リンヴォック錠 7.5mg
リンヴォック錠 15mg
リンヴォック内用液 0.1%（1mg/mL）
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 1.5.1-1 に示す。

表 1.5.1-1. 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

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たことを皮切りに，以下疾患への治療薬として承認されている。ウパダシチニブの米国，欧州及び本邦の承認履歴を表 1.5.1-2 に示す。

表 1.5.1-2. ウパダシチニブの米国、欧州及び本邦の承認履歴

対象疾患	米国	欧州	本邦
関節リウマチ	2019 年 8 月	2019 年 12 月	2020 年 1 月
乾癬性関節炎	2021 年 12 月 2024 年 4 月（小児乾癬性関節炎）	2021 年 1 月	2021 年 5 月
強直性脊椎炎	2022 年 4 月	2021 年 1 月	2022 年 5 月
アトピー性皮膚炎	2022 年 1 月	2021 年 8 月	2021 年 8 月 （7.5 mg 錠，15 mg 錠） 2021 年 9 月 （30 mg 錠）
潰瘍性大腸炎	2022 年 3 月	2022 年 7 月	2022 年 9 月
X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	2022 年 10 月	2022 年 7 月	2023 年 2 月
クローン病	2023 年 5 月	2023 年 4 月	2023 年 6 月
多関節型若年性特発性関節炎	2024 年 4 月	-	-
巨細胞性動脈炎	2025 年 5 月	2025 年 4 月	2025 年 6 月

また，ウパダシチニブは，高安動脈炎，化膿性汗腺炎，尋常性白斑，円形脱毛症，全身性エリテマトーデス，全身性若年性特発性関節炎，小児アトピー性皮膚炎（以下「小児 AD」），小児潰瘍性大腸炎及び小児クローン病を含む他の炎症性疾患についても評価中である。上記に加えて，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（以下「pcJIA」）を対象とした以下の第 I 相試験がアッヴィ合同会社及びアッヴィにより実施されている（表 1.5.1-3 及び表 1.5.1-4）。

本申請での臨床データパッケージ及び開発の経緯を表 1.5.1-3 及び表 1.5.1-4 に示す。

表 1.5.1-3.　　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 I 相	M15-340	評価	pcJIA 患者を対象とした，ウパダシチニブの PK，安全性及び忍容性を評価する多施設共同非盲検試験
第 I 相	M16-049	参考	小児 AD 患者を対象とした，ウパダシチニブの PK，安全性及び忍容性を評価する非盲検試験

表 1.5.1-4.　　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						
				2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
第 I 相	M15-340	国際共同試験	pcJIA 患者	6 月	→	→	→	→	→	継続中
第 I 相	M16-049	海外試験	小児 AD 患者	1 月	→	→	→	→	8 月	

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，2019 年 8 月に米国，2019 年 12 月に EU で関節リウマチの治療薬として承認された。

2026 年 5 月 20 日現在，ウパダシチニブは，関節リウマチの治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国以上で，乾癬性関節炎の治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国以上で，強直性脊椎炎患者に対する治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国以上で，アトピー性皮膚炎の治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国以上で，潰瘍性大腸炎に対する治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国以上で，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国以上で，クローン病に対する治療薬として米国，EU を含む 80 ヵ国以上，並びに小児乾癬性関節炎及び多関節炎型若年性特発性関節炎の治療薬として米国を含む 5 ヵ国で，巨細胞性動脈炎の治療薬として米国，EU を含む 70 ヵ国以上で承認されている。なお，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に係る効能・効果において，EU，スイス，ニュージーランド，オーストラリア，カナダ，台湾，ブラジル，コロンビアで現在承認申請中である。

主要国の承認状況（2026 年 5 月現在）を表 1 に示す。

表 1. 主要国の承認状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>効能又は効果（承認年月）</th><th>用法及び用量</th></tr>
<tr><td rowspan="8">米国</td><td>成人における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の治療（2019 年 8 月）
その後，成人における 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の治療に改訂された（2021 年 12 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td>65 歳未満の成人における 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の治療（2021 年 12 月）
その後，成人及び 2 歳以上の小児における 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の治療に改訂された（2024 年 4 月）</td><td>18 歳以上の成人：
1 日 1 回 15 mg

2 歳以上 18 歳未満の小児：
体重に基づき以下のとおり。
<table>
<tr><th>体重</th><th>リンヴォック内用液</th><th>リンヴォック錠</th></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>1 日 2 回 3 mg（内用液 3mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 30 kg 未満</td><td>1 日 2 回 4 mg（内用液 4mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>30 kg 以上</td><td>1 日 2 回 6 mg（内用液 6mL）</td><td>1 日 1 回 15mg（15 mg 錠）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>成人及び 12 歳以上の体重 40kg 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か、生物学的製剤の使用が推奨できない難治性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎の治療（2022 年 1 月）</td><td>12 歳以上で体重 40 kg 以上の小児、65 歳未満の成人：
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。

65 歳以上の成人：
1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td>成人における 1 剤以上の TNF 阻害薬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潰瘍性大腸炎の治療（2022 年 3 月）</td><td>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</td></tr>
<tr><td>成人における 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強直性脊椎炎の治療（2022 年 4 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td>成人における TNF 阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の炎症の客観的兆候を有する活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の治療（2022 年 10 月）</td><td>1 日 1 回 15mg</td></tr>
<tr><td>成人における 1 剤以上の TNF 阻害薬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期クローン病の治療（2023 年 5 月）</td><td>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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>2 歳以上の小児における 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多関節炎型若年性特発性関節炎の治療（2024 年 4 月）</td><td>体重に基づき以下のとおり。
<table>
<tr><th>体重</th><th>リンヴォック内用液</th><th>リンヴォック錠</th></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>1 日 2 回 3 mg（内用液 3mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 30 kg 未満</td><td>1 日 2 回 4 mg（内用液 4 mL）</td><td>推奨しない</td></tr>
<tr><td>30 kg 以上</td><td>1 日 2 回 6 mg（内用液 6 mL）</td><td>1 日 1 回 15mg（15 mg 錠）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td></td><td>成人における巨細胞性動脈炎の治療（2025 年 5 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td>EU</td><td>成人における 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治療（2019 年 12 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人における 1 剤以上の DMARD に効果不十分又は不耐容である活動性乾癬性関節炎の治療（2021 年 1 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人における既存療法で効果不十分である活動性強直性脊椎炎の治療（2021 年 1 月）</td><td>1 日 1 回 15 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人及び 12 歳以上の小児における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治療（2021 年 8 月）</td><td>65 歳未満の成人：
患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg

65 歳以上の成人：
1 日 1 回 15 mg

12 歳以上 18 歳未満で体重 30 kg 以上の小児：
1 日 1 回 15mg</td></tr>
<tr><td></td><td>成人における既存治療又は生物学的製剤のいずれかに対して効果不十分，効果減弱又は不耐容の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の治療（2022 年 7 月）</td><td>65 歳未満の成人：
導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg

65 歳以上の成人：
導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として 1 日 1 回 15 mg</td></tr>
</table>

	成人における C 反応性蛋白（CRP）及び/又は磁気共鳴画像法（MRI）の上昇によって示される客観的な炎症徴候を有し、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の治療（2022 年 7 月）	1 日 1 回 15 mg
	成人における既存治療又は生物学的製剤のいずれかに対して効果不十分，効果減弱又は不耐容の中等症から重症の活動期クローン病の治療（2023 年 4 月）	65 歳未満の成人： 導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg 65 歳以上の成人： 導入療法として 1 日 1 回 45 mg，維持療法として 1 日 1 回 15 mg
	成人における巨細胞性動脈炎の治療（2025 年 4 月）	1 日 1 回 15 mg

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/RINVOQ LQ safely and effectively. See full prescribing information for RINVOQ/RINVOQ LQ.

RINVOQ® (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use
RINVOQ® LQ (upadacitinib) oral solution
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/RINVOQ LQ 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	4/2025
Indications and Usage (1.2, 1.8)	4/2024
Indications and Usage (1.9)	4/2025
Dosage and Administration (2.2, 2.4, 2.10, 2.12, 2.13)	4/2024
Dosage and Administration (2.11, 2.12, 2.13)	4/2025
Warnings and Precautions (5.5)	4/2025

INDICATIONS AND USAGE

RINVOQ/RINVOQ LQ is a Janus kinase (JAK) inhibitor.

- 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. (1.1)
  Limitations of Use
  RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.1)
- RINVOQ/RINVOQ LQ is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 2 years of age and older with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.2)
  Limitations of Use
  RINVOQ/RINVOQ LQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.2)
- 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. (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)
- RINVOQ is indicated for the treatment of 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 potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.4)
- RINVOQ is indicated for the treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.5)
  Limitations of Use
  RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for Crohn's disease, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.5)
- 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. (1.6)
  Limitations of Use
  RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.6)
- RINVOQ is indicated for the treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation who have had an inadequate response or intolerance to TNF blocker therapy. (1.7)
  Limitations of Use
  RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.7)
- RINVOQ/RINVOQ LQ is indicated for the treatment of patients 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.8)
  Limitations of Use
  RINVOQ/RINVOQ LQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.8)
- RINVOQ is indicated for the treatment of adults with giant cell arteritis (1.9)
  Limitations of Use
  RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.9)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- **RINVOQ LQ oral solution** is not substitutable with **RINVOQ extended-release tablets** (2.2, 2.10).
- Changes between RINVOQ LQ oral solution and RINVOQ extended-release tablets should be made by the healthcare provider.
- 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/RINVOQ LQ 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, 2.14)

Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

- *Adults:* The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily. (2.3, 2.8, 2.9)

Psoriatic Arthritis

- *Pediatric Patients 2 to less than 18 Years of Age Weighing at Least 10 kg:* The recommended dosage is based on body weight (2.4)
- *Adults:* The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily. (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 RINVOQ 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 of RINVOQ is 15 mg once daily. (2.5)
- *Severe Renal Impairment*: Recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily. (2.12)

Ulcerative Colitis

- *Adults:* The recommended induction dosage of RINVOQ is 45 mg once daily for 8 weeks. The recommended maintenance dosage of RINVOQ 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. (2.12, 2.13)

Crohn's Disease
- *Adults:* The recommended induction dosage of RINVOQ is 45 mg once daily for 12 weeks. The recommended maintenance dosage of RINVOQ 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 an adequate therapeutic response is not achieved with the 30 mg dosage. Use the lowest effective dosage needed to maintain response. (2.7)
- See the Full Prescribing Information for the recommended dosage in patients with renal or hepatic impairment and for dosage modification due to drug interactions. (2.12, 2.13)

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
- The recommended dosage is based on body weight (2.10)

Giant Cell Arteritis
- The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily in combination with a tapering course of corticosteroids. RINVOQ 15 mg once daily can be used as monotherapy following discontinuation of corticosteroids (2.11)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- RINVOQ extended-release tablets: 15 mg, 30 mg, and 45 mg (3)
- RINVOQ LQ oral solution: 1 mg/mL (3)

CONTRAINDICATIONS
Known hypersensitivity to upadacitinib or any of the excipients in RINVOQ/RINVOQ LQ. (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)
- Medication Residue in Stool: Observed in stool or ostomy output in patients with shortened GI transit times. Monitor patients clinically and consider alternative treatment if inadequate therapeutic response. (5.11)

ADVERSE REACTIONS
- Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and non-radiographic axial spondyloarthritis: Adverse reactions (≥ 1%) were: upper respiratory tract infections, herpes zoster, herpes simplex, bronchitis, nausea, cough, pyrexia, acne, and headache. (6.1)
- Giant cell arteritis: Adverse reactions (≥ 5%) are upper respiratory tract infections, headache, fatigue, peripheral edema, cough, anemia, rash, herpes zoster, and nausea. (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, pyrexia, and rash. (6.1)
- Crohn's disease: Adverse reactions (≥ 5%) reported during induction or maintenance are: upper respiratory tract infections, anemia, pyrexia, acne, herpes zoster, and headache. (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, ulcerative colitis, and Crohn's disease. (2.13, 7.1)
- Strong CYP3A4 Inducers: Coadministration of RINVOQ/RINVOQ LQ with strong CYP3A4 inducers is not recommended. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Hepatic Impairment: RINVOQ/RINVOQ LQ is not recommended in patients with severe hepatic impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 4/2025

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
1.5 Crohn's Disease
1.6 Ankylosing Spondylitis
1.7 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis
1.8 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
1.9 Giant Cell Arteritis
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 Crohn's Disease
2.8 Recommended Dosage in Ankylosing Spondylitis
2.9 Recommended Dosage in Non-radiographic Axial Spondyloarthritis
2.10 Recommended Dosage in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
2.11 Recommended Dosage in Giant Cell Arteritis
2.12 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment
2.13 Dosage Modifications Due to Drug Interactions
2.14 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 Vaccinations
5.11 Medication Residue in Stool
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
14.5 Crohn's Disease
14.6 Ankylosing Spondylitis
14.7 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis
14.8 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
14.9 Giant Cell Arteritis
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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ use and during therapy. Treatment for latent infection should be considered prior to RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

THROMBOSIS

Thromboses, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, 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 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/RINVOQ LQ in patients at risk. Patients with symptoms of thrombosis should discontinue RINVOQ/RINVOQ LQ 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: RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.

1.2 Psoriatic Arthritis

RINVOQ/RINVOQ LQ is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 2 years of age and older with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.

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

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 Crohn's Disease

RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease 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 Crohn's disease, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.

1.6 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: RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.

1.7 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

RINVOQ is indicated for the treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation who have had an inadequate response or intolerance to TNF blocker therapy.

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

1.8 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

RINVOQ/RINVOQ LQ is indicated for the treatment of patients 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.

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

1.9 Giant Cell Arteritis

RINVOQ is indicated for the treatment of adults with giant cell arteritis.

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation

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

- Active and latent tuberculosis (TB) infection evaluation - If positive, treat for TB prior to RINVOQ/RINVOQ LQ use *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Viral hepatitis screening in accordance with clinical guidelines - RINVOQ/RINVOQ LQ initiation is not recommended in patients with active hepatitis B or hepatitis C *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- A complete blood count - RINVOQ/RINVOQ LQ 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 (2.14) and Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Baseline hepatic function: RINVOQ/RINVOQ LQ 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 LQ oral solution is not substitutable with RINVOQ extended-release tablets *[see Dosage and Administration (2.4, 2.10)]*.
- Changes between RINVOQ LQ oral solution and RINVOQ extended-release tablets should be made by the health care provider.
- RINVOQ/RINVOQ LQ should be taken orally with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- RINVOQ tablets should be swallowed whole. RINVOQ tablets should not be split, crushed, or chewed.

- RINVOQ LQ should be administered using the provided press-in bottle adapter and oral dosing syringe *[see Instructions for Use]*.
- RINVOQ LQ is dosed twice daily *[see Dosage and Administration (2.4, 2.10)]*.

2.3 Recommended Dosage in Rheumatoid Arthritis

The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.4 Recommended Dosage in Psoriatic Arthritis

Pediatric Patients 2 to Less Than 18 Years of Age

The recommended dosage is based on body weight (Table 1).

Table 1: RINVOQ/RINVOQ LQ Dosage for Pediatric Patients 2 Years to Less Than 18 Years of Age with Psoriatic Arthritis

Patient Weight	RINVOQ LQ	RINVOQ
10 kg to less than 20 kg	3 mg (3 mL oral solution) twice daily	Not recommended
20 kg to less than 30 kg	4 mg (4 mL oral solution) twice daily	Not recommended
30 kg and greater	6 mg (6 mL oral solution) twice daily	15 mg (one 15 mg tablet) once daily

RINVOQ LQ oral solution is not substitutable with RINVOQ extended-release tablets. Changes between RINVOQ LQ oral solution and RINVOQ extended-release tablets should be made by the health care provider.

Adults 18 Years of Age and Older
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 RINVOQ 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 of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.6 Recommended Dosage in Ulcerative Colitis

Adult Patients: Induction

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

Adult Patients: Maintenance

The recommended dosage 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 Crohn's Disease

Adult Patients: Induction

The recommended induction dosage of RINVOQ is 45 mg once daily for 12 weeks.

Adult Patients: Maintenance

The recommended dosage 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.

2.8 Recommended Dosage in Ankylosing Spondylitis

The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.9 Recommended Dosage in Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily.

2.10 Recommended Dosage in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

The recommended dosage is based on body weight (Table 2).

Table 2: RINVOQ/RINVOQ LQ Dosage for Patients 2 years and older with pJIA

Patient Weight	RINVOQ LQ	RINVOQ
10 kg to less than 20 kg	3 mg (3 mL oral solution) twice daily	Not recommended
20 kg to less than 30 kg	4 mg (4 mL oral solution) twice daily	Not recommended
30 kg and greater	6 mg (6 mL oral solution) twice daily	15 mg (one 15 mg tablet) once daily

RINVOQ LQ oral solution is not substitutable with RINVOQ extended-release tablets. Changes between RINVOQ LQ oral solution and RINVOQ extended-release tablets should be made by the health care provider.

2.11 Recommended Dosage in Giant Cell Arteritis

The recommended dosage of RINVOQ is 15 mg once daily in combination with a tapering course of corticosteroids.

RINVOQ 15 mg once daily can be used as monotherapy following discontinuation of corticosteroids.

2.12 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment

Renal Impairment

Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Non-radiographic Axial Spondyloarthritis, pJIA, and Giant Cell Arteritis:

- 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 of RINVOQ 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 of RINVOQ 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)]*.

Crohn's Disease:

- For patients with severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73m^2), the recommended dosage of RINVOQ is:
    - *Induction:* 30 mg once daily for 12 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/RINVOQ LQ 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, Ankylosing Spondylitis, Non-radiographic Axial Spondyloarthritis, pJIA, and Giant Cell Arteritis:

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 of RINVOQ is:

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

Crohn's Disease:
For patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B) the recommended dosage of RINVOQ is:

- *Induction:* 30 mg once daily for 12 weeks
- *Maintenance:* 15 mg once daily

2.13 Dosage Modifications Due to Drug Interactions

Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Non-radiographic Axial Spondyloarthritis, pJIA, and Giant Cell Arteritis
No dosage adjustment is needed in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Atopic Dermatitis
The recommended dosage of RINVOQ in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors is 15 mg once daily *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Ulcerative Colitis
The recommended dosage of RINVOQ 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

Crohn's Disease
The recommended dosage of RINVOQ in patients with Crohn's disease receiving strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1)]:*

- *Induction:* 30 mg once daily for 12 weeks

- *Maintenance:* 15 mg once daily

2.14 Dosage Interruption

Infections

If a patient develops a serious infection, including serious opportunistic infection, interrupt RINVOQ/RINVOQ LQ 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 3 *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Table 3: 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

RINVOQ extended-release tablets:

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

RINVOQ LQ oral solution:

- 1 mg/mL upadacitinib; clear, colorless to light yellow solution in bottle of 180 mL.

4 CONTRAINDICATIONS

RINVOQ/RINVOQ LQ 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. A higher rate of serious infections was observed with RINVOQ 30 mg compared to RINVOQ 15 mg.

Avoid use of RINVOQ/RINVOQ LQ in patients with an active, serious infection, including localized infections. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ. Interrupt RINVOQ/RINVOQ LQ if a patient develops a serious or opportunistic infection.

A patient who develops a new infection during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ should be interrupted if the patient is not responding to antimicrobial therapy. RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ. Patients with latent TB should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating RINVOQ/RINVOQ LQ. RINVOQ/RINVOQ LQ should not be given to patients with active TB. Consider anti-TB therapy prior to initiation of RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ. 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ.

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 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke.

5.5 Thrombosis

Thromboses, 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 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

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/RINVOQ LQ and be evaluated promptly and treated appropriately. Avoid RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ and institute appropriate therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.7 Gastrointestinal Perforations

Gastrointestinal perforations have been reported in clinical trials with RINVOQ *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor RINVOQ/RINVOQ LQ-treated patients who may be at risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis and those taking concomitant medications including NSAIDs or corticosteroids). 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/RINVOQ LQ initiation and interrupt RINVOQ/RINVOQ LQ treatment in patients with a low neutrophil count (i.e., ANC less than 1000 cells/mm^3) *[see Dosage and Administration (2.1, 2.14)]*.

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/RINVOQ LQ initiation or interrupt RINVOQ/RINVOQ LQ treatment in patients with a low lymphocyte count (i.e., less than 500 cells/mm^3) *[see Dosage and Administration (2.1, 2.14)]*.

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/RINVOQ LQ initiation or interrupt RINVOQ/RINVOQ LQ treatment in patients with a low hemoglobin level (i.e., less than 8 g/dL) *[see Dosage and Administration (2.1, 2.14)]*.

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/RINVOQ LQ should be interrupted until this diagnosis is excluded.

5.9 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animal studies, RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ therapy initiation. Prior to initiating RINVOQ/RINVOQ LQ treatment, it is recommended that patients be brought up to date with all immunizations, including prophylactic varicella zoster or herpes zoster vaccinations, in agreement with current immunization guidelines.

5.11 Medication Residue in Stool

Reports of medication residue in stool or ostomy output have occurred in patients taking RINVOQ. Most reports described anatomic (e.g., ileostomy, colostomy, intestinal resection) or functional gastrointestinal conditions with shortened gastrointestinal transit times. Instruct patients to contact their healthcare provider if medication residue is observed repeatedly. Monitor patients clinically and consider alternative treatment if there is an inadequate therapeutic response.

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 adult patients with rheumatoid arthritis were treated with RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg tablets once daily 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 4: 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 adult patients with psoriatic arthritis were treated with RINVOQ 15 mg or upadacitinib 30 mg tablets once daily 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 tablets or 30 mg tablets 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 5 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 5: 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, non-melanoma skin cancer, 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 tablets once daily.

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

Adverse reactions reported in ≥2% of patients in any treatment arm in the induction and maintenance studies are shown in Tables 6 and 7, respectively.

Table 6: 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 7: 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	17	20
Increased blood creatine phosphokinase	2	6	8
Pyrexia	3	3	6
Neutropenia*	2	3	6
Elevated liver enzymes**	1	6	4
Rash*	4	5	5
Herpes zoster	0	5	6
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 adverse reaction of non-melanoma skin cancer was reported in 1% of patients in the RINVOQ 30 mg group and none of the patients in the RINVOQ 15 mg or placebo group through Week 52.

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 (5.9 events per 100 patient-years) treated with placebo, 9 patients (5.0 events per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 8 patients (3.7 events 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 4.4% of patients treated with RINVOQ 30 mg, 2% of patients treated with RINVOQ 15 mg, and 1.2% 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 1.2% 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 Crohn's Disease

RINVOQ was studied up to 12 weeks in patients with moderately to severely active CD in two randomized, double-blind, placebo-controlled induction studies (CD-1, CD-2). 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 (CD-3), with additional data provided from a long-term extension (LTE) period *[see Clinical Studies (14.5)]*.

In the two induction studies (CD-1, CD-2), 1021 patients were enrolled, of whom 674 patients received RINVOQ 45 mg tablets once daily during the placebo-controlled period.

