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 2.4 件/100 人年（5 件），0.5 件/100 人年（1 件）及び 1.1 件/100 人年（2 件）であった（Updated 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（Updated 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（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）。

2.5.5.5.5.11 クレアチンホスホキナーゼ増加

米国・欧州申請用安全性併合解析

クレアチンホスホキナーゼ増加（大部分は軽度）は，他の JAK 阻害剤（トファシチニブ及びバリシチニブ）で観察されている[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，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，ベースラインから投与 12 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均増加量が大きく，Grade 2 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合が高かった（ISS Table 2.5__1.1.2，Table 2.5__1.2.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群のベースラインからのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は，投与 2～4 週時に最大に達し，その後一定となり，投与 12 週時まで安定していた（ISS Figure 2.5__1.1.6）。クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，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 2.4__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，ベースラインから投与 84 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は 100.8 U/L であった（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。投与 12 週時以降は，ベースラインからのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は比較的安定していた（付録 図 2.7.4.7-15）。長期曝露では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はそれぞれウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.5%及び 0.4%であった（ISS Table 2.5__4.3.1.2.1）。この併合解析集団では，100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 2）が 1 件発現した（ISS Table 2.4__4.1.1.11，Table 2.4__4.10.1.18，Table 2.5__4.3.2.2）。治験薬の投与中止に至った非重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加が 2 件発現した（ISS Table 2.4__4.1.1.15，Table 2.4__4.10.1.18）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，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，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，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 併合群で高かった（ISS Table 2.4__3.1.2.1）。同様に，M13-545 試験（長期全曝露）では，100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，MTX 併合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，ベースラインから投与 84 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均増加量は，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 併合群で大きかった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。長期曝露では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であった（ISS Table 2.5__5.3.1.2.1）。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，インフルエンザを併発した 1 名（ウパダシチニブ 30 mg 投与を受けていた被験者）に横紋筋融解症が発現したが，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（ISS Table 2.4__6.5.1.1）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加はほとんど発現しなかった（ISS Table 2.4__6.3.1.9）。

ウパダシチニブによるクレアチンホスホキナーゼ増加は，臨床的な影響は小さいと考えられる。

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 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（それぞれ 2.0%及び 1.1%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（それぞれ 1.6%及び 0.5%）でわずかに低かった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（12.4 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.9 件/100 人年）で低かった（付録 表 2.7.4.7-130）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は，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 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クレアチンホスホキナーゼ増加は，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 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 週時のクレアチンホスホキナーゼ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 88.1 U/L，108.9 U/L 及び 162.0 U/L であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って増加した（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 1.7%，2.4%及び 4.0%であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった（J-ISS Table 2.5__3.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0.8%）と比較して 30 mg 併合群

（3.2%）で高かった（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率も，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 4.7 件/100 人年，9.6 件/100 人年及び 18.7 件/100 人年であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった（付録 表 2.7.4.7-130）。いずれの併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は報告されず，横紋筋融解症の報告もなかった（J-ISS Table 2.4　2.3.2，表 2.7.4-76）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件報告され，7.5 mg 併合群では認められなかった（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，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（それぞれ 2.1%及び 1.2%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（それぞれ 1.7%及び 0.5%）でわずかに低かった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（12.1 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.8 件/100 人年）で低かった（付録 表 2.7.4.7-131）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は，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 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クレアチンホスホキナーゼ増加は，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 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 週時のクレアチンホスホキナーゼ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 74.5 U/L，135.0 U/L 及び 194.1 U/L であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って増加した（Updated J-ISS Table 2.5　1.1.2）。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 2.5%，2.4%及び 4.0%であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0.8%）と比較して 30 mg 併合群（3.2%）で高かった（Updated J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率も，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 5.4 件/100 人年，8.4 件/100 人年及び 15.5 件/100 人年であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった（付録 表 2.7.4.7-131）。いずれの併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は報告されず，横紋筋融解症の報告もなかった（Updated J-ISS Table 2.4　2.3.2，表 2.7.4-110）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件報告され，7.5 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4　2.7.2）。

2.5.5.5.5.12 腎機能障害

米国・欧州申請用安全性併合解析

他の JAK 阻害剤を用いた臨床試験では，用量依存的かつ可逆的な変動の小さい血清クレアチニンの増加が認められている [40, 41]。健康被験者に JAK 阻害剤を投与した際に血清クレアチニンの増加が認められたが，腎機能の低下とは関連していなかったことが報告されている [42, 43]。一方で，活動性関節リウマチ患者にトファシチニブが投与されたランダム化プラセボ対照第 I 相試験では，糸球体濾過率の可逆的な低下が観察されている [44]。

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 週時までのクレアチニンの平均変化量は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で大きかったが，増加量はいずれの併合群でも小さかった（ISS Table 2.5　1.1.2）。Grade 2 のクレアチニン増加の発現割合に群間差は認められなかった（ISS Table 2.5　1.2.1.2）。Grade 3（ULN の 3.0 倍超～6.0 倍以下）のクレアチニン増加は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名に発現したが，プラセボ併合群では発現しなかった（ISS Table 2.5　1.2.1.2）。腎機能障害を発現した被験者は，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群のいずれでも 2 名以下であった（ISS Table 2.4　1.3.1.19）。

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，クレアチニンは投与 4 週時まで増加し，その後投与 8 週時から投与 36 週時にかけて一定であった（付録 図 2.7.4.7-16）。投与 84 週時では，クレアチニンの平均変化量はウパダシチニブ 15 mg 併合群で約 5 µmol/L であった（ISS Table 2.5　4.1.1.1）。Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加を発現した被験者はそれぞれ 1 名（0.1%未満）及び 2 名（0.1%未満）であった（ISS Table 2.5　4.3.1.2.1）。Grade 4 のクレアチニン増加が認められたのは 2 名とも 1 時点のみであり，その後の来院時には基準値範囲内に戻った（ISS Table 2.5　4.3.2.2）。腎機能障害の 100 人年あたりの発現率は，0.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.1.16）。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，重篤な腎機能障害が 3 件発現し（急性腎障害が 2 名，及び腎機能障害が 1 名），1 名が非重篤な急性腎障害により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　4.1.1.11，Table 2.4　4.10.1.1，Table 2.4　4.10.1.2）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまででは，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加がウパダシチニブ 15 mg 群でそれぞれ 1 名に発現し，Grade 3 のクレアチニン増加がアダリムマブ群で 1 名に発現した（ISS Table 2.5　11.3.2.1.1）。M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，アダリムマブ群（0.9 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（0.4 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4　11.1.1.1.2.1）。同様に，M14-465 試験（長期投与時）の治療切替えなしの群では，100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，アダリムマブ群（0.6 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（0.2 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4　11.1.1.1.2.5）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，腎機能障害はウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群では発現せず，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では 1 件（0.8 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4　3.1.2.2）。M13-545 試験（長期全曝露）解析

