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（0.8 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.3 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 2.7.4.7-64）。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 4 件（気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹，リステリア菌性髄膜炎，クリプトコッカス性肺炎），12 mg BID/30 mg QD 併合群で 6 件（播種性帯状疱疹 2 件及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 4 件）報告された（Updated J-ISS Table 2.4　2.3.2, Table 2.4　3.2.2）。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 0.4 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 人年あたりの日和見感染の発現率が最も高かったのは，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（12.3 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（1.0 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 2 件以上発現した日和見感染は認められなかった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では，100 人年あたりの発現率が最も高かった日和見感染は，サイトメガロウイルス検査陽性（7 件）であり，次いでニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び口腔カンジダ症（各 4 件），播種性帯状疱疹及び食道カンジダ症（各 2 件）であった（付録 表 2.7.4.7-64）。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 6 件（播種性帯状疱 2 件及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 4 件）報告され，7.5 mg 併合群での報告はなかった（Updated J-ISS Table 2.4　2.3.2，Table 2.4　3.2.2）。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 0.5 件/100 人年及び 30 mg 併合群 2.7 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（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。

2.5.5.5.5.3　活動性 / 潜伏結核

米国・欧州申請用安全性併合解析

結核は世界中で毎年 1000 万人以上に発病している[12]。スウェーデンでの研究では，関節リウマチ患者の結核による入院率は関節リウマチ患者以外の患者と比較して 2 倍高かった（相対リスク＝2.0［95%信頼区間：1.2, 3.4］）[13]。

関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブ臨床試験では組入れ時に患者の結核感染の有無を検査し，潜伏感染が認められた患者では，予防的治療を開始又は完了したことを書面により確認したうえで試験参加を可とした。関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブ臨床試験全体で，活動性結核が 6 名に報告された（ウパダシチニブ投与を受けた被験者で 5 名［15 mg 投与を受けた被験者で 3 名，30 mg 投与を受けた被験者で 2 名］，アダリムマブ投与を受けた被

験者で 1 名）。1 名を除く全員が csDMARD 及び／又は副腎皮質ステロイドを併用していた。ウパダシチニブ投与を受けた被験者で活動性結核が発現した 5 名のうち，3 名ではスクリーニングの時点で潜伏結核が認められており，2 名では肺外結核の徴候及び症状が認められた。

海外第 II 相及び第 III 相試験をすべて含むウパダシチニブ併合解析集団では，ウパダシチニブのすべての用量での活動性 / 潜伏結核の 100 人年あたりの発現率は 1.8 件/100 人年であり（ISS Table 2.4　6.3.1.1），治験薬の投与中止に至った活動性 / 潜伏結核は 8 件（0.2 件/100 人年）報告された（ISS Table 2.4　6.3.1.8）。

以上の結果から，結核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 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2.0 件/100 人年，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.4 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-65）。

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 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 件，15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年及び 30 mg 併合群で 0.6 件/100 人年であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件報告された。このうち，30 mg 併合群の 1 件は活動性結核であった（付録 表 2.7.4.7-65）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 2.0 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.5 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-67）。

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 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 件，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（1 件）及び 30 mg 併合群で 1.1 件/100 人年（2 件）であり，このうち，活動性結核は 30 mg 併合群の 1 件のみであった（付録 表 2.7.4.7-67）。

2.5.5.5.5.4　帯状疱疹

米国・欧州申請用安全性併合解析

関節リウマチのような自己免疫疾患の患者では，特に副腎皮質ステロイド，非生物学的 DMARD，及び腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害剤などの免疫抑制剤の使用に起因して帯状疱疹のリスクが高くなることが認められている[14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]。また，JAK 阻害は帯状疱疹のリスク上昇と関連しており，特に日本及び韓国の患者ではリスクが最も高い[23]。

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，帯状疱疹の発現割合は，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　1.1.2.1，Table 2.4　1.3.1.17）。

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，合計で 90 名に 99 件の帯状疱疹が発現した（ISS Table 2.4　4.4.1.14，Table 2.4　4.1.1.8.1）。帯状疱疹の事象の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，非重篤であった（ISS Table 2.4　4.4.1.14，Table 2.4　4.1.1.11，Table 2.4　4.10.1.17，Table 2.4　4.1.1.15，Table 2.4　4.2.1.6）。被験者に帯状疱疹が発現するリスクは 24 ヵ月までの投与期間を通しておおむね一定であった（ISS Figure 2.4　4.11.5.1）。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 人年あたりの帯状疱疹の発現率は 3.7 件/100 人年（95%信頼区間：3.02，4.52）であり，他の JAK 阻害剤（トファシチニブ 5 mg BID 投与）での報告と同程度であった（4.25 件/100 人年［95%信頼区間：3.42, 5.22］）であった[24]。

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，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，地域による部分集団解析では他の地域と比較してアジア地域で高く（ISS Table 2.4　4.7.1.1），年齢による部分集団解析では加齢に伴って増加した（ISS Table 2.4　4.7.1.2）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かった（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，帯状疱疹の発現割合及び 100 人年あたりの発現率は，MTX/MTX 継続群と比較してウパダシチニブ併合群で高かった（ISS Table 2.4　3.1.2.1）。M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率も同様に，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった（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，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 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　5.4.1.14.1）。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，播種性帯状疱疹（13 名，皮膚のみ）及び眼帯状疱疹（8 名）が全ウパダシチニブ併合群で報告された。中枢神経系症状は報告されなかった（ISS Table 2.4　6.2.2.2，Table 2.4　6.5.1.17）。

帯状疱疹が JAK 阻害剤に伴うリスクとして特定されていることと一貫して，各試験のプラセボ又は実薬対照期間での 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，プラセボ群，MTX 群及びアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 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。以上の結果から，帯状疱疹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 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.9 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（7.9 件/100 人年）で高かった（表 2.5.5-11）。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 名（5.6%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 9 名（9.4%）に報告され，また眼帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 名（3.7%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 名（4.2%）に報告された。中枢神経系症状は報告されなかった（付録 表 2.7.4.7-73）。重篤な帯状疱疹は 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 5 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 10 件（0.7 件/100 人年）報告された（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件（0.1 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 16 件（1.1 件/100 人年）であった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高く（付録 表 2.7.4.7-75），また帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった（付録 表 2.7.4.7-76）。

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 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（8.2 件/100 人年）で最も低く，次いで 15 mg 併合群（14.2 件/100 人年）であり，30 mg 併合群（21.3 件/100 人年）で最も高かった（表 2.5.5-11）。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（9.5%）及び 30 mg 併合群で 2 名（8.3%）報告されたが，7.5 mg 併合群では報告はなく，また眼帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名（7.7%）及び 30 mg 併合群で 1 名（4.2%）報告されたが，15 mg 併合群では報告されなかった。中枢神経系症状は報告されなかった（付録 表 2.7.4.7-73）。重篤な帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件（1.2 件/100 人年），15 mg 併合群で 1 件（0.6 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 4 件（2.6 件/100 人年）報告された（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件，15 mg 併合群で 1 件及び 30 mg 併合群で 4 件であった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高く（付録 表 2.7.4.7-75），また帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった（付録 表 2.7.4.7-76）。