In the maintenance study (CD-3), 673 patients were enrolled, of whom 221 patients received RINVOQ 15 mg tablets once daily and 229 patients received RINVOQ 30 mg tablets once daily during the randomized, placebo-controlled period.

Overall, the safety profile observed in patients with Crohn's disease treated with RINVOQ was consistent with the known safety profile for RINVOQ in other indications.

Adverse reactions reported in ≥2% of patients treated with RINVOQ and at a higher rate than placebo in the induction and maintenance studies are shown in Tables 8 and 9, respectively.

Table 8: Adverse Reactions Reported in ≥2% of Patients with Crohn's Disease Treated with RINVOQ 45 mg in Placebo-Controlled Induction Studies (CD-1 and CD-2)

Adverse Reaction	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**
	N = 347 (%)	N = 674 (%)
Upper respiratory tract infection*	8	13
Anemia*	6	7
Acne*	2	6
Pyrexia	3	4
Increased blood creatine phosphokinase	1	3
Influenza	1	3
Herpes simplex*	1	3
Leukopenia*	1	2
Neutropenia*	<1	2
Herpes zoster	0	2
* Composed of several similar terms		

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 12 included folliculitis, hypercholesterolemia, bronchitis, pneumonia, oral candidiasis, and hyperlipidemia.

Table 9: Adverse Reactions Reported in ≥2% of Patients with Crohn's Disease Treated with RINVOQ 15 mg or 30 mg in the Placebo-Controlled Maintenance Study (CD-3)[1]

Adverse Reaction	**Placebo**	**RINVOQ 15 mg Once Daily**	**RINVOQ 30 mg Once Daily**
	N = 223 (%)	N = 221 (%)	N = 229 (%)
Upper respiratory tract infection*	11	14	12
Pyrexia	2	3	7

Herpes zoster*	2	3	5
Headache*	1	3	5
Acne*	3	2	5
Gastroenteritis*	2	3	3
Fatigue	2	3	3
Increased blood creatine phosphokinase	1	2	3
Elevated liver enzymes[2]	<1	2	3
Leukopenia*	<1	1	2
Neutropenia*	<1	1	2
Bronchitis*	0	1	2
Pneumonia*	1	4	1
Cough	2	3	1

[1] Patients who were responders to 12 weeks induction therapy with RINVOQ 45 mg once daily.
[2] Elevated liver enzymes includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, transaminases increased, blood bilirubin increased.
* Composed of several similar terms

Adverse reactions reported in less than 2% of patients in the RINVOQ 15 mg or 30 mg group and at a higher rate than in the placebo group through Week 52 included hyperlipidemia, oral candidiasis, and hypercholesterolemia.

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.

Specific Adverse Reactions

Serious Infections

Induction Studies: In CD-1 and CD-2, serious infections were reported in 6 patients (8 per 100 patient-years) treated with placebo and 13 patients (9 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 45 mg through 12 weeks of the placebo-controlled period.

Maintenance Study/LTE: In the long-term placebo-controlled period, serious infections were reported in 10 patients (7 per 100 patient-years) treated with placebo, 7 patients (4 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 13 patients (6 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 30 mg.

Gastrointestinal Perforations

Induction Studies: During the induction studies in all patients treated with RINVOQ 45 mg (N=938), gastrointestinal perforation was reported in 4 patients (2 per 100 patient-years). In the placebo-controlled induction period, in CD-1 and CD-2, gastrointestinal perforation was reported in no patients treated with placebo (N=347) and 1 patient (1 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 45 mg (N=674) through 12 weeks.

Maintenance Study/LTE: In the long-term placebo-controlled period, gastrointestinal perforation was reported in 1 patient (1 per 100 patient-years) treated with placebo, 1 patient (<1 per 100

patient-years) treated with RINVOQ 15 mg, and 1 patient (<1 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 30 mg.

Patients who received placebo or RINVOQ 15 mg for maintenance therapy and lost response were treated with rescue RINVOQ 30 mg (N=336). Among these patients, gastrointestinal perforation was reported in 3 patients (1 per 100 patient-years) through long-term treatment.

Adverse Reactions in Patients with Ankylosing Spondylitis

A total of 596 patients with ankylosing spondylitis were treated with RINVOQ 15 mg tablets in the two clinical trials representing 577.3 patient-years of exposure, of whom 220 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.

Adverse Reactions in Patients with Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

A total of 187 patients with non-radiographic axial spondyloarthritis were treated with RINVOQ 15 mg tablets in the clinical trial representing 116.6 patient-years of exposure, of whom 31 were exposed to RINVOQ 15 mg for at least one year.

Overall, the safety profile observed in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis treated with RINVOQ 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis.

Adverse Reactions in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

A total of 83 pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) with active polyarthritis were treated with RINVOQ/RINVOQ LQ in the clinical trial, representing 123.7 patient-years of exposure, of whom 48 were exposed to RINVOQ/RINVOQ LQ for at least one year.

Overall, the safety profile observed in pediatric patients with JIA with active polyarthritis treated with RINVOQ/RINVOQ LQ was consistent with the known safety profile of RINVOQ.

Adverse Reactions in Patients with Giant Cell Arteritis

In the Phase 3 study, 209 patients with giant cell arteritis received at least 1 dose of RINVOQ 15 mg, of whom 122 were exposed for at least one year during the 52-week placebo-controlled period. The safety profile observed in patients with giant cell arteritis was generally consistent with the known safety profile for RINVOQ.

Table 10: Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients with Giant Cell Arteritis Treated with RINVOQ 15 mg in the Placebo-controlled Study

Adverse Reaction	Placebo	RINVOQ 15 mg
	N = 112 (%)	N = 209 (%)
Upper respiratory tract infection (URTI)[a]	20.5	21.5
Headache	11.6	16.3
Fatigue	5.4	9.1
Peripheral edema[b]	2.7	8.6
Cough[c]	3.6	7.2
Anemia[d]	2.7	6.7
Rash[e]	2.7	5.7
Herpes zoster[f]	2.7	5.3
Nausea	3.6	5.3

[a] Includes acute sinusitis, laryngitis, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, pharyngitis, viral pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, viral upper respiratory tract infection, upper respiratory tract infection
[b] Includes edema and edema peripheral
[c] Includes cough and productive cough
[d] Includes anemia, iron deficiency anemia, blood iron decreased, hemoglobin decreased, mean cell volume increased
[e] Includes rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash vesicular
[f] Includes herpes zoster, herpes zoster oticus, ophthalmic herpes zoster

Specific Adverse Reactions

Opportunistic Infections (excluding tuberculosis and herpes zoster)

In the 52-week placebo-controlled period, opportunistic infections were reported in 1 patient (1.1 per 100 patient-years) treated with placebo and 4 patients (2.3 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg.

Thrombosis

In the 52-week placebo-controlled period, venous thromboembolic events (pulmonary embolism or deep vein thrombosis) were observed in 4 patients (4.3 per 100 patient-years) treated with placebo and 7 patients (3.9 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg. Events of arterial thrombosis were observed in 2 patients (1.1 per 100 patient-years) treated with RINVOQ 15 mg and 0 patients treated with placebo.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP3A4 Inhibitors

Upadacitinib exposure is increased when it is co-administered with a strong CYP3A4 inhibitor (such as ketoconazole, clarithromycin, and grapefruit), which may increase the risk of adverse reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondylarthritis, pJIA, or giant cell arteritis closely for adverse reactions when co-administering RINVOQ/RINVOQ LQ with strong CYP3A4 inhibitors. Food or drink containing grapefruit should be avoided during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ.

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

For patients with ulcerative colitis or Crohn's disease 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 (2.13)]*.

7.2 Strong CYP3A4 Inducers

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Surveillance Program

There is a pregnancy surveillance program for RINVOQ/RINVOQ LQ that monitors pregnancy outcomes in women exposed to RINVOQ/RINVOQ LQ. If RINVOQ/RINVOQ LQ exposure occurs during pregnancy, healthcare providers or patients should report the pregnancy by calling 1-800-633-9110.

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/RINVOQ LQ 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 tablet dose, 0.8 and 7.6 times the 30 mg tablet 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 MRHD (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.

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 inflammatory bowel disease. 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 tablet dose, 0.9 times the 30 mg tablet 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 tablet dose, 0.15 times the 30 mg tablet 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 tablet dose, 7.6 times the 30 mg tablet 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 tablet dose, 1.1 times the 30 mg tablet 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 tablet dose, 1.4 times the 30 mg tablet 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ *[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/RINVOQ LQ and for 4 weeks after the final dose.

8.4 Pediatric Use

Ankylosing Spondylitis, Non-radiographic Axial Spondyloarthritis, Ulcerative Colitis, and Crohn’s Disease

The safety and effectiveness of RINVOQ/RINVOQ LQ in pediatric patients with ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, or Crohn's disease have not been established.

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Psoriatic Arthritis

The safety and effectiveness of RINVOQ/RINVOQ LQ in pediatric patients 2 to less than 18 years of age with pJIA and psoriatic arthritis have been established.

The use of RINVOQ/RINVOQ LQ in these age groups is supported by evidence from well-controlled studies of RINVOQ in adults with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, pharmacokinetic data from adult patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and 51 pediatric patients with JIA with active polyarthritis, and safety data from 83 pediatric patients 2 to < 18 years of age with JIA with active polyarthritis. Upadacitinib plasma exposures in pediatric patients with pJIA and psoriatic arthritis at the recommended dosage are predicted to be comparable to those observed in adults with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis based on population pharmacokinetic modeling and simulation *[see Dosage and Administration (2.4, 2.10), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.8)]*.

The safety and effectiveness of RINVOQ/RINVOQ LQ in pediatric patients less than 2 years of age with pJIA or psoriatic arthritis 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.

The safety and effectiveness of RINVOQ LQ in pediatric patients with atopic dermatitis 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.

Crohn's Disease

Of the 1021 patients who were treated in the controlled induction clinical trials, a total of 39 patients with Crohn's disease were 65 years of age or older, and no patients were 75 years of age or older. Clinical studies of RINVOQ did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older with Crohn's disease to determine whether they respond differently from younger adult patients.

Ankylosing Spondylitis

Of the 607 patients treated in the controlled clinical trials, a total of 32 patients with ankylosing spondylitis were 65 years and older. Clinical studies of RINVOQ did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older with ankylosing spondylitis to determine whether they respond differently from younger adult patients.

Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

Of the 313 patients treated in a phase 3 clinical trial, a total of 9 patients with non-radiographic axial spondyloarthritis were 65 years and older. Clinical studies of RINVOQ did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older with non-radiographic axial spondyloarthritis to determine whether they respond differently from younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

For patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, pJIA, or giant cell arteritis 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 of RINVOQ 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 or Crohn's disease, the recommended dosage of RINVOQ 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 (2.12)]*.

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

8.7 Hepatic Impairment

The use of RINVOQ/RINVOQ LQ has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C), and is therefore not recommended *[see Dosage and Administration (2.12) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

For patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, pJIA, or giant cell arteritis, no dosage adjustment is needed in patients with mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment.

For patients with ulcerative colitis or Crohn's disease, the recommended dosage of RINVOQ for mild to moderate hepatic impairment is 30 mg once daily for induction and 15 mg once daily for maintenance *[see Dosage and Administration (2.12)]*.

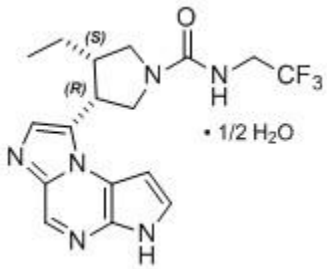
11 DESCRIPTION

RINVOQ and RINVOQ LQ are 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.

RINVOQ LQ oral solution for oral administration is a 1 mg/mL clear, colorless to light yellow solution. Each 1 mL RINVOQ LQ contains 1 mg of upadacitinib as free base (equivalent to 1.02 mg upadacitinib hemihydrate) and the following inactive ingredients: citric acid anhydrous, purified water, sodium benzoate, sodium citrate dihydrate, and sucralose.

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 tablets 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. Following the administration of the recommended pediatric dosage (Table 1, Table 2) in pJIA and psoriatic arthritis patients, the mean steady-state C_{max} is predicted to be 47.6 ng/mL and the mean steady-state AUC_{0-24} is predicted to be 342 ng·h/mL. Upadacitinib pharmacokinetics are comparable between rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, and giant cell arteritis patients.

RINVOQ tablets and RINVOQ LQ are not bioequivalent; therefore, the 2 dosage forms are not interchangeable on a milligram-per-milligram basis *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Absorption

Following oral administration of RINVOQ extended-release tablets, upadacitinib is absorbed with a median T_{max} of 2 to 4 hours. Following oral administration of 6 mg RINVOQ LQ, upadacitinib is absorbed with a median T_{max} of 1 hour.

Coadministration of RINVOQ tablets 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%). Coadministration of RINVOQ LQ with food is not expected to have a clinically relevant effect on upadacitinib exposure *[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 in adult patient populations.

Pediatric Patients

In pediatric patients with JIA with active polyarthritis, upadacitinib clearance increased with increasing body weight. Age (over the range of 2 to < 18 years old) had no additional effect on upadacitinib pharmacokinetics after accounting for the effect of body weight. Upadacitinib plasma exposures in pediatric patients with pJIA and psoriatic arthritis following the recommended pediatric dosage are predicted to be comparable to those observed in adult patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, respectively.

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 tablets 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 RINVOQ/RINVOQ LQ, mild and moderate renal impairment is not expected to have a clinically relevant effect on upadacitinib exposure *[see Dosage and Administration (2.12) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Patients with Hepatic Impairment

Upadacitinib mean AUC_{inf} after a single dose administration of 15 mg upadacitinib tablets 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 (2.12) 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 11 *[see Drug Interactions (7)]*.

Table 11: 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 tablets 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 tablets 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 12.

Table 12: 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.
[b] Immediate-release formulation
[c] Extended-release tablet 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 tablet dose, 2 and 5 times the 30 mg tablet 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 negative 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 tablet dose, 11 and 43 times the 30 mg tablet dose, and 8 and 31 times the MRHD on an AUC basis, respectively). The number of viable embryos was unaffected in female rats that received upadacitinib at an oral dose of 5 mg/kg/day and were mated to males that received the same dose (approximately 2 times the 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 13.

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 13).

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 14).

Table 13: 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 14: Components of ACR Response at Primary Efficacy Timepoint[a]

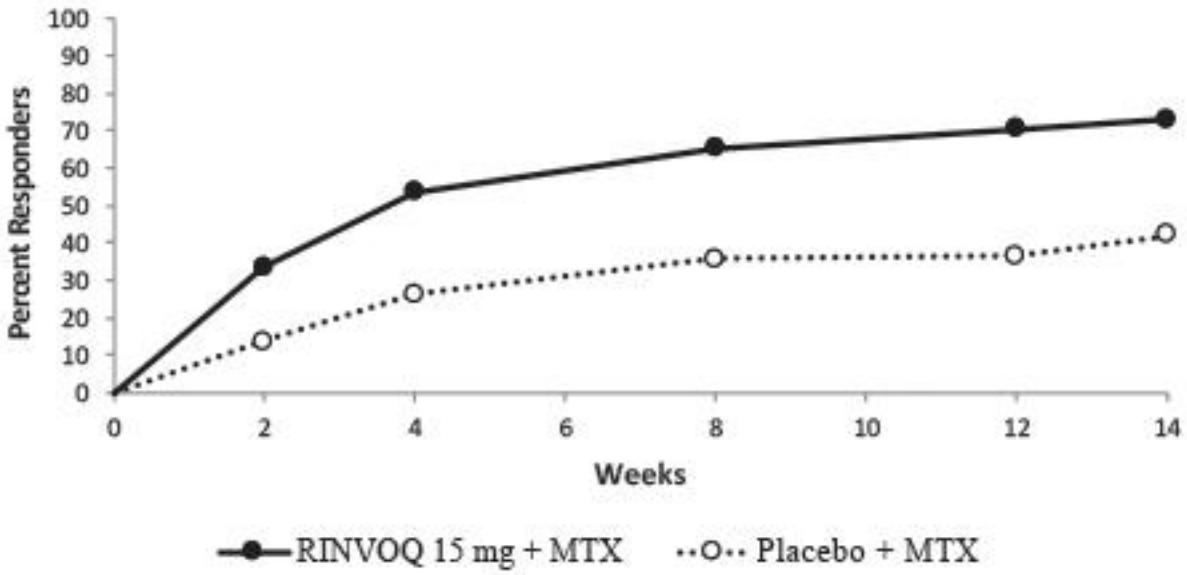
	Trial RA-I MTX-Naïve		**Trial RA-II[b] MTX-IR**		**Trial RA-III cDMARD-IR**		**Trial RA-IV MTX-IR**		**Trial RA-V bDMARD-IR**	
	Monotherapy		Monotherapy		Background cDMARDs		Background MTX		Background cDMARDs	
	MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg
N	314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

Table 15: 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 16). 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 16). 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 16: 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 17, 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 18).

Table 17: 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.				

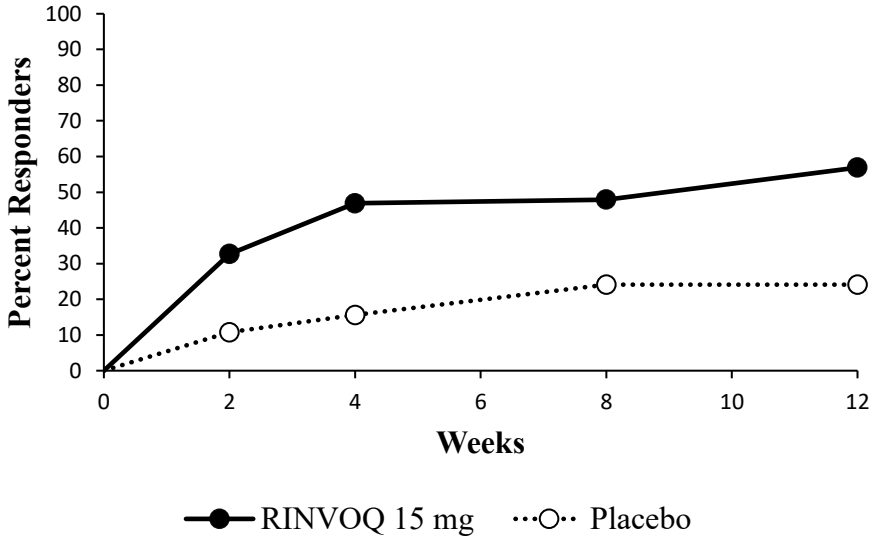
Table 18: Components of ACR Response[a]

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 17). 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 19). 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 19: 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 20. 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.

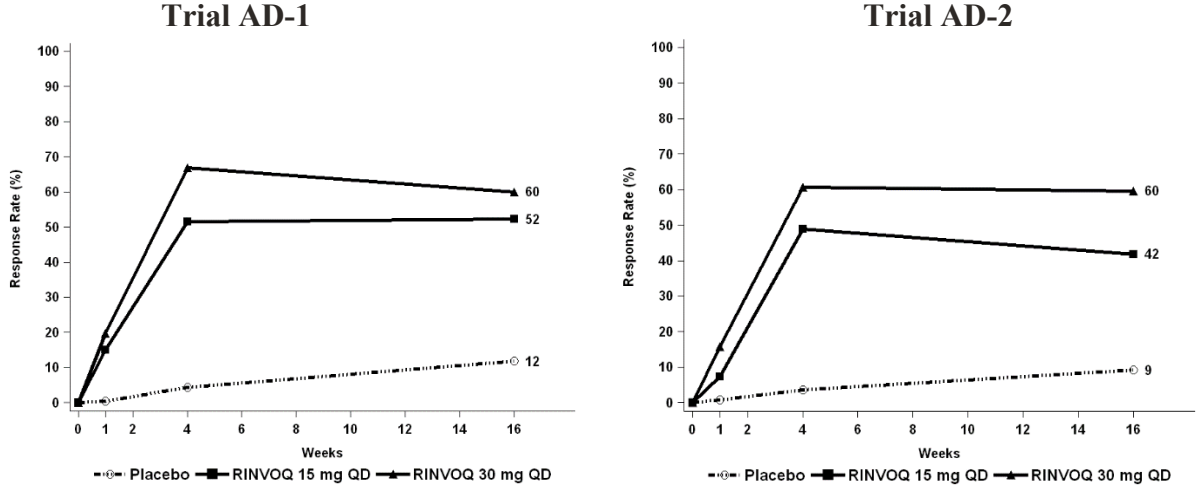
Table 20: Efficacy Results of Monotherapy Trials at Week 16 in Patients with Moderate to Severe AD

	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



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)

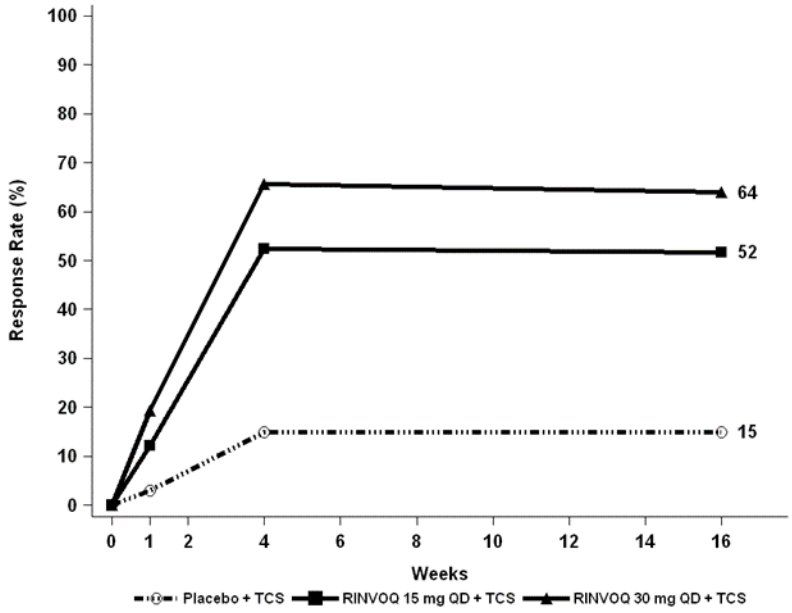
The results of the RINVOQ with concomitant TCS trial (AD-3) are presented in Table 21. Figure 4 presents the proportion of patients with ≥ 4-point improvement in Worst Pruritus NRS at Weeks 1, 4, and 16 for Trial AD-3.

Table 21: 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 22 and Table 23, respectively.

Table 22: 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 23: 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 activity 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 activity 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 24 and Table 25).

Table 24: 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 25: 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.

Fatigue

In Studies UC-1 and UC-2, patients treated with RINVOQ experienced a clinically meaningful improvement in fatigue, as assessed by change from baseline in FACIT-F score, at Week 8, compared to placebo-treated patients. The effect of RINVOQ to improve fatigue after 8 weeks of induction has not been established.

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 26).

