事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 5.4 件/100 人年，15 mg 群 8.8 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 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 15.4 件/100 人年，15 mg 群 18.4 件/100 人年及び 30 mg 群 17.6 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 131.7 件/100 人年，15 mg 群 144.7 件/100 人年及び 30 mg 群 144.6 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 0.9 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 2.5.5-10. 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（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 65) (PY = 129.8) (E/100 PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 64) (PY = 125.1) (E/100 PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 66) (PY = 107.9) (E/100 PY)
Any AE	458 (352.9)	458 (366.1)	501 (464.3)
Any SAE	21 (16.2)	26 (20.8)	22 (20.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	7 (5.4)	11 (8.8)	22 (20.4)
Any severe AE	20 (15.4)	23 (18.4)	19 (17.6)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	171 (131.7)	181 (144.7)	156 (144.6)
Any AE leading to death	0	0	1 (0.9)
Deaths[b]	0	0	2 (1.9)

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 W84 Table 6

2.5.5.5.1.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-47 に，投与 48 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 2.7.4-48 に示す。

投与 14 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 15 mg 群 47.5%（103/217 名），30 mg 群 48.8%（105/215 名）及び MTX 継続群 47.2%（102/216 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 15 mg 群 5.1%（11/217 名），30 mg 群 2.8%（6/215 名）及び MTX 継続群 2.8%（6/216 名）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 15 mg 群 3.7%（8/217 名），30 mg 群 2.8%（6/215 名）及び MTX 継続群 2.8%（6/216 名）であった。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 15 mg 群 3.2%（7/217 名），30 mg 群 4.2%（9/215 名）及び MTX 継続群 2.3%（5/216 名）であった。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 15 mg 群 22.6%（49/217 名），30 mg 群 26.0%（56/215 名）及び MTX 継続群 19.9%（43/216 名）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.5%（1/217 名）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群及び MTX 継続群では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，MTX 継続群（19.9%，43/216 名）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（22.6%，49/217 名）及び 30 mg 群（26.0%，56/215 名）で高かった。

投与 48 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 15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 2］及び MTX 継続→ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 4］）254.2 件/100 人年及び 30 mg 群（ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 1］及び MTX 継続→ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 3］）319.2 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 15 mg 群 19.6 件/100 人年及び 30 mg 群 17.8 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 15 mg 群 8.9 件/100 人年及び 30 mg 群 10.1 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 15 mg 群 14.3 件/100 人年及び 30 mg 群 16.6 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 15 mg 群 85.7 件/100 人年及び 30 mg 群 124.0 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 15 mg 群 0.9 件/100 人年及び 30 mg 群 0.3 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 15 mg 群（85.7 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（124.0 件/100 人年）で高かった。

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 2.7.4-49 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 15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 2］及び MTX 継続→ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 4］）247.7 件/100 人年及び 30 mg 群（ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 1］及び MTX 継続→ウパダシチニブ 30 mg 群

［グループ 3］）306.4 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 15 mg 群 18.5 件/100 人年及び 30 mg 群 16.9 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 15 mg 群 7.8 件/100 人年及び 30 mg 群 9.9 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 15 mg 群 13.3 件/100 人年及び 30 mg 群 14.6 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 15 mg 群 84.2 件/100 人年及び 30 mg 群 119.3 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 15 mg 群 0.5 件/100 人年及び 30 mg 群 0.7 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 15 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。

2.5.5.5.1.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-50 に示す。ウパダシチニブ 7.5mg 群での有害事象の概要は 2.7.4.5.1.2.2.1 項に示す。

投与 24 週時

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 64.0%（203/317 名），30 mg 群 71.3%（224/314 名）及び MTX 群 65.3%（205/314 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 15 mg 群 4.7%（15/317 名），30 mg 群 6.4%（20/314 名）及び MTX 群 4.1%（13/314 名）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 15 mg 群 4.4%（14/317 名），30 mg 群 3.8%（12/314 名）及び MTX 群 5.1%（16/314 名）であった。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 15 mg 群 3.5%（11/317 名），30 mg 群 6.4%（20/314 名）及び MTX 群 6.7%（21/314 名）であった。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 15 mg 群 35.3%（112/317 名），30 mg 群 42.7%（134/314 名）及び MTX 群 37.3%（117/314 名）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.6%（2/317 名），30 mg 群 1.0%（3/314 名）及び MTX 群 0.3%（1/314 名）であった。

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 30 mg 群（42.7%，134/314 名）で高く，15 mg 群（35.3%，112/317 名）と MTX 群（37.3%，117/314 名）で同程度であった。

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有害事象の概要を表 2.7.4-51 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，MTX 単独群 301.2 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 339.7 件/100 人年，30 mg 単独群 351.1 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 337.5 件

/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 351.1 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，MTX 単独群 11.7 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 13.9 件/100 人年，30 mg 単独群 15.1 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 13.6 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 14.8 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，MTX 単独群 8.6 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 10.3 件/100 人年，30 mg 単独群 10.9 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 9.5 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 11.0 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，MTX 単独群 12.8 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 11.6 件/100 人年，30 mg 単独群 14.6 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 11.5 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 15.1 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，MTX 単独群 120.1 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 142.7 件/100 人年，30 mg 単独群 152.4 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 138.9 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 152.0 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，MTX 単独群 0.3 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 1.8 件/100 人年，30 mg 単独群 1.8 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 1.6 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 1.9 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，単独群では，MTX 単独群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群で高かった。全ウパダシチニブ群では，15 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。

2.5.5.5.2 比較的よく見られる有害事象

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）の比較的よく見られる有害事象を示す（詳細は 2.7.4.2.1.1 項参照）。

2.5.5.5.2.1 併合解析

2.5.5.5.2.1.1 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）及び第 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，SOC 別で発現割合及び 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象はいずれも「感染症および寄生虫症」であった（ISS Table 2.4__1.2.1.1，Table 2.4__4.2.1.1）。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，ウパダシチニブ 15 mg 併合群でプラセボ併合群と比較して発現割合が高かった有害事象は，上気道感染，悪心，咳嗽，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，鼻咽頭炎，気管支炎，好中球減少症，白血球減少症及び発熱であり，プラセボ併合群でウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して発現割合が高かった有害事象は関節リウマチ増悪であった。最も多く発現した有害事象の全

体的なパターンは，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）及び第 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）で同様であった（ISS Table 2.4　1.2.1.5，Table 2.4　4.2.1.1）。

M14-465 試験（全曝露）解析及び 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，SOC 別で発現割合及び 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象はいずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」であった（ISS Table 2.4　11.1.2.1.1，Table 2.4　9.1.1.2.1）。上気道感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高く，注射部位発疹，注射部位反応，関節痛及び関節リウマチ増悪はウパダシチニブ 15 mg 群と比較してアダリムマブ群で高かった。

