過敏症
アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（頻度不明）があらわれるおそれがある。[2.1参照]
11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
消化器	－	悪心	腹痛（上腹部痛を含む）
呼吸器	－	－	咳嗽
感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘル	口腔カンジダ

本剤のCCDSを参考に設定した。副作用の発現頻度は関節リウマチを対象とした第Ⅲ相試験（M14-663, M15-555, M13-545, M14-465, M13-542, M13-549の6試験），関節症性乾癬を対象とした第Ⅲ相試験（M15-572, M15-554の2試験），アトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相試験（M17-377, M16-045, M16-047の3試験）及び潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-234サブスタディ1, サブスタディ2及びサブスタディ3の3試験），および第Ⅲ相試験（M14-675, M14-533の2試験）の統合解析における頻度を使用した。これらの統合解析において報告されていない事象は頻度不明とした。

	菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む)	ペスを含む)、インフルエンザ、毛包炎	
皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む)、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む)	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌
神経系障害	－	頭痛	－
一般・全身障害及び投与部位の状態	－	－	発熱、疲労
**臨床検査値	－	CK 上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む)、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む)	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間 1.36 年（中央値）の安全性データ)、関節症性乾癬（投与期間 1.32 年（中央値）の安全性データ)、強直性脊椎炎（投与期間 0.82 年（中央値）の安全性データ)、アトピー性皮膚炎（投与期間 1.19 年（中央値）の安全性データ）及び潰瘍性大腸炎（投与期間 1.66 年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14. 適用上の注意 （略）	変更なし
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 〈関節リウマチ〉 15.1.1～15.1.2 （略） 〈関節症性乾癬〉 15.1.3～15.1.4 （略） 〈強直性脊椎炎〉 15.1.5～15.1.6 （略） 〈アトピー性皮膚炎〉 15.1.7～15.1.8 （略） 〈潰瘍性大腸炎〉 15.1.9 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間(2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間)投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照］ 15.1.10 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。［1.1、8.7、8.8参照］ 〈効能共通〉 15.1.11 （略） 15.2 非臨床試験に基づく情報 （略）	15.1.7-15.1.8 関節リウマチ，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎と同様，本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）等の発現状況を記載した。 15.2 変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

平成 29 年 12 月 26 日付薬生薬審発 1226 第 1 号により通知された。

一般的名称
日本名：ウパダシチニブ水和物
英名：Upadacitinib Hydrate

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

Recommended INN として List 77 WHO Drug Information, Vol. 31, No.1, 2017, P139-140 に収載されている。

INN 収載名称：upadacitinib

薬生薬審発 1226 第 1 号
平 成 29 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

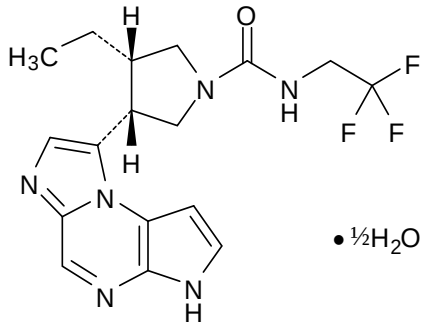
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　29-2-B6

JAN（日本名）：ウパダシチニブ水和物

JAN（英　名）：Upadacitinib Hydrate



$C_{17}H_{19}F_3N_6O \bullet {}^1/_2H_2O$

(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ピロロ[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド　ヘミ水和物

(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 hemihydrate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR  50
IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG 100
GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370"-428"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)*	223-214'	223"-214'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)*	229-229"	232-232"		

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, on average 2 or 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.

*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 2 or 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.

*Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 2 o 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:

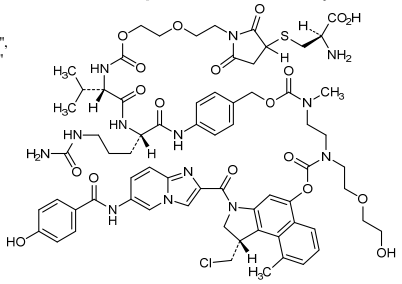
300, 300"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales

C*

214', 214'", 223, 223", 229, 229", 232, 232"



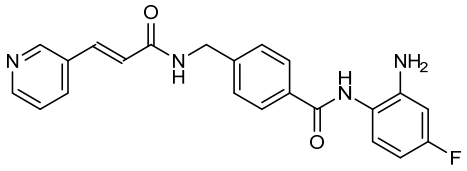
tucidinostatum

tucidinostat — *N*-(2-amino-4-fluorophenyl)-4-{[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl}benzamide

tucidinostat — *N*-(2-amino-4-fluorophényl)-4-{[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-énamido]méthyl}benzamide

tucidinostat — *N*-(2-amino-4-fluorofenil)-4-{[(2*E*)-3-(piridin-3-il)prop-2-enamido]metil}benzamida

$C_{22}H_{19}FN_4O_2$



upadacitinibum

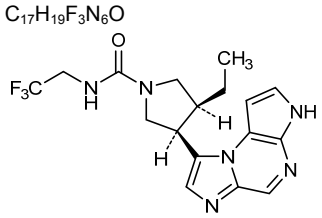
upadacitinib — (3*S*,4*R*)-3-ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide

upadacitinib

(3*S*,4*R*)-3-éthyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroéthyl)pyrrolidine-1-carboxamide

upadacitinib

(3*S*,4*R*)-3-etil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida



uprifosbuvirum

uprifosbuvir

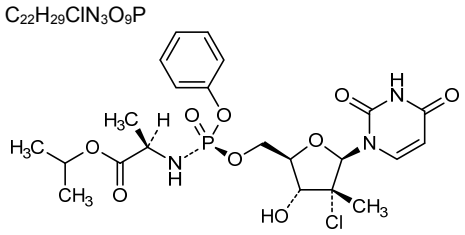
propan-2-yl *N*-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-chloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-3-hydroxy-4-methyloxolan-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-D-alaninate