Table 26: 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 Crohn's Disease

Induction Trials (Studies CD-1 and CD-2)

In two induction trials, CD-1 (NCT03345836) and CD-2 (NCT03345849), patients were randomized 2:1 to receive RINVOQ 45 mg or placebo once daily for 12 weeks. Efficacy was assessed in a population of 857 patients (419 patients in CD-1 and 438 patients in CD-2) with moderately to severely active Crohn's disease (CD), with baseline Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score of at least 220 and centrally-reviewed Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) of ≥ 6, or ≥ 4 for isolated ileal disease, excluding the narrowing component. In CD-1, all patients had inadequate response or were intolerant to treatment with one or more biological therapies (prior biologic failure). In CD-2, 45% (197/438) of patients had inadequate response or were intolerant to treatment with one or more biological therapies (prior biologic failure). Enrolled patients in both studies were permitted to use stable doses of CD-related antibiotics, aminosalicylates, or methotrexate. Concomitant corticosteroids (up to 30 mg/day prednisone or equivalent) were permitted at enrollment; tapering was initiated at Week 4.

In CD-1, patients had a mean age of 37 years (range 18 to 74 years); 46% were female; and 72% identified as White, 21% as Asian, 6% as Black or African American, 0.5% as American Indian or Alaska Native, and 0.5% as multiple racial groups. In CD-2, patients had a mean age of 40 years (range of 18 to 74 years); 45% were female; 74% identified as White, 20% as Asian, 4% as Black or African American, and 2% as multiple racial groups.

At baseline, 36% and 37% of patients received corticosteroids, 7% and 3% of patients received methotrexate, 15% and 24% of patients received aminosalicylates, and 2% and 1% of patients received CD-related antibiotics in CD-1 and CD-2, respectively.

The co-primary endpoints were the proportion of patients achieving clinical remission (by CDAI) at Week 12, and the proportion of patients achieving endoscopic response (by SES-CD) at Week 12. Secondary efficacy endpoints included clinical response, corticosteroid-free remission, and endoscopic remission (see Table 27 and Table 28).

Table 27: Proportion of Patients Meeting Primary and Additional Efficacy Endpoints in Induction Study CD-1

CD-1			
Endpoint	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**	**Treatment Difference vs Placebo (95% CI)**
Co-Primary Endpoints at Week 12			
Clinical remission[a]	N=146 18%	N=273 36%	17% (9, 25)[*]
Endoscopic response[b]	N=146 3%	N=273 34%	30% (24, 36)[*]
Additional Endpoints at Week 12			
Clinical response (CR-100)[c]	N=146 31%	N=273 54%	22% (13, 31)[*]
Corticosteroid-free clinical remission in patients on corticosteroids at baseline[a,d]	N=53 11%	N=96 30%	17% (5, 29)[**]
Endoscopic remission[e]	N=146 3%	N=273 19%	15% (10, 21)[*]

[*] $p < 0.001$, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[**] $p < 0.01$, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[a] CDAI < 150
[b] Decrease in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for patients with an SES-CD of 4 at baseline of the induction study, at least a 2-point reduction from baseline of the induction study)
[c] Decrease of at least 100 points in CDAI from baseline
[d] Discontinuation of corticosteroid and achievement of clinical remission among patients on corticosteroid at baseline
[e] SES-CD ≤ 4 and no individual subscore >1 in any individual variable

Table 28: Proportion of Patients Meeting Primary and Additional Efficacy Endpoints in Induction Study CD-2

CD-2			
Endpoint	**Placebo**	**RINVOQ 45 mg Once Daily**	**Treatment Difference vs Placebo (95% CI)**
Co-Primary Endpoints at Week 12			
Clinical remission[a]			
Total population	N=143 23%	N=295 46%	24% (15, 32)[*]
Prior biologic failure	N=62 7%	N=135 42%	
Without prior biologic failure	N=81 35%	N=160 50%	
Endoscopic response[b]			

Total population	N=143 13%	N=295 46%	33% (26, 41)*
Prior biologic failure	N=62 10%	N=135 39%	
Without prior biologic failure	N=81 15%	N=160 51%	
Additional Endpoints at Week 12			
Clinical response (CR-100)[c]			
Total population	N=143 40%	N=295 64%	24% (15, 33)*
Prior biologic failure	N=62 25%	N=135 66%	
Without prior biologic failure	N=81 52%	N=160 62%	
Corticosteroid-free clinical remission in patients on CS at baseline[a,d]			
Total population	N=54 13%	N=108 40%	27% (14, 39)*
Prior biologic failure	N=29 7%	N=60 35%	
Without prior biologic failure	N=25 20%	N=48 46%	
Endoscopic remission[e]			
Total population	N=143 8%	N=295 30%	22% (16, 29)*
Prior biologic failure	N=62 3%	N=135 22%	
Without prior biologic failure	N=81 11%	N=160 37%	

* $p < 0.001$, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors

[a] CDAI < 150

[b] Decrease in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for patients with an SES-CD of 4 at baseline of the induction study, at least a 2-point reduction from baseline of the induction study)

[c] Decrease of at least 100 points in CDAI from baseline

[d] Discontinuation of corticosteroid and achievement of clinical remission among patients on corticosteroid at baseline

[e] SES-CD ≤ 4 and no individual subscore >1 in any individual variable

Onset of clinical response based on CDAI was observed as early as two weeks in Studies CD-1 and CD-2, with a greater proportion of patients achieving clinical response at Week 2 in RINVOQ-treated patients compared with placebo.

In Studies CD-1 and CD-2, reductions in stool frequency and abdominal pain were observed in a greater proportion of patients treated with RINVOQ 45 mg induction regimen compared to placebo at Week 12.

In Studies CD-1 and CD-2, patients treated with RINVOQ experienced a clinically meaningful improvement in fatigue, assessed by change from baseline in FACIT-F score, at Week 12, compared to placebo-treated patients. The effect of RINVOQ to improve fatigue after 12 weeks of induction has not been established.

Maintenance Study (CD-3)

The efficacy analysis for CD-3 (NCT03345823) evaluated 343 patients who responded to 12 weeks of RINVOQ 45 mg once daily induction treatment. Patients were re-randomized to receive a maintenance regimen of either RINVOQ 15 mg or 30 mg once daily or placebo for 52 weeks, representing a total of at least 64 weeks of therapy.

The co-primary endpoints of clinical remission (by CDAI) and endoscopic response (by SES-CD) were assessed at Week 52. Secondary efficacy endpoints included corticosteroid-free clinical remission, maintenance of clinical remission, endoscopic remission, and achieving both clinical and endoscopic remission, at Week 52 (see Table 29).

Table 29: Proportion of Patients Meeting Primary and Additional Efficacy Endpoints at Week 52 in Maintenance Study CD-3

Endpoint	Placebo[+]	RINVOQ 15 mg Once Daily	RINVOQ 30 mg Once Daily	Treatment Difference 15 mg vs Placebo (95% CI)	Treatment Difference 30 mg vs Placebo (95% CI)
Co-Primary Endpoints					
Clinical remission[a]					
Total population	N=111 14%	N=113 42%	N=119 55%	29% (18, 39)[*]	40% (29, 51)[*]
Prior biologic failure	N=87 13%	N=85 35%	N=90 54%		
Without prior biologic failure	N=24 21%	N=28 61%	N=29 55%		
Endoscopic response[b]					
Total population	N=111 7%	N=113 28%	N=119 41%	22% (13, 32)[*]	34% (25, 44)[*]
Prior biologic failure	N=87 5%	N=85 22%	N=90 42%		
Without prior biologic failure	N=24 17%	N=28 45%	N=29 38%		
Additional Endpoints					
Corticosteroid-free clinical remission[c]					
Total population	N=111 14%	N=113 42%	N=119 53%	29% (18, 39)[*]	38% (27, 49)[*]
Prior biologic failure	N=87 13%	N=85 35%	N=90 52%		

Without prior biologic failure	N=24 21%	N=28 61%	N=29 55%		
Maintenance of clinical remission[d]					
Total population	N=73 22%	N=72 51%	N=79 67%	32% (18, 46)*	43% (29, 57)*
Prior biologic failure	N=56 20%	N=50 46%	N=55 69%		
Without prior biologic failure	N=17 29%	N=22 64%	N=24 63%		
Endoscopic remission[e]					
Total population	N=111 5%	N=113 19%	N=119 30%	14% (6, 22)*	25% (15, 34)*
Prior biologic failure	N=87 3%	N=85 14%	N=90 30%		
Without prior biologic failure	N=24 13%	N=28 32%	N=29 31%		
Clinical and endoscopic remission					
Total population	N=111 4%	N=113 16%	N=119 26%	13% (6, 21)*	22% (14, 31)*
Prior biologic failure	N=87 2%	N=85 13%	N=90 26%		
Without prior biologic failure	N=24 8%	N=28 25%	N=29 28%		

[+] The placebo group consisted of patients who achieved clinical response per CDAI with RINVOQ 45 mg at the end of the induction study and were randomized to receive placebo at the start of maintenance therapy.
[*] $p < 0.001$, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
[a] CDAI < 150
[b] Decrease in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for patients with an SES-CD of 4 at baseline of the induction study, at least a 2-point reduction from baseline of the induction study)
[c] Corticosteroid-free for 90 days prior to Week 52 and achievement of clinical remission. Among the subset of patients who were on corticosteroids at induction baseline, 48% (N=44) in RINVOQ 15 mg group, 44% (N=45) in RINVOQ 30 mg group, and 7% (N=46) in placebo were corticosteroid-free for 90 days prior to Week 52 and in clinical remission.
[d] Defined as achievement of clinical remission at Week 52 in patients who achieved clinical remission at the entry of the maintenance study.
[e] SES-CD ≤ 4 and no subscore > 1 in any individual variable

At Week 52, reductions in stool frequency and abdominal pain were observed in a greater proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg and 30 mg compared to placebo.

14.6 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 30, 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 30: 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).

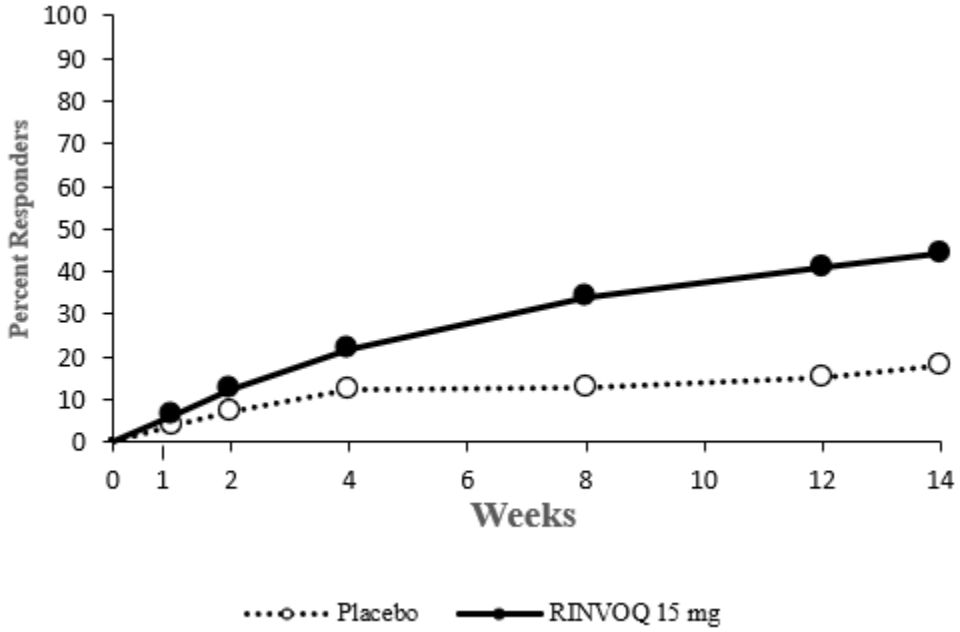
Treatment with RINVOQ 15 mg resulted in improvements in the individual components of the ASAS40 response criteria compared to placebo (Table 31).

Table 31: 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 (mg/L)				
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.

14.7 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

The efficacy and safety of RINVOQ 15 mg once daily were assessed in a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial in patients 18 years of age or older with active non-radiographic axial spondyloarthritis. Trial nr-axSpA (NCT04169373) was a 52-week placebo-controlled trial in 314 patients (of which 313 patients received study treatment) with active non-radiographic axial spondyloarthritis with an inadequate response to at least two nonsteroidal anti-

inflammatory drugs (NSAIDs) or intolerance to or contraindication for NSAIDs. Patients must have had objective signs of inflammation indicated by elevated C-reactive protein (CRP) (defined as > upper limit of normal), and/or sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI), and no definitive radiographic evidence of structural damage on sacroiliac joints. Patients had active disease as defined by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4, and a Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 – 10 numerical rating scale (NRS) at the Screening and baseline Visits. At baseline, approximately 29.1% of the patients were on a concomitant cDMARD. 32.9% of the patients had an inadequate response or intolerance to bDMARD therapy. Patients received RINVOQ 15 mg once daily or placebo. The primary endpoint was the proportion of patients achieving an Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40) response at Week 14.

Clinical Response

In Trial nr-axSpA, a significantly greater proportion of patients treated with RINVOQ 15 mg achieved an ASAS40 response compared to placebo at Week 14 (Table 32, Figure 6).

Examination of gender, baseline BMI, symptom duration of non-radiographic axial spondyloarthritis, baseline hsCRP, MRI sacroiliitis, and prior use of bDMARDs did not identify differences in response to RINVOQ among these subgroups at Week 14.

Table 32: Clinical Response at Week 14

	PBO (N=157)	**RINVOQ 15 mg (N=156)**	**Difference from PBO (95% CI)**
ASAS40[a] (%)	22.3	44.9	22.5 (12.4, 32.5)
ASAS20[a] (%)	43.3	66.7	23.2 (12.6, 33.8)

Abbreviations: ASAS20 (or 40) = Assessment of SpondyloArthritis international Society ≥20% (or ≥40%) improvement; 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, results are based on non-responder imputation in conjunction with multiple imputation.

Treatment with RINVOQ 15 mg resulted in improvements in the individual components of the ASAS40 response criteria compared to placebo (Table 33).

Table 33: ASAS Components and Other Measures of Disease Activity[a]

Treatment Group	**PBO (N=157)**	**RINVOQ 15 mg (N=156)**
Patient Global Assessment of Disease Activity[b]		
Baseline	7.30 (1.38)	6.99 (1.62)
Week 14	5.35 (2.31)	4.16 (2.38)

Total Back Pain[b]		
Baseline	7.29 (1.39)	7.23 (1.55)
Week 14	5.27 (2.36)	4.29 (2.49)
BASFI[b]		
Baseline	5.99 (2.14)	5.89 (2.08)
Week 14	4.47 (2.42)	3.33 (2.39)
Inflammation[c]		
Baseline	6.68 (1.67)	6.60 (1.83)
Week 14	4.69 (2.36)	3.48 (2.51)
hsCRP (mg/L)		
Baseline	8.75 (12.91)	9.93 (16.17)
Week 14	7.25 (10.61)	2.84 (4.90)

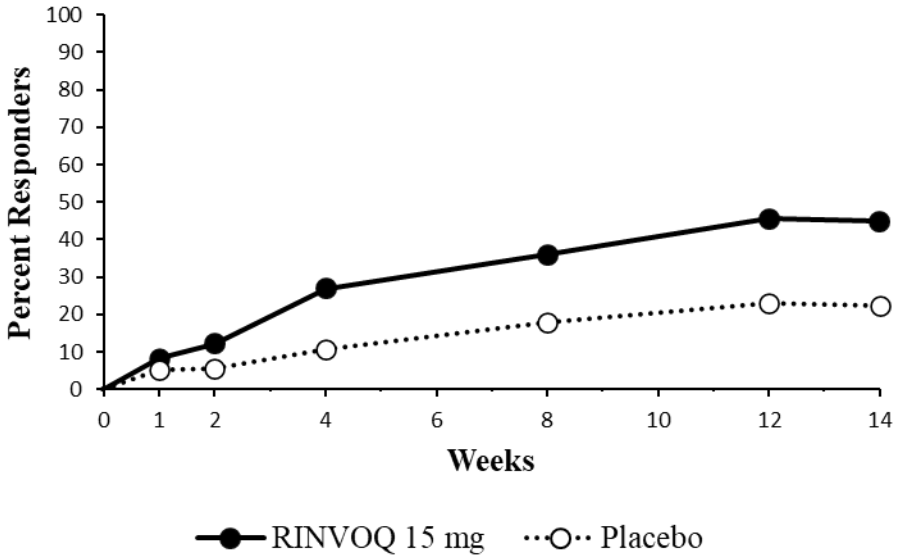
Abbreviations: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; hsCRP = high sensitivity C-Reactive Protein; PBO = placebo

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

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

[c] mean of Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) questions 5 and 6 assessing morning stiffness severity and duration: 0 = best, 10 = worst

Figure 6. Percent of Patients Achieving ASAS40*



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

Other Health-Related Outcomes

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.

14.8 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

The efficacy of RINVOQ/RINVOQ LQ in pediatric patients with JIA with active polyarthritis is based on exposure-matched extrapolation of the established efficacy of RINVOQ in rheumatoid arthritis patients. Safety and efficacy of RINVOQ/RINVOQ LQ were also assessed in a multicenter, open-label, single-arm study in 83 children (2 to < 18 years of age) with JIA with active polyarthritis (NCT03725007). The pJIA patient subtypes at study entry included rheumatoid factor negative polyarticular (68.7%), rheumatoid factor positive polyarticular (15.7%), extended oligoarticular (13.3%), and systemic JIA without systemic manifestations (2.4%). All patients received RINVOQ LQ or RINVOQ tablet dosages based on weight for up to 156 weeks. Patients treated with a stable dose of MTX were permitted to enter the study; changes in MTX dose were permitted during the study. Efficacy was assessed as supportive endpoints through Week 48. The efficacy was generally consistent with responses in patients with rheumatoid arthritis.

14.9 Giant Cell Arteritis

The efficacy and safety of RINVOQ 15 mg once daily were assessed in Trial GCA (NCT03725202), a Phase 3 randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study in patients 50 years of age and older (81.8% were 65 years of age and older, 73.1% were female, 93.7% white) with new-onset or relapsing giant cell arteritis. Trial GCA was a 52-week trial in which 428 patients were randomized in a 2:1:1 ratio and dosed once daily with RINVOQ 15 mg, upadacitinib 7.5 mg, or placebo. All patients received background corticosteroid therapy. The RINVOQ and upadacitinib-treated groups followed a pre-specified corticosteroid taper regimen with the aim to reach 0 mg by 26 weeks, while the placebo-treated group followed a pre-specified corticosteroid taper regimen with the aim to reach 0 mg by 52 weeks. The primary endpoint was the proportion of patients achieving sustained remission at Week 52 as defined by the absence of giant cell arteritis signs and symptoms from Week 12 through Week 52 and adherence to the protocol-defined corticosteroid taper regimen. A key secondary endpoint was the proportion of patients achieving sustained complete remission at Week 52 as defined by the absence of giant cell arteritis signs and symptoms from Week 12 through Week 52, normalization of erythrocyte sedimentation rate and hsCRP from Week 12 through Week 52, and adherence to the protocol-defined corticosteroid taper regimen. The study included a 52-week extension for a total study duration of up to 2 years.

Clinical Response

RINVOQ 15 mg and a 26-week corticosteroid taper showed superiority in achieving corticosteroid-free sustained remission at Week 52 compared to placebo and a 52-week corticosteroid taper (Table 34).

Table 34. Clinical Response in Trial GCA

Treatment Group	PBO + 52-week corticosteroid taper N =112	RINVOQ 15 mg + 26-week corticosteroid taper N =209	Treatment Difference vs PBO (95% CI)
Sustained remission at Week 52	33 29.0%	97 46.4%	17.1% (6.3, 27.8)[a]
Sustained complete remission at Week 52	18 16.1%	78 37.1%	20.7% (11.3, 30.2)[b]
Components of sustained complete remission at Week 52			
Absence of GCA signs and symptoms[c]	33 29.8%	97 46.3%	
Normalization of ESR[d]	27 23.8%	98 47.0%	
Normalization of hsCRP[e]	28 25.0%	110 52.6%	
Adherence to protocol-defined corticosteroid taper regimen	44 39.3%	122 58.4%	

Abbreviations: ESR = erythrocyte sedimentation rate; GCA = giant cell arteritis; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; PBO = placebo

[a] $p \leq 0.01$

[b] $p \leq 0.001$

[c] Patients who did not have any signs or symptoms of GCA recorded from Week 12 through Week 52

[d] ESR to ≤ 30 mm/hr (if ESR > 30 mm/hr and elevation is not attributable to GCA, this criterion can still be met) from Week 12 through Week 52

[e] hsCRP to < 1 mg/dL, without elevation to ≥ 1 mg/dL (on 2 consecutive visits) from Week 12 through Week 52

Treatment with RINVOQ 15 mg and a 26-week corticosteroid taper resulted in improvements in the components of corticosteroid-free sustained complete remission at Week 52 compared to placebo and a 52-week corticosteroid taper (Table 34).

Cumulative Corticosteroid Dose

The total actual cumulative corticosteroid dose was lower in the RINVOQ 15 mg and a 26-week corticosteroid taper arm (mean [SD] 2283.9 [1840.0] mg and median 1615 mg) relative to the placebo and a 52-week corticosteroid taper arm (mean [SD] 3388.3 [1463.1] mg and median 2882 mg).

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

RINVOQ LQ oral solution is supplied as:

- A 1 mg/mL oral solution in HDPE bottles with a child-resistant cap. Each bottle contains a labeled volume of 180 mL of clear, colorless to light yellow solution. The bottle is packaged in a carton with one press-in bottle adapter and one 10 mL oral dosing syringe; NDC: 0074-2320-01

Storage and Handling

RINVOQ extended-release tablets

- Store at 2˚C to 25˚C (36˚F to 77˚F).
- Store in the original bottle in order to protect from moisture.

RINVOQ LQ oral solution

- Store between 2°C to 30°C (36°F to 86°F).
- Discard remaining oral solution 60 days after opening the bottle.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Serious Infections

Inform patients that they may be more likely to develop infections when taking RINVOQ/RINVOQ LQ. 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/RINVOQ LQ and in some cases can be serious *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Malignancies

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

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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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, corticosteroids, 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/RINVOQ LQ *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Laboratory Abnormalities

Inform patients that RINVOQ/RINVOQ LQ may affect certain lab tests, and that blood tests are required before and during RINVOQ/RINVOQ LQ treatment *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Vaccinations

Advise patients to avoid use of live vaccines with RINVOQ/RINVOQ LQ. Instruct patients to inform their healthcare practitioner that they are taking RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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 RINVOQ/RINVOQ LQ *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise women exposed to RINVOQ/RINVOQ LQ during pregnancy that there is a pregnancy surveillance program that monitors pregnancy outcomes *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

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

Administration

Advise patients that RINVOQ tablets are not substitutable with RINVOQ LQ *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

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

For RINVOQ LQ, instruct patients and caregivers to read and follow the Instructions for Use for proper preparation, administration, storage, and disposal *[See Dosage and Administration (2.2)]*.