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）及び第 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）において，最も多く発現した有害事象の全体的なパターンは，ウパダシチニブ群間でおおむね同様であった（ISS Table 2.4　2.2.1.5，Table 2.4　5.2.1.1.1）。

2.5.5.5.2.1.2　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）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では上気道感染（12.2 件/100 人年）及び鼻咽頭炎（11.5 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では鼻咽頭炎（15.1 件/100 人年），上気道感染（14.6 件/100 人年），尿路感染（13.1 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.4 件/100 人年）であった。いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 88.4 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 117.2 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（31.1 件/100 人年及び 41.4 件/100 人年）及び「胃腸障害」（25.3 件/100 人年及び 35.2 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では「筋骨格系および結合組織障害」（29.9 件/100 人年）の発現率も高かった（付録 表 2.7.4.7-14）。

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）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では鼻咽頭炎（54.3 件/100 人年），口内炎（13.4 件/100 人年）及び咽頭炎（10.5 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では鼻咽頭炎（45.4 件/100 人年），帯状疱疹（12.5 件/100 人年）及びインフルエンザ（10.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では鼻咽頭炎（58.2 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（18.7 件/100 人年），帯状疱疹（15.5 件/100 人年），便秘（13.6 件/100 人年），湿疹（11.6 件/100 人年）及び膀胱炎（10.3 件/100 人年）であった。いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 143.7 件/100 人年，15 mg 併合群 133.3 件/100 人年，30 mg 併合群 163.5 件/100 人年，以下同順），「胃腸障害」（50.8 件/100 人年，36.3 件/100 人年，71.1 件/100 人年）及び

「臨床検査」（30.4 件/100 人年，36.3 件/100 人年，59.5 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では「筋骨格系および結合組織障害」（31.8 件/100 人年），30 mg 併合群では「皮膚および皮下組織障害」（47.2 件/100 人年）及び「血液およびリンパ系障害」（25.9 件/100 人年）の発現率も高かった（付録 表 2.7.4.7-14）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では鼻咽頭炎（11.5 件/100 人年）及び上気道感染（11.3 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では鼻咽頭炎（15.1 件/100 人年），上気道感染（13.8 件/100 人年），尿路感染（12.5 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.1 件/100 人年）であった。いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 87.4 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 115.0 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（31.0 件/100 人年及び 40.5 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では「胃腸障害」（33.0 件/100 人年）及び「筋骨格系および結合組織障害」（29.8 件/100 人年）の発現率も高かった（付録 表 2.7.4.7-15）。

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）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では鼻咽頭炎（53.2 件/100 人年）及び口内炎（12.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では鼻咽頭炎（45.9 件/100 人年）及び帯状疱疹（11.7 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では鼻咽頭炎（59.0 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.5 件/100 人年），帯状疱疹（13.9 件/100 人年），便秘（11.3 件/100 人年）及び湿疹（10.2 件/100 人年）であった。いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 135.7 件/100 人年，15 mg 併合群 131.1 件/100 人年，30 mg 併合群 165.1 件/100 人年，以下同順），「胃腸障害」（47.4 件/100 人年，35.6 件/100 人年，67.0 件/100 人年）及び「臨床検査」（28.8 件/100 人年，34.6 件/100 人年，53.1 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では「筋骨格系および結合組織障害」（26.4 件/100 人年及び 31.8 件/100 人年），30 mg 併合群では「皮膚および皮下組織障害」（45.6 件/100 人年）の発現率も高かった（付録 表 2.7.4.7-15）。

2.5.5.5.2.2 個々の臨床試験

2.5.5.5.2.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

各投与群で発現割合の高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では鼻咽頭炎（10.2%，5/49 名），口内炎及び高血圧（それぞれ 6.1%，各 3/49 名），15 mg 群では鼻咽頭炎（12.2%，6/49 名）及び肝機能検査値上昇（6.1%，3/49 名），30 mg 群では鼻咽頭炎（18.0%，9/50 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，帯状疱疹，頭痛及び悪心（それぞれ 6.0%，各 3/50 名），プラセボ群では鼻咽頭炎（10.2%，5/49 名）及び口内炎（6.1%，3/49 名）であった。

器官別大分類（以下「SOC」）別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合は，プラセボ群（22.4%，11/49 名）と比較して，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（36.7%，18/49 名），15 mg 群（30.6%，15/49 名）及び 30 mg 群（40.0%，20/50 名）で高かった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3　1.1.2）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（2 名以上に発現）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では鼻咽頭炎（10.2%，5/49 名）及び口腔ヘルペス（4.1%，2/49 名），15 mg 群では鼻咽頭炎（6.1%，3/49 名）及び好中球減少症（4.1%，2/49 名），30 mg 群では鼻咽頭炎（10.0%，5/50 名），帯状疱疹（6.0%，3/50 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.0%，2/50 名）及び間質性肺疾患（4.0%，2/50 名），プラセボ群では鼻咽頭炎（6.1%，3/49 名）であった。

投与 60 週時データカットオフ

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では鼻咽頭炎（68.0 件/100 人年），口内炎（16.3 件/100 人年），悪心，インフルエンザ及び高血圧（それぞれ 7.7 件/100 人年），帯状疱疹，気管支炎及び口腔ヘルペス（それぞれ 6.7 件/100 人年）及び咽頭炎（5.7 件/100 人年），15 mg 群では鼻咽頭炎（58.8 件/100 人年），帯状疱疹及びインフルエンザ（それぞれ 10.0 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，口内炎及び肝機能検査値上昇（それぞれ 8.0 件/100 人年），便秘，湿疹及び咽頭炎（それぞれ 6.0 件/100 人年），30 mg 群では鼻咽頭炎（72.9 件/100 人年），帯状疱疹（14.8 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.5 件/100 人年），便秘及び湿疹（それぞれ 11.4 件/100 人年），膀胱炎，頭痛，白血球減少症及び悪心（それぞれ 9.1 件/100 人年），発熱，発疹及び足部白癬（それぞれ 8.0 件/100 人年），喘息，インフルエンザ，好中球減少症及びヘルペス後神経痛（それぞれ 6.8 件/100 人年），齲歯，胃腸炎，咽頭炎，口内炎及び上気道感染（それぞれ 5.7 件/100 人年）であった。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では鼻咽頭炎（36.4 件/100 人年），口内炎（7.7 件/100 人年），帯状疱疹（6.7 件/100 人年）及び口腔ヘルペス（5.7 件/100 人年）であった。15 mg 群で