表 2.5.5-11. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
ANY ADVERSE EVENT	14	(8.2)	25	(14.2)	33	(21.3)	119	(3.9)	116	(7.9)	290	(5.2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS												
HERPES ZOSTER	12	(7.0)	22	(12.5)	24	(15.5)	105	(3.4)	100	(6.8)	254	(4.6)
HERPES ZOSTER DISSEMINATED	0		1	(0.6)	0		2	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
OPHTHALMIC HERPES ZOSTER	1	(0.6)	0		0		2	(<0.1)	1	(<0.1)	5	(<0.1)
VARICELLA	0		0		0		3	(<0.1)	1	(<0.1)	5	(<0.1)
VARICELLA ZOSTER PNEUMONIA	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
VARICELLA ZOSTER VIRUS INFECTION	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	13	(7.6)	23	(13.0)	24	(15.5)	112	(3.7)	104	(7.0)	269	(4.8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS												
POST HERPETIC NEURALGIA	1	(0.6)	2	(1.1)	9	(5.8)	7	(0.2)	12	(0.8)	21	(0.4)

表 2.5.5-11. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	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)	
TOTAL EVENTS	1	(0.6)	2	(1.1)	9	(5.8)	7	(0.2)	12	(0.8)	21	(0.4)

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

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

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

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

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

相互参照：J-ISS Table 2.4 4.14.2

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（4.0 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（7.8 件/100 人年）で高かった（表 2.5.5-12）。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 8 名（6.5%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 9 名（8.0%）に報告され，また眼帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 5 名（4.0%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 名（3.5%）に報告された。中枢神経系症状は報告されなかった（付録 表 2.7.4.7-81）。重篤な帯状疱疹は 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 14 件（0.8 件/100 人年）報告された（Updated J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 18 件（1.1 件/100 人年）であった（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高く（付録 表 2.7.4.7-83），また帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった（付録 表 2.7.4.7-84）。

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 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（8.3 件/100 人年）で最も低く，次いで 15 mg 併合群（13.6 件/100 人年）であり，30 mg 併合群（20.4 件/100 人年）で最も高かった（表 2.5.5-12）。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4 名（16.7%）及び 30 mg 併合群で 3 名（10.7%）報告されたが，7.5 mg 併合群では報告されなかった。また，眼帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名（6.7%）及び 30 mg 併合群で 1 名（3.6%）報告されたが，15 mg 併合群では報告されなかった。中枢神経系症状は報告されなかった（付録 表 2.7.4.7-81）。重篤な帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 3 件（1.5 件/100 人年），15 mg 併合群で 2 件（0.9 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 7 件（3.8 件/100 人年）報告された（Updated J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件（1.0 件/100 人年），15 mg 併合群で 1 件（0.5 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 5 件（2.7 件/100 人年）であった（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高く（付録 表 2.7.4.7-83），また帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった（付録 表 2.7.4.7-84）。

表 2.5.5-12. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	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	17	(8.3)	29	(13.6)	38	(20.4)	137	(4.0)	132	(7.8)	327	(5.3)
感染症および寄生虫症												
帯状疱疹	14	(6.8)	25	(11.7)	26	(13.9)	120	(3.5)	113	(6.7)	284	(4.6)
播種性帯状疱疹	0		1	(0.5)	2	(1.1)	2	(<0.1)	3	(0.2)	5	(<0.1)
眼帯状疱疹	1	(0.5)	0		0		4	(0.1)	1	(<0.1)	7	(0.1)
水痘	0		0		0		3	(<0.1)	1	(<0.1)	5	(<0.1)
水痘帯状疱疹性肺炎	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	15	(7.3)	26	(12.2)	28	(15.0)	129	(3.8)	119	(7.1)	303	(4.9)
神経系障害												

表 2.5.5-12. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別）（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	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)	
ヘルペス後神経痛	2	(1.0)	3	(1.4)	10	(5.4)	8	(0.2)	13	(0.8)	24	(0.4)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(1.0)	3	(1.4)	10	(5.4)	8	(0.2)	13	(0.8)	24	(0.4)

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3.
ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3.
ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.
TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.
E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：Updated J-ISS Table 2.4__4.14.2

2.5.5.5.5.5 悪性腫瘍

米国・欧州申請用安全性併合解析

慢性炎症状態及び自己免疫疾患は，悪性腫瘍のリスク上昇と関連している[25]。関節リウマチ患者は一般集団と比較して，リンパ増殖性障害などの特定の悪性腫瘍の発現率が高いことが示されている[26]。この原因として，関節リウマチ患者での免疫調節不全及び／又は慢性的な免疫機能の活性化などが考えられている[27]。

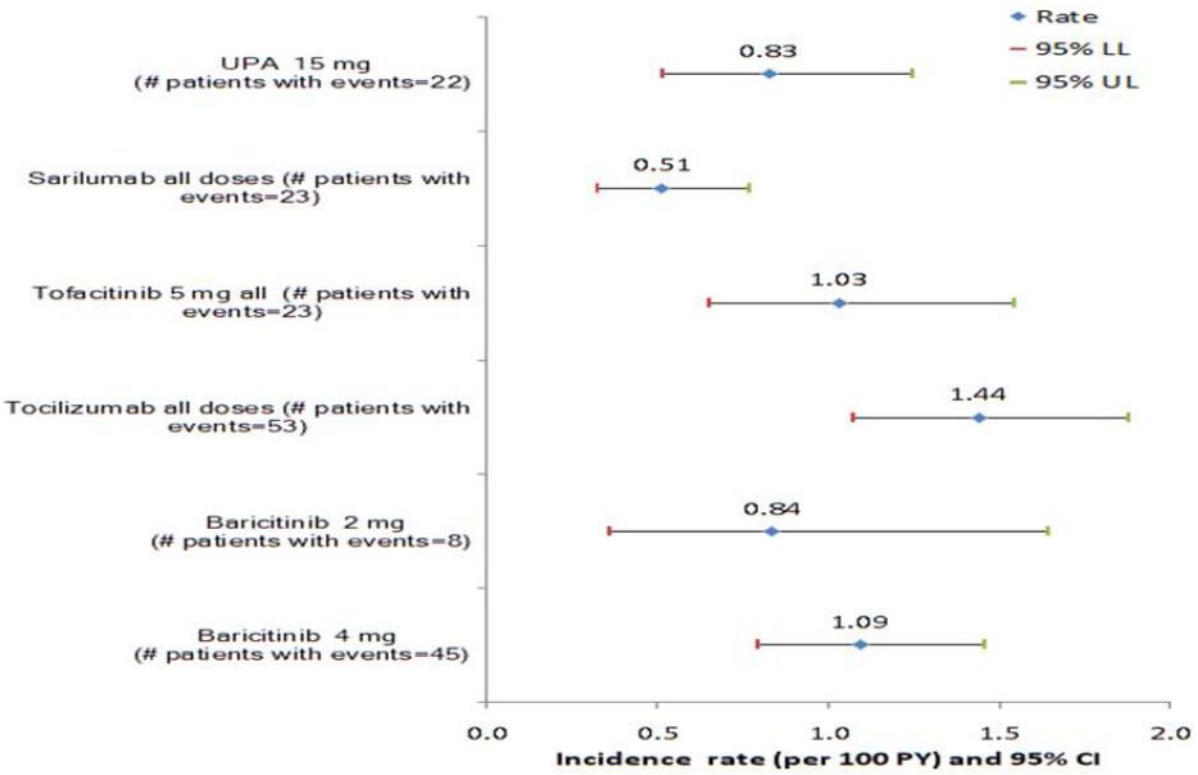
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では悪性腫瘍がプラセボ併合群 2 名（子宮頚部癌及び基底細胞癌）及びウパダシチニブ 15 mg 併合群 1 名（表皮内悪性黒色腫）に報告された（ISS Table 2.4 1.1.2.1，Table 2.4 1.3.1.8）。

