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（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	PBO to UPA 15 mg QD	PBO to UPA 30 mg QD	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
	Week 12 (MMRM)			Week 60[c] (AO)				Week 84 (AO)			
ΔHAQ-DI (LS mean/mean)[a,b]	–0.25	–0.59***	–0.54***	–0.79	–0.68	–0.83	–0.73	–0.76	–0.68	–0.85	–0.73
ΔPatient's assessment of pain (mm) (LS mean/mean)[a]	–10.26	–29.92***	–31.71***	–41.4	–34.8	–42.6	–40.3	–42.1	–37.3	–39.7	–40.6
ΔSF-36 PCS (LS mean/mean)[a]	3.03	7.58***	8.01***	10.73	10.70	10.67	10.95	--	--	--	--
ΔMorning stiffness duration (LS mean/mean)[a]	–34.27	–85.28***	–85.13***	–93.9	–130.2	–100.5	–94.7	–79.0	–137.9	–106.3	–98.5
ΔMorning stiffness severity (LS mean/mean)[a]	–1.38	–2.88***	–3.26***	–4.6	–3.6	–4.1	–4.3	–4.4	–4.1	–4.1	–4.4
ΔFACIT-F (LS mean/mean)[a]	2.96	7.91***	7.74***	10.3	10.6	11.0	10.5	--	--	--	--
ΔEQ-5D-5L index (LS mean/mean)[a]	0.08	0.19***	0.18***	0.22	0.17	0.24	0.23	--	--	--	--
ΔRA-WIS (LS mean/mean)[a]	–1.55	–4.28***	–3.48**	–5.4	–6.6	–6.2	–4.8	--	--	--	--

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, RA-WIS and EQ-5D-5L

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

相互参照：ISE Table 1.2 7.1, Table 1.2 7.2, Table 1.2 7.3, Table 1.2 7.4.1, Table 1.2 7.4.2, Table 1.2 7.5.1, Table 1.2 7.5.2, Table 1.2 7.6.1, Table 1.2 7.6.2, Table 1.2 7.9, Table 1.2 7.21, Table 1.2 7.22, Table 1.2 7.25, Table 1.2 7.26, Table 1.2 7.27, Table 1.2 7.28, Table 1.2 7.29, Table 1.2 7.30, M13-549 試験 CSR W12 Table 7, Table 8, Table 9, Table 12, Table 15, Table 18, Table 19, Table 22, Table 23, Table 26, CSR W84 Table 14.2 1, Table 14.2 2, Table 14.2 3, Table 14.2 4.1, Table 14.2 4.2, Table 14.2 5.1, Table 14.2 5.2, Table 14.2 6.1, Table 14.2 6.2, Table 14.2 9, Table 14.2 21, Table 14.2 22, Table 14.2 25, Table 14.2 26

2.5.4.4.7 ウパダシチニブ単独療法の有効性を裏付ける追加解析

欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会からの科学的助言に従い，M13-549 試験及び M15-555 試験の被験者を対象に，ロジスティック回帰分析を用いて試験間を横断的に解析し，ウパダシチニブの単独投与時及び MTX との併用投与時の有効性を間接的に比較した。M15-555 試験のウパダシチニブ単独投与群の MTX で効果不十分であった被験者に対応する，M13-549 試験で bDMARD の曝露歴がなく，ベースラインに MTX を使用中であった被験者のみを解析に含めた。

ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について，ロジスティック回帰分析の結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg のいずれの用量でも，MTX との併用投与時に対する単独投与時のウパダシチニブの治療効果に統計学的に有意な差は認められなかった（2.7.3.3.3.3 項参照）。本解析結果から，ウパダシチニブ単独療法の有効性が裏付けられた。

2.5.4.4.8 日本人部分集団の有効性の比較

日本人を含む国際共同第 III 相比較試験の M15-555 試験及び M13-545 試験について，全体の試験対象集団及び日本人部分集団でのウパダシチニブの有効性を比較した（全体の試験対象集団の結果の詳細は 2.5.4.4.2 項［M15-555 試験］及び 2.5.4.4.3 項［M13-545 試験］，日本人部分集団の結果の詳細は 2.7.3.3.4.1 項参照）。

2.5.4.4.8.1 M15-555 試験

投与 14 週時まで（第 1 ピリオド）に，日本人部分集団で 65 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 22 名，30 mg 群 21 名，MTX 継続群 22 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。投与 84 週時までに，日本人部分集団で 61 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 32 名，30 mg 群 29 名）が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について，全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較を表 2.5.4-8 に示す。全体の試験対象集団で，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，いずれも MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

日本人部分集団でも，これらの主要評価項目において MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い改善がみられた。投与 14 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 15 mg 群と MTX 継続群の間に統計学的有意差が認められ，投与 14 週時の 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 群と MTX 継続群の間に統計学的有意差が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 継続群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

表 2.5.4-8. 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

順位付けされた重要な副次評価項目について，全体の試験対象集団では MTX 継続群と比較して各ウパダシチニブ群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。日本人部分集団でも，順位付けされた重要な副次評価項目において，MTX 継続群と比較して各ウパダシチニブ群で数値的に高い改善がみられ，投与 14 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，HAQ-DI のベースラインからの変化量，SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合では統計学的な有意差が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 継続群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった（2.7.3.3.4.1.1.3 項参照）。

2.5.4.4.8.2 M13-545 試験

投与 24 週時まで（第 1 ピリオド）に，日本人部分集団で 138 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 55 名，15 mg 群 27 名，30 mg 群 28 名，MTX 群 28 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。投与 72 週時までに，日本人部分集団で 121 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 単独投与群 46 名，ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群 26 名，ウパダシチニブ 30 mg 単独投与群 23 名，MTX 単独投与群 19 名，ウパダシチニブ 7.5 mg + MTX 群 3 名，ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群 2 名，ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群 2 名）が治験薬の投与を受けた。

日本 PMDA の薬事要件のための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について，全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較をそれぞれ表 2.5.4-9 及び表 2.5.4-10 に示す。

全体（ウパダシチニブ 7.5 mg 群を除く）の試験対象集団で，投与 12 週時の ACR20 反応率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。また，投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に小さかった。

日本人部分集団でも，これらの主要評価項目において MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い改善がみられた。投与 12 週時の ACR20 反応率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で高く，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた。投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で小さく，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

表 2.5.4-9. 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.