は鼻咽頭炎（25.9 件/100 人年），帯状疱疹（9.0 件/100 人年），インフルエンザ，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査値上昇（いずれも 5.0 件/100 人年）であった。30 mg 群では鼻咽頭炎（19.4 件/100 人年），帯状疱疹（14.8 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.0 件/100 人年），白血球減少症及び好中球減少症（いずれも 5.7 件/100 人年）であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では鼻咽頭炎（28.5 件/100 人年），口内炎（10.8 件/100 人年），帯状疱疹及び高血圧（それぞれ 6.9 件/100 人年），悪心及びインフルエンザ（それぞれ 6.2 件/100 人年），咽頭炎及び気管支炎（それぞれ 5.4 件/100 人年），15 mg 群では鼻咽頭炎（32.8 件/100 人年），帯状疱疹（10.4 件/100 人年），インフルエンザ（7.2 件/100 人年），便秘及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（それぞれ 5.6 件/100 人年），30 mg 群では鼻咽頭炎（29.7 件/100 人年），帯状疱疹（13.9 件/100 人年），便秘（9.3 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，湿疹及び足部白癬（それぞれ 7.4 件/100 人年），悪心及び発疹（それぞれ 6.5 件/100 人年），頭痛，インフルエンザ，好中球減少症，咽頭炎，ヘルペス後神経痛及び発熱（それぞれ 5.6 件/100 人年）であった。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では鼻咽頭炎（34.7 件/100 人年），帯状疱疹（6.9 件/100 人年）及び口内炎（6.2 件/100 人年）であった。15 mg 群では鼻咽頭炎（24.0 件/100 人年）及び帯状疱疹（8.8 件/100 人年）であった。30 mg 群では鼻咽頭炎（18.5 件/100 人年），帯状疱疹（13.9 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.5 件/100 人年）であった。

2.5.5.5.2.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

発現割合が 5%以上であった有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg 群で発現割合が最も高かった有害事象は尿路感染及び上気道感染（いずれも 4.1%，9/217 名）であり，30 mg 群で発現割合が最も高かった有害事象は尿路感染（4.7%，10/215 名）であった。MTX 継続群で発現割合の高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，上気道感染（6.0%，13/216 名）であった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（24.7%，53/215 名）及び MTX 継続群（25.9%，56/216 名）で同程度であり，ウパダシチニブ 15 mg 群（19.4%，42/217 名）で低かった（M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.3　1.2.1）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では尿路感染（2.8%，6/217 名），ウパダシチニブ 30 mg 群では尿路感染

（2.8%，6/215 名），帯状疱疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球減少症（それぞれ 2.3%，各 5/215 名），MTX 継続群では上気道感染（3.7%，8/216 名）であった。

投与 48 週時データカットオフ

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（10.7 件/100 人年），鼻咽頭炎（10.4 件/100 人年），気管支炎（8.6 件/100 人年），尿路感染（7.7 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.4 件/100 人年）及び関節リウマチ（6.8 件/100 人年），30 mg 群では尿路感染（15.7 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（14.2 件/100 人年），上気道感染（12.5 件/100 人年），鼻咽頭炎（9.2 件/100 人年），関節リウマチ（7.1 件/100 人年），帯状疱疹（6.2 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び気管支炎（それぞれ 5.9 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率はウパダシチニブ 15 mg 群（81.5 件/100 人年）及び 30 mg 群（99.7 件/100 人年）で同程度であった（M15-555 試験総括報告書［48 週時］Table 14.3 1.2.1 G）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では認められず，30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.8 件/100 人年），尿路感染（8.6 件/100 人年），上気道感染（5.9 件/100 人年），及び帯状疱疹（5.0 件/100 人年）であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では鼻咽頭炎及び気管支炎（それぞれ 9.7 件/100 人年），上気道感染（8.5 件/100 人年），関節リウマチ（7.8 件/100 人年），尿路感染（7.6 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.2 件/100 人年），30 mg 群では尿路感染（14.1 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（13.9 件/100 人年），上気道感染（11.0 件/100 人年），鼻咽頭炎（9.6 件/100 人年），関節リウマチ（6.6 件/100 人年），気管支炎及び帯状疱疹（それぞれ 5.9 件/100 人年）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.2 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率はウパダシチニブ 15 mg 群（79.0 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（95.3 件/100 人年）で高かった（M15-555 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3 1.2.1 G）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では認められず，30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.2 件/100 人年），尿路感染（8.0 件/100 人年）及び上気道感染（5.4 件/100 人年）であった。

2.5.5.5.2.2.3　　M13-545 試験

投与 24 週時

各投与群で発現割合の高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（6.3%，20/317 名），鼻咽頭炎（5.7%，18/317 名），尿路感染及び悪心（それぞれ 5.4%，各 17/317 名），30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.1%，35/314 名），上気道感染（7.0%，22/314 名），尿路感染（5.7%，18/314 名）及び鼻咽頭炎（5.4%，17/314 名），MTX 群では尿路感染（6.4%，20/314 名）であった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合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 32.2%［102/317 名］，30 mg 群 36.3%［114/314 名］，MTX 群 32.5%［102/314 名］）（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3　1.1.2.1　G）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.7%，15/317 名），上気道感染（3.5%，11/317 名），悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（それぞれ 3.2%，各 10/317 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，好中球減少症，尿路感染及び高トリグリセリド血症（それぞれ 2.2%，各 7/317 名），30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.6%，24/314 名），悪心（3.8%，12/314 名），上気道感染及び好中球減少症（それぞれ 2.9%，各 9/314 名），尿路感染（2.5%，8/314 名），高トリグリセリド血症，頭痛及び貧血（それぞれ 2.2%，各 7/314 名），MTX 群では尿路感染（4.5%，14/314 名），悪心（4.1%，13/314 名），消化不良（3.5%，11/314 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%，9/314 名）であった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

各単独群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群では上気道感染（13.1 件/100 人年），鼻咽頭炎（12.1 件/100 人年），尿路感染（10.3 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.0 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.2 件/100 人年），下痢及び悪心（それぞれ 6.4 件/100 人年），高血圧（6.2 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び貧血（それぞれ 5.6 件/100 人年），帯状疱疹（5.4 件/100 人年），高トリグリセリド血症，気管支炎及び咳嗽（それぞれ 5.1 件/100 人年），30 mg 単独群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（21.6 件/100 人年），上気道感染（14.3 件/100 人年），尿路感染（12.2 件/100 人年），鼻咽頭炎（12.0 件/100 人年），高血圧（8.1 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.8 件/100 人年），好中球減少症（6.5 件/100 人年），高トリグリセリド血症（6.3 件/100 人年），気管支炎（5.7 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛（それぞれ 5.5 件/100 人年），MTX 単独群では鼻咽頭炎（12.5 件/100 人年），尿路感染及び悪心（それぞれ 10.0 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び関節リウマチ（それぞれ 8.6 件

