2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

関節リウマチ臨床開発プログラムにおいて，第 II 相試験は速放性カプセル剤，第 III 相試験では徐放性（以下「ER」）錠としてウパダシチニブを評価した。ER 錠は，患者のアドヒアランスを高め，第 III 相試験で 1 日 1 回（以下「q.d.」）投与が可能になるように設計された。ER 錠のバイオアベイラビリティは，M14-680 試験（5.3.1.2-4 項）で評価し，母集団薬物動態（R&D/18/0165）及びノンコンパートメント解析（R&D/18/0624）より，速放性カプセル剤と比べ，76%（血漿中濃度－時間曲線下面積［以下「AUC」］）と推定された。第 III 相試験で使用したウパダシチニブ ER 製剤は 30%酒石酸を含有し，直接圧縮法により製造された。製造可能性を向上させるため，湿式造粒法により製造した 20%酒石酸を含有する改良型の q.d.錠（市販用製剤）を開発した。市販用製剤は，第 III 相試験で使用した製剤と絶食条件下（M15-878 試験［5.3.1.2-7 項］）及び高脂肪 / 高カロリー食後条件下（M19-952 試験［5.3.1.2-11 項］）で生物学的に同等であった。関連する製剤間の相対的バイオアベイラビリティ，第 III 相試験用製剤及び市販用製剤の重要な生物学的同等性，食事の影響，*in vitro – in vivo* 相関（以下「IVIVC」），並びに溶出規格の妥当性については，モジュール 2，2.7.1 項に記載する。

承認申請する市販用製剤は，絶食条件下で，関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験用製剤（以下「第 III 相 RA 試験用製剤」）に対し，同等の曝露量を示し，食事はウパダシチニブの曝露量（30 mg 製剤の評価に基づき，最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］で 39%増加及び AUC で 29%増加）に対し，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ウパダシチニブ ER 製剤に対する高脂肪食の影響は，第 III 相 RA 試験用製剤，市販用製剤いずれも，曝露－反応解析（R&D/18/0628 及び R&D/18/1105）に基づくと，臨床的な意味はないと予測される。なお，市販用製剤と第 III 相試験用製剤の高脂肪 / 高カロリー食後条件下における生物学的同等性も示されている。すべての第 III 相試験では食事を考慮せずにウパダシチニブ ER 製剤を投与しており，添付文書の用法・用量に食事に関する特別な記載は不要である。アルコール摂取による *in vivo* でのウパダシチニブ ER 製剤の過剰放出リスクを評価するため，いくつかの溶出試験を実施した。その結果（モジュール 3，3.2.P.2.2.3 項），エタノール存在下でウパダシチニブの放出速度は増加しなかった。

既知の物理的化学的特性，ウパダシチニブの臨床試験より得られた薬物動態，有効性，及び安全性のデータ，並びに第 I 相試験でのウパダシチニブの吸収に影響を及ぼす可能性のある要因の広範な評価をもとに，絶対バイオアベイラビリティの検討はしなかった（モジュール 2，2.7.1 項及び 2.7.2 項）。*In vitro* 評価より，ウパダシチニブは Biopharmaceutics Classification System（以下「BCS」）に従い，水溶液中で高膜透過性及び高溶解性を示す Class 1 に分類されると考えられる。この分類及び生理学的薬物速度論（以下「PBPK」）モデリングより，ウパダシチニブのバイオアベイラビリティは高いと推定される。

放出制御賦形剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）の含有量が異なる 4 種類の ER 製剤に関する薬物動態の *in vivo* 成績（M15-868 試験［5.3.1.2-10 項］）及び pH 6.8 での *in vitro* 溶出データ（R&D/17/1129）を用い，レベル A の IVIVC 数値式を確立した。確立したレベル A の IVIVC 数値式は， FDA ガイダンス及び EMA 規制ガイダンス文書に概説されている内部及び外

部バリデーション基準の両方を満たす[1, 2]。ウパダシチニブ 15 mg q.d.市販用製剤の承認申請溶出規格を目標溶出プロファイルの±10%としてモジュール 2，2.7.1.1.2 項に要約する。確立した IVIVC 数値式（R&D/17/1129）及び曝露－反応解析（R&D/18/0628 及び R&D/18/1105）に基づくと，溶出規格の 10%下限を示すウパダシチニブ製剤は，American College of Rheumatology 20%，50%，70% Response （以下「ACR20，ACR50，ACR70」）及び疾患活動性スコア（28 関節）（以下「DAS28」）C-反応性蛋白（以下「CRP」）response（投与 12 週）による低疾患活動性（以下「LDA」）又は臨床的寛解（以下「CR」）（投与 12 週）を指標としたとき，15 mg q.d.の目標曝露量に対して非劣性を示すと予測される。また，溶出規格の 10%上限を示す製剤では，ヘモグロビン及びリンパ球の更なる変化を指標としたとき，15 mg q.d.の目標曝露量に対しての変化は限定的であると予測される。

2.5.2.1 参考文献

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95 Rev. 2. 2017.
2. Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry: Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA), February 1999.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ウパダシチニブの臨床薬理は，ウパダシチニブの速放性製剤又は徐放性（以下「ER」）製剤を，健康被験者あるいは関節リウマチ患者に単回及び反復投与したときの第 I 相，第 II 相，及び第 III 相試験のデータに基づいて評価した。個々の第 I 相試験のデータ解析並びに複数試験の併合データを用いた *ex-vivo* バイオマーカー，有効性及び安全性に関する母集団薬物動態解析，並びに曝露－反応解析により，ウパダシチニブの全般的な臨床薬理特性が裏付けられた。また，いくつかの薬物相互作用を予測するため，生理学的薬物速度論（以下「PBPK」）モデルを構築し検証した。これらの試験及び評価は，臨床薬理の概要（モジュール 2，2.7.2 項）に記載する。結果及び結論の概略を以下に要約する。

2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態特性

速放性製剤（早期第 I 相及び第 II 相試験に使用）及び ER 製剤（第 III 相試験に使用）を投与したときのウパダシチニブの薬物動態を評価した。

速放性製剤を投与後，ウパダシチニブは速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」）の中央値は，約 1–2 時間であった。最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）に到達後，血漿中ウパダシチニブ濃度は 2 相性で消失し，終末相の消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）の調和平均値は 6–16 時間，速放製剤を 1 日 2 回（以下「b.i.d.」）反復投与したときの functional $t_{1/2}$（定常状態での C_{max} 及び投与期間の終了時に測定した濃度［以下「C_{trough}」］比から推定）は，3–4 時間であった。したがって，第 II 相試験では速放性製剤を用い，主に b.i.d.レジメンでウパダシチニブを評価した。

第 III 相試験及び市販後においてより利便性の高い 1 日 1 回（以下「q.d.」）投与によりアドヒアランスを高めるため，ウパダシチニブ ER 製剤を開発した。第 III 相試験での評価用量であるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 製剤の q.d.投与により，絶食条件下での速放性製剤 6 mg 及び 12 mg b.i.d.投与と同等の時間 0 から投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}24}$」），同程度の C_{max} 及び最小血漿中濃度（以下「C_{min}」）が得られる。ER 製剤投与後，ウパダシチニブの T_{max} の中央値は 2–4 時間，$t_{1/2}$ の調和平均値は 9–14 時間であった。ER 製剤の q.d.反復投与により，血漿中ウパダシチニブに蓄積は認められなかった。

ウパダシチニブの血漿曝露量は，速放性製剤又は ER 製剤を用いて臨床試験で評価した用量範囲で，ほぼ用量比例性を示した。関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの経口クリアランスは，健康被験者と比較し，25%低かった（血漿中濃度－時間曲線下面積［以下「AUC」］推定値は 33%高値を示す）。ウパダシチニブの投与総放射能の約 24%及び 38%が未変化体としてそれぞれ尿及び糞中に回収された。ウパダシチニブには既知の活性代謝物は認められていない。母集団薬物動態解析に基づき，体重 74 kg 及びクレアチニンクリアランス 109 mL/min の典型的な関節リウマチ患者に ER 製剤を投与したとき，定常状態におけるウパダシチニブの経口クリアランスは 40.5 L/h，見かけの分布容積は 294 L と推定される。ウパダシチニブの経口クリアラン

ス及び見かけの中央コンパートメントの分布容積の被験者間変動は，第 I 相試験でそれぞれ 21%及び 24%，第 II/III 相試験でそれぞれ 37%及び 53%と推定された。

ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

試験を通しての母集団薬物動態解析の枠内での共変量の検討，及び特定の第 I 相試験で種々の内因性要因の影響を評価した。

1. 肝機能障害の影響：軽度及び中等度肝機能障害患者におけるウパダシチニブの AUC は，肝機能正常被験者と比較し，それぞれ 28%及び 24%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は肝機能正常被験者と比較し，軽度肝機能障害患者では同程度であり，中等度肝機能障害患者では 43%高かった。また，母集団薬物動態解析で，ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」），及び血清ビリルビン濃度は，ウパダシチニブのクリアランスと相関しなかった。したがって，軽度及び中等度肝機能障害患者での用量調節は必要ないと考えられた。高度肝機能障害患者においては，ウパダシチニブを評価しなかったため，ウパダシチニブの使用は避けるべきと考えられた。
2. 腎機能障害の影響：ウパダシチニブの AUC は腎機能正常被験者と比較し，軽度，中等度，及び高度の腎機能障害患者でそれぞれ 18%，33%，及び 44%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は腎機能正常被験者と比較し，軽度，中等度，及び高度の腎機能障害患者で同程度であった。したがって，ウパダシチニブの用量調節は軽度，中等度，及び高度の腎機能障害患者で必要ないと考えられた。ウパダシチニブの排泄全体に対し，腎外クリアランスが主として寄与するため，血液透析はウパダシチニブの血漿曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測される。
3. 年齢，人種，及び性別の影響：第 I 相試験から第 III 相試験を通した母集団薬物動態解析に基づき，年齢，人種，及び性別は，ウパダシチニブの薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

   日本人及び中国人健康被験者に速放性製剤を投与したとき，用量補正したウパダシチニブの曝露量は，欧米人健康被験者と同程度であった（AUC で 20%以下の高値，C_{max} で同程度）。同様に，中国人被験者に ER 製剤を投与したときの定常状態でのウパダシチニブの血漿曝露量は（AUC で 26%高値，C_{max} で 32%高値），欧米人被験者と同程度であった。また，母集団薬物動態モデルで推定した日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの血漿曝露量は，非日本人関節リウマチ患者と同程度であった（AUC 及び C_{max} で 20%以下の高値）。また，人種及び民族は，母集団薬物動態解析よりウパダシチニブの薬物動態パラメータの有意な共変量ではなかった。以上より，ウパダシチニブの薬物動態は民族差の影響を受けにくいことから，人種及び民族に基づいた用量調節は必要ないと考えられた。

4. 体重の影響：第 I 相試験から第 III 相試験を通した母集団薬物動態解析で，体重はウパダシチニブのクリアランス及び分布容積に対し，統計学的に有意ではあるが臨床的に意味のない共変量であった。体重が 60–100 kg の被験者と比較し，体重が 60 kg 未満の関節リウマチ患者は，平均 AUC が 5%，平均 C_{max} が 18%高く，100 kg 超の関節リウマチ患者では，平均 AUC が 5%，平均 C_{max} が 18%低いと予測される。この影響の臨床的な意味はないと考えられる。したがって，体重に基づいた用量調節は関節リウマチ患者に対して必要ないと考えられた。

2.5.3.2 ウパダシチニブの薬物間相互作用の可能性

ウパダシチニブは，臨床試験で使用した用量で高膜透過性と高溶解性を示し，Biopharmaceutics Classification System Class 1 化合物と考えられる。*In vitro* 試験に基づくと，ウパダシチニブは *in vitro* 代謝でチトクロム P450（以下「CYP」）3A の基質であり，極めてわずかではあるが CYP2D6 も寄与する可能性がある。ウパダシチニブは，排出トランスポータである P 糖蛋白質（以下「P-gp」）及び乳がん抵抗性蛋白（以下「BCRP」）の基質でもあるが，高膜透過性と高溶解性を考慮すると，P-gp 及び BCRP の阻害剤との相互作用はないと考えられる。*In vitro* 評価に基づき，アルコールはウパダシチニブ ER 製剤に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない（*in vitro* 放出速度は高濃度のアルコールで遅延すると考えられるが，その濃度は *in vivo* 濃度よりも高い）。

ウパダシチニブの薬物間相互作用の可能性は，第 I 相試験の 6 試験並びに母集団薬物動態解析及び PBPK 解析で評価した。

これらの試験より，CYP2D6 の強い阻害薬，有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B 阻害薬，メトトレキサート（以下「MTX」），pH 調整剤，及びスタチン系薬剤の併用投与は，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさないことが示された。ウパダシチニブは MTX，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，ロスバスタチン，及びアトルバスタチン並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9，及び CYP3A の代謝基質である薬物の血漿曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。したがって，ウパダシチニブと併用投与するとき，これらの薬剤の用量調節は必要ないと考えられた。CYP3A の強い阻害薬は，ウパダシチニブの AUC を 75%，C_{max} を 70%増加させる一方，CYP3A の強い誘導薬は，ウパダシチニブの血漿曝露量を約 1/2 に減少させる。したがって，CYP3A の強い阻害薬で慢性治療を受けている患者又は CYP3A の強い誘導薬とウパダシチニブを併用する場合，ウパダシチニブの使用には注意すべきである。