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，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が 22 名（0.8 名/100 人年）に，非黒色腫皮膚癌が 8 名（0.3 名/100 人年）に報告された（ISS Table 2.4 4.1.1.8.1）。基本語コーディングに基づく各悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌及び浸潤性乳管癌を除いて，0.1 件/100 人年未満であった（ISS Table 2.4 4.4.1.5）。

第 III 相試験のウパダシチニブ 15 mg 併合群では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，経時的に増加しないと考えられた（ISS Table 2.4 4.9.1.3.1，Table 2.4 4.9.1.4.1，Figure 2.4 4.12.2，Figure 2.4 4.12.3）。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 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率を図 2.5.5-3 に示す。

一般集団での Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) 18 Registry Research Data 2000 – 2015 で得られた悪性腫瘍データを年齢及び性別で調整して用いて実施した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の標準化罹患比（SIR）解析では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群での悪性腫瘍の SIR 推定値は 1.05（95%信頼区間：0.66，1.60）であった（付録 表 2.7.4.7-90）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現数は，推定値で 20.88，実測値で 22 であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現数がウパダシチニブ 15 mg 併合群で推定値よりも高くなることを示すエビデンスは認められなかった。

図 2.5.5-3. 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 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（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.

EAIRs with long-term treatment in RA clinical trials are presented above (Tofacitinib 5 mg = Tofacitinib 5 mg BID. Baricitinib 2 mg or 4 mg = Baricitinib 2 mg QD or 4 mg QD). 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.[6, 7, 8, 9]

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）はウパダシチニブ 15 mg 群（5 名［0.4 名/100 人年］）及びアダリムマブ群（3 名［0.6 名/100 人年］）で同程度であった（ISS Table 2.4 11.1.1.2.2.1）。100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群（0.2 名/100 人年）及びアダリムマブ群（0.2 名/100 人年）で等しかった。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，悪性腫瘍は 5 名に報告された（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 3 名［0.6%］，30 mg 併合群 0 名及び MTX/MTX 継続群 2 名［0.4%］）（ISS Table 2.4 3.1.2.1）。M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群，30 mg 単独群及び MTX 単独群で明らかな差はなかった。100 人年あたりの非黒色腫皮

膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 0.9 名/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 単独群 0.6 名/100 人年及び MTX 単独群 0.6 名/100 人年であった。非黒色腫皮膚癌はウパダシチニブ群のそれぞれで 1 名に報告された（各 0.3 名/100 人年）。非黒色腫皮膚癌は MTX 単独群では報告されなかった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.8）。

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 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.2 名/100 人年）及び 30 mg 併合群（1.2 名/100 人年）で等しかった（ISS Table 2.4__5.1.1.8.1）。

非黒色腫皮膚癌では，基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌の 100 人年あたりの発現率（被験者数換算）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__5.4.1.5.1）。

第 III 相試験でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与を受けた被験者で非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍又は非黒色腫皮膚癌が発現するリスクは，経時的に増加しないと考えられた（ISS Figure 2.4__5.12.3.1 及び Figure 2.4__5.13.2）（ISS Figure 2.4__5.12.4.1 及び Figure 2.4__5.1.3.3）。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，4 名（0.1 名/100 人年未満）にリンパ腫が報告された（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 3 名及びウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1 名）（ISS Table 2.4__7.2.5）。

上記のとおり，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の年齢及び性別で調整した SIR では，ウパダシチニブ 15 mg 投与に伴う悪性腫瘍リスクは，一般集団で予測される範囲内であることが示された。プラセボ投与を受けた被験者及び長期実薬対照試験では非黒色腫皮膚癌が発現した被験者数が少なかったため，ウパダシチニブ 15 mg 投与に伴うリスク上昇について結論を導くことはできなかった。関節リウマチを適応症とした臨床プログラムでは，悪性腫瘍の事象を発現した被験者の大部分は，関連するリスク因子を有していた。報告された悪性腫瘍の種類は中等症～重症の活動性関節リウマチを有する患者の試験集団で予測されるものと一致しており [26]，特筆すべきパターンは認められなかった。

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では，現在までに，ウパダシチニブ 15 mg 投与により非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍のリスク上昇は認められていない。しかし，悪性腫瘍は発現までの期間が長く，また免疫調節薬の投与により悪性腫瘍が発現しやすくなる可能性がある。そのため，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌はウパダシチニブの重要な潜在的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 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.9 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.2 名/100 人年であった。このうち，6 mg BID/15 mg QD 併合群の 1 名（0.1 名/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 2 名（0.1 名/100 人年）はリンパ腫であった（表 2.5.5-13）。100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，ウパ

ダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.3 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.7 名/100 人年であった（表 2.5.5-13）。100 人年あたりの皮膚有棘細胞癌の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.1 件/100 人年未満）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.5 件/100 人年）で高かった。

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）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.6 名/100 人年（1 名），15 mg 併合群 1.1 名/100 人年（2 名）及び 30 mg 併合群 1.9 名/100 人年（3 名）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名でリンパ腫が報告されたが，他の併合群での報告はなかった。いずれの併合群でも非黒色腫皮膚癌の報告はなかった（表 2.5.5-13）。

