全体として，安全性プロファイルは，日本人部分集団（単独群［ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群，15 mg 単独群，30 mg 単独群及び MTX 単独群］及び全ウパダシチニブ群［7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群］）と全体の試験対象集団（単独群［ウパダシチニブ 15 mg 単独群，30 mg 単独群及び MTX 単独群］及び全ウパダシチニブ群［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 2.5.5-22. 投与 72 週時データカットオフ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					
		Upadactinib					Upadactinib					
	MTX Mono[a] (N = 314) (PY = 350.6) E (E/100 PY)	15 mg Mono[b] (N = 317) (PY = 389.5) E (E/100 PY)	30 mg Mono[b] (N = 314) (PY = 383.9) E (E/100 PY)	Any 15 mg[c] (N = 335) (PY = 433.5) E (E/100 PY)	Any 30 mg[c] (N = 332) (PY = 418.4) E (E/100 PY)	MTX Mono[a] (N = 28) (PY = 32.1) E (E/100 PY)	7.5 mg QD Mono[b] (N = 55) (PY = 70.9) E (E/100 PY)	15 mg QD Mono[b] (N = 27) (PY = 37.5) E (E/100 PY)	30 mg QD Mono[b] (N = 28) (PY = 34.0) E (E/100 PY)	Any 7.5 mg QD[c] (N = 56) (PY = 75.1) E (E/100 PY)	Any 15 mg QD[c] (N = 29) (PY = 41.5) E (E/100 PY)	Any 30 mg QD[c] (N = 29) (PY = 36.6) E (E/100 PY)
Any AE	1056 (301.2)	1323 (339.7)	1348 (351.1)	1463 (337.5)	1469 (351.1)	115 (358.3)	275 (387.9)	144 (384.0)	199 (585.3)	289 (384.8)	155 (373.5)	204 (557.4)
Any SAE	41 (11.7)	54 (13.9)	58 (15.1)	59 (13.6)	62 (14.8)	4 (12.5)	14 (19.7)	4 (10.7)	9 (26.5)	14 (18.6)	4 (9.6)	9 (24.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	30 (8.6)	40 (10.3)	42 (10.9)	41 (9.5)	46 (11.0)	6 (18.7)	10 (14.1)	1 (2.7)	4 (11.8)	10 (13.3)	1 (2.4)	4 (10.9)
Any severe AE	45 (12.8)	45 (11.6)	56 (14.6)	50 (11.5)	63 (15.1)	3 (9.3)	15 (21.2)	2 (5.3)	10 (29.4)	15 (20.0)	2 (4.8)	10 (27.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[d]	421 (120.1)	556 (142.7)	585 (152.4)	602 (138.9)	636 (152.0)	39 (121.5)	128 (180.5)	55 (146.7)	71 (208.8)	133 (177.1)	58 (139.8)	73 (199.5)
Any AE leading to death	1 (0.3)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.6)	8 (1.9)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.7)
Deaths[e]	1 (0.3)	4 (1.0)	6 (1.6)	4 (0.9)	7 (1.7)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.7)

a. MTX monotherapy; includes subjects who started on original randomized MTX treatment with data censored at time of step up to combination therapy (upadacitinib + MTX).

b. Upadacitinib monotherapy; includes subjects who started on original randomized upadacitinib treatment with data censored at time of step up to combination therapy (upadacitinib + MTX or addition of background csDMARD).

c. Includes upadacitinib exposure from subjects originally randomized to upadacitinib and from subjects rescued from MTX to upadacitinib + MTX.

d. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and up to 30 days after the last dose of study drug, if subject discontinued study drug prematurely. 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：M13-545 試験 CSR W72 Table 10， M13-545 試験 CSR W72 16.1__9.2 Japan Study Data Table 12

2.5.5.8 部分集団での安全性

本項では，併合解析の部分集団での安全性を示す（部分集団における結果の詳細は 2.7.4.5.2 項参照，薬物相互作用の詳細は 2.7.4.5.3 項参照）。

米国・欧州申請用安全性併合解析

内因性要因（人種，性別，年齢，体重，BMI，スクリーニング時の推定糸球体濾過率）及び外因性要因（csDMARD の使用）の各区分で部分集団解析を実施し，ウパダシチニブの全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性を検討した。人種，BMI，又はスクリーニング時の推定糸球体濾過率別の部分集団では，ウパダシチニブ投与を受けた被験者に，臨床的に意味のある有害事象リスクの増加は認められなかった（2.7.4.5.2.1 項及び 2.7.4.5.2.2 項）。

日本申請用安全性併合解析

米国・欧州申請用安全性併合解析での部分集団解析と同様に，内因性要因（性別，年齢，体重，BMI，スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）の各区分で部分集団解析を実施した。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）を対象に部分集団解析を実施した。日本人ウパダシチニブ併合解析集団で見られた傾向は，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）とおおむね同様であり，日本人での特定の部分集団区分で安全性の懸念が高まることを示すエビデンスは認められなかった（2.7.4.5.2.1.2 項）。

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）を対象に部分集団解析を実施した。日本人ウパダシチニブ併合解析集団で見られた傾向は，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）とおおむね同様であり，日本人での特定の部分集団区分で安全性の懸念が高まることを示すエビデンスは認められなかった（2.7.4.5.2.1.2 項）。

2.5.5.9 安全性のまとめ

米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブを単剤で，並びにアンカードラッグである MTX 及び／又は他の csDMARD との併用で投与したときの安全性を，中等症～重症の活動性関節リウマチを有する患者の様々な集団で評価した。提示した安全性の結論は，海外第 II 相及び第 III 相試験で 1 回以上ウパダシチニブの投与を受けた被験者から得られた安全性データを包括的に評価した結果に基づいている。評価に用いた被験者は合計 4443 名（曝露期間は 5263.5 人年）であり，このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 2972 名であった。第 III 相試験では，ウパダシチ

ニブ 15 mg 及び 30 mg の安全性プロファイルを確実に評価できるように，被験者に投与するウパダシチニブの用量を切り替えないこととした。また，長期安全性データ（投与期間 48 週以上）では，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 投与を受けた被験者と MTX 投与を受けた被験者との比較，及びウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者とアダリムマブ投与を受けた被験者との比較を行った。

全体での安全性

- 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，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高かった。最も多く報告された特に注目すべき有害事象は重篤な感染症であった。最も多く報告された重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎であった。長期投与では，全有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で高かった。
- 死亡は，プラセボ，アダリムマブ，MTX 又はウパダシチニブのいずれの投与を受けた被験者でも報告された。ウパダシチニブ臨床プログラムでの死亡率は，国，年齢及び性別で調整された一般集団での死亡率と同程度であった。最も多い死亡の原因は心血管事象であり，これは関節リウマチ患者集団での予測と一致していた。

特に注目すべき有害事象

- **重篤な感染症**：重篤な感染症の発現割合又は発現率は，プラセボ又は MTX 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高く，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で高かった。重篤な感染症の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者では，アダリムマブ投与を受けた被験者と同程度であったが，MTX 投与を受けた被験者と比較して高かった。報告された重篤な感染症の種類は関節リウマチを有する患者集団で予測されるものと一致していた。ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者での重篤な感染症の発現率は，長期間投与した場合でも増加しなかった。
- **日和見感染**：全体として，日和見感染の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で高かった。これは主にウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で粘膜カンジダ感染の発現割合又は発現率が高かったことによるものであった。
- **結核**：海外第 II 相及び第 III 相試験全体で，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［うち，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者で 3 名］，アダリムマブ投与を受けた被験者で 1 名）。
- **帯状疱疹**：帯状疱疹の発現割合又は発現率は，プラセボ，MTX，及びアダリムマブ投与を受けた被験者と比較して，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で高く，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で高かった。ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者での帯状疱疹の発現率は，他の JAK 阻害剤で報告されている発現率と同程度であった。ウパダシチニ

ブ投与を受けた被験者では，帯状疱疹の既往歴，加齢及びアジア地域が帯状疱疹の発現のリスク因子であった。

- **悪性腫瘍**：年齢及び性別で調整した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の SIR から，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者での悪性腫瘍のリスクが一般集団で予測される範囲内であることが示された。長期の臨床試験データでは，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者での悪性腫瘍のリスクは，MTX 又はアダリムマブ投与を受けた被験者と比較して上昇していなかった。悪性腫瘍のパターンは，関節リウマチ患者集団で予測されていたものであった（乳癌及び結腸直腸癌が最も多く報告された）。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者及び 30 mg 投与を受けた被験者で同程度であったが，非黒色腫皮膚癌の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で高かった。
- **判定された主要心血管事象**：主要心血管事象はプラセボ，アダリムマブ，MTX 又はウパダシチニブのいずれの投与を受けた被験者でも報告され，長期投与での主要心血管事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg，アダリムマブ又は MTX 投与を受けた被験者で同程度であった。主要心血管事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与を受けた被験者でおおむね同程度であった。脂質検査値上昇と主要心血管事象との間に関連は認められなかった。
- **判定された血栓塞栓症**：プラセボ又は実薬対照試験では，血栓塞栓症の発現割合又は発現率は，プラセボ，アダリムマブ，MTX 又はウパダシチニブのいずれの投与を受けた被験者でも同程度であった。ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で血栓塞栓症の発現割合又は発現率が高くなることを示すエビデンスは認められなかった。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ず，血小板数と血栓塞栓症との間に関連は認められなかった。
- **消化管穿孔**：ウパダシチニブ 15 mg の発現率は低く，他の関節リウマチ患者を対象とした試験で報告された発現率と同程度であった。
- **臨床検査値関連事象**：