uprifosbuvir

N-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-chloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-3-hydroxy-4-méthyloxolan-2-yl]méthoxy}phénoxyphosphoryl]-D-alaninate de propan-2-yle

uprifosbuvir

N-[(*R*)-{[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-hidroxi-4-metiloxolan-2-il]metoxi}fenoxifosforil]-D-alaninato de propan-2-ilo



utomilumabum #

utomilumab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily member 9, 4-1BB, T cell antigen ILA, CD137)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-442) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-10-1*04 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (117-214), hinge (215-226), CH2 (227-335), CH3 (336-440), CHS (441-442)) (117-442)], (130-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-1*01 (90.00%) -IGLJ7*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dimer (218-218":219-219":222-222":225-225")-tetrakisdisulfide

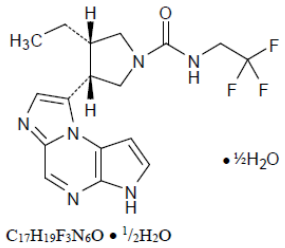
utomilumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF9 (membre 9 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, 4-1BB, antigène ILA de lymphocyte T, CD137)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	(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 hemihydrate （別名 ウパダシチニブ水和物）及びその製剤
構造式	 $C_{17}H_{19}F_3N_6O \bullet {}^1/_2H_2O$
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 関節症性乾癬 強直性脊椎炎 アトピー性皮膚炎
用法・用量	〈関節リウマチ〉 通常、成人にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。 〈関節症性乾癬、強直性脊椎炎〉 通常、成人にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 〈アトピー性皮膚炎〉 通常、成人にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30mg を 1 日 1 回投与することができる。 通常、12 歳以上かつ体重 30kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	劇薬指定：原体，製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：ウパダシチニブ水和物 製剤：リンヴォック錠 30mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 30.7mg (ウパダシチニブとして 30mg)含有] リンヴォック錠 15mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 15.4mg (ウパダシチニブとして 15mg)含有] リンヴォック錠 7.5mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5mg)含有]

毒性

ウパダシチニブ（投与量の単位は mg/kg）

急性：単回投与毒性試験は実施していない。ラット及びイヌを用いて実施した反復投与毒性試験のうち，最高用量を含む 4 週間試験における投与初日の死亡の有無から概略の致死量を記載する

概略の致死量（mg/kg） 経口

ラット：100（ラット 4 週間試験の結果）

イヌ：5*を超える量（イヌ 4 週間試験の結果）

*：イヌでは，4 週間の非 GLP 毒性試験が最初に実施した試験であり，その最高用量である 5 mg/kg は，予想臨床薬効曝露量を十分上回る曝露量が期待される投与量として設定した。この投与量における死亡例なし

慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（下線：無毒性量）	主な所見
ラット	26 週間	経口	0, 5, 20, 50	毒性でない程度の循環血中リンパ球の減少，リンパ器官における細胞数の減少，赤血球系パラメータの減少。腎臓尿細管上皮変性/ 壊死
イヌ	39 週間	経口	0, 0.1, 0.5, 1.5	毒性でない程度の赤血球系パラメータの減少。毒性とは考えられない免疫抑制による毛嚢虫症（ニキビダニによる皮膚所見）

副作用

関節リウマチ

関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 4638 例（日本人症例 371 例を含む）中 2214 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	239	(5.2%)
帯状疱疹	222	(4.8%)
上気道感染	219	(4.7%)
鼻咽頭炎	186	(4.0%)
尿路感染	186	(4.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	165	(3.6%)
気管支炎	142	(3.1%)
好中球減少症	126	(2.7%)
白血球減少症	107	(2.3%)
他		

関節症性乾癬

関節症性乾癬患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 1828 例（日本人症例 49 例を含む）中 872 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　872 例/1828 例＝47.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	144	(7.9%)
上気道感染	138	(7.5%)
帯状疱疹	96	(5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82	(4.5%)
尿路感染	70	(3.8%)
気管支炎	62	(3.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	(3.3%)
上咽頭炎	52	(2.8%)
口腔ヘルペス	43	(2.4%)
他		

	強直性脊椎炎 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第 II／III 相試験，第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 596 例（日本人症例 25 例を含む）中 158 例（26.5%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用発現率　158 例/596 例＝26.5% 副作用の種類　例数　(発現割合) 上気道感染　15　(2.5%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　14　(2.4%) 好中球減少　14　(2.4%) 帯状疱疹　14　(2.4%) 上咽頭炎　12　(2.0%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　11　(1.8%) 白血球数減少症　11　(1.8%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　10　(1.7%) 他 アトピー性皮膚炎 アトピー性皮膚炎を対象とした国内外臨床試験（第 IIb 試験，第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 2752 例（日本人症例 358 例を含む）中 1202 例（43.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用発現率　1202 例/2752 例＝43.7% 副作用の種類　例数　(発現割合) ざ瘡　349　(12.7%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　117　(4.3%) 帯状疱疹　106　(3.9%) 上気道感染症　91　(3.3%) 口唇ヘルペス　84　(3.1%) 単純疱疹　67　(2.4%) 毛包炎　53　(1.9%) アトピー性皮膚炎　51　(1.9%) 他
会社名	アッヴィ合同会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
（追加）（下線部を追加）