/100 人年），上気道感染（8.0 件/100 人年），気管支炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（それぞれ 6.0 件/100 人年），高血圧（5.4 件/100 人年）及び消化不良（5.1 件/100 人年）であった。

各全ウパダシチニブ群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，15 mg 群では上気道感染（12.7 件/100 人年），鼻咽頭炎（12.2 件/100 人年），尿路感染（9.7 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.0 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.6 件/100 人年），高血圧（6.2 件/100 人年），下痢（6.0 件/100 人年），気管支炎及び悪心（それぞれ 5.8 件/100 人年），咳嗽（5.5 件/100 人年），貧血（5.3 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び帯状疱疹（それぞれ 5.1 件/100 人年），30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（20.6 件/100 人年），上気道感染（14.3 件/100 人年），尿路感染及び鼻咽頭炎（それぞれ 12.0 件/100 人年），高血圧及び好中球減少症（それぞれ 8.1 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.6 件/100 人年），高トリグリセリド血症（6.2 件/100 人年），気管支炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（それぞれ 5.3 件/100 人年）並びに頭痛（5.0 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，単独群及び全ウパダシチニブ群のいずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率は MTX 単独群（81.0 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ単独群（15 mg 単独群 94.7 件/100 人年，30 mg 単独群 96.1 件/100 人年）で高く，全ウパダシチニブ 15 mg 群（95.3 件/100 人年）と全ウパダシチニブ 30 mg 群（96.6 件/100 人年）で同程度であった（M13-545 試験総括報告書［72 週時］Table 14.3__1.1.2.1__G）。

各単独群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群では上気道感染（8.2 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.7 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.9 件/100 人年）及び尿路感染（6.4 件/100 人年），30 mg 単独群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（16.9 件/100 人年），上気道感染（7.3 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.5 件/100 人年）及び好中球減少症（6.0 件/100 人年），MTX 単独群では悪心（8.3 件/100 人年），尿路感染（6.3 件/100 人年）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.0 件/100 人年）であった。

全ウパダシチニブ群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，15 mg 群では上気道感染（7.4 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.9 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.7 件/100 人年）及び尿路感染（6.0 件/100 人年），30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（16.0 件/100 人年），好中球減少症（7.6 件/100 人年），上気道感染（7.4 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.2 件/100 人年）及び高トリグリセリド血症（5.0 件/100 人年）であった。

2.5.5.5.3 死亡

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）の死亡及び死亡に至った有害事象を示す（死亡及び死亡に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.2 項参照）。

2.5.5.5.3.1 併合解析

2.5.5.5.3.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

関節リウマチ患者は，年齢及び性別で調整した一般集団と比較して死亡リスクが高い[1, 2, 3, 4]。あるレビューでは，関節リウマチ患者の平均死亡率は 2.7 件/100 人年（95%信頼区間：2.2，3.3）であり，レビューに用いた試験全体での死亡率の範囲は 1.0～5.2 件/100 人年であった[5]。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，すべての死亡被験者について死因が心血管事象に起因するか否かを評価するために，心血管事象判定委員会（以下「CAC」）による判定を行った。

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，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で死亡した被験者はおらず，プラセボ併合群で 2 名に死亡に至った有害事象（突然死及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎）が報告された（ISS Table 2.4　1.3.1.3）。

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，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの死亡の発現率は 0.4 件/100 人年（11 件）であった（ISS Table 2.4　4.1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び関節リウマチ患者を対象とした他の免疫調節薬の臨床開発プログラムでの 100 人年あたりの死亡の発現率を図 2.5.5-1 に示す。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの死亡の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.4 件/100 人年（5 件）年及びアダリムマブ群 0.9 件/100 人年（4 件）であった（ISS Table 2.4　11.1.1.1.1.1）。

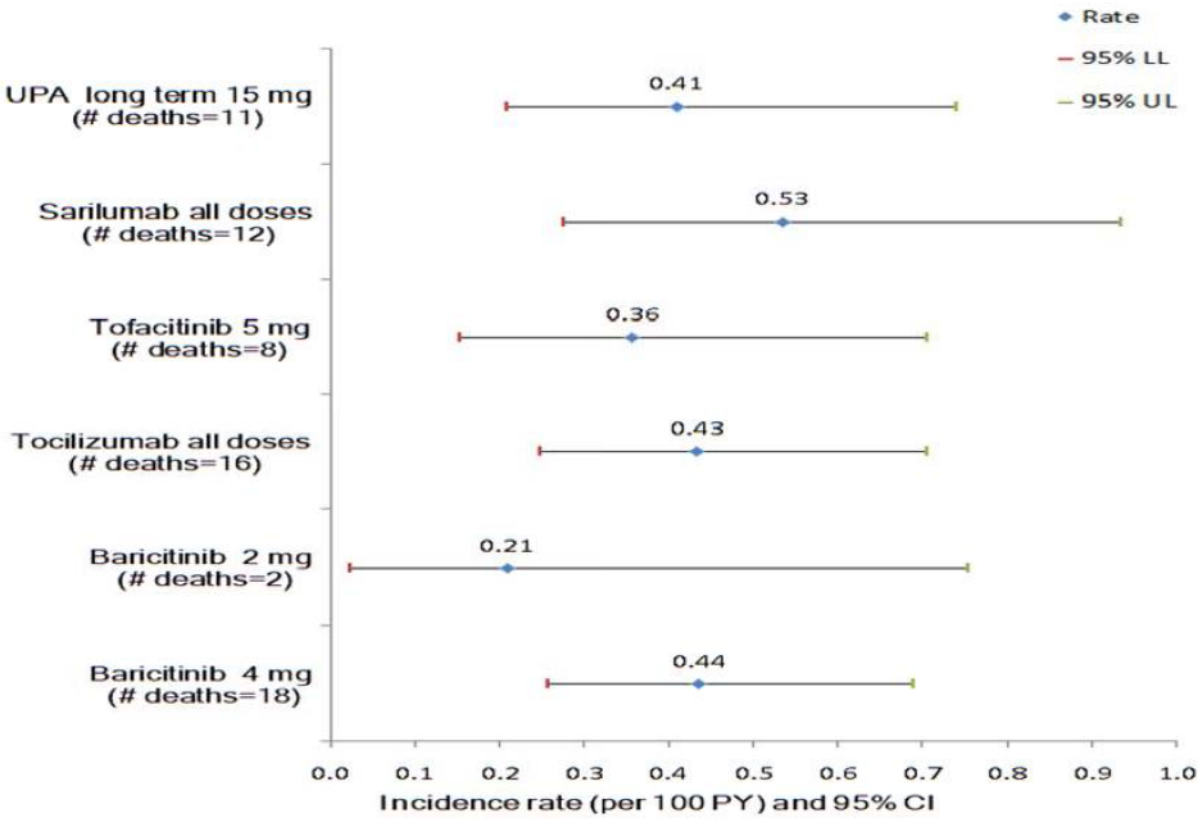
M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの死亡の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 1.2 件/100 人年（4 件）及び MTX 群 0.3 件/100 人年（1 件）であった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.2）。

