ではウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の関節リウマチの症状・徴候に対する治療効果をプラセボと比較した。2 つのプラセボ群は投与 12 週の解析で 1 つの群に併合した。投与 12 週時に，プラセボ群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えられた。第 2 ピリオドは第 1 ピリオドを完了した患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性について，実施医療機関及び被験者に対して盲検下で検討した。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件）又は DAS28（CRP） に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）とした。

1.8.2.2.2 試験成績

1.8.2.2.2.1 M14-663 試験

M14-663 試験では，197 名がランダム化され，治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率を表 1.8.2-1 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブの統計学的に有意な用量反応関係が確認され（$p < 0.001$），さらにウパダシチニブ群はいずれの用量においてもプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群：75.5%，15mg 群：83.7%，30 mg 群：80.0%，プラセボ群：42.9%，いずれも $p < 0.001$）。

重要な副次評価項目において，投与 12 週時の DAS28（CRP），患者による健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」），Short Form 36 項目健康調査票（以下「SF-36」）身体的構成要素スコア（以下「PCS」），及び朝のこわばり（重症度）のベースラインからの変化量に対して，ウパダシチニブ群は全ての用量でプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れており，また ACR50 及び ACR70 反応率，DAS28（CRP）に基づく LDA 及び CR を達成した割合，及び投与 1 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ群は全ての用量でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。特に，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はウパダシチニブ 7.5 mg 群に比べてより厳しい評価項目で数値的に高い有効性を示した。ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群は，患者報告健康アウトカムの慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感（以下「FACIT-F」）及び関節リウマチの就業不安定尺度（以下「RA-WIS」）のベースラインからの変化量ではプラセボ群に比べて統計学的に有意又は数値的に高かった。また，ウパダシチニブの有効性はいずれの用量においても投与 84 週を通して維持された。

表 1.8.2-1. 投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（ FAS）：M14-663 試験

Treatment	N	Responder n (%)	Responder Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]	P-value[d]
Placebo	49	21 (42.9)	42.9 (29.0, 56.7)				
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	37 (75.5)	75.5 (63.5, 87.6)	32.7	(14.3, 51.0)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	41 (83.7)	83.7 (73.3, 94.0)	40.8	(23.5, 58.1)	< 0.001***	
Upadacitinib 30 mg QD	50	40 (80.0)	80.0 (68.9, 91.1)	37.1	(19.4, 54.9)	< 0.001***	

a. 95% confidence intervals (CIs) for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CIs for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for stratification factor prior bDMARD use.

d. P-value was constructed using Cochran-Armitage trend test for dose-response.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照: M14663 試験 CSR W60 Table 9

1.8.2.2.2.2 M15-555 試験

M15-555 試験では，日本の被験者 65 名を含む 648 名がランダム化され，治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP） に基づく LDA を達成した被験者の割合を表 1.8.2-2 に示す。投与 14 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は cMTX 群に比べて統計学的に有意に高かった（ACR20 反応率においてウパダシチニブ 15mg 群：67.7%，30 mg 群：71.2%，cMTX 群：41.2%，いずれも $p < 0.001$，LDA を達成した被験者の割合においてウパダシチニブ 15mg 群：44.7%，30 mg 群：53.0%，cMTX 群：19.4%，いずれも $p < 0.001$）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目において，投与 14 週時の DAS28（CRP），HAQ-DI，SF-36（PCS），及び朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量に対して，ウパダシチニブ 15mg 群 及び 30 mg 群は cMTX 群に比べて臨床的に意義のある統計学的に有意な改善を示し，また DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合，ACR50 及び ACR70 反応率において，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は cMTX 群に比べて統計学的に有意に高かった。また，ウパダシチニブ 15mg 及び 30 mg の有効性は投与 84 週を通して維持された。

日本人部分集団の解析

日本人部分集団において，投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を表 1.8.2-2 に示す。投与 14 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群が cMTX 群に比べて高く（ウパダシチニブ 15mg 群：86.4%，30 mg 群：61.9%，cMTX 群：31.8%），ウパダシチニブ 15mg 群と cMTX 群では統計学的有意差が見られた。投与 14 週時の LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群が cMTX 群に比べて高く（ウパダシチニブ 15mg 群：72.7%，30 mg 群：76.2%，cMTX 群：9.1%），ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群と cMTX 群では統計学的有意差が見られた。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目において，投与 14 週時の DAS28（CRP），HAQ-DI，及び SF-36（PCS）のベースラインからの変化量に対して，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は cMTX 群に比べて高い改善を示し，統計学的有意差が見られた。また，DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合，ACR50 及び ACR70 反応率において，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は cMTX 群に比べて高く，統計学的有意差が見られた。

日本人部分集団におけるウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群の有効性は試験全体集団と一貫していた。また，ウパダシチニブ 15mg 及び 30 mg の有効性は投与 84 週を通して維持された。

表 1.8.2-2. 投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M15-555 試験

					Response Rate Difference (Upadacitinib – cMTX)		
Endpoint	Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]
ACR20 response rate							
全体	cMTX	216	89 (41.2)	41.2 (34.6, 47.8)			
	Upadacitinib 15 mg QD	217	147 (67.7)	67.7 (61.5, 74.0)	26.5	(17.5, 35.6)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	215	153 (71.2)	71.2 (65.1, 77.2)	30.0	(21.0, 38.9)	< 0.001***
日本人	cMTX	22	7 (31.8)	31.8 (12.4, 51.3)			
	Upadacitinib 15 mg QD	22	19 (86.4)	86.4 (72.0, 100.0)	54.5	(30.4, 78.7)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	21	13 (61.9)	61.9 (41.1, 82.7)	30.1	(1.6, 58.6)	0.051
LDA based on DAS28 (CRP)							
全体	cMTX	216	42 (19.4)	19.4 (14.2, 24.7)			
	Upadacitinib 15 mg QD	217	97 (44.7)	44.7 (38.1, 51.3)	25.3	(16.8, 33.7)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	215	114 (53.0)	53.0 (46.4, 59.7)	33.6	(25.1, 42.1)	< 0.001***
日本人	cMTX	22	2 (9.1)	9.1 (0.0, 21.1)			
	Upadacitinib 15 mg QD	22	16 (72.7)	72.7 (54.1, 91.3)	63.6	(41.5, 85.8)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	21	16 (76.2)	76.2 (58.0, 94.4)	67.1	(45.3, 88.9)	< 0.001***

a. 95% confidence interval (CI) for response rate was calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel test adjusted for stratification factor geographic region.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 7, CSR W48 16.1__9.2 Japan Study Data Table 6, Table 10