化学名・別名	-
構造式	-
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 関節症性乾癬 強直性脊椎炎 アトピー性皮膚炎 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量	〈関節リウマチ〉 通常、成人にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。 〈関節症性乾癬、強直性脊椎炎〉 通常、成人にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 〈アトピー性皮膚炎〉 通常、成人にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30mg を 1 日 1 回投与することができる。 通常、12 歳以上かつ体重 30kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 〈潰瘍性大腸炎〉 導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。 維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30mg を 1 日 1 回投与することができる。
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	原体：ウパダシチニブ水和物 製剤：リンヴォック錠 45mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 46.1mg (ウパダシチニブとして 45mg)含有] リンヴォック錠 30mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 30.7mg (ウパダシチニブとして 30mg)含有] リンヴォック錠 15mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 15.4mg (ウパダシチニブとして 15mg)含有] リンヴォック錠 7.5mg　[1 錠中ウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5mg)含有]
毒性	-

副作用

関節リウマチ

関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 4638 例（日本人症例 371 例を含む）中 2214 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率 2214 例/4638 例＝47.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	239	(5.2%)
帯状疱疹	222	(4.8%)
上気道感染	219	(4.7%)
鼻咽頭炎	186	(4.0%)
尿路感染	186	(4.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	165	(3.6%)
気管支炎	142	(3.1%)
好中球減少症	126	(2.7%)
白血球減少症	107	(2.3%)
他		

関節症性乾癬

関節症性乾癬患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 1828 例（日本人症例 49 例を含む）中 872 例（47.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　872 例/1828 例＝47.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	144	(7.9%)
上気道感染	138	(7.5%)
帯状疱疹	96	(5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82	(4.5%)
尿路感染	70	(3.8%)
気管支炎	62	(3.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	(3.3%)
上咽頭炎	52	(2.8%)
口腔ヘルペス	43	(2.4%)
他		

強直性脊椎炎

強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第 II／III 相試験，第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 596 例（日本人症例 25 例を含む）中 158 例（26.5%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　158 例/596 例＝26.5%

副作用の種類	例数	(発現割合)
上気道感染	15	(2.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14	(2.4%)
好中球減少	14	(2.4%)
帯状疱疹	14	(2.4%)
上咽頭炎	12	(2.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(1.8%)
白血球数減少症	11	(1.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(1.7%)
他		

アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎を対象とした国内外臨床試験（第 IIb 試験，第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 2752 例（日本人症例 358 例を含む）中 1202 例（43.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　1202 例/2752 例＝43.7%

副作用の種類	例数	(発現割合)
ざ瘡	349	(12.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	117	(4.3%)
帯状疱疹	106	(3.9%)
上気道感染症	91	(3.3%)
口唇ヘルペス	84	(3.1%)
単純疱疹	67	(2.4%)
毛包炎	53	(1.9%)
アトピー性皮膚炎	51	(1.9%)
他		

	潰瘍性大腸炎 潰瘍性大腸炎を対象とした国内外臨床試験（第 IIb/ III 試験及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 742 例（日本人症例 119 例を含む）中 393 例（53.0%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用発現率　393 例/742 例＝53.0% 副作用の種類　例数　（発現割合） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　69　(9.3%) 帯状疱疹　55　(7.4%) ざ瘡　36　(4.9%) 好中球数減少　28　(3.8%) 潰瘍性大腸炎　26　(3.5%) 上咽頭炎　26　(3.5%) 発疹　25　(3.4%) 好中球減少症　25　(3.4%) 白血球数減少　24　(3.2%) 他
会社名	-