2.5.3.3 *Ex-vivo* バイオマーカー，有効性及び安全性に関する曝露－反応

2.5.3.3.1 *Ex-vivo* サイトカイン誘導性 STAT リン酸化に対するウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析及び第 II 相試験の用量選択の裏付け

早期第 I 相試験で，インターロイキン（以下「IL」）-6 及び IL-7 のシグナル伝達経路に対するウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析を *ex-vivo* 試験でトファシチニブ 5 mg b.i.d.投与と比較し評価した。これらの解析より，第 II 相用量設定試験の 2 試験で評価した用量範囲は裏付けられた（M13-537 試験［5.3.5.1-9 項］及び M13-550 試験［5.3.5.1-10 項］）。ウパダシチニブは，*ex-vivo* で IL-6 誘導性転写シグナル変換活性化因子（以下「STAT」）3 リン酸化（JAK1 活性のマーカー）及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化（ヤヌスキナーゼ［以下「JAK」］1/3 活性のマーカー）を用量依存的に阻害し，速放性製剤を投与後 1 時間に最初に採取した試料で最大に阻害した。IL-6 及び IL-7 誘導性 STAT リン酸化レベルは，投与間隔終了時までにベースラインに回復した。M13-401 試験（5.3.3.1-1 項）及び M13-845 試験（5.3.3.1-2 項）のデータの曝露－反応解析より，ウパダシチニブは IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化の阻害において，トファシチニブと比較して強力であり，IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化の阻害において，トファシチニブと比較して弱いことが示された。これは，ウパダシチニブがトファシチニブと比べ，*in vitro* での JAK3 よりも JAK1 に対する強い作用と一致し，ウパダシチニブが安全性に関連する可能性のある JAK3 に対する作用（IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化で評価）は最小限に抑えつつ，関節リウマチ（IL-6/JAK1 が亢進している）での効果を最大化することを支持している。*Ex-vivo* バイオマーカー評価に基づくと，ウパダシチニブ速放性製剤の 3 mg b.i.d.投与により，IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化に対し，ある程度の効果を示すが，6 mg 及び 12 mg b.i.d.投与により，本シグナル伝達経路に対して更に大きな効果を示すと考えられる。IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化に対しては，ウパダシチニブ約 12 mg b.i.d.投与でトファシチニブ 5 mg b.i.d.投与と同程度の作用を示した。ウパダシチニブ速放性製剤の 3–18 mg b.i.d.の用量範囲は，最小有効用量及び有効性のプラトーを評価すること，並びに関節リウマチを対象にウパダシチニブの用量－及び曝露－反応関係を適切に評価できると考えられた。

2.5.3.3.2 有効性及び安全性に関する曝露－反応

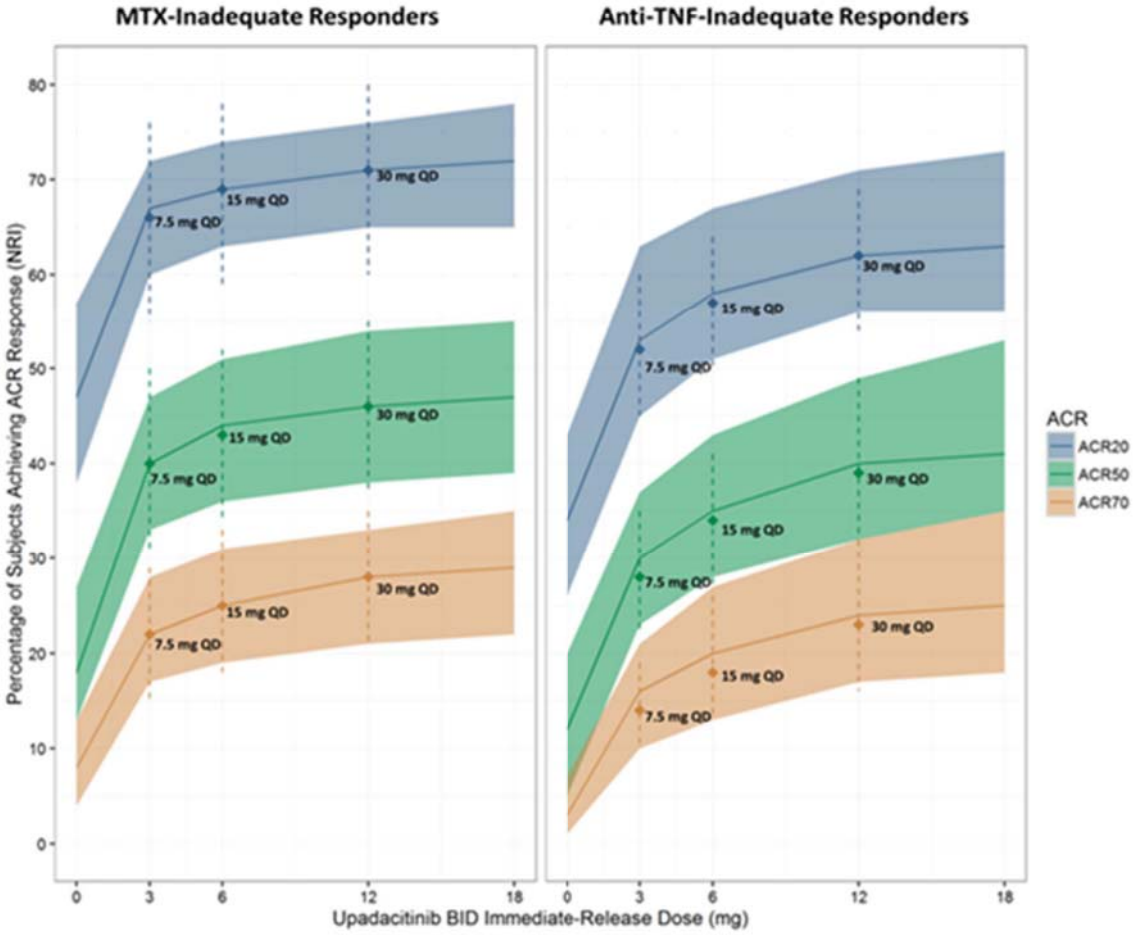
<u>QT 間隔に対するウパダシチニブの影響に関する曝露－反応関係</u>

健康被験者を対象にした早期単回及び反復投与試験（M13-401 試験及び M13-845 試験）で収集した血漿中濃度及び 3 回連続測定した心電図（以下「ECG」）データを用いて，QT 間隔に対するウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析を実施した。本解析の結果，治療用量及びより高い用量での血漿曝露量で，血漿中ウパダシチニブ濃度と QT 間隔の延長との間には相関性は認められないことが示された（R&D/17/1139）。これらの解析に基づき，EMA，FDA，及び PMDA より，詳細な QT 評価試験は不要であるとの助言を受けている。

<u>第 II 相試験の有効性及び臨床検査項目並びに第 III 相試験の用量の選択に関する曝露－反応関係</u>

第 II 相試験の有効性及び安全性データの概要をそれぞれ 2.7.3 項及び 2.7.4 項に示す。曝露－反応解析は，第 II 相用量設定試験 2 試験のデータを用い，ウパダシチニブの曝露量と有効性（American College of Rheumatology 20%，50%，70% Response［以下「ACR20，ACR50，ACR70」］）を達成した被験者の割合として評価）との関係を評価し，安全性の解析と併せて第 III 相試験の用量の選択を裏付けた。本解析の結果，速放性製剤の 6 –12 mg b.i.d.投与によるウパダシチニブの血漿曝露量は，MTX の基礎療法を受けている中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対して効果を最大限に発揮すると予測された（図 2.5.3-1. ）。ウパダシチニブ ER 製剤の 15 mg 及び 30 mg q.d.投与は，速放性製剤の 6 mg 及び 12 mg b.i.d.投与と同程度の効果があると予測された。ウパダシチニブ速放性製剤 3 mg b.i.d の用量（ER 製剤で 7.5 mg に相当）は，高用量と比較し，特に難治性の抗腫瘍壊死因子阻害薬で効果不十分例（以下「anti-TNF-IR」）の集団で最適な有効性を示すまでに到達していないと予測された。

図 2.5.3-1. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づき，速放性製剤 b.i.d.レジメン及び ER 製剤 q.d.レジメンにおける投与 12 週での ACR 反応を推定した中央値及び 90%予測区間



Lines and shaded areas represent the median and 90% prediction intervals for the immediate-release 3, 6, 12, and 18 mg b.i.d. dosing regimens. Symbols and dashed lines represent the simulated median and 90% prediction intervals for the ER 7.5 mg, 15 mg and 30 mg q.d. dosing regimens.

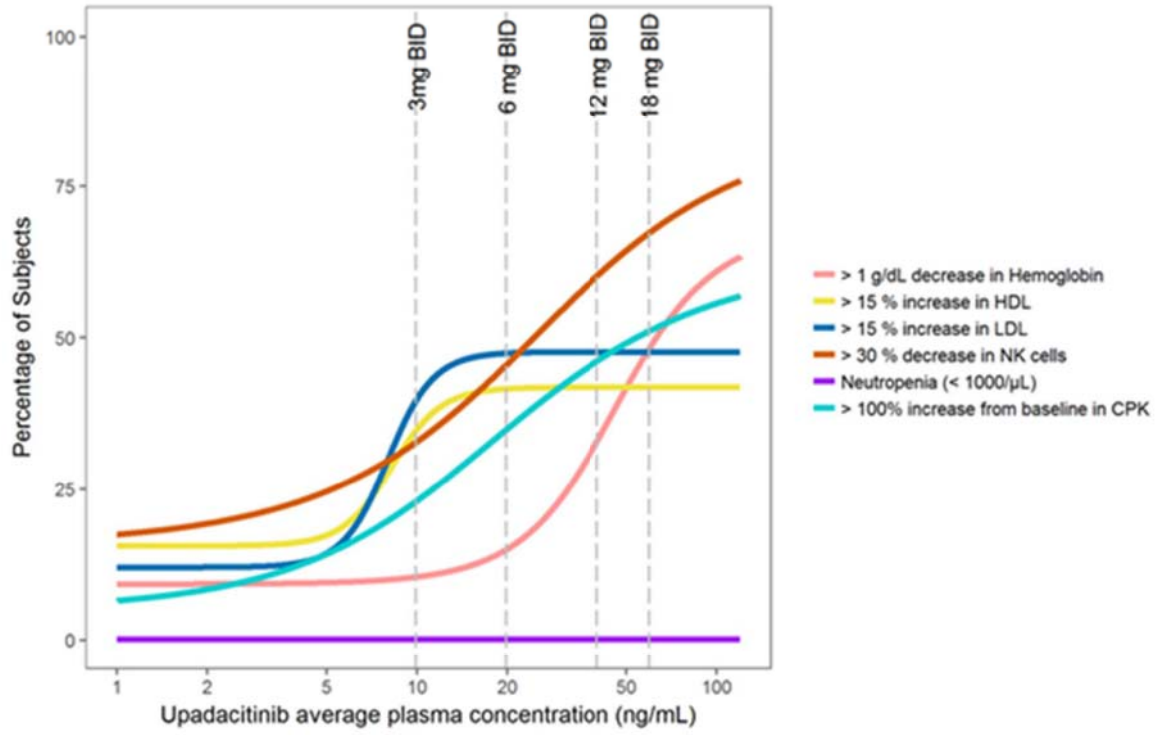
Cross reference: Module 2, Section 2.7.2.3.8.3

第 IIb 相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）で，ヘモグロビン，ナチュラルキラー（以下「NK」）細胞，低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」），高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」），クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」），及び好中球の特異的な変化が投与 12 週に発現する確率とウパダシチニブの平均血漿中濃度（以下「C_{avg}」）との関係を評価した（R&D/17/1122）。本解析から，速放性製剤 12 mg b.i.d.（ER 製剤 30 mg q.d.に相当）より高用量のウパダシチニブは，12 mg b.i.d.と比較し，ヘモグロビン，NK 細胞，及び CPK に対して大きな影響を及ぼすと予測された（図 2.5.3-2）。ヘモグロビン減少は，主に速放性製

剤 12 mg b.i.d.（ER 製剤 30 mg q.d.に相当）以上の用量での曝露で認められる。投与 12 週での好中球減少症（1000/μL 未満；最終観測値による欠測値補完法［以下「LOCF」］）に，曝露－反応関係は認められなかった。投与 12 週の臨床検査項目の変化に及ぼすウパダシチニブの影響がプラトーになるのは「LDL の 15%超増加（LOCF）」及び「HDL の 15%超増加（LOCF）」であり，いずれも 6 mg b.i.d.（ER 製剤 15 mg q.d.に相当）の予測曝露量でプラトーに達すると考えられ，15 mg q.d.を超える用量での LDL-C 及び HDL-C の更なる増加はないことが示唆された。

第 II 相試験における有効性及び臨床検査項目に対する影響に関する曝露－反応解析に基づき，ウパダシチニブ ER 製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.投与は，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に最適なリスク・ベネフィットバランスを提供すると予測され，2.5.3.4 項に記載するように，当該用量を第 III 相試験での評価のため選択した。

図 2.5.3-2.　第 II 相試験の曝露－反応解析に基づく投与 12 週に臨床検査項目でベースラインからの特異的な変化（LOCF）を発現する関節リウマチ患者の予測中央値パーセント点