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，100 人年あたりの死亡の発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4 件/100 人年（6 件）及び 30 mg 併合群 0.8 件/100 人年（11 件）であった（ISS Table 2.4　5.1.1.1.1）。

以上を要約すると，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，治験薬投与下の死亡のうち 25 件はウパダシチニブの投与を受けた被験者で報告された。このうち，11 件は心血管事象による死亡（CAC の判定に基づく）であった（2.7.4.2.1.2 項）。国，年齢及び性別で調整された一般集団から予想された死亡率と比較した標準化死亡比（以下「SMR」）の解析では，ウパダシチニブ臨床試験での死亡率は高くないことが示唆された。ウパダシチニブ開発プログラムでの最

も多い死亡の原因は心血管事象であり，これは関節リウマチ患者集団での予測と一致していた。心血管事象による死亡と判定された被験者は，いずれも潜在的又は既存の心血管リスク因子を有していた。全体として，ウパダシチニブが死亡のリスク上昇と関連していないことがデータにより裏付けられる。

図 2.5.5-1.　関節リウマチ患者を対象とした臨床試験プログラムでの 100 人年あたりの死亡の発現率（長期曝露量で調整）



Notes: The upadacitinib 15 mg QD rate is from **Any Ph 3 UPA 15 mg** analysis set.

For the event of death, the EAER and the EAIR are the same. Incidence rates of death from various RA clinical trials are presented in the above graphics (Tofacitinib 5 mg = Tofacitinib 5 mg BID. Baricitinib 2 mg or 4 mg = Baricitinib 2 mg QD or 4 mg QD). All death rates are based on exposure adjusted long term data. Although there may be considerable variation in the composition of trial population with regard to demographic and other characteristics that may have an impact on incidence rates, this is a benchmark of mortality rates from trials of moderately to severely RA population. [6,7,8,9]

2.5.5.5.3.1.2 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）では，死亡に至った有害事象が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.7 件/100 人年（21 件），12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.3 件/100 人年（19 件）報告された。

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）では，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で死亡に至った有害事象（突然死及び呼吸不全）が 0.6 件/100 人年（1 件）（ただし，突然死及び呼吸不全死のいずれも，CAC により心血管事象による死亡と後に判定された），計 1.3 件/100 人年（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（表 2.7.4-82）。2 名の死亡のうちの 1 名は M14-663 試験の被験者であり，以下に記載する。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，死亡に至った有害事象が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.7 件/100 人年（23 件），12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.1 件/100 人年（19 件）報告された（表 2.7.4-83）。

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）では，死亡に至った有害事象は 2 件（1.1 件/100 人年）であり，新たに報告された死亡に至った有害事象はなかった。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（表 2.7.4-83）。

2.5.5.5.3.2 個々の臨床試験

2.5.5.5.3.2.1 M14-663 試験

投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-85 に示す。

M14-663 試験では，投与 12 週時までに死亡した被験者はいなかった。投与 60 週時データカットオフまでに 2 名の死亡が報告されたが，このうち 1 名は治験薬投与下の死亡ではなかった。

投与 60 週時データカットオフまでにウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，呼吸不全（CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。治験責任（担当）医師は，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

この他に，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名が治験薬投与中止後（最終投与後 131 日目）に大動脈瘤破裂を発現し死亡した。本被験者は間質性肺疾患のため，治験薬の投与を 13 日間で中止していた。治験責任（担当）医師は，本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60～84 週時データカットオフまでに新たな死亡の報告はなかった。

2.5.5.5.3.2.2 M15-555 試験

投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-88 に示す。

M15-555 試験では，投与 14 週時（第 1 ピリオド）までに 1 名，投与 48 週時データカットオフまでに追加で 3 名の死亡が報告された。

投与 14 週時までにウパダシチニブ 15 mg 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，出血性卒中（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。治験責任（担当）医師は，本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。上記以外に，投与 48 週時データカットオフまでにウパダシチニブ 15 mg 群で 2 名（いずれも MTX 継続からの切替え），ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名でうっ血性心筋症，他の 1 名で心突然死，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名で心筋梗塞（いずれも外部の CAC により心血管事象による死亡として判定された）であった。治験責任（担当）医師は，これらの事象と治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断した。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-90 に示す。

投与 48～84 週時までにウパダシチニブ 30 mg 群で新たに 2 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，1 名で心肺停止，他の 1 名で脊椎圧迫骨折（死亡日は治験薬の最終投与後 78 日目）であった。治験責任（担当）医師は治験薬との因果関係について，心肺停止は「関連あり」，脊椎圧迫骨折は「関連なし」と判断した。

投与 84 週時データカットオフまでに死亡が報告された 6 名のうち，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（MTX からの切替え）では，投与 48 週時データカットオフまでにうっ血性心筋症（発現日は投与 330 日目）が死亡に至った有害事象として報告されたが，その後，治験責任（担当）医師によりうっ血性心筋症の悪化（発現日は投与 583 日目，3 日後に死亡）が死亡に至った有害事象として追加報告された。当該被験者は投与 418 日目に事象とは関係のない理由で治験薬の投与を中止していたため，総括報告書［84 週時］では非治験薬投与下の死亡として取り扱った。

投与 84 週時データカットオフ以降に，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（MTX からの切替え）に死亡に至った重篤な有害事象が報告された。当該被験者には慢性腎臓病の既往歴があり，全身状態低下後に尿路感染を発現し，投与 686 日目に脱水及び精神状態の変化の徴候及び症状により入院した（入院時の被験者の年齢は 8[redacted] 歳）。被験者は全身健康状態低下及び代謝性脳症と診断され，治験薬の最終投与後 15 日目に死亡した。

2.5.5.5.3.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-92 に示す。

M13-545 試験では，投与 24 週時までに 6 名の死亡が報告された。

投与 24 週時までにウパダシチニブ 15 mg 群で 2 名，ウパダシチニブ 30 mg 群で 3 名，MTX 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名で遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び肝静脈血栓症（外部の CAC により静脈血栓塞栓症ではないと判定された），他の 1 名で心筋梗塞（外部の CAC により非致死性の心筋梗塞と判定された）及び低酸素性虚血性脳症，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名で肺炎及び敗血症，他の 1 名で突然死（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された），残りの 1 名で腹膜炎，MTX 群の 1 名で急性心筋梗塞（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。治験責任（担当）医師は，心筋梗塞，低酸素性虚血性脳症及び腹膜炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断し，それ以外の事象は「関連なし」と判断した。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-94 に示す。