のデータカットオフまでの 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 0.6 件/100 人年，30 mg 単独群 1.5 件/100 人年及び MTX 単独群 0.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.4）。

以上から，様々な解析集団で，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者では，血清クレアチニンの平均増加量は小さく，他の JAK 阻害剤での知見と一致した[45]。しかし，海外第 III 相試験の対照解析での 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，MTX 併合群及びアダリムマブ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高くはなかった。ウパダシチニブ 15 mg 投与に起因する重篤な腎機能障害は発現しなかった。腎機能障害の多くは，併存症や併用薬などの交絡因子を有する被験者で発現した。

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，Grade 3 のクレアチニン増加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 1 名（いずれも 0.1%未満）に認められた（J-ISS Table 2.5　3.2）。Grade 4 のクレアチニン増加の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 名（0.1%未満）に認められ，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 件/100 人年（11 件）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.0 件/100 人年（15 件）であった（付録 表 2.7.4.7-133）。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 3 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 6 件（0.4 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腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 1 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 7 件（0.5 件/100 人年）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 週時のクレアチニ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 併合群で 6.0 µmol/L，15 mg 併合群で 6.6 µmol/L，30 mg 併合群で 8.2 µmol/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.2）。いずれの併合群でも Grade 3 のクレアチニン増加は認められず，Grade 4 のクレアチニン増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名（0.8%）のみに認められた（J-ISS Table 2.5　3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.6 件/100 人年（1 件），15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年（1 件）及び 30 mg 併合群で 1.9 件/100 人年（3 件）であった（付録 表 2.7.4.7-133）。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件（いずれも 0.6 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腎機能障害は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 件（0.6 件/100 人年）のみであった（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，Grade 3 のクレアチニン増加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 1 名（いずれも 0.1%未満）に認められた（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。Grade 4 のクレアチニン増加の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 名（0.1%未満）に認められ，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 件/100 人年（13 件）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.0 件/100 人年（16 件）であった（付録 表 2.7.4.7-134）。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 3 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 6 件（0.4 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腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 1 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 7 件（0.4 件/100 人年）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 週時のクレアチニ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 併合群で 7.5 µmol/L，15 mg 併合群で 8.5 µmol/L，30 mg 併合群で 9.3 µmol/L であった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。いずれの併合群でも Grade 3 のクレアチニン増加は認められず，Grade 4 のクレアチニン増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名（0.8%）のみに認められた（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（1 件），15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（1 件）及び 30 mg 併合群で 2.1 件/100 人年（4 件）であった（付録 表 2.7.4.7-134）。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件（いずれも 0.5 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腎機能障害は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 件（0.5 件/100 人年）のみであった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

2.5.5.5.5.13 主要心血管事象

米国・欧州申請用安全性併合解析

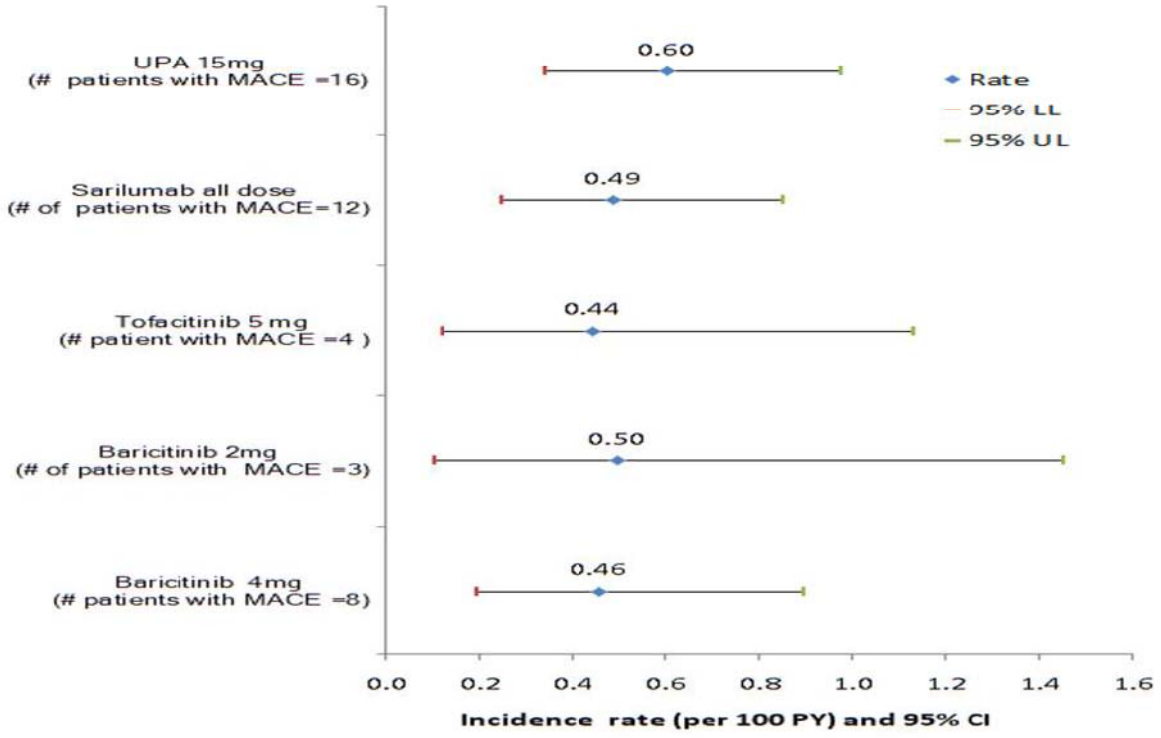
関節リウマチ患者は，一般集団と比較して心血管系疾患のリスクが有意に高い[46, 47, 48]。関節リウマチ患者の死亡原因のうち心血管系疾患は約 34%～50%を占める[49, 50, 51, 52, 53]。