有効性及び安全性に関する曝露－反応の関係：第 II 相及び第 III 相試験の併合及び承認申請する市販用量の選択

関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 II 相及び第 III 相試験のデータを用い，曝露－反応解析を実施した。有効性及び安全性の結果を，それぞれ 2.7.3 項及び 2.7.4 項に要約した。曝露－反応解析より，ウパダシチニブ 15 mg q.d.投与での血漿曝露量により，ウパダシチニブの効果は最大限に発揮され，30 mg q.d.投与による関節リウマチ患者でのベネフィットの増加分はわずかであることが示された（15 mg q.d.投与から 30 mg q.d.投与の用量範囲：ACR20，ACR50，ACR70，及び C-反応性蛋白による 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28［CRP］」）による LDA 又は CR の増加が 5%以下；2.7.2 項の表 2.7.2-30）。これは，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分例（以下「csDMARD-IR」）及び生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分例（以下「bDMARD-IR」）集団，並びにウパダシチニブの単剤投与又は csDMARD の基礎療法下での投与にかかわらず一貫していた（R&D/18/0628）。

海外の曝露－反応解析（R&D/18/1105）の最終モデルを用い，M14-663 試験（5.3.5.1-1 項）の日本人被験者のデータを用いた有効性の曝露－反応解析を行った。これら解析の結果は，日本人関節リウマチ患者における臨床効果の予測において，ウパダシチニブの用量が血漿曝露量より優れていることを示唆したが，おそらく評価したデータセットが相対的に小さかったこと及びこの小さなデータセットでは裏付けられない有効性の曝露－反応モデルの複雑さのためと考えられる。

国際共同第 II 相及び第 III 相試験の併合したデータセットを用い，種々の安全性評価項目について曝露－反応関係を評価した。投与 12/14 週又は 24/26 週での肺炎，帯状ヘルペス感染，血小板数の変化（血小板 600×10^9/L 以上［ベースライン：400×10^9/L 以下］，血小板 400×10^9/L 以上［ベースライン：400×10^9/L 以下］），リンパ球減少症（グレード 4 以上），及び好中球減少症（グレード 3 以上）に曝露－反応関係を示す傾向は認められなかった。

ウパダシチニブの曝露量増加は，30 mg q.d.以上の用量で認められた投与 12/14 週及び 24/26 週のヘモグロビンのベースラインからの減少（1 g/dL 超及び 2 g/dL 超）の発現率が高くなることと統計学的に関連しており，ヘモグロビン減少は大部分が 30 mg q.d.以上の用量に相当する曝露量で認められた。ウパダシチニブの曝露量は，投与 12/14 週でのグレード 3 以上のリンパ球減少症の発現率が高くなることと関連していたが，投与 24/26 週では統計学的に有意ではなかった。ウパダシチニブの曝露量は，投与 24/26 週のグレード 3 以上の重篤な感染症の発現率のわずかな増加と関連していたが，投与 12/14 週では関連はなかった。第 III 相試験の長期安全性データに基づくと，血漿中ウパダシチニブの AUC は，静脈血栓塞栓事象（以下「VTE」）又は主要な心血管事象（以下「MACE」）を発現した被験者と発現しなかった被験者の間で同程度であった。曝露－反応モデルに基づき，推定した 1 g/dL 超及び 2 g/dL 超のヘモグロビン減少，グレード 3 以上のリンパ球減少症，及び重篤な感染症の発現率の概要を 2.7.2 項の表 2.7.2-31 に示す。

国際共同第 II 相及び第 III 相試験の全体解析において，ウパダシチニブの曝露との相関傾向を示した安全性評価項目について，日本人関節リウマチ患者における曝露－反応関係を評価した。日本人関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ曝露の増加は，投与 12 週及び 24 週のヘモ

グロビンのベースラインからの 1 g/dL 超の減少，投与 12 週のヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少，及び投与 12 週のグレード 3 以上のリンパ球減少症と相関していた。ウパダシチニブ投与 24 週では，ヘモグロビンの 2 g/dL 超の減少及び重篤な感染症の臨床的に意味のある臨床検査項目の変化は，いずれも統計的に有意な曝露依存性を示さなかった。モデルにより推定した日本人関節リウマチ患者におけるヘモグロビンの 1 g/dL 超及び 2 g/dL 超の減少，並びにグレード 3 以上のリンパ球減少症の発現率を 2.7.2 項の表 2.7.2-32 に示す。

2.5.3.4 用量及びレジメンの選択

ウパダシチニブの速放性製剤を用いた第 II 相試験の曝露－反応解析（2.5.3.3 項）を行い，第 III 相試験の ER 製剤の用量を選択した。15 mg 及び 30 mg ER 製剤の q.d.投与による曝露量で，ACR20/50/70 反応を達成した被験者の割合で評価する有効性は最大化すると予測された。ウパダシチニブ ER 製剤の 15 mg q.d.未満の用量では，関節リウマチ患者で最適な有効性を示すまでには到達していないと予測された。一方，30 mg q.d.を超えるウパダシチニブ ER 製剤の用量では，30 mg q.d.以下の用量と比較し，更なる有効性のベネフィットは得られず，ヘモグロビン，NK 細胞，及び CPK は大きな影響を受けると予測された。

第 II 相試験の曝露－反応解析に基づき，第 III 相試験での更なる評価のために，ウパダシチニブ ER 製剤の 15 mg 及び 30 mg q.d.を選択した。この用量は，第 II 相試験終了時での scientific advice にて FDA 及び EMA より支持された。PMDA は 15 mg 及び 30 mg の用量に同意し，日本人患者集団における用量設定データを得るために，7.5 mg q.d.の評価も要請した。

国際共同第 II 相及び第 III 相試験の有効性及び安全性に関する曝露－反応解析は，15 mg q.d.投与が中等症から重症の活動性関節リウマチ患者の治療で最適なリスク・ベネフィットバランスを提供することを支持している。同様に，日本人関節リウマチ患者において，有効性に関して認められたウパダシチニブ用量相関関係及び安全性に関する曝露－反応解析は，中等症から重症の活動性リウマチ患者における至適用量として 15 mg q.d.レジメンの使用を支持している（2.5.3.3 項）。

関節リウマチの第 III 相試験及び承認申請用量の用量選択を裏付ける曝露－反応解析の詳細は，モジュール 2，2.7.2 項に示す。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

ABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の有効性の評価は，臨床データパッケージ（2.5.1.6 項参照）のうち，第 II 相，第 IIb/III 相及び第 III 相の 8 試験から評価した。各試験のデザインの概要は 2.5.1.3.3 項に示す。

評価資料は，関節リウマチを対象とした国内第 IIb/III 相比較試験の M14-663 試験（5.3.5.1-1 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-1-2 項［84 週時報告書］），日本人を含む国際共同第 III 相比較試験の M15-555 試験（5.3.5.1-2 項［14 週時報告書］，5.3.5.1-3 項［48 週時報告書］及び 5.3.5.1-3-2 項［84 週時報告書］）及び M13-545 試験（5.3.5.1-4 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-4-2 項［72 週時報告書］），海外第 III 相二重盲検比較試験の M14-465 試験（5.3.5.1-5 項［26 週時報告書］及び 5.3.5.1-5-2 項［72 週時報告書］），M13-542 試験（5.3.5.1-6 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-6-2 項［60 週時報告書］）及び M13-549 試験（5.3.5.1-7 項［12 週時報告書］，5.3.5.1-8 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-8-2 項［84 週時報告書］）の 6 試験とした。参考資料は，海外第 II 相比較試験の M13-537 試験（5.3.5.1-9 項）及び M13-550 試験（5.3.5.1-10 項）の 2 試験とした。

本概括評価では，評価資料である第 IIb/III 相比較試験の M14-663 試験，第 III 相比較試験の M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験及び M13-549 試験の結果からウパダシチニブの有効性を評価した。

申請時には，評価資料の M14-663 試験，M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験及び M13-549 試験は，それぞれ投与 60，48，24，26，24，60 週時までのデータを基に中間解析を行い，本概要を作成して提出し，それぞれ投与 84，84，72，72，60，84 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，総括報告書を作成して情報を更新した。

また，有効性評価に用いた臨床試験のうち，海外第 III 相二重盲検比較試験（M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験）を対象に 2 種類の併合解析対象集団を設定し，短期有効性の併合解析を行った（Integrated Summary of Efficacy［以下「ISE」］）（5.3.5.3-1 項）。併合解析対象集団の構成を表 2.5.4-1 に示す。ISE では，更に，M15-555 試験，M13-545 試験，M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験の試験別に長期有効性解析を行った。ISE に含めた各試験のデータカットオフ日は，以下のとおりとした（各試験の総括報告書のデータカットオフ日は 2.7.3.1.1 項参照）。

- M15-555 試験（投与 48 週時，48 週時報告書のデータカットオフ日と同日）
- M13-545 試験（投与 48 週時，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- M14-465 試験（投与 48 週時，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- M13-542 試験（投与 60 週時，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- M13-549 試験（投与 60 週時，60 週時報告書のデータカットオフ日と同日）

表 2.5.4-1. 併合解析対象集団の構成

解析対象集団	解析	併合した試験	投与群
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団	短期有効性	M13-542 M13-549 M14-465	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 プラセボ併合群
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団	短期有効性	M13-542 M13-549	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群 プラセボ併合群

相互参照：ISE Statistical Analysis Plan Version 2.0 Table 2

2.5.4.2 有効性の評価項目

2.5.4.2.1 評価項目

国内第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）では，主要評価項目を，投与 12 週時の米国リウマチ学会（以下「ACR」）20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）とした（主要評価項目の詳細は 2.7.3.1.2.1 項参照）。

日本人を含む国際共同第 III 相比較試験（M15-555 試験，M13-545 試験）では，以下のとおり，各国の規制当局の薬事要件別に，M15-555 試験では 2 種類，M13-545 試験では 4 種類の主要評価項目を設定した。

M15-555 試験の主要評価項目

- 投与 14 週時の ACR20 反応率（米国食品医薬品局［以下「FDA」］の薬事要件）
- 投与 14 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」］）に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合（欧州医薬品庁［以下「EMA」］の薬事要件）

M13-545 試験の主要評価項目

- 投与 12 週時の ACR50 反応率（米国 FDA の薬事要件）
- 投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）
- 投与 12 週時の ACR20 反応率（日本医薬品医療機器総合機構［以下「PMDA」］の薬事要件）
- 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（日本 PMDA の薬事要件）

海外第 III 相比較試験（M14-465 試験，M13-542 試験，M13-549 試験）では，以下のとおり，各試験で 2 種類の主要評価項目を設定した。

- 投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件）
- 投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）（M14-465 試験のみ）
- 投与 12 週時の 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）（M13-542 試験，M13-549 試験のみ）

重要な副次評価項目として，ACR20 / 50 / 70 反応率，DAS28（CRP），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」），DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を評価した。

更に，試験によって，上記に加え，DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（M14-663 試験，M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-549 試験），朝のこわばり（M14-663 試験，M15-555 試験，M14-465 試験，M13-549 試験），慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感（以下「FACIT-F」）（M14-663 試験，M14-465 試験，M13-549 試験），Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）に基づく LDA を達成した被験者の割合（M14-465 試験，M13-549 試験），mTSS（M13-545 試験，M14-465 試験），X 線画像上で構造的損傷の進展のない（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（M13-545 試験，M14-465 試験），関節リウマチの就業不安定尺度（以下「RA-WIS」）（M14-663 試験）及び患者による疼痛度評価（M14-465 試験）も重要な副次評価項目とした（副次評価項目の詳細は 2.7.3.1.2.2 項参照）。

2.5.4.2.2 統計解析

2.5.4.2.2.1 解析対象集団

第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験では，最大の解析対象集団（以下「FAS」）を対象に有効性の主要解析を実施し，治験実施計画書に適合した集団（以下「PPS」）を対象に追加解析を実施した（解析対象集団は 2.7.3.1.3 項参照）。

M15-555 試験及び M13-545 試験は，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験であり，日本人のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った（M15-555 試験総括報告書［48 週時］及び［84 週時］16.1 9.2 項，M13-545 試験総括報告書［24 週時］及び［72 週時］16.1 9.2 項）。また，海外第 III 相二重盲検比較試験（M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験）を対象に 2 種類の併合解析対象集団を設定し（表 2.5.4-1），短期有効性併合解析及びその他の有効性解析を行った。

2.5.4.2.2.2 統計解析方法

第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験では，主要評価項目の投与群間の比較に主要な層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。更に，M14-663 試験では，用量反応関係について，コクラン・アーミテージ検定を用いて評価し，M13-545 試験では，mTSS のベース

ラインからの変化量について，投与群を固定因子，ベースライン値及び主要な層別因子を共変量とした共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いて比較した。

欠測値を補完する場合，2 値変数に対しては欠測値をノンレスポンダーとして補完するノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を，連続変数に対しては欠測値を複数回補完したデータセットで補完する多重補完法（以下「MI」）を用いた。放射線評価項目（mTSS に基づく評価項目）の解析には，線形外挿法及び As Observed（以下「AO」）解析を用いた（各試験の統計解析は 2.7.3.1.4 項参照）。

2.5.4.3 試験対象集団

第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験では，合計 4578 名の被験者が試験に組み入れられ，治験薬の投与を 1 回以上受けた（各試験の被験者の内訳は 2.7.3.3.1 項参照）。日本人被験者は，国内第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）に 197 名，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験に 203 名（M15-555 試験 65 名，M13-545 試験 138 名）が組み入れられ，すべての日本人被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験に組み入れられた被験者は，関節リウマチ患者の特徴どおり，大部分が女性であった。国際共同臨床試験及び海外臨床試験に組み入れられた被験者は，大部分が白人であった。各試験の年齢の範囲（平均値 ± 標準偏差）は，53.4 ± 12.73～57.1 ± 11.42 歳であった。