Advise patients to avoid food or drink containing grapefruit during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Medication Residue in Stool

Instruct patients to notify their healthcare provider if they repeatedly notice medication residue (e.g., intact RINVOQ tablet or fragments) in stool or ostomy output *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

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

RINVOQ® is a registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.
©2019-2025 AbbVie Inc.
20092553 April 2025

MEDICATION GUIDE

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

RINVOQ® LQ (RIN-VOKE EL-CUE)
(upadacitinib)
oral solution

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

1. Serious Infections.
RINVOQ/RINVOQ LQ is a medicine that affects your immune system. RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ.
- Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ.
- You should not start taking RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ. 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/RINVOQ LQ, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection. RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ is a JAK inhibitor medicine.

3. Cancer and immune system problems.
RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ. 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/RINVOQ LQ. 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/RINVOQ LQ, 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 (thromboses).
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/RINVOQ LQ. 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ, stop taking RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ can get tears in their stomach or intestines. This happens most often in people who take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or corticosteroids.
- 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/RINVOQ LQ and while you take RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ?"** for more information about side effects.

What is RINVOQ/RINVOQ LQ?
RINVOQ/RINVOQ LQ 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.
- RINVOQ is used 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.
- RINVOQ is used 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.
- RINVOQ is used 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.
- RINVOQ is used to treat adults with moderate to severe Crohn's disease 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 used 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 used to treat adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation when a tumor necrosis factor (TNF) blocker medicine has been used, and did not work well or could not be tolerated.
- RINVOQ/RINVOQ LQ is used to treat children 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) 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/RINVOQ LQ is used to treat children 2 to less than 18 years of age 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.
- RINVOQ is used to treat adults with giant cell arteritis.

It is not known if RINVOQ/RINVOQ LQ is safe and effective in children with ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, or Crohn's disease.

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 LQ is safe and effective in children with atopic dermatitis.

It is not known if RINVOQ/RINVOQ LQ is safe and effective in children under 2 years of age with pJIA or psoriatic arthritis.

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

Before taking RINVOQ/RINVOQ LQ, 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/RINVOQ LQ?"**
- 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/RINVOQ LQ should not receive live vaccines.
- are pregnant or plan to become pregnant. Based on animal studies, RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ.
  - You should use effective birth control (contraception) to avoid becoming pregnant during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ and for 4 weeks after your last dose of RINVOQ/RINVOQ LQ.
  - Tell your healthcare provider if you think you are pregnant or become pregnant during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ.
  - There is a pregnancy surveillance program for RINVOQ/RINVOQ LQ. The purpose of the program is to collect information about the health of you and your baby. If you become pregnant while taking RINVOQ/RINVOQ LQ, you are encouraged to report the pregnancy by calling 1-800-633-9110.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. RINVOQ/RINVOQ LQ may pass into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take RINVOQ/RINVOQ LQ or breastfeed. **Do not** breastfeed during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ and for 6 days after your last dose of RINVOQ/RINVOQ LQ.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ in your blood.
- rifampicin (for bacterial infections) or phenytoin (for neurological disorders) as these medicines may decrease the effect of RINVOQ/RINVOQ LQ.
- 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/RINVOQ LQ?

- Take RINVOQ/RINVOQ LQ exactly as your healthcare provider tells you to use it.
- Take RINVOQ LQ 2 times a day with or without food.
- Take RINVOQ tablets 1 time a day with or without food.
- Swallow RINVOQ tablets whole. Do not split, crush, or chew the tablets.
- RINVOQ LQ is not the same as RINVOQ tablets. Do not switch between RINVOQ LQ and RINVOQ tablets unless the change has been made by your healthcare provider.
- If you take too much RINVOQ/RINVOQ LQ, call your healthcare provider or Poison Help line at 1-800-222-1222, or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking RINVOQ/RINVOQ LQ?

Avoid food or drink containing grapefruit during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ. Eating grapefruit or drinking grapefruit juice may increase the risk of side effects.

What are the possible side effects of RINVOQ/RINVOQ LQ?

RINVOQ/RINVOQ LQ may cause serious side effects, including:

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

The most common side effects of RINVOQ/RINVOQ LQ in people treated for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, and polyarticular juvenile idiopathic arthritis 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 giant cell arteritis include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- headache
- tiredness
- swelling of the feet and hands (peripheral edema)
- cough
- low red blood cell count (anemia)
- rash
- shingles (herpes zoster)
- nausea

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)
- fever

The most common side effects of RINVOQ in people treated for Crohn's disease include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- bronchitis
- pneumonia
- flu
- fever
- shingles (herpes zoster)
- headache
- increased blood levels of creatine phosphokinase

- acne
- herpes simplex virus infections, including cold sores
- tiredness
- cough
- increased liver enzyme levels
- low number of red blood cells (anemia)
- low number of white blood cells (neutropenia, leukopenia)
- infection of the stomach and intestine (gastroenteritis)

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/RINVOQ LQ.

Some people taking RINVOQ may see medicine residue (a whole tablet or tablet pieces) in their stool. If this happens, call your healthcare provider.

These are not all the possible side effects of RINVOQ/RINVOQ LQ.
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/RINVOQ LQ?

- Store RINVOQ tablets between 36°F to 77°F (2°C to 25°C).
- Store RINVOQ tablets in the original bottle to protect from moisture.
- Store RINVOQ LQ between 36°F to 86°F (2°C to 30°C).
- Throw away (discard) remaining RINVOQ LQ 60 days after opening the bottle.
- **Keep RINVOQ/RINVOQ LQ and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of RINVOQ/RINVOQ LQ.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use RINVOQ/RINVOQ LQ for a condition for which it was not prescribed. Do not give RINVOQ/RINVOQ LQ 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/RINVOQ LQ 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.
What are the ingredients in RINVOQ LQ?
Active ingredient: upadacitinib
Inactive ingredients: citric acid anhydrous, purified water, sodium benzoate, sodium citrate dihydrate and sucralose.

Manufactured by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, USA
RINVOQ® is a registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.

©2019-2025 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: 4/2025
20092554

INSTRUCTIONS FOR USE
RINVOQ® LQ [RIN-VOKE EL-CUE]
(upadacitinib)
oral solution

This Instructions for Use contains information on how to prepare and give a dose of RINVOQ LQ oral solution.

Read this Instructions for Use before you give RINVOQ LQ to your child, and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your child's medical condition or treatment.

Important Information You Need to Know Before Giving RINVOQ LQ

- ⚠ Keep the bottle and supplies out of sight and reach of children.
- ⚠ Only use the syringe provided. **Do not** share the syringe with other people or use it with other medicines.
- ⚠ Call your healthcare provider or 1-800-2-RINVOQ or 1-800-274-6867 if you need help or have any questions about how to give RINVOQ LQ the right way.
- ⚠ Contact your healthcare provider if your child takes too much oral solution or does not receive the full dose.
- Use RINVOQ LQ within 60 days of opening the bottle. To help you remember, write the date you opened the bottle on the carton.
- **Do not** open a new bottle of RINVOQ LQ until you have finished the previous bottle. Use a new syringe when you open a new bottle.
- RINVOQ LQ oral solution is clear and colorless to light yellow in color.
- Keep these instructions and the carton your RINVOQ LQ oral solution and supplies came in for future use.

Supplies in Each Carton

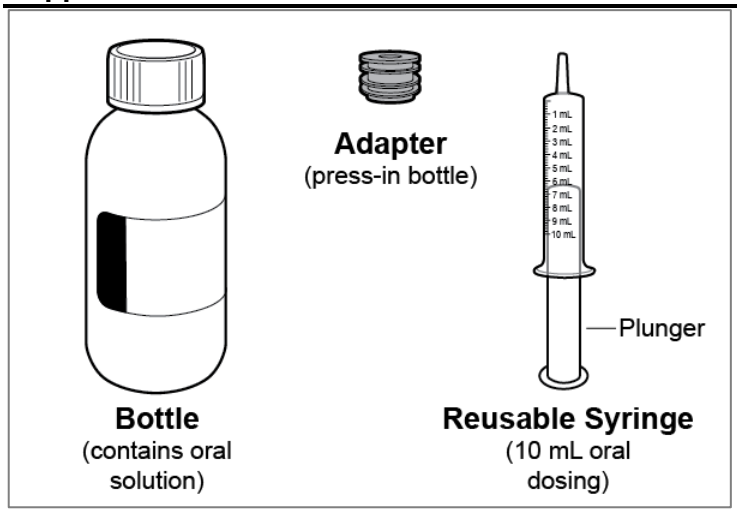


Figure A

Disposal of RINVOQ LQ

⚠ Dispose of (throw away) the syringe and the bottle when you have finished the bottle or 60 days after opening.

- Ask your pharmacist how to properly dispose of (throw away) any unused medicine.
- Rinse syringe then place in household trash.

Preparing RINVOQ LQ

1. Check the prescribed dose.

a. Check your child's prescribed dose in milliliters (mL) and find this mL marking on the syringe.

b. Only use the syringe provided to give the prescribed dose.

2. **Check expiration date.**
    a. Check the bottle and make sure the expiration date has not passed (see **Figure B**).
    ⚠ **Do not** use RINVOQ LQ after the expiration date printed on the carton and the bottle after “EXP.”

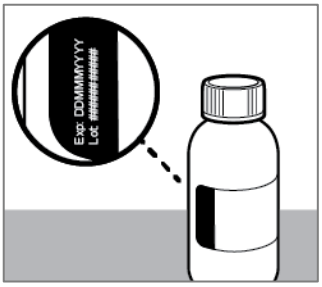


Figure B

3. **Check supplies.**
    a. Check the supplies and make sure they are not damaged (see **Figure C**).
    b. **Only use the syringe if it is clean and dry**.
    c. Make sure that the plunger is all the way in the syringe.
    ⚠ **Do not** use the supplies if they are wet, damaged, or appear to be tampered with.

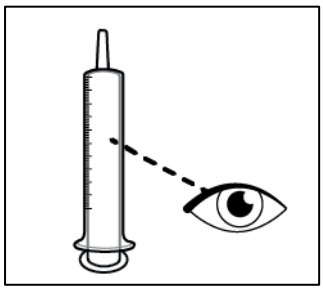


Figure C

4. **Open the bottle.**
    a. Press down and twist the cap to remove it from the bottle (see **Figure D**). **Do not** throw away the cap.

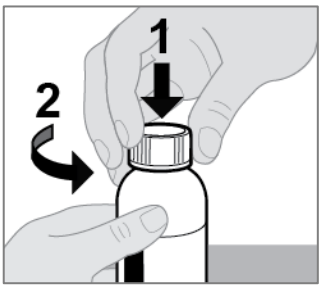


Figure D

5. **Insert the adapter (first time only).**
   a. While holding the bottle firmly, use your thumb to push the adapter all the way down to the rim of the bottle (see **Figure E**).

      Note: You may need to apply pressure to the adapter.

   ⚠ **Do not** remove adapter after it is inserted.

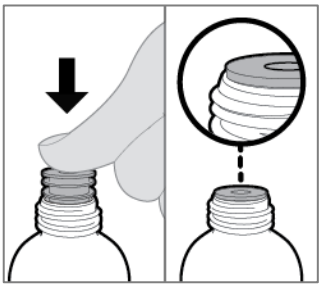


Figure E

Measuring the Dose

6. **Insert the syringe into the bottle then turn it upside down.**
   a. Insert the tip of the syringe into the adapter.
   b. With the syringe attached to the bottle, turn the bottle upside down (see **Figure F**).

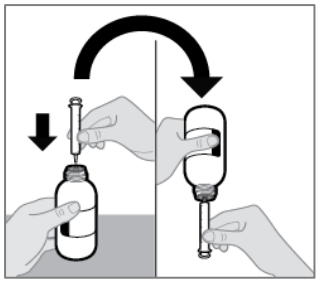


Figure F

7. **Draw the oral solution into the syringe.**
   a. Slowly pull the plunger down (see **Figure G**).
   b. Check the syringe for air bubbles.

   Note: You may feel pressure when pulling the plunger.

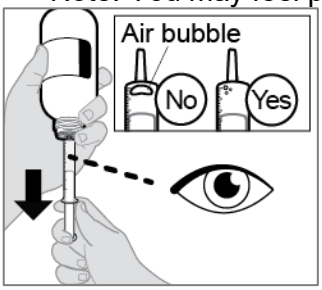


Figure G

8. **Remove large air bubbles (see Figure H).**
   a. While holding the bottle, flick the sides of the syringe to send large air bubbles to the tip.

b. With the syringe attached to the bottle, move the plunger up and down to return air bubbles back into the bottle.

c. Repeat **Step 8** until any large air bubbles are gone.

Note: Small air bubbles are normal.

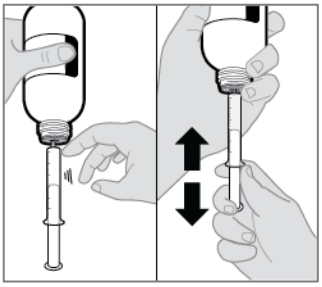


Figure H

9. Measure the dose.

a. After any large air bubbles are removed, move the plunger until it is even with the marking of the dose (see **Figure I**).

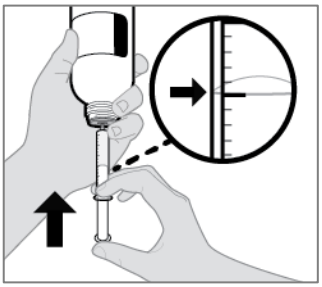


Figure I

10. Turn the bottle upright, and then remove the syringe.

a. With the syringe attached to the bottle, turn the bottle upright.

b. Hold the middle of the syringe and carefully remove it from the bottle (see **Figure J**).

⚠ **Do not** touch the plunger to avoid oral solution accidentally coming out of the syringe before you are ready to give the medicine.

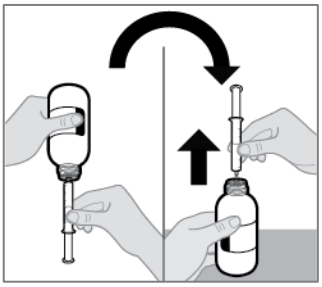


Figure J

Giving RINVOQ LQ

11. Check the dose.

a. Check that the syringe has the correct dose of oral solution (see **Figure K**).

b. Check the syringe for large air bubbles.

c. If the dose is not correct or you see large air bubbles, return to **Step 6**.

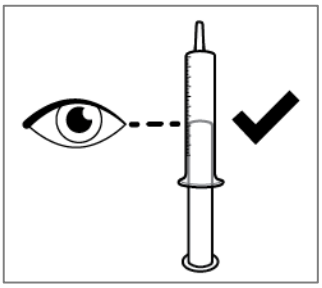


Figure K

12. Give the oral solution.

a. Place the syringe against the inside of the child's cheek.

b. Push the plunger to give the entire dose into the child's mouth (see **Figure L**).

c. Give the child a drink of water.

Note: Oral solution must be given within 1 hour of filling the syringe.

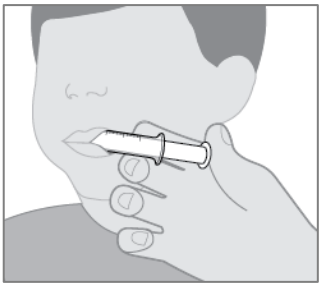


Figure L

Storing RINVOQ LQ

13. Close and store the bottle.

a. With the adapter still inserted in the bottle, screw the cap back on to the bottle to seal it (see **Figure M**).

b. Store the bottle upright in the carton between uses.

c. Store the bottle in the carton between 36°F to 86°F (2°C to 30°C) in a cool, dark place.

d. Keep the bottle, supplies, and all medicines out of the sight and reach of children.

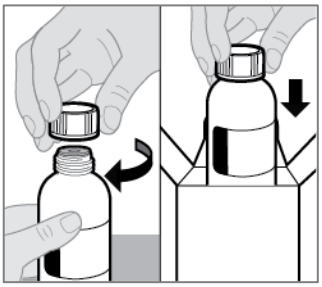


Figure M

14. Rinse and store the syringe.

a. Remove the plunger from the syringe then rinse both parts with water (see **Figure N**).

⚠ **Do not** use soap or put the syringe in the dishwasher to clean it.

b. Allow separated parts to air dry on a clean surface.

c. Store the syringe in a clean, dry place.

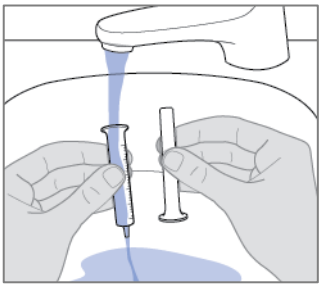


Figure N

15. When you have finished the bottle, see "Disposal of RINVOQ LQ."

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

RINVOQ® is a registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.

©2019-2024 AbbVie Inc.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: April 2024

20081174 R1

添付文書ハイライト

これらのハイライトには RINVOQ/RINVOQ LQ（本剤/本液剤）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/本液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
RINVOQ® LQ（ウパダシチニブ）内用液
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/本液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----------

枠組み警告	2025 年 4 月
効能・効果（1.2, 1.8）	2024 年 4 月
効能・効果（1.9）	2025 年 4 月
用法・用量（2.2, 2.4, 2.10, 2.12, 2.13）	2024 年 4 月
用法・用量（2.11, 2.12, 2.13）	2025 年 4 月
警告及び使用上の注意（5.5）	2025 年 4 月

---------- 効能・効果 ----------

本剤/本液剤は，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への本剤による治療。（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乾癬性関節炎の成人及び 2 歳以上の小児患者への本剤/本液剤による治療。（1.2）
  使用に関する制限事項：
  他の JAK 阻害薬，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤/本液剤の併用は推奨されない。（1.2）
- 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 歳以上の小児患者への本剤による治療。（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への本剤による治療。（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 種類以上の抗 TNF 製剤に対して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クローン病の成人患者への本剤による治療（1.5）
  使用に関する制限事項：
  他の JAK 阻害剤，クローン病への生物学療法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）
- 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への本剤による治療。（1.6）
  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。（1.6）
- TNF 阻害薬に対して効果不十分又は忍容性不良であった炎症の客観的徴候を有する活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人患者への本剤による治療。（1.7）
  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。（1.7）
- 1 種類以上の TNF 阻害剤で効果不十分又は不耐容であった活動性多関節炎型若年性特発性関節炎を有する 2 歳以上の患者への本剤/本液剤による治療。（1.8）
  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。（1.8）
- 巨細胞性動脈炎の成人患者への本剤による治療。（1.9）
  使用に関する制限事項
  他の JAK 阻害薬，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。（1.9）

---------- 用法・用量 ----------

- RINVOQ LQ 内用液は RINVOQ 徐放錠に代替できない。（2.2, 2.10）
- RINVOQ LQ 内用液と RINVOQ 徐放錠への変更は医療提供者が行うこと。
- 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/mm^3 未満，好中球絶対数が 1000 cells/mm^3 未満又はヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の場合は，本剤/本液剤の投与を開始しない，あるいは中断すること。（2.1, 2.14）

関節リウマチ，強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

- 成人：本剤の推奨用量は 15 mg 1 日 1 回である。（2.3, 2.8, 2.9）

乾癬性関節炎

- 体重 10 kg 以上の 2 歳以上 18 歳未満の小児患者：推奨用量は体重に基づく。（2.4）
- 成人：本剤の推奨用量は 15 mg 1 日 1 回である。（2.4）

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：本剤 15 mg 1 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本剤 30 mg 1 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：推奨用量は本剤 15 mg 1 日 1 回である。（2.5）
- 重度の腎機能障害：推奨用量は本剤 15 mg 1 日 1 回である。（2.12）

潰瘍性大腸炎

- 成人：推奨導入用量は本剤 45 mg 1 日 1 回 8 週間である。維持用量は本剤 15 mg 1 日 1 回とする。難治性，重症又は広範な患者では，30 mg 1 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本剤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。（2.12, 2.13）

クローン病

- 成人：推奨導入用量は本剤 45 mg 1 日 1 回 12 週間である。維持用量は本剤 15 mg 1 日 1 回とする。難治性，重症又は広範な患者では，30 mg 1 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。（2.7）
- 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。（2.12, 2.13）

多関節炎型若年性特発性関節炎

- 推奨用量は体重に基づく。（2.10）

巨細胞性動脈炎

- 本剤の推奨用量は，コルチコステロイドの漸減コースとの併用で 15 mg 1 日 1 回である。本剤 15 mg 1 日 1 回投与は，コルチコステロイド中止後の単剤療法として使用することができる。（2.11）

---------- 剤形及び含量 ----------

RINVOQ 徐放錠：15 mg，30 mg，45 mg（3）
RINVOQ 内用液：1 mg/mL（3）

----------禁忌----------

Upadacitinib 又は RINVOQ/RINVOQ LQ 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。（5.1）
- 便中残留薬物：胃腸通過時間が短縮された患者の便中又は人工肛門からの排泄物に認められる。臨床的に患者をモニタリングし，治療効果が不十分な場合は代替療法を検討すること。（5.11）

---------- 副作用 ----------

- 関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：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）
- 巨細胞性動脈炎：副作用（5%以上）は次のとおりであった：上気道感染，頭痛，疲労，末梢性浮腫，咳嗽，貧血，発疹，帯状疱疹及び悪心。（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）
- クローン病：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，貧血，発熱，ざ瘡，帯状疱疹，頭痛。（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，潰瘍性大腸炎及びクローン病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。（2.13, 7.1）
- 強力な CYP3A4 誘導剤：本剤/本液剤と強力な 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/本液剤は推奨されない。（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：2025 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 7
1.1 関節リウマチ 7
1.2 乾癬性関節炎 7
1.3 アトピー性皮膚炎 7
1.4 潰瘍性大腸炎 7
1.5 クローン病 8
1.6 強直性脊椎炎 8
1.7 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 8
1.8 多関節炎型若年性特発性関節炎 8
1.9 巨細胞性動脈炎 8
2. 用法・用量 8
2.1 投与開始前に推奨される評価及び予防接種 8
2.2 重要な投与指示 9
2.3 関節リウマチにおける用量 9
2.4 乾癬性関節炎における用量 9
2.5 アトピー性皮膚炎における推奨用量 10
2.6 潰瘍性大腸炎における推奨用量 10
2.7 クローン病における推奨用量 10
2.8 強直性脊椎炎における推奨用量 11
2.9 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における推奨用量 11
2.10 多関節炎型若年性特発性関節炎 11
2.11 巨細胞性動脈炎における推奨用量 11
2.12 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 11
2.13 薬物相互作用による用法・用量の変更 13
2.14 投与中断 14
3. 剤形及び含量 14
4. 禁忌 14
5. 警告及び使用上の注意 15
5.1 重篤な感染症 15
5.2 死亡 16
5.3 悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害 16
5.4 主要心血管イベント 17
5.5 血栓症 17
5.6 過敏症反応 17
5.7 消化管穿孔 17
5.8 臨床検査値異常 18
5.9 胚・胎児毒性 18
5.10 予防接種 19
5.11 便中残留薬物 19
6. 副作用 19
6.1 臨床試験成績 19
7. 薬物相互作用 34
7.1 強力な CYP3A4 阻害剤 34
7.2 強力な CYP3A4 誘導剤 34
8. 特別な患者集団への投与 34
8.1 妊婦への投与 34
8.2 授乳婦への投与 36
8.3 生殖可能な年齢の男女 36
8.4 小児等への投与 37
8.5 高齢者への投与 38
8.6 腎機能障害患者 39
8.7 肝機能障害患者 39
11. 組織・性状 39
12. 臨床薬理 40
12.1 作用機序 40
12.2 薬力学 41
12.3 薬物動態 41
13. 非臨床毒性 46
13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害 46
14. 臨床成績 46
14.1 関節リウマチ 46
14.2 乾癬性関節炎 55
14.3 アトピー性皮膚炎 59
14.4 潰瘍性大腸炎 66
14.5 クローン病 73
14.6 強直性脊椎炎 79