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 2.5.4-10. 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

順位付けされた重要な副次評価項目について，全体の試験対象集団では MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。日本人部分集団でも，順位付けされた重要な副次評価項目において，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い改善がみられ，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），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），及び SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投

与 12 週時）で，MTX 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 群，30 mg 群及び MTX 群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった（2.7.3.3.4.1.2.3 項参照）。

2.5.4.4.9 部分集団別の有効性

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）で，年齢，性別，体重，体格指数（以下「BMI」），人種（M15-555 試験及び M13-545 試験のみ），地理的地域（M15-555 試験及び M13-545 試験のみ），関節リウマチの罹病期間，リウマトイド因子の発現状況，抗環状シトルリン化ペプチド抗体の発現状況，ベースラインの DAS28（CRP），bDMARD の使用歴（M14-663 試験のみ）に基づき部分集団を設定し，有効性を評価した（詳細は 2.7.3.3.4.2 項参照）。

M14-663 試験では，投与 12 週時の ACR20 反応率を評価した。投与 12 週時の ACR20 反応率は、すべての部分集団でプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。いずれの部分集団の結果も全体の試験対象集団の結果と一貫していた（付録 図 2.7.3.6-3，M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2_1.2.3.8，Table 14.2_1.2.3.10，Table 14.2_1.2.3.11 参照）。

M15-555 試験では，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評価した。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，大部分の部分集団で MTX 継続群と比較してウパダシチニブ群で高かった。いずれの部分集団の結果も全体の試験対象集団の結果とおおむね一貫していた（付録 図 2.7.3.6-4，付録 図 2.7.3.6-5 参照）。

M13-545 試験では，投与 12 週時の ACR20 / 50 反応率及び投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合を評価した。投与 12 週時の ACR20 / 50 反応率及び投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合は，大部分の部分集団で MTX 群と比較してウパダシチニブ群で高かった。いずれの部分集団の結果も全体の試験対象集団の結果とおおむね一貫していた（付録 図 2.7.3.6-6，付録 図 2.7.3.6-7，付録 図 2.7.3.6-8 参照）。

2 種類の併合解析対象集団（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団［M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験］，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団［M13-549 試験，M13-542 試験］）を対象に，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について，次の部分集団別に有効性を評価した；年齢，性別，体重，BMI，人種，地理的地域，リウマトイド因子の発現状況，抗環状シトルリン化ペプチド抗体の発現状況，ベースラインの併用 csDMARD（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団のみ），過去の bDMARD 不耐容。

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について部分集団別に解析した結果，人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性によ

る部分集団のすべてにわたりウパダシチニブの一貫した有効性が認められた（2.7.3.3.3 項，2.7.3.3.4 項参照）。

2.5.4.5 有効性のまとめ

第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験の有効性の主要解析結果から，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性が一貫して示され，関節リウマチの各治療段階の被験者（MTX による治療経験がない被験者，csDMARD／MTX 又は bDMARD で効果不十分又は不耐容であった被験者）をすべて含む全試験で，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時にすべての主要評価項目及び重要な副次評価項目が達成された。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は，全体の試験対象集団と日本人部分集団で一貫していた。第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験（M15-555 試験を除く）で，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性は同程度であった。M15-555 試験では，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，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で有効性の付加的改善が認められた。M14-465 試験では，多岐にわたる有効性評価項目で，ウパダシチニブ 15 mg 群のアダリムマブ群に対する優越性が認められた。

- 国内第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）では，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を csDMARD と併用投与したときのプラセボと比較して高い有効性が示された。投与 12 週時までに，ACR 反応率，LDA 又は CR（より厳しい評価項目である ACR / 欧州リウマチ学会［以下「EULAR」］Boolean 寛解を含む）を達成した被験者の割合，並びに急性期反応物質を含む複合スコア（DAS28［CRP］，SDAI 及び ACR / EULAR Boolean 寛解）と含まない複合スコア（CDAI）により評価した疾患活動性の改善等の多様な有効性評価項目にわたり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で，症状及び徴候に統計学的に有意又は数値的に高い改善が認められた。また，有効性の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 群で数値的に高い有効性が示された。ACR コアセットの各項目（圧痛関節数，腫脹関節数，身体的機能［HAQ-DI］，疼痛，患者及び医師による疾患活動性の全般的評価，急性期反応物質［hsCRP］）のいずれにおいても，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められた。更に，健康関連の生活の質，朝のこわばり（持続時間及び重症度），疲労及び就業不安定を評価した患者報告健康アウトカムでもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意又は数値的に高い有効性が示された。
- 第 III 相比較試験では，csDMARD／MTX 又は bDMARD で効果不十分又は不耐容であった被験者を対象に，ウパダシチニブを MTX 及び csDMARD のいずれか又は両方と併用投与したときのプラセボと比較して高い有効性が示された。投与 12 週時までに，ACR 反応率，LDA 又は CR（ACR / EULAR Boolean 寛解を含む）を達成した被

験者の割合，並びに急性期反応物質を含む複合スコアと含まない複合スコアにより評価した疾患活動性の改善等の多様な有効性評価項目にわたり，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，症状及び徴候に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。ACR コアセットの各項目（圧痛関節数，腫脹関節数，身体的機能［HAQ-DI］，疼痛，患者及び医師による疾患活動性の全般的評価，急性期反応物質［hsCRP］）のいずれにおいても，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められた。更に，健康関連の生活の質，朝のこわばり（持続時間及び重症度），疲労及び就業不安定を評価した患者報告健康アウトカムでもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高い有効性が示された。