  貧血：ウパダシチニブの JAK1 に対する高い選択性を反映するように，ウパダシチニブ 15 mg，プラセボ，アダリムマブ又は MTX 投与を受けた被験者では，ヘモグロビンの変化又は貧血に意味のある差は認められなかった。

  好中球減少症：好中球減少症の発現割合又は発現率は，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高く，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で高かった。好中球数の平均値はウパダシチニブ投与 4～8 週時にかけて減少し，その後，一定となった。Grade 4 の好中球減少及び好中球減少症による治験薬の投与中止はほとんど発生しなかった。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球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。

  リンパ球減少症：ウパダシチニブ投与では，投与 36 週時にかけてリンパ球増加が認められた。リンパ球減少症によるウパダシチニブ投与の中止はほとんど発生しなかった。リンパ球減少と感染症（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。

脂質パラメータの変化：他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で脂質検査値のベースラインからの増加が認められた。しかし，動脈硬化指数（総コレステロール：HDL-C 比，LDL-C：HDL-C 比及び apoB：apoA1 比）は上昇しなかった。

クレアチンホスホキナーゼ増加：他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与を受けた被験者でクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの増加が認められ，その発現割合又は発現率はプラセボ，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投与を受けた被験者で高かった。クレアチンホスホキナーゼ増加による治験薬の投与中止はほとんど発生しなかった。

トランスアミナーゼ増加：ウパダシチニブ投与を受けた被験者では ALT 及び AST にベースラインからのわずかな増加が認められた。いずれの被験者でもウパダシチニブに起因する薬剤関連肝障害の可能性は特定されなかった。

血清クレアチニン増加：他の JAK 阻害剤での結果と同様に，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者ではクレアチニンがわずかに増加した。しかし，腎機能障害の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ 15 mg，プラセボ，MTX 又はアダリムマブ投与を受けた被験者で同程度であった。

ウパダシチニブの安全性プロファイルは，アンカードラッグとして csDMARD を併用した場合としない場合とで同程度であった。全体として，提示したデータから，中等症～重症の活動性関節リウマチを有する成人患者での治療薬として，ウパダシチニブ 15 mg の安全性プロファイルが許容可能であることが裏付けられた。

日本人集団で評価したウパダシチニブの用量について，以下にまとめた。

全体での安全性

日本人集団における重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と 15 mg 群で類似していたが，30 mg 群で高かった。最も多く報告された重篤な特に注目すべき有害事象及び投与中止に至った特に注目すべき有害事象は感染症であった。ウパダシチニブ投与期間中の死亡は 30 mg 群で 2 名に認められ，死亡の原因はいずれも心血管事象であった。

特に注目すべき有害事象

日本人集団における感染症，重篤な感染症，日和見感染症，貧血，好中球減少症，帯状疱疹，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 7.5 mg 群及び 15 mg 群に比べて 30 mg 群で高かった。帯状疱疹の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群が 7.5 mg 群に比べて高かったが，重篤な帯状疱疹及び投与中止に至った帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 群でそれぞれ 3 件（1.5 件/100 人年）及び 2 件（1.0 件/100 人年），ウパダシチニブ 15 mg 群でそれぞれ 2 件（0.9 件/100 人年）及び 1 件（0.5 件/100 人年）であった。クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は 15 mg 群が 7.5 mg 群に比べて高かったが，いずれの投与群においても重篤なものや横紋筋融解症の発現は認められず，投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチ

ニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ 1 件（1 名）のみ認められた。肝障害の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群が 7.5 mg 群及び 30 mg 群に比べて高かったが，いずれの投与群でも重篤なものは認められず，投与中止に至った肝障害はウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件（1.1 件/100 人年）のみ認められた。悪性腫瘍，消化管穿孔，リンパ球減少症，腎機能障害，活動性 / 潜伏結核，主要心血管事象及び静脈血栓塞栓症の発現率は，いずれの投与群においても低く，類似していた。

2.5.5.10 参考文献

1. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum. 2003;48(1):54-8.
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37(4):481-94.
3. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, et al. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol. 1998;25(6):1072-7.
4. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol. 2008;26 (5 Suppl 51):S35-61.
5. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2013;80(1):29-33.
6. FDA Briefing Document Arthritis Advisory Committee Meeting Summary of Resubmission (Baricitinib tablets) April 23, 2018.
7. FDA Medical Review Reference ID: 3151008, Xeljanz® (tofacitinib) tablets.
8. FDA Clinical Review Reference ID: 3994713, Kevzara® (sarilumab) injection.
9. FDA Medical Review December 11, 2009, Actemra® (tocilizumab) injection.
10. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2007;46;1157-60.
11. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum. 2002;46(9):2287-93.
12. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control. WHO Report. Communicable diseases. Geneva. 2000.

13. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum. 2005;52(7):1986-92.

14. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. Am J Med. 1991;90(3):295-8.

15. Lyon CC, Thompson D. Herpes zoster encephalomyelitis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1997;24(3):589-91.

16. Baumgart DC, Dignass AU. Shingles following infliximab infusion. Ann Rheum Dis. 2002;61(7):661.

17. Choi HJ, Kim MY, Kim HO, et al. An atypical varicella exanthem associated with the use of infliximab. Int J Dermatol. 2006;45(8):999.

18. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. Arthritis Rheum. 2007;57(8):1431-8.

19. Kinder A, Stephens S, Mortimer N, et al. Severe herpes zoster after infliximab infusion. Postgrad Med J. 2004;80(939):26.

20. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA. 2009;301(7):737-44.

21. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. JAMA. 2013;309(9):887-95.

22. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1483-90.

23. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.

24. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Tofacitinib Medical Review. Application Number 203214Orig1s000. 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000MedR.pdf（添付せず）

25. Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2011;21(1):80-5.

26. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2015;17(212):1-10.

27. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):317-26.

28. XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use XELJANZ® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use [package insert]. New York, NY, US Pfizer Laboratories, 2018.

29. Olumiant [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly, 2018.

30. Curtis JR, Lanas A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2012;64(12):1819-28

31. Xie F, Yun H, Bernatsky S, et al. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2612-7.

32. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):504-10.

33. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116 Suppl 7A:50S-7S.

34. Lazaro E, Morel J. Management of neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2015;82(4):235-9.

35. Olumiant (baricitinib) [Summary of Product Characteristics]. Eli Lilly, 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf（添付せず）

36. Xeljanz (Tofacitinib) [Summary of Product Characteristics]. Freiburg, Germany; Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf（添付せず）

37. Symmons DP, Farr M, Salmon M, et al. Lymphopenia in rheumatoid arthritis. J R Soc Med. 1989;82(8):462-3.

38. Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. Arthritis Res Ther. 2004;6(4):178-80.

39. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. BioDrugs. 2013;27(5):431-8.

40. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol. 2014;41(5):837-52.

41. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):334-43.

42. Lawendy N, Krishnaswami S, Wang R, et al. Effect of CP-690,550, an orally active janus kinase inhibitor, on renal function in healthy adult volunteers. J Clin Pharmacol. 2009;49(4):423-9.

43. Zhang Y, Warren MS, Zhang X, et al. Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. Drug Metab Dispos. 2015;43(4):485-9.

44. Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. Arthritis Res Ther. 2015;17:95.

45. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol. 2014;41(5):837-52.

46. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016;8(3):86-101.

47. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17-28.

48. England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. BMJ. 2018;361:k1036.

49. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2005;52(3):722-32.

50. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol. 2008;26 (5 Suppl 51):S35-61.

51. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(9):1296-301.

52. Avouac J, Amrouche F, Meune C et al. Mortality profile of patients with rheumatoid arthritis in France and its change in 10 years. Semin Arthritis Rheum. 2017;46(5):537-43.

53. Pedersen JK, Holst R, Primdahl J, et al. Mortality and its predictors in patients with rheumatoid arthritis: a Danish population-based inception cohort study. Scand J Rheumatol. 2018;47(5):371-7.

54. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(10):1600-7.

55. Chung WS, Peng CL, Lin CL, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2014;73(10):1774-80.

56. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk? Drug Saf. 2018;41(7):645-53.

57. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. Ann Rheum Dis. 2013;72(7):1182-7.

58. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. JAMA. 2012;308(13):1350-6.

59. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2015;12(8):464-74.

60. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985 – 2009). Am J Med. 2014;127(9):829-39.e5.

61. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(9):513-23.

62. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2016;75(7):1293-301.

63. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. J Rheumatol. 2018.

64. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, et al. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side-effect of the prednisone or better control of disease activity? Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):88-93.

65. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. Front Nutr. 2014;1:20.

66. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. Am J Med. 2008;121 (10 Suppl 1):S9-14.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 用量選択のベネフィット・リスク評価

ウパダシチニブは，既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）の効能効果で，成人に対して 7.5 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与する用法用量で申請する。

5 つの国際共同第 III 相試験において，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「QD」）は頑健な有効性を示した。すべての主要評価項目及び順位付けされた重要な副次評価項目で統計学的有意差を示し，関節リウマチの症状・徴候，身体機能，患者報告アウトカム並びに関節の構造的損傷の防止に対して高い有効性を示した。ウパダシチニブ 15 mg QD は，単独療法またはすべての第 III 相臨床試験を通して従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）との併用療法で，プラセボ又は実薬群に対し統計学的有意な有効性を示し，一貫した高い有効性を示した。また，メトトレキサート（以下「MTX」）療法で効果不十分な関節リウマチ患者に対する単独療法を検討した試験（M15-555 試験）を除き，30 mg QD は 15 mg QD と比べて更なる有効性のベネフィットを示さなかった。

ウパダシチニブの安全性プロファイルは，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者の多様な集団において，短期間及び長期間投与した場合の包括的な評価に基づいて，適切に特徴付けられた。ウパダシチニブ 15 mg QD は，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対する治療として許容される安全性プロファイルを有することが裏付けられた。安全性の併合解析結果において，ウパダシチニブ 30 mg QD と比較して，ウパダシチニブ 15 mg QD は，重篤な感染症及び帯状疱疹並びに臨床検査評価項目に関連する事象（好中球減少症及び貧血など）のリスクが低いことを示した。また，これらのウパダシチニブの安全性プロファイルは，csDMARD 併用の有無にかかわらず同様であった。

第 II 相試験及び第 III 相試験の結果から有効性及び安全性の曝露量-応答関係を検討した結果も，ウパダシチニブ 15 mg QD が用量として最適であることを示し，関節リウマチ患者において申請する 15 mg QD が最も適切なベネフィット - リスクバランスを示すことを裏付けた。

日本人における用量について，日本人関節リウマチ患者に対するウパダシチニブの用量反応性を評価する目的で，ウパダシチニブ 7.5 mg QD を追加して 3 用量で検討した。ウパダシチニブ 7.5 mg QD, 15 mg QD 及び 30 mg QD はいずれも関節リウマチの症状・徴候，身体機能，患者の生活の質に対して有効性を示した。ウパダシチニブ 15 mg QD 及び 30 mg QD の有効性はおおむね同程度であり，また有効性のより厳しい評価項目ではウパダシチニブ 7.5 mg QD に比べて 15 mg QD 及び 30 mg QD で高かった。更に，関節の構造的損傷の防止効果において，修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブのいずれの

用量においても MTX に比較して小さく， 15 mg QD 及び 30 mg QD では MTX に対する統計学的有意差が見られた。安全性において，ウパダシチニブにおける有害事象の発現率（有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象）は 15 mg QD に比べて 30 mg QD で高かった。ウパダシチニブ 15 mg QD における有害事象の発現率は，肝障害，帯状疱疹及びクレアチンホスホキナーゼ上昇を除き 7.5 mg QD とおおむね類似していた。肝障害の発現率はウパダシチニブ 15 mg QD が 7.5 mg QD 及び 30 mg QD に比べて高かったが，いずれの投与量でも重篤なものは認められなかった。帯状疱疹及びクレアチンホスホキナーゼ上昇の発現率は用量依存的に高くなったが，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現は低く，それらの発現率に明らかな差はなかった。

以上のウパダシチニブ 7.5 mg QD，15 mg QD 及び 30 mg QD におけるベネフィット・リスクプロファイルより，日本人における用量も 15 mg QD が最も適切なベネフィット - リスクバランスを示した。一方，日本人において，ウパダシチニブ 7.5 mg QD は 15 mg QD ほどではないものの，プラセボ群又は MTX 群と比較して，関節リウマチの症状・徴候の改善及び関節の構造的損傷の防止を含め高い有効性を示した。さらに，安全性において帯状疱疹及びクレアチンホスホキナーゼ上昇の発現率は用量に依存して高くなる傾向が認められた。

以上を踏まえ，患者の状態や疾患活動性を考慮し，患者の状態に応じて 7.5 mg QD も選択できることは適切と考えられたため，本邦では 7.5 mg 又は 15 mg を QD 経口投与する用法用量を設定した。

2.5.6.2 治療の背景

2.5.6.2.1 疾患又は症状

関節リウマチは，原因不明で全身性の慢性炎症性自己免疫疾患であり，重い疼痛，障害，及び進行性の関節損傷を引き起こす。関節リウマチは，治療せずに放置したり，不適切な治療を行った場合には，時間の経過とともに不可逆的な関節損傷や機能障害をもたらし，重度の障害，生活の質（以下「QOL」）の低下につながる可能性がある[1,2]。

国内における関節リウマチ患者は約 124 万人（全人口の約 1.0%）と見積もられており[3]，世界的に見ても各国の有病率は約 0.3%～1%と推定されている。関節リウマチの有病率は男女ともに加齢に伴って高くなるが，男性より女性で高い[4,5]。

2.5.6.2.2 現行の治療

現在の関節リウマチの早期治療には，短期間の副腎皮質ステロイドとの併用又は非併用で，MTX を含む csDMARD が使用されている[6,7]。csDMARD が効果不十分になったり，csDMARD の毒性（胃腸障害，血液毒性，肝毒性，MTX による肺疾患等）[8]が発現した患者に対しては，第 2 選択薬として生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）又は分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「tsDMARD」）が csDMARD と併用若しくは単独で使用されている。

bDMARD には，腫瘍壊死因子 α，インターロイキン-6 受容体，及び T 細胞相互作用（アバタセプト）の選択的な阻害剤などが含まれ，csDMARD 単独療法と比較して X 線画像上の所見も含めた有効性の有意な改善をもたらす [9,10]。国内でも関節リウマチの治療に対して，海外と同様に第 2 選択薬として bDMARD が使用されている [11]。海外では B 細胞を標的としたリツキシマブも関節リウマチに対する効能が承認されているが，国内と海外で関節リウマチ治療に使用できる薬剤，及び治療のアルゴリズムに大きな違いはない [11]。

しかし，これらの bDMARD はいずれも静脈内投与又は皮下投与で行う必要があり，抗薬物抗体（免疫原性）の発現を減少させて十分な有効性を得るために MTX を併用することが推奨されている [12]。また，bDMARD で治療された患者の 40%までが ACR20%改善基準を達成することができず（一次無効），当初は良好な反応が認められた患者でも，時間の経過とともに効果の減弱（二次無効）や有害事象が発現することが報告されている [13]。

ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）シグナル伝達経路に対する低分子阻害薬（すなわち tsDMARD）は，関節リウマチ治療に対して非常に有効なメカニズムであることが示されている。また，tsDMARD は経口投与製剤であること，csDMARD 併用の有無にかかわらず有効であること，免疫原性の懸念がないことから，bDMARD と比較して潜在的なメリットがある。JAK 阻害薬は関節リウマチの病因に関与する複数のサイトカインを標的とすることから，単一の経路を標的とする bDMARD よりも優れた有効性を示す可能性も考えられる。このような背景より bDMARD の有効性を直接比較する臨床試験が実施されてきている。JAK 阻害薬のひとつであるトファシチニブの ORAL Strategy 試験では，トファシチニブ併用療法（トファシチニブ 5 mg［1 日 2 回］+ MTX），及びトファシチニブ単独療法（トファシチニブ 5 mg［1 日 2 回］）とアダリムマブ併用療法（アダリムマブ+MTX）をそれぞれ直接比較した試験が実施された。本試験では，投与 6 ヵ月時の ACR50 反応率の比較において，トファシチニブ併用療法はアダリムマブ併用療法に対して非劣性であることは証明されたものの，優越性は認められなかった [14]。また，バリシチニブの RA-BEAM 試験では，投与 12 週時の ACR20 においてバリシチニブ併用療法（バリシチニブ 4 mg+MTX）はアダリムマブ併用療法（アダリムマブ+MTX）よりも優れていたが，28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］）に基づく臨床的寛解（以下「CR」）などの有効性のより厳しい評価項目ではアダリムマブ併用療法に対する一貫した優越性は認められなかった。また，バリシチニブ 2mg（米国で承認され，また欧州連合の一部で推奨されている用量）は，アダリムマブ併用療法との比較は実施されていない。更に，バリシチニブ 4 mg は MTX との併用療法で関節の構造的損傷に対する防止効果が認められたものの，単独療法では防止効果は認められなかった [15,16]。

2.5.6.2.3 現行の治療の不確実性

JAK 阻害薬は比較的新しい治療法であり，悪性腫瘍及び主要心血管事象などの長期投与時発生イベントを評価するために，既承認薬において現在も長期安全性評価が進行中である。トファシチニブ及びバリシチニブは，中等度または重度の腎機能障害のある患者には，減量を必要とする又は使用が認められていないため，これらの患者での JAK 阻害薬の使用には限界がある。

2.5.6.3 プロダクト・プロファイル

ウパダシチニブによる治療の主なベネフィットとリスクについて，特定されたベネフィットとリスクをウパダシチニブのベネフィット・リスク分類（図 2.5.6-5）に，ベネフィットとリスクの関係図を図 2.5.6-1，図 2.5.6-2，図 2.5.6-3 に提示し，それぞれについて下記に記述する。