14.7 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎.....82
14.8 多関節炎型若年性特発性関節炎.....85
14.9 巨細胞性動脈炎 86
16. 供給形態/保存及び取り扱い方法.....88
17. 患者カウンセリング情報 88
*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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液剤による治療中及び治療後には感染の徴候及び症状が発現しないか患者を注意深く観察すること［*警告及び使用上の注意（5.1 項）参照*］。

死亡

1 つ以上の心血管疾患の危険因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ（RA）患者を対象とした他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬と腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を比較した大規模無作為化市販後安全性試験において，全死因死亡率（心血管イベントによる突然死を含む）が，TNF 阻害剤と比較して他の JAK 阻害薬でより高くなることが示されている［*警告及び使用上の注意（5.2 項）参照*］。

悪性腫瘍

リンパ腫などの悪性腫瘍が本剤を投与した患者に認められている。他の JAK 阻害薬による治療を受けた RA 患者において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く）の発現率が TNF 阻害剤と比較して他の JAK 阻害薬で高くなることが示されている。現在喫煙している又は過去に喫煙していた患者では，リスクがさらに増大する［*警告及び使用上の注意（5.3 項）参照*］。

主要心血管イベント

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

本剤/本液剤は，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乾癬性関節炎の成人及び 2 歳以上の小児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/本液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 クローン病

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クローン病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，クローン病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。

1.6 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。

1.7 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

本剤は，TNF 阻害薬に対して効果不十分又は忍容性不良であった炎症の客観的兆候を有する活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の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。

1.8 多関節炎型若年性特発性関節炎

本剤/本液剤は，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多関節炎型若年性特発性関節炎（pJIA）の 2 歳以上の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。

1.9 巨細胞性動脈炎

本剤は，巨細胞性動脈炎の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

本剤/本液剤投与開始前に，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，本剤/本液剤の投与前に TB の治療を行う［*警告及び使用上の注意（5.1 項）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，本剤/本液剤の投与開始は推奨されない［*警告及び使用上の注意（5.1 項）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/本液剤の投与開始は推奨されない［*用法・用量（2.14 項），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/本液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 項，8.3 項）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

- RINVOQ LQ 内用液は RINVOQ 徐放錠に代替できない。［*用法・用量（2.4 項，2.10 項）参照*］
- RINVOQ LQ 内用液と RINVOQ 徐放錠への変更は医療提供者が行うこと。
- 本剤/本液剤の錠剤は，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。本剤の錠剤は割ったり，砕いたり，噛んだりしないこと。
- 本液剤は提供されるプレスインボトルアダプター及び経口投与用シリンジを用いて投与する［*使用説明書を参照*］。
- 本液剤は 1 日 2 回投与する［*用法・用量（2.4 項，2.10 項）参照*］。

2.3 関節リウマチにおける用量

本剤の推奨用量は 15 mg 1 日 1 回である。

2.4 乾癬性関節炎における用量

2 歳以上 18 歳未満の小児

本液剤の推奨用量は体重に基づく。（表 1）

表 1. **本剤/本液剤の 2 歳以上 18 歳未満の小児感染性関節炎患者における用量**

体重	本液剤	本剤
10 kg 以上 20 kg 未満	3 mg を 1 日 2 回（3 mL 内用液）	推奨しない
20 kg 以上 30 kg 未満	4 mg を 1 日 2 回（4 mL 内用液）	推奨しない
30 kg 以上	6 mg を 1 日 2 回（6 mL 内用液）	1 日 1 回 15 mg（15 mg 錠を 1 錠）

RINVOQ LQ 内用液は RINVOQ 徐放錠に代替できない。RINVOQ LQ 内用液と RINVOQ 徐放錠への変更は医療提供者が行うこと。

18 歳以上の成人

本剤の推奨用量は 15 mg 1 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

本剤 15 mg 1 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 mg 1 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

本剤の推奨用量は 15 mg 1 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 mg 1 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 mg 1 日 1 回である。難治性，重症又は広範な患者には 30 mg 1 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 クローン病における推奨用量

成人患者：導入療法

本剤の推奨導入用量は 45 mg 1 日 1 回 12 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 mg 1 日 1 回である。難治性，重症又は広範な患者には 30 mg 1 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。

2.8 強直性脊椎炎における推奨用量

本剤の推奨用量は 15 mg 1 日 1 回である。

2.9 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における推奨用量

本剤の推奨用量は 15 mg 1 日 1 回である。

2.10 多関節炎型若年性特発性関節炎

本液剤の推奨用量は体重に基づく。（表 2）

表 2. 本剤/本液剤の 2 歳以上の多関節炎型若年性特発性関節炎患者における用量

体重	本液剤	本剤
10 kg 以上 20 kg 未満	3 mg を 1 日 2 回（3 mL 内用液）	推奨しない
20 kg 以上 30 kg 未満	4 mg を 1 日 2 回（4 mL 内用液）	推奨しない
30 kg 以上	6 mg を 1 日 2 回（6 mL 内用液）	1 日 1 回 15 mg（15 mg 錠を 1 錠）

RINVOQ LQ 内用液は RINVOQ 徐放錠に代替できない。RINVOQ LQ 内用液と RINVOQ 徐放錠への変更は医療提供者が行うこと。

2.11 巨細胞性動脈炎における推奨用量

本剤の推奨用量は，コルチコステロイドの漸減コースとの併用で 15 mg 1 日 1 回である。

本剤 15 mg 1 日 1 回投与は，コルチコステロイド中止後の単剤療法として使用することができる。

2.12 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，強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，多関節炎型若年性特発性関節炎，巨細胞性動脈炎：

- 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本剤の推奨用量は 15 mg 1 日 1 回である*［特別な集団への投与（8.6 項）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 項）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）を有する患者への本剤の推奨用量は以下のとおりである。
  - 導入療法期：30 mg1 日 1 回 8 週間
  - 維持期：15 mg 1 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 項）参照］*。

クローン病：

- 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）を有する患者への本剤の推奨用量は以下のとおりである。
  - 導入療法期：30 mg 1 日 1 回 12 週間
  - 維持期：15 mg 1 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 項）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本剤/本液剤の使用は推奨されない*［特別な集団への投与（8.7 項）参照］*。

関節リウマチ，乾癬性関節炎，アトピー性皮膚炎，強直性脊椎炎及びX 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，多関節炎型若年性特発性関節炎，巨細胞性動脈炎：

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：
軽度から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本剤の推奨用量は以下のとおりである。

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

クローン病：
軽度から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本剤の推奨用量は以下のとおりである。

- 導入療法期：30 mg 1 日 1 回 12 週間
- 維持期：15 mg 1 日 1 回

2.13 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，強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，多関節炎型若年性特発性関節炎，巨細胞性動脈炎

強力な CYP3A4 阻害薬の投与を受けている患者に用量調整は必要ない。*［薬物相互作用（7.1 項）参照］*。

アトピー性皮膚炎

強力な CYP3A4 阻害薬の投与を受けている患者における本剤の推奨用量は 15 mg 1 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本剤の推奨用量*［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 mg 1 日 1 回

クローン病

強力な CYP3A4 阻害薬の投与を受けているクローン病患者における本剤の推奨用量*［薬物相互作用（7.1 項）参照］*：

- 導入療法期：30 mg 1 日 1 回 12 週間
- 維持期：15 mg 1 日 1 回

2.14 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/本液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 3 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（5.8 項）参照］*。

表 3. 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

RINVOQ 徐放錠

- 15 mg ウパダシチニブ: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 ウパダシチニブ: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 ウパダシチニブ：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。

RINVOQ LQ 内用液

- 1 mg/mL ウパダシチニブ；180 mL のボトル入りの無色～淡黄色澄明溶液

4. 禁忌

本剤/本液剤は，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 項）参照］*。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な感染症

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。重篤な感染症の発現率は，本剤 30 mg 群の方が本剤 15 mg 群よりも高かった。

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/本液剤を使用しないようにすること。以下の患者に本剤/本液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/本液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/本液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/本液剤の投与を中断すること。感染が制御されたら本剤/本液剤の投与を再開してもよい。

結核

本剤/本液剤の投与開始前に，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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液剤の一時的な中断を検討すること。

本剤/本液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/本液剤の第 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/本液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（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/本液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/本液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/本液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*［副作用（6.1 項）参照］*。

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/本液剤の投与を中止し，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/本液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，血管浮腫など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/本液剤の投与を中止し，適切な治療を開始すること*［副作用（6.1 項）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*[副作用（6.1 項）参照]*。

消化管穿孔のリスクがある本剤/本液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 又はコルチコステロイド等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/本液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，2.14 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/本液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，2.14 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/本液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，2.14 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/本液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/本液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/本液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/本液剤の投与中又は投与開始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/本液剤の投与開始前に，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。

5.11 便中残留薬物

本剤を服用した患者で，便中又はストーマ排液中の薬剤残留が報告されている。ほとんどの報告では，消化管通過時間の短縮を伴う，回腸瘻造設，結腸瘻造設，腸切除等の解剖学的な状態又は機能性消化管の状態であることを述べている。薬物の残留が繰り返し認められる場合は，医療提供者に連絡するよう患者に指導すること。臨床的に患者をモニタリングし，治療効果が不十分な場合は代替治療を検討すること。

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（5.6 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 例の成人関節リウマチ患者に 1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 錠を投与し，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 4.　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）がプラセボ群で 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。

乾癬性関節炎患者における副作用

本剤の臨床試験において，合計 1827 例の成人乾癬性関節炎患者に 1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 錠が投与され，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 mg 1 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乾癬性関節炎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 5 のとおりであった。

表 5.　本剤 15 mg 又は 30 mg 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
血中クレアチニ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

表 5.　本剤 15 mg 又は 30 mg 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（続き）

副作用	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
	N=902 (%)	N=899 (%)	N=906 (%)
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，非黒色腫皮膚癌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。

潰瘍性大腸炎患者における副作用

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 項）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 錠を 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 錠を 1 日 1 回，251 例には本剤 30 mg 錠を 1 日 1 回投与した。

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 6 及び表 7 に示す。

表 6.　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あった。

表 7.　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	17	20
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	6	8
発熱	3	3	6
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	5	6
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 mg 1 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。

投与 52 週後までに非黒色腫皮膚癌の副作用は, 本剤 30 mg 群で 1%に認められたが, 本剤 15 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。

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 5.9 例），本剤 15 mg 投与群で 9 例（100 人年あたり 5.0 例），本剤 30 mg 投与群で 8 例（100 人年あたり 3.7 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 4.4%，本剤 15 mg 群で 2%，プラセボ群で 1.2%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 1.2%，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。

クローン病患者における副作用

無作為化，二重盲検，プラセボ対照，導入療法試験 2 試験（CD-1，CD-2）において，中等症から重症の活動性 CD 患者を対象にリンヴォックを最長 12 週間検討しました。無作為化，二重盲検，プラセボ対照，維持療法試験（CD-3）で導入療法により改善が認められた患者を対象に，最長 52 週間の長期安全性を評価した。また，長期継続投与（LTE）期間のデータも追加した*［臨床成績（14.5 項）参照］*。

導入療法試験 2 試験（CD-1，CD-2）には 1021 例が登録され，このうち 674 例がプラセボ対照期間に本剤 45 mg を 1 日 1 回投与された。

維持試験（CD-3）には 673 例が登録され，無作為化プラセボ対照期間中に 221 例が本剤 15 mg を 1 日 1 回，229 例が本剤 30 mg を 1 日 1 回投与された。

全体として，本剤を投与したクローン病患者で認められた安全性プロファイルは，他の適応症における本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

導入療法試験及び維持療法試験において，本剤投与例の 2%以上に認められ，かつプラセボ群より発現率が高かった副作用を表 8 及び表 9 に示す。

表 8. プラセボ対照導入療法試験（CD-1 及び CD-2）で本剤 45 mg の投与を受けたクローン病患者の 2%以上に発現した副作用

副作用	プラセボ群	本剤 45 mg 1 日 1 回投与群
	N = 347 (%)	N = 674 (%)
上気道感染*	8	13
貧血*	6	7
ざ瘡*	2	6
発熱	3	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3
インフルエンザ	1	3
単純ヘルペス*	1	3
白血球減少症*	1	2
好中球減少症*	<1	2
帯状疱疹	0	2
* 類似した複数の用語で構成されている。		

12 週までに本剤 45 mg 群で 2%未満に認められ，かつプラセボ群より発現率が高かった副作用は，毛包炎，高コレステロール血症，気管支炎，肺炎，口腔カンジダ症及び高脂血症であった。

表 9. プラセボ対照維持試験（CD-3）[1]において本剤 15 mg 又は 30 mg の投与を受けたクローン病患者の 2%以上で報告された副作用

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 = 223 (%)	N = 221 (%)	N = 229 (%)
上気道感染*	11	14	12
発熱	2	3	7
帯状疱疹*	2	3	5
頭痛*	1	3	5
ざ瘡*	3	2	5
胃腸炎*	2	3	3
疲労	2	3	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2	3
肝酵素上昇[2]	<1	2	3
白血球減少症*	<1	1	2
好中球減少症*	<1	1	2
気管支炎*	0	1	2
肺炎*	1	4	1
咳嗽	2	3	1

[1] 本剤 45 mg 1 日 1 回 12 週間投与による導入療法が有効であった患者。
[2] 肝酵素増加には，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，トランスアミナーゼ上昇，血中ビリルビン増加が含まれる。
* 類似した複数の用語で構成されている。

52 週までに本剤 15 mg 群又は 30 mg 群の 2%未満に認められ，かつプラセボ群より発現率が高かった副作用は，高脂血症，口腔カンジダ症及び高コレステロール血症であった。

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，プラセボ対照の導入期及び維持期に認められた安全性プロファイルと同様であった。

特定の副作用

重篤な感染症

導入療法試験：CD-1 及び CD-2 では，12 週間のプラセボ対照期間中に，重篤な感染症がプラセボ群の 6 例（100 人年あたり 8 例）及び本剤 45 mg 群の 13 例（100 人年あたり 9 例）で報告された。

維持試験/LTE：長期プラセボ対照期間では，重篤な感染症がプラセボ群の 10 例（100 人年あたり 7 例），本剤 15 mg 群の 7 例（100 人年あたり 4 例），本剤 30 mg 群の 13 例（100 人年あたり 6 例）で報告された。

消化管穿孔

導入療法試験：本剤 45 mg を投与した全患者（938 例）を対象とした導入療法試験において，消化管穿孔が 4 例（100 人年あたり 2 例）で報告された。プラセボ対照導入療法期では，CD-1 及び CD-2 で，12 週間のプラセボ投与患者（N=347）では消化管穿孔は報告されず，本剤 45 mg 投与患者（N=674）では 1 例（100 人年あたり 1 例）で報告された。

維持試験/LTE：長期プラセボ対照期間では，消化管穿孔がプラセボ群の 1 例（100 人年あたり 1 例），本剤 15 mg 群の 1 例（100 人年あたり 1 例未満），本剤 30 mg 群の 1 例（100 人年あたり 1 例未満）で報告された。

維持療法としてプラセボ又は本剤 15 mg を投与し，効果が減弱した患者にはレスキューとして本剤 30 mg を投与した（N=336）。このうち，長期投与時に消化管穿孔が 3 例（100 人年あたり 1 例）認められた。

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 錠が投与され，曝露量は 577.3 患者・年であった。このうち 220 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。

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における副作用

臨床試験において，合計 187 例の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤 15 mg 錠が投与され，曝露量は 116.6 患者・年であった。このうち 31 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の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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，乾癬性関節炎患者及び強直性脊椎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。

多関節炎型若年性特発性関節炎患者における副作用

臨床試験において，活動性多関節炎型若年性特発性関節炎（JIA）の小児患者 83 例に本剤/本液剤が投与され，曝露量は 123.7 患者・年であった。このうち 48 例が本剤/本液剤に 1 年以上曝露された。

全体として，活動性多関節炎型若年性特発性関節炎を有する小児 JIA 患者に本剤/本液剤を投与したときの安全性プロファイルは，本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

巨細胞性動脈炎患者における副作用

第 III 相試験において，52 週間のプラセボ対照期間中に，209 例の巨細胞性動脈炎患者に対して本剤 15 mg が少なくとも 1 回投与され，そのうちの 122 例では曝露期間が 1 年以上であった。巨細胞性動脈炎患者で認められた安全性プロファイルは，本剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

表 10.　プラセボ対照試験で本剤 15 mg の投与を受けた巨細胞性動脈炎患者の 5%以上に発現した副作用

副作用	プラセボ群 N = 112 (%)	本剤 15 mg 群 N = 209 (%)
上気道感染（URTI）[a]	20.5	21.5
頭痛	11.6	16.3
疲労	5.4	9.1
末梢性浮腫 [b]	2.7	8.6
咳嗽 [c]	3.6	7.2
貧血 [d]	2.7	6.7
発疹 [e]	2.7	5.7
帯状疱疹 [f]	2.7	5.3
悪心	3.6	5.3

a. 以下を含む：急性副鼻腔炎，喉頭炎，上咽頭炎，ウイルス性咽頭炎，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，上気道感染
b. 浮腫及び末梢性浮腫を含む。
c. 咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
d. 貧血，鉄欠乏性貧血，血中鉄減少，ヘモグロビン減少，平均赤血球容積増加を含む。
e. 発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，小水疱性皮疹を含む。
f. 帯状疱疹，耳帯状疱疹，眼帯状疱疹を含む。

特定の副作用

重篤な感染症

52 週間のプラセボ対照期間において，日和見感染はプラセボ群で 1 例（1.1 件/100 人年）及び本剤 15 mg 群で 4 例（2.3 件/100 人年）に報告された。

血栓症

52 週間のプラセボ対照期間において，静脈血栓塞栓症（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）はプラセボ群で 4 例（4.3 件/100 人年）及び本剤 15 mg 群で 7 例（3.9 件/100 人年）に認められた。動脈血栓症は本剤 15 mg 群で 2 例（1.1 件/100 人年）に認められたが，プラセボ群では認められなかった。

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，グレープフルーツなど）と併用投与した場合，曝露量が多くなり，本剤/本液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/本液剤と強力な CYP3A4 阻害剤を併用する際は，副作用の発現に対して関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，多関節型若年性特発性関節及び巨細胞性動脈炎炎患者を注意深く観察すること。本剤/本液剤投与中はグレープフルーツを含む飲食物の摂取を避けること。

アトピー性皮膚炎患者において，本剤 30 mg 1 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又はクローン病患者では，本剤導入用量を 30 mg 1 日 1 回に減量する。推奨維持用量は 15 mg 1 日 1 回である*［用法・用量（2.13 項）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，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/本液剤と強力な 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

妊娠調査プログラム

本剤/本液剤の妊娠調査プログラムでは，本剤/本液剤に曝露した女性の妊娠転帰をモニタリングしている。妊娠中に本剤/本液剤に曝露した場合，医療従事者又は患者は 1-800-633-9110 に電話して妊娠を報告すること。

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/本液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 錠，30 mg 錠，及び 45 mg 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 15 mg，30 mg，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 15 mg，30 mg，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*［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。

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又は炎症性腸疾患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）15 mg 錠の約 1.7 倍以上，30 mg 錠の約 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）15 mg の約 84 倍，30 mg 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）15 mg の約 1.6 倍，30 mg 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）15 mg 錠の約 0.29 倍，30 mg 錠の約 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）15 mg 錠の約 15 倍，30 mg 錠の約 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）15 mg 錠の約 2.2 倍，30 mg 錠の約 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）15 mg 錠の約 3 倍，30 mg 錠の約 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，本剤/本液剤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/本液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/本液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

強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，潰瘍性大腸炎及びクローン病
強直性脊椎炎又は X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，潰瘍性大腸炎及びクローン病の小児患者における本剤/本液剤の安全性及び有効性は確立していない。

多関節炎型若年性特発性関節炎及び乾癬性関節炎
2 歳以上 18 歳未満の小児 pJIA 及び乾癬性関節炎患者における本剤/本液剤の安全性及び有効性は確立されている。

これらの年齢群における本剤/本液剤の使用は，成人関節リウマチ及び乾癬性関節炎患者を対象とした本剤の適切に管理された試験から得られたエビデンス，成人関節リウマチ及び乾癬性関節炎患者及び多関節炎型若年性特発性関節炎の小児患者 51 例から得られた薬物動態データ，並びに 2 歳以上 18 歳未満の小児多関節炎型若年性特発性関節炎の患者 83 例から得られた安全性データによって裏付けられている。母集団薬物動態モデリング&シミュレーションに基づくと，推奨用量で投与した pJIA 及び乾癬性関節炎の小児患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量は，関節リウマチ及び乾癬性関節炎の成人患者で認められた曝露量と同程度であると予測される*［用法・用量（2.4 項，2.10 項），副作用（6.1 項），臨床薬理（12.3 項）及び臨床試験（14.8 項）参照］*。
2 歳未満の小児の pJIA 又は乾癬性関節炎患者における本剤/本液剤の安全性及び有効性は確立されていない。

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 項）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 項）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。

小児のアトピー性皮膚炎患者に対する本液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

関節リウマチ及び乾癬性関節炎

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 つの乾癬性関節炎を対象とした第 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。

クローン病

比較導入試験で投与を受けた 1021 例のうち，計 39 例のクローン病患者が 65 歳以上であり，75 歳以上の患者はいなかった。本剤の臨床試験では，65 歳以上のクローン病患者が若年成人患者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な例数を確保できなかった。

強直性脊椎炎

比較対照試験で投与を受けた 607 例中 32 例の強直性脊椎炎患者が 65 歳以上であった。本剤の臨床試験には，65 歳以上の強直性脊椎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。

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

第 III 相臨床試験で投与を受けた 313 例中 9 例の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者が 65 歳以上であった。本剤の臨床試験には，65 歳以上の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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，乾癬性関節炎患者，強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，多関節炎型若年性特発性関節炎又は巨細胞性動脈炎の場合，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本剤 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。

潰瘍性大腸炎又はクローン病患者の場合，重度の腎機能障害の患者に対する本剤推奨用量は，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。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（2.12 項）参照］*。