1.8.2.2.2.3 M13-545 試験

M13-545 試験では，日本人被験者 138 名を含む 1002 名がランダム化され，1000 名が治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量を表 1.8.2-3 及び表 1.8.2-4 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて統計学的に有意に高く（MTX 群：54.1%，ウパダシチニブ 15mg 群：75.7%，30 mg 群：77.1%，いずれも $p < 0.001$），また投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量において，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて統計学的に有意に小さかった（MTX 群：0.67，ウパダシチニブ 15mg 群：0.14，$p = 0.001$，30 mg 群：0.07，$p < 0.001$）。

順位付された重要な副次的評価項目及びその他の重要な副次評価項目において，DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），及び SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投与 12 週時）に対して，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて臨床的に意義のある統計学的に有意な改善を示し，また DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（投与 24 週時），関節の構造的損傷の進展が見られなかった（mTSS $\leq$ 0）被験者の割合（投与 24 週時），並びに ACR50 及び ACR70 反応率（投与 12 週時）においても，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて統計学的に有意に高かった。

投与 48 週時において，mTSS のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群が MTX 群に比べて統計学的に有意に小さく，また関節の構造的損傷の進展が見られなかった（mTSS $\leq$ 0）被験者の割合においてもウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて統計学的に有意に高かった。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の有効性は投与 72 週を通して維持された。

日本人部分集団の解析

日本人部分集団において，投与 12 週時の ACR20 反応率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量を表 1.8.2-3 及び表 1.8.2-4 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて高く（MTX 群：57.1%，ウパダシチニブ 7.5 mg 群：85.5%，15mg 群：85.2%，30 mg 群：78.6%），ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15mg 群と MTX 群では統計学的有意差が見られた。投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量において，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて小さく（MTX 群：2.64，ウパダシチニブ 7.5 mg 群：0.95，15mg 群：0.24，30 mg 群：0.19），ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群では統計学的有意差が見られた。

順位付された重要な副次的評価項目及びその他の重要な副次評価項目において，DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），及び SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投与 12 週時）に対して，ウパダシチ

ニブ 7.5 mg 群，15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて高い改善を示し，いずれの用量群でも MTX 群と統計学的有意差が見られた。また，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（投与 12 週時），DAS28(CRP) に基づく CR を達成した被験者の割合（投与 24 週時），関節の構造的損傷の進展が見られなかった（mTSS ≤ 0）被験者の割合（投与 24 週時），並びに ACR50 及び ACR70 反応率（投与 12 週時）において，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて高く，いずれの用量群でも MTX 群と統計学的有意差が見られた。

日本人部分集団におけるウパダシチニブ 15mg 群と 30 mg 群の有効性は試験全体集団と一貫していた。

投与 48 週時において，mTSS のベースラインからの変化量はウパダシチニブ 7.5 mg 群，15mg 群及び 30 mg 群が MTX 群に比べて小さく，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群では統計学的有意差が見られた。また，関節の構造的損傷の進展が見られなかった（mTSS ≤ 0）被験者の割合においてもウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて高く，いずれの用量群でも統計学的有意差が見られた。ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群の有効性は投与 72 週を通して維持された。

表 1.8.2-3. 投与 12 週時の ACR20 反応率の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験

ACR20 response rate	Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – MTX) Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]	Adjusted P-value[d]
全体	MTX	314	170 (54.1)	54.1 (48.6, 59.7)				
	Upadacitinib 15 mg QD	317	240 (75.7)	75.7 (71.0, 80.4)	21.6	14.3, 28.8	< 0.001***	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	314	242 (77.1)	77.1 (72.4, 81.7)	22.9	15.7, 30.1	< 0.001***	< 0.001***
日本人	MTX	28	16 (57.1)	57.1 (38.8, 75.5)				
	Upadacitinib 7.5 mg QD	55	47 (85.5)	85.5 (76.1, 94.8)	28.3	7.7, 48.9	0.004**[c]	--
	Upadacitinib 15 mg QD	27	23 (85.2)	85.2 (71.8, 98.6)	28.0	5.3, 50.7	0.022*[c]	--
	Upadacitinib 30 mg QD	28	22 (78.6)	78.6 (63.4, 93.8)	21.4	–2.4, 45.2	0.086[c]	--

a. 95% CIs for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CIs for response rate difference are calculated based on normal approximation using proc freq.

c. 全体 = Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor geographic region (North America, South/central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia/other).
日本人 = P-values for differences between treatment groups were based on chi-square test. No multiplicity adjustments were applied.

d. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

Subjects who met the rescue criteria at Week 16 or 20 were treated as non-responders.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 7, 16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.2__1.1.1_J

表 1.8.2-4. 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験

mTSS change from baseline	Treatment	N	Within Group Least Square (LS) Mean (95% CI)[a]	Between Group Difference (Upadacitinib – MTX) Point Estimate (95% CI)[a]	P-Value[b]	Adjusted P-Value[c]
全体	MTX	264	0.67 (0.43, 0.90)			
	Upadacitinib 15 mg QD	279	0.14 (–0.09, 0.37)	–0.53 (–0.85, –0.20)	0.001**	0.001**
	Upadacitinib 30 mg QD	270	0.07 (–0.16, 0.31)	–0.59 (–0.91, –0.27)	< 0.001***	< 0.001***
日本人	MTX	26	2.64 (1.19, 4.09)			
	Upadacitinib 7.5 mg QD	51	0.95 (–0.09, 1.98)	–1.69 (–3.47, 0.09)	0.063	--
	Upadacitinib 15 mg QD	26	0.24 (–1.21, 1.69)	–2.40 (–4.45, –0.35)	0.022*	--
	Upadacitinib 30 mg QD	24	0.19 (–1.31, 1.70)	–2.45 (–4.54, –0.35)	0.022*	--

a. 全体 = Results are based on linear extrapolation analysis,
日本人 = Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on ANOVA model analysis with baseline value as covariate. No linear extrapolation was performed since no subject had applicable data for linear extrapolation.

b. 全体 = Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on analysis of covariance (ANCOVA) model analysis with geographic region (North America, South/Central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia/other) as fixed factors and baseline value as covariate.,
日本人 = Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on ANOVA model analysis with baseline value as covariate. No linear extrapolation was performed since no subject had applicable data for linear extrapolation.

c. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 8，16.1__9.2 Japan Study Data Table 11