ウパダシチニブの臨床試験の対象集団では，ベースラインでの心血管リスク因子として，高血圧，糖尿病，脂質異常症などが多かった（ISS Table 2.2__6.1.3）。判定されたすべての心血管事象を，主要心血管事象（死亡に至った心血管事象，死亡に至らなかった心筋梗塞，及び死亡に至らなかった脳卒中と定義），死亡（原因未特定／不明），又はその他の判定された心血管事象（心血管手術，入院を必要とする不安定狭心症，心不全のための入院治療，及び一過性脳虚血発作）のカテゴリー別に分類して示した。

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，主要心血管事象が発現した被験者は，プラセボ併合群（3 名）及びウパダシチニブ 15 mg 併合群（1 名）のいずれでも少なかった（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，主要心血管事象が 16 名に発現し，100 人年あたりの発現率（被験者数換算）は 0.6 名/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.1.1.8.1）。主要心血管事象はいずれも重篤であり，5 名（0.2 名/100 人年）が主要心血管事象により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　4.1.1.12，Table 2.4　4.1.1.16）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，24 ヵ月にわたり一定であった（付録 図 2.7.4.7-17）。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 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）を図 2.5.5-4 に示す。

図 2.5.5-4.　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 人年あたりの主要心血管事象の発現率（長期曝露量で調整）



Note: EAIRs with long-term treatment in RA clinical trials that reported MACE are presented above. The upadacitinib 15 mg QD EAIR is the treatment-emergent incidence rate from the **Any Ph 3 UPA 15 mg** analysis set. Tofacitinib 5 mg data were based on all Phase 3 pooled 12 months exposure-adjusted data (cumulative long-term data was not available). 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.[6-8]

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）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　11.1.1.2.2.1）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，主要心血管事象が，MTX/MTX 継続群 1 名，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2 名，及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 3 名に発現した（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 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び MTX 単独群で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 単独群で高かった（ISS Table 2.4　9.1.1.1.8）。

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 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であった（ISS Table 2.4　5.1.1.8.1）。また，主要心血管事象の Kaplan-Meier 曲線では，被験者に主要心血管事象が発現するリスクは，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 24 ヵ月にわたり同程度であった（ISS Table 2.4　5.1.1.8.1 及び Figure 2.4　5.12.6.1）。

ウパダシチニブが脂質パラメータに及ぼす影響は 2.5.5.6 項で考察する。ウパダシチニブ投与時の LDL-C 増加と主要心血管事象発現との関連を示すエビデンスは認められなかった。

しかし，ウパダシチニブ投与時に LDL-C 増加が認められたことから，主要心血管事象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 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.6 名/100 人年（17 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.0 名/100 人年（15 名）であった（表 2.5.5-13）。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 1 名を除き，すべての主要心血管事象が重篤であった（付録 表 2.7.4.7-94）。治験薬の投与中止に至った主要心血管事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 名（0.2 名/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 名（0.3 名/100 人年）に認められた（付録 表 2.7.4.7-95）。また，その他の判定された心血管事象（心血管手技，入院を必要とする不安定狭心症，病院での心不全の治療及び一過性脳虚血性発作）が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 16 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　4.18.2）。

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 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）及び 30 mg 併合群で 1.3 名/100 人年（2 名）であり，15 mg 併合群では発現は認められなかった（表 2.5.5-13）。すべての主要心血管事象は重篤であり（付録 表 2.7.4.7-94），またウパダシチニブ 30 mg 併合群の 2 名は死亡に至った心血管事象であった

（J-ISS Table 2.4__4.18.2）。治験薬の投与中止に至った主要心血管事象はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名（0.6 名/100 人年）及び 30 mg 併合群で 1 名（0.6 名/100 人年）に認められた（付録 表 2.7.4.7-95）。また，その他の判定された心血管事象（心血管手技）がウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 件報告された（J-ISS Table 2.4__4.18.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.5 名/100 人年（16 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.9 名/100 人年（15 名）であった（表 2.5.5-14）。M15-555 試験の MTX → ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（被験者番号 599401）に投与 330 日目にうっ血性心筋症が認められ，心血管事象による死亡と判定されたが（M15-555 試験総括報告書［48 週時］Table 17），投与 586 日目（治験薬最終投与後 168 日目）にうっ血性心筋症の悪化が認められ，心血管事象による死亡と判定された（M15-555 試験総括報告書［84 週時］Table 18）。その結果，330 日目に認められたうっ血性心筋症は，主要心血管事象から除外され，更新時のデータでは，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群の主要心血管事象を発現した被験者数が申請時のデータから 1 名減少した。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 1 名を除き，すべての主要心血管事象が重篤であった（付録 表 2.7.4.7-97）。治験薬の投与中止に至った主要心血管事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 名（0.2 名/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 5 名（0.3 名/100 人年）に認められた（付録 表 2.7.4.7-98）。また，その他の判定された心血管事象（心血管手技，入院を必要とする不安定狭心症，病院での心不全の治療及び一過性脳虚血性発作）が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 17 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__4.18.2）。

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，申請時のデータカットオフ以降に，新たな主要心血管事象の報告はなかった。

2.5.5.5.5.14 血栓症

米国・欧州申請用安全性併合解析

最近の研究で，関節リウマチ患者は活動性の全身的な炎症による凝固能亢進の可能性があるため，静脈血栓塞栓症のリスクが高いことが報告されている[54]。西側諸国では，関節リウマチ患者は関節リウマチでない集団と比較して静脈血栓塞栓症リスクが約 2 倍高く[55]，静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，関節リウマチ患者集団では 0.3～0.8 名/100 人年，関節リウマチでない集団では 0.1～0.4 名/100 人年と報告されている[56, 57, 58]。静脈血栓塞栓症の既往歴は以後の血栓塞栓症の重要なリスク因子であるとされており，一般集団の約 30%が 10 年以内に再発する[59]。また，肺血栓塞栓症及び／又は深部静脈血栓症の初回発現率と再発率の傾向を監視している米国の人口に基づく調査研究では，2001 年から 2009 年にかけて静脈血栓塞栓症の発現率は大幅に上昇したが，その原因の大部分は肺塞栓症の発現率上昇に起因していると報告されている[60]。