末期腎不全（eGFR <15 mL/min/1.73 m^2）の患者を対象とした本剤/本液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，潰瘍性大腸炎又はクローン病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/本液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患者に本剤を使用することは推奨されない*［用法・用量（2.12 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，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，多関節炎型若年性特発性関節炎又は巨細胞性動脈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。

潰瘍性大腸炎又はクローン病の場合，軽度から中等度の肝機能障害患者に対する本剤の推奨用量は，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（2.12 項）参照］*。

11. 組織・性状

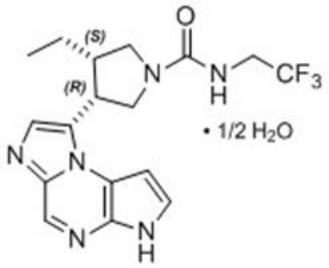
本剤/本液剤は JAK 阻害薬であるウパダシチニブで製剤化されている。

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 未満までであった。

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



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

本内用液は 1 mg/mL の無色～淡黄色澄明の液剤である。本液剤 1 mL は，ウパダシチニブ 1 mg（ウパダシチニブ水和物 1.02 mg に相当）と医薬品添加物である無水クエン酸，精製水，安息香酸ナトリウム，クエン酸ナトリウム二水和物及びスクラロースを含有する。

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

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

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

リンパ球

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

免疫グロブリン

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

心臓電気生理学

最大用量である 45 mg 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。$AUC_{0\text{-}24}$ の小児推奨用量（表 1，表 2）を pJIA 患者及び乾癬性関節炎患者に投与したときの定常状態における平均 C_{max} は 47.6 ng/mL，平均 C_{max} は 342 ng·h/mL と推定される。ウパダシチニブの薬物動態は，関節リウマチ患者と乾癬性関節炎，アトピー性皮膚炎，潰瘍性大腸炎，クローン病，強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び巨細胞性動脈炎患者で同様であった。

RINVOQ 錠と RINVOQ LQ は生物学的に同等ではない。したがって，この 2 つの剤形は mg/mg 単位では相互利用できない［*用法・用量（2.2 項）参照*］。

吸収

本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。本液剤 6 mg を経口投与後に，ウパダシチニブは平均 T_{max} が 1 時間で吸収される。

高脂肪食/高カロリー食摂取時の本剤投与は，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）。本液剤を食事と併用しても，ウパダシチニブに対して臨床的に重要な影響を及ぼすことはないと予想される［*用法・用量（2.2 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

活動性若年性多発性関節炎の小児患者において，ウパダシチニブのクリアランスは体重増加に伴って増加した。体重の影響を考慮しても，年齢（2 歳以上 18 歳未満）はウパダシチニブの薬物動態に追加的な影響を及ぼさなかった。pJIA 及び乾癬性関節炎の小児患者に小児推奨用量を投与したときのウパダシチニブの血漿中曝露量は，それぞれ関節リウマチ及び乾癬性関節炎の成人患者で認められた曝露量と同程度であると予測される。

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 15 mg 錠を単回投与したときの平均 AUCinf 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。本剤/本液剤の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（2.12）及び特別な集団への投与（8.6 項）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 錠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（2.12 項）及び特別な集団への投与（8.7 項）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 11 に示す*［薬物相互作用（7 項）参照］*。

表 11.　　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 錠を 1 日 1 回投与したときの各 CYP 酵素（CYP1A2，CYP3A，CYP2C9 及び CYP2C19）に対する影響は，CYP2D6 に対する影響を除いて同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 及び 45 mg 錠を 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 12 に示す。

表 12. 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 15 mg の約 4 倍及び約 10 倍，30 mg の約 2 倍及び約 5 倍，45 mg（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 15 mg の約 42 倍及び約 84 倍，30 mg の約 22 倍及び約 43 倍，45 mg（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 45 mg（MRHD）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 15 mg の約 2 倍，30 mg の約 0.9 倍，45 mg（MRHD）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 13 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 13）。

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 14）。

表 13.　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)		

表 13. 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）
ACR50										
12[a]/14[b]	28	52 24 (16, 31)	15	42 27 (18, 35)	15	38 23 (15, 31)	15	45 30 (26, 35)	12	34 22 (14, 31)
24[c]/26[d]	33	60 27 (19, 34)					21	54 33 (28, 38)		
ACR70										
12[a]/14[b]	14	32 18 (12, 25)	3	23 20 (14, 26)	6	21 15 (9, 21)	5	25 20 (16, 24)	7	12 5 (-1, 11)
24[c]/26[d]	18	44 26 (19, 33)					10	35 25 (21, 29)		
DAS28-CRP <2.6										
12[a]/14[b]	14	36 22 (15, 28)	8	28 20 (13, 27)	10	31 21 (14, 28)	6	29 23 (19, 27)	9	29 19 (11, 27)
24[c]/26[d]	18	48 30 (23, 37)					9	41 32 (27, 36)		

略語：ACR20（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 14.　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)
Week 12/14	13 (15)	9 (12)	15 (16)	10 (13)	16 (17)	12 (14)	16 (15)	10 (13)	18 (17)	11 (14)
腫脹関節数（0–66）										
ベースライン	17 (11)	17 (10)	17 (12)	16 (11)	15 (9)	16 (10)	16 (9)	17 (10)	16 (10)	17 (11)
Week 12/14	6 (8)	5 (7)	9 (11)	6 (9)	9 (10)	7 (10)	9 (9)	5 (7)	9 (10)	6 (8)
疼痛 [c]										
ベースライン	66 (21)	68 (21)	63 (21)	62 (23)	62 (21)	64 (19)	65 (21)	66 (21)	69 (21)	68 (20)
Week 12/14	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)
Week 12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
機能障害指数（HAQ DI）[d]										
ベースライン	1.60 (0.67)	1.60 (0.67)	1.47 (0.66)	1.47 (0.66)	1.42 (0.63)	1.48 (0.61)	1.61 (0.61)	1.63 (0.64)	1.56 (0.60)	1.67 (0.64)
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)
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)
Week 12/14	32 (22)	22 (19)	37 (24)	26 (21)	41 (24)	26 (21)	41 (25)	27 (21)	39 (25)	29 (22)

表 14.　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
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)
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)

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

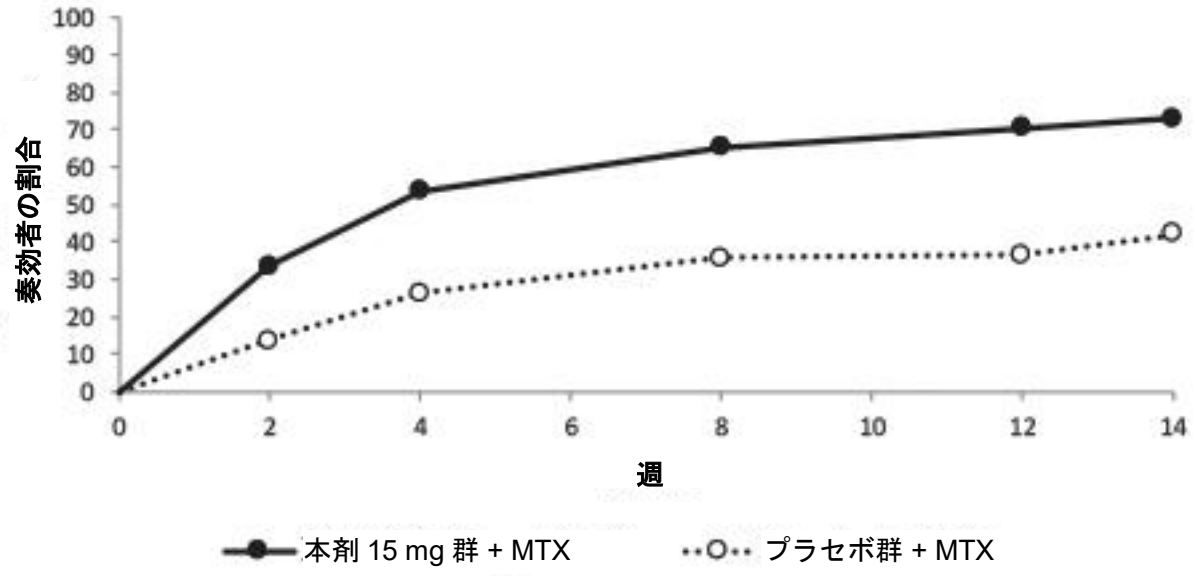
a. 示されているデータは平均値（標準偏差）。

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 15）。

表 15. 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)
	RA-IV 試験 MTX-IR	
	基礎療法として MTX	
DAS28-CRP < 2.6	**PBO 群** N = 651	**本剤 15 mg 群** N = 651
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 = 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 16）。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 16）。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 16.　　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 乾癬性関節炎

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乾癬性関節炎患者を対象とした 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 ヵ月以上の活動性乾癬性関節炎，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，乾癬性関節炎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乾癬性関節炎患者 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乾癬性関節炎患者 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。

<u>臨床効果</u>

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 17，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 18）。

表 17.　　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 18.　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

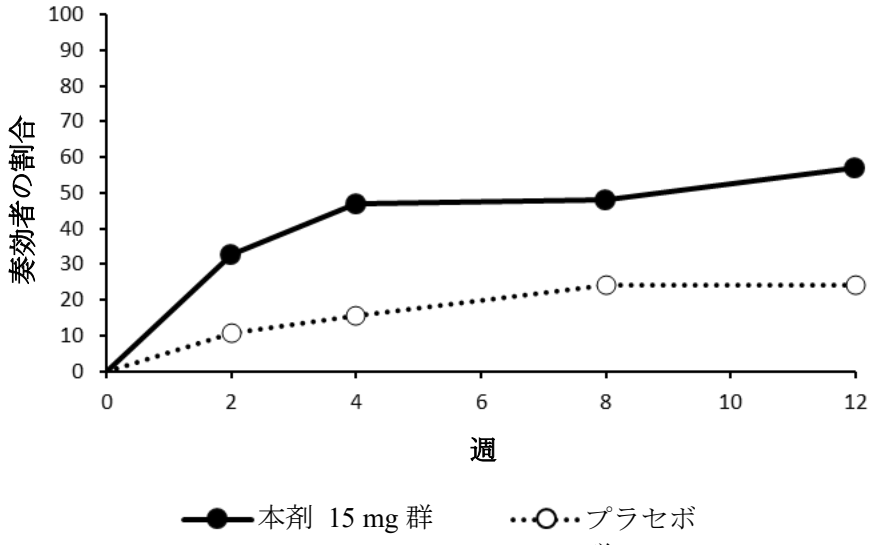
a. 示されているデータは平均値（標準偏差）。

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

略語：ADerm-SS =アトピー性皮膚炎症状評価尺度，PBO =プラセボ

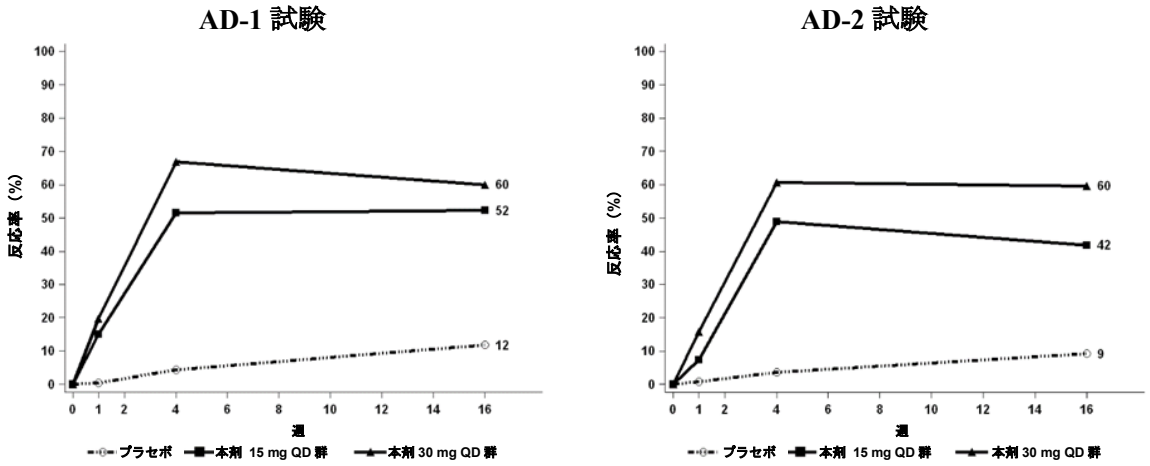
a. 無作為化された患者に基づく

b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1（「消失」又は「ほぼ消失」）で，0～4 の順序尺度で 2 ポイント以上低下した患者と定義した。

c. ベースライン最悪そう痒 NRS が 4 以上である患者数に基づく

d. ベースライン ADerm-SS 皮膚疼痛 NRS が 4 以上である患者数に基づく

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本剤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 21 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図 4 に示す。

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

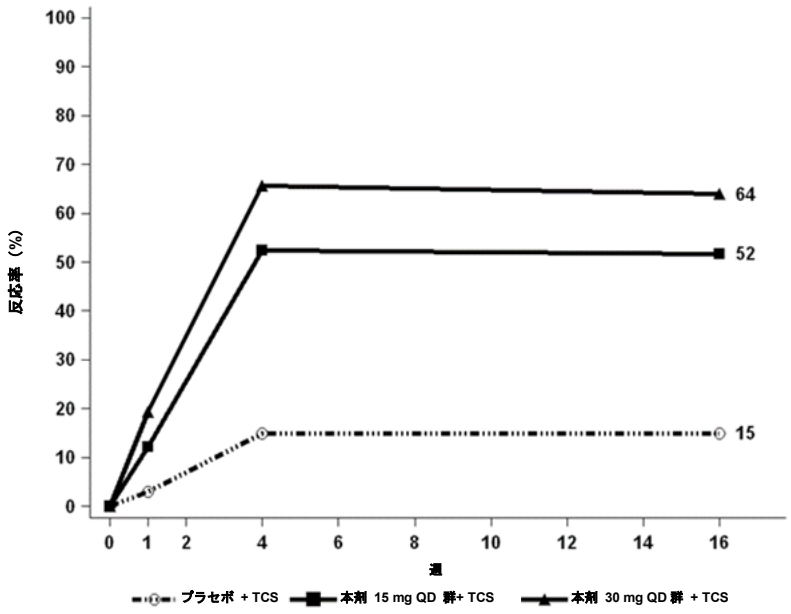
略語：PBO = プラセボ

a. 無作為化された患者数に基づく

b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1（「消失」又は「ほぼ消失」）で，0～4 の順序尺度で 2 ポイント以上低下した患者と定義した。

c. ベースライン最悪そう痒 NRS が 4 以上である患者数に基づく

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 22 及び表 23 に示す。

表 22. 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**
無作為化された患者数	40	42	42	36	33	35
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	38%	69%	3%	42%	62%
PBO との差（95% CI）		31% (14%, 47%)	62% (45%, 78%)		40% (22%, 57%)	60% (42%, 77%)
EASI-75[a]	8%	71%	83%	14%	67%	74%
PBO との差（95% CI）		63% (47%, 79%)	75% (61%, 89%)		53% (33%, 72%)	61% (42%, 79%)
ベースライン最悪そう痒 NRS スコアが 4 以上の患者数	39	40	42	36	30	34
最悪そう痒 NRS の 4 ポイント以上の改善[c]	15%	45%	55%	3%	33%	50%
PBO との差（95% CI）		30% (10%, 49%)	39% (21%, 58%)		31% (13%, 48%)	47% (30%, 65%)

略語：PBO = プラセボ

a. 無作為化された患者に基づく

b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1（「消失」又は「ほぼ消失」）で，0～4 の順序尺度で 2 ポイント以上低下した患者と定義した。

c. ベースライン最悪そう痒 NRS が 4 以上である患者数に基づく

表 23.　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**
無作為化された患者数	40	39	37
vIGA-AD 0/1[a,b]	8%	31%	65%
PBO との差（95% CI）		23% (7%, 40%)	57% (40%, 75%)
EASI-75[a]	30%	56%	76%
PBO との差（95% CI）		26% (5%, 47%)	46% (26%, 65%)
ベースライン最悪そう痒 NRS スコアが 4 以上の患者数	38	36	33
最悪そう痒 NRS の 4 ポイント以上の改善[c]	13%	42%	55%
PBO との差（95% CI）		29% (9%, 48%)	41% (21%, 61%)

略語：PBO =プラセボ

a. 無作為化された患者に基づく

b. レスポンダーは，vIGA-AD が 0 又は 1（「消失」又は「ほぼ消失」）で，0～4 の順序尺度で 2 ポイント以上低下した患者と定義した。

c. ベースライン最悪そう痒 NRS が 4 以上である患者数に基づく

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 mg 1 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，ひとつ以上の 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 項）参照*］。

疾患活動性は，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。患者の疾患活動性は，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 24 及び表 25 参照）。

表 24.　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 - UC-1 試験

UC-1 試験			
評価項目	**プラセボ**	**本剤 45 mg 1 日 1 回**	**プラセボとの治療差（95% CI）**
臨床的寛解 [a]			
全集団	N=154 5%	N=319 26%	22%[b] (16, 27)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=78 < 1%	N=168 18%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=76 9%	N=151 35%	
臨床効果 [d]			
全集団	N=154 27%	N=319 73%	46%[b] (38, 54)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=78 13%	N=168 64%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=76 42%	N=151 82%	

表 24. 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 - UC-1 試験（続き）

UC-1 試験			
評価項目	**プラセボ**	**本剤 45 mg 1 日 1 回**	**プラセボとの治療差（95% CI）**
内視鏡的改善 [e]			
全集団	N=154 7%	N=319 36%	29%[b] (23, 36)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=78 2%	N=168 27%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=76 13%	N=151 47%	
内視鏡的粘膜の組織学的改善 [f]			
全集団	N=154 7%	N=319 30%	24%[b] (17, 30)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=78 1%	N=168 23%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=76 12%	N=151 38%	

a. mMS：SFS ≤1 かつベースラインを超えない，RBS = 0，脆弱性のない ES ≤ 1 に従う

b. p <0.001，無作為化層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の方法に基づいた補正治療差（95% CI）

c. 生物学的製剤による前治療不成功には，潰瘍性大腸炎に対する 1 つ以上の生物学的製剤に対し効果不十分，効果減弱又は不耐容を含む。

d. mMS：ベースラインから 2 ポイント以上及び 30%以上の低下かつベースラインから RBS ≥ 1 の低下又は絶対値で RBS ≤1 の低下に従う

e. 脆弱性のない ES ≤ 1

f. 脆弱性のない ES ≤ 1 かつ Geboes スコア≤ 3.1（陰窩の 5%未満に好酸球浸潤があり，びらん，潰瘍又は肉芽組織がないことを示す）

表 25. 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 - UC-2 試験

UC-2 試験			
評価項目	プラセボ	本剤 45 mg 1 日 1 回	プラセボとの治療差 (95% CI)
臨床的寛解 [a]			
全集団	N=174 4%	N=341 33%	29%[b] (23, 35)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=89 2%	N=173 30%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=85 6%	N=168 38%	
臨床効果 [d]			
全集団	N=174 25%	N=341 74%	49%[b] (42, 57)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=89 19%	N=173 69%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=85 32%	N=168 80%	
内視鏡的改善 [e]			
全集団	N=174 8%	N=341 44%	35%[b] (29, 42)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=89 5%	N=173 37%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=85 12%	N=168 51%	
内視鏡的粘膜の組織学的改善 [f]			
全集団	N=174 6%	N=341 37%	30%[b] (24, 36)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=89 5%	N=173 31%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=85 7%	N=168 43%	

表 25. 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 - UC-2 試験（続き）

a.	mMS：SFS ≤1 かつベースラインを超えない，RBS = 0，脆弱性のない ES ≤ 1 に従う
b.	p <0.001，無作為化層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の方法に基づいた補正治療差（95% CI）
c.	生物学的製剤による前治療不成功には，潰瘍性大腸炎に対する 1 つ以上の生物学的製剤に対し効果不十分，効果減弱又は不耐容を含む。
d.	mMS：ベースラインから 2 ポイント以上及び 30%以上の低下かつベースラインから RBS ≥ 1 の低下又は絶対値で RBS ≤1 の低下に従う
e.	脆弱性のない ES ≤ 1
f.	脆弱性のない ES ≤ 1 かつ Geboes スコア≤ 3.1（陰窩の 5%未満に好酸球浸潤があり，びらん，潰瘍又は肉芽組織がないことを示す）

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 mg 1 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 mg 1 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 mg 1 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 mg 1 日 1 回群で高かった。

疲労

UC-1 試験及び UC-2 試験では，本剤を投与した患者で，プラセボを投与した患者と比較して，8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量により評価した疲労に臨床的に意味のある改善が認められた。8 週間の導入療法後の疲労改善に対する本剤の効果は確立されていない。

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 mg 1 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 による臨床的寛解とした。副次評価項目は，ステロイドフリー臨床的寛解，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 26 参照）。

表 26. 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

評価項目	プラセボ	本剤 15 mg 1 日 1 回	15 mg とプラセボの治療差 (95% CI)	本剤 30 mg 1 日 1 回	30 mg とプラセボの治療差 (95% CI)
臨床的寛解 [a]					
全集団	N=149 12%	N=148 42%	31%[b] (22, 40)	N=154 52%	39%[b] (30, 48)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=81 7%	N=71 41%		N=73 49%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=68 18%	N=77 44%		N=81 54%	
ステロイドフリー臨床的寛解 [d]					
全集団	N=54 22%	N=47 57%	35%[b] (18, 53)	N=58 68%	45%[b] (29, 62)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=22 14%	N=17 71%		N=20 73%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=32 28%	N=30 49%		N=38 65%	
内視鏡的改善 [e]					
全集団	N=149 14%	N=148 49%	34%[b] (25, 44)	N=154 62%	46%[b] (37, 56)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=81 8%	N=71 43%		N=73 56%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=68 22%	N=77 54%		N=81 67%	

表 26.　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（続き）

評価項目	プラセボ	本剤 15 mg 1 日 1 回	15 mg とプラセボの治療差 (95% CI)	本剤 30 mg 1 日 1 回	30 mg とプラセボの治療差 (95% CI)
内視鏡的粘膜の組織学的改善 [f]					
全集団	N=149 12%	N=148 35%	24%[b] (15, 33)	N=154 50%	37%[b] (28, 47)
生物学的製剤による前治療不成功 [c]	N=81 5%	N=71 33%		N=73 48%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=68 20%	N=77 37%		N=81 52%	

a. mMS：SFS ≤1 かつベースラインを超えない，RBS = 0，脆弱性のない ES ≤ 1 に従う
b. p <0.001，無作為化層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の方法に基づいた補正治療差（95% CI）
c. 生物学的製剤による前治療不成功には，潰瘍性大腸炎に対する 1 つ以上の生物学的製剤に対し効果不十分，効果減弱又は不耐容を含む。
d. 維持療法終了時に臨床的寛解を達成した患者における Week 52 時の mMS に従った臨床的寛解及び Week 52 の直前に 90 日以上のコルチコステロイドフリー
e. 脆弱性のない ES ≤ 1
f. 脆弱性のない ES ≤ 1 かつ Geboes スコア≤ 3.1（陰窩の 5%未満に好酸球浸潤があり，びらん，潰瘍又は肉芽組織がないことを示す）