1.8.2.2.2.4 M14-465 試験

M14-465 試験では，1629 名がランダム化され，治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合を表 1.8.2-5 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ACR20 達成率においてウパダシチニブ 15mg 群：70.5%，プラセボ群：36.4%，$p < 0.001$，CR を達成した被験者の割合においてウパダシチニブ 15 mg 群：28.7%，プラセボ群：6.1%，$p < 0.001$）。

順位付された重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），mTSS のベースラインからの変化量（投与 26 週時），HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量（投与 12 週時）及び FACIT-F のベースラインからの変化量（投与 12 週時）に対して，ウパダシチニブ 15 mg 群はプラセボ群に比べて臨床的に意義のある統計学的に有意な改善を示した。また，DAS28（CRP）に基づく LDA 及び CR を達成した被験者の割合（投与 12 週時），Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）に基づく LDA を達成した被験者の割合（投与 12 週時），関節の構造的損傷の進展が見られなかった（mTSS ≤ 0）被験者の割合（投与 26 週時），並びに ACR50 及び ACR70 反応率（投与 12 週時）において，ウパダシチニブ 15mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。さらに，投与 12 週時の ACR50 反応率，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合，患者による疼痛度評価及び HAQ-DI のベースラインからの変化量において，ウパダシチニブ 15 mg 群はアダリムマブ 40 mg 群に対する非劣性及び / 又は優越性が確認された。

投与 48 週において，mTSS のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に小さく，また関節の構造的損傷の進展が見られなかった（mTSS ≤ 0）被験者の割合においてもウパダシチニブ 15 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。ウパダシチニブ 15 mg 群の有効性は投与 72 週を通して維持された。

表 1.8.2-5. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M14-465 試験

				Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo)		
Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]
ACR20 response rate (US/FDA)						
Placebo	651	237 (36.4)	36.4 (32.7, 40.1)			
Upadacitinib 15 mg QD	651	459 (70.5)	70.5 (67.0, 74.0)	34.1	(29.0, 39.2)	< 0.001***
CR based on DAS28 (CRP) (EU/EMA)						
Placebo	651	40 (6.1)	6.1 (4.3, 8.0)			
Upadacitinib 15 mg QD	651	187 (28.7)	28.7 (25.2, 32.2)	22.6	(18.6, 26.5)	< 0.001***

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for stratification factor prior bDMARD use.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.
相互参照: M14-465 試験 CSR W26 Table 10

1.8.2.2.2.5 M13-542 試験

M13-542 試験では，499 名がランダム化され，498 名が治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を表 1.8.2-6 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ACR20 反応率においてウパダシチニブ 15 mg 群：64.6%，30 mg 群：56.4%，プラセボ群：28.4%，いずれも $p < 0.001$，LDA を達成した被験者の割合においてウパダシチニブ 15 mg 群：43.3%，30 mg 群：42.4%，プラセボ群：14.2%，いずれも $p < 0.001$）。

順位付された重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目の投与 12 週時の DAS28（CRP），HAQ-DI，及び SF-36（PCS）のベースラインからの変化量に対して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて臨床的に意義のある統計学的に有意な改善を示し，また投与 12 週時の ACR50 及び投与 1 週時の ACR20 反応率においても，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の有効性は投与 60 週を通して維持された。

表 1.8.2-6. 投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-542 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder Rate (95% CI)[a]	Response Rate Diff (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate	 95% CI[b]	 P-Value[c]
ACR20 response rate						
Placebo	169	48 (28.4)	28.4 (21.6, 35.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	106 (64.6)	64.6 (57.3, 72.0)	36.2	(26.2, 46.2)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	165	93 (56.4)	56.4 (48.8, 63.9)	28.0	(17.8, 38.1)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2						
Placebo	169	24 (14.2)	14.2 (8.9, 19.5)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	71 (43.3)	43.3 (35.7, 50.9)	29.1	(19.9, 38.3)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	165	70 (42.4)	42.4 (34.9, 50.0)	28.2	(19.0, 37.4)	< 0.001***

a. 95% confidence intervals (CI) for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CIs for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel (CMH) test adjusted for stratification factor prior bDMARD use.

*** Statistically significant at 0.001.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 7

1.8.2.2.2.6 M13-549 試験

M13-549 試験では，661 名がランダム化され，治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP） に基づく LDA を達成した被験者の割合を表 1.8.2-7 に示す。投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ACR20 反応率においてウパダシチニブ 15 mg 群：63.8%，30 mg 群：66.2%，プラセボ群：35.7%，いずれも $p < 0.001$，LDA を達成した被験者の割合においてウパダシチニブ 15 mg 群：48.4%，30 mg 群：47.9%，プラセボ群：17.2%，いずれも $p < 0.001$）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目において，投与 12 週時の DAS28（CRP），HAQ-DI， SF-36（PCS），朝のこわばり（持続時間），及び FACIT-F のベースラインからの変化量に対して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べ

て臨床的に意義のある統計学的に有意な改善を示し，また DAS28（CRP） に基づく CR を達成した被験者の割合，CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合， 投与 12 週時の ACR50 及び ACR70 反応率，並びに投与 1 週時の ACR20 反応率においても，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の有効性は投与 84 週を通して維持された。

表 1.8.2-7. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-549 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate	 95% CI[b]	 P-value[c]
ACR20 response rate						
Placebo	221	79 (35.7)	35.7 (29.4, 42.1)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	141 (63.8)	63.8 (57.5, 70.1)	28.1	(19.1, 37.0)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	145 (66.2)	66.2 (59.9, 72.5)	30.5	(21.6, 39.4)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP)						
Placebo	221	38 (17.2)	17.2 (12.2, 22.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	107 (48.4)	48.4 (41.8, 55.0)	31.2	(23.0, 39.5)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	105 (47.9)	47.9 (41.3, 54.6)	30.8	(22.5, 39.0)	< 0.001***

ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score 28; FAS = Full Analysis Set; LDA = low disease activity; NRI = Nonresponder Imputation; QD = once daily

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel test adjusted for stratification factor prior biological disease-modifying anti rheumatoid drug use.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 7

1.8.2.3 まとめ

以上のように， ウパダシチニブは MTX を含む csDMARD の治療で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者，生物学的製剤で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者，あるいは MTX の治療経験のない中等症から重症の関節リウマチ患者など，関節リウマチの幅広い患者集団に対して，csDMARD との併用療法又は単独療法で関節リウマチに伴う症状・徴候，身体機能及び患者の生活の質に対して優れた改善を示すことが確認された。