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition	—	—	海外	評価
3.2.P.2	3.2.P.2 Overview of Pharmaceutical Development	—	—	海外	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2.1-1	3.2.P.2.2.1 Dissolution test report (1) Coated vs Uncoated	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2.1-2	3.2.P.2.2.2 Dissolution test report (2) 45mg ER19 vs ER19P	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2.1-3	3.2.P.2.2.3 Dissolution test report (3) 45mg vs 30mg	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2.1-4	3.2.P.2.2.4 Dissolution test report (4) 45mg vs 15mg	—	—	海外	評価
3.2.P.2.2.1-5	3.2.P.2.2.5 Dissolution test report (5) 45mg vs 7.5mg	—	—	海外	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	—	—	海外	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	—	—	海外	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	—	—	海外	評価
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	—	—	海外	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula 45 mg	—	—	海外	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	海外	評価
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	海外	評価
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4 Justification of Control of Critical Steps	—	—	海外	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation or Evaluation - Includes copy of Process Validation Scheme and commitment for BU and Stratified CU for PACs	—	—	海外	評価
3.2.P.4.1-1	3.2.P.4 Specifications - Compendial Excipients	—	—	海外	評価
3.2.P.4.1-2	3.2.P.4 Excipients Specifications for Opadry® II, Yellow 85F120063	—	—	海外	評価
3.2.P.4.2-1	3.2.P.4.2 Analytical Procedure for the Identification of Magnesium (RTM.I1424)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.4.2-2	3.2.P.4.2 Analytical Procedure for the Identification of Titanium Dioxide (RTM.I1425)	—	—	海外	評価
3.2.P.4.2-3	3.2.P.4.2 Analytical Procedure for the Identification of Iron Oxide (RTM.I1607)	—	—	海外	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures Overview for Opadry yellow 85F120063	—	—	海外	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 Justificatioan of Specifications for Opadry® II Yellow, 85F120063	—	—	海外	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	—	—	海外	評価
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specifications for 45 mg Tablets Japan	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Determination of Water Content by Loss on Drying (RTM.C6556)	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Assay, Identification and Degradation Products in Upadacitinib Extended Release Tablets, 45 mg by HPLC (RTM.C6554)	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Content Uniformity in A-1293543.0 (ABT-494) Extended Release Tablets, 45 mg, by HPLC (RTM.C6555)	—	—	海外	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2 Dissolution Test Method for A-1293543.0 (ABT-494) Extended Release Tablets, 45 mg using Dissolution Apparatus 1 (RTM.C6557)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Overview	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation of Determination of Assay, Identification and Degradation Products by HPLC Procedure, RTM.C6554	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Content Uniformity, RTM.C6555	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Validation of Water Content in Upadacitinib Tablets Procedure, RTM.C6556	—	—	海外	評価
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Dissolution, RTM.C6557	—	—	海外	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	—	—	海外	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Overview	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Description	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-3	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Identification	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.6-4	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Assay 45 mg	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-5	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Degradation Products 45 mg	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-6	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Water Content 45 mg	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-7	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Uniformity of Dosage Units	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-8	3.2.P.5.6 Justification of Specifications - Dissolution 45 mg	—	—	海外	評価
3.2.P.5.6-9	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Category 3 Critical Quality Attributes	—	—	海外	評価
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	—	—	海外	評価
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System - Contains Refence only to Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.1-1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	—	—	海外	評価
3.2.P.8.1-2	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions Shelf Life Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370614 at 25°C/60%RH (12M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370614 at 30°C/75%RH (12M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370616 at 25°C/60%RH (12M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370616 at 30°C/75%RH (12M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370617 at 25°C/60%RH (12M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370617 at 30°C/75%RH (12M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-8	3.2.p.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370614 at 40°C/75%RH (6M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370616 at 40°C/75%RH (6M) in Blisters	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370617 at 40°C/75%RH (6M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.p.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370614 at 50°C/75%RH (0.5M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370616 at 50°C/75%RH (0.5M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3 Stability of 45 mg Tablets Batch 1000370617 at 50°C/75%RH (0.5M) in Blisters	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3 Photostability of 45 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000370616 in an Open Dish	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3 Photostability of 45 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000370617 in an Open Dish	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3 Photostability of 45 mg Upadacitinib Tablets, Lot 1000370614 in an Open Dish	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
3.3-1	Study of Dissolution Hydrodynamic Conditions Versus Drug Release from Hypromellose Matrices: The Influence of Agitation Sequence.	Asare-Addo K, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR, et al.	海外	Colloids Surf., B. 2010;81(2):452-60.
3.3-2	The Influence of Agitation Sequence and Ionic Strength on In Vitro Drug Release From Hypromellose (E4M And K4M) ER Matrices – The Use of the USP III Apparatus.	Asare-Addo K, Kaialy W, Levina M, et al.	海外	Colloids Surf., B. 2013;104:54-60.
3.3-3	Microstructural Imaging of Early Gel Layer Formation in HPMC Matrices.	Bajwa SG, Hoebler K, Sammon C, et al.	海外	J Pharm Sci. 2006;95(10):2145-57.
3.3-4	Influence of Ionic Strength and HPMC Viscosity Grade on Drug Release and Swelling Behavior of HPMC Matrix Tablets.	Krese A, Nataša Kovačič N, Kapele T, et al.	海外	J Appl. Polym. Sci. 2016;133(26). app.43604.Citations: 8
3.3-5	Effect of Ionic Strength on the Temperature-Dependent Behavior of Hydroxypropyl Methylcellulose Solution and Matrix Tablet.	Xu XM, Song YM, Ping QN, et al.	海外	J Appl. Polym. Sci. 2006;102(4):4066-74.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.2-1	Study M21-561 - A Phase 1 Study Evaluating the Bioavailability of Upadacitinib 45 mg Dose Administered Using Three 15 mg Tablets Relative to One 45 mg Tablet R&D/21/0877	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	評価