- 第 III 相比較試験では，MTX による治療経験がない被験者及び MTX で効果不十分であった被験者を対象に，MTX 単独療法と比較してウパダシチニブ単独療法の高い有効性が示された。主要評価時点までに，ACR 反応率，LDA 又は CR（ACR / EULAR Boolean 寛解を含む）を達成した被験者の割合，並びに急性期反応物質を含む複合スコアと含まない複合スコアにより評価した疾患活動性の改善等の多様な有効性評価項目にわたり，MTX / 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，症状及び徴候に統計学的に有意に高い有効性が認められた。ACR コアセットの各項目のいずれにおいても，MTX / MTX 継続群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められた。更に，健康関連の生活の質，朝のこわばり（持続時間及び重症度）並びに疲労を評価した患者報告健康アウトカムでも MTX / MTX 継続群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意又は数値的に高い有効性が示された。
- 日本人を含む国際共同第 III 相比較試験（M15-555 試験）では，日本人部分集団において，主要評価時点の 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 群で統計学的に有意又は数値的に高い有効性が認められ，全体の試験対象集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が示された。日本人を含む国際共同第 III 相比較試験（M13-545 試験）では，日本人部分集団において，主要評価時点の ACR20 反応率は MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で高く，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた。また，mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で小さく，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた。全体の試験対象集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が示された。
- ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時に速やかな効果発現がみられ，投与 1 又は 2 週時（ベースライン後の最初の来院時）の早期に対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群）と比較して統計学的に有意に高い有効性が認められた。
- MTX で効果不十分であった被験者を対象に，ウパダシチニブの単独療法及び MTX との併用療法の有効性をモデルに基づき試験間で間接的に比較した結果，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 及び 30 mg の単独療法及び MTX との併用療法で同程度であった。
- ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を MTX と併用投与したとき，投与 12 及び 72 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率並びに LDA 又は CR（ACR / EULAR Boolean 寛解を含む）を達成した被験者の割合を含む広範な有効性評価項目にわたり，MTX で効果

不十分な被験者の標準治療であるアダリムマブと比較して高い有効性が示された。患者報告健康アウトカムにも同様の結果が認められ，投与 12，26 及び 48 週時の HAQ-DI 及び SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，疼痛並びに疲労により評価した身体的機能に，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ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 15 mg（1 日 1 回）を MTX と併用投与したとき，X 線画像上の構造的損傷の防止効果が認められた。M14-465 試験では，MTX で効果不十分であった被験者で，投与 26 週時（線形外挿法，AO 解析）及び投与 48 週時（線形外挿法）の mTSS のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で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ウパダシチニブ群で統計学的に有意に大きかった。X 線画像上の構造的損傷の防止効果は，M13-545 試験の MTX による治療経験がない被験者にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を単独投与したときにも認められ，投与 24 週時（線形外挿法，AO 解析）の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ群で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 群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に大きかった。M13-545 試験では，投与 48 週時（線形外挿法，AO 解析）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群で有意に小さく，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）被験者の割合も，MTX 群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に大きかった。
- 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について，部分集団別に解析した結果，年齢，性別，体重，BMI，人種，地理的地域，ベースラインの併用 csDMARD，及び過去の bDMARD 不耐容等の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性による部分集団のすべてにわたり，ウパダシチニブの一貫した有効性が認められた。
- 第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験の長期有効性解析の結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を単独又は MTX／他の csDMARD と併用で長期間投与したときの症状及び徴候並びに身体的機能の改善を含む有効性評価項目に，一貫して持続的な改善が認められた。ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の有効性は，投与 84 週時までウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）とおおむね同程度であった。

ウパダシチニブの臨床開発プログラムで得られた全体の有効性データから，中等症から重症の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の単独療法並びに MTX 及び csDMARD のいずれか又は両方との併用療法の有効性を裏付ける十分な根拠が示された。なお，日本人関節リウマチ患者においては，ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）は

15 mg（1 日 1 回）ほどではないものの，プラセボ群又は MTX 群に比べて関節リウマチの症状及び徴候の改善並びに関節の構造的損傷の防止を含め，高い有効性を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団

ABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の安全性の評価は，臨床データパッケージ（2.5.1.6 項）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。各臨床試験の概要を 2.5.1.3.3 項に示す。

評価資料は，関節リウマチ患者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］），並びに海外第 III 相比較試験の 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。

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，総括報告書を作成して提出し，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，これらの個別の試験に加え，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団，MTX 対照併合解析集団，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団，及びウパダシチニブ併合解析集団の 6 種類の米国・欧州申請用安全性併合解析（Integrated Summary of Safety［以下「ISS」］）（5.3.5.3-2 項）の結果を用いて，ウパダシチニブの安全性を評価した。また，申請時の日本申請用安全性併合解析（Japan Integrated Summary of Safety［以下「J-ISS」］）（5.3.5.3-3 項）として，日本人第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析部分集団，日本人ウパダシチニブ併合解析集団，及ウパダシチニブ併合解析集団の 4 種類の併合解析を行い，ウパダシチニブの日本人の安全性を評価した。申請後の総括報告書の情報更新に基づき，J-ISS の情報を更新した。更新後の併合解析結果は Updated J-ISS（5.3.5.3-3-2 項）に示した。

本概括評価では，まず，米国・欧州申請用安全性併合解析及び日本申請用安全性併合解析を示し，次に試験個別の結果として，第 IIb/III 相比較試験の M14-663 試験，第 III 相比較試験の M15-555 試験及び M13-545 試験の結果からウパダシチニブの安全性を評価した。米国・欧州申請用安全性併合解析集団並びに日本申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義をそれぞれ表 2.5.5-1 及び表 2.5.5-2 に示す。

なお，本概括評価では，日本人併合解析のウパダシチニブ併合解析集団及び日本人ウパダシチニブ併合解析集団の結果を示し，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析部分集団及び日本人第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の結果は 5.3.5.3-3 項及び 5.3.5.3-3-2 項に示した。また，個別試験には，日本人 RA 患者が参加した M14-663 試験，M15-555 試験，M15-545 試験の結果を示した。特に注目すべき有害事象については，併合解析の結果を示した。