また，ウパダシチニブは MTX で効果不十分な患者に対する標準治療となるアダリムマブに比べて優れていた。さらに，ウパダシチニブは MTX 治療で効果不十分な患者における併用療法及び MTX の治療経験のない患者における単独療法で，関節の構造的損傷を防止することが確認された。

以上の結果より，上記の効能・効果（案）を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

1.8.3.2 設定の根拠

ウパダシチニブの用法・用量は，2 つの海外第 II 相試験（M13-537 試験：5.3.5.1-9 項及び M13-550 試験：5.3.5.1-10 項），国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験：5.3.5.1-1 項及び 5.3.5.1-1-2 項）及び 5 つの国際共同第 III 相試験（M15-555 試験：5.3.5.1-2 項，5.3.5.1-3 項及び 5.3.5.1-3-2 項，M13-545 試験：5.3.5.1-4 項及び 5.3.5.1-4-2 項，M14-465 試験：5.3.5.1-5 項及び 5.3.5.1-5-2 項，M13-542 試験：5.3.5.1-6 項及び 5.3.5.1-6-2 項，M13-549 試験：5.3.5.1-7 項，5.3.5.1-8 項及び 5.3.5.1-8-2 項）の結果を基に設定した。

1.8.3.2.1 国内第 IIb/III 相試験及び国際共同第 III 相試験のための用法・用量の設定根拠

海外第 II 相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）

M13-537 試験では，メトトレキサート（以下「MTX」）療法で効果不十分かつ生物学的製剤の治療経験のない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，MTX の併用下にウパダシチニブ（速放カプセル）の 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回），24 mg を 1 日 1 回又はプラセボを 1:1:1:1:1:1 の比率でランダムに割り付けし，12 週間投与した。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）とした。

M13-550 試験は，抗腫瘍壊死因子製剤療法で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，MTX の併用下にウパダシチニブ（速放カプセル）の 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回）又はプラセボを 1:1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けし，12 週間投与した。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率とした。

その結果，M13-537 試験においてウパダシチニブ群の投与 12 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 3 mg 群を除きプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.05$）。また，M13-550 試験において投与 12 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ群のいずれの用量においてもプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.05$）。安全性において，M13-537 試験及び M13-550 試験におけるウパダシチニブの忍容性はいずれの用量においても良好であった。

両試験におけるウパダシチニブの有効性及び臨床検査パラメーターに対する曝露－応答解析を実施した結果，ウパダシチニブ 6 mg 及び 12 mg（いずれも 1 日 2 回）投与時の曝露量は中等症から重症の関節リウマチ患者に対して最適なベネフィットーリスクバランスをもたらすことが予測された。3 mg（1 日 2 回）の有効性（ACR 反応率）はそれより高い用量に比べると最適とは言えず，また 12 mg（1 日 2 回）を超える用量では，さらに有益な有効性は期待されず，そ

の一方で，ヘモグロビン，ナチュラルキラー細胞及びクレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）に及ぼす影響はより大きいことが予測された。

従って，第 III 相試験で検討する最適なウパダシチニブ曝露量として，これら 2 つの用量での血漿中ウパダシチニブ曝露量を選択した。

徐放性製剤の開発

国内第 IIb/III 相試験及び第 III 相試験では，患者の服薬コンプライアンスを高め，簡便な投与レジメンとするために，1 日 1 回投与が可能な徐放製剤を開発した。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の徐放錠は，それぞれ 6 mg 及び 12 mg（いずれも 1 日 2 回）の速放カプセルと同等の日内血漿中濃度－時間曲線下面積を示し，類似した最大及び最小濃度を示した。従って，ウパダシチニブ（徐放錠）の 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）は中等症から重症の関節リウマチ患者においてウパダシチニブ（速放カプセル）の 6 mg 及び 12 mg（いずれも 1 日 2 回）と類似した有効性と最適なベネフィット－リスクバランスを示すことが予測された。

日本人健康被験者における第 I 相試験

第 I 相試験（M13-543 試験：5.3.3.3-1 項）において，日本人健康被験者にウパダシチニブ 3 mg, 6 mg 及び 24 mg を単回投与（速放カプセル）並びに 18 mg 1 日 2 回（速放カプセル）を 14 日間反復投与したときの忍容性は良好であり，また，用量で標準化したウパダシチニブ曝露量は欧米人と同程度であった。

以上の結果より，ウパダシチニブ（徐放錠）の 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）は日本人関節リウマチ患者においても適切な用量であると考えられた。また，日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの用量反応性を検討するため，ウパダシチニブ（徐放錠）7.5 mg（1 日 1 回）を追加し，国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）を実施した。さらに，MTX の治療経験のない患者を対象として，ウパダシチニブの関節の構造的損傷の防止効果を含む有効性及び安全性を検討する国際共同第 III 相試験（M13-545 試験）においても，日本人関節リウマチ患者に対しては 7.5 mg（1 日 1 回）を追加し，日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ長期投与時の安全性及び有効性を 3 用量で検討することとした。

1.8.3.2.2　国内第 IIb/III 相試験

M14-663 試験

M14-663 試験では，一定用量の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）療法で効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象として，csDMARD 併用下にウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の用量反応性及び安全性を検討した。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブの統計学的に有意な用量反応関係が確認され，さらにウパダシチニブ群はいずれの用量においてもプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-1）。なお，投与 12 週時の ACR20 反応率を体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上で層別したとき，60 kg 未満の ACR20 反応率はウパダシチニブ 7.5 mg 群（66.7%［20/30 名］）が 15 mg 群（88.9%［24/27 名］）及び 30 mg 群（81.3%［26/32 名］）に比べて低かった。

重要な副次評価項目において，投与 12 週時の 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］），患者による健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」），Short Form 36 項目健康調査票（以下「SF-36」）身体的構成要素スコア（以下「PCS」），及び朝のこわばり（重症度）のベースラインからの変化量，ACR50 及び ACR70 反応率，DAS28（CRP） に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）及び臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，及び投与 1 週時の ACR20 反応率では，ウパダシチニブ群は全ての用量でプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた（表 1.8.3-1）。特に，ACR50 及び ACR70 反応率，DAS28（CRP）に基づく LDA 及び CR を達成した被験者の割合などの，より厳しい評価項目では，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はウパダシチニブ 7.5 mg 群に比べて数値的に高い有効性を示した（表 1.8.3-1）。

第 1 ピリオド（投与 12 週）に認められた有害事象の概要を表 1.8.3-2 に示す。第 1 ピリオドにおいて，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現頻度はウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及びプラセボ群に比べて 30 mg 群で高かった。