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 mg 1 日 1 回群及び 30 mg 1 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 クローン病

導入療法試験（CD-1 試験および CD-2 試験）

CD-1（NCT03345836）及び CD-2（NCT03345849）の 2 つの導入試験では，患者を 2:1 の割合で本剤 45 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 12 週間投与にランダム割付けした。有効性は，ベースライン時の Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアが 220 以上で，中央判定による Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD）が 6 以上，又は狭窄部分を除く孤立性回腸疾患が 4 以上である中等症から重症の活動期クローン病（CD）患者 857 例（CD-1 の 419 例及び CD-2 の 438 例）を対象に評価した。CD-1 では，すべての患者が 1 種類以上の生物学的製剤による治療に対して効果不十分又は不耐容（生物学的製剤による前治療不成功）であった。CD-2 では，患者の 45%（197/438 例）が 1 種類以上の生物学的製剤による治療で効果不十分又は不耐容（生物学的製剤による前治療不成功）であった。両試験に登録された患者は，安定用量の CD に関連する抗生物質，アミノサリチル酸，又はメトトレキサートの使用が許可された。組入れ時のコルチコステロイドの併用（prednisone 換算で 30 mg/日まで）は許容された。投与 4 週時から漸減開始する。

CD-1 では，患者の平均年齢は 37 歳（範囲：18 歳～74 歳）であり，46%が女性であった。72%が白人，21%がアジア人，6%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，0.5%がアメリカ先住民又はアラスカ先住民，0.5%が複数の人種グループに分類された。CD-2 では，患者の平均年齢は 40 歳（範囲：18 歳～74 歳）であり，45%が女性だった。74%が白人，20%がアジア人，4%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，2%が複数の人種群であった。

CD-1 及び CD-2 では，ベースライン時にそれぞれ患者の 36%及び 37%がコルチコステロイド，7%及び 3%がメトトレキサート，15%及び 24%がアミノサリチル酸，2%及び 1%が CD に関連する抗生物質の投与を受けていた。

2 つの主要評価項目は，12 週時に CDAI による臨床的寛解を達成した患者の割合，及び 12 週時に SES-CD による内視鏡的改善を達成した患者の割合であった。有効性の副次評価項目は，臨床的改善，ステロイドフリー寛解及び内視鏡的寛解であった（表 27 及び表 28 参照）。

表 27. 導入療法試験 CD-1 における有効性の主要評価項目及びその他の有効性評価項目を達成した被験者の割合

CD-1			
評価項目	プラセボ	本剤 45 mg 1 日 1 回	プラセボとの治療差 （95% CI）
Week 12 時の 2 つの主要評価項目			
臨床的寛解 [a]	N=146 18%	N=273 36%	17% (9, 25)*
内視鏡的改善 [b]	N=146 3%	N=273 34%	30% (24, 36)*
Week 12 時の追加の評価項目			
臨床効果（CR-100） [c]	N=146 31%	N=273 54%	22% (13, 31)*
ベースライン時にコルチコステロイドの投与を受けていた患者におけるコルチコステロイドフリー臨床的寛解 [a,d]	N=53 11%	N=96 30%	17% (5, 29)**
内視鏡的寛解 [e]	N=146 3%	N=273 19%	15% (10, 21)*

* p <0.001，無作為化層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の方法に基づいた補正治療差（95% CI）

** p <0.001，無作為化層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の方法に基づいた補正治療差（95% CI）

a. CDAI < 150

b. 入療法試験のベースラインから 50%を超える SES-CD の低下（又は導入療法試験のベースライン時に SES-CD が 4 で，導入療法試験のベースラインから 2 ポイント以上低下した患者の場合）

c. ベースラインから CDAI が 100 ポイント以上低下

d. ベースライン時のコルチコステロイドの投与を受けていた患者におけるコルチコステロイドの中止及び臨床的寛解の達成

e. SES-CD ≤ 4 かつ個々の変数のいずれかにおいて 2 以上の個々のサブスコアがない

表 28. 導入療法試験 CD-2 における有効性の主要評価項目及びその他の有効性評価項目を達成した被験者の割合

CD-2			
評価項目	**プラセボ**	**本剤 45 mg 1 日 1 回**	**プラセボとの治療差 (95% CI)**
Week 12 時の 2 つの主要評価項目			
臨床的寛解 [a]			
全集団	N=143 23%	N=295 46%	24% (15, 32)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=62 7%	N=135 42%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=81 35%	N=160 50%	
内視鏡的改善 [b]			
全集団	N=143 13%	N=295 46%	33% (26, 41)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=62 10%	N=135 39%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=81 15%	N=160 51%	
Week 12 時の追加の評価項目			
臨床効果（CR-100） [c]			
全集団	N=143 40%	N=295 64%	24% (15, 33)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=62 25%	N=135 66%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=81 52%	N=160 62%	
ベースライン時に CS の投与を受けていた患者におけるコルチコステロイドフリー臨床的寛解 [a,d]			
全集団	N=54 13%	N=108 40%	27% (14, 39)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=29 7%	N=60 35%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=25 20%	N=48 46%	

表 28. 導入療法試験 CD-2 における有効性の主要評価項目及びその他の有効性評価項目を達成した被験者の割合（続き）

CD-2			
評価項目	**プラセボ**	**本剤 45 mg 1 日 1 回**	**プラセボとの治療差 (95% CI)**
内視鏡的寛解 [e]			
全集団	N=143 8%	N=295 30%	22% (16, 29)[*]
生物学的製剤による前治療不成功	N=62 3%	N=135 22%	
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=81 11%	N=160 37%	

[*] p <0.001，無作為化層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の方法に基づいた補正治療差（95% CI）

a. CDAI < 150

b. 導入療法試験のベースラインから 50%を超える SES-CD の低下（又は導入療法試験のベースライン時に SES-CD が 4 で，導入療法試験のベースラインから 2 ポイント以上低下した患者の場合）

c. ベースラインから CDAI が 100 ポイント以上低下

d. ベースライン時のコルチコステロイドの投与を受けていた患者におけるコルチコステロイドの中止及び臨床的寛解の達成

e. SES-CD ≤ 4 かつ個々の変数のいずれかにおいて 2 以上の個々のサブスコアがない

CDAI に基づく臨床的改善は，CD-1 試験及び CD-2 試験では 2 週間の早期から認められ，2 週目に臨床的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群で高かった。

CD-1 試験及び CD-2 試験では，12 週時に排便回数及び腹痛の減少が認められた患者の割合は，プラセボ群と比較して本剤 45 mg 導入投与群で高かった。

CD-1 試験及び CD-2 試験では，プラセボを投与した患者と比較して，本剤を投与した患者で 12 週時に FACIT-F スコアのベースラインからの変化量で評価した疲労に臨床的に意味のある改善が認められた。12 週間の導入療法後の疲労改善に対する本剤の効果は確立されていない。

維持療法試験（CD-3）

CD-3（NCT03345823）の有効性解析では，本剤 45 mg 1 日 1 回 12 週間の導入療法で効果が認められた 343 例を評価した。維持療法として本剤 15 mg もしくは 30 mg を 1 日 1 回又はプラセボを 52 週間投与する群に患者を再度無作為に割り付け，合計 64 週間以上投与した。

主要評価項目である CDAI にもとづく臨床的寛解及び SES-CD にもとづく内視鏡的改善を 52 週時に評価した。有効性の副次評価項目は，52 週時におけるステロイドフリー臨床的寛解，臨床的寛解の維持，内視鏡的寛解，並びに臨床的及び内視鏡的寛解の達成であった（表 29 参照）

表 29. 維持療法試験 CD-3 の投与 52 週時に有効性の主要評価項目及びその他の評価項目を達成した被験者の割合

評価項目	プラセボ+	本剤 15 mg 1 日 1 回	本剤 30 mg 1 日 1 回	15 mg とプラセボの治療差（95% CI）	30 mg とプラセボの治療差（95% CI）
2 つの主要評価項目					
臨床的寛解 [a]					
全集団	N=111 14%	N=113 42%	N=119 55%	29% (18, 39)*	40% (29, 51)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=87 13%	N=85 35%	N=90 54%		
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=24 21%	N=28 61%	N=29 55%		
内視鏡的改善 [b]					
全集団	N=111 7%	N=113 28%	N=119 41%	22% (13, 32)*	34% (25, 44)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=87 5%	N=85 22%	N=90 42%		
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=24 17%	N=28 45%	N=29 38%		
追加の評価項目					
コルチコステロイドフリー臨床的寛解 [c]					
全集団	N=111 14%	N=113 42%	N=119 53%	29% (18, 39)*	38% (27, 49)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=87 13%	N=85 35%	N=90 52%		
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=24 21%	N=28 61%	N=29 55%		
臨床的寛解の維持 [d]					
全集団	N=73 22%	N=72 51%	N=79 67%	32% (18, 46)*	43% (29, 57)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=56 20%	N=50 46%	N=55 69%		
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=17 29%	N=22 64%	N=24 63%		

表 29. 維持療法試験 CD-3 の投与 52 週時に有効性の主要評価項目及びその他の評価項目を達成した被験者の割合（続き）

評価項目	プラセボ+	本剤 15 mg 1 日 1 回	本剤 30 mg 1 日 1 回	15 mg とプラセボの治療差（95% CI）	30 mg とプラセボの治療差（95% CI）
内視鏡的寛解 [e]					
全集団	N=111 5%	N=113 19%	N=119 30%	14% (6, 22)*	25% (15, 34)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=87 3%	N=85 14%	N=90 30%		
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=24 13%	N=28 32%	N=29 31%		
臨床的及び内視鏡的寛解					
全集団	N=111 4%	N=113 16%	N=119 26%	13% (6, 21)*	22% (14, 31)*
生物学的製剤による前治療不成功	N=87 2%	N=85 13%	N=90 26%		
生物学的製剤による前治療不成功なし	N=24 8%	N=28 25%	N=29 28%		

+ プラセボ群は，導入療法試験の終了時に本剤 45 mg で CDAI に従って臨床的改善を達成し，維持療法の開始時にプラセボ群に無作為に割り付けられた患者から構成された。

* p <0.001，無作為化層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の方法に基づいた補正治療差（95% CI）

a. CDAI < 150

b. 導入療法試験のベースラインから 50%を超える SES-CD の低下（又は導入療法試験のベースライン時に SES-CD が 4 で，導入療法試験のベースラインから 2 ポイント以上低下した患者の場合）

c. Week 52 前の 90 日間のコルチコステロイドフリー及び臨床的寛解の達成。導入療法試験のベースライン時にコルチコステロイドの投与を受けていた患者の部分集団では，本剤 15 mg 群の 48%（N=44），本剤 30 mg 群の 44%（N=45）及びプラセボ群の 7%（N=46）が Week 52 前の 90 日間コルチコステロイドフリーであり，臨床的寛解にあった。

d. 維持療法試験の開始時に臨床的寛解を達成していた患者における Week 52 時の臨床的寛解の達成と定義した。

e. SES-CD ≤ 4 かつ個々の変数のいずれかにおいて 2 以上のサブスコアがない

52 週時に, 排便回数減少及び腹痛が認められた患者の割合は, 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。

14.6 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 mg 1 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 mg 1 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 mg 1 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。

<u>臨床効果</u>

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 30，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 30.　　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 群 (N=93)	PBO 群との差 (95% CI)	PBO 群 (N=209)	本剤 15 mg 群 (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（2 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 31）。

表 31　　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	
投与群	PBO 群	本剤 15 mg 群	PBO 群	本剤 15 mg 群
N	94	93	209	211
患者による全般評価-疾患活動性 [b]				
ベースライン	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)
背部痛の総合評価 [b]				
ベースライン	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]				
ベースライン	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)
炎症 [c]				
ベースライン	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)

表 31　　ASAS の構成要素及びその他の疾患指標活動性 [a]（続き）

	AS-I 試験 bDMARD-naïve		AS-II 試験 bDMARD-IR	
投与群	**PBO 群**	**本剤 15 mg 群**	**PBO 群**	**本剤 15 mg 群**
N	94	93	209	211
hsCRP (mg/L)				
ベースライン	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

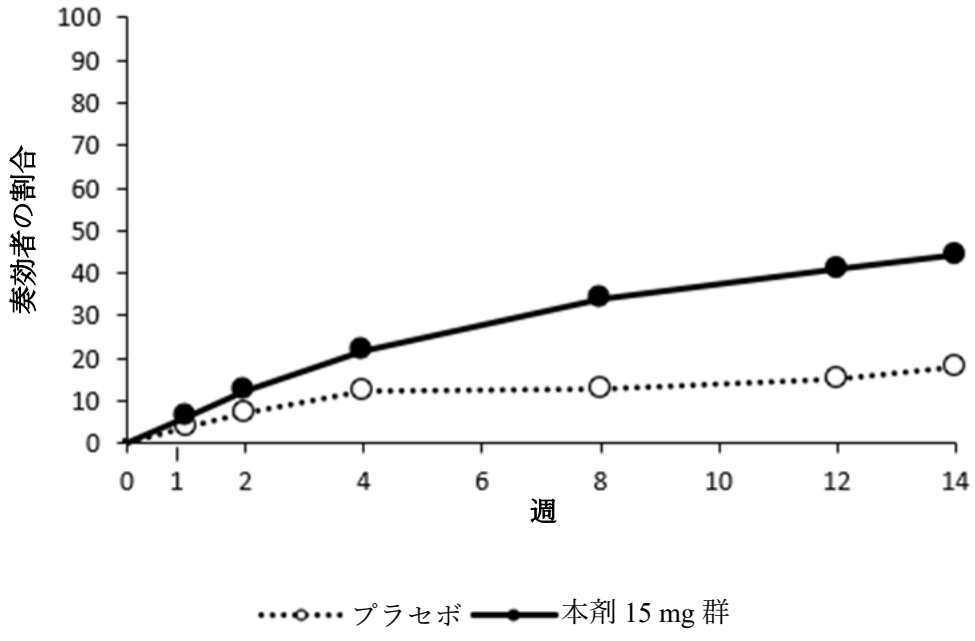
結果は，ベースライン時の患者から得られた観察データに基づく。

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。

14.7 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

18 歳以上の活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした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，本剤 15 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を評価した。nr-axSpA 試験（NCT04169373）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 に不耐容又は禁忌の活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者 314 例（うち 313 例が治験治療を受けた）を対象とした 52 週間のプラセボ対照試験であった。患者には，C-反応性蛋白（CRP）の上昇（>正常値上限と定義される）で示される客観的な徴候，及び/又は MRI において仙腸骨炎を有し，及び仙腸関節の構造的損傷の X 線上の明確な証拠がないことが求められた。患者は，スクリーニング及びベースライン来院時において Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数（BASDAI）≥4 及び 0–10 の数値的評価尺度に基づく患者による背部痛の総合評価スコア≥4 と定義される活動性疾患を有していた。ベースライン時において約 29.1%の患者が cDMARD を併用していた。32.9%の患者が生物学的 DMARD 療法に対して効果不十分又は不耐性であった。被験者には，本剤 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。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

nr-axSpA 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 32，図 6）。

性別，ベースライン時の体格指数（BMI），X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の症状持続期間，ベースライン時の hsCRP，MRI 上の仙腸骨炎，過去の bDMARDs の使用に関する検討では，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 32.　14 週時の臨床的改善

	PBO 群 (N = 157)	**本剤 15 mg (N = 156)**	**PBO 群との差 (95% CI)**
ASAS40[a] (%)	22.3	44.9	22.5 (12.4, 32.5)
ASAS20[a] (%)	43.3	66.7	23.2 (12.6, 33.8)

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；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（2 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，結果は，多重補完法と組み合わせたノンレスポンダーの補完法に基づく。

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 33）。

表 33　　ASAS の構成要素及びその他の疾患指標活動性 [a]

投与群	**PBO 群 (N = 157)**	**本剤 15 mg 群 (N = 156)**
患者による全般評価-疾患活動性 [b]		
ベースライン	7.30 (1.38)	6.99 (1.62)
Week 14	5.35 (2.31)	4.16 (2.38)
背部痛の総合評価 [b]		
ベースライン	7.29 (1.39)	7.23 (1.55)
Week 14	5.27 (2.36)	4.29 (2.49)
BASFI[b]		
ベースライン	5.99 (2.14)	5.89 (2.08)
Week 14	4.47 (2.42)	3.33 (2.39)
炎症 [c]		
ベースライン	6.68 (1.67)	6.60 (1.83)
Week 14	4.69 (2.36)	3.48 (2.51)
hsCRP (mg/L)		
ベースライン	8.75 (12.91)	9.93 (16.17)
Week 14	7.25 (10.61)	2.84 (4.90)

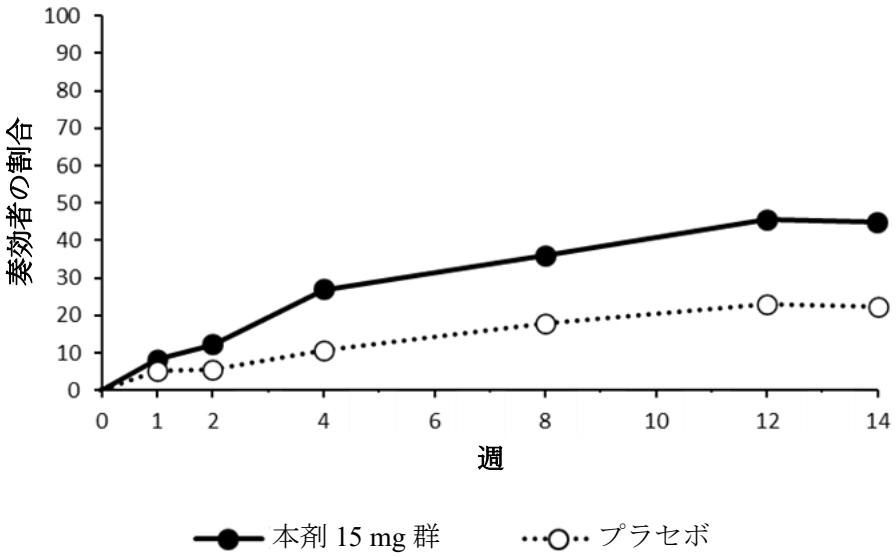
略語：ASAS = 国際脊椎関節炎評価学会；BASFI = Bath 強直性脊椎炎機能指数；hsCRP = 高感度 C 反応性蛋白；PBO = プラセボ

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. 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 6.　　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

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。

14.8　　多関節炎型若年性特発性関節炎

活動性多発性関節炎を有する JIA の小児患者における本剤/本液剤の有効性は，関節リウマチ患者で確立されたリンヴォックの有効性の曝露量に対応させた外挿に基づいている。また，活動性多発性関節炎（NCT03725007）を有する JIA 小児患者（2 歳以上 18 歳未満）83 例を対象とした多施設共同，非盲検，単群試験において，本剤/本液剤の安全性及び有効性を評価した。試験登録時の pJIA 患者のサブタイプは，リウマトイド因子陰性多関節型（68.7%），リウマトイド因子陽性多関節型（15.7%），少関節型進展型（13.3%）及び全身症状を伴わない全身型 JIA（2.4%）であった。すべての患者に，本液剤又は本剤を体重に基づく用量で最長 156 週間投与した。一定用量の MTX 投与を受けている患者の組入れを可とした。試験期間中の MTX の用量変更は可能とした。有効性は補助的評価項目として Week 48 まで評価した。有効性は，関節リウマチ患者における反応とおおむね一致していた。

14.9 巨細胞性動脈炎

50 歳以上（81.8%が 65 歳以上，73.1%が女性，93.7%が白人であった）の新規発症又は再発性巨細胞性動脈炎患者を対象とした第 III 相無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照試験である GCA 試験（NCT03725202）において，本剤 15 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を評価した。GCA 試験は，428 例の患者を 2:1:1 の比で無作為に割り付け，本剤 15 mg，ウパダシチニブ 7.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与する 52 週間試験であった。すべての患者に，基礎療法としてコルチコステロイドを投与した。本剤投与群及びウパダシチニブ投与群では，投与 26 週時までに 0 mg を達成することを目標とした，事前に規定したコルチコステロイドの漸減レジメンに従い，プラセボ群では，投与 52 週時までに 0 mg を達成することを目標とした，事前に規定したコルチコステロイドの漸減レジメンに従った。主要評価項目は，投与 52 週時の持続的寛解（投与 12 週時から投与 52 週時まで巨細胞性動脈炎の徴候及び症状のないこと並びに治験実施計画書に規定されたコルチコステロイド漸減レジメンの遵守と定義される）を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は，投与 52 週時の持続的完全寛解（投与 12 週時から投与 52 週時まで巨細胞性動脈炎の徴候及び症状のないこと，投与 12 週時から投与 52 週時までの赤血球沈降速度及び hsCRP の正常化並びに治験実施計画書に規定されたコルチコステロイド漸減レジメンの遵守と定義される）を達成した患者の割合であった。この試験には 52 週間の延長期間が含まれ，総試験期間は最長 2 年間であった。

<u>臨床効果</u>

本剤 15 mg 及び 26 週間のコルチコステロイド漸減は，プラセボ及び 52 週間のコルチコステロイド漸減と比較して，投与 52 週時のステロイドフリー持続的寛解の達成において優越性を示した（表 34）。

表 34.　GCA 試験における臨床効果

投与群	PBO 群 + 52 週間のコルチコステロイド漸減 N = 112	本剤 15 mg 群 + 26 週間のコルチコステロイド漸減 N = 209	PBO との治療差 (95% CI)
Week 52 時の持続的寛解	33 29.0%	97 46.4%	17.1% (6.3, 27.8)[a]
Week 52 時の持続的完全寛解	18 16.1%	78 37.1%	20.7% (11.3, 30.2)[b]
Week 52 時の持続的完全寛解の構成要素			
GCA の徴候及び症状なし[c]	33 29.8%	97 46.3%	
ESR の正常化[d]	27 23.8%	98 47.0%	
hsCRP の正常化[e]	28 25.0%	110 52.6%	
治験実施計画書に規定するコルチコステロイド漸減レジメンの遵守	44 39.3%	122 58.4%	

略語：ESR = 赤血球沈降速度，GCA = 巨細胞性動脈炎，hsCRP = 高感度 C 反応性蛋白，PBO = プラセボ

a. p≤0.01

b. p≤0.001

c. 投与 12 週時から投与 52 週時まで GCA の徴候及び症状が記録されなかった患者

d. 投与 12 週時から投与 52 週時までに ESR が 30 mm/hr 以下（30 mm/hr を超える ESR 及び上昇が GCA に起因していなかった場合は，この基準を満たしている可能性がある）となった

e. 投与 12 週時から投与 52 週時までに hsCRP が 1 mg/dL 未満となったが，1 mg/dL 以上に増加しなかった（2 回連続の来院で）

本剤 15 mg 及び 26 週間のコルチコステロイド漸減により，プラセボ及び 52 週間のコルチコステロイド漸減と比較して，投与 52 週時のステロイドフリー持続的完全寛解の構成要素が改善した（表 34）。