表 2.5.5-13. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要

	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) n/PYS (n/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) n/PYS (n/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) n/PYS (n/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n/PYS (n/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n/PYS (n/100PYS)	OVERALL ABT-494 ANY ABT-494 (N=4638) n/PYS (n/100PYS)
ANY INFECTION	91/ 73.3 (124.1)	100/ 83.8 (119.3)	102/ 64.3 (158.6)	1395/ 1982.9 (70.4)	804/ 847.9 (94.8)	2487/ 3335.9 (74.6)
ANY SERIOUS INFECTION	8/ 170.6 (4.7)	8/ 172.4 (4.6)	15/ 150.7 (10.0)	90/ 3021.4 (3.0)	81/ 1449.2 (5.6)	200/ 5478.4 (3.7)
ANY OPPORTUNISTIC INFECTION	2/ 170.6 (1.2)	4/ 174.8 (2.3)	12/ 147.5 (8.1)	20/ 3042.8 (0.7)	25/ 1461.2 (1.7)	51/ 5526.0 (0.9)
ANY POSSIBLE MALIGNANCY	3/ 170.3 (1.8)	3/ 176.0 (1.7)	3/ 154.3 (1.9)	35/ 3047.1 (1.1)	29/ 1468.4 (2.0)	78/ 5527.6 (1.4)
ANY MALIGNANCY	1/ 171.2 (0.6)	2/ 176.3 (1.1)	3/ 154.3 (1.9)	34/ 3047.5 (1.1)	28/ 1468.4 (1.9)	73/ 5531.8 (1.3)
ANY NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0/ 171.2	0/ 176.3	0/ 154.7	9/ 3049.9 (0.3)	11/ 1469.5 (0.7)	24/ 5535.7 (0.4)
ANY MALIGNANCY OTHER THAN NMSC	1/ 171.2 (0.6)	2/ 176.3 (1.1)	3/ 154.3 (1.9)	26/ 3051.2 (0.9)	17/ 1475.4 (1.2)	52/ 5546.9 (0.9)
ANY LYMPHOMA	0/ 171.2	0/ 176.3	1/ 154.6 (0.6)	1/ 3053.6 (<0.1)	2/ 1476.3 (0.1)	5/ 5555.5 (<0.1)

表 2.5.5-13. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要（続き）

	JAPANESE ABT-494			OVERALL ABT-494		
	7.5 MG QD (N=121) n/PYS (n/100PYS)	15 MG QD (N=126) n/PYS (n/100PYS)	30 MG QD (N=124) n/PYS (n/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n/PYS (n/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n/PYS (n/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) n/PYS (n/100PYS)
ANY HEPATIC DISORDER	11/ 161.2 (6.8)	13/ 162.9 (8.0)	9/ 146.6 (6.1)	228/ 2900.3 (7.9)	107/ 1404.9 (7.6)	377/ 5276.7 (7.1)
ANY GASTROINTESTINAL PERFORATION	0/ 171.2	1/ 176.3 (0.6)	1/ 154.4 (0.6)	6/ 3051.8 (0.2)	5/ 1476.2 (0.3)	11/ 5553.8 (0.2)
ANY ANEMIA	4/ 169.6 (2.4)	3/ 173.8 (1.7)	13/ 145.7 (8.9)	107/ 2995.7 (3.6)	68/ 1428.7 (4.8)	206/ 5415.3 (3.8)
ANY NEUTROPENIA	5/ 166.3 (3.0)	3/ 171.2 (1.8)	13/ 141.6 (9.2)	79/ 2983.3 (2.6)	77/ 1410.0 (5.5)	173/ 5399.2 (3.2)
ANY LYMPHOPENIA	4/ 168.4 (2.4)	6/ 171.9 (3.5)	7/ 150.9 (4.6)	47/ 3021.3 (1.6)	38/ 1450.1 (2.6)	110/ 5460.3 (2.0)
ANY HERPES ZOSTER	13/ 163.4 (8.0)	21/ 162.9 (12.9)	24/ 141.7 (16.9)	108/ 2990.6 (3.6)	96/ 1419.5 (6.8)	252/ 5385.0 (4.7)
ANY CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) ELEVATION	7/ 166.0 (4.2)	16/ 162.4 (9.9)	24/ 135.8 (17.7)	148/ 2941.1 (5.0)	136/ 1364.7 (10.0)	325/ 5263.9 (6.2)
ANY RENAL DYSFUNCTION	1/ 169.6 (0.6)	1/ 175.7 (0.6)	3/ 154.3 (1.9)	11/ 3051.8 (0.4)	15/ 1471.8 (1.0)	28/ 5548.0 (0.5)

表 2.5.5-13. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要（続き）

	JAPANESE ABT-494			OVERALL ABT-494		
	7.5 MG QD (N=121) n/PYS (n/100PYS)	15 MG QD (N=126) n/PYS (n/100PYS)	30 MG QD (N=124) n/PYS (n/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n/PYS (n/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n/PYS (n/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) n/PYS (n/100PYS)
ANY ACTIVE/LATENT TUBERCULOSIS	0/ 171.2	1/ 175.6 (0.6)	1/ 154.6 (0.6)	61/ 3026.1 (2.0)	21/ 1468.7 (1.4)	94/ 5506.5 (1.7)
ANY ADJUDICATED MACE#	1/ 171.2 (0.6)	0/ 176.3	2/ 154.7 (1.3)	17/ 3049.6 (0.6)	15/ 1472.9 (1.0)	40/ 5544.0 (0.7)
ANY ADJUDICATED VTE##	0/ 171.2	1/ 176.4 (0.6)	1/ 154.6 (0.6)	17/ 3051.6 (0.6)	5/ 1474.2 (0.3)	31/ 5546.1 (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.

FOR EXPOSURE, SUBJECT WHO HAS NO EVENT, THE OVERALL EXPOSURE WILL BE USED, BUT ANY SUBJECT WITH EVENT WILL HAVE EXPOSURE COUNTED UP TO THE ONSET OF THE FIRST EVENT.

n/100PYS = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE EVENT PER 100 PATIENT-YEARS.

MACE: MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, DEFINED AS CARDIOVASCULAR DEATH, NON-FATAL MYOCARDIAL INFARCTION AND NON-FATAL STROKE.
VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS (VTE) INCLUDE DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) AND PULMONARY EMBOLISM (PE).
相互参照：J-ISS Table 2.4　2.2.2

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.8 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.1 名/100 人年であった。このうち，6 mg BID/15 mg QD 併合群の 1 名（0.1 名/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 2 名（0.1 名/100 人年）はリンパ腫であった（表 2.5.5-14）。100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.3 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.7 名/100 人年であった（表 2.5.5-14）。100 人年あたりの皮膚有棘細胞癌の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.1 件/100 人年未満）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.5 件/100 人年）で高かった。

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）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.5 名/100 人年（1 名），15 mg 併合群 0.9 名/100 人年（2 名）及び 30 mg 併合群 1.6 名/100 人年（3 名）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名でリンパ腫が報告されたが，他の併合群での報告はなかった。いずれの併合群でも非黒色腫皮膚癌の報告はなかった（表 2.5.5-14）。