表 1.8.3-1. 投与 12 週時の重要な副次評価項目（FAS）：M14-663 試験

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate (95% CI)	P-Value
DAS28 (CRP) change from baseline				
Placebo	49	–0.79 (–1.158, –0.426)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	–2.08 (–2.430, –1.727)	–1.29 (–1.693, –0.880)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	–2.39 (–2.735, –2.043)	–1.60 (–2.005, –1.190)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	–2.41 (–2.776, –2.050)	–1.62 (–2.027, –1.216)	< 0.001***
HAQ-DI change from baseline				
Placebo	49	–0.10 (–0.245, 0.043)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	–0.41 (–0.545, –0.267)	–0.30 (–0.465, –0.144)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	–0.45 (–0.583, –0.309)	–0.34 (–0.505, –0.184)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	–0.49 (–0.636, –0.347)	–0.39 (–0.550, –0.229)	< 0.001***
ACR50 response rate				
Placebo	49	16.3 (6.0, 26.7)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	40.8 (27.1, 54.6)	24.5 (7.3, 41.7)	0.007**
Upadacitinib 15 mg QD	49	65.3 (52.0, 78.6)	49.0 (32.1, 65.9)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	58.0 (44.3, 71.7)	41.7 (24.5, 58.8)	< 0.001***
ACR70 response rate				
Placebo	49	2.0 (0.0, 6.0)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	20.4 (9.1, 31.7)	18.4 (6.4, 30.3)	0.004**
Upadacitinib 15 mg QD	49	34.7 (21.4, 48.0)	32.7 (18.7, 46.6)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	28.0 (15.6, 40.4)	26.0 (12.9, 39.0)	< 0.001***
SF–36 PCS change from baseline				
Placebo	47	2.88 (1.03, 4.72)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	7.21 (5.43, 8.99)	4.33 (2.10, 6.57)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	48	6.38 (4.60, 8.15)	3.50 (1.25, 5.75)	0.002**
Upadacitinib 30 mg QD	44	8.81 (6.93, 10.68)	5.93 (3.64, 8.22)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP)				
Placebo	49	18.4 (7.5, 29.2)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	53.1 (39.1, 67.0)	34.7 (17.0, 52.4)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	69.4 (56.5, 82.3)	51.0 (34.2, 67.9)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	72.0 (59.6, 84.4)	53.6 (37.1, 70.1)	< 0.001***

表 1.8.3-1. 投与 12 週時の重要な副次評価項目（FAS）：M14-663 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate (95% CI)	P-Value
Clinical remission based on DAS28 (CRP)				
Placebo	49	6.1 (0.0, 12.8)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	36.7 (23.2, 50.2)	30.6 (15.5, 45.7)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	57.1 (43.3, 71.0)	51.0 (35.6, 66.4)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg	50	50.0 (36.1, 63.9)	43.9 (28.5, 59.3)	< 0.001***
ACR20 response rate at Week 1				
Placebo	49	8.2 (0.5, 15.8)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	30.6 (17.7, 43.5)	22.4 (7.4, 37.5)	0.006**
Upadacitinib 15 mg QD	49	24.5 (12.4, 36.5)	16.3 (2.1, 30.6)	0.026*
Upadacitinib 30 mg QD	50	34.0 (20.9, 47.1)	25.8 (10.6, 41.0)	0.002**
FACIT-F change from baseline				
Placebo	47	1.81 (–0.35, 3.97)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	4.47 (2.38, 6.55)	2.66 (0.12, 5.20)	0.040*
Upadacitinib 15 mg QD	48	3.60 (1.53, 5.68)	1.79 (–0.77, 4.35)	0.169
Upadacitinib 30 mg QD	44	2.66 (0.48, 4.85)	0.85 (–1.73, 3.43)	0.516
RA-WIS change from baseline				
Placebo	34	–0.69 (–2.58, 1.21)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	31	–3.22 (–5.09, –1.36)	–2.54 (–4.68, –0.39)	0.021*
Upadacitinib 15 mg QD	24	–2.74 (–4.75, –0.74)	–2.06 (–4.36, 0.25)	0.080
Upadacitinib 30 mg QD	18	–2.24 (–4.40, –0.09)	–1.56 (–4.06, 0.94)	0.220
Morning stiffness (severity) change from baseline				
Placebo	47	–1.02 (–1.65, –0.39)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	–2.83 (–3.44, –2.22)	–1.81 (–2.57, –1.04)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	48	–2.84 (–3.45, –2.23)	–1.82 (–2.59, –1.05)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	44	–2.98 (–3.62, –2.34)	–1.96 (–2.73, –1.18)	< 0.001***

a. Results for binary endpoints were based on NRI. Results for DAS28 (CRP) and HAQ DI were based on analysis of covariance with multiple imputation (MI) for missing data handling. Results for other continuous endpoints were based on Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM) model.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 10

表 1.8.3-2. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

	Placebo (n = 49)		Upadacitinib 7.5 mg QD (n = 49)		Upadacitinib 15 mg QD (n = 49)		Upadacitinib 30 mg QD (n = 50)	
Subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	24	(49.0)	29	(59.2)	28	(57.1)	37	(74.0)
Any SAE	0		1	(2.0)	1	(2.0)	5	(10.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0		0		1	(2.0)	7	(14.0)
Any severe AE	0		2	(4.1)	2	(4.1)	4	(8.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	8	(16.3)	18	(36.7)	16	(32.7)	24	(48.0)
Any AE leading to death	0		0		0		0	
Deaths[b]	0		0		0		0	

a. As assessed by investigator.

b. Included non treatment emergent deaths.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study. Events with unknown or life threatening toxicity grade were counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug related.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 20

1.8.3.2.3 第 III 相試験

第 III 相試験では，5 つの国際共同試験（M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験及び M13-549 試験）を実施した。このうち，M15-555 試験及び M13-545 試験では日本人関節リウマチ患者が含まれた。

M15-555 試験

M15-555 試験では，一定用量の MTX 療法で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法への切り替えと MTX 継続（以下「cMTX」）単独療法の有効性及び安全性を比較した。

主要評価項目である投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群が cMTX 群に比べて統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-2）。順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目において，投与 14 週時の有効性はウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群が cMTX 群に比べて統計学的に有意に優れていた。

日本人部分集団において，投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群が cMTX 群に比べて高く，