投与 24～72 週時までに新たにウパダシチニブ 15 mg 単独群で 2 名，30 mg 単独群で 2 名，全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群の 1 名で心筋梗塞，他の 1 名で死亡及び肝酵素上昇，ウパダシチニブ 30 mg 単独群の 1 名で心不全及び心筋梗塞，他の 1 名で心臓死，全ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（MTX/csDMARD の併用あり）で髄膜炎であった。治験責任（担当）医師は，いずれの事象も治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

投与 72 週時データカットオフまでに 11 名に治験薬投与下の死亡に至った有害事象が報告され，1 名に死亡（死亡に至った有害事象の報告なし）が報告された。これらの死亡が報告された 12 名のうち，3 名は治験薬の最終投与後 30 日以降に死亡した（非治験薬投与下の死亡）。

投与 72 週時データカットオフ以降に，2 名の死亡が報告された。このうち 1 名はウパダシチニブ 15 mg 単独群の 6[redacted] 歳の男性被験者であり，喫煙習慣（0.5 箱／日を 50 年間）及び飲酒歴（4 杯以上／日）があった。関連する病歴として，慢性疾患に伴う貧血及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）を有しており，csDMARD の曝露歴（20[redacted]～20[redacted] 年）があった。死亡診断書によると，直接の死因は心停止であった。もう 1 名は 5[redacted] 歳の男性被験者であり，スクリーニング期間中に死因不明で死亡した。本被験者は鉄欠乏性貧血，アテローム性血管疾患及び関節リウマチ（20[redacted] 年）の病歴を有しており，元喫煙者（0.5 箱／日を 50 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。

2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象

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）の重篤な有害事象を示す（重篤な有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.3 項参照）

2.5.5.5.4.1 併合解析

2.5.5.5.4.1.1 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，重篤な有害事象の発現割合は低かったが，プラセボ併合群（1.8%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.4%）で高かった（表 2.5.5-5）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群のいずれでも，重篤な有害事象の大部分は 1 名に発現したものであった（ISS Table 2.4　1.3.1.1）。

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）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 15.0 件/100 人年であった（表 2.5.5-6）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な有害事象は肺炎（0.9 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4　4.2.1.2）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 12.9 件/100 人年及びアダリムマブ群 15.6 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　11.1.1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 群で最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎であり，その 100 人年あたりの発現率はアダリムマブ群と同程度であった（ISS Table 2.4　11.1.6.1）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，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 3.0%，30 mg 併合群 3.6%及び MTX/MTX 継続群 2.3%であった（ISS Table 2.4　3.1.1.1）。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 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，MTX 単独群（11.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群（14.3 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び MTX 単独群で最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎であり，その 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　9.1.1.4）。

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）では，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（ISS Table 2.4　2.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群と 30 mg 併合群との間に，各投与群の重篤な有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。

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，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 16.9 件/100 人年及び 21.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　5.1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な有害事象は肺炎（0.9 件/100 人年及び 1.7 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4　5.2.1.2.1）。

2.5.5.5.4.1.2 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）では，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 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 14.6 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 21.1 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は，いずれも肺炎であった（それぞれ 0.8 件/100 人年及び 1.8 件/100 人年）（表 2.5.5-7，表 2.7.4-109）。

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）では，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 30 mg 併合群（24.6 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（16.4 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（16.4 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は，帯状疱疹，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎であった（各 4 件，2.6 件/100 人年）。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹，肺炎，一過性脳虚血発作及び気縦隔症（各 2 件，1.2 件/100 人年）であったが，15 mg 併合群では 2 件以上発現した重篤な有害事象はなく，帯状疱疹及び肺炎が各 1 件（0.6 件/100 人年）認められたが，一過性脳虚血発作及び気縦隔症の発現はなかった（表 2.5.5-7，表 2.7.4-109）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，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 6 mg BID/15 mg QD 併合群（14.2 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（20.4 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は，いずれも肺炎であった（それぞれ 0.7 件/100 人年及び 1.6 件/100 人年）（表 2.5.5-8，表 2.7.4-110）。

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）では，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 30 mg 併合群（23.1 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（17.1 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（15.9 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹及び肺炎（各 3 件，1.5 件/100 人年），一過性脳虚血発作及び気縦隔症（各 2 件，1.0 件/100 人年）であった。15 mg 併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，蜂巣炎及び帯状疱疹（各 2 件，0.9 件/100 人年）であった。30 mg 併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（5 件，2.7 件/100 人年），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎（各 4 件，2.1 件/100 人年），黄斑円孔，播種性帯状疱疹及び間質性肺疾患（各 2 件，1.1 件/100 人年）であった（表 2.5.5-8，表 2.7.4-110）。

2.5.5.5.4.2 個々の臨床試験

2.5.5.5.4.2.1 M14-663 試験

投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-113 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

重篤な有害事象はウパダシチニブ群でのみ報告された。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）及び 15 mg 群（2.0%，1/49 名）と比較して，30 mg 群（10.0%，5/50 名）で高かった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

投与 60 週時データカットオフ

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）と比較して，15 mg 群（22.9 件/100 人年）及び 30 mg 群（22.8 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹及び気縦隔症（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4 件），帯状疱疹（3 件），肺炎及び間質性肺疾患（各 2 件）であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-115 に示す。

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）と比較して，15 mg 群（20.8 件/100 人年）及び 30 mg 群（20.4 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（3 件），肺炎及び気縦隔症（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹及び蜂巣炎（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 4 件），間質性肺疾患及び肺炎（各 2 件）であった。

2.5.5.5.4.2.2 M15-555 試験

投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-118 に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（2.8%，6/215 名）及び MTX 継続群（2.8%，6/216 名）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（5.1%，11/217 名）で高かった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，胆石症（ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 名）及び急性胆嚢炎（MTX 継続群で 2 名）のみであった。

投与 48 週時データカットオフ

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 15 mg 群（19.6 件/100 人年）及び 30 mg 群（17.8 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（6 件），心房細動（3 件），バルトリン腺膿瘍，気管支炎，関節リウマチ及び肺塞栓症（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，心筋梗塞，上腕骨骨折及び関節リウマチ（各 3 件），胆石症，蜂巣炎，帯状疱疹，肺炎，尿路感染及び急性腎障害（各 2 件）であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-120 に示す。