5.3.1.2-2	R&D/21/1105 - Investigation Into Aberrant/Outlier Upadacitinib Concentration Data from Study M21-561	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.1.2-3	R&D/21/1124 - Consistency of In Vitro and In Vivo Drug Product Performance of Upadacitinib 45 mg Extended-Release Tablet Formulation	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.1.2-4	Study M19-376 - A Phase 1 Study to Evaluate the Bioavailability of Upadacitinib 45 mg Market-Image Formulation Compared to the Phase 3 Formulation and to Determine the Effect of Food on Upadacitinib 45 mg Market-Image Formulation R&D/21/0317	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.1.2-5	R&D/21/0858 - Investigation Into Aberrant/Outlier Upadacitinib Concentration Data from Study M19-376	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.1.3-1	R&D/20/1576 - Development of In Vitro/In Vivo Correlation for Upadacitinib Extended-Release Tablet Formulation Using Data for 15 mg, 30 mg, and 45 mg Strengths	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-1	Study P1560 Quantitation of Caffne and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月 (報告書日付)	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-2	Study P668 Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-3	Study P1626 Quantitation of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-4	Study P1009 Quantitation of Omeprazole, Omeprazole Sulfone, and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-5	Study P1044 Quantitation of (R)-Warfarin and (S)-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-6	Study P600 Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Urine by LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.3.4-1	Study M19-139 - A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Multiple-Daily Doses of Upadacitinib 45 mg on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Healthy Adult Subjects R&D/19/0362	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-1	Study M14-234 (SS1& SS2) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [R&D/20/1294]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，カナダ，中国，クロアチア，チェコ共和国，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，メキシコ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，トルコ，イギリス及び米国	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-2	Study M14-675 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [R&D/21/0078]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，チェコ共和国，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，メキシコ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，セルビア，シンガポール，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，トルコ，ウクライナ，イギリス及び米国（プエルトリコを含む）	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-3	Study M14-234 (SS3) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Interim [R&D/21/0503]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，チェコ共和国，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，メキシコ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，セルビア，シンガポール，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，トルコ，ウクライナ，イギリス及び米国（プエルトリコを含む）	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-3-2	Study M14234 (SS3) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Final [R&D/21/1542]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，チェコ共和国，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，メキシコ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，セルビア，シンガポール，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，トルコ，ウクライナ，イギリス及び米国（プエルトリコを含む）	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.2-1	Study M14-533 - A Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Ulcerative Colitis - Interim [R&D/21/0544]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，チェコ共和国，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，メキシコ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，トルコ，ウクライナ，イギリス及び米国	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.2-1-2	Study M14-533 - A Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Ulcerative Colitis - Interim Data Cutoff 13Dec2021 [R&D/21/1541]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，チェコ共和国，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，メキシコ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，セルビア，シンガポール，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，トルコ，ウクライナ，イギリス及び米国（プエルトリコを含む）	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy (ISE): RD201311	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日[redacted]）	－	－	－
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety (ISS): RD201310	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日[redacted]）	－	－	－
5.3.5.3-2-2	Integrated Summary of Safety (ISS): RD220029	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日[redacted]）	－	－	－
5.3.5.3-3	Japan Integrated Summary of Efficacy (J-ISE): RD201311	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日[redacted]）	－	－	－
5.3.5.3-4	Japan Integrated Summary of Safety (J-ISS): RD201310	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日[redacted]）	－	－	－
5.3.5.3-4-2	Japan Integrated Summary of Safety (J-ISS): RD220029	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日[redacted]）	－	－	－
5.3.5.3-5	R&D/18/1079 - Population Pharmacokinetics of Upadacitinib in Healthy Subjects and Subjects with Rheumatoid Arthritis, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis or Atopic Dermatitis: Analyses of Phase 1 and 2 Studies	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－
5.3.5.3-6	R&D/20/1628 - Upadacitinib Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety During Induction Treatment in Subjects with Ulcerative Colitis: Analyses of Phase 2b/3 Study M14-234 and Phase 3 Study M14-675	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.3-7	R&D/20/1629 - Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety During Maintenance Treatment in Subjects with Ulcerative Colitis: Analyses of Phase 3 Study M14-234 Substudy 3	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－
5.3.5.3-8	Upadacitinib Ulcerative Colitis Labeling Support Tables	－	－	－	－
5.3.5.4-1	M14-234 SS1 & SS2 Japan Population Subgroup Analysis: RD201294	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日）	－	－	－
5.3.5.4-2	M14-675 Japan Population Subgroup Analysis: RD210078	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日）	－	－	－
5.3.5.4-3	M14-234 SS3 Japan Population Subgroup Analysis: RD210503	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日）	－	－	－
5.3.5.4-3-2	M14-234 SS3 Japan Population Subgroup Analysis: RD211542	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日）	－	－	－
5.3.5.4-4	M14-533 Japan Population Subgroup Analysis: RD210544	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日）	－	－	－
5.3.5.4-4-2	M14-533 Japan Population Subgroup Analysis: RD211541	20[redacted]年[redacted]月（カットオフ日）	－	－	－
5.3.5.4-5	COA Dossier: Evidence Supporting the Abdominal Pain Diary Item Questionnaire for Assessment of Frequency of Abdominal Pain in Patients with Ulcerative Colitis	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.4-6	COA Dossier: Evidence Supporting the Bowel Urgency Diary Item Questionnaire for Assessment of Bowel Urgency in Patients with Ulcerative Colitis	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-7	COA Dossier: Evidence Supporting the FACIT-Fatigue Scale for Assessment of Fatigue in Patients with Ulcerative Colitis	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－
5.3.5.4-8	Psychometric Evaluation Report of the Geboes Score (GS), Robarts Histology Index (RHI) and Nancy Index (NI) in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	2[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) for Upadacitinib Date of Report: 15-April-2021	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（調査期間）	－	－	－
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Frequently asked questions: early pregnancy loss.	American College of Obstetricians and Gynecologists.	海外	Washington, DC: ACOG; 2015.
—	An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease.	Agouridis AP, Elisaf M, Milionis HJ.	海外	Ann Gastroenterol. 2011;24(3):181-7.
—	Association between tumour necrosis factor-α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study.	Anderson NN, Pasternak B, Friis-Møller N, et al.	海外	BMJ. 2015;350:h2809.
—	State of art of idiosyncratic drug-induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies.	Andrès E, Villalba NL, Zulfiqar A-A, et al.	海外	J Clin Med. 2019;8(9):1351.
—	Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel diseases.	Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(10):1607-15.e1.