表 2.5.5-14. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要

	JAPANESE ABT-494			OVERALL ABT-494		
	7.5 MG QD (N=121) n/PYS (n/100PYS)	15 MG QD (N=126) n/PYS (n/100PYS)	30 MG QD (N=124) n/PYS (n/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n/PYS (n/100PYS)	12 MG QD /30 MG QD (N=1375) n/PYS (n/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) n/PYS (n/100PYS)
ANY INFECTION	93/ 79.5 (117.0)	103/ 88.2 (116.8)	106/ 67.9 (156.1)	1470/ 2153.9 (68.2)	846/ 924.3 (91.5)	2606/ 3589.4 (72.6)
ANY SERIOUS INFECTION	10/ 203.3 (4.9)	10/ 207.7 (4.8)	19/ 179.7 (10.6)	98/ 3380.6 (2.9)	90/ 1647.4 (5.5)	219/ 6068.5 (3.6)
ANY OPPORTUNISTIC INFECTION	2/ 203.8 (1.0)	5/ 210.7 (2.4)	15/ 177.5 (8.5)	26/ 3407.1 (0.8)	28/ 1666.1 (1.7)	60/ 6128.3 (1.0)
ANY POSSIBLE MALIGNANCY	3/ 203.5 (1.5)	3/ 213.3 (1.4)	3/ 185.9 (1.6)	38/ 3414.1 (1.1)	32/ 1672.7 (1.9)	84/ 6132.1 (1.4)
ANY MALIGNANCY	1/ 204.8 (0.5)	2/ 213.6 (0.9)	3/ 185.9 (1.6)	37/ 3414.4 (1.1)	31/ 1672.7 (1.9)	79/ 6136.7 (1.3)
ANY NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0/ 204.8	0/ 213.6	0/ 186.5	10/ 3417.0 (0.3)	12/ 1674.7 (0.7)	26/ 6141.6 (0.4)
ANY MALIGNANCY OTHER THAN NMSC	1/ 204.8 (0.5)	2/ 213.6 (0.9)	3/ 185.9 (1.6)	28/ 3419.1 (0.8)	19/ 1681.3 (1.1)	56/ 6154.3 (0.9)
ANY LYMPHOMA	0/ 204.8	0/ 213.6	1/ 186.5 (0.5)	1/ 3421.6 (<0.1)	2/ 1683.1 (0.1)	5/ 6163.9 (<0.1)
ANY HEPATIC DISORDER	13/ 191.5 (6.8)	16/ 194.7 (8.2)	11/ 175.9 (6.3)	249/ 3236.5 (7.7)	116/ 1593.4 (7.3)	409/ 5831.8 (7.0)
ANY GASTROINTESTINAL PERFORATION	0/ 204.8	1/ 213.6 (0.5)	1/ 185.8 (0.5)	6/ 3418.7 (0.2)	6/ 1682.6 (0.4)	12/ 6160.8 (0.2)
ANY ANEMIA	4/ 202.6 (2.0)	4/ 209.6 (1.9)	18/ 174.4 (10.3)	123/ 3348.9 (3.7)	77/ 1624.2 (4.7)	231/ 5996.9 (3.9)
ANY NEUTROPENIA	5/ 199.2 (2.5)	3/ 207.5 (1.4)	13/ 169.9 (7.7)	84/ 3338.7 (2.5)	81/ 1602.5 (5.1)	182/ 5980.0 (3.0)
ANY LYMPHOPENIA	7/ 200.9 (3.5)	9/ 206.3 (4.4)	9/ 180.7 (5.0)	59/ 3379.4 (1.7)	45/ 1649.0 (2.7)	132/ 6049.7 (2.2)
ANY HERPES ZOSTER	15/ 193.2 (7.8)	24/ 194.2 (12.4)	28/ 167.5 (16.7)	124/ 3342.7 (3.7)	113/ 1608.4 (7.0)	287/ 5955.8 (4.8)

表 2.5.5-14. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要（続き）

	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) n/PYS (n/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) n/PYS (n/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) n/PYS (n/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n/PYS (n/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG QD /30 MG QD (N=1375) n/PYS (n/100PYS)	OVERALL ABT-494 ANY ABT-494 (N=4638) n/PYS (n/100PYS)
ANY CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) ELEVATION	9/ 196.5 (4.6)	17/ 194.0 (8.8)	24/ 163.5 (14.7)	160/ 3284.5 (4.9)	144/ 1547.1 (9.3)	347/ 5820.1 (6.0)
ANY RENAL DYSFUNCTION	1/ 203.3 (0.5)	1/ 213.0 (0.5)	4/ 185.7 (2.2)	13/ 3419.0 (0.4)	16/ 1677.5 (1.0)	31/ 6154.4 (0.5)
ANY ACTIVE/LATENT TUBERCULOSIS	0/ 204.8	1/ 212.9 (0.5)	2/ 186.0 (1.1)	67/ 3385.8 (2.0)	25/ 1670.1 (1.5)	104/ 6101.2 (1.7)
ANY ADJUDICATED MACE#	1/ 204.8 (0.5)	0/ 213.6	2/ 186.6 (1.1)	16/ 3417.6 (0.5)	15/ 1678.7 (0.9)	39/ 6151.4 (0.6)
ANY ADJUDICATED VTE##	0/ 204.8	1/ 213.6 (0.5)	1/ 186.4 (0.5)	17/ 3419.1 (0.5)	6/ 1680.9 (0.4)	32/ 6153.8 (0.5)

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.
FOR EXPOSURE, SUBJECT WHO HAS NO EVENT, THE OVERALL EXPOSURE WILL BE USED, BUT ANY SUBJECT WITH EVENT WILL HAVE EXPOSURE COUNTED UP TO THE ONSET OF THE FIRST EVENT.
n/100PYS = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE EVENT PER 100 PATIENT-YEARS.

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

VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS (VTE) INCLUDE DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) AND PULMONARY EMBOLISM (PE).

相互参照：Updated J-ISS Table 2.4__2.2.2

2.5.5.5.5.6 薬剤に関連する肝障害

米国・欧州申請用安全性併合解析

関節リウマチ治療薬として承認されたバリシチニブ及びトファシチニブなどの JAK 阻害剤で，トランスアミナーゼ増加が報告されている[28, 29]。

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，ベースラインから投与 12 週時までの ALT 及び AST の平均変化量は，プラセボ併合群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で上回っていた（ISS Table 2.5　1.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，ALT 及び AST は投与開始の 4 週間で増加し，投与 8～12 週時で一定であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群でのトランスアミナーゼ又はビリルビン増加は大半が Grade 2 の増加であった（ISS Table 2.5　1.2.1.2）。頻度は高くないが，基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍又は 5 倍を超える ALT 及び AST 増加の発現割合は，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 2.5　1.4.1）。当該の解析集団では，Hy's Law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった。肝障害の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であり，その大部分はトランスアミナーゼ増加であった。