ウパダシチニブに曝露されていないプラセボ群，MTX 群，及びアダリムマブ群を含むすべての投与群で，判定された静脈血栓塞栓症が認められた。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では，判定された静脈血栓塞栓症の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ投与を受けた被験者並びにプラセボ及び／又は実薬対照（MTX 及びアダリムマブ）投与を受けた被験者で同程度であった。静脈血栓塞栓症の海外第 III 相試験（長期）の結果を表 2.5.5-15 に示す。

表 2.5.5-15. 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）（長期全曝露）

	MTX[a] (N = 314) n/PY (n/100 PY)	ADA 40 mg EOW (N = 579) n/PY (n/100 PY)	UPA 15 mg (N = 2630) n/PY (n/100 PY)	UPA 30 mg (N = 1204) n/PY (n/100 PY)
Any adjudicated VTE	2/314.3 (0.6)	5/467.5 (1.1)	16/2653.0 (0.6)	4/1362.8 (0.3)

a Includes Study M13-545 only which has the long-term MTX exposure.

相互参照：ISS Table 2.4__9.1.1.1.8, Table 2.4__11.1.1.2.2.1, Table 2.4__4.1.1.8.1, Table 2.4__5.1.1.8.1

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，判定された静脈血栓塞栓症がウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（肺塞栓症 1 名及び深部静脈血栓症 1 名）及びプラセボ併合群で 1 名（肺塞栓症）に発現した（ISS Table 2.4__1.1.2.1，Table 2.4__1.8.1.21.2）。

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 併合群での 100 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は 0.6 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.8.1）。100 人年あたりの重篤な静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は 0.5 名/100 人年，及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は 0.4 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.12，Table 2.4__4.1.1.16）。Kaplan-Meier 曲線では，静脈血栓塞栓症の発現までの時間に明確なパターンは認められなかった（付録 図 2.7.4.7-20）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでででは，100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.3 名/100 人年及びアダリムマブ群 1.1 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.2.2.1）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，判定された静脈血栓塞栓症はウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 名（0.2%）（肺塞栓症）及び 30 mg 併合群で 1 名（0.2%）（深部静脈血栓症）に発現したが，MTX/MTX 継続群では発現しなかった（ISS Table 2.4__3.1.2.1，Table 2.4__3.8.1.21.2）。M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 0 名/100 人年，30 mg 単独群 0.3 名/100 人年及び MTX 単独群 0.6 名/100 人年であった（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 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）がウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高くなることを示すエビデンスは認められなかった（付録 表 2.7.4.7-140）。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，血小板の変化と静脈血栓塞栓症との間に関連は認められなかった。非心臓性，非神経性の動脈血栓塞栓症が 3 名（ウパダシチニブ 6 mg BID 投与時［発現時投与量］1 名及び 30 mg QD 投与時［発現時投与量］2 名）に発現した。いずれの被験者も既存の動脈疾患を有していた。

以上から，関節リウマチ患者を対象とした海外ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，判定された静脈血栓塞栓症の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ投与を受けた被験者並びにプラセボ及び／又は実薬対照（MTX 及びアダリムマブ）投与を受けた被験者で同程度であった。ウパダシチニブ 15 mg 投与時の長期での静脈血栓塞栓症の発現率は，関節リウマチの一般集団で報告された発現率の範囲内であった。静脈血栓塞栓症の発現までの時間に特定のパターンは認められなかった。関節リウマチ患者での静脈血栓塞栓症のリスク上昇，及び他の JAK 阻害剤で生じている懸念を踏まえて，静脈血栓塞栓症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 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.6 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.3 名/100 人年であった（表 2.5.5-13）。100 人年あたりの重篤な静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.5 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.1 名/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-94）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 名/100 人年であり，12 mg BID/30 mg QD 併合群では発現は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-95）。

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 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）及び 30 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）であり，7.5 mg 併合群では発現は認められなかった（表 2.5.5-13）。いずれの併合群でも重篤な静脈血栓塞栓症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-94）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）であり，7.5 mg 併合群及び 30 mg 併合群では発現は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-95）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.5 名/100 人年（17 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.4 名/100 人年（6 名）であった（表 2.5.5-14）。100 人年あたりの重篤な静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 名/100 人年（14 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.2 名/100 人年（3 名）であった（付録 表 2.7.4.7-97）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.3 名/100 人年（11 名）であり，12 mg BID/30 mg QD 併合群では発現は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-98）。

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，申請時のデータカットオフ以降に，新たな静脈血栓塞栓症の報告はなかった。

2.5.5.6 臨床検査及び他の安全性評価項目

本項では，併合解析の臨床検査及び他の安全性評価項目を示す（臨床検査値の評価結果の詳細は 2.7.4.3 項参照，他の安全性評価項目の評価結果の詳細は 2.7.4.4 項参照）。

米国・欧州申請用安全性併合解析

一般集団では，総コレステロール及び LDL-C 高値は，心血管リスクの上昇と関連している。しかし，関節リウマチ患者では，血中脂質が低くても心血管リスクが高くなるという「脂質パラドックス」が認められている[61]。

ウパダシチニブ投与は，総コレステロール，高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」），低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」），及びトリグリセリドを含む脂質パラメータの上昇と関連していた。脂質パラメータの上昇は，投与 8 週時までに最大となり，投与 84 週時まで一定であった。LDL-C の上昇は，スタチンの投与で抑制された。既承認の JAK 阻害剤であるトファシチニブ及びバリシチニブも同様の傾向を示すことが報告されている[62, 63]。LDL-C，及び HDL-C は上昇したが，総コレステロール：HDL-C 比，LDL-C：HDL-C 比及びアポリポタンパク質 B（以下「apoB」）：アポリポタンパク質 A-1（以下「apoA1」）比で評価した動脈硬化指数は上昇しなかった。関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブの第 III 相臨床試験プログラムでは，LDL-C と主要心血管事象の発現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。

ヘモグロビン値，好中球数，リンパ球数，トランスアミナーゼ，クレアチンホスホキナーゼ及びクレアチニンについて，治験期間を通しての平均変化量及び臨床的に重要な異常を評価し，特に注目すべき有害事象の関連する項に記載した（2.5.5.5.5 項）。血小板数の変化は，特に注目すべき有害事象ではなかったが，血小板数を評価した結果，ウパダシチニブ投与 4 週時では血小板数がベースラインから減少し，その後はベースラインに向かって増加した。