ベースラインのその他の基準値の特性は，試験ごとに投与群間でおおむね同様であった。試験組入れ前の関節リウマチの罹病期間（平均値）は，試験対象集団が関節リウマチ治療のどの段階に該当するかによって予想されたとおり，M13-542 試験（生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬［以下「bDMARD」］で効果不十分又は不耐容であった被験者対象）で最も長く，M13-545 試験（MTX による治療経験がない被験者対象）で最も短かった。第 III 相比較試験では，罹病期間以外のその他の基準値の特性は試験間で同様であり，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に同様の選択基準を用いた最近の臨床試験とも類似していた。選択基準に従って，高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）が高く，圧痛関節数及び腫脹関節数が多く，DAS28（CRP）及び CDAI の平均値が中等症から重症の活動性関節リウマチと一致することにより特徴付けられる，活動性疾患を有する被験者が組み入れられた。M13-545 試験及び M14-465 試験では，X 線画像上で構造的損傷のリスクの高い被験者を確保するため，選択基準で hsCRP を高値に設定したことから，hsCRP の平均値が他の第 III 相比較試験と比較して高かった。

M14-663 試験では，主要評価時点（投与 12 週時）で 94.9%の被験者が治験薬の投与を完了し，効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者はプラセボ群の 1 名のみであった。第 III 相比較試験でも，治験薬の投与中止に至った被験者の割合は低く，約 85%～95%の被験者が主要評価時点で治験薬の投与を完了した。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，全投与群で小さかったが，ウパダシチニブ群と比較してプラセボ群及び実薬対照群で大きかった（試験対象集団の詳細は 2.7.3.3.1 項参照）。

2.5.4.4 有効性の成績

本項では，評価資料の第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び第 III 相比較試験（M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験，M13-549 試験）の有効性の成績を評価する（有効性成績の詳細は 2.7.3.2 項，2.7.3.3 項，2.7.3.5 項参照）。

2.5.4.4.1 M14-663 試験

M14-663 試験では，一定用量の従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）で効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象として，csDMARD 併用下にウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（1 日 1 回）とプラセボを比較した。

投与 12 週時（主要評価時点），投与 60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-2 に，投与 84 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移を図 2.5.4-1 に示す。

投与 12 週時の症状及び徴候，LDA 又は CR を達成した被験者の割合，身体的機能並びに患者報告健康アウトカム（疼痛，朝のこわばり，疲労，生活の質，就業不安定を含む）の改善に，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でいずれも高い有効性が認められた。より厳しい評価項目（ACR50 / 70 反応率，DAS28［CRP］に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合）では，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高い有効性が認められた。投与 12 週時の ACR20 反応率を体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上で層別解析したとき，60 kg 未満の被験者の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群に比べて低かった。

ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の良好な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 84 週時まで継続して認められた。ウパダシチニブ群では，投与 84 週時まで治療効果が継続して増加又は持続した。プラセボ→ ウパダシチニブ群では，投与 12 週時に切替え後，症状及び徴候，疾患活動性，身体的機能並びに健康関連の生活の質に速やかな改善が認められ，投与 84 週時の有効性評価では，ウパダシチニブ群と同程度の治療効果が認められた。

ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群では速やかな効果発現がみられ，投与 1 週時（ベースライン後の最初の来院時）の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.5.4-2. 投与 12，60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-663 試験

Outcome	PBO	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 7.5 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 7.5 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 12 (NRI)				Week 60 (AO)						Week 84 (AO)					
ACR20 (%)	42.9	75.5***	83.7***	80.0***	93.3	91.7	92.9	95.5	88.1	93.8	100	91.7	100	95.5	90.5	93.5
ACR50 (%)	16.3	40.8**	65.3***	58.0***	62.5	75.0	78.6	86.0	66.7	83.9	78.6	91.7	85.7	81.8	76.2	90.3
ACR70 (%)	2.0	20.4**	34.7***	28.0***	43.8	50.0	57.1	53.5	51.2	61.3	57.1	41.7	64.3	47.7	61.9	66.7
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2 (%)	18.4	53.1***	69.4***	72.0***	87.5	91.7	100	93.2	88.4	90.6	86.7	91.7	92.9	90.9	93.0	90.3
CR based on DAS28 (CRP) < 2.6 (%)	6.1	36.7***	57.1***	50.0***	68.8	83.3	85.7	79.5	72.1	71.9	80.0	91.7	78.6	79.5	81.4	80.6
LDA based on CDAI ≤ 10 (%)	12.2	51.0***	57.1***	68.0***	81.3	83.3	78.6	84.1	85.7	90.6	93.3	91.7	78.6	84.1	83.7	90.3
CR based on CDAI ≤ 2.8 (%)	2.0	10.2	18.4**	18.0**	43.8	16.7	50.0	25.0	35.7	46.9	46.7	41.7	50.0	29.5	39.5	32.3
LDA based on SDAI ≤ 11 (%)	14.3	55.1***	59.2***	74.0***	81.3	91.7	78.6	84.1	88.1	93.8	93.3	91.7	85.7	86.4	86.0	90.3

表 2.5.4-2. 投与 12，60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-663（続き）

Outcome	PBO	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 7.5 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 7.5 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 12 (NRI)				Week 60 (AO)						Week 84 (AO)					
CR based on SDAI ≤ 3.3 (%)	4.1	10.2	18.4*	18.0*	43.8	41.7	50.0	29.5	35.7	50.0	53.3	41.7	50.0	36.4	41.9	41.9
Boolean Remission (%)	4.1	8.2	12.2	16.0*	25.0	33.3	50.0	20.5	32.6	34.4	53.3	33.3	42.9	20.5	30.2	38.7
	Week 12 (MMRM)				Week 60[c] (AO)						Week 84 (AO)					
ΔHAQ-DI (LS mean/mean)[a,b]	–0.10	–0.41***	–0.45***	–0.49***	–0.30	–0.71	–0.72	–0.52	–0.51	–0.63	–0.31	–0.69	–0.74	–0.57	–0.59	–0.63
ΔPatient's assessment of pain (mm) (LS mean/mean)[a]	–5.56	–30.26 ***	–27.77 ***	–28.59 ***	–26.8	–40.8	–41.2	–39.1	–28.3	–31.9	–31.3	–38.4	–44.5	–38.3	–30.6	–31.0
ΔSF-36 PCS (LS mean/mean)[a]	2.88	7.21***	6.38**	8.81***	6.97	9.77	10.39	8.44	6.59	9.55	--	--	--	--	--	--
ΔMorning stiffness duration (LS mean/mean)[a]	–10.73	–42.47	–92.58*	–79.73	–44.7	–62.1	–155.9	–71.2	–113.4	–47.9	–48.7	–51.8	–156.4	–63.2	–88.7	–55.2

表 2.5.4-2. 投与 12，60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-663（続き）

Outcome	PBO	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 7.5 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 7.5 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 7.5 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 12 (MMRM)				Week 60[c] (AO)						Week 84 (AO)					
ΔMorning stiffness severity (LS mean/mean)[a]	–1.02	–2.83***	–2.84***	–2.98***	–2.6	–3.6	–4.5	–3.5	–3.6	–3.1	–3.1	–2.9	–4.4	–3.5	–3.4	–3.2
ΔFACIT-F (LS mean/mean)[a]	1.81	4.47*	3.60	2.66	3.6	7.6	5.4	6.5	4.6	3.7	--	--	--	--	--	--
ΔEQ-5D-5L index (LS mean/mean)[a]	0.01	0.12***	0.12***	0.13***	0.08	0.22	0.15	0.20	0.10	0.17	--	--	--	--	--	--
ΔRA-WIS (LS mean/mean)[a]	–0.69	–3.22*	–2.74	–2.24	–4.1	–8.1	–5.8	–4.6	–3.4	–3.0	--	--	--	--	--	--

a. Based on LS mean at Week 12 and mean at Week 48/60/84

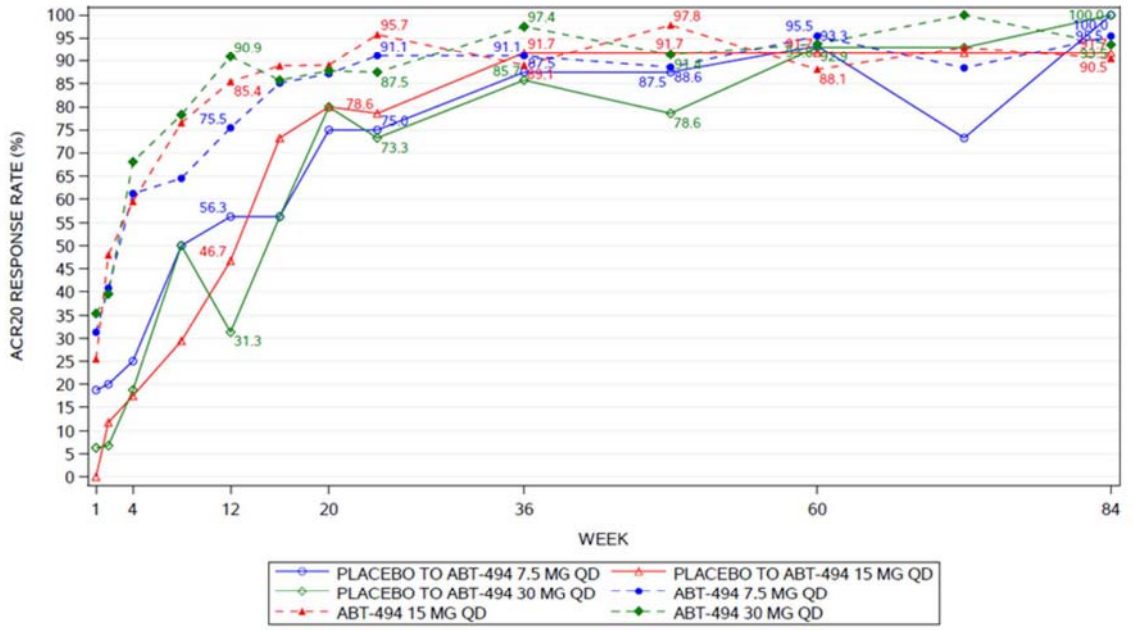
b. Based on MI at Week 12

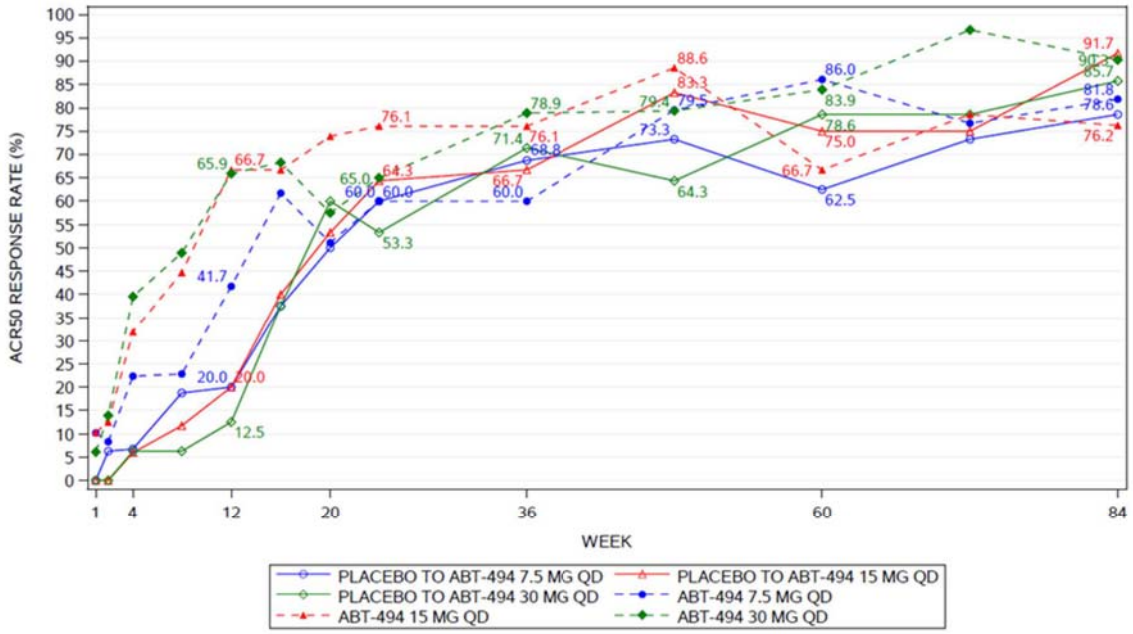
c. Week 48 for ΔSF-36 PCS, ΔFACIT-F, ΔEQ-5D-5L and ΔRA-WIS