コルチコステロイド累積投与量

実際の総コルチコステロイド累積投与量は，プラセボ及び 52 週間コルチコステロイド漸減群［平均値（SD）3388.3（1463.1）mg，中央値 2882 mg］と比較して，本剤 15 mg 及び 26 週間コルチコステロイド漸減群［平均値（SD）2283.9（1840.0）mg，中央値 1615 mg）で低かった。

16. 供給形態/保存及び取り扱い方法

供給形態

本剤徐放錠は，以下のとおり。

- 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。
  各瓶に 30 錠含有；NDC: 0074-2306-30
- 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。
  各瓶に 30 錠含有；NDC: 0074-2310-30
- 45 mg：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

本内用液は，以下とおり。

- チャイルド･レジスタントキャップ付きの HDPE ボトルに入った 1 mg/mL の内用液。各ボトルには，無色～淡黄色澄明の溶液が 180 mL 入っている。ボトルは，プレスインボトルアダプター1 個と経口投与用 10 mL シリンジ 1 本が同梱されている。NDC: 0074-2320-01

貯法及び取り扱い

本徐放錠

- 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。

本内用液

- 2°C～30°C（36°F～86°F）で保存すること。
- ボトル開封後の 60 日後に残っている内用液は廃棄すること。

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及び介護者に指導すること（患者向け医薬品ガイド及び使用説明書）。

重篤な感染

本剤/本液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/本液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/本液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/本液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*［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*。

MACE

本剤/本液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/本液剤の投与を中止し，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 項）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 NSAIDs，コルチコステロイド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/本液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 項）参照］*。

臨床検査値異常

本剤/本液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/本液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/本液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/本液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 項）参照*］。

胚・胎児毒性

妊婦や妊娠可能な女性には，本剤/本液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/本液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，妊娠調査プログラムがあり，妊娠の転機を観察するようを指導すること［*特別な患者集団への投与（8.1 項）参照*］。

授乳婦

女性には，本剤/本液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

本剤を本液剤で代用できないことを患者に説明すること［*用法及び用量（2.2 項）参照*］。

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*］。

本液剤は，使用説明書を読み，指示に従って適切に調製，投与，保管，廃棄するよう患者及び介護者に指導してください［*用法及び用量（2.2 項）参照*］。

本剤/本液剤投与中はグレープフルーツを含む飲食を避けるよう患者に指導すること。［*薬物相互作用（7.1 項）参照*］

便中残留薬物

糞便中又はストーマ排泄物中に薬剤の残留（例：未変化のリンヴォック錠又はその破片）に繰り返し気付いた場合は，医療提供者に知らせるよう患者に指示すること［*警告及び使用上の注意（5.11 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。
©2019-2025 AbbVie Inc.
20092553 2025 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

RINVOQ®（リンヴォック）
（ウパダシチニブ）
内用液

本剤/本液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/本液剤は免疫系に影響を及ぼす薬剤です。本剤/本液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/本液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/本液剤による治療中は 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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液剤は，JAK 阻害薬です。

3. がん及び免疫系の問題

本剤/本液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。本剤/本液剤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/本液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/本液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/本液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
  - 片足又は両脚の痛み又は圧痛
  - 説明できない突然の胸痛，背部痛
  - 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/本液剤投与中にこれらの症状があらわれた場合には，本剤/本液剤の服用を中止し，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/本液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）又はコルチコステロイド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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液剤はどんな薬ですか？

本剤/本液剤は，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乾癬性関節炎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症から重症の湿疹（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症から重症の潰瘍性大腸炎の成人患者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症から重症のクローン病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。
- 炎症の客観的な徴候を有する活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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/本液剤は，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，忍容性がなかった活動性の多関節炎型若年性特発性関節炎（pJIA）を有する 2 歳以上の小児患者さんの治療に使用されます。
- 本剤/本液剤は，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，忍容性がなかった活動性乾癬性関節炎を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児の治療に使用されます。

- 本剤は，巨細胞性動脈炎を有する成人患者の治療に使用されます。

強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，潰瘍性大腸炎，又クローン病の小児において，本剤/本液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。
アトピー性皮膚炎の小児において，本液剤の安全性及び有効性は明らかになっていません。
多関節炎型若年性特発性関節炎又は乾癬性関節炎の 2 歳未満の小児において，本剤/本液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。

ウパダシチニブ又は本剤/本液剤の成分にアレルギーがある場合は，**本剤/本液剤を服用しないでください。**本剤/本液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/本液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：

- 「本剤本液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/本液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/本液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/本液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/本液剤の投与中及び本剤/本液剤の最終投与後 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/本液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。
  - 本剤/本液剤の妊娠調査プログラムがあります。このプログラムの目的は，あなたとあなたの赤ちゃんの健康に関する情報を収集することです。本剤/本液剤の服用中に妊娠した場合は，1-800-633-9110 に電話して妊娠を報告することをお勧めします。
- 授乳中又は授乳の予定がある。本剤/本液剤は乳汁中に移行する可能性があるため，本剤/本液剤を服用中は，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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液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/本液剤はどのように使用すべきですか？

- 本剤/本液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。
- 食事の有無にかかわらず，本液剤を 1 日 2 回服用してください。
- 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。
- 本液剤は本錠剤とは異なります。担当の医療提供者が変更を行った場合を除き，本液剤と本錠剤を切り替えないでください。
- 本剤又は本液剤を過剰に服用した場合，担当医師又は中毒ヘルプライン（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/本液剤を服用する中に避けるべきことは何ですか？

本剤/本液剤服用中はグレープフルーツを含む飲食を避けること。グレープフルーツを食べたり，グレープフルーツジュースを飲んだりすると，副作用のリスクが高まる可能性があります。

本剤/本液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/本液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：

- **「本剤本液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，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び多関節炎型若年性特発性関節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

巨細胞性動脈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）
- 頭痛
- 疲労
- 手足の腫れ（末梢性浮腫）
- 咳嗽
- 赤血球数が少ない（貧血）
- 発疹
- 帯状疱疹
- 悪心

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）
- 腹部痛

- 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
- 咳嗽
- アレルギー反応
- 毛包の炎症
- 悪心
- 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
- 発熱

クローン病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）
- 気管支炎
- 肺炎
- インフルエンザ
- ざ瘡
- 単純ヘルペス感染症（口唇ヘルペスを含む）
- 疲労
- 咳嗽
- 発熱
- 帯状疱疹
- 頭痛
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加
- 肝酵素増加
- 赤血球数減少（貧血）
- 白血球数減少（好中球減少症，白血球減少症）
- 胃腸の感染症（胃腸炎）

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/本液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。

本剤を服用している方の中には便に薬剤の残留物（錠剤全体もしくは錠剤片）が認められる方がいます。このような場合は担当医師に連絡してください。

これらは本剤/本液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/本液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。
- 2°C～30°C（36°F～86°F）で本液剤を保存してください。
- 本液剤の残りは開栓後 60 日以内に廃棄してください。
- **本剤/本液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/本液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/本液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/本液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 15 mg 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 30 mg 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 45 mg 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

本液剤の成分は何ですか？

有効成分：ウパダシチニブ

添加物：無水クエン酸，精製水，安息香酸ナトリウム，クエン酸ナトリウム二水和物及びスクラロース

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

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

©2019-2025 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。20092554　　改訂：2025 年 4 月

使用説明書
リンヴォック®
（ウパダシチニブ）
内用液

この使用説明書には，本内用液の調製方法及び投与方法に関する情報が記載されています。

本液剤をお子様にお渡しする前，また再調剤を受けるたびに，この使用説明書をお読みください。新しい情報が含まれている可能性があります。この情報は，お子様の医学的状態や治療について担当医師に相談することに代わるものではありません。

本液剤を投与する前に知っておくべき重要な情報

⚠ ボトルと供給品は子供の目につかず手の届かないところに保管してください。

⚠ 提供されたシリンジのみを使用してください。シリンジを他の人と共用したり，他の薬と一緒に使用したり**しないでください**。

⚠ サポートが必要な場合，又は本液剤の正しい投与方法について質問がある場合は，担当の医療提供者或いは 1-800-2-RINVOQ 又は 1-800-274-6867 に電話してください。

⚠ お子さんが本内用液を過剰に服用した場合や全量を投与されなかった場合は，担当の医療提供者に連絡してください。

- 開封後は 60 日以内に使用してください。覚えやすいように，ボトルを開封した日付を箱に記入してください。
- 本液剤の新しいボトルは，前のボトルを飲み終えるまで**開けないでください**。新しいボトルを開封するときは新しいシリンジを使用してください。
- 本品は無色～淡黄色澄明の内用液である。
- これらの説明書, 並びに本液剤及び供給品は, 今後の使用のために保管してください。

各カートンに入った供給品

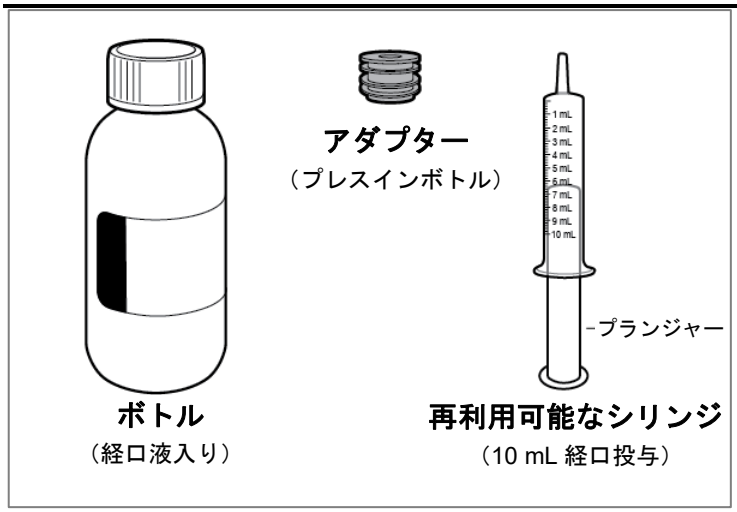


図 **A**

本液剤の廃棄

⚠ シリンジ及びボトルは，使い終わった後，又は開封後 60 日間が経過した後に廃棄（廃棄）してください。

- 未使用の薬の適切な廃棄方法については，薬剤師にお尋ねください。
- シリンジをすすぎ，家庭ごみとして捨てる。

本液剤の調整

1. 処方された用量を確認する。

a. お子様の処方量をミリリットル（mL）単位で確認し，シリンジにこの mL の目盛りがあることを確認してください。

b. 処方された用量を投与するために提供されたシリンジのみを使用してください。

2. 使用期限を確認する。

a. ボトルをチェックし，使用期限が過ぎていないことを確認する（**図 B** 参照）。

⚠ 箱及びボトルに記載されている「EXP」の使用期限を過ぎた本液剤は，**使用しないこと**。

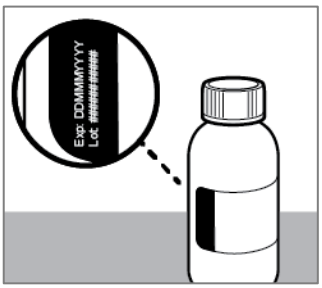


図 B

3. 供給品を確認する。

a. 供給品を確認し，破損がないことを確認してください（**図 C** 参照）。

b. **シリンジは清潔で乾燥したもののみを使用してください。**

c. プランジャーがシリンジ内に完全に入っていることを確認する。

⚠ 供給品が濡れていたり，破損していたり，改ざんされているように見えたりする場合は，**使用しない**こと。

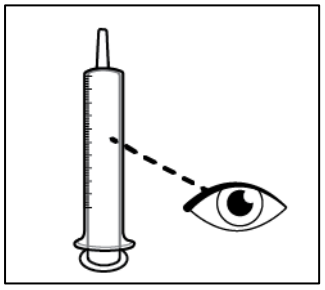


図 C

4. ボトルを開封する。

a. キャップを押し下げ，ねじってボトルから取り外す（**図 D** 参照）。キャップを**捨てない**こと。

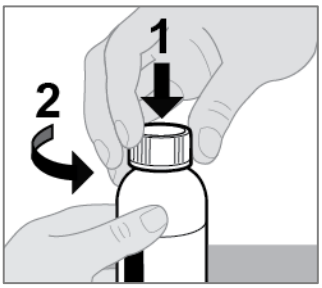


図 D

5. アダプターを挿入します（初回のみ）。

a. ボトルをしっかり持った状態で，親指でアダプターをボトルの縁まで完全に押し下げます（**図 E** 参照）。

Note：アダプターに圧力を加える必要がある場合があります。

⚠ 挿入した後はアダプターを**取り外さないこと**。

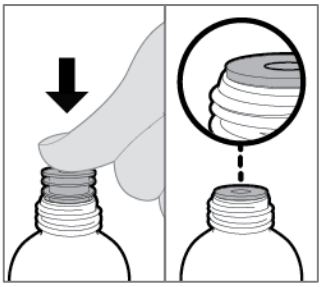


図 E

用量の測定

6. シリンジをボトルに挿入し逆さにする。

a. シリンジの先端をアダプターに挿入する。

b. シリンジをボトルに取り付けた状態でボトルを逆さまにします（**図 F** 参照）。

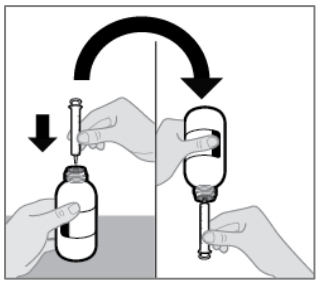


図 F

7. 内用液をシリンジに吸引する。

a. プランジャーをゆっくり引きます（**図 G** 参照）。

b. シリンジ内の気泡の有無を確認してください。

Note：内筒を引くときに圧力を感じることがあります。

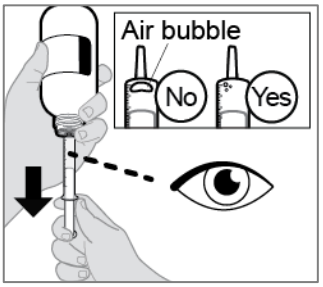


図 G

8. 大きな気泡を取り除く（図 H 参照）。

a. ボトルを持ったまま，シリンジの側面をはじくと，先端に大きな気泡が入ります。

b. シリンジをボトルに取り付けた状態で，プランジャーを上下に動かして気泡をボトルに戻します。

c. 大きな気泡がなくなるまで**手順 8** を繰り返します。

Note：小さな気泡は正常です。

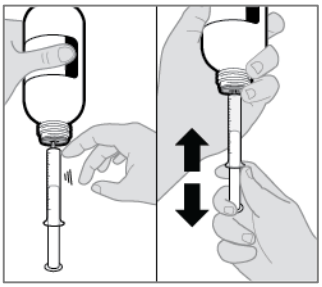


図 H

9. 投与量を測定する。

a. 大きな気泡を除去した後，プランジャーを動かし，投与量の目盛りと等しくさせる（**図 I** 参照）。

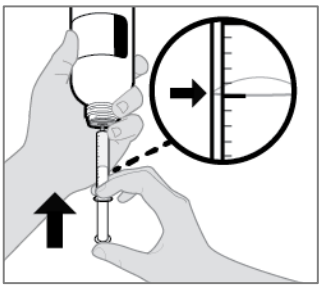


図 I

10. ボトルを直立させてからシリンジを取り外す。

a. シリンジをボトルに取り付けた状態で，ボトルを直立させます。

b. シリンジの中央を持ち，慎重にボトルから取り出します（**図 J** 参照）。

⚠ 内用液が誤ってシリンジから出てこないように，薬剤を投与する準備ができるまでプランジャーに**触れないこと**。

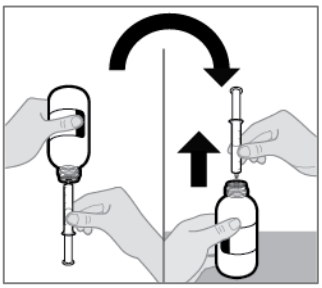


図 J

本液剤の投与

11. 投与量を確認する。

a. シリンジに正しい用量の内用液が入っていることを確認する（**図 K** 参照）。

b. シリンジ内に大きな気泡がないか確認してください。

c. 用量が正しくない場合，又は大きな気泡が見られた場合は，**手順 6** に戻る。

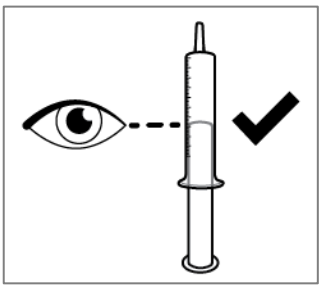


図 K

12. 内用液を投与する。

a. シリンジを小児の頬の内側に当てる。

b. プランジャーを押して，全量を子供の口に入れます（**図 L** 参照）。

c. 子供に水を飲ませます。

Note：本液剤は，シリンジへの充填後 1 時間以内に投与しなければならない。

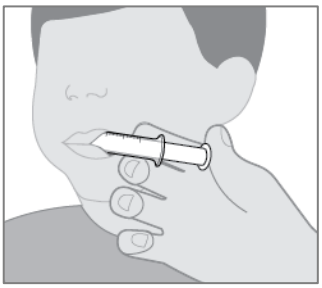


図 L

本液剤の保管

13. ボトルを閉じて保管する。

a. アダプターをボトルに挿入したまま，キャップをボトルに戻して密栓します（**図 M** 参照）。

b. 使用しない間はボトルを箱内で立てて保管すること。

c. ボトルは外箱に入れ，冷暗所（2°C～30°C［36°F～86°F］）で保管してください。

d. ボトル，提供品，すべての薬剤を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。

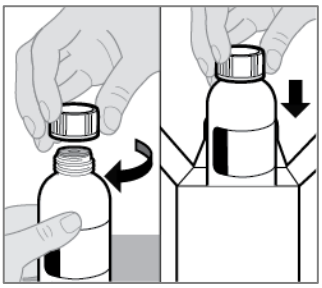


図 M

14. シリンジをすすぎ，保管する。

a. シリンジからプランジャーを取り外し，両方の部品を水ですすぐ（**図 N** 参照）。

⚠ 石鹸を使用したり，シリンジを食器洗い機に入れて洗浄したり**しないでください。**

b. 分離した部品は，清潔な場所で空気乾燥させる。

c. シリンジは清潔で乾燥した場所に保管してください。

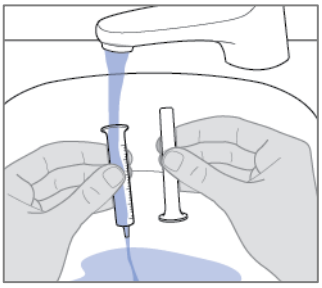


図 N

15. 使い終わったら「本液剤の廃棄について」を参照してください。

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

リンヴォック®は，AbbVie Biotechnology Ltd.の登録商標である。

© 2019-2024 AbbVie Inc.

本使用説明書は米国食品医薬品局の承認を得ている。

発行：2024 年 4 月

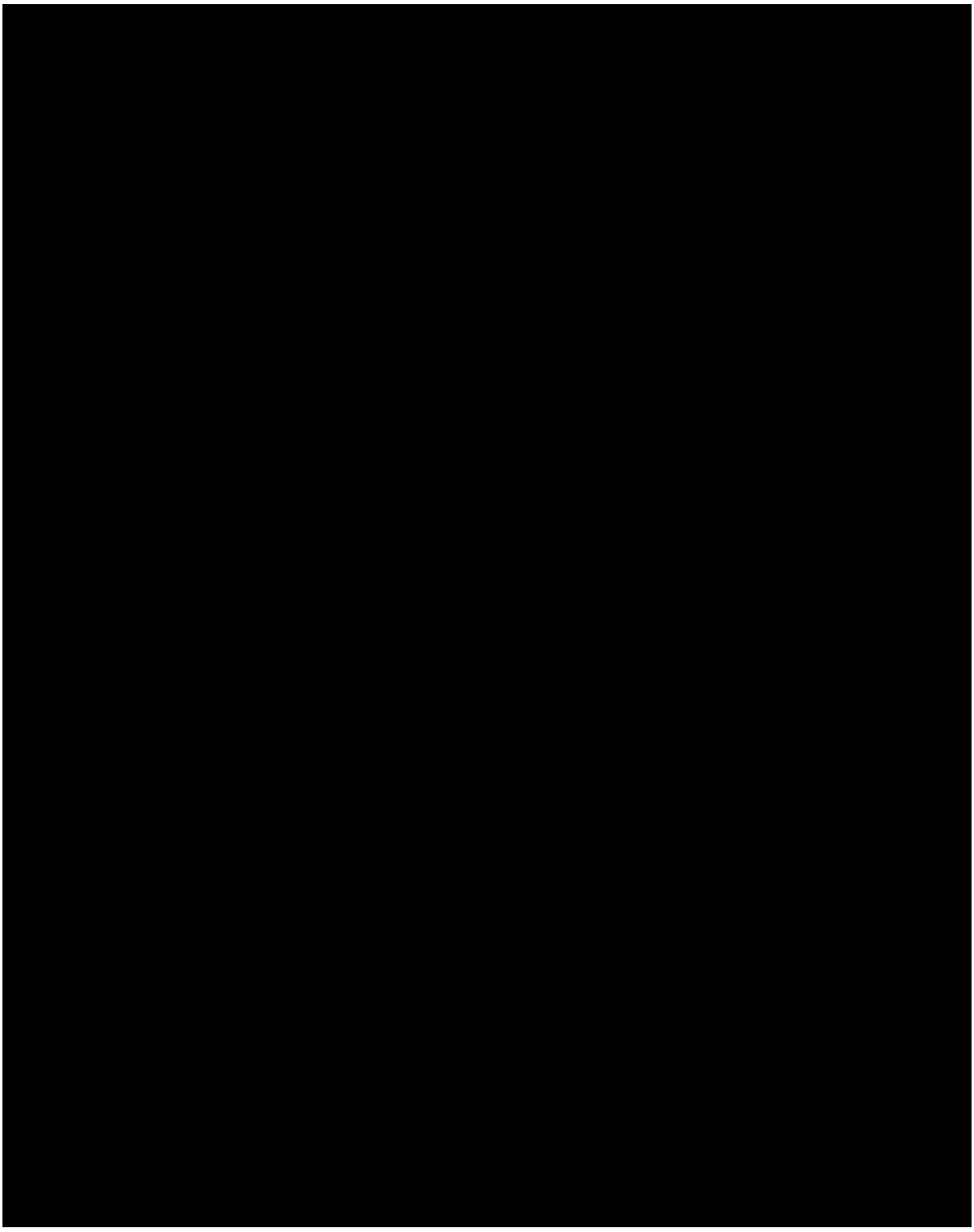
20081174 R1

1.6.2.2 欧州における添付文書

本申請における用法及び用量は欧州において承認を取得していない。

1.6.3 企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET
RINVOQ
(upadacitinib)



2頁から112頁は不開示のため削除