関節リウマチの現在の標準治療に基づいて，中等症から重症の活動性関節リウマチを有する多くの患者は，以前に csDMARD 又は bDMARD で治療されている。したがって，ウパダシチニブは，csDMARD 又は bDMARD に効果不十分な患者の両方において csDMARD 併用療法下でウパダシチニブの効果を評価した。また，csDMARD 投与の対象ではない，csDMARD に不耐容である，又は csDMARD で効果不十分な患者もいるため，MTX の治療経験がない患者，又は MTX 療法で効果不十分な患者の両方で，単独療法としてもウパダシチニブの効果を評価した。

図 2.5.6-1. csDMARD / MTX 又は bDMARD で効果不十分であった関節リウマチ患者に，MTX / csDMARD 併用下で，ウパダシチニブ 15 mg 又はプラセボを投与したとき（投与 12 / 14 週時）のベネフィット及びリスクの比較（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）

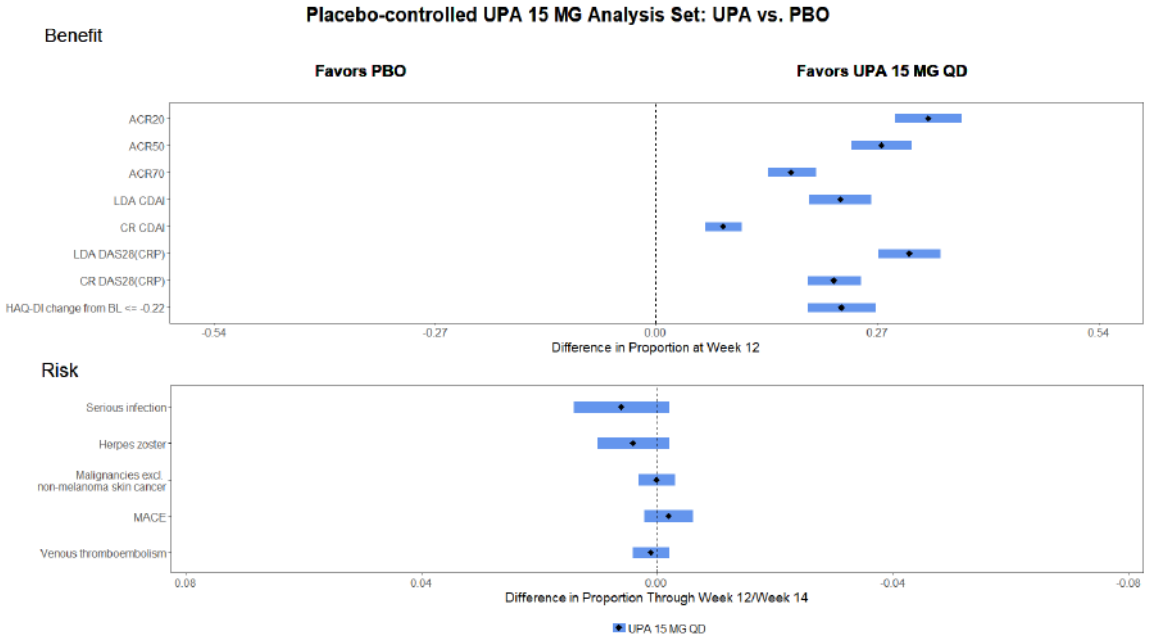
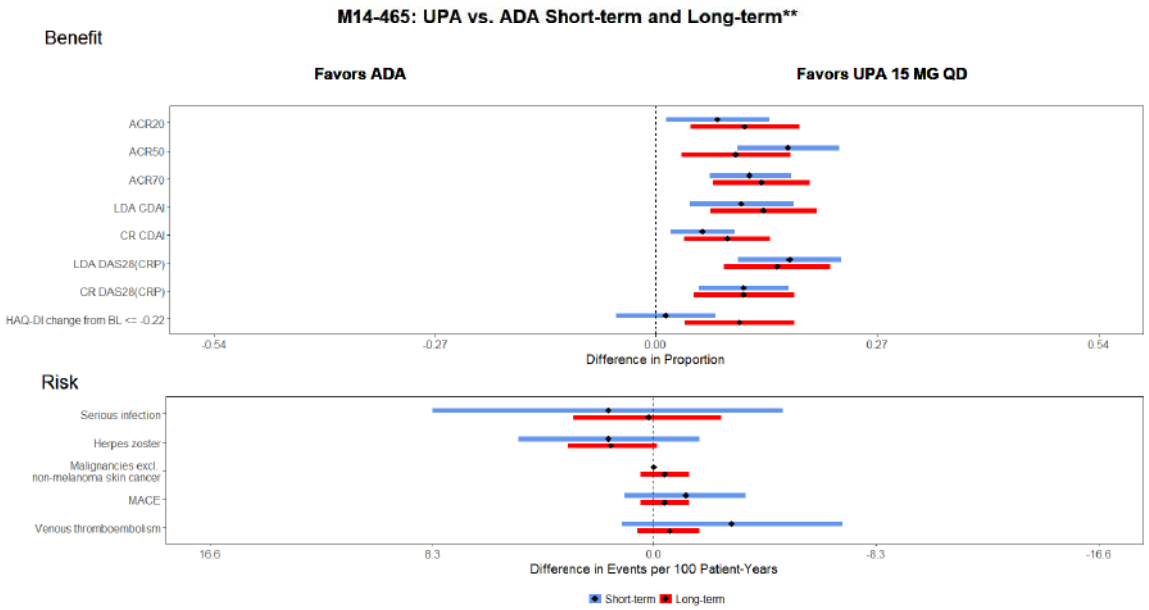
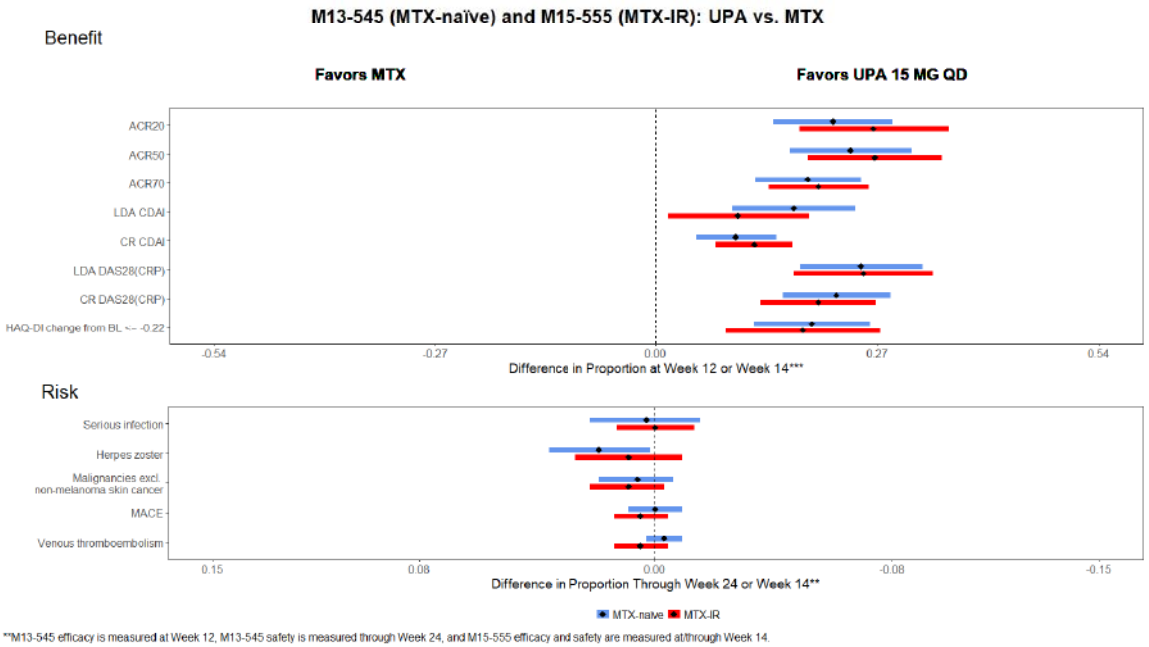


図 2.5.6-2. MTX で効果不十分であった関節リウマチ患者に，MTX 併用下で，ウパダシチニブ 15 mg 又はアダリムマブを投与したとき（投与 12 / 14 週時，長期投与時）のベネフィット及びリスクの比較（M14-465 試験）



**Short-term efficacy is measured at Week 12 and short-term safety is measured through Week 14. Long-term efficacy and safety are measured at/through Week 48.
**Long-term safety is based on the ANY ABT-494 15 MG QD and ANY ADALIMUMB 40 MG EOW patient populations.