ACR20 反応率ではウパダシチニブ 15 mg 群と cMTX 群との間で，また LDA を達成した被験者の割合ではウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と cMTX 群の間で，それぞれ統計学的有意差が見られた（表 1.8.2-2）。順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（投与 14 週時）において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は cMTX 群に比べて高い有効性を示し，統計学的有意差が見られた。また，日本人部分集団におけるウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群の有効性は試験全体集団と一貫していた。

第 1 ピリオド（投与 14 週）における有害事象の概要を表 1.8.3-3 に示す。有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15mg 群，30 mg 群及び cMTX 群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 群と cMTX 群で同程度であったが，ウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。投与中止に至った有害事象はいずれの投与群においても低かった。

日本人部分集団における第 1 ピリオド（投与 14 週）における有害事象の概要を表 1.8.3-3 に示す。有害事象の発現割合は，cMTX 群に比べてウパダシチニブ 15 mg 群で数値的に高く，ウパダシチニブ 15 mg 群に比べてウパダシチニブ 30 mg 群で数値的に高かった。いずれの投与群においても重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

表 1.8.3-3. 投与 14 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

	全体の試験対象集団			日本人部分集団		
	cMTX (N = 216)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)	cMTX (N = 22)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 22)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 21)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	102 (47.2)	103 (47.5)	105 (48.8)	7 (31.8)	11 (50.0)	15 (71.4)
Any SAE	6 (2.8)	11 (5.1)	6 (2.8)	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	6 (2.8)	8 (3.7)	6 (2.8)	0	0	0
Any severe AE	5 (2.3)	7 (3.2)	9 (4.2)	0	0	0
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	43 (19.9)	49 (22.6)	56 (26.0)	3 (13.6)	7 (31.8)	9 (42.9)
Any AE leading to death	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Deaths[b]	0	1 (0.5)	0	0	0	0

a. As assessed by investigator.

b. Any death including non-treatment-emergent deaths.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date that is after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study. Events with unknown or life-threatening toxicity grade were counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 26，M15-555 試験 CSR W48 16.1__9.2 Japan Study Data Table 15

M13-545 試験

M13-545 試験では，MTX の治療経験のない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本からの患者のみ），15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法と MTX 単独療法の有効性及び安全性を比較した。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 15mg 群及び 30 mg 群が MTX 群に比べて統計学的に有意に高く，また投与 24 週時の修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量は MTX 群に比べて統計学的に有意に小さかった（表 1.8.2-3 及び表 1.8.2-4）。順位付けされた重要な副次的評価項目，並びに ACR50 及び ACR70 反応率においても，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて統計学的に有意に優れていた。

日本人部分集団において，投与 12 週時の ACR20 反応率はウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群が MTX 群に比べて高く，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群と MTX 群では統計学的有意差が見られた（表 1.8.2-3）。投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量において，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて小さく，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群では統計学的有意差が見られた（表 1.8.2-4）。順位付けされた重要な副次的評価項目，その他の重要な副次評価項目においても，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群は MTX 群に比べて高い有効性を示し，統計学的有意差が見られた。日本人部分集団におけるウパダシチニブ 15 mg 群と 30 mg 群の有効性は試験全体集団と一貫していた。

投与 24 週までの有害事象の概要を表 1.8.3-4 に示す。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg QD 群と MTX 群で同程度であったが，ウパダシチニブ 30 mg QD 群で数値的に高かった。投与中止に至った有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg QD 及び 30 mg QD 群に比べて MTX 群で高かった。

日本人部分集団における有害事象の概要を表 1.8.3-4 に示す。有害事象の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び MTX 群に比べてウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 群に比べてウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 30 mg 群で高く，また投与中止に至った有害事象の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 群で高かった。

表 1.8.3-4. 投与 24 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

	全体の試験対象集団			日本人部分集団			
	MTX n (%)	Upadacitinib 15 mg QD n (%)	Upadacitinib 30 mg QD n (%)	MTX n (%)	Upadacitinib 7.5 mg QD n (%)	Upadacitinib 15 mg QD n (%)	Upadacitinib 30 mg QD n (%)
Subjects with:	(N = 314)	(N = 317)	(N = 314)	(N = 28)	(N = 55)	(N = 27)	(N = 28)
Any AE	205 (65.3)	203 (64.0)	224 (71.3)	19 (67.9)	43 (78.2)	20 (74.1)	26 (92.9)
Any SAE	13 (4.1)	15 (4.7)	20 (6.4)	0	5 (9.1)	1 (3.7)	4 (14.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	16 (5.1)	14 (4.4)	12 (3.8)	1 (3.6)	5 (9.1)	1 (3.7)	0
Any severe AE	21 (6.7)	11 (3.5)	20 (6.4)	1 (3.6)	5 (9.1)	1 (3.7)	5 (17.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	117 (37.3)	112 (35.3)	134 (42.7)	9 (32.1)	32 (58.2)	12 (44.4)	16 (57.1)
Any AE leading to death	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (1.0)	0	0	0	1 (3.6)
Deaths	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (1.0)	0	0	0	1 (3.6)

a. As assessed by investigator.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 24 dose date in Period 1 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely before Week 24 dosing in Period 1 of the study. Events with unknown or life-threatening toxicity grade are counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 13，M13-545 試験 CSR W24 16.1__9.2 Japan Study Data Table 17

M14-465 試験

M14-465 試験は，一定用量の MTX 療法で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，MTX 併用下にウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回），アダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与及びプラセボの有効性及び安全性を比較した。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群がプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-5）。順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目において，ウパダシチニブ 15 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れ，さらに投与 12 週時の ACR50 反応率，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合，患者による疼痛度評価及び HAQ-DI のベースラインからの変化量において，ウパダシチニブ 15 mg 群はアダリムマブ 40 mg 群に対する非劣性及び / 又は優越性が確認された。

投与 26 週まで（治療切り替え時に打切り）おける有害事象の概要を表 1.8.3-5 に示す。有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ 40 mg 群で同程度であり，プラセボ群で低かった。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，投与中止に至った有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ群に比べてアダリムマブ 40 mg 群で高かった。