—	Symptomatic elevation creatine kinase following treatment of rheumatoid arthritis with baricitinib.	Anjara P, Jiang M, Mundae M.	海外	Clin Rheumatol. 2020;39(2):613-4.
—	Epidemiological trends in skin cancer.	Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et al.	海外	Dermatol Pract Concept. 2017;7(2):1-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications.	Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al.	海外	Gastroenterology. 2014;146(1):76-84.
—	JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects.	Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al.	海外	Drugs. 2017;77(5):521-46.
—	Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners.	Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al.	海外	J Transl Med. 2012;10:129.
—	Clinical Trial Considerations on Male Contraception and Collection of Pregnancy Information From Female Partner: Update.	Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, et al.	海外	Clin Transl Med. 2016;5(1):23.
—	Cancers complicating inflammatory bowel disease.	Beaugerie L, Itzkowitz SH.	海外	N Engl J Med. 2015;372(15):1441-52.
—	Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends.	Benchimol EI, Manuel DG, Guttmann A, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2014;20(10):1761-9.
—	Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease.	Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, et al.	海外	Clin Exp Gastroenterol. 2020;13:107-13.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease.	Biyyani RSRS, Putka BS, Mullen KD.	海外	J Clin Lipidol. 2010;4(6):478-82.
—	The use of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease.	Bjarnason I.	海外	Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017;13(1):53-6.
—	Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1385-97.e10.
—	Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006.	Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al.	海外	Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(7):724-34.
—	Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure.	Bröms G, Granath F, Linder M, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2014;20(6):1091-8.
—	The Management of the Hospitalized Ulcerative Colitis Patient: the Medical-Surgical Conundrum.	Carvello M, Watfah J, Włodarczyk M, et al.	海外	Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(3):11.
—	Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis.	Chandran V, Bhella S, Schentag C, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2007;66(7):936-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis?	Cheung TT, McInnes IB.	海外	Semin Immunopathol. 2017;39(4):487-500.
—	Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes.	Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al.	海外	Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(10):1557-64e1.
—	A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy.	Cornish J, Tan E, Teare J, et al.	海外	Gut. 2007;56(6):830-7.
—	Medical abortion.	Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al.	海外	J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366-89.
—	Management and Prevention of Herpes Zoster in the Immunocompromised Inflammatory Bowel Disease Patient: A Clinical Quandary.	Côté-Daigneault J, Peerani F, MacMahon E, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2016;22(10):2538-47.
—	Reporting Adverse Drug Reactions in Product Labels.	Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al.	海外	Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4):455-63.
—	Ozanimod efficacy, safety, and histology in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis during maintenance in the Phase 3 True North study (P030).	Danese S, Brian F, Stephen H, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2020;115(Suppl 1):S8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer: a retrospective cohort study.	de Campos Silva EF, Baima JP, de Barros JR, et al.	海外	Medicine (Baltimore). 2020;99(32):e21686.
—	Comparative risk of incident venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease initiating tumour necrosis factor-α inhibitors or nonbiologic agents: a cohort study.	Desai RJ, Gagne JJ, Lii J, et al.	海外	CMAJ. 2017;189(47):E1438-47.
—	The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis.	Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF.	海外	Gut. 2001;48(4):526-35.
—	Olumiant® (baricitinib) tablets, for oral use [Prescribing Information].Indianapolis, IN; Eli Lilly and Company, 2018.	Eli Lilly and Company.	海外	USPI
—	Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). 2014.	European Medicines Agency.	海外	—
—	Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. 2019	European Medicines Agency.	海外	—
—	ICH reflection paper on proposed ICH guideline work to advance patient focused drug development. Amsterdam, The Netherlands2020.	European Medicines Agency.	海外	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Guidance for Industry. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations.	Food and Drug Administration.	海外	US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) September 1997.
—	Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. Guidance for Industry 2017.	Food and Drug Administration.	海外	US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) October 2017.
—	Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders.	Food and Drug Administration.	海外	US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), June 2020.
—	Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin.	Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al.	海外	N Engl J Med. 2005;352(24):2499-507.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.	海外	N Engl J Med. 2013;369(8):699-710.
—	Efficacy and safety of filgotinib as induction therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the Phase IIb/III SELECTION study (LB20).	Feagan BG, Loftus EV, Danese S, et al.	海外	United European Gastroenterol J. 2020;8(10):1270.
—	Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review.	Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al.	海外	Gastroenterology Res. 2018;11(2):83-94.
—	FSRH Guideline. Sexual and reproductive health for individuals with inflammatory bowel disease.	Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance.	海外	Clinical Effectiveness Unit. October 2016 .
—	Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review.	Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(3):343-56e3.
—	The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders.	Furumoto Y, Gadina M.	海外	BioDrugs. 2013;27(5):431-8.
—	Fat burner-induced acute liver injury: case series of four patients.	Gavrić A, Ribnikar M, Šmid L, et al.	海外	Nutrition. 2018;47:110-4.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis.	Geboes K, Riddell R, Ost A, et al.	海外	Gut. 2000;47(3):404-9.
—	既存治療で効果不十分な潰瘍性大腸炎に対するJAK阻害剤フィルゴチニブの適応追加承認を日本において申請	Gilead Sciences.	国内	Press Release, Apr 23, 2021.
—	Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients.	Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2007;13(9):1106-14.
—	Anemia and inflammatory bowel diseases.	Gomollón F, Gisbert JP.	海外	World J Gastroenterol. 2009;15(37):4659-65.
—	Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study.	Grainge MJ, West J, Card TR.	海外	Lancet. 2010;375(9715):657-63.
—	Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects.	Guagnozzi D, Lucendo AJ.	海外	World J Gastroenterol. 2014;20(13):3542-51.
—	A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease.	Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al.	海外	Gastroenterology. 1989;96(3):804-810.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy.	Hastings R, Ding T, Butt S, et al.	海外	Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(6):764-9.
—	Population pharmacokinetic modelling to assess the impact of CYP2D6 and CYP3A metabolic phenotypes on the pharmacokinetics of tamoxifen and endoxifen.	Heine Rt, Binkhorst L, de Grana AJM, et al.	海外	Br J Clin Pharmacol. 2014;78(3):572-86.
—	Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis.	Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, et al.	海外	Gut. 2005;54(6):782-8.
—	Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease.	Ho RH, Kim RB.	海外	Clin Pharmacol Ther. 2005;78(3):260-77.