図 2.5.6-3. MTX 効果不十分又は MTX の治療経験がない関節リウマチ患者に，ウパダシチニブ 15 mg 又は MTX を単独投与したときのベネフィット及びリスクの比較（M13-545 試験及び M15-555 試験）



2.5.6.3.1 ベネフィット

2.5.6.3.1.1 関節リウマチの症状・徴候

中等症から重症の活動性関節リウマチの主要な治療目標は，CR 又は低疾患活動性（以下「LDA」）を達成・維持することである [6]。関節リウマチでの CR 及び LDA は，疾患の状態に関する複合評価指標（DAS28，Clinical Disease Activity Index 等）によって定義されている。また，疾患の状態はそれぞれ 20%，50%，70%の改善を表す ACR20，ACR50，ACR70 の ACR スコアを使用して評価される。これら疾患の状態に関する複合評価指標を用いる評価は，治療効果の指標だけでなく，薬剤の有効性を確認するための指標としても規制当局に受け入れられている。

ウパダシチニブ＋MTX/csDMARD 併用療法

csDMARD 又は bDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 15 mg と MTX 又は csDMARD の併用療法は，12 週時の臨床反応及び疾患状態に対して，プラセボと比較して統計学的に有意に優れていた（図 2.5.6-1）（2.7.3.3.4.2.1 項）。また，米国食品医薬品局（以下「FDA」）及び欧州医薬品庁（以下「EMA」）の薬事要件のための主要評価項目（それぞれ ACR20 反応率及び DAS28［CRP］に基づく LDA / CR）を達成した（表 2.5.6-1）。ウパダシチニブの効果の発現は早く，投与 1 週又は 2 週時（投与開始後最初の評価時点）から，プ

ラセボと比較して統計学的に有意に優れていた。また，これらの試験では，他の順位付けされた全ての副次評価項目も達成された。特に，これらのデータから，より治療が難しい患者集団である bDMARD で効果不十分であった患者集団においても，順位付けされた全ての評価項目でプラセボと比較してウパダシチニブの優れた有効性が示され，ウパダシチニブによる治療効果は投与 60 週時まで持続した。以上，ウパダシチニブは MTX 又は他の csDMARD で効果不十分であった患者，及びより多くの治療を経験した bDMARD で効果不十分であった患者に対する治療法として有効であることが示された。

また，年齢，性別，体重，体容量指数，人種，地理的地域，ベースライン時の csDMARD 使用状況，及び過去の bDMARD 不耐容に基づくすべての部分集団において，ウパダシチニブの有効性が認められた。

表 2.5.6-1. MTX / csDMARD 併用下で，ウパダシチニブ 15 mg を投与したとき（投与 12 週時）の主要評価項目に対する改善効果（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）

投与された治験薬（被験者数）	FDA 薬事要件のための主要評価項目 ACR20 (%)	EMA 薬事要件のための主要評価項目 LDA DAS28 (CRP) (≤ 3.2) (%)[a]
プラセボ（1041 名）	35.0	14.6
ウパダシチニブ 15 mg（1036 名）	68.1***	45.5***

a In Study M14-465, the primary endpoint was DAS28 (CRP) < 2.6

Note: Placebo-controlled Upadacitinib 15 mg Analysis Set - Studies M14-465, M13-549, and M13-542

*** denotes *P* value of < 0.001 vs. placebo.

相互参照：ISE Table 1.2　1.3，Table 1.2　1.6

MTX で効果不十分な関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 15mg QD と MTX の併用療法は，投与 12 週時の臨床反応及び疾患状態に対して，アダリムマブと MTX の併用療法と比較して統計学的に有意に優れていた。この改善効果は長期投与時でも（投与 48 週時データカットオフまで）維持された（図 2.5.6-2）（2.5.4.4.4 項）。この結果は，ウパダシチニブが MTX 又は他の csDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者に使用できることを裏付けている。

日本人を対象とした国内第 IIb/III 相試験では，csDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 7.5 mg 又は 15 mg と csDMARD の併用療法は，12 週時の臨床反応及び疾患状態に対して，プラセボと比較して統計学的に有意に優れていた。また，より厳しい評価項目では，ウパダシチニブ 15 mg の方がウパダシチニブ 7.5 mg よりも改善効果は数値的に高かった。これらの改善効果は投与 84 週時まで維持された（2.5.4.4.1 項）。

ウパダシチニブ単独療法

MTX の治療経験がない関節リウマチ患者及び MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（M13-545 試験及び M15-555 試験）において，ウパダシチニブ 15 mg の単独療法は，投与 12 週時又は投与 14 週時の臨床反応及び疾患状態に対して，MTX と比較して統計学的に有意に優れていた（図 2.5.6-3）。

ウパダシチニブ単独投与時の効果発現は早く，投与 1 週時又は 2 週時（投与開始後最初の評価）から MTX と比較して統計学的に有意に優れていた。

2.5.6.3.1.2 関節の構造的損傷の防止効果

関節の構造的損傷を防止することは，関節リウマチ治療の重要な目標のひとつである。関節の構造的損傷の防止効果については，MTX の治療経験がない又は MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に mTSS のベースラインからの変化量を指標として評価した。なお，mTSS のベースラインからの変化が 0 以下を関節の構造的損傷の進展なしと定義した[17]。

ウパダシチニブ＋MTX 併用療法

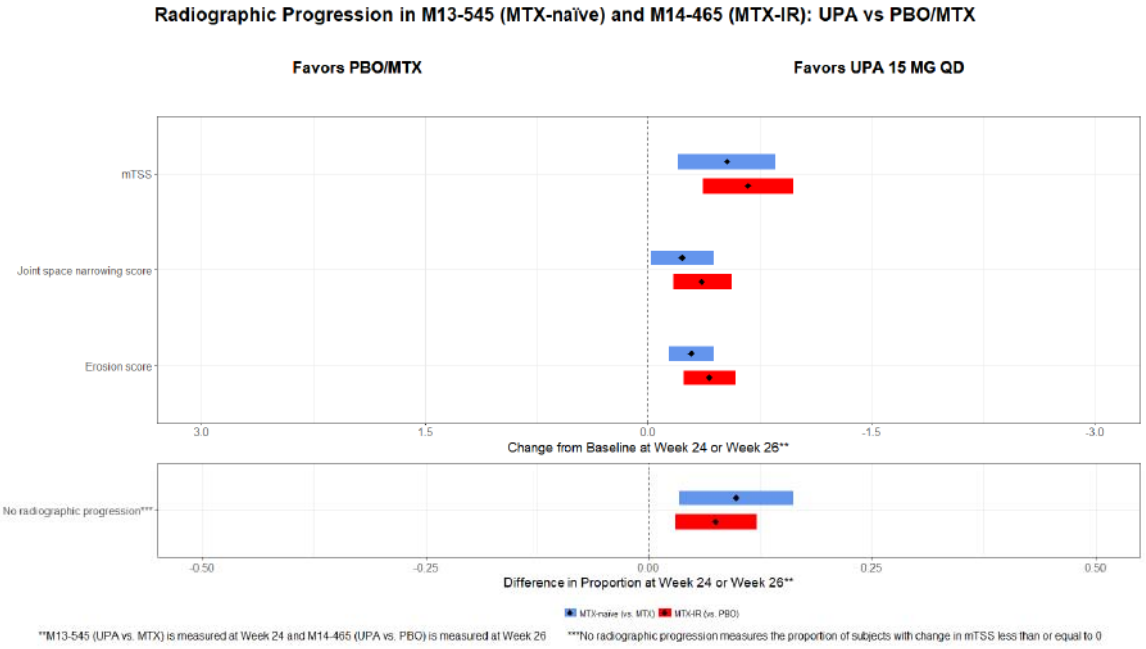
MTX で効果不十分な患者において，ウパダシチニブと MTX の併用療法は， プラセボ（MTX）と比較して統計学的に有意な関節の構造的損傷の防止効果を示した。投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ 15 mg と MTX の併用療法が 0.24 に対して，プラセボが 0.92 であり（$p < 0.001$），また X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合はウパダシチニブ 15 mg と MTX の併用療法が 83.5%に対してプラセボが 76.0%であった（$p = 0.001$）（図 2.5.6-4，表 2.5.4-5）。mTSS を構成する項目（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア）別に比較しても，ウパダシチニブ 15 mg のスコアはいずれもプラセボと比較して統計学的に有意に低かった（2.5.4.4.4 項）。ウパダシチニブによる関節の構造的損傷の防止効果は投与 48 週時まで維持された。

ウパダシチニブ単独療法

MTX の治療経験のない患者において，ウパダシチニブ単独療法は， MTX 単独療法と比較して統計学的に有意な関節の構造的損傷の防止効果を示した。投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ 15 mg が 0.14 に対して MTX が 0.67 であり（$p = 0.001$），X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合はウパダシチニブ 15 mg が 87.5%に対して MTX が 77.7%であった（$p = 0.002$）（図 2.5.6-4，表 2.5.4-4）。mTSS を構成する項目（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア）別に比較しても，ウパダシチニブ 15 mg のスコアはいずれも MTX と比較して統計学的に有意に低かった（2.5.4.4.8.2 項）。

日本人部分集団でも投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg が 0.95，15 mg が 0.24 であり，MTX の 2.64 と比較して数値的に低く，ウパダシチニブ 15 mg と MTX の間に統計学的有意差が見られた（p = 0.022）（2.5.4.4.8.2 項）。

図 2.5.6-4. ウパダシチニブ 15 mg と MTX の併用療法又はウパダシチニブ 15 mg 単独療法時の関節の構造的損傷の防止効果（M13-545 試験及び M14-465 試験）



2.5.6.3.1.3 身体機能と QOL の改善

関節リウマチの早期治療は，関節の炎症を抑制することに加えて，不可逆的な関節損傷の発生を有意に減少させることができた結果，身体機能が改善されるまたは維持される状態につながる場合，患者の観点から重要である。