表 1.8.3-5. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

Subjects with:	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 650) n (%)	Between Group Difference Upadacitinib vs Control (Point Estimate [95% CI])[a]	
				Upadacitinib – Placebo	Upadacitinib – Adalimumab
Any AE	347 (53.2)	197 (60.2)	417 (64.2)	10.9 (4.4, 17.5)	3.9 (–1.4, 9.2)
Any SAE	19 (2.9)	14 (4.3)	24 (3.7)	0.8 (–1.5, 3.1)	–0.6 (–2.7, 1.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	15 (2.3)	20 (6.1)	23 (3.5)	1.2 (–0.9, 3.4)	–2.6 (–4.9, –0.3)
Any severe AE[b]	26 (4.0)	15 (4.6)	29 (4.5)	0.5 (–2.2, 3.1)	–0.1 (–2.4, 2.1)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[c]	144 (22.1)	94 (28.7)	212 (32.6)	10.5 (4.8, 16.3)	3.9 (–1.1, 8.9)
Any AE leading to death	2 (0.3)	2 (0.6)	0	–0.3 (–0.9, 0.3)	–0.6 (–1.2, 0.0)
Deaths[d]	2 (0.3)	2 (0.6)	0	–0.3 (–0.9, 0.3)	–0.6 (–1.2, 0.0)

a. The point estimate and 95% CI are using Poisson assumption and normal approximation.

b. Severe AEs were defined as events with Grade 3 or above based on the Rheumatology CTC for AEs.

c. As assessed by investigator.

d. Any death including non-treatment-emergent deaths.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 26 dose date or up to 30 days after the last dose of placebo or upadacitinib, and 70 days for adalimumab, if subjects discontinued study drug prematurely before Week 26 dosing in the study.

Note: For subjects who were rescued to a different study drug prior to Week 26, data were censored at the time of treatment switching; i.e., events that occurred on or after the first dose of rescue study drug were excluded.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 23

M13-542 試験

M13-542 試験では，生物学的製剤療法で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，一定用量の csDMARD 併用下にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボの有効性及び安全性を比較した。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-6）。順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目おいても，ウパダシチニブ 15 mg 群（ACR70 反応率を除く）及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた。

投与 12 週までにおける有害事象の概要を表 1.8.3-6 に示す。投与 12 週までに発現した有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ群に比べてウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。

表 1.8.3-6. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

	Placebo Baseline to Week 12 (N = 169)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)	
Subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	95	(56.2)	91	(55.5)	111	(67.3)
Any SAE	0		8	(4.9)	12	(7.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	9	(5.3)	4	(2.4)	15	(9.1)
Any severe AE	3	(1.8)	6	(3.7)	8	(4.8)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	40	(23.7)	45	(27.4)	53	(32.1)
Any AE leading to death	0		0		1	(0.6)
Deaths	0		0		1	(0.6)

a. As assessed by investigator.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 12 dose date in Period 1 or up to 30 days after the last dose of study drug if the subject discontinued study drug prematurely before Week 12 dosing in Period 1 of the study. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 23

M13-549 試験

M13-549 試験では，一定用量の csDMARD 療法で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，csDMARD 併用下にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボの有効性及び安全性を比較した。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群に比べて統計学的に有

意に高かった（表 1.8.2-7）。順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目においても，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた。

第 1 ピリオド（12 週間）における有害事象の概要を表 1.8.3-7 に示す。有害事象の発現割合はいずれの投与群においても類似していた。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群及びプラセボ群に比べてウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群とプラセボ群で類似していたがウパダシチニブ 30 mg QD 群で高かった。

表 1.8.3-7. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

	Placebo (n = 221)		Upadacitinib 15 mg QD (n = 221)		Upadacitinib 30 mg QD (n = 219)	
Subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	108	(48.9)	125	(56.6)	118	(53.9)
Any SAE	5	(2.3)	9	(4.1)	6	(2.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	7	(3.2)	7	(3.2)	13	(5.9)
Any severe AE	5	(2.3)	8	(3.6)	7	(3.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	45	(20.4)	47	(21.3)	52	(23.7)
Any AE leading to death	0		0		0	
Deaths[b]	0		0		0	

AE = adverse event; QD = once daily; SAE = serious adverse event

a. As assessed by investigator.

b. Included non treatment emergent deaths.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study. Events with unknown or life threatening toxicity grade are counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug related.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 28

1.8.3.2.4 関節リウマチ患者を対象とした長期安全性データの併合解析

関節リウマチ患者を対象として行われた海外第 II 相試験，国内第 IIb/III 相試験及び国際共同第 III 相試験から得られた長期安全性データの併合解析（申請時及び申請後の更新時）を行い，有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要について，それぞれ全体集団と日本人集団に分けて表 1.8.3-8 及び表 1.8.3-9（申請時）と表 1.8.3-10 及び表 1.8.3-11（申請後の更新時）に示す。

申請時の長期安全データの併合解析

有害事象の概要では，全体集団における有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，高度な有害事象，治験薬との因果関係が関連ありの有害事象の発現率は，いずれもウパダシチニブ 6 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 1 回（以下「6 mg BID/15 mg QD」）群に比べてウパダシチニブ 12 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 1 回（以下「12 mg BID/30 mg QD」）群で高かった。また，日本人集団における有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，高度な有害事象，治験薬等の因果関係が関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と 15 mg 群で類似していたが，30 mg 群で高かった。

特に注目すべき有害事象の概要では，全体集団における感染症，重篤な感染症，日和見感染症，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，帯状疱疹及び CPK 上昇の発現率はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 群に比べて 12 mg BID/30 mg QD 群で高かった。その他の発現率はいずれの投与群においても低く類似していた。日本人集団における感染症，重篤な感染症，日和見感染症，貧血，好中球減少症，帯状疱疹，CPK 上昇の発現率はウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群に比べて 30 mg 群で高かった。帯状疱疹の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群が 7.5 mg 群に比べて高かったが，重篤な帯状疱疹及び投与中止に至った帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 群でそれぞれ 2 件（2 例），ウパダシチニブ 15 mg 群でそれぞれ 1 件（1 例）であった。CPK 上昇の発現率は 15 mg 群が 7.5 mg 群に比べて高かったが，いずれの投与群においても重篤なものや横紋筋融解症の発現は認められず，投与中止に至った CPK 上昇がウパダシチニブ 15 mg 群で 1 件（1 例）のみに認められた。肝障害の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群が 7.5 mg 群及び 30 mg 群に比べて高かったが，いずれの投与群でも重篤なものは認められず，投与中止に至った肝障害はウパダシチニブ 30 mg 群で 1 件（1 例）のみに認められた。悪性腫瘍，消化管穿孔，リンパ球減少症，腎障害，活動性 / 潜伏結核，主要心血管事象及び静脈血栓塞栓症の発現率は，いずれの投与群においても低く，類似していた。