特に注目すべき有害事象で上述した以外に，血液学的検査値及び血液生化学検査値を評価した結果，ウパダシチニブ投与に重要な安全性の懸念は特定されなかった（2.7.4.3 項）。

関節リウマチを適応症とするウパダシチニブの臨床試験では，血圧に臨床的に意味のある変化は認められなかった。血圧の異常による治験薬の投与中止はごく少数であった。体重増加は，プラセボ投与を受けた被験者と比較して，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で多く認められた。体重増加は，ウパダシチニブ投与を受けた被験者と比較して MTX 及びアダリムマブ投与を受けた被験者で明確であったが，少数であった。重篤な体重増加及び治験薬の投与中止に至った体重変化はごく少数であった（2.7.4.4 項）。体重増加は，MTX 及び TNF 阻害剤など様々な関節リウマチ治療で認められている[64]。体重増加は，異化状態の低下をもたらす炎症反応の減少に伴う関節リウマチ疾患活性抑制の改善によって説明できる可能性がある[65, 66]。

関節リウマチを適応症とする海外試験で得られた臨床データの評価では，ウパダシチニブが QTc 間隔に影響することを示すエビデンスは認められなかった（2.7.4.4 項）。

日本申請用安全性併合解析

血液学的検査（血小板）

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ベースラインの血小板数が 600×10^9/L 以下でベースライン後に 600×10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.2%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.7%であり，いずれの併合群でも低かった（J-ISS Table 2.5__2.2）。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率は，いずれの併合群でも低かった（J-ISS Table 2.4__3.1.2）。

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）では，いずれの併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，平均値のベースラインからの変化量はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で-38.9×10^9/L，15 mg 併合群で-38.0×10^9/L，30 mg 併合群で-44.3×10^9/L であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では，投与 4 週以降は投与 48 週まで一定となった。15 mg 併合群では，投与 4 週時から投与 12 週時にわずかに増加し，その後投与 48 週まで一定となった。30 mg 併合群では，投与 4 週時から投与 12 週時にかけて増加し，その後ベースラインに近い値に回復した（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ベースラインの血小板数が 600×10^9/L 以下でベースライン後に 600×10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.8%，15 mg 併合群 0%及び 30 mg 併合群 2.4%であり，いずれの併合群でも低かった（J-ISS Table 2.5__2.2）。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率は，いずれの併合群でも低かった（J-ISS Table 2.4__3.1.2）。

血液生化学検査（脂質）

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 週時の総コレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与量の増加に伴って増加する傾向が見られた。LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与期間中，おおむね一定で維持された。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。

収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇

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，収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上，変化量が 20 mmHg 以上）及び拡張期血圧の上昇（105 mmHg 以上，変化量が 15 mmHg 以上）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 9.1%及び 5.0%，15 mg 併合群 7.1%及び 3.2%，及び 30 mg 併合群 7.3%及び 3.2%であり，併合群間で大きな差は認められず，投与量に依存する傾向はなかった。100 人年あたりの高血圧の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，15 mg 併合群で 4.5 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 5.8 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.1.2）。また，治験薬の投与中止に至った高血圧の発現はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.5.2）。

体重

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，体重増加（7%を上回る増加）及び体重減少（7%を上回る減少）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 30.6%及び 3.3%，15 mg 併合群 37.3%及び 4.8%，及び 30 mg 併合群 46.0%及び 0.8%であった。100 人年あたりの体重増加の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2.3 件/100 人年，15 mg 併合群で 1.1 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 5.8 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.1.2）。重篤な体重増加及び治験薬の投与中止に至った体重増加の発現はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.2，Table 2.4__3.5.2）。

QT/QTc 間隔

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の「トルサード ド ポアント/QT 延長」SMQ を用いて検索した有害事象の 100 人年あたりの発現率（SOC 及び基本語別）を J-ISS Table 2.4__3.7.1 に示す。

すべての有害事象を対象に MedDRA 標準検索式「トルサード ド ポアント/QT 延長」SMQ（広域）を用いて検索することにより，QT/QTc 間隔と関連のある有害事象を評価した。

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，QT 延長を認めた被験者はいなかった（J-ISS Table 2.4__3.7.1）。

更新時

血液学的検査（血小板）

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ベースラインの血小板数が 600×10^9/L 以下でベースライン後に 600×10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.3%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.9%であり，いずれの併合群でも低かった（Updated

J-ISS Table 2.5__2.2）。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率は，いずれの併合群でも低かった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。

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）では，いずれの併合群でも投与 48 週以降の血小板数の平均値に大きな変化は無かった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ベースラインの血小板数が 600×10^9/L 以下でベースライン後に 600×10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.8%，15 mg 併合群 0%及び 30 mg 併合群 3.2%であり，いずれの併合群でも低かった（Updated J-ISS Table 2.5__2.2）。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率は，いずれの併合群でも低かった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。

血液生化学検査（脂質）

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 週時の総コレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与量の増加に伴って増加する傾向が見られた。LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与期間中おおむね一定で維持された。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。

収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇

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，収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上，変化量が 20 mmHg 以上）及び拡張期血圧の上昇（105 mmHg 以上，変化量が 15 mmHg 以上）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 9.1%及び 5.0%，15 mg 併合群 10.3%及び 3.2%，及び 30 mg 併合群 7.3%及び 3.2%であり，併合群間で大きな差は認められず，投与量に依存する傾向はなかった。100 人年あたりの高血圧症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 7.3 件/100 人年，15 mg 併合群で 3.7 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。また，治験薬の投与中止に至った高血圧症の発現はいずれの併合群でも認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__3.5.2）。

体重

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，体重増加（7%を上回る増加）及び体重減少（7%を上回る減少）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 34.7%及び 4.1%，15 mg 併合群 39.7%及び 7.1%，及び 30 mg 併合群 47.6%及び 1.6%であった。100 人年あたりの体重増加の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2.0 件/100 人年，15 mg 併合群で 1.4 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。重篤な体重増加及び治験薬の投与中止に至った

体重増加の発現はいずれの併合群でも認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__3.2.2，Table 2.4__3.5.2）。

QT/QTc 間隔

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の「トルサード ド ポアント/QT 延長」SMQ を用いて検索した有害事象の 100 人年あたりの発現率（SOC 及び基本語別）を Updated J-ISS Table 2.4__3.7.1 に示す。