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，投与 84 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，それぞれ 5.9 U/L 及び 6.6 U/L であった。ALT 及び AST の値は，長期投与期間で一定で維持された（ISS Table 2.5　4.1.1.1）。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，それぞれ 3.4%及び 2.1%であり，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.2%であった。ULN の 10 倍以上の ALT 増加が 7 名（0.3%）に，ULN の 10 倍以上の AST 増加が 4 名（0.2%）に認められた（ISS Table 2.5　4.4.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での肝障害（100 人年あたりの発現率：14.4 件/100 人年）の大部分はトランスアミナーゼ増加であった（ISS Table 2.4　4.4.1.9）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かったが，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合に，ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群の間で顕著な差は認められなかった（ISS Table 2.5　11.4.1.1）。いずれかの肝障害の 100 人年あたりの発現率は，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）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，投与 12/14 週時までの ALT，AST 及びビリルビンのベースラインからの平均変化量は，MTX/MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で上回っていた（ISS Table 2.5　3.1.2）。ULN の 3 倍以上の ALT 増加の発現割合は，3 ヵ月解析集団では MTX/MTX 継続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 2.5　3.4.1）。全体として，3 ヵ月解析集団での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群で同程度であった（ISS Table 2.5　3.4.1）。M13-545 試験（長期全曝露）解析

のデータカットオフまでの 100 人年あたりの肝障害の発現率は，いずれの投与群でも同程度であった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.4）。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，3 名が Hy's Law の生化学検査値基準に該当した（ISS Table 2.5__6.2.1.1，Table 2.5__6.2.2.1）。うち 2 名（いずれもウパダシチニブ 15 mg QD 投与を受けた）には，治験薬投与以外にも明確な検査値異常の病因を有していた（悪性黒色腫及びイソニアジド併用）。残りの 1 名（ウパダシチニブ 12 mg BID 投与を受けた）は，投与 43 日目に ULN の 3 倍を超える ALT 及び ULN の 2 倍を超えるビリルビンが認められ，治験薬の投与中止に至った。ウパダシチニブ投与中止の 4 日後の検査で肝機能検査値異常は回復中であった。診断的精密検査は実施されず，被験者は追跡不能となった。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ULN の 5 倍以上の ALT 又は AST を 1 回以上発現した被験者の割合はそれぞれ 1.1%及び 0.7%であった（ISS Table 2.5__6.2.1.1）。ウパダシチニブ投与を受けた被験者で，最大のトランスアミナーゼ増加までの時間に特定の傾向は認められなかった。肝障害の重篤な有害事象（0.2 件/100 人年）又は治験薬の中止に至った肝障害（0.7 件/100 人年）はほとんど発現しなかった（ISS Table 2.4__6.3.1.4，Table 2.4_6.3.1.8）。肝障害の大部分は ALT 又は AST 増加であり，他の有害事象の併発は報告されなかったことから，これらのトランスアミナーゼ増加は無症候性であることが示唆された。

ウパダシチニブ投与を開始する前に肝酵素をベースライン時に評価し，それ以降はルーチンの患者管理に従って評価すべきである。薬剤に関連する肝障害の可能性を特定するため，肝酵素上昇が認められた場合には，その原因を迅速に調査することが推奨される。ルーチンの患者管理で ALT 又は AST 増加が認められ，薬剤に関連する肝障害が疑われる場合には，薬剤に関連する肝障害が否定されるまでウパダシチニブ投与を中断すべきである。ウパダシチニブ投与によるトランスアミナーゼ増加量は小さいことが確認されていることから，薬剤に関連する肝障害の可能性はウパダシチニブの重要な潜在的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，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 3.3%及び 2.1%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.4%であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 3.8%及び 2.0%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.5%であった（J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 13.2 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 12.4 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-103）。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であった。100 人年あたりの重篤な肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.2 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年であった（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肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.7 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.2 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，投与 48 週時の ALT のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 3.1 U/L，7.2 U/L 及び 5.5 U/L であった。投与 48 週時の AST のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 4.3 U/L，7.1 U/L 及び 7.8 U/L であった（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群ではそれぞれ 0.8%及び 1.7%，15 mg 併合群ではそれぞれ 2.4%及び 2.4%，30 mg 併合群ではそれぞれ 4.0%及び 1.6%であった。いずれの併合群でも，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加はなかった（J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（13.6 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（8.8 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（9.0 件/100 人年）で同程度であった。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であり，重篤な肝障害の報告はなかった（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肝障害の発現率は，30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年であり，7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群での発現はなかった（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，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 3.6%及び 2.2%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.4%であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 4.4%及び 2.4%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.6%であった（Updated J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 13.1 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 12.4 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-104）。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であった。100 人年あたりの重篤な肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年であった（Updated 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肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.7 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.0 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，投与 72 週時の ALT のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 3.4 U/L，8.5 U/L 及び 6.4 U/L であった。投与 72 週時の AST のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 3.9 U/L，8.9 U/L 及び 8.8 U/L であった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群ではそれぞれ 0.8%及び 1.7%，15 mg 併合群ではそれぞれ 3.2%及び 2.4%，30 mg 併合群ではそれぞれ 5.6%及び 2.4%であった。いずれの併合群でも，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加はなかった（Updated J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併

合群（13.6 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（8.3 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（8.6 件/100 人年）で同程度であった。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であり，重篤な肝障害の報告はなかった（Updated J-ISS Table 2.4__4.9.2，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肝障害の発現率は，30 mg 併合群で 1.1 件/100 人年であり，7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群での発現はなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

2.5.5.5.5.7 消化管穿孔

米国・欧州申請用安全性併合解析

消化管穿孔は，関節リウマチ患者において，まれではあるが重篤な事象である[30]。抗インターロイキン-6 受容体療法では，消化管穿孔のリスク上昇と関連性が認められている[31, 32]。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，医学的レビューの結果，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けていた 2 名及び 30 mg 投与を受けていた 4 名に消化管穿孔の事象が発現した。他の併合解析集団でプラセボ，MTX 又はアダリムマブの投与を受けた被験者に消化管穿孔の事象は発現しなかった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での消化管穿孔の 100 人年あたりの発現率（0.075 件/100 人年）は，他の関節リウマチ療法で報告されている発現率の範囲内であった。事象の件数が少なかったため，用量関係を評価することはできなかった。

消化管穿孔の事象が発現した被験者の多くは，消化管穿孔のリスクを上昇させるような既往歴，併用薬又は随伴症状に基づくリスク因子を有していた。

以上の結果から，消化管穿孔はウパダシチニブの重要な潜在的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，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 名，及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 5 名であった（表 2.5.5-13）。

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，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 名，15 mg 併合群で 1 名，及び 30 mg 併合群で 1 名であった（表 2.5.5-13）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で各 6 名であった（表 2.5.5-14）。

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）では，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 名，15 mg 併合群で 1 名，及び 30 mg 併合群で 1 名であった（表 2.5.5-14）。

2.5.5.5.5.8 貧血

米国・欧州申請用安全性併合解析

貧血は，慢性的な炎症状態にある活動性関節リウマチ患者では一般的に認められる[33]。関節リウマチに対する効果的な治療を行い，炎症を解消することは，ヘモグロビンの上昇に繋がる。JAK 阻害剤は，JAK 阻害による抗炎症作用を介する潜在的なベネフィットがある一方で，JAK2/ホモダイマーを介するエリスロポエチンのシグナル伝達抑制作用もあることから，JAK 阻害による貧血に対する影響は複雑である。JAK1 選択的阻害剤は，JAK2 よりも JAK1 に対して選択性が高いことから，エリスロポエチンのシグナル伝達よりも炎症に対してより大きな作用を及ぼす可能性があると考えられる。