申請後の更新時での長期安全性データの併合解析

有害事象の概要では，全体集団における有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，高度な有害事象，治験薬との因果関係が関連ありの有害事象の発現率は，いずれもウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 群に比べてウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 群で高かった。また，日本人集団における有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，高度な有害事象，治験薬等の因果関係が関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と 15 mg 群で類似していたが，30 mg 群で高かった。

特に注目すべき有害事象の概要では，全体集団における感染症，重篤な感染症，日和見感染症，貧血，好中球減少症，帯状疱疹及び CPK 上昇の発現率はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 群に比べて 12 mg BID/30 mg QD 群で高かった。その他の発現率はいずれの投与群においても低く類似していた。日本人集団における感染症，重篤な感染症，日和見感染症，貧血，好中球減少症，帯状疱疹，CPK 上昇の発現率はウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群に比べて 30

mg 群で高かった。帯状疱疹の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群が 7.5 mg 群に比べて高かったが，重篤な帯状疱疹及び投与中止に至った帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 群でそれぞれ 3 件（3 例）及び 2 件（2 例），ウパダシチニブ 15 mg 群でそれぞれ 2 件（2 例）及び 1 件（1 例）であった。CPK 上昇の発現率は 15 mg 群が 7.5 mg 群に比べて高かったが，いずれの投与群においても重篤なものや横紋筋融解症の発現は認められず，投与中止に至った CPK 上昇がウパダシチニブ 15 mg 群で 1 件（1 例）のみに認められた。肝障害の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群が 7.5 mg 群及び 30 mg 群に比べて高かったが，いずれの投与群でも重篤なものは認められず，投与中止に至った肝障害はウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件（1 例）のみに認められた。悪性腫瘍，消化管穿孔，リンパ球減少症，腎障害，活動性 / 潜伏結核，主要心血管事象及び静脈血栓塞栓症の発現率は，いずれの投与群においても低く，類似していた。

上記に記載した申請後の更新時での長期安全性データの併合解析結果は，申請時の長期安全性データの併合解析結果と類似していた。

表 1.8.3-8. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS	(E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS	(E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS	(E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS	(E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS	(E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS	(E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT (AE)	645	(376.8)	627	(355.6)	797	(515.2)	8664	(283.7)	5592	(378.7)	16796	(302.3)
ANY SERIOUS AE	28	(16.4)	29	(16.4)	38	(24.6)	447	(14.6)	312	(21.1)	884	(15.9)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG	14	(8.2)	16	(9.1)	24	(15.5)	254	(8.3)	205	(13.9)	537	(9.7)
ANY SEVERE AE	29	(16.9)	26	(14.7)	33	(21.3)	438	(14.3)	290	(19.6)	811	(14.6)
ANY AE WITH REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RELATED TO STUDY DRUG$	278	(162.4)	270	(153.1)	278	(179.7)	2944	(96.4)	1942	(131.5)	5631	(101.3)
ANY AE LEADING TO DEATH	0		0		2	(1.3)	21	(0.7)	19	(1.3)	44	(0.8)
DEATHS#	0		0		3	(1.9)	15	(0.5)	16	(1.1)	35	(0.6)

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3.

ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3.

ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.

TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.

EVENT WITH UNKNOWN OR LIFE THREATENING TOXICITY GRADE IS BEING COUNTED AS SEVERE. EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.

E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR. # INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.

相互参照：J-ISS Table 2.4　1.1.2

表 1.8.3-9. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS	(E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS	(E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS	(E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS	(E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS	(E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS	(E/100PYS)
ANY INFECTION	265	(154.8)	251	(142.4)	279	(180.3)	2769	(90.7)	1790	(121.2)	5466	(98.4)
ANY SERIOUS INFECTION	10	(5.8)	9	(5.1)	16	(10.3)	110	(3.6)	97	(6.6)	241	(4.3)
ANY OPPORTUNISTIC INFECTION	2	(1.2)	4	(2.3)	17	(11.0)	21	(0.7)	32	(2.2)	59	(1.1)
ANY POSSIBLE MALIGNANCY	4	(2.3)	4	(2.3)	3	(1.9)	38	(1.2)	36	(2.4)	93	(1.7)
ANY MALIGNANCY	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.9)	36	(1.2)	35	(2.4)	86	(1.5)
ANY NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0		0		0		9	(0.3)	15	(1.0)	29	(0.5)
ANY MALIGNANCY OTHER THAN NMSC	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.9)	27	(0.9)	20	(1.4)	57	(1.0)
ANY LYMPHOMA	0		0		1	(0.6)	1	(<0.1)	2	(0.1)	5	(<0.1)
ANY HEPATIC DISORDER	15	(8.8)	24	(13.6)	14	(9.0)	404	(13.2)	183	(12.4)	649	(11.7)
ANY GASTROINTESTINAL PERFORATION	0		1	(0.6)	2	(1.3)	6	(0.2)	6	(0.4)	12	(0.2)
ANY ANEMIA	4	(2.3)	3	(1.7)	13	(8.4)	129	(4.2)	83	(5.6)	244	(4.4)
ANY NEUTROPENIA	6	(3.5)	3	(1.7)	15	(9.7)	90	(2.9)	101	(6.8)	210	(3.8)
ANY LYMPHOPENIA	5	(2.9)	6	(3.4)	7	(4.5)	59	(1.9)	49	(3.3)	136	(2.4)

表 1.8.3-9. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS	(E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS	(E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS	(E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS	(E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS	(E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS	(E/100PYS)
ANY HERPES ZOSTER	14	(8.2)	25	(14.2)	33	(21.3)	119	(3.9)	116	(7.9)	290	(5.2)
ANY CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) ELEVATION	8	(4.7)	17	(9.6)	29	(18.7)	179	(5.9)	183	(12.4)	416	(7.5)
ANY RENAL DYSFUNCTION	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.9)	11	(0.4)	15	(1.0)	28	(0.5)
ANY ACTIVE/LATENT TUBERCULOSIS	0		1	(0.6)	1	(0.6)	62	(2.0)	21	(1.4)	95	(1.7)
ANY ADJUDICATED MACE#	1	(0.6)	0		2	(1.3)	18	(0.6)	15	(1.0)	41	(0.7)
ANY ADJUDICATED VTE##	0		1	(0.6)	1	(0.6)	17	(0.6)	5	(0.3)	31	(0.6)

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3.

ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3.

ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.

TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.

E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

MACE: MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, DEFINED AS CARDIOVASCULAR DEATH, NON-FATAL MYOCARDIAL INFARCTION AND NON-FATAL STROKE.