表 2.5.5-1. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較 [k]
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団	一定用量の csDMARD の併用下でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの短期安全性をプラセボと比較して評価する。 投与群にウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を含むプラセボを対照群とする試験を併合した。	短期（3 ヵ月）[a]	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	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）とプラセボの比較
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団	一定用量の csDMARD の併用下でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（1 日 1 回）を投与したときの短期安全性をプラセボと比較して評価する。 投与群にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の両方を含むプラセボを対照群とする試験を併合した。	短期（3 ヵ月）[a]	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	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）とプラセボの比較 及び ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）とプラセボの比較

表 2.5.5-1. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較[k]
MTX 対照併合解析集団	ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の短期安全性を MTX 単独療法と比較して評価する。 投与群にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法を含む盲検下 MTX 又は MTX 単独継続療法を対照群とする試験を併合した。	短期（3 ヵ月）[b]	M13-545 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群 MTX/MTX 継続群	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）と MTX/MTX 継続療法の比較 及び ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）と MTX の比較
		6 ヵ月[c]	M13-545 M15-555	MTX 併合群 ウパダシチニブ 15 mg 併合群（治療切替え時に打ち切り）[d] ウパダシチニブ 30 mg 併合群（治療切替え時に打ち切り）[d] MTX→ウパダシチニブ 15 mg 併合群[e] MTX→ウパダシチニブ 30 mg 併合群[e] ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）と MTX/MTX 継続療法の比較 及び ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）と MTX の比較

表 2.5.5-1. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較 [k]
第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団	単独療法としての使用，若しくは MTX 又はその他の csDMARD による基礎治療との併用療法としての使用に関係なく，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの長期安全性を評価する。 本解析集団には 5 つの海外第 III 相試験で，1 回以上ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。 補足的解析では，M14-465 試験でアダリムマブからウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）に治療を切り替えた被験者を除外した（前治療であるアダリムマブの潜在的交絡因子を回避するため）。 本解析集団では，全曝露に基づく解析と 1 年間の解析の 2 種類の解析を実施した。 ランダム化開始時に csDMARD を併用していた被験者を含む M13-542 試験，M13-549 試験及び M14-465 試験を併合し，長期安全性の追加部分集団解析を実施した。	全体集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-542 M13-545 M13-549 M14-465 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 15 mg 併合群（アダリムマブからウパダシチニブに切り替えた被験者は除く）[f]	NA
		部分集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-542 M13-549 M14-465	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 15 mg 併合群（アダリムマブからウパダシチニブに切り替えた被験者は除く）[f]	NA

表 2.5.5-1. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較 [k]
第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団	単独療法としての使用，若しくは MTX 又はその他の csDMARD による基礎治療との併用療法としての使用に関係なく，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの長期安全性の用量依存性を評価する。 本解析集団には，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の両用量について評価した 4 つの海外第 III 相試験で，1 回以上いずれかの投与を受けた被験者を含めた（M14-465 試験は 15 mg の評価しか行っていないため含まれていない）。 本解析集団では，全曝露に基づく解析と 1 年間の解析の 2 種類の解析を実施した。 基礎治療として csDMARD を併用していた場合の安全性を評価するために，ランダム化開始時に csDMARD を併用していた被験者を含む M13-542 試験及び M13-549 試験を併合した追加部分集団解析を実施した。また，ランダム化開始時にウパダシチニブ単独療法を行った場合の安全性を評価するために，ランダム化開始時にウパダシチニブ単独療法を受けていた被験者を含む M13-545 試験及び M15-555 試験を併合した追加部分集団解析を実施した。	全体集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-542 M13-545 M13-549 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群	NA
		部分集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	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	NA
		部分集団（長期，単独療法） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-545 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 単独併合群 [g] ウパダシチニブ 30 mg 単独併合群 [g] ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群	NA

表 2.5.5-1. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較 [k]
ウパダシチニブ併合解析集団 [l]	本解析集団には，単独療法としての使用，若しくはMTX 又はその他の csDMARD による基礎治療との併用療法としての使用に関係なく，海外第 II 相及び第 III 相試験で，いずれかの用量のウパダシチニブの投与を受けた関節リウマチ患者を含めた。 本解析集団のデータは，あらゆるウパダシチニブ用量を含む最も広範な曝露データであり，発現割合の高くない有害事象の確認に用いる。また，第 III 相データセットにおける安全性解析結果を裏付けるため，関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び第 III 相開発プログラムの長期投与後の累積データを併合した本解析集団の結果を用いる。 ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群はウパダシチニブ用量の変更時に打ち切った被験者のデータを含むのに対し，全ウパダシチニブ併合群は用量変更の可能性に関係なくウパダシチニブの投与を受けた被験者のデータを含む（第 II 相試験のみ）。 用量変更の有無に関係なく，事象発現時の用量に基づき第 II 相で発現したすべての死亡，MACE，静脈血栓塞栓症，悪性腫瘍について，補足的解析を実施した。	長期 ・全曝露	M13-537 M13-550 M13-538 M13-542 M13-545 M13-549 M14-465 M15-555	ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 [h] ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 [i] 全ウパダシチニブ併合群 [j]	NA