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 15 mg 群（18.5 件/100 人年）と 30 mg 群（16.9 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（7 件），心房細動（3 件），関節リウマチ，気管支炎，自然流産，バルトリン腺膿瘍及び肺塞栓症（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，上腕骨骨折（4 件），肺炎，蜂巣炎及び心筋梗塞（各 3 件），関節リウマチ，敗血症，尿路感染，急性腎障害及び帯状疱疹（各 2 件）であった。

2.5.5.5.4.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-122 に示す。なお，ウパダシチニブ 7.5mg 群の重篤な有害事象については，2.7.4.5.1.2.2.3 項に示す。

投与 24 週時

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群で高く（6.4%，20/314 名），ウパダシチニブ 15 mg 群（4.7%，15/317 名）及び MTX 群（4.1%，13/314 名）は同程度であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，急性心筋梗塞（MTX 群 2 名），肺炎（ウパダシチニブ 30 mg 群 3 名及び MTX 群 2 名）及び変形性関節症（ウパダシチニブ 30 mg 群 2 名）のみであった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-124 に示す。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，単独群では，MTX 単独群（11.7 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ単独群で高く，15 mg 単独群（13.9 件/100 人年）と 30 mg 単独群（15.1 件/100 人年）で同程度であった。全ウパダシチニブ群では，15 mg 群（13.6 件/100 人年）と 30 mg 群（14.8 件/100 人年）で同程度であった。単独群で 2 件以上発現した重篤な有害事象

は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群では，肺炎（5 件），異常体重増加，糖尿病性ケトアシドーシス，心筋梗塞，変形性関節症，腱断裂及び一過性脳虚血発作（各 2 件）であった。30 mg 単独群では，肺炎（6 件），異常体重増加，憩室炎，胃潰瘍，変形性関節症及び上気道感染（各 2 件）であった。MTX 単独群では，肺炎（3 件），急性心筋梗塞，腎盂腎炎及び肺塞栓症（各 2 件）であった。全ウパダシチニブ群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，15 mg 群及び 30 mg 群ともに，それぞれ 15 mg 単独群と 30 mg 単独群の結果とほぼ同様であった。単独群及び全ウパダシチニブ群のいずれの投与群でも，最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎であった。

2.5.5.5.5 特に注目すべき有害事象

本項では，併合解析の特に注目すべき有害事象を示す（特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.5 項参照）。

2.5.5.5.5.1 重篤な感染症

米国・欧州申請用安全性併合解析

関節リウマチ患者での感染のリスクは，一般集団と比較して約 1.5 倍高いことが示されており，免疫調節薬の投与を受けている患者では更に高い[10,11]。

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，重篤な感染症の発現割合は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（ISS Table 2.4__1.3.1.5，Table 2.4__1.1.2.1）。

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）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。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）では，0.2 件/100 人年以上認められた重篤な感染症は，肺炎（最も多く発現），虫垂炎，気管支炎，蜂巣炎，胃腸炎及び敗血症であった（ISS Table 2.4__4.4.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は 32 件であり，100 人年あたりの発現率は 1.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.15）。死亡に至った重篤な感染症が 1 件発現した（被験者番号 437109［M14-465 試験］，肺炎，投与 48 週時以降に死亡）（ISS Table 2.4__4.10.1.5）。被験者に重篤な感染症が発現するリスクは 24 ヵ月の投与期間を通して一定であった（ISS Figure 2.4__4.11.2.1）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（4.1 件/100 人年）及びアダリムマブ群（4.3 件/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1）。

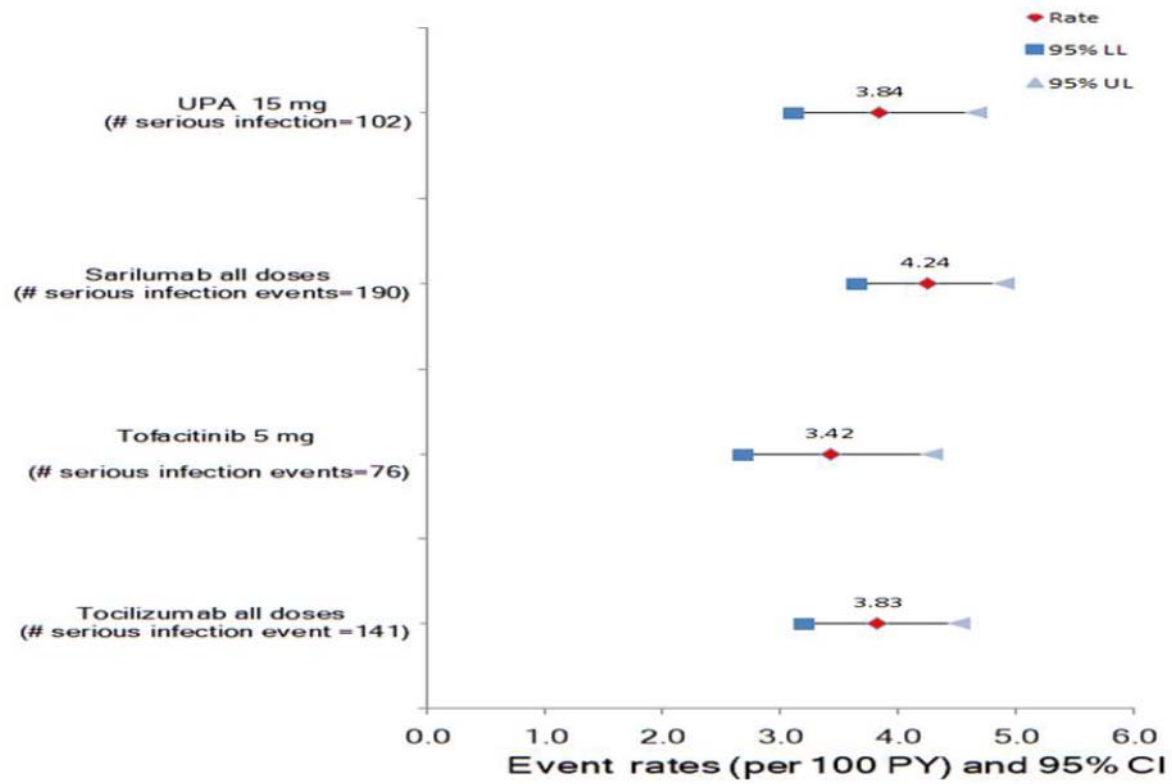
MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100

人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と比較して MTX 群で低かった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.4）。

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，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（6.2 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.6 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4　5.4.1.2.1）。ウパダシチニブ投与を受けていた 1 名（ウパダシチニブ 30 mg 併合群）に B 型肝炎再活性化（B 型肝炎）の重篤な有害事象が報告された（ISS Table 2.4　6.2.1.1，Table 2.4　6.5.1.1）。

ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び関節リウマチ患者を対象とした他の免疫調節薬の臨床開発プログラムで報告された 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率を図 2.5.5-2 に示す。報告された重篤な感染症の種類は関節リウマチを有する患者集団で予測されるものと一致していた。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，長期間投与した場合でも増加しないと考えられた（ISS Figure 2.4　4.11.2.1）。以上の結果から，重篤な感染症はウパダシチニブの重要な特定されたリスクであると判断した。

図 2.5.5-2.　関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床プログラムでの 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（長期曝露量で調整）



Notes: The upadacitinib 15 mg QD rate is from Any Ph 3 UPA 15 mg analysis set. Tofacitinib 5 mg = Tofacitinib 5 mg BID.