—	Cholesterol metabolism in active Crohn's disease.	Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, et al.	海外	Wien Klin Wochenschr. 2009;121(7-8):270-5.
—	Comparison of the pharmacokinetics of highly variable drugs in healthy subjects using a partial replicated crossover study: a fixed-dose combination of fimasartan 120 mg and atorvastatin 40 mg versus separate tablets.	Hwang JG, Kyung-Sang Y, SeungHwan L.	海外	Drug Des Devel Ther. 2020;14:1953-61.
—	Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease.	Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al.	海外	Gastroenterology 1994;106(2):287-96.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future.	Irvine EJ.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2008;14(4):554-65.
—	Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: a population-based cohort study.	Irving PM, de Lusignan S, Tang D, et al.	海外	BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000573.
—	Progress in understanding the safety and efficacy of Janus kinase inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis.	Iwata S, Tanaka Y.	海外	Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(10):1047-57.
—	Stelara (ustekiuumab) Injection, for Subcutaneous or Intravenous Use - US Prescribing Information - Oct 2019.	Janssen Biotech.	海外	USPI
—	Stelara (ustekinumab) injection, solution [prescribing information]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc, 2020.	Janssen Biotech.	海外	USPI
—	A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis.	Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2017;11(3):305-13.
—	Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies.	Jess T, Gamborg M, Munkholm P, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2007;102(3):609-17.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010.	Jess T, Frisch M, Simonsen J.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(1):43-8.
—	First trimester medication abortion practice in the United States and Canada.	Jones HE, O'Connell White K, Norman WV, et al.	海外	PLoS One. 2017;12(10):e0186487.
—	Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study.	Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al.	海外	Gut. 2011;60(7):937-43.
—	Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation.	Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73e1.
—	Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus.	Kedar S, Jayagopal L, Berger J.	海外	J Neuroophthalmol. 2019;39(2):220-31.
—	Overall and Comparative Risk of Herpes Zoster With Pharmacotherapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study.	Khan N, Patel D, Trivedi C, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(12):1919-27e3.
—	Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases.	Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al.	海外	Gastroenterology. 2018;155(2):337-46.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study.	Kirchgesner J, Beaugerie L, Carrat F, et al.	海外	Gut. 2018a;67(7):1261-8.
—	Liver disorders in inflammatory bowel disease.	Klein M, Núñez P, Bay C, et al.	海外	Eur Med J Hepatol. 2020;8(1):26-32.
—	Association between long-term lipid profiles and disease severity in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease.	Koutroumpakis E, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al.	海外	Dig Dis Sci. 2016;61(3):865-71.
—	Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study.	Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al.	海外	PLoS One. 2013;8(2):e56944.
—	IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury.	Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, et al.	海外	PLoS One. 2014;9(12):e114195.
—	Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis.	Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, et al.	海外	Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(5):721-8.
—	British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults.	Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al.	海外	Gut. 2019;68:s1-s106.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis.	Laube R, Paramsothy S, Leong RW.	海外	Expert Opin Drug Saf. 2021;20(3):275-92.
—	Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany.	Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2017;137(9):1860-7.
—	Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease.	Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al.	海外	JAMA. 2017;318(17):1679-86.
—	Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease.	Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al.	海外	Gastroenterology. 2012;143(2):390-99e1.
—	Increased risk of herpes zoster among 108,604 patients with inflammatory bowel disease.	Long MD, Martin C, Sandler RS, et al.	海外	Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(4):420-9.
—	Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies.	Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2013;19(4):789-99.
—	Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study.	Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al.	海外	BMJ. 2019;364:l869.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.	Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-70.
—	Newborn Congenital Abnormalities and Inflammatory Bowel Disease: Unveiling an Unexplored Relationship.	Magro F, Estevinho MM.	海外	J Crohns Colitis. 2020;14(8):1033-4.
—	Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from northern California.	Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D-K, et al.	海外	Gastroenterology. 2007;133(4):1106-12.
—	Acute hepatitis due to infectious mononucleosis.	Manappallil RG, Mampilly N, Josphine B.	海外	BMJ Case Rep. 2019;12(8):e229679 .
—	潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021年3月改訂）	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」	国内	－
—	Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review.	Miller JP.	海外	J R Soc Med. 1986;79(4):221-5.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.	Mowat C, Cole A, Windsor A, et al.	海外	Gut. 2011;60(5):571-607.
—	Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn’s disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey.	Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al.	国内	J Gastroenterol. 2019;54:1070–7.
—	Correction to: Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn’s disease in Japan in 2015: an analysis of a nationwide survey.	Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al.	国内	J Gastroenterol. 2020;55:131.
—	The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration.	Murray PJ.	海外	J Immunol. 2007;178(5):2623-9.
—	Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.	Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al.	海外	Mayo Clin Proc. 2017;92(6):890-8.
—	Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.	Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al.	海外	Lancet. 2017;390(10114):2769-78.
—	Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance.	Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al.	海外	Clin Pharmacokinet. 2003;42:819-50.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	How many people are affected by or at risk for pregnancy loss or miscarriage?	National Institutes of Health.	海外	—
—	Liver enzymes in alcohol consumers with or without binge drinking.	Nivukoski U, Bloigu A, Bloigu R, et al.	海外	Alcohol. 2019;78:13-9.
—	Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case–control study.	Nørgård B, Puho E, Pedersen L, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2003;98(9):2006-10.
—	Maternal age and fetal loss: population based register linkage study.	Nybo-Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al.	海外	BMJ. 2000;320(7251):1708-12.
—	Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis.	Park SC, Jeen YM, Jeen YT.	海外	Korean J Intern Med. 2017;32(3):383-92.
—	Efficacy and safety of filgotinib as maintenance therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase IIb/III selection study (LB19).	Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, et al.	海外	United European Gastroenterol J. 2020;8(10):1269-70.
—	Xeljanz® (tofacitinib) tablets, for oral use Xeljanz® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use [package insert]. New York, NY; US Pfizer Laboratories, 2018.	Pfizer Laboratories.	海外	USPI