BID＝1 日 2 回，csDMARD＝ 従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬，MACE＝ 主要心血管事象，MTX＝ メトトレキサート，NA＝ 該当なし，QD＝1 日 1 回

a. M13-542 試験及び M13-549 試験の投与 12 週時まで，並びに M14-465 試験の投与 14 週時までを含む。

b. M15-555 試験の投与 14 週時まで及び M13-545 試験の投与 12 週時までを含む。
c. M15-555 試験及び M13-545 試験の投与 26 週時までを含む。
d. 開始時にウパダシチニブ群にランダム化された被験者。
e. M15-555 試験のみ MTX からウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（1 日 1 回）に切替え後のデータを含む。
f. M14-465 試験では，アダリムマブからウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）に切り替えた被験者は除外した。
g. M15-555 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，csDMARD による基礎治療を追加した時点で打ち切りとした。M13-545 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，ウパダシチニブ投与に MTX 投与を追加した時点又は csDMARD による基礎治療を追加した時点で打ち切りとした。
h. MTX と併用でウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，及び単独療法又は MTX/csDMARD と併用でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）で投与を開始した被験者，プラセボからウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）に変更した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験の最初の用量漸増時までに打ち切った。
i. MTX と併用でウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，及び単独療法又は MTX/csDMARD と併用でウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）で投与を開始した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験に組み入れられ，6 mg（1 日 2 回）に変更するまでに打ち切った。
j. 1 回以上のウパダシチニブ投与を受けたすべての被験者を含めた（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 及び 12 mg BID/30 mg QD 以外の用量を含む）。M13-537 試験若しくは M13-550 試験から第 II 相長期継続投与試験である M13-538 試験に移行時又は M13-538 試験中に，異なる用量のウパダシチニブに切り替えた場合はデータは打ち切らなかった。
k. 投与群の比較には，治験薬投与下で発現した有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床的に重要な臨床検査値の異常を用いた。
l. 第 II 相及び第 III 相のすべての国際共同試験を併合した。
m. ウパダシチニブの初回投与から最長 1 年までのデータを含めた。

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

表 2.5.5-2. 日本申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	全体集団と日本人集団の比較	解析	併合した試験	投与群
第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団	日本人第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団	長期	M13-545（第 III 相）[a] M15-555（第 III 相）[a]	日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 単独併合群[b] 日本人ウパダシチニブ 15 mg 単独併合群[b] 日本人ウパダシチニブ 30 mg 単独併合群[b]
	第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析部分集団	長期	M13-545（第 III 相）[g] M15-555（第 III 相）[g]	ウパダシチニブ 15 mg 単独併合群[b] ウパダシチニブ 30 mg 単独併合群[b]
ウパダシチニブ併合解析集団	日本人ウパダシチニブ併合解析集団	長期	M14-663（第 IIb/III 相）[a] M13-545（第 III 相）[a] M15-555（第 III 相）[a]	日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 日本人ウパダシチニブ 15 mg 併合群 日本人ウパダシチニブ 30 mg 併合群
	ウパダシチニブ併合解析集団[c]	長期	M13-537（第 II 相） M13-550（第 II 相） M13-538（第 II 相長期継続） M14-663（第 IIb/III 相） M13-542（第 III 相） M13-545（第 III 相） M13-549（第 III 相） M14-465（第 III 相） M15-555（第 III 相）	ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群[d] ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群[e] 全ウパダシチニブ併合群[f]

a. 日本人被験者のみを含めた。

b. M15-555 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，csDMARD による基礎治療の調整を行った時点で打ち切りとした。M13-545 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，救援治療としてウパダシチニブ投与に MTX 投与を追加した時点又は csDMARD による基礎治療の調整を行った時点で打ち切りとした。

c. すべての第 II 相及び第 III 相試験を併合した。

d. MTX と併用でウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，M15-555 試験及び M13-545 試験で単独療法でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者，並びに MTX / csDMARD と併用でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシチニブ 6 mg（1 日 2

回）で投与を開始した被験者，プラセボからウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）に変更した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験の最初の用量漸増時までに打ち切った。

e. MTX と併用でウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，M15-555 試験及び M13-545 試験で単独療法でウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者，並びに MTX / csDMARD と併用でウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）で投与を開始した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験に組み入れられ，6 mg（1 日 2 回）に変更するまでに打ち切った。

f. ウパダシチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 及び 12 mg BID/30 mg QD 以外の用量を含む）。M13-537 試験若しくは M13-550 試験から第 II 相長期継続投与試験である M13-538 試験に移行時又は M13-538 試験中に，異なる用量のウパダシチニブに切り替えた場合はデータは打ち切らなかった。

g. すべての被験者を含めた。

2.5.5.2 評価方法

ウパダシチニブの安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び心電図で評価した。発現した有害事象は，治験責任（担当）医師が，重症度，治験薬との因果関係及び重篤性を評価した。有害事象のコーディングには ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いた。いずれの試験でも，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性の解析対象とした（安全性の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 項参照）。

2.5.5.3 試験対象集団

以下に米国・欧州申請用安全性併合解析及び日本申請用安全性併合解析の人口統計学的及びその他の基準値の特性並びに被験者の内訳を示す。試験個別の人口統計学的及びその他の基準値の特性並びに被験者の内訳は 2.7.3.3.1 項に示す。

2.5.5.3.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1035 名，プラセボ併合群 1042 名であった。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 385 名，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 384 名，プラセボ併合群 390 名であった。いずれの短期併合解析集団でも，人口統計学的特性は各ウパダシチニブ併合群とプラセボ併合群でおおむね均衡していた。いずれの短期併合解析集団でも，大部分の被験者が女性，白人，年齢 40～64 歳であり，体格指数［以下「BMI」］の平均値の範囲は 29～30 kg/m^2 であった。また大部分の被験者の地理的地域は北米及び東欧であった。いずれの短期併合解析集団でも，ベースライン時に併用していた従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）は各投与群間で同様であった（詳細は 2.7.4.1.3.1 項参照）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，データカットオフ日までに，継続中の関節リウマチを適応症とする海外第 III 相試験からウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた 2630 名の被験者のデータを入手した。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，データカットオフ日までに，ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた 1213 名及びウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた 1204 名の被験者のデータを入手した。いずれの長期併合解析集団でも，人口統計学的特性は，短期併合解析集団の結果と同様であった。いずれの長期併合解析集団でも，ベースライン時に併用していた csDMARD は各投与群間で同様であった（ISS Table 2.2　4.1.3，Table 2.2　5.1.3）（詳細は 2.7.4.1.3.1 項参照）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の各投与群の被験者の内訳はウパダシチニブ 15 mg 併合群 534 名，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 529 名，MTX/MTX 継