すべての有害事象を対象に MedDRA 標準検索式「トルサード ド ポアント/QT 延長」SMQ（広域）を用いて検索することにより，QT/QTc 間隔と関連のある有害事象を評価した。

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，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名（0.5 件/100 人年）に QT 延長が認められた（Updated J-ISS Table 2.4__3.7.1）。

2.5.5.7 日本人被験者の安全性の比較

本項では，日本人を含む国際共同試験である 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安全性を比較した（日本人部分集団の結果の詳細は 2.7.4.5.1 項，全体の試験対象集団の結果の詳細は，M15-555 試験は 2.5.5.5.1.2.2 項，M13-545 試験は 2.5.5.5.1.2.3 項参照）。

2.5.5.7.1 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）及び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）において，全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要を表 2.5.5-7 及び表 2.5.5-16 に示す。有害事象の概要において，有害事象の 100 人年あたりの発現率は日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。これは，主にウパダシチニブ 15 mg 群では「感染症および寄生虫症」（PT：帯状疱疹，インフルエンザ，鼻咽頭炎），30 mg 群では「感染症および寄生虫症」（PT：膀胱炎，帯状疱疹，インフルエンザ，鼻咽頭炎），「胃腸障害」（PT：便秘），「臨床検査」（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）及び「皮膚および皮下組織障害」（PT：湿疹）による有害事象の 100 人年あたりの発現率の違いと考えられた。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び 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 100 人年あたりの発現率は，日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかったが，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，全体集団に比較して日本人集団で高かった。死亡に至った有害事象は日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群では認められなかった。特に注目すべき有害事象の概要において，感染症の 100 人年あたりの発現率は日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体集団と比較して高か

った。日和見感染症の 100 人年あたりの発現率は日本人集団のウパダシチニブ 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。これは，主に日本人集団で認められたニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス検査陽性によるものと考えられた。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。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ことが知られている [23]。ウパダシチニブによる帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，地域による部分集団解析において他の地域と比較して日本を含むアジア地域で高かった。クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。しかしながら，そのほとんどは無症候性で横紋筋融解症の発現は見られなかった。重篤な感染症，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍，リンパ腫，肝障害，消化管穿孔，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，腎機能障害，活動性 / 潜伏結核，主要心血管事象，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現率は，日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかった。また，日本人集団において非黒色腫皮膚癌の発現はなかった。

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 試験及び M15-555 試験）及び日本人第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M13-545 試験及び M15-555 試験）において，全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要を J-ISS Table 2.4__1.1.1 及び J-ISS Table 2.4__2.1.1 に示す。日本人被験者数が少ないため，評価は限定的であるが，有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要における有害事象の 100 人年あたりの発現率は，貧血及び好中球減少症の 100 人年あたりの発現率が全体集団と比較して日本人集団のウパダシチニブ 30 mg 群で高い傾向が見られたことを除き，概ねウパダシチニブ併合解析集団（長期）及び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）における全体集団及び日本人集団の関係と類似していた。

以上のように，日本人集団において，有害事象，治験薬と関連ありの有害事象，感染症，帯状疱疹及びクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は全体集団と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，また日和見感染症の 100 人年あたりの発現率は全体集団と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かったものの，全体として，日本人集団のウパダシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.5.5-16. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要

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

表 2.5.5-16. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（続き）

	JAPANESE 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 HERPES ZOSTER	14	(8.2)	25	(14.2)	33	(21.3)	119	(3.9)	116	(7.9)	290	(5.2)
ANY CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) ELEVATION	8	(4.7)	17	(9.6)	29	(18.7)	179	(5.9)	183	(12.4)	416	(7.5)
ANY RENAL DYSFUNCTION	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.9)	11	(0.4)	15	(1.0)	28	(0.5)
ANY ACTIVE/LATENT TUBERCULOSIS	0		1	(0.6)	1	(0.6)	62	(2.0)	21	(1.4)	95	(1.7)
ANY ADJUDICATED MACE#	1	(0.6)	0		2	(1.3)	18	(0.6)	15	(1.0)	41	(0.7)
ANY ADJUDICATED VTE##	0		1	(0.6)	1	(0.6)	17	(0.6)	5	(0.3)	31	(0.6)

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

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

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

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

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

MACE: MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, DEFINED AS CARDIOVASCULAR DEATH, NON-FATAL MYOCARDIAL INFARCTION AND NON-FATAL STROKE.
VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS (VTE) INCLUDE DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) AND PULMONARY EMBOLISM (PE).
相互参照：J-ISS Table 2.4　2.1.2

更新時

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）及び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）において，全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要を表 2.5.5-8 及び表 2.5.5-14 に示す。有害事象の概要において，有害事象の 100 人年あたりの発現率は日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。これは，主にウパダシチニブ 15 mg 群では「感染症および寄生虫症」（PT：帯状疱疹，インフルエンザ，鼻咽頭炎），30 mg 群では「感染症および寄生虫症」（PT：膀胱炎，帯状疱疹，鼻咽頭炎），「胃腸障害」（PT：便秘，口内炎）及び「皮膚および皮下組織障害」（PT：湿疹），「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（PT：上気道の炎症）による有害事象の 100 人年あたりの発現率の違いと考えられた。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び 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 100 人年あたりの発現率は，日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかったが，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，全体集団に比較して日本人集団で高かった。死亡に至った有害事象は日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群では認められなかった。特に注目すべき有害事象の概要において，感染症の 100 人年あたりの発現率は日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。日和見感染症の 100 人年あたりの発現率は日本人集団のウパダシチニブ 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。これは，主に日本人集団で認められたニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス検査陽性によるものと考えられた。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，日本人集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で全体集団と比較して高かった。ウパダシチニブによる帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，地域による部分集団解析において他の地域と比較して日本を含むアジア地域で高かった。重篤な感染症，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍，リンパ腫，クレアチンホスホキナーゼ増加，肝障害，消化管穿孔，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，腎機能障害，活動性 / 潜伏結核，主要心血管事象，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現率は，日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかった。また，日本人集団において非黒色腫皮膚癌の発現はなかった。