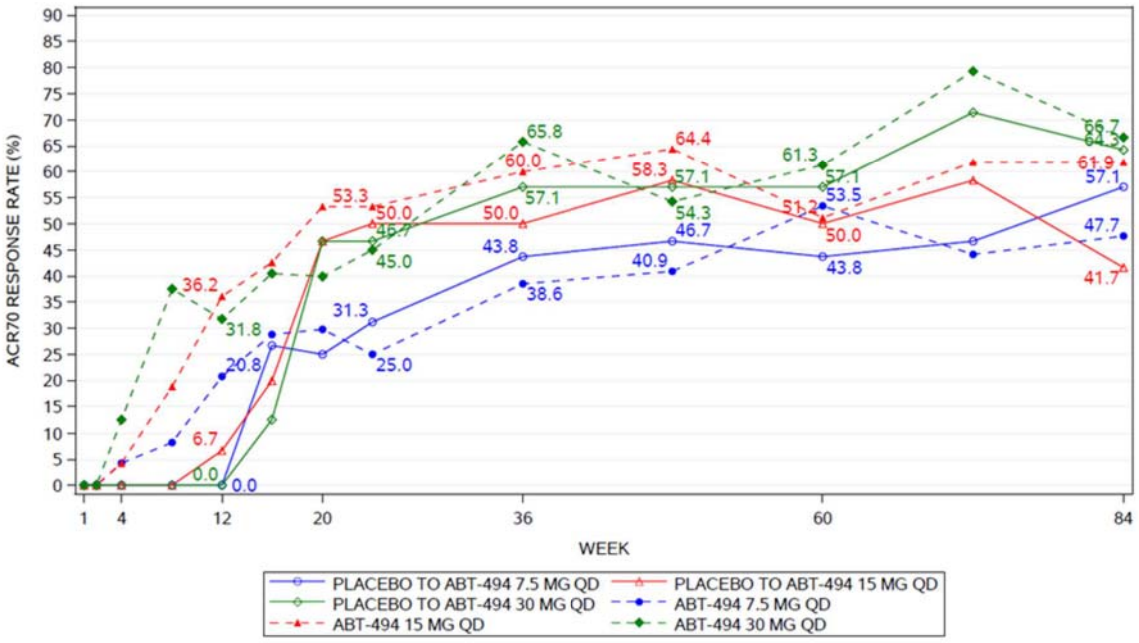
***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level, for upadacitinib versus placebo comparison, respectively.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 9, Table 10, Table 14, Table 16, Table 14.2 1.14, Table 14.2 1.15, Table 14.2 1.18.1, Table 14.2 1.19.1, Table 14.2 1.28, Table 14.2 1.34, Table 14.2 1.35, Table 14.2 1.37.1, Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 2.1.2, Table 14.2 2.1.3, Table 14.2 2.1.4, Table 14.2 2.1.5, Table 14.2 2.1.6, Table 14.2 2.1.7, Table 14.2 2.1.8, Table 14.2 2.1.9, Table 14.2 2.1.14, Table 14.2 2.2.11, Table 14.2 2.2.12, Table 14.2 2.2.15, Table 14.2 2.2.16, Table 14.2 2.2.17, Table 14.2 2.2.18, Table 14.2 2.2.19, Table 14.2 2.2.20, CSR W84 Table 14.2 1.1, Table 14.2 1.2, Table 14.2 1.3, Table 14.2 1.4.1, Table 14.2 1.4.2, Table 14.2 1.5.1, Table 14.2 1.5.2, Table 14.2 1.6.1, Table 14.2 1.6.2, Table 14.2 1.9, Table 14.2 1.21, Table 14.2 1.22, Table 14.2 1.25, Table 14.2 1.26

図 2.5.4-1. 投与 84 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験







相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Figure 3

2.5.4.4.2 M15-555 試験

M15-555 試験では，一定用量の MTX で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，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 継続単独療法を比較した。

投与 14 週時（主要評価時点），投与 48 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-3 に示す。

投与 14 週時の症状及び徴候，LDA 又は CR を達成した被験者の割合，身体的機能並びに患者報告健康アウトカム（疼痛，朝のこわばり，生活の質を含む）の改善に，MTX 継続群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でいずれも統計学的に有意に高い有効性が認められた。本試験では，投与 14 週時まで，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高い有効性が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の良好な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 84 週時まで継続して認められた。ウパダシチニブ群では，投与 84 週時まで治療効果が継続して増加又は持続した。MTX 継続→ ウパダシチニブ群では，投与 14 週時に切替え後，初回の来院までに症状及び徴候，疾患活動性，身体的機能並びに健康関連の生活の質に速やかな改善が認められ，投与 84 週時の有効性評価では，ウパダシチニブ群とおおむね同程度の治療効果が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では速やかな効果発現がみられ，投与 2 週時（ベースライン後の最初の来院時）の ACR20 反応率は，MTX 継続群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.5.4-3. 投与 14，48 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M15-555 試験

Outcome	cMTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	cMTX to UPA 15 mg QD	cMTX to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	cMTX to UPA 15 mg QD	cMTX to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 14 (NRI)			Week 48 (AO)				Week 84 (AO)			
ACR20 (%)	41.2	67.7***	71.2***	80.2	82.4	87.2	87.1	85.9	90.4	88.3	95.9
ACR50 (%)	15.3	41.9***	52.1***	67.0	59.8	69.5	71.9	70.6	67.9	71.2	77.9
ACR70 (%)	2.8	22.6***	33.0***	46.8	41.9	45.5	54.1	48.8	50.0	54.0	65.5
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2 (%)	19.4	44.7***	53.0***	69.8	71.7	72.4	80.0	79.5	79.1	76.2	85.4
CR based on DAS28 (CRP) < 2.6 (%)	8.3	28.1***	40.5***	58.3	54.3	55.2	68.1	55.7	62.8	60.4	77.2
LDA based on CDAI ≤ 10 (%)	24.5	34.6*	46.5***	72.6	72.2	71.5	76.8	78.2	84.9	73.6	85.4
CR based on CDAI ≤ 2.8 (%)	0.9	12.9***	19.1***	27.4	21.1	27.9	41.6	37.9	29.1	33.7	49.1
LDA based on SDAI ≤ 11 (%)	24.1	37.3**	47.0***	71.6	71.1	72.1	78.1	79.3	84.9	75.5	86.5
CR based on SDAI ≤ 3.3 (%)	0.9	13.8***	18.1***	33.7	24.4	28.5	39.3	39.1	33.7	36.2	47.4
Boolean Remission (%)	0.9	9.2***	19.1***	24.0	17.2	18.1	31.4	27.3	23.3	26.2	40.7

表 2.5.4-3. 投与 14，48 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M15-555（続き）

Outcome	cMTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	cMTX to UPA 15 mg QD	cMTX to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	cMTX to UPA 15 mg QD	cMTX to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 14 (MMRM)			Week 48 (AO)				Week 84 (AO)			
ΔHAQ-DI (LS mean/mean)[a, b]	–0.32	–0.65***	–0.73***	–0.69	–0.73	–0.73	–0.83	–0.66	–0.72	–0.74	–0.92
ΔPatient's assessment of pain (mm) (LS mean/mean)[b]	–13.88	–26.15***	–33.18***	–37.3	–34.2	–35.2	–41.0	–37.3	–39.5	–38.3	–43.4
ΔSF-36 PCS (LS mean/mean)[b]	4.32	8.28***	10.19***	10.81	9.88	10.49	11.61	--	--	--	--
ΔMorning stiffness duration (LS mean/mean)[b]	–53.03	–94.56**	–102.34***	–82.2	–136.9	–114.6	–99.4	–95.4	–127.5	–109.8	–111.7
ΔMorning stiffness severity (LS mean/mean)[b]	–1.56	–3.08***	–3.55***	–3.9	–3.8	–3.8	–4.2	–4.2	–4.2	–3.9	–4.4
ΔEQ-5D-5L index (LS mean/mean)[b]	0.08	0.16***	0.19***	0.21	0.20	0.22	0.22	--	--	--	--

a. Based on MI at Week 14

b. Based on LS mean at Week 14 and mean at Week 48/84.

***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level, for upadacitinib versus cMTX comparison, respectively.

相互参照：ISE Table 1.2__9.1, Table 1.2__9.2, Table 1.2__9.3, Table 1.2__9.4.1, Table 1.2__9.4.2, Table 1.2__9.5.1, Table 1.2__9.5.2, Table 1.2__9.6.1, Table 1.2__9.6.2, Table 1.2__9.9, Table 1.2__9.16, Table 1.2__9.23, Table 1.2__9.24, Table 1.2__9.25, Table 1.2__9.26, Table 1.2__9.27, M15-555 試験 CSR W14 Table 7, Table 8, Table 9, Table 12, Table 15, Table 16, Table 18, Table 19, Table 20, Table 23, CSR W84 Table 14.2__1_G, Table 14.2__2_G, Table 14.2__3_G, Table 14.2__4.1_G, Table 14.2__4.2_G, Table 14.2__5.1_G, Table 14.2__5.2_G, Table 14.2__6.1_G, Table 14.2__6.2_G, Table 14.2__9_G, Table 14.2__16_G, Table 14.2__23_G, Table 14.2__24_G, Table 14.2__25_G

2.5.4.4.3 M13-545 試験

M13-545 試験では，MTX による治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本人患者のみ），15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法と MTX 単独療法を比較した。

投与 12 週時（米国 FDA の薬事要件のための主要評価時点），投与 24 週時（欧州連合 EMA の薬事要件のための主要評価時点），投与 48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-4 に示す。また，ACR50 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の投与 48 週時までの推移を図 2.5.4-2 に，投与 72 週時までの推移を図 2.5.4-3 に示す。ウパダシチニブ 7.5 mg を含む日本人部分集団の結果は，2.5.4.4.8.2 項に示す。

投与 12 及び 24 週時の症状及び徴候，LDA 又は CR を達成した被験者の割合，身体的機能並びに患者報告健康アウトカム（疼痛，朝のこわばり，疲労，生活の質を含む）の改善に，MTX 群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でいずれも統計学的に有意に高い有効性が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の良好な治療効果は，投与 24 週時以降も持続又は更に増加し，投与 72 週時まで継続して認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では，投与 24 週時以降，MTX 群と比較して症状及び徴候，疾患活動性並びに身体的機能の改善がおおむね数値的により大きかった。MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg + MTX 群（投与 26 週時の救援治療）では，ウパダシチニブ併用後におおむね速やかな改善が認められ，以降も持続した。ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 単独投与→ ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg + MTX 群（投与 26 週時の救援治療）では，MTX 併用後に改善が認められ，以降も持続したが，改善の大きさは MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg + MTX 群と比較して，すべての有効性評価項目で一貫して小さかった。

投与 24 週時，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では，MTX 群と比較して統計学的に有意な関節の構造的損傷の防止効果が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の投与 24 週時の mTSS 及び mTSS を構成する 2 つの評価項目（関節裂隙狭小化スコア，骨びらんスコア）のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較して，線形外挿法及び AO 解析ともに統計学的に有意に小さく，X 線画像上で構造的損傷の進展のない（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合は，MTX 群と比較して，線形外挿法及び AO 解析ともに統計学的に有意に大きかった。

投与 48 週時の mTSS のベースラインからの変化量も，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で小さく，線形外挿法及び AO 解析ともに統計学的に有意な差が認められた。関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアは，mTSS の結果と一貫していた。投与 48 週時の mTSS，関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であった。投与 48 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，線形外挿法に基づき統計学的に有意に大きく，AO 解析に基づく結果も一貫していた。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では速やかな効果発現がみられ，投与 2 週時（ベースライン後の最初の来院時）の ACR20 反応率は，MTX 群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.5.4-4. 投与 12，24，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-545 試験

Outcome	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX to UPA 15 mg QD + MTX	MTX to UPA 30 mg QD + MTX	UPA 15 mg QD to UPA 15 mg QD + MTX	UPA 30 mg QD to UPA 30 mg QD + MTX
	Week 12 (NRI)			Week 24 (NRI)			Week 48[a] (NRI)			Week 72 (AO)						
ACR20 (%)	54.1	75.7***	77.1***	58.6	78.9***	78.0***	57.0	73.5***	75.2***	90.1	93.6	93.6	100.0	94.4	87.5	85.7
ACR50 (%)	28.3	52.1***	56.4***	33.4	60.3***	65.6***	43.3	63.1***	67.8***	68.9	80.7	86.7	80.0	77.8	31.3	42.9
ACR70 (%)	14.0	32.5***	36.9***	18.5	44.5***	49.7***	29.0	51.4***	53.2***	46.1	61.2	70.0	66.7	55.6	18.8	14.3
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2 (%)	28.3	53.3***	54.8***	32.2	59.9***	65.0***	39.2	59.3***	65.6***	68.8	82.3	90.0	86.7	88.9	50.0	71.4
CR based on DAS28 (CRP) < 2.6 (%)	13.7	35.6***	40.8***	18.5	48.3***	50.0***	29.0	48.6***	53.2***	50.0	67.9	78.3	66.7	66.7	31.3	57.1
LDA based on CDAI ≤ 10 (%)	29.6	46.4***	49.0***	38.2	56.2***	60.5***	42.7	59.6***	64.0***	77.0	79.8	90.8	86.7	88.9	37.5	71.4

表 2.5.4-4. 投与 12，24，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-545（続き）

Outcome	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX to UPA 15 mg QD + MTX	MTX to UPA 30 mg QD + MTX	UPA 15 mg QD to UPA 15 mg QD + MTX	UPA 30 mg QD to UPA 30 mg QD + MTX
	Week 12 (NRI)			Week 24 (NRI)			Week 48[a] (NRI)			Week 72 (AO)						
CR based on CDAI ≤ 2.8 (%)	6.4	16.1***	21.3***	10.5	28.4***	29.3***	17.2	32.5***	39.8***	32.8	45.7	56.2	33.3	38.9	12.5	14.3
LDA based on SDAI ≤ 11 (%)	29.9	48.9***	51.9***	36.9	57.1***	59.6***	43.6	59.9***	64.3***	76.5	81.7	91.5	86.7	88.9	43.8	71.4
CR based on SDAI ≤ 3.3 (%)	6.4	15.8***	22.0***	9.2	28.4***	29.9***	16.2	32.5***	39.2***	32.4	48.0	59.1	33.3	38.9	6.3	14.3
Boolean Remission (%)	6.4	12.9**	15.3***	7.0	24.3***	24.8***	13.1	28.1***	32.5***	22.0	36.8	42.5	33.3	22.2	6.3	0.0

表 2.5.4-4. 投与 12，24，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-545（続き）