続群 530 名であった。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，データカットオフ日までに，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD の投与を受けた 2819 名，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD の投与を受けた 1309 名及びそれ以外のウパダシチニブ投与を受けた 4443 名の被験者のデータを入手した。いずれの解析集団でも，人口統計学的特性は短期併合解析集団の結果と同様であった。MTX 対照併合解析集団に含めた M13-545 試験及び M15-555 試験では，規定されたウォッシュアウト手順に従って，被験者はベースライン前にすべての csDMARD の投与を中止した（詳細は 2.7.4.1.3.1 項参照）。

2.5.5.3.2 日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 2883 名及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1375 名であった（J-ISS Table 2.1__1.2）。人口統計学的特性は，いずれの併合群でも大部分の被験者が女性，白人，年齢 40～64 歳であった。BMI はいずれの投与群でも 25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上の各区分で被験者数が均衡していた。地理的地域は東欧，北米及び中南米が多く，アジア人の割合はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6.9%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 11.0%であった（J-ISS Table 2.2__1.1.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 121 名，15 mg 併合群 126 名及び 30 mg 併合群 124 名であった（J-ISS Table 2.1__1.2）。人口統計学的特性は，いずれの投与群も大部分の被験者が女性，年齢 40～64 歳であり，BMI は 25 kg/m^2 未満とおおむね均衡していた（J-ISS Table 2.2__1.1.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 2883 名及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1375 名であった（Updated J-ISS Table 2.1__1.2）。人口統計学的特性は申請時とおおむね同様であった（Updated J-ISS Table 2.2__1.1.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 121 名，15 mg 併合群 126 名及び 30 mg 併合群 124 名であった（Updated J-ISS Table 2.1__1.2）。人口統計学的特性は申請時とおおむね同様であった（Updated J-ISS Table 2.2__1.1.2）。

2.5.5.4 曝露状況

本項では，併合解析，第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び日本人を含む国際共同第 III 相比較試験（M15-555 試験及び M13-545 試験）の曝露状況を示す（曝露状況の詳細は 2.7.4.1.2 項参照）。

2.5.5.4.1 併合解析

2.5.5.4.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

関節リウマチ患者を対象とした海外第 II 相及び第 III 相ピボタル試験で 1 回以上ウパダシチニブの投与を受けた被験者は合計 4443 名であり，曝露期間は合計 5263 人年であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 2972 名（66.9%）であり，ウパダシチニブの曝露期間が 96 週間以上であった被験者は 520 名（11.7%）であった（ISS Table 2.3__6.1, Table 2.3__6.2）。第 III 相ピボタル試験で 1 回以上ウパダシチニブ 15 mg QD（関節リウマチ治療での申請用量）の投与を受けた被験者は合計 2630 名（2655 人年）であった。このうち，ウパダシチニブ 15 mg QD の投与を 48 週間以上受けた被験者は 1607 名（61.1%）であった（ISS Table 2.3__4.1，Table 2.3__4.2）。1 回以上ウパダシチニブの投与を受け，安全性解析の対象とした被験者数は，ICH E1 が規定する推奨事項を十分に満たし，かつ治験依頼者が提案し規制当局が合意した被験者数に沿うものであった。

2.5.5.4.1.2 日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期，全 8 試験）では，1 回以上ウパダシチニブの投与を受けた被験者は合計 4638 名であり，曝露期間の平均値は 437.5 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 3139 名（67.7%）であった（表 2.5.5-3 及び J-ISS Table 2.3__1.2.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，1 回以上ウパダシチニブ 7.5 mg の投与を受けた被験者は合計 121 名であり，曝露期間の平均値は 516.8 日であった。1 回以上ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者は合計 126 名であり，曝露期間の平均値は 511.0 日であった。1 回以上ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者は合計 124 名であり，曝露期間の平均値は 455.5 日であった。ウパダシチニブの各用量での曝露期間が 48 週間以上であった被験者の割合の範囲は 77.4%～89.7%であった（表 2.5.5-3 及び J-ISS Table 2.3__1.2.2）。

表 2.5.5-3. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況

TREATMENT	N	MEAN	SD	MEDIAN	MIN	Q1	Q3	MAX
JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD	121	516.8	180.62	534.0	20	400.0	661.0	821
JAPANESE ABT-494 15 MG QD	126	511.0	182.86	524.5	3	399.0	635.0	819
JAPANESE ABT-494 30 MG QD	124	455.5	202.50	462.0	14	348.5	604.0	794
OVERALL ABT-494 6 MG BID/15 MG QD	2883	386.9	214.38	381.0	1	222.0	505.0	1352
OVERALL ABT-494 12 MG BID/30 MG QD	1375	392.2	191.99	421.0	1	276.0	527.0	857
OVERALL ANY ABT-494	4638	437.5	259.76	416.0	1	267.0	543.0	1429

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.

相互参照：J-ISS Table 2.3 1.1.2

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期，全 8 試験）では，1 回以上ウパダシチニブの投与を受けた被験者は合計 4638 名であり，曝露期間の平均値は 485.5 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 3370 名（72.7%）であった（表 2.5.5-4 及び Updated J-ISS Table 2.3__1.2.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，1 回以上ウパダシチニブ 7.5 mg の投与を受けた被験者は合計 121 名であり，曝露期間の平均値は 618.2 日であった。1 回以上ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者は合計 126 名であり，曝露期間の平均値は 619.1 日であった。1 回以上ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者は合計 124 名であり，曝露期間の平均値は 549.4 日であった。ウパダシチニブの各用量での曝露期間が 48 週間以上であった被験者の割合の範囲は 81.5%～91.3%であった（表 2.5.5-4 及び Updated J-ISS Table 2.3__1.2.2）。

表 2.5.5-4. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況（更新時）

TREATMENT	N	MEAN	SD	MEDIAN	MIN	Q1	Q3	MAX
JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD	121	618.2	220.04	604.0	20	505.0	787.0	988
JAPANESE ABT-494 15 MG QD	126	619.1	219.22	611.0	3	505.0	770.0	986
JAPANESE ABT-494 30 MG QD	124	549.4	250.03	585.0	14	469.5	742.5	961
OVERALL ABT-494 6 MG BID/15 MG QD	2883	433.5	219.28	491.0	1	321.0	559.0	1352
OVERALL ABT-494 12 MG BID/30 MG QD	1375	447.1	210.32	505.0	1	322.0	589.0	961
OVERALL ANY ABT-494	4638	485.5	260.02	505.0	1	323.0	589.0	1429

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.