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，ベースラインから投与 12 週時までのヘモグロビンの平均減少量，及びヘモグロビンの Grade 3 及び Grade 4 の減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった（ISS Table 2.5　1.1.1，Table 2.5　1.2.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群でのヘモグロビンの平均変化量はベースラインから投与 12 週時まで安定していた。貧血が報告されたのは，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群の被験者の 2%以下であった（ISS 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 人年あたりの貧血の発現率は 4.6 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.1.1.6.1）。貧血の重篤な有害事象は 4 件であり（ISS Table 2.4　4.1.1.11），治験薬の投与中止に至った貧血は 7 件であった（ISS Table 2.4　4.1.1.15）。ヘモグロビンの平均値はウパダシチニブ 15 mg 投与 4～12 週時にかけて減少し（約−0.05 g/dL），その後，ウパダシチニブの継続投与に対して投与 60 週時まで一定であった（ISS Figure 2.5　4.5.1）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの貧血の発現率は，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）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.3%）では MTX/MTX 継続群（2.5%）と同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（4.8%）と比較して低かった（ISS Table 2.5　3.2.1.1）。M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 6.4 件/100 人年，30 mg 群 5.9 件/100 人年及び MTX 群 4.8 件/100 人年であった（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，ベースラインから投与 84 週時までのヘモグロビンの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ−0.16 g/dL 及び−0.31 g/dL であった（ISS Table 2.5　5.1.1.1）。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）では，ヘモグロビンの Grade 3 及び Grade 4 の減少の発現割合及び 100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 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 2.5　5.3.1.1.1，

Table 2.4　5.1.1.6.1）。

以上から，プラセボ，MTX 又はアダリムマブ投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者でヘモグロビンの変化又は貧血に意味のある違いは認められなかった。関節リウマチ患者を対象とした海外第 II 相及び第 III 相試験に組み入れられた 4443 名中 15 名が貧血により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　6.3.1.9）。ウパダシチニブ投与の中断及び再開の際にはヘモグロビン値を考慮すべきである。

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，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（11.1%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.5%）で低かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合もウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（4.0%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.6%）で低かった（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（5.6 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（4.2 件/100 人年）で低かった（付録 表 2.7.4.7-109）。重篤な貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告された（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 8 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された（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，投与 48 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 4.6 G/L，2.3 G/L 及び–3.3 G/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.2）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（1.7%）及び 15 mg 併合群（0.8%）と比較して 30 mg 併合群（12.1%）で高かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合もウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0%）と比較して 30 mg 併合群（4.0%）で高かった（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（2.3 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（1.7 件/100 人年）と比較して 30 mg 併合群（8.4 件/100 人年）で高かった（付録 表 2.7.4.7-109）。重篤な貧血及び治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの併合群でも報告されなかった（J-ISS Table 2.4　2.3.2，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，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（11.7%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.9%）で低かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合もウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（4.3%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.8%）で低かった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合

群（5.6 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（4.3 件/100 人年）で低かった（付録 表 2.7.4.7-110）。重篤な貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 9 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された（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，投与 72 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 6.5 G/L，1.8 G/L 及び–2.1 G/L であった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（1.7%）及び 15 mg 併合群（1.6%）と比較して 30 mg 併合群（12.9%）で高かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合もウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0%）と比較して 30 mg 併合群（7.3%）で高かった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（2.0 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（1.9 件/100 人年）と比較して 30 mg 併合群（9.7 件/100 人年）で高かった（付録 表 2.7.4.7-110）。重篤な貧血及び治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの併合群でも報告されなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2，Table 2.4__2.7.2）。

2.5.5.5.5.9 好中球減少症

米国・欧州申請用安全性併合解析

関節リウマチ患者に発現する好中球減少症の大部分は，MTX 及び他の免疫抑制剤を含む薬物療法が関係している [34]。好中球数の減少は，JAK 阻害剤でも報告されている [35, 36]。特に，Grade 4 の好中球減少症（500 個/mm^3 未満）は感染症のリスクを上昇させるため実臨床での懸念事項となる。

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，ベースラインから投与 12 週時までの好中球数の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（-0.943×10^9/L）では小さく，プラセボ併合群では好中球数は一定であった（ISS Table 2.5__1.1.1）。Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の好中球数減少の発現割合は，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 2.5__1.2.1.1）。好中球減少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__1.1.2.1）。

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，好中球数はウパダシチニブ投与 4～8 週時にかけて減少し，その後，ウパダシチニブ投与の継続に伴い一定となった（ISS Figure 2.5__4.5.1）。ベースラインから投与 84 週時までの好中球数の平均変化量は-0.822×10^9/L であった（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。Grade 3 及び Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群でそれぞれ 0.8%及び 0.3%であった（ISS Table 2.5__4.3.1.1.1）。好中球数のベースラインでの Grade 3 以下から投与後の Grade 4 への変化は，

いずれの被験者でもウパダシチニブ初回投与後 3 週間～3 ヵ月以内に発現し，その後，好中球数は基準範囲内に戻った（ISS Table 2.4　4.3.2.1）。Grade 4 への変化が認められた被験者のうち，好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（ISS Table 2.4　4.10.1.2）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は 3.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.1.1.6.1）。重篤な好中球減少症は発現せず，治験薬の投与中止に至った好中球減少症は 2 件であった（ISS Table 2.4　4.1.1.11，Table 2.4　4.1.1.15）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，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）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，投与 12/14 週時までの好中球数の平均減少量は，MTX/MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で大きかった（ISS Table 2.5　3.1.1）。M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び MTX 単独群と比較してウパダシチニブ 30 mg 単独群で高かった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.4）。

重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間の関連を示すエビデンスは認められなかった（2.7.4.2.1.5.9 項）。ウパダシチニブ投与の開始，中断及び再開の際には，好中球数を検討する必要がある。

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，Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.4%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.0%）で低かった（J-ISS Table 2.5　3.2）。また，Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.2%）と 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.2%）で同じであった（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.8 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（2.9 件/100 人年）で低かった（付録 表 2.7.4.7-112）。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 名及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 名であった（J-ISS Table 2.5　2.2）。重篤な好中球減少症は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告され，6 mg BID/15 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 件報告され，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった（付録 表 2.7.4.7-113，付録 表 2.7.4.7-114，付録 表 2.7.4.7-115）。

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，投与 48 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ–1.387 × 10^9/L，–1.409 × 10^9/L 及び–1.705 × 10^9/L であ