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 試験及び M15-555 試験）及び日本人第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M13-545 試験及び M15-555 試験）において，全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要を Updated J-ISS Table 2.4__1.1.1 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.1.1 に示す。日本人被験者数が少ないため，評価は限定的であるが，有害事象の概要における重篤な有害事象，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）及び治験薬と関連ありの有害事象のの 100 人年あたりの発現率は，日本人集団のウパダシチニブ 30 mg 群で全体集団と比較して高い傾向が見られた。特に注目すべき有害事象の概要における有害事象の 100 人年あたりの発現率は，貧血，好中球減少症及びクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率が全体集団と比較して日本人集団のウパダシチニブ 30 mg 群で高い傾向が見られたことを除き，概ねウパダシチニブ併合解析集団（長期）及び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）における全体集団及び日本人集団の関係と類似していた。

以上のように，日本人集団において，有害事象，治験薬と関連ありの有害事象，感染症及び帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は全体集団と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，また日和見感染症の 100 人年あたりの発現率は全体集団と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かったものの，全体として，日本人集団のウパダシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.5.5-17. 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 INFECTION	300	(146.5)	300	(140.4)	338	(181.2)	3074	(89.8)	2005	(119.1)	6021	(97.7)
ANY SERIOUS INFECTION	12	(5.9)	11	(5.1)	20	(10.7)	118	(3.4)	108	(6.4)	262	(4.3)
ANY OPPORTUNISTIC INFECTION	2	(1.0)	5	(2.3)	23	(12.3)	27	(0.8)	38	(2.3)	71	(1.2)
ANY POSSIBLE MALIGNANCY	4	(2.0)	4	(1.9)	3	(1.6)	41	(1.2)	41	(2.4)	101	(1.6)
ANY MALIGNANCY	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.6)	39	(1.1)	40	(2.4)	94	(1.5)
ANY NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0		0		0		10	(0.3)	17	(1.0)	32	(0.5)
ANY MALIGNANCY OTHER THAN NMSC	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.6)	29	(0.8)	23	(1.4)	62	(1.0)
ANY LYMPHOMA	0		0		1	(0.5)	1	(<0.1)	2	(0.1)	5	(<0.1)
ANY HEPATIC DISORDER	17	(8.3)	29	(13.6)	16	(8.6)	449	(13.1)	208	(12.4)	721	(11.7)
ANY GASTROINTESTINAL PERFORATION	0		1	(0.5)	2	(1.1)	6	(0.2)	7	(0.4)	13	(0.2)
ANY ANEMIA	4	(2.0)	4	(1.9)	18	(9.7)	148	(4.3)	94	(5.6)	274	(4.4)
ANY NEUTROPENIA	6	(2.9)	3	(1.4)	15	(8.0)	101	(3.0)	108	(6.4)	228	(3.7)
ANY LYMPHOPENIA	8	(3.9)	9	(4.2)	9	(4.8)	78	(2.3)	58	(3.4)	167	(2.7)

表 2.5.5-17. 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概要（続き）

	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 HERPES ZOSTER	17	(8.3)	29	(13.6)	38	(20.4)	137	(4.0)	132	(7.8)	327	(5.3)
ANY CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) ELEVATION	11	(5.4)	18	(8.4)	29	(15.5)	199	(5.8)	204	(12.1)	460	(7.5)
ANY RENAL DYSFUNCTION	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(2.1)	13	(0.4)	16	(1.0)	31	(0.5)
ANY ACTIVE/LATENT TUBERCULOSIS	0		1	(0.5)	2	(1.1)	68	(2.0)	25	(1.5)	105	(1.7)
ANY ADJUDICATED MACE#	1	(0.5)	0		2	(1.1)	17	(0.5)	15	(0.9)	40	(0.6)
ANY ADJUDICATED VTE##	0		1	(0.5)	1	(0.5)	17	(0.5)	6	(0.4)	32	(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.
E/100PYS = EVENTS 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__2.1.2

2.5.5.7.2 M15-555 試験

全体の試験対象集団及び日本人部分集団を比較した投与 14 週時までの有害事象の概要を表 2.5.5-18 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 2.5.5-19 に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 50.0%（11/22 名），30 mg 群 71.4%（15/21 名）及び MTX 継続群 31.8%（7/22 名）であった。

日本人部分集団での発現割合が高かった有害事象を 2.7.4.5.1.1.2.1 項に示す。

日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，MTX 継続群（13.6%，3/22 名）と比較してウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 15 mg 群 31.8%［7/22 名］，30 mg 群 42.9%［9/21 名］）で高かった。

日本人部分集団では，いずれの投与群でも，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，又は 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）の報告はなかった。

全体として，安全性プロファイルは，日本人部分集団（ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 継続群）と全体の試験対象集団（ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 継続群）の間で大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-18. 投与 14 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

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

a. As assessed by investigator.

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

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

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

投与 48 週時データカットオフ

日本人部分集団では，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 276.2 件/100 人年及び 30 mg 群 530.3 件/100 人年であった。

日本人部分集団での 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象を 2.7.4.5.1.1.2.1 項に示す。

日本人部分集団では，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（140.7 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（204.6 件/100 人年）で高かった。

日本人部分集団では，死亡は報告されなかった。

日本人部分集団では，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 10.2 件/100 人年及び 30 mg 群 28.8 件/100 人年であった。

日本人部分集団では，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 10.2 件/100 人年及び 30 mg 群 8.6 件/100 人年であった。

日本人部分集団では，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 7.7 件/100 人年及び 30 mg 群 20.2 件/100 人年であった。

全体として，安全性プロファイルは，日本人部分集団（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群）と全体の試験対象集団（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群）の間で大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-19. 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の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

	全体の試験対象集団		日本人部分集団	
	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 336.0) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 337.1) E (E/100PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 33) (PY = 39.1) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 29) (PY = 34.7) E (E/100PY)
Any AE	854 (254.2)	1076 (319.2)	108 (276.2)	184 (530.3)
Any SAE	66 (19.6)	60 (17.8)	4 (10.2)	10 (28.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	30 (8.9)	34 (10.1)	4 (10.2)	3 (8.6)
Any severe AE	48 (14.3)	56 (16.6)	3 (7.7)	7 (20.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	288 (85.7)	418 (124.0)	55 (140.7)	71 (204.6)
Any AE leading to death	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
Deaths[b]	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0

a. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE is defined as an 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. Event with unknown 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/100PY = events per 100 patient-years.