相互参照：Updated J-ISS Table 2.3 1.1.2

2.5.5.4.2 個々の臨床試験

2.5.5.4.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの曝露状況を表 2.7.4-18 に，投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-19 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 7.5 mg 群，15 mg 群及びプラセボ群で高かった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 84.1 日，15 mg 群 82.4 日，30 mg 群 79.4 日及びプラセボ群 82.5 日）。

投与 60 週時データカットオフ

曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 7.5 mg 群及び 15 mg 群で高かった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 586.8 日，15 mg 群 572.9 日及び 30 mg 群 485.9 日）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-20 に示す。
曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 7.5 mg 群及び 15 mg 群で高かった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 729.1 日，15 mg 群 713.8 日及び 30 mg 群 597.1 日）。

2.5.5.4.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの曝露状況を表 2.7.4-21 に，投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-22 に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 93.7 日，30 mg 群 95.8 日及び MTX 継続群 89.7 日）。

投与 48 週時データカットオフ

曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 385.9 日及び 30 mg 群 395.9 日）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-23 に示す。

曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 484.1 日及び 30 mg 群 500.2 日）。

2.5.5.4.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの曝露状況を表 2.7.4-24 に示す。なお，ウパダシチニブ 7.5mg 群の曝露状況要は 2.7.4.5.1.2.1 項に示す。

投与 24 週時

曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 160.6 日，30 mg 群 159.2 日及び MTX 群 153.0 日）。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-25 に示す。

投与 72 週時データカットオフの結果では，MTX 単独群，ウパダシチニブ 15 mg 単独群，ウパダシチニブ 30 mg 単独群，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び全ウパダシチニブ 30 mg 群の 5 つの曝露グループを用いて結果を示す。なお，MTX 単独群は，ウパダシチニブと MTX の併用療法に移行した時点で打ち切りとし，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群はウパダシチニブと MTX/csDMARD の併用療法に移行した時点で打ち切りとした。

曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ単独群（15 mg 単独群 448.7 日及び 30 mg 単独群 446.5 日）及び各全ウパダシチニブ群（15 mg 群 472.6 日及び 30 mg 群 460.3 日）で同程度であり，MTX 単独群（407.8 日）と比較してウパダシチニブ単独群で高かった。

2.5.5.5 有害事象

M14-663 試験及び M15-555 試験，並びに ISS に含めた各試験のデータカットオフについては，2.7.4.1.1.1 項及び 2.7.4.1.1.2.1.1 項参照。なお，本承認申請における有害事象の集計では，集計対象期間中に治験薬を切り替えた場合，新しい治験薬の投与開始後に発現した有害事象は，当該治験薬投与下で有害事象として取り扱い，切替え前の治験薬ではカウントしなかった。同様に，切替え前に発現した有害事象は，切替え後の治験薬ではカウントしなかった。

2.5.5.5.1 有害事象の概要

本項では，併合解析，第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び日本人を含む国際共同第 III 相比較試験（M15-555 試験及び M13-545 試験）の有害事象の概要を示す（詳細は 2.7.4.2.1 項参照）。なお，各試験の有害事象の概要表の「severe AE」は，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）に相当する。

2.5.5.5.1.1 併合解析

2.5.5.5.1.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かったが，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5. プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の有害事象の発現割合

	PBO (N = 1042) n (%)		UPA 15 mg QD (N = 1035) n (%)	
Any AE	504	(48.4)	580	(56.0)
Any SAE	19	(1.8)	35	(3.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	21	(2.0)	29	(2.8)
Any severe AE	31	(3.0)	36	(3.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	210	(20.2)	275	(26.6)
Any AE leading to death	2	(0.2)	0	
Deaths	2	(0.2)	0	

相互参照：ISS Table 2.4__1.1.1.1

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 15.0 件/100 人年であり，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 8.4 件/100 人年であった（表 2.5.5-6）。ウパダシチニブ 15 mg で 11 件の死亡が報告された（2.5.5.5.3 項）。100 人年あたりの有害事象の発現率は，死亡を除いて，全体的にプラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して長期で高くなることはなかった。死亡は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では報告されなかった（表 2.5.5-6 及び ISS Table 2.4__1.1.1.2）。

表 2.5.5-6. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの有害事象の概要

	UPA 15 mg QD (N = 2630) (PY = 2655.1) E (E/100 PY)	
Any AE	7852	(295.7)
Any SAE	399	(15.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	224	(8.4)
Any severe AE	397	(15.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	2676	(100.8)
Any AE leading to death	20	(0.8)
Deaths	11	(0.4)

相互参照：ISS Table 2.4　4.1.1.1.1

M14-465 試験（全曝露）解析では，有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で低かったが，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は両投与群で同程度であった（ISS Table 2.4　11.1.1.1.1.1）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの有害事象の発現率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体的に高かった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.2）。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同程度であった。治験薬の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 30 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.4　2.1.1.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の全有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.4　5.1.1.1.1）。