EAERs with long-term treatment in RA clinical trials are presented above (Tofacitinib 5 mg = Tofacitinib 5 mg BID). Although there may be considerable variation in the demographics and other characteristics of the trial populations, the data shown serve as a benchmark for the rates in trials of moderately to severely active RA populations.[7, 8, 9]

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）では，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.6 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.6 件/100 人年）で高く，100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では肺炎（23 件，0.8 件/100 人年）であり，次いで蜂巣炎（7 件，0.2 件/100 人年）及び気管支炎（5 件，0.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では肺炎（26 件，1.8 件/100 人年）であり，次いで帯状疱疹（8 件，0.5 件/100 人年），敗血症（7 件，0.5 件/100 人年），気管支炎及びインフルエンザ（各 5 件，0.3 件/100 人年），蜂巣炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，尿路感染及びブドウ球菌性創感染（各 4 件，0.3 件/100 人年）であった（付録 表 2.7.4.7-59）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.1 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 2.4 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（SOC 及び基本語別）は付録 表 2.7.4.7-59 に示した。

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）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（5.8 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（5.1 件/100 人年）と比較して 30 mg 併合群（10.3 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では帯状疱疹，肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 4 件，2.6 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では，7.5 mg 併合群で発現した帯状疱疹及び肺炎（各 2 件，1.2 件/100 人年）を除き，いずれも 1 件の発現であった（付録 表 2.7.4.7-59）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 3.5 件/100 人年，15 mg 併合群 2.8 件/100 人年及び 30 mg 併合群 4.5 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.4 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.4 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では肺炎（25 件，0.7 件/100 人年）であり，次いで蜂巣炎（8 件，0.2 件/100 人年），気管支炎及び帯状疱疹（各 5 件，0.1 件/100 人年），虫垂炎，胃腸炎，敗血症及び尿路感染（各 4 件，0.1 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 12 mg

BID/30 mg QD 併合群では肺炎（27 件，1.6 件/100 人年）であり，次いで帯状疱疹（10 件，0.6 件/100 人年），敗血症（8 件，0.5 件/100 人年）であった（付録 表 2.7.4.7-60）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.0 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 2.3 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。

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）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（10.7 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（5.9 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（5.1 件/100 人年）で同程度であった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では帯状疱疹（5 件，2.7 件/100 人年）であり，次いでニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎（各 4 件，2.1 件/100 人年），播種性帯状疱疹（2 件，1.1 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では，7.5 mg 併合群で発現した帯状疱疹及び肺炎（各 3 件，1.5 件/100 人年）並びに 15 mg 併合群で発現した蜂巣炎及び帯状疱疹（各 2 件，0.9 件/100 人年）を除き，いずれも 1 件の発現であった（付録 表 2.7.4.7-60）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 2.9 件/100 人年，15 mg 併合群 2.3 件/100 人年及び 30 mg 併合群 4.3 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。

2.5.5.5.5.2　日和見感染

米国・欧州申請用安全性併合解析

日和見感染の評価には，非重篤及び重篤な口腔カンジダ症及び播種性帯状疱疹の事象を含めた。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，日和見感染の発現割合はプラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で同程度であった（ISS Table 2.4　1.1.2.1，Table 2.4　1.3.1.6）。

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）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.1.3）。最も多く報告された日和見感染は口腔カンジダ症であり，次いで食道カンジダ症であった。重篤な日和見感染は 3 件（0.1 件/100 人年）発現し（クリプトコッカス性肺炎，気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹），このうち 2 件（0.1 件/100 人年未満）は，治験薬の投与中止に至った事象であった（ISS Table 2.4　4.1.1.11，Table 2.4　4.1.1.15，Table 2.4　4.10.1.6）。ウパダシチニブ投与を受けた被験者では死亡に至った日和見感染は発現しなかった（ISS Table 2.4　4.10.1.6）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった（ISS Table 2.4　11.1.1.1.2.1）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，MTX 群で最も低く，次いでウパダシチニブ 15 mg 群であり，ウパダシチニブ 30 mg 群で最も高かった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.4）。

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，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，30 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低かった（ISS Table 2.4　5.4.1.3.1）。100 人年あたりの発現率の違いは，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で口腔カンジダ症の事象の 100 人年あたりの発現率が高いことが主な要因であった。海外試験では，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎はプラセボ投与を受けた被験者でのみ報告された。ウパダシチニブ投与を受けた被験者での 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，経時的に増加しなかった（ISS Table 2.4　5.10.1.8.1）。

以上の結果から，日和見感染はウパダシチニブの重要な特定されたリスクであると判断した。

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）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.7 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.2 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった日和見感染は，いずれの併合群でも口腔カンジダ症であった（付録 表 2.7.4.7-63）。重篤な日和見感染はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 3 件（気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹，クリプトコッカス性肺炎），12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 件（いずれもニューモシスチス・イロベチイ肺炎）報告された（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年未満及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.3 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。

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）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率が最も高かったのは，30 mg 併合群（11.0 件/100 人年）であり，次いで 15 mg 併合群（2.3 件/100 人年）及び 7.5 mg 併合群（1.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で日和見感染の発現率が高かった主な原因は，30 mg 併合群でのみ発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎とサイトメガロウイルス検査陽性によるものであった。最も多く発現した日和見感染症はニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4 件）であり，いずれも 30 mg 併合群であった（付録 表 2.7.4.7-63）。重篤な日和見感染は 15 mg 併合群で 1 件（クリプトコッカス性肺炎），30 mg 併合群で 4 件（いずれもニューモシスチス・イロベチイ肺炎）報告され，7.5 mg 併合群での報告はなかった（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。100 人年あたりの投与中止に至った日和見感染の発現率は，15 mg 併合群 0.6 件/100 人年及び 30 mg 併合群 1.9 件/100 人年であり，7.5 mg 併合群では日和見感染の発現は認められなかった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。