Outcome	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX to UPA 15 mg QD + MTX	MTX to UPA 30 mg QD + MTX	UPA 15 mg QD to UPA 15 mg QD + MTX	UPA 30 mg QD to UPA 30 mg QD + MTX
	Week 12 (LOCF For Rescue)			Week 24 (LOCF For Rescue)			Week 48 (LOCF For Rescue)			Week 72 (AO)						
ΔHAQ-DI[b] (LS mean/mean)[c]	–0.49	–0.83 ***	–0.86 ***	–0.60	–0.87 ***	–0.91 ***	–0.74	–0.96 ***	–1.04 ***	–0.89	–1.04	–1.02	–1.16	–1.01	–0.70	–0.75
ΔPatient's assessment of pain (mm) (LS mean/mean)[c]	–25.36	–36.28 ***	–39.67 ***	–28.40	–39.84 ***	–44.67 ***	–34.22	–42.47 ***	–48.18 ***	–39.3	–47.9	–49.8	–59.3	–44.6	–30.2	–28.1
ΔSF-36 PCS[b] (LS mean)	5.74	9.99 ***	10.08 ***	6.97	10.70 ***	11.39 ***	8.91	12.24 ***	13.28 ***	--	--	--	--	--	--	--
ΔMorning stiffness duration (LS mean/mean)[c]	–72.37	–105.97 ***	–111.52 ***	–87.86	–114.55 ***	–118.03 ***	–93.14	–124.32 ***	–129.13 ***	–97.8	–142.7	–125.2	–118.7	–99.4	–173.8	–91.4
ΔMorning stiffness severity (LS mean/mean)[c]	–3.02	–3.95 ***	–4.05 ***	–3.34	–4.46 ***	–4.57 ***	–3.81	–4.75 ***	–5.03 ***	–4.5	–5.3	–5.2	–5.6	–4.5	–2.7	–2.6

表 2.5.4-4. 投与 12，24，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-545（続き）

Outcome	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX to UPA 15 mg QD + MTX	MTX to UPA 30 mg QD + MTX	UPA 15 mg QD to UPA 15 mg QD + MTX	UPA 30 mg QD to UPA 30 mg QD + MTX
	Week 12 (LOCF For Rescue)			Week 24 (LOCF For Rescue)			Week 48 (LOCF For Rescue)			Week 72 (AO)						
ΔFACIT-F (LS mean)	6.80	10.01***	9.57***	7.37	10.59***	10.56***	8.52	10.12	11.56***	--	--	--	--	--	--	--
ΔEQ-5D-5L index (LS mean)	0.19	0.26***	0.26***	0.20	0.26***	0.28***	0.23	0.27**	0.29***	--	--	--	--	--	--	--
				Week 24 (Linear Extrapolation)			Week 48 (Linear Extrapolation)									
ΔmTSS (LS mean)	--	--	--	0.67	0.14**	0.07***	1.00	0.03***	0.14***	--	--	--	--	--	--	--
ΔErosion score (LS mean)	--	--	--	0.34	0.05***	0.00***	0.52	0.02***	0.02***	--	--	--	--	--	--	--
ΔJoint space narrowing score (LS mean)	--	--	--	0.29	0.06*	0.05*	0.46	0.09**	0.11**	--	--	--	--	--	--	--

表 2.5.4-4. 投与 12，24，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-545（続き）

Outcome	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	MTX to UPA 15 mg QD + MTX	MTX to UPA 30 mg QD + MTX	UPA 15 mg QD to UPA 15 mg QD + MTX	UPA 30 mg QD to UPA 30 mg QD + MTX
				Week 24 (Linear Extrapolation)			Week 48 (Linear Extrapolation)									
No radiographic progression (%)	--	--	--	77.7	87.5**	89.3***	74.3	89.9***	90.8***	--	--	--	--	--	--	--

a. Through data cutoff date of 16 August 2018 and data are subject to change when all subjects have completed Week 48 or otherwise prematurely discontinued study.

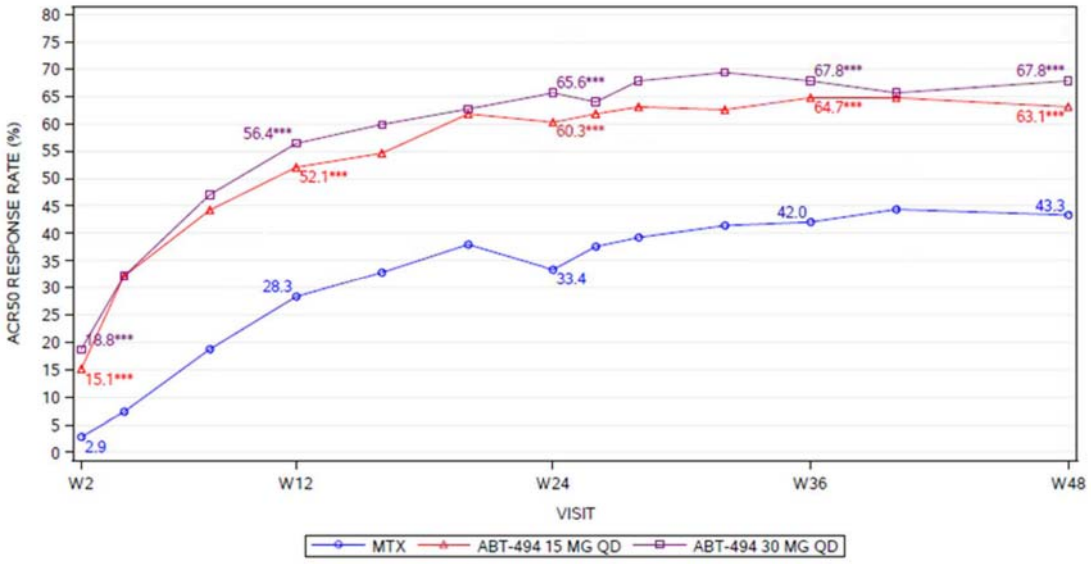
b. Based on MI at Weeks 12 and 24.

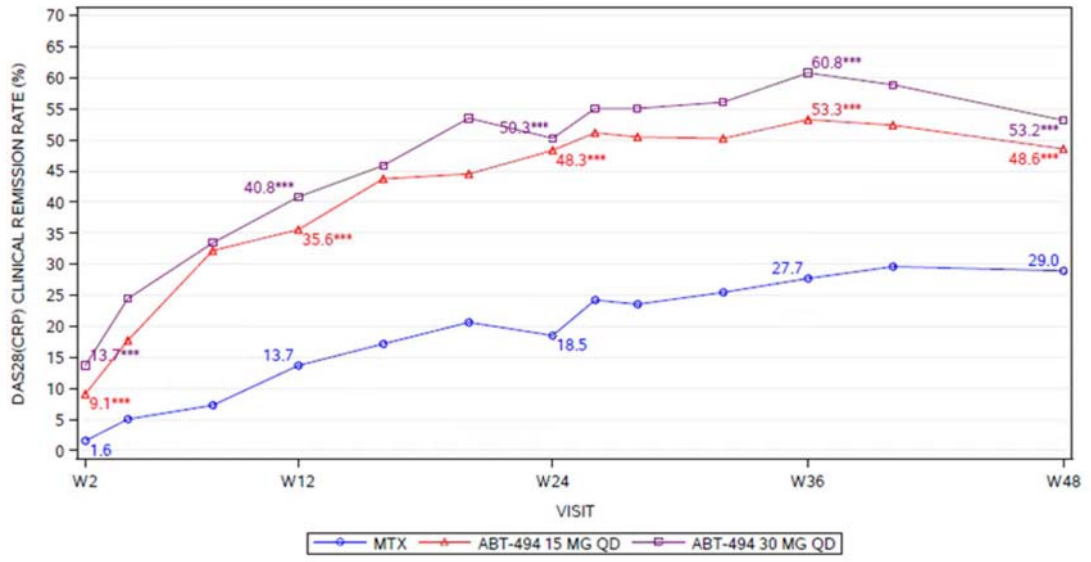
c. Based on LS mean at Week 12/24/48 and mean at Week 72.

***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib versus MTX comparison, respectively.

相互参照：ISE Table 1.2 6.1.1.1, Table 1.2 6.1.2.1, Table 1.2 6.1.3.1, Table 1.2 6.1.4.1, Table 1.2 6.1.5.1, Table 1.2 6.1.7.1, Table 1.2 6.1.8.1, Table 1.2 6.1.11.1, Table 1.2 6.1.12.1, Table 1.2 6.1.13.1, Table 1.2 6.1.14.1, Table 1.2 6.1.17.1, Table 1.2 6.1.24.1, Table 1.2 6.1.30.1, Table 1.2 6.1.31.1, Table 1.2 6.1.32.1, Table 1.2 6.1.33.1, M13-545 試験 CSR W24 Table 8, Table 11, Table 14.2 1.3.1 G, Table 14.2 1.4.1 G, Table 14.2 1.5.1 G, Table 14.2 1.6.1 G, Table 14.2 1.7.1 G, Table 14.2 1.10.1 G, Table 14.2 1.10.2 G, Table 14.2 1.11.1 G, Table 14.2 1.14.1 G, Table 14.2 1.15.1 G, Table 14.2 1.16.1 G, Table 14.2 1.17.1 G, Table 14.2 1.20.1 G, Table 14.2 1.27.1 G, Table 14.2 1.33.1 G, Table 14.2 1.34.1 G, Table 14.2 1.35.1 G, Table 14.2 1.36.1 G, CSR W72 Table 14.2 2.1 G, Table 14.2 2.2 G, Table 14.2 2.3 G, Table 14.2 2.4 G, Table 14.2 2.5 G, Table 14.2 2.8 G, Table 14.2 2.9 G, Table 14.2 2.10 G, Table 14.2 2.11 G, Table 14.2 2.12 G, Table 14.2 2.26 G, Table 14.2 2.27 G, Table 14.2 2.29 G, Table 14.2 2.30 G, Table 14.2 1.35.1 G, Table 14.2 1.35.2 G, Table 14.2 1.35.3 G, Table 14.2 1.35.4 G

図 2.5.4-2. 投与 48 週時までの ACR50 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M13-545 試験



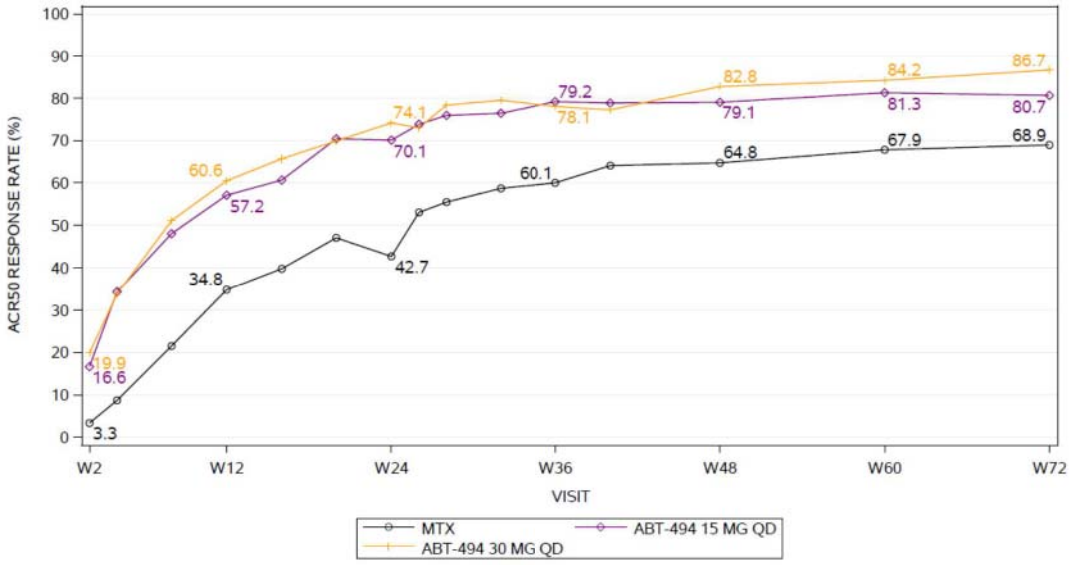


Subjects who met the rescue criteria at Week 16, 20, 24, or rescue switching criteria at Week 26 were treated as non-responders at visits after the first rescue visit.

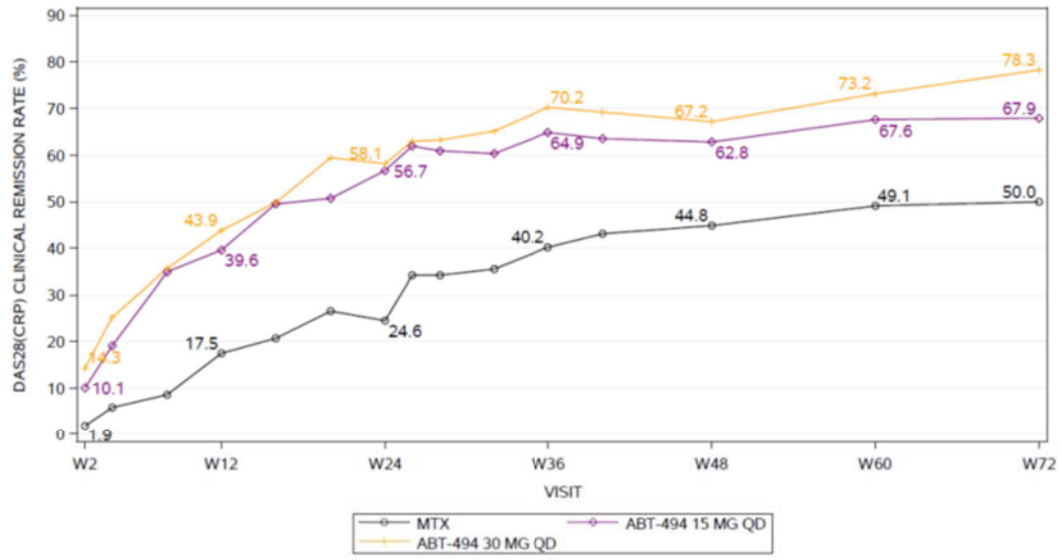
***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib versus MTX comparison, respectively.