身体機能については，8 カテゴリー（衣類着脱及び身支度，起立，食事，歩行，衛生，伸展，握力，活動），上肢の細かい動き，下肢の運動能力の機能評価を行う健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）によって評価した[18]。HAQ-DI については，関節リウマチ患者にとって臨床的に意義のあるベースラインからの最小変化量（以下「MCID」）は，–0.22 以下であることが検証されている。

ウパダシチニブ＋MTX/csDMARD 併用療法

csDMARD 又は bDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 15 mg と csDMARD 又は MTX の併用療法は，ベースラインからの HAQ-DI の変化量及び HAQ-DI の

MCID を達成した被験者の割合に対して，プラセボと比較して統計学的に有意に優れていた。投与 12 週時に HAQ-DI の MCID を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg が 72.2%に対してプラセボが 49.5%であった（p <0.001）（ISE Table 1.2　1.10，図 2.5.6-1）。

ウパダシチニブ 15 mg と MTX の併用療法は，ベースラインからの HAQ-DI の変化量に対して，投与 8 週時以降，アダリムマブと MTX の併用療法と比較して統計学的に有意に優れ，この効果は投与 48 週時まで維持した（2.5.4.4.4 項）。HAQ-DI の MCID を達成した被験者の割合は，投与 18 週時ではウパダシチニブ 15 mg が 68.1%及びアダリムマブが 60.1%であり（p = 0.015），投与 48 週時ではウパダシチニブ 15 mg が 62.4%及びアダリムマブが 52.2%であった（p = 0.003）（ISE Table 1.2　8.14.1，図 2.5.6-2）。

日本人を対象とした国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）では，ウパダシチニブ 7.5 mg 又は 15 mg と csDMARD の併用療法は，csDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者において，ベースラインからの HAQ-DI の変化量及び HAQ-DI の MCID を達成した被験者の割合に対して，プラセボと比較して優れていた。また，これらの効果は投与 84 週時まで維持した（2.5.4.4.1 項）。

ウパダシチニブ単独療法

MTX で効果不十分な関節リウマチ患者及び MTX の治療経験がない関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 15 mg 単独療法は，ベースラインからの HAQ-DI の変化量及び HAQ-DI の MCID を達成した被験者の割合に対して， MTX 単独療法と比較して統計学的に有意に優れていた。MTX で効果不十分な関節リウマチ患者では，投与 14 週時の HAQ-DI の MCID を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg が 65.7%に対して MTX 群が 47.8%であり（p < 0.001），また MTX の治療経験がない関節リウマチ患者では，投与 12 週時の HAQ-DI の MCID を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg が 80.5%に対して MTX が 61.6%であった（p < 0.001）（M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 21，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2　1.19.1_G）。 MTX の治療経験がない関節リウマチ患者では，ウパダシチニブによる治療効果は投与 48 週時まで持続し，投与 48 週時の HAQ-DI の MCID を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg が 69.2%に対して MTX が 50.8%であった（p < 0.001）（ISE Table 1.2　6.1.16.1，図 2.5.6-3）。

いずれの試験でも日本人が組み入れられたが，日本人部分集団でも全体集団と同様に，ウパダシチニブ 7.5 mg（M13-545 試験）及び 15 mg（M13-545 試験及び M15-555 試験）単独療法は，ベースラインからの HAQ-DI の変化量において，MTX 単独療法と比較して改善が見られた（2.5.4.4.8.1 項，2.5.4.4.8.2 項）。

2.5.6.3.1.4　その他の患者報告アウトカム

その他の患者報告アウトカムとして，朝のこわばり（持続時間及び重症度），健康に関連する QOL（Short Form 36 項目健康調査票身体的構成要素スコア［SF-36 PCS］，健康評価 QOL スコア［EQ-5D-5L］，慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感，及び就労の不安定性）を含めた。

これらのすべてのアウトカムについて，ウパダシチニブ 15 mg は csDMARD / MTX 併用の有無にかかわらず，MTX の治療経験がない患者，csDMARD / MTX で効果不十分な患者，及び bDMARD で効果不十分な患者において，プラセボ又は実薬と比較して統計学的に有意に優れていた（ただし，bDMARD で効果不十分な被験者では，就労の不安定性については評価しなかった）（2.5.4.4 項）。

日本人を対象とした国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）及び日本人が組み入れられた M13-545 試験 / M15-555 試験の日本人部分集団でも，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 及び 15 mg QD は，プラセボ又は実薬と比較して，患者報告アウトカムの改善が見られた（2.5.4.4.1 項，2.5.4.4.8.1 項，2.5.4.4.8.2 項）。

2.5.6.3.2 リスク

ウパダシチニブの主要なリスクの一部（重篤な感染症，帯状疱疹）は，ウパダシチニブの作用機序及び免疫調節作用と関連している。その他のリスク（静脈血栓塞栓症）については，他の JAK 阻害薬でリスクとして挙げられているが，その機序は不明である。また，発症までの期間が長い潜在的リスク（主要心血管事象，悪性腫瘍など）については，JAK 阻害薬による治療との関連を評価するために，より長期間の追跡調査が必要である。ウパダシチニブの主要なリスクについてはいずれも，現在市販されている JAK 阻害薬でも検討されている。

すべての主要なリスクについては，ベネフィット・リスク分類（図 2.5.6-5），ベネフィットとリスクの関係図を図 2.5.6-1，図 2.5.6-2，図 2.5.6-3 に提示する。

2.5.6.3.2.1 重篤な感染症（日和見感染症，結核を含む）

重篤な感染症は，関節リウマチ患者においては，罹患率が高く死亡リスクを高める重要な事象である。関節リウマチ患者は，疾患そのものの免疫系に及ぼす影響，及び疾患治療の目的で使用される免疫抑制剤によってもたらされる続発症のため，重篤な感染症のリスクが高い[19,20]。

全体集団

ウパダシチニブ 15 mg 投与時の重篤な感染症は，csDMARD / MTX 併用療法では，プラセボ又はアダリムマブと比較した。ウパダシチニブ投与時の重篤な感染症の発現率は，短期投与時のプラセボよりも高かったが，アダリムマブと短期投与時，長期投与時ともに同程度であった（表 2.5.6-2）。また，ウパダシチニブ 15 mg 単独投与時の重篤な感染症の発現率は，短期投与，長期投与において，MTX 群と比較した。短期投与時では MTX と同程度であったが，長期投与時では MTX よりも高かった（表 2.5.6-2）。

ウパダシチニブ 15 mg 投与時の重篤な感染症の発現率は試験期間中に時間の経過とともに高くなることはなかった。

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）において，肺炎の発現率が最も高く，報告された重篤な感染症の種類は関節リウマチ患者で一般的に見られる感染症と一致した。死亡に至った重篤な感染症は 1 件発現した（肺炎）。日和見感染症の大部分は非重篤な粘膜カンジダ感染症であったが，重篤な日和見感染症が 3 件発現した（クリプトコッカス性肺炎，気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹）（2.5.5.5.5.2 項）。

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）において，重篤な感染症の発現率は 3.8 件 / 100 人年であり（2.5.5.5.5.1 項），これは関節リウマチを適応症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ている発現率の範囲内であった [21-23]。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ウパダシチニブ投与被験者 5 名（ウパダシチニブ 15 mg：3 名）に活動性結核が発現した。5 名のうち 3 名は被験者スクリーニング時に潜伏結核と診断されており，2 名は肺外結核の症状・徴候が認められた（2.5.5.5.5.3 項）。

表 2.5.6-2.　　重篤な感染症の発現率

Combination Therapy with csDMARDs/MTX vs Placebo[a]		
	Short-Term (Week 12/14)	
Upadacitinib 15 mg QD	1.2% (n = 1035)	
Placebo	0.6% (n = 1042)	
Combination Therapy with MTX vs ADA[b]		
	Short-Term (Week 14)	Long-Term (All Study Drug Exposure)
Upadacitinib 15 mg QD	1.5% (n = 650)	4.1 E/100 PY (PY = 1243.3)
ADA	1.2% (n = 327)	4.3 E/100 PY (PY = 467.8)
Monotherapy vs MTX[c]		
	Short-term (Week 12/14)	Long-Term (MTX-naive)
Upadacitinib 15 mg QD	0.6% (n = 534)	4.1 E/100PY (PY = 343.1)
MTX	0.4% (n = 530)	2.9 E/100PY (PY = 314.4)

a. Placebo-controlled upadacitinib 15 mg analysis set (M13-542, M13-549, and M14-465)

b. Study M14-465 (MTX-IR)

c. Studies M13-545 (MTX-naïve) and M15-555 (MTX-IR)

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3　1.1.1.2.1; ISS Table 2.4　1.1.2.1, Table 2.4　11.1.1.1.2.1, Table 2.4　3.1.2.1, Table 2.4　9.1.1.1.4

日本人集団

申請時

日本人集団における重篤な感染症の発現率は，日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 5.8 件/100 人年，15 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群における重篤な感染症の発現率は，日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかった。

更新時

日本人集団における重篤な感染症の発現率は，日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 5.9 件/100 人年，15 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群における重篤な感染症の発現率は，日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかった。