った（J-ISS Table 2.5　1.1.2）。Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群（3.2%）と比較して 7.5 mg 併合群（1.7%）及び 15 mg 併合群（0.8%）で低かった（J-ISS Table 2.5　3.2）。Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.8%であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では発現は認められなかった（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.7 件/100 人年）で最も低く，次いで 7.5 mg 併合群（3.5 件/100 人年）であり，30 mg 併合群（9.7 件/100 人年）で最も高かった（付録 表 2.7.4.7-112）。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　2.2）。重篤な好中球減少症はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 件報告されたが，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった（付録 表 2.7.4.7-113，付録 表 2.7.4.7-114，付録 表 2.7.4.7-115）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.5%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.0%）で低かった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。また，Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.2%）と 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.2%）で同じであった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.4 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.0 件/100 人年）で低かった（付録 表 2.7.4.7-116）。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 名及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 名であった（Updated J-ISS Table 2.5　2.2）。重篤な好中球減少症は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告され，6 mg BID/15 mg QD 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 件報告され，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった（付録 表 2.7.4.7-117，付録 表 2.7.4.7-118，付録 表 2.7.4.7-119）。

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，投与 72 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ–1.381 × 10^9/L，–1.420 × 10^9/L 及び–1.528 × 10^9/L であった（Updated J-ISS Table 2.5　1.1.2）。Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群（3.2%）と比較して 7.5 mg 併合群（1.7%）及び 15 mg 併合群（0.8%）で低かった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併

合群で 0.8%であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では発現は認められなかった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.4 件/100 人年）で最も低く，次いで 7.5 mg 併合群（2.9 件/100 人年）であり，30 mg 併合群（8.0 件/100 人年）で最も高かった（付録 表 2.7.4.7-116）。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.5　2.2）。重篤な好中球減少症はいずれの併合群でも認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4　2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 件報告されたが，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった（付録 表 2.7.4.7-117，付録 表 2.7.4.7-118，付録 表 2.7.4.7-119）。

2.5.5.5.5.10　リンパ球減少症

米国・欧州申請用安全性併合解析

リンパ球減少症は関節リウマチを含む自己免疫疾患でよく見られる有害事象である[37, 38]。遺伝的な JAK 遺伝子の欠損では，様々なサイトカインシグナル伝達経路の阻害によるリンパ球数の変動を生じる。同様に，関節リウマチ患者にトファシチニブ及びバリシチニブを投与した際にもリンパ球数の減少が認められている[39, 28, 29]。

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，リンパ球数の平均値がベースラインから投与 12 週時までに増加した（ISS Table 2.5　1.1.1）。リンパ球数の平均値が増加した一方で，併合群全体では一部の被験者でリンパ球数が減少した。リンパ球数減少の多くは，Grade 2（1000 個/mm^3～1500 個/mm^3 未満）以下であった（ISS Table 2.5　1.2.1.1）。リンパ球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった（ISS Table 2.4　1.1.2.1，Table 2.4　1.3.1.16）。重篤な事象はなかった（ISS Table 2.4　1.1.3.1）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症が発現した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群でそれぞれ 1 名であった（ISS Table 2.4　1.1.5.1）。

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，リンパ球数はベースラインから投与 36 週時にかけて増加したが，投与 36 週時以降は次第に減少し，ベースラインよりもわずかに低い値で安定した（ISS Table 2.5　4.1.1.1，付録 図 2.7.4.7-13）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，それぞれ 17.2%及び 1.1%であった（ISS Table 2.5　4.3.1.1.1）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は 1.9 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.1.1.6.1）。重篤なリンパ球減少症は発現せず（ISS Table 2.4　4.1.1.11），リンパ球減少症により治験薬の投与を中止した被験者は 1 名であった（ISS Table 2.4　4.1.1.16）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（2.3 件/100 人年）及びアダリムマブ群（1.9 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，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群及び MTX/MTX 継続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 2.5　3.2.1.1）。MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.0 件/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 3.6 件/100 人年及び MTX 併合群 5.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　3.1.2.4）。M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 単独群及び MTX 単独群と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群で低かった（ISS Table 2.5　9.3.1.1）。

リンパ球減少症によるウパダシチニブ投与の中止はまれであった（ウパダシチニブ併合解析集団の 4443 名中 2 名）（ISS Table 2.4　6.3.1.9）。リンパ球数減少が発現した被験者の数名に感染症が認められたが，リンパ球数減少と感染症（重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹を含む）のリスクとの間に明確な関連は認められなかった（2.7.4.2.1.5.10 項）。CD4+/CD8+/NK 又は B 細胞の数が少ない被験者での感染症のリスク上昇を示すエビデンスは認められなかった。ウパダシチニブ投与の中断及び再開の際には，リンパ球数を検討する必要がある。

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，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群でそれぞれ 18.2%及び 1.4%であり，12 mg BID/30 mg QD 併合群でそれぞれ 22.2%及び 2.5%であった（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 1.9 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3.3 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-122）。重篤なリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告されたが，6 mg BID/15 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　2.3.2）。100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症（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 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群でそれぞれ 0.9 件/100 人年及び 1.0 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　2.5.2）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された（J-ISS Table 2.4　2.7.2）。感染症事象とリンパ球数との間に明確な関連は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-123，付録 表 2.7.4.7-124，付録 表 2.7.4.7-125）。

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，いずれの併合群においてもリンパ球数の平均値はベースラインから投与 36 週時にかけて増加したが，投与 36 週時以降は次第に減少し，ベースラインよりもわずかに低い値で安定した（J-ISS Table 2.5　1.1.2）。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ

7.5 mg 併合群でそれぞれ 33.1%及び 3.3%，15 mg 併合群でそれぞれ 23.0%及び 1.6%，30 mg 併合群でそれぞれ 37.1%及び 4.0%であった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2.9 件/100 人年，15 mg 併合群で 3.4 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 4.5 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-122）。100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症（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 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 2.3 件/100 人年，0.6 件/100 人年及び 1.3 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.5.2）。重篤なリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 件報告されたが，7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件及び 30 mg 併合群で 2 件報告されたが，7.5 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。感染症事象とリンパ球数との間に明確な関連は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-123，付録 表 2.7.4.7-124，付録 表 2.7.4.7-125）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群でそれぞれ 20.0%及び 1.6%であり，12 mg BID/30 mg QD 併合群でそれぞれ 24.4%及び 2.9%であった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2.3 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3.4 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-126）。重篤なリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告されたが，6 mg BID/15 mg QD 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症（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 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群でそれぞれ 0.9 件/100 人年（31 件）及び 0.9 件/100 人年（15 件）であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.5.2）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。感染症事象とリンパ球数との間に明確な関連は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-127，付録 表 2.7.4.7-128，付録 表 2.7.4.7-129）。

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，いずれの併合群においてもリンパ球数の平均値はベースラインから投与 36 週時にかけて増加したが，投与 36 週時以降は次第に減少し，ベースラインよりもわずかに低い値で安定した（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群でそれぞれ 39.7%及び 5.0%，15 mg 併合群でそれぞれ 31.7%及び 1.6%，30 mg 併合群でそれぞれ 45.2%及び 4.8%であった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 3.9 件/100 人年，15 mg 併合群で 4.2 件/100 人年及び 30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった。（付録 表 2.7.4.7-126）。100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現