相互参照：ISE Figure 1.2__6.1.2, Figure 1.2__6.1.5

図 2.5.4-3. 投与 72 週時までの ACR50 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-545 試験



Week 26: MTX (N = 226); Upadacitinib 15 mg (N = 261); Upadacitinib 30 mg (N = 271)
Week 48: MTX (N = 219); Upadacitinib 15 mg (N = 258); Upadacitinib 30 mg (N = 261)
Week 72: MTX (N = 206); Upadacitinib 15 mg (N = 249); Upadacitinib 30 mg (N = 248)



Week 26: MTX (N = 228); Upadacitinib 15 mg (N = 263); Upadacitinib 30 mg (N = 273)
Week 48: MTX (N = 221); Upadacitinib 15 mg (N = 258); Upadacitinib 30 mg (N = 262)
Week 72: MTX (N = 208); Upadacitinib 15 mg (N = 249); Upadacitinib 30 mg (N = 249)
相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Figure 7, Figure 21

2.5.4.4.4 M14-465 試験

M14-465 試験では，一定用量の MTX で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，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を比較した。

投与 12 週時（主要評価時点），投与 26，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-5 に示す。また，ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の投与 48 週時までの推移を図 2.5.4-4 に，投与 72 週時までの推移を図 2.5.4-5 に示す。

投与 12 週時の症状及び徴候，LDA 又は CR を達成した被験者の割合，身体的機能並びに患者報告健康アウトカム（疼痛，朝のこわばり，疲労，生活の質，就業不安定を含む）の改善に，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。また，投与 12 週時の症状及び徴候，LDA 又は CR を達成した被験者の割合，身体的機能並びに患者報告健康アウトカム（疼痛，朝のこわばりの重症度，疲労，生活の質を含む）をアダリムマブ群と比較した場合にも，ウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性（投与 12 週時の ACR50 反応率，患者による疼痛度評価のベースラインからの変化量及び HAQ-DI のベースラインからの変化量）及び非劣性（投与 12 週時の ACR50 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合）が確認された。

ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与時の良好な治療効果は，投与 26 週時以降も持続又は増加し，投与 72 週時まで継続して認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群では，投与 26 週時以降，アダリムマブ群と比較して症状及び徴候，疾患活動性並びに身体的機能の改善がおおむね数値的により大きかった。プラセボ又はアダリムマブ→ ウパダシチニブ 15 mg 群（投与 14～26 週時の救援治療）及びプラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群（投与 26 週時の救援治療）では，ウパダシチニブへの切替え後におおむね速やかな改善が認められ，以降も持続した。ウパダシチニブ 15 mg→ アダリムマブ群（投与 14 週時の救援治療）では，切替え後に改善が認められ，以降も持続したが，改善の大きさはアダリムマブ→ ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して，すべての有効性評価項目で一貫して小さかった。

ウパダシチニブ 15 mg 群では，プラセボ群と比較して統計学的に有意な関節の構造的損傷の防止効果が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群の投与 26 週時の mTSS 及び mTSS を構成する 2 つの評価項目（関節裂隙狭小化スコア，骨びらんスコア）のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して，線形外挿法及び AO 解析ともに統計学的に有意に小さく，X 線画像上で構造的損傷の進展のない（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合は，プラセボ群と比較して，線形外挿法及び AO 解析ともに統計学的に有意に大きかった。ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与による X 線画像上の構造的損傷の防止効果は，投与 48 週時まで継続して認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 群では速やかな効果発現がみられ，ACR20 反応率は，投与 2 週時（ベースライン後の最初の来院時）にプラセボ群と比較して，投与 4 週時にはアダリムマブ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.5.4-5. 投与 12，26，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-465 試験

Outcome	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	ADA 40 mg to UPA 15 mg QD	UPA 15 mg QD to ADA 40 mg
	Week 12 (NRI)			Week 26 (NRI)			Week 48 (NRI)		Week 72 (AO)				
ACR20 (%)	36.4	63.0	70.5***,#	35.6	57.2	67.4***,##	53.8	64.7##	88.4	94.2	87.8	90.3	80.1
ACR50 (%)	14.9	29.1	45.2***,###	20.9	41.9	53.9***,###	39.8	49.5##	74.4	85.4	70.9	70.1	48.3
ACR70 (%)	4.9	13.5	24.9***,###	9.5	22.9	34.7***,###	23.2	36.1###	59.7	69.5	51.9	41.8	26.1
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2 (%)	13.8	28.7	45.0***,###	18.0	38.5	54.7***,###	35.2	49.9###	77.3	89.9	74.6	63.4	48.3
CR based on DAS28 (CRP) < 2.6 (%)	6.1	18.0	28.7***,###	9.2	26.9	40.9***,###	27.5	38.2##	67.2	79.6	61.3	41.0	32.5
LDA based on CDAI ≤ 10 (%)	16.3	30.0	40.4***,##	22.1	38.2	52.7***,###	34.3	47.3###	86.4	90.5	74.4	63.6	52.7
CR based on CDAI ≤ 2.8 (%)	3.1	7.6	13.4***,##	5.5	13.8	23.0***,###	16.8	25.5##	44.0	56.1	35.4	20.5	12.8
LDA based on SDAI ≤ 11 (%)	15.2	30.0	40.4***,##	22.1	38.8	53.9***,###	34.9	48.8###	86.2	90.7	74.6	65.1	55.0

表 2.5.4-5. 投与 12，26，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-465（続き）

Outcome	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	ADA 40 mg to UPA 15 mg QD	UPA 15 mg QD to ADA 40 mg
	Week 12 (NRI)			Week 26 (NRI)			Week 48 (NRI)		Week 72 (AO)				
CR based on SDAI ≤ 3.3 (%)	2.8	7.3	12.1***,#	4.8	13.8	24.3***,###	17.4	25.5##	42.3	55.1	35.0	19.4	12.0
Boolean Remission (%)	2.0	4.0	9.8***,##	3.8	9.8	18.1***,###	14.7	20.9#	35.4	42.5	25.7	11.6	9.6
	Week 12 (MMRM)			Week 26 (LOCF for Rescue Treatment Switch)			Week 48 (LOCF for Rescue Treatment Switch)		Week 72 (AO)				
ΔHAQ-DI (LS mean/mean)[a, b]	–0.28	–0.49	–0.60***,##	–0.33	–0.57	–0.69***,##	–0.60	–0.73##	–0.83	–1.00	–0.81	–0.84	–0.67
ΔPatient's assessment of pain (mm) (LS mean)	–15.46	–25.31	–31.76 ***,###	–18.60	–31.86	–36.75 ***,##	–32.07	–36.68#	–42.3	–47.1	–41.5	–41.4	–33.5
ΔSF-36 PCS (LS mean)	3.56	6.27	7.89***,##	4.50	7.84	9.51***,##	8.06	9.75##	--	--	--	--	--

表 2.5.4-5. 投与 12，26，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-465（続き）

Outcome	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	ADA 40 mg to UPA 15 mg QD	UPA 15 mg QD to ADA 40 mg
	Week 12 (MMRM)			Week 26 (LOCF for Rescue Treatment Switch)			Week 48 (LOCF for Rescue Treatment Switch)		Week 72 (AO)				
ΔMorning stiffness duration (LS mean/mean)[b]	–48.59	–82.71	–92.63***	–53.88	–91.36	–100.25***	–95.50	–101.65	–96.5	–128.0	–116.7	–132.8	–102.4
ΔMorning stiffness severity (LS mean/mean)[b]	–1.83	–2.86	–3.37***,##	–2.09	–3.38	–3.87***,##	–3.51	–3.82	–4.5	–5.0	–4.6	–4.6	–3.8
ΔFACIT-F (LS mean)	4.81	7.44	8.95***,#	5.48	8.24	9.68***,#	8.93	10.23#	--	--	--	--	--
ΔEQ-5D-5L index (LS mean)	0.10	0.17	0.21***,#	0.11	0.20	0.22***	0.21	0.23	--	--	--	--	--
ΔRA-WIS (LS mean)	–1.98	–4.45	–5.16***	–2.66	–4.62	–5.89***	–4.77	–5.26	--	--	--	--	--

表 2.5.4-5. 投与 12，26，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-465（続き）

Outcome	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	ADA 40 mg EOW	UPA 15 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	ADA 40 mg to UPA 15 mg QD	UPA 15 mg QD to ADA 40 mg
				Week 26 (Reading Session 1; Linear Extrapolation)			Week 48 (Reading Session 2; Linear Extrapolation)						
ΔmTSS (LS mean)	--	--	--	0.92	0.10	0.24***	0.39	0.28	--	--	--	--	--
ΔErosion score (LS mean)	--	--	--	0.44	0.02	0.03***	0.23	0.09	--	--	--	--	--
ΔJoint space narrowing score (LS mean)	--	--	--	0.58	0.14	0.22***	0.17	0.21	--	--	--	--	--
No radiographic progression (%)	--	--	--	76.0	86.8	83.5**	87.9	86.4	--	--	--	--	--

a. Based on MI at Week 12

b. Based on LS mean at Week 12/26/48 and mean at Week 72.

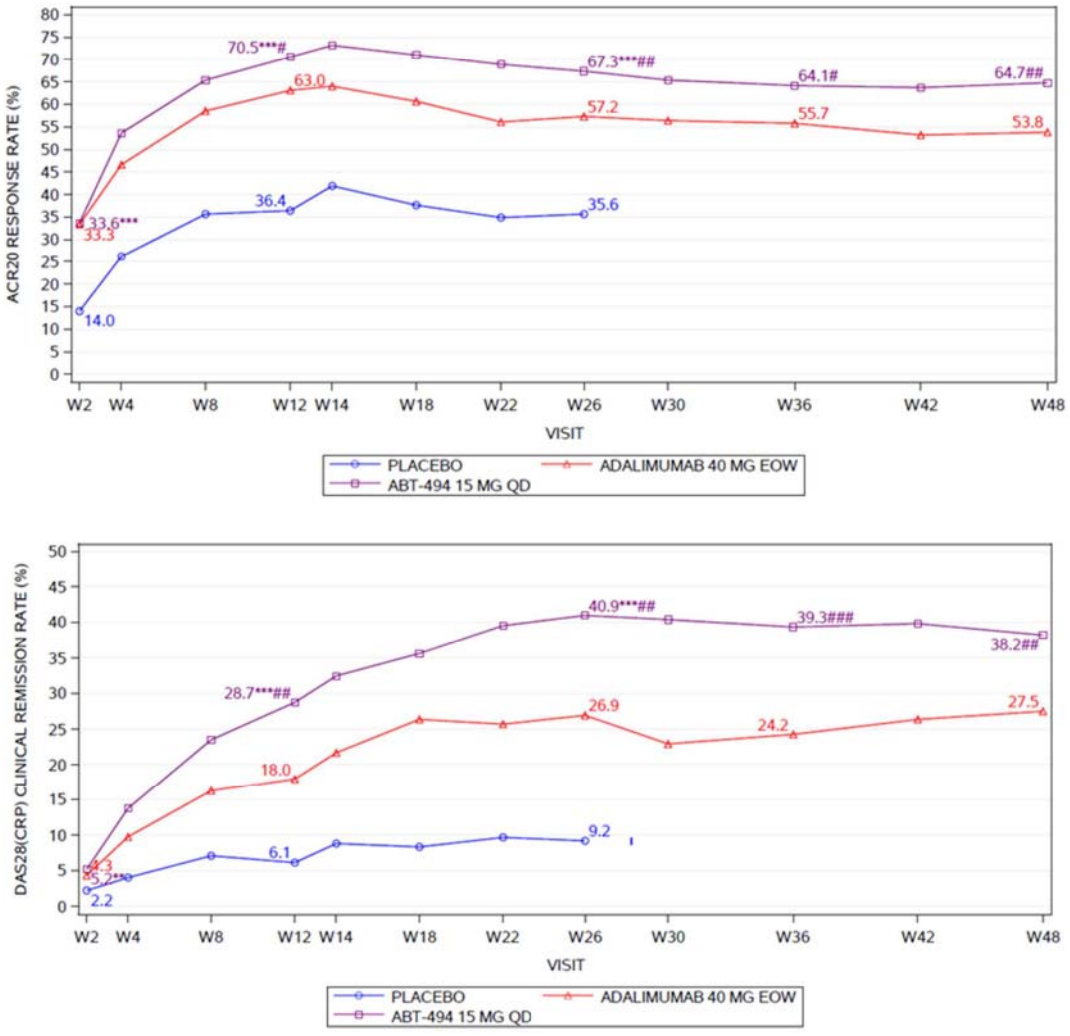
***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib vs placebo comparison, respectively.

###, ##, # P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib vs adalimumab comparison, respectively.