2.5.5.5.1.1.2 日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群で高かった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 21 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 19 件報告された（表 2.5.5-7）。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も有害事象の発現率が経時的に増加することはなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でウパダシチニブ併合解析集団（長期）と同様の傾向が認められた。また，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では，これらの事象の発現率は 15 mg 併合群と同程度であった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 件報告された。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では死亡に至った有害事象は報告されなかった。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も 0～5 ヵ月と比較して 6～11 ヵ月で増加しなかった。12 ヵ月以上の期間では，6～11 ヵ月に比較して有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群を除く），治験薬と関連ありの有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群を除く）の発現率が増加することはなかった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群のみ），Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び死亡に至った有害事象（ウパダシチニブ 30 mg 併合群のみ）の発現率は増加の傾向が見られたが，死亡に至った有害事象を除き，95%信頼区間は重複していた。死亡に至った有害事象は，6～11 ヵ月で 0 件，12 ヵ月以上で 1 件報告された。

表 2.5.5-7. 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 ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS	(E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS	(E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS	(E/100PYS)	OVERALL 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

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群で高かった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 23 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 19 件報告された（表 2.5.5-8）。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も有害事象の発現率が経時的に増加することはなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でウパダシチニブ併合解析集団（長期）と同様の傾向が認められた。また，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では，これらの事象の発現率は 15 mg 併合群と同程度であった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 件報告された。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では死亡に至った有害事象は報告されなかった。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も 0～5 ヵ月と比較して 6～11 ヵ月で増加しなかった。12 ヵ月以上の期間では，6～11 ヵ月と比較して有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率が増加することはなかった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群を除く），Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び死亡に至った有害事象（ウパダシチニブ 30 mg 併合群のみ）の発現率は増加の傾向が見られたが，死亡に至った有害事象を除き，95%信頼区間は重複していた。死亡に至った有害事象は，6～11 ヵ月で 0 件，12 ヵ月以上で 1 件報告された。

表 2.5.5-8. 更新時の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=204.8) EVENTS	(E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS	(E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS	(E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS	(E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS	(E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS	(E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT (AE)	747	(364.7)	750	(351.1)	927	(497.1)	9649	(282.0)	6198	(368.2)	18489	(299.9)
ANY SERIOUS AE	35	(17.1)	34	(15.9)	43	(23.1)	487	(14.2)	344	(20.4)	963	(15.6)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG	17	(8.3)	16	(7.5)	30	(16.1)	277	(8.1)	223	(13.2)	581	(9.4)
ANY SEVERE AE	35	(17.1)	28	(13.1)	36	(19.3)	469	(13.7)	315	(18.7)	873	(14.2)
ANY AE WITH REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RELATED TO STUDY DRUG$	304	(148.4)	305	(142.8)	314	(168.4)	3267	(95.5)	2152	(127.8)	6190	(100.4)
ANY AE LEADING TO DEATH	0		0		2	(1.1)	23	(0.7)	19	(1.1)	46	(0.7)
DEATHS#	0		0		3	(1.6)	19	(0.6)	18	(1.1)	41	(0.7)

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：Updated J-ISS Table 2.4　1.1.2

2.5.5.5.1.2 個々の臨床試験

2.5.5.5.1.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-44 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.5.5-9 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 59.2%（29/49 名），15 mg 群 57.1%（28/49 名），30 mg 群 74.0%（37/50 名）及びプラセボ群 49.0%（24/49 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 2.0%（1/49 名），15 mg 群 2.0%（1/49 名）及び 30 mg 群 10.0%（5/50 名）であった。プラセボ群では重篤な有害事象の報告はなかった。治験薬の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 2.0%（1/49 名）及び 30 mg 群 14.0%（7/50 名）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群及びプラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 4.1%（2/49 名），15 mg 群 4.1%（2/49 名）及び 30 mg 群 8.0%（4/50 名）であった。プラセボ群では Grade 3 以上の有害事象の報告はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 36.7%（18/49 名），15 mg 群 32.7%（16/49 名），30 mg 群 48.0%（24/50 名）及びプラセボ群 16.3%（8/49 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，プラセボ群（16.3%，8/49 名）と比較して，ウパダシチニブ 7.5 mg（36.7%，18/49 名）群，15 mg 群（32.7%，16/49 名）及び 30 mg 群（48.0%，24/50 名で高かった。

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（ウパダシチニブ 7.5 mg 群［グループ 1］及びプラセボ→ウパダシチニブ 7.5 mg 群［グループ 4］）369.7 件/100 人年，15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 2］及びプラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 5］）382.5 件/100 人年，及び 30 mg 群（ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 3］及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 6］）487.5 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 13.4 件/100 人年，15 mg 群 22.9 件/100 人年及び 30 mg 群 22.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3.8 件/100 人年，15 mg 群 11.0 件/100 人年及び 30 mg 群 22.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 13.4 件/100 人年，15 mg 群 20.9 件/100 人年及び 30 mg 群 19.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と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 145.6 件/100 人年，15 mg 群 158.4 件/100 人年及び

30 mg 群 160.6 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群 1.1 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と比較して，15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。

表 2.5.5-9. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 65) (PY = 104.4) E (E/100PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 64) (PY = 100.4) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 66) (PY = 87.8) E (E/100PY)
Any AE	386 (369.7)	384 (382.5)	428 (487.5)
Any SAE	14 (13.4)	23 (22.9)	20 (22.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (3.8)	11 (11.0)	20 (22.8)
Any severe AE	14 (13.4)	21 (20.9)	17 (19.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	152 (145.6)	159 (158.4)	141 (160.6)
Any AE leading to death	0	0	1 (1.1)
Deaths[b]	0	0	2 (2.3)

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, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. 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 related to study drug.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 21

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.5.5-10 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（ウパダシチニブ 7.5 mg 群［グループ 1］及びプラセボ→ウパダシチニブ 7.5 mg 群［グループ 4］）352.9 件/100 人年，15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 2］及びプラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 5］）366.1 件/100 人年，及び 30 mg 群（ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 3］及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 6］）464.3 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 16.2 件/100 人年，15 mg 群 20.8 件/100 人年及び 30 mg 群 20.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害