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 8，M15-555 試験 CSR W48 16.1__9.2 Japan Study Data Table 16

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

全体の試験対象集団及び日本人部分集団を比較した投与 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 2.5.5-20 に示す。

日本人部分集団では，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 291.5 件/100 人年及び 30 mg 群 528.6 件/100 人年であった。

日本人部分集団での 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象を 2.7.4.5.1.1.2.1 項に示す。

日本人部分集団では，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（140.4 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（202.4 件/100 人年）で高かった。

日本人部分集団では，投与 84 週時データカットオフまでに死亡に至った有害事象は報告されなかった。

日本人部分集団では，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（8.5 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（28.6 件/100 人年）で高かった。

日本人部分集団では，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 8.5 件/100 人年及び 30 mg 群 9.5 件/100 人年であった。

日本人部分集団では，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 6.4 件/100 人年及び 30 mg 群 16.7 件/100 人年であった。

全体として，安全性プロファイルは，日本人部分集団（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群）と全体の試験対象集団（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群）の間で大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-20. 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の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

	全体の試験対象集団		日本人部分集団	
	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 421.5) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 425.9) E (E/100PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 33) (PY = 47.0) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 29) (PY = 42.0) E (E/100PY)
Any AE	1044 (247.7)	1305 (306.4)	137 (291.5)	222 (528.6)
Any SAE	78 (18.5)	72 (16.9)	4 (8.5)	12 (28.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	33 (7.8)	42 (9.9)	4 (8.5)	4 (9.5)
Any severe AE	56 (13.3)	62 (14.6)	3 (6.4)	7 (16.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	355 (84.2)	508 (119.3)	66 (140.4)	85 (202.4)
Any AE leading to death	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0
Deaths[b]	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0

a. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE is defined as an 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. Event with unknown 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/100PY = events per 100 patient-years.

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 8，M15-555 試験 CSR W84 16.1__9.2 Japan Study Data Table 5

2.5.5.7.3 M13-545 試験

全体の試験対象集団及び日本人部分集団を比較した投与 24 週時までの有害事象の概要を表 2.5.5-21 に示す。

投与 24 週時

日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（78.2%，43/55 名），15 mg 群（74.1%，20/27 名）及び MTX 群（67.9%，19/28 名）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（92.9%，26/28 名）で高かった。

日本人部分集団での発現割合が高かった有害事象を 2.7.4.5.1.2.2.1 項に示す。

日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，MTX 群（32.1%，9/28 名）と比較してウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 58.2%［32/55 名］，15 mg 群 44.4%［12/27 名］，及び 30 mg 群 57.1%［16/28 名］）で高かった。

日本人部分集団では，1 名の死亡が報告された（ウパダシチニブ 30 mg 群の被験者番号 703301）。死因は突然死であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

日本人部分集団では，重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.7%，1/27 名）及び MTX 群（0%，0/28 名）と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群（9.1%，5/55 名）及び 30 mg 群（14.3%，4/28 名）で高かった。

日本人部分集団では，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%，1/27 名），30 mg 群（0%，0/28 名），及び MTX 群（3.6%，1/28 名）と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群（9.1%，5/55 名）で高かった。

日本人部分集団では，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）の発現割合は，MTX 群（3.6%，1/28 名）及びウパダシチニブ 15 mg 群（3.7%，1/27 名）で最も低く，次いでウパダシチニブ 7.5 mg 群（9.1%，5/55 名）であり，ウパダシチニブ 30 mg 群（17.9%，5/28 名）で最も高かった。

全体として，安全性プロファイルは，日本人部分集団（ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群，30 mg 群，及び MTX 群）と全体の試験対象集団（ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群，及び MTX 群）の間で大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-21. 投与 24 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

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

a. As assessed by investigator.

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

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

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

全体の試験対象集団及び日本人部分集団を比較した投与 72 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 2.5.5-22 に示す。

日本人部分集団では，単独群の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，MTX 単独群（358.3 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ単独群で高く，7.5 mg 単独群（387.9 件/100 人年）及び 15 mg 単独群（384.0 件/100 人年）と比較して 30 mg 単独群（585.3 件/100 人年）で高かった。全ウパダシチニブ群の 100 人年あたりの有害事象の発現率でも同様の傾向が認められ，7.5 mg 群（384.8 件/100 人年）及び 15 mg 群（373.5 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（557.4 件/100 人年）で高かった。

日本人部分集団での発現割合が高かった有害事象を 2.7.4.5.1.2.2.1 項に示す。

日本人部分集団では，単独群の 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（121.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ単独群で高く，7.5 mg 単独群（180.5 件/100 人年）及び 15 mg 単独群（146.7 件/100 人年）と比較して 30 mg 単独群（208.8 件/100 人年）で高かった。全ウパダシチニブ群の 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率でも同様の傾向が認められ，7.5 mg 群（177.1 件/100 人年）及び 15 mg 群（139.8 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（199.5 件/100 人年）で高かった。

日本人部分集団では，投与 24 週時以降，新たに死亡に至った有害事象は報告されなかった。

日本人部分集団では，単独群の 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 単独群（19.7 件/100 人年），15 mg 単独群（10.7 件/100 人年）及び MTX 単独群（12.5 件/100 人年）と比較して 30 mg 単独群（26.5 件/100 人年）で高かった。全ウパダシチニブ群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，30 mg 群（24.6 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 群（18.6 件/100 人年）及び 15 mg 群（9.6 件/100 人年）の順であった。

日本人部分集団では，単独群の 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，ウパダシチニブ単独群と比較して MTX 単独群（18.7 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ単独群では 7.5 mg 単独群（14.1 件/100 人年）で最も高く，次いで 30 mg 単独群（11.8 件/100 人年）及び 15 mg 単独群（2.7 件/100 人年）の順であった。全ウパダシチニブ群の 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単独群の傾向と同様であり，7.5 mg 群（13.3 件/100 人年）で最も高く，次いで 30 mg 群（10.9 件/100 人年）及び 15 mg 群（2.4 件/100 人年）の順であった。

日本人部分集団では，単独群の 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 30 mg 単独群（29.4 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 単独群（21.2 件/100 人年），MTX 単独群（9.3 件/100 人年）及び 15 mg 単独群（5.3 件/100 人年）の順であった。全ウパダシチニブ群の 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）の発現率でも同様の傾向が認められ，30 mg 群（27.3 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 群（20.0 件/100 人年）及び 15 mg 群（4.8 件/100 人年）の順であった。