相互参照：ISE Table 1.2 8.1.1, Table 1.2 8.2.1, Table 1.2 8.3.1, Table 1.2 8.4.1, Table 1.2 8.5.1, Table 1.2 8.6.1, Table 1.2 8.7.1, Table 1.2 8.8.1, Table 1.2 8.9.1, Table 1.2 8.12.1, Table 1.2 8.15.1, Table 1.2 8.15.2, Table 1.2 8.15.3, Table 1.2 8.15.4, Table 1.2 8.18.1, Table 1.2 8.19.1, Table 1.2 8.20.1, Table 1.2 8.21.1,

Table 1.2　8.22.1, Table 1.2　8.23.1, Table 1.2　8.24.1, Table 1.2　8.31.1, M14-465 試験 CSR W26 Table 14.2　5.1, Table 14.2　6.1, Table 14.2　7.1, Table 14.2　8.1, Table 14.2　9.1, Table 14.2　10.1, Table 14.2　11.1, Table 14.2　12.1, Table 14.2　13.1, Table 14.2　16.1, Table 14.2　20.1, Table 14.2　20.3, Table 14.2　21.1, Table 14.2　21.2, Table 14.2　22.1, Table 14.2　22.2, Table 14.2　23.1, Table 14.2　23.2, Table 14.2　24.1, Table 14.2　24.2, Table 14.2　25.1, Table 14.2　25.2, Table 14.2　26.1, Table 14.2　26.2, Table 14.2　33.1, Table 14.2　33.2, Table 17, Table 18, CSR W72 Table 14.2　1.3, Table 14.2　2.3, Table 14.2　3.3, Table 14.2　4.3, Table 14.2　5.3, Table 14.2　6.3, Table 14.2　7.3, Table 14.2　8.3, Table 14.2　9.3, Table 14.2　12.3, Table 14.2　18.3, Table 14.2　19.3, Table 14.2　20.3, Table 14.2　31.3

図 2.5.4-4. 投与 48 週時までの ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M14-465 試験



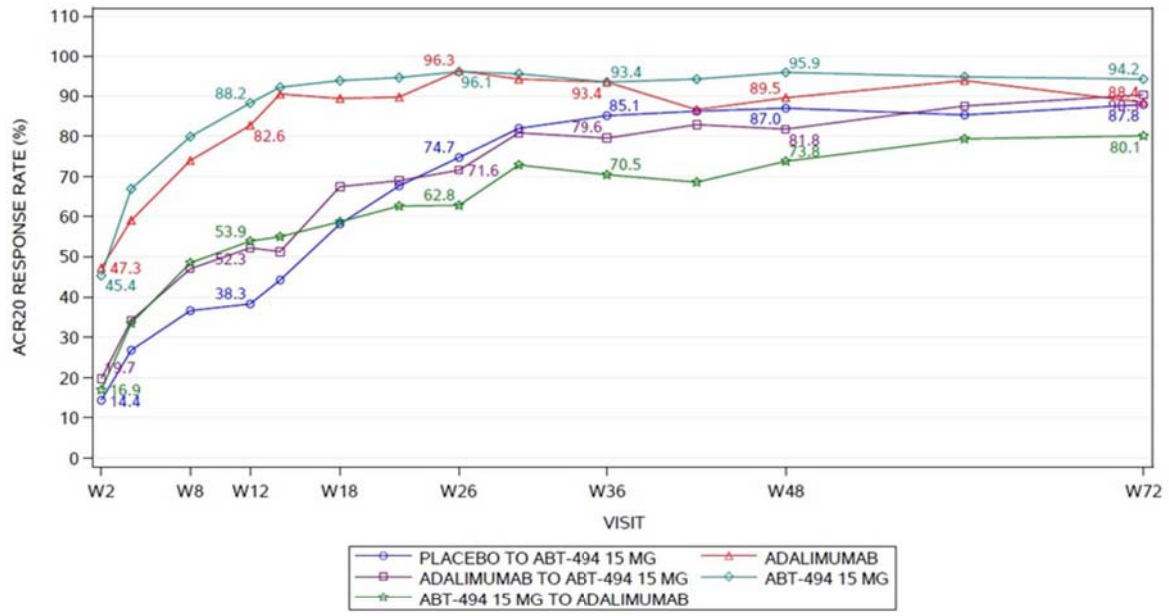
***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib vs placebo comparison, respectively.

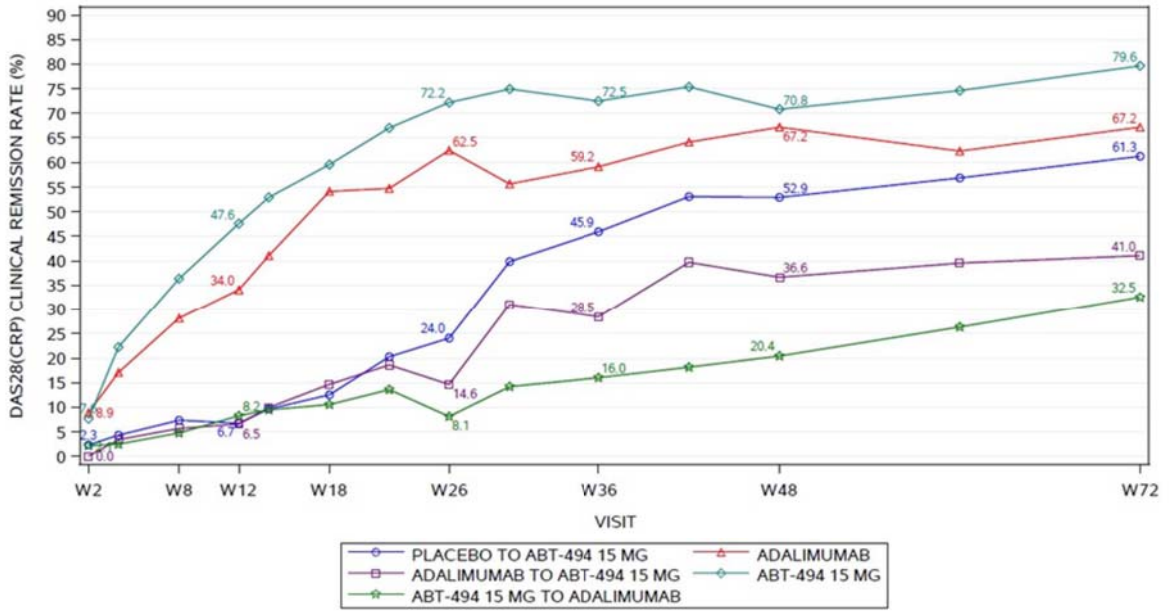
###, ##, # P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib vs adalimumab comparison, respectively.

Note: Subjects who met the rescue criteria at Weeks 14, 18, or 22 were considered as non-responders at visits after rescue treatment switching. For subjects who met the rescue criteria at Week 26, data after rescue treatment switching was overwritten by the last response prior to rescue.

相互参照：ISE Figure 1.2 8.1.1, Figure 1.2 8.5.1

図 2.5.4-5. 投与 72 週時までの ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-465 試験





相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Figure 4, Figure 12

2.5.4.4.5 M13-542 試験

M13-542 試験では，bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，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）とプラセボを比較した。

投与 12 週時（主要評価時点）及び投与 60 週時の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-6 に示す。

投与 12 週時の症状及び徴候，LDA 又は CR を達成した被験者の割合，身体的機能並びに患者報告健康アウトカム（疼痛，朝のこわばり，生活の質を含む）の改善に，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でいずれも高い有効性が認められた。本試験の難治性の被験者集団（bDMARD で効果不十分又は不耐容であった被験者集団）では，投与 12 週時の ACR70 反応率並びに CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で改善したが，統計学的に有意な差は認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（1 日 1 回）投与時の治療効果は，投与 60 週時まで継続又は経時的により改善したが，ウパダシチニブ 15 mg 群に対するウパダシチニブ 30 mg 群の一貫した付加的有効性は認められなかった。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では速やかな効果発現がみられ，投与 1 週時（ベースライン後の最初の来院時）の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.5.4-6. 投与 12 及び 60 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-542 試験

Outcome	PBO	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 12 (NRI)			Week 60 (AO)			
ACR20 (%)	28.4	64.6***	56.4***	81.4	83.9	76.7	83.6
ACR50 (%)	11.8	34.1***	35.8***	60.0	65.6	52.2	60.7
ACR70 (%)	6.5	11.6	23.0***	33.3	39.3	33.3	41.5
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2 (%)	14.2	43.3***	42.4***	62.7	71.9	69.2	72.9
CR based on DAS28 (CRP) ≤ 2.8 (%)	9.5	28.7***	23.6***	52.5	56.3	52.6	51.7
LDA based on CDAI ≤ 10 (%)	14.2	31.7***	33.9***	66.7	71.4	68.9	63.2
CR based on CDAI ≤ 2.8 (%)	4.7	7.9	11.5*	30.0	27.0	19.7	31.6
LDA based on SDAI ≤ 11 (%)	14.2	34.1***	35.2***	67.8	74.6	70.2	68.4

表 2.5.4-6. 投与 12 及び 60 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-542 試験（続き）

Outcome	PBO	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 12 (NRI)			Week 60 (AO)			
CR based on SDAI ≤ 3.3 (%)	4.7	8.5	10.9*	32.2	31.7	19.8	31.6
Boolean Remission (%)	1.8	6.7*	7.9**	21.3	14.1	14.5	20.0
	Week 12 (MMRM)			Week 60 [a] (AO)			
ΔHAQ-DI (LS mean/mean)[b, c]	–0.17	–0.39***	–0.42***	–0.52	–0.61	–0.52	–0.65
ΔPatient's assessment of pain (mm) (LS mean/mean) [c]	–10.38	–25.91***	–30.92***	–41.7	–35.8	–35.4	–35.4
ΔSF-36 PCS (LS mean/mean) [c]	2.39	5.83***	7.02***	8.78	8.62	8.83	8.77
ΔMorning stiffness duration (LS mean/mean) [c]	–15.07	–81.47***	–79.13**	–78.3	–109.8	–71.3	–90.7
ΔMorning stiffness severity (LS mean/mean) [c]	–1.57	–2.86***	–3.22***	–4.5	–4.0	–4.0	–3.8
ΔEQ-5D-5L index (LS mean/mean) [c]	0.08	0.15**	0.16***	0.19	0.21	0.23	0.21

a. Week 48 for ΔSF-36 PCS and EQ-5D--5L

b. Based on MI at Week 12

c. Based on LS mean at Week 12 and mean at Week 48/60

***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level, for upadacitinib versus placebo comparison, respectively.

相互参照：ISE Table 1.2 5.1, Table 1.2 5.2, Table 1.2 5.3, Table 1.2 5.4.1, Table 1.2 5.4.2, Table 1.2 5.6.1, Table 1.2 5.6.2, Table 1.2 5.7.1, Table 1.2 5.7.2, Table 1.2 5.9, Table 1.2 5.21, Table 1.2 5.22, Table 1.2 5.25, Table 1.2 5.26, Table 1.2 5.27, Table 1.2 5.29, M13-542 試験 CSR W24 Table 7, Table 8, Table 9, Table 12, Table 13, Table 15, Table 16, Table 17, Table 18, Table 21, Table 14.2 1.10.1, Table 14.2 1.33

2.5.4.4.6 M13-549 試験

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

投与 12 週時（主要評価時点），投与 60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-7 に示す。

投与 12 週時の症状及び徴候，LDA 又は CR を達成した被験者の割合，身体的機能並びに患者報告健康アウトカム（疼痛，朝のこわばり，疲労，生活の質，就業不安定を含む）の改善に，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でいずれも統計学的に有意に高い有効性が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の良好な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 84 週時まで継続して認められた。ウパダシチニブ群では，投与 84 週時まで治療効果が継続して増加又は持続した。プラセボ→ ウパダシチニブ群では，投与 12 週時に切替え後，初回又は 2 回目の来院までに症状及び徴候，疾患活動性，身体的機能並びに健康関連の生活の質の速やかな改善が認められ，投与 84 週時の有効性評価では，ウパダシチニブ群と同程度の治療効果が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では速やかな効果発現がみられ，投与 1 週時（ベースライン後の最初の来院時）の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.5.4-7. 投与 12，60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-549 試験

Outcome	PBO	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 12 (NRI)			Week 60 (AO)				Week 84 (AO)			
ACR20 (%)	35.7	63.8***	66.2***	90.3	86.6	85.0	87.1	88.9	90.7	82.3	88.8
ACR50 (%)	14.9	38.0***	43.4***	69.6	65.5	72.6	71.0	68.9	65.8	73.0	74.8
ACR70 (%)	5.9	20.8***	26.5***	48.4	51.2	51.5	45.8	50.6	52.6	53.3	49.7
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2 (%)	17.2	48.4***	47.9***	77.9	68.3	74.6	74.9	85.4	80.0	77.6	78.9
CR based on DAS28 (CRP) < 2.6 (%)	10.0	30.8***	28.3***	63.2	56.1	59.0	55.7	59.6	62.7	62.4	64.0
LDA based on CDAI ≤ 10 (%)	19.0	40.3***	42.0***	77.4	67.5	75.4	72.8	76.4	73.7	78.0	78.1
CR based on CDAI ≤ 2.8 (%)	3.2	9.0**	11.9***	30.1	34.9	34.5	32.0	34.8	42.1	32.3	36.3
LDA based on SDAI ≤ 11 (%)	19.0	41.6***	45.2***	77.2	70.4	76.0	74.7	79.5	77.3	78.9	77.2
CR based on SDAI ≤ 3.3 (%)	3.2	9.5**	12.3***	30.4	37.0	34.7	33.7	34.1	44.0	34.8	33.5
Boolean Remission (%)	3.6	10.0**	9.1*	22.7	21.4	26.0	24.3	25.8	24.7	26.6	26.5