2.5.6.3.2.2 帯状疱疹

帯状疱疹の原因となる水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化は，高齢者及び免疫抑制状態にある者で頻繁に認められ，特徴的な水疱性発疹，重度の痛み，及び長期にわたる合併症をもたらすことがある [24,25]。関節リウマチ患者では，関節リウマチ及び治療に用いられる免疫調節薬のために，帯状疱疹発現のリスクが高い [26]。また，JAK 阻害は帯状疱疹の発症リスクを上昇させ，アジア地域での帯状疱疹発症リスクは他領域と比べて高いことが報告されている [27,28]。

全体集団

ウパダシチニブ 15 mg 投与時の帯状疱疹の発現率は，csDMARD / MTX 併用療法では，プラセボ（短期投与時）より高く，アダリムマブ（短期投与時及び長期投与時）と比較して高かった。また，単独療法でも，ウパダシチニブ 15 mg 投与時の帯状疱疹の発現率は，MTX 群（短期投与時及び長期投与時）より高かった（表 2.5.6-3）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）において，報告された帯状疱疹の大部分（約 74%）は単一の皮膚分節に関与するものであった（2.5.5.5.5.4 項）。播種性帯状疱疹が 1 件，眼帯状疱疹が 2 件，ヘルペス後神経痛が 5 件報告された。中枢神経系障害を発現した被験者は認められなかった。帯状疱疹によって，0.1 件 / 100 人年が治験薬の投与を中止したが，死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.5.4.1.1 項）。ウパダシチニブ投与期間中の帯状疱疹発現のリスク因子として，帯状疱疹の既往及び高齢が特定された。また，アジア地域は他の地域よりも帯状疱疹の発現率が高かった（2.5.5.5.5.4 項）。

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）において，報告された帯状疱疹の発現率は 3.7 件 / 100 人年（95%信頼区間：3.02，4.52）であったが，これは別の JAK 阻害薬（トファシチニブ 5 mg，1 日 2 回）で報告されている発現率 4.25 件 / 100 人年（95%信頼区間：3.42，5.22）の範囲内であった [21]。

表 2.5.6-3. 帯状疱疹の発現率

Combination Therapy with csDMARDs/MTX vs Placebo[a]		
	Short-Term (Week 12/14)	
Upadacitinib 15 mg QD	0.7% (n = 1035)	
Placebo	0.3% (n = 1042)	
Combination Therapy with MTX vs ADA[b]		
	Short-Term (Week 14)	Long-Term (All Study Drug Exposure)
Upadacitinib 15 mg QD	0.8% (n = 650)	3.1 E/100 PY (PY = 1243.3)
ADA	0.3% (n = 327)	1.3 E/100 PY (PY = 467.8)
Monotherapy vs MTX[c]		
	Short-Term (Week 12/14)	Long-Term (MTX-naive)
Upadacitinib 15 mg QD	1.1% (n = 534)	6.4 E/100PY (PY = 343.1)
MTX	0.4% (n = 530)	1.3 E/100PY (PY = 314.4)

a. Placebo-controlled upadacitinib 15 mg analysis set (M13-542, M13-549, and M14-465)

b. Study M14-465 (MTX-IR)

c. Studies M13-545 (MTX-naïve) and M15-555 (MTX-IR)

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__1.1.1.2.1; ISS Table 2.4__1.1.2.1, Table 2.4__11.1.1.1.2.1, Table 2.4__3.1.2.1, Table 2.4__9.1.1.1.4

日本人集団

申請時

日本人集団における帯状疱疹の発現率は，日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，15 mg 併合群で 14.2 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群が 7.5 mg 併合群と比較して高く，また日本人ウパダシチニブ 15 mg 併合群では全体集団の 15 mg 併合群と比較して高かったが，重篤な帯状疱疹及び投与中止に至った帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群でそれぞれ 2 件（2 例）及び 1 件（1 例），15 mg 併合群でそれぞれ 1 件（1 例）であった。

更新時

日本人集団における帯状疱疹の発現率は，日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 8.3 件/100 人年，15 mg 併合群で 13.6 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群が 7.5 mg 併合群と

比較して高く，また日本人ウパダシチニブ 15 mg 併合群では全体集団の 15 mg 併合群と比較して高かったが，重篤な帯状疱疹及び投与中止に至った帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群でそれぞれ 3 件（3 例）及び 2 件（2 例），15 mg 併合群でそれぞれ 2 件（2 例）及び 1 件（1 例）であった。

2.5.6.3.2.3 悪性腫瘍

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[29]。関節リウマチ患者は，一般集団と比較して特定の悪性腫瘍の発現率が高いことが示されている。

全体集団

ウパダシチニブ臨床プログラムで実施された対照薬との比較対象期間では，悪性腫瘍の報告はほとんどなく，イベント数が少ないため，群間での比較は制限された。

ウパダシチニブ 15 mg 投与時の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌［以下「NMSC」］を除く）及び NMSC の発現率は，csDMARD / MTX 併用療法ではプラセボ（短期投与時）と同程度であり，アダリムマブとは短期投与時，長期投与時と同程度であった。また，単独療法でもウパダシチニブ 15 mg 投与時の悪性腫瘍（NMSC を除く）及び NMSC の発現率は，MTX 群と短期投与時，長期投与時ともに同程度であった（表 2.5.6-4）。

第 III 相試験でウパダシチニブの投与を受けた被験者における悪性腫瘍（NMSC を除く）及び NMSC の発現率は，時間の経過とともに高くなることはなかった。報告された悪性腫瘍の種類は，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者で予測されるものであり[30]，特筆すべき傾向は認められなかった（2.5.5.5.5.5 項）。

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，NMSC を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は 0.8 名 / 100 人年で，関節リウマチを適応症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ている発現率の範囲内であった[21-23,31]。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）のウパダシチニブ投与被験者全体で，ウパダシチニブ群のリンパ腫の発現率は，関節リウマチの患者集団で予測されるリンパ腫の発現率の範囲内であった（2.5.5.5.5.5 項）。

米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results「SEER」18 登録データベース（2000 年～2015 年）の一般集団における年齢 / 性別の悪性腫瘍データ（NMSC を除く悪性腫瘍のデータ）を用いて比較分析したところ，ウパダシチニブ 15 mg での悪性腫瘍の標準化罹患比（以下「SIR」）の推定値は 1.05（95%信頼区間：0.66，1.60）であった。ウパダシチニブ 15 mg での NMSC を除く悪性腫瘍を発現した被験者数は，推定値で 20.88，実測値で 22 であり，NMSC を除く悪性腫瘍の発現数がウパダシチニブ 15 mg 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。（2.5.5.5.5.5 項）。

表 2.5.6-4. 悪性腫瘍の発現率

Combination Therapy with csDMARDs/MTX vs Placebo[a]	
	Short-Term (Week 12/14)
Upadacitinib 15 mg QD	0.4 n/100 PY (excl NMSC) 0 n/100 PY (NMSC) (n = 1035)
Placebo	0.4 n/100 PY (excl NMSC) 0.4 n/100 PY (NMSC) (n = 1042)
Combination Therapy with MTX vs ADA[b]	
	Long-Term (All Study Drug Exposure)
Upadacitinib 15 mg QD	0.4 n/100 PY (excl NMSC) 0.2 n/100 PY (NMSC) (n = 1417)
ADA	0.6 n/100 PY (excl NMSC) 0.2 n/100 PY (NMSC) (n = 579)
Monotherapy vs MTX[c]	
	Long-Term (MTX-naive)
Upadacitinib 15 mg QD	0.9 n/100 PY (excl NMSC) 0.3 n/100 PY (NMSC) (n = 317)
MTX	0.6 n/100 PY (excl NMSC) 0 n/100 PY (NMSC) (n = 314)

a. Placebo-controlled upadacitinib 15 mg analysis set (M13-542, M13-549, and M14-465)
b. Study M14-465 (MTX-IR)
c. Studies M13-545 (MTX-naïve)

相互参照：ISS Table 2.4 1.1.2.3, Table 2.4 11.1.1.2.2.1, Table 2.4 9.1.1.1.8

日本人集団

申請時

悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名），15 mg 併合群で 1.1 名/100 人年（2 名）であった。また，日本人集団において NMSC の発現はなかった。

更新時

悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.5 名/100 人年（1 名），15 mg 併合群で 0.9 名/100 人年（2 名）であった。また，日本人集団において NMSC の発現はなかった。

2.5.6.3.2.4 主要心血管事象

心血管系疾患は，関節リウマチ患者の最も一般的な死因である[32]。関節リウマチ患者は一般集団よりも血清脂質レベルが低いにもかかわらず[33]，おそらくは慢性的な炎症のために逆に一般集団よりも心血管事象の発現リスクが高い[34]。関節リウマチに対する効果的な治療によって慢性炎症を抑制することは，心血管系疾患のリスクを低下させる可能性があるが[35]，一方でウパダシチニブを含む JAK 阻害薬は血清脂質レベルの上昇にも関連している。これまでに，JAK 阻害薬では主要心血管事象の増加は認められていない。本項では外部の心血管事象判定委員会によって判定された主要心血管事象の発現率を示す。

全体集団

ウパダシチニブ 15 mg 投与時の主要心血管事象の発現率は，csDMARD / MTX 併用療法ではプラセボ（短期投与時）及びアダリムマブ（長期投与時）と同程度であった。また，単独療法でもウパダシチニブ 15 mg 投与時（長期投与時）の主要心血管事象の発現率は，MTX 投与時と同程度であった（表 2.5.6-5）。