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Xeljanz® (tofacitinib) tablets, for oral use Xeljanz® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use [package insert]. New York, NY; US Pfizer Laboratories, 2019.	Pfizer Laboratories.	海外	USPI
—	Pfizer shares co-primary endpoint results from post-marketing required safety study of Xeljanz® (tofacitinib) in subjects with rheumatoid arthritis (RA)	Pfizer Inc.	海外	Press Release, 2021
—	Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences.	Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al.	海外	Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(12):1025-36.
—	Pregnancy loss (miscarriage): Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation.	Prager S, Micks E, Dalton VK, et al.	海外	UpToDate.2019.
—	Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.	Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68.
—	Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden.	Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gäre B, et al.	海外	Scand J Gastroenterol. 2012;47(8-9):937-42.
—	Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012.	Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al.	海外	JAMA Dermatol. 2015;151(10):1081-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Plasma lipids and inflammation in active inflammatory bowel diseases.	Romanato G, Scarpa M, Angriman I, et al.	海外	Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(3):298-307.
—	Association of high-intensity binge drinking with lipid and liver function enzyme levels.	Rosoff DB, Charlet K, Jung J, et al.	海外	JAMA Netw Open. 2019;2(6):e195844.
—	ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults.	Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.
—	Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.	海外	N Engl J Med. 2005;353(23):2462-76.
—	Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.	Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al.	海外	Gastroenterology. 2012;142(2):257-65e1-3.
—	Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.	Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al.	海外	Gastroenterology. 2014;146(1):85-95.
—	Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.	海外	N Engl J Med. 2017;376(18):1723-36.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Ozanimod as induction therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled True North study (LB02).	Sandborn W, D'Haens GR, Wolf DC, et al.	海外	United European Gastroenterol J. 2020;8(10):1259-60.
—	Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis.	Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al.	海外	N Engl J Med. 2019;381(13):1201-14.
—	Malignancies in inflammatory bowel disease: frequency, incidence and risk factors–results from the Swiss IBD cohort study.	Scharl S, Barthel C, Rossel JB, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2019;114(1):116-26.
—	JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines.	Schindler C, Levy DE, Decker T.	海外	J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.
—	Lymphopenia and autoimmune diseases.	Schulze-Koops H.	海外	Arthritis Res Ther. 2004;6(4):178-80.
—	Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus.	Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, et al.	海外	Reprod Toxicol. 2015;58:213-21.
—	Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy.	Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA.	海外	Ther Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819852231.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Appendicitis as a complication of colonoscopy.	Sheikh AA, Watt J, Tee M, et al.	海外	J Surg Case Rep. 2010;2010(9):1.
—	Opportunistic infections are more prevalent in Crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study.	Sheriff MZ, Mansoor E, Luther J, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2020;26(2):291-300.
—	Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease.	Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al.	海外	Gastroenterology. 2011;141(5):1612-20.
—	Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment.	Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al.	海外	J Rheumatol. 2019;46(1):7-18.
—	Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden.	Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2011;17(3):795-801.
—	Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs.	Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2017;76(3):504-10.
—	Lymphopenia in rheumatoid arthritis.	Symmons DP, Farr M, Salmon M, et al.	海外	J R Soc Med. 1989;82(8):462-3.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD.	Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al.	海外	Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.
—	Ulcerative colitis.	Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al.	海外	Lancet. 2017;389(10080):1756-70.
—	JAK inhibition for the treatment of rheumatoid arthritis: a new era in oral DMARD therapy.	Vaddi K, Luchi M.	海外	Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(7):961-73.
—	The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease.	Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2015;9(2):107-24.
—	Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study.	Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al.	海外	Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(6):854-61.
—	Anti-TNF therapies and pregnancies: outcome of 130 pregnancies in the British society for rheumatology biologics register.	Verstappen SM, King Y, Watson KD, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2011;70(5):823-6.
—	Patient reported symptoms during an ulcerative colitis flare: a Qualitative Focus Group Study.	Waljee AK, Joyce JC, Wren PA, et al.	海外	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21(5):558-64.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.	Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2014;66(5):1101-10.
—	Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature.	Wilson A, Reyes E, Ofman J.	海外	Am J Med. 2004;116 (Suppl 7A):44S-9S.
—	Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County.	Winther KV, Jess T, Langholz E, et al.	海外	Gastroenterology. 2003;125(6):1576-82.
—	Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance.	Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-16.
—	Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy.	Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.
—	Brief report: Risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments.	Xie F, Yun H, Bernatsky S, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2612-7.
—	Benefit and Risk of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on Herpes Zoster.	Yamaoka K.	海外	Drug Saf. 2016;39(9):823-40.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data.	Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, et al.	海外	PLoS One. 2013;8(9):e70330.
—	Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events.	Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2011;106(4):741-7.
—	A Population-Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction.	Yawn B, Saddier P, Wollan P, et al.	海外	Mayo Clin Proc. 2007;82(11):1341-9.
—	Prevalence of inflammatory bowel disease in pediatric and adult populations: recent estimates from large national databases in the United States, 2007-2016.	Ye Y, Manne S, Treem WR, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2019 Aug 24 [epub ahead of print].
—	Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide population-based study.	Yen HH, Weng MT, Tung CC, et al.	海外	Intest Res. 2019;17(1):54-62.
—	Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease.	Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al.	海外	Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(10):953-62.
—	Relevant infections in inflammatory bowel disease, and their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality.	Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2019;13(7):828-37.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	A bioequivalence study of two formulations of rosuvastatin.	Zava D.	海外	J Bioeq Stud. 2019;5(1):104.
—	Incidence of serious infections and design of utilization and safety studies for biologic and biosimilar surveillance.	Zhang J, Sridhar G, Barr CE, et al.	海外	J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(4):417-90.
—	Therapeutic strategies of thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases: Two case reports.	Zhu L, Cheng J, Gu P, et al.	海外	Medicine (Baltimore). 2019;98(9):e14622.