ウパダシチニブ 15 mg 投与時では，主要心血管事象の発現率は時間の経過とともに高くなることはなく，主要心血管事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。更に，脂質レベルの上昇と主要心血管事象の発現との関連を示唆するようなデータは認められなかった。

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）において，主要心血管事象の発現率は 0.6 名 / 100 人年であり，関節リウマチを適応症とした他の免疫調節薬（サリルマブ，トファシチニブ，バリシチニブ）の臨床開発プログラムで報告された発現率の範囲内であった[21,23,31]（2.5.5.5.5.13 項）。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）において，ウパダシチニブの投与を受けた被験者全体では，38 名に 39 件の主要心血管事象が発現した。これらの被験者はすべて，基礎疾患である関節リウマチ以外に一つ以上の心血管事象のリスク因子があった。また，38 名のうち 13 名は心血管事象のために死亡した（2.7.4.2.1.5.13.1.1 項）。

ウパダシチニブ投与時に認められた死亡の多くは，実質的には心血管系であったことから，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）での死亡率について更に分析した。世界保健機関（WHO）の一般集団における国別 / 年齢別 / 性別の死亡データを用いて比較したところ，標準化死亡比（SMR）の推定値は 0.58（95%信頼区間：0.37，0.85）であった。ウパダシチニブ投与時に認められた死亡被験者数は 25 名であり，国別 / 年齢別 / 性別で調整したウパダシチニブの予測死亡被験者数（43.2 名）よりも高いことはなかった。

表 2.5.6-5. 主要心血管事象の発現率

Combination Therapy with csDMARDs/MTX vs Placebo[a]	
	Short-Term (Week 12/14)
Upadacitinib 15 mg QD	0.4 n/100PY (n = 1035)
Placebo	1.2 n/100PY (n = 1042)
Combination Therapy with MTX vs ADA[b]	
	Long-Term (All Study Drug Exposure)
Upadacitinib 15 mg QD	0.4 n/100PY (n = 1417)
ADA	0.4 n/100PY (n = 579)
Monotherapy vs MTX[c]	
	Long-Term (MTX-naive)
Upadacitinib 15 mg QD	0.6 n/100PY (n = 317)
MTX	0.6 n/100PY (n = 314)

a. Placebo-controlled upadacitinib 15 mg analysis set (M13-542, M13-549, and M14-465)
b. Study M14-465 (MTX-IR)
c. Studies M13-545 (MTX-naïve) and M15-555 (MTX-IR)

相互参照：ISS Table 2.4　1.1.2.3, Table 2.4　11.1.1.2.2.1, Table 2.4　9.1.1.1.8

日本人集団

申請時

日本人集団では，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）であり，15 mg 併合群で主要心血管事象の発現は認められなかった。

更新時

日本人集団では，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。

2.5.6.3.2.5 静脈血栓塞栓症

関節リウマチ患者の静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び / 又は肺塞栓症）のリスクは，関節リウマチでない集団と比較して約 2 倍高い [36-38]。関節損傷，老化，及び慢性炎症に起因する運動機能の低下は，関節リウマチ患者の静脈血栓塞栓症のリスク上昇に関与している可能性がある [39]。バリシチニブは，第 III 相試験の結果に基づき静脈血栓塞栓症の懸念が提起された最初の JAK 阻害薬である [40]。他の JAK 阻害薬，すなわちトファシチニブ及びルキソリチニブ（骨髄線維症及び真性多血症に使用される JAK 阻害薬）の市販後データでは，静脈血栓塞栓症との関連について一貫性がない [41]。本項では外部の心血管事象判定委員会によって判定された静脈血栓塞栓症の発現率を示す。

全体集団

ウパダシチニブ 15 mg 投与時の静脈血栓塞栓症の発現率は，csDMARD / MTX 併用療法ではプラセボ（短期投与時）と同程度であり，アダリムマブとは短期投与時，長期投与時ともに同程度であった。

また，単独療法でも，ウパダシチニブ 15 mg 投与時の静脈血栓塞栓症の発現率は，MTX 投与群と短期投与時，長期投与時ともに同程度であった（表 2.5.6-6）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）において，ウパダシチニブ 15 mg 投与時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（2.5.5.5.5.14 項）。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）において，ウパダシチニブの投与を受けた被験者全体では，30 名に静脈血栓塞栓症が発現した。これらの被験者はすべて，関節リウマチ以外に，一つ以上の静脈血栓塞栓症のリスク因子（血栓関連事象の既往，肥満，ホルモン療法，高血圧症，直近の外科手術）があった。また，静脈血栓塞栓症が発現するまでの期間に特筆すべき傾向は認められなかった。静脈血栓塞栓症の発現と血小板数に関連性は認められなかった（2.5.5.5.5.14 項）。

表 2.5.6-6. 静脈血栓塞栓症の発現率

Combination Therapy with csDMARDs/MTX vs Placebo[a]		
	Short-Term (Week 12/14)	
Upadacitinib 15 mg QD	0.2% (n = 1035)	
Placebo	< 0.1% (n = 1042)	
Combination Therapy with MTX vs ADA[b]		
	Short-Term (Week 14)	Long-Term (All Study Drug Exposure)
Upadacitinib 15 mg QD	0.2% (n = 650)	0.3 n/100PY (n = 1417)
ADA	0.9% (n = 327)	1.1 n/100PY (n = 579)
Monotherapy vs MTX[c]		
	Short-term (Week 12/14)	Long-Term (MTX-naive)
Upadacitinib 15 mg QD	0.2% (n = 534)	0 (n = 317)
MTX	0 (n = 530)	0.6 n/100PY (n = 314)

a. Placebo-controlled upadacitinib 15 mg analysis set (M13-542, M13-549, and M14-465)

b. Study M14-465 (MTX-IR)

c. Studies M13-545 (MTX-naïve) and M15-555 (MTX-IR)

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__1.1.1.2.1; ISS Table 2.4__1.1.2.1, Table 2.4__11.1.1.2.2.1, Table 2.4__3.1.2.1, Table 2.4__9.1.1.1.8

日本人集団

申請時

日本人集団における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，重篤な静脈血栓塞栓症は認められなかった。また，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では静脈血栓塞栓症の発現は認められなかった。

更新時

日本人集団では，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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性

ウパダシチニブの臨床開発プログラムでは多くの検討を行ったが，ウパダシチニブの主要なリスクの特性，及び臨床試験での検討が十分ではなかった集団のリスク評価については，不確実な面が残っている。長期間の観察が必要となるリスク（例えば，低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）及び高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）の上昇と主要心血管事象との関連性，悪性腫瘍の潜在的なリスク）について不確実な面がある。また，実施された臨床試験では，重度の腎臓障害及び肝臓障害のある患者，75 歳以上の患者での使用に関する情報も限られている。また，ウパダシチニブは小児では評価されていないため，現時点では 18 歳未満の小児の患者には適応されない。

2.5.6.5 リスク管理のための方策

国内で市販されている JAK 阻害薬と同様に，ウパダシチニブの添付文書（案）には，「警告」の項に重篤な感染症と結核（結核に関する事前検査，結核予防を含む），「重要な基本的注意」の項にウイルス再活性化（帯状疱疹を含む），悪性腫瘍，脂質検査値異常を含める。更に，ウパダシチニブ投与中に生ワクチン接種は避けることを推奨する。また，妊娠に関して，催奇形性のリスクについて評価する十分なデータがないこと及びウパダシチニブ投与中は授乳を推奨しないことも記載する。

関節リウマチの治療に関係する医療従事者にとってはこれらのリスクは特殊なものではないことから，添付文書や患者向け医薬品ガイドなどを用いて適切に注意喚起することでリスク最小化が可能であると考えられる。また，医薬品リスク管理計画上の重要なリスクについては，通常の医薬品安全性監視活動とともに，追加の監視計画として，市販直後調査及び観察研究（特定使用成績調査等）を実施し，安全性プロファイルを評価する予定である（1.11 項）。また，現在の臨床試験において，より長期のデータを収集し，長期投与時の安全性リスクを引き続き評価する予定である。妊娠及び出生に関して情報収集に努める。

2.5.6.6 ベネフィット・リスク評価

中等症から重症の活動性の関節リウマチ症状を有する患者に対して，これまでに JAK 阻害薬を含む様々な治療選択肢が承認されているが，依然としてかなりの割合の患者が治療目標を達成していない。今日まで市販されている JAK 阻害薬は，bDMARD（例えばアダリムマブ）に対する優越性について，広範囲の有効性エンドポイントにわたって一貫して確認できておらず，単独療法での関節の構造的損傷の防止効果も一貫して確認できていない。

ウパダシチニブは，新しい 1 日 1 回経口投与の JAK1 選択的阻害薬である。csDMARD との併用療法，または単独療法で，臨床開発大規模プログラムを実施し（第 II 相及び第 III 相でウパダシチニブとして 4400 人を超える被験者に投与し，15mg QD として 2500 人年以上の曝露），中等症から重症の活動性関節リウマチを有する成人患者を対象に評価した。ウパダシチニブの有効性と安全性は，MTX の治療経験のない患者，及び csDMARD（MTX を含む）または