2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.1.1 製剤の開発及び成績 8
2.7.1.1.1.1 物理的化学的性質 8
2.7.1.1.1.2 溶解性及び膜透過性 11
2.7.1.1.1.3 製剤開発 11
2.7.1.1.1.4 開発を中止したその他のウパダシチニブ製剤 16
2.7.1.1.1.5 第 III 相試験で使用及び承認申請市販用の徐放性製剤の 15 mg 製剤と 30 mg 製剤の比例類似性 17
2.7.1.1.2 溶出試験方法の概要 18
2.7.1.1.3 アルコールによる徐放性製剤の過剰放出の可能性評価 19
2.7.1.1.4 絶対バイオアベイラビリティ 21
2.7.1.1.5 生物分析法 22
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.1.2.1 M13-401 試験 24
2.7.1.2.2 M13-547 試験 25
2.7.1.2.3 M14-677 試験 26
2.7.1.2.4 M14-174 試験 27
2.7.1.2.5 M14-680 試験 28
2.7.1.2.6 M14-678 試験 29
2.7.1.2.7 M14-679 試験 30
2.7.1.2.8 M15-868 試験 31
2.7.1.2.9 M16-094 試験 32
2.7.1.2.10 M16-552 試験 32
2.7.1.2.11 M15-878 試験 33
2.7.1.2.12 M19-952 試験 34
2.7.1.3 徐放性の要件 34
2.7.1.4 *In Vitro – In Vivo* 相関（IVIVC） 35
2.7.1.4.1 市販用製剤（15 mg 及び 30 mg）と CA* 製剤（30 mg）のデータを用いた IVIVC の外部バリデーション 37
2.7.1.4.2 承認申請溶出規格の臨床的妥当性 37
2.7.1.5 試験間の結果の比較及び分析 41

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.5.1 ウパダシチニブの製剤間及び試験間のバイオアベイラビリティの比較 41
2.7.1.5.2 被験者間変動 48
2.7.1.5.3 ウパダシチニブの曝露量に及ぼす食事の影響の評価 49
2.7.1.6 付録 54
2.7.1.7 参考文献 68

表一覧

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの名称及び一般的性質 10
表 2.7.1-2. 第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験で評価した臨床試験関連製剤並びに承認申請市販用製剤の要約 12
表 2.7.1-3. 第 II 相試験用製剤であるウパダシチニブ速放性カプセル剤の組成 13
表 2.7.1-4. 第 III 相試験用ウパダシチニブ ER 製剤の組成 14
表 2.7.1-5. 市販用製剤であるウパダシチニブ ER 製剤の組成 15
表 2.7.1-6. 評価後に開発を中止したその他のウパダシチニブ製剤 17
表 2.7.1-7. ウパダシチニブ ER 錠の溶出試験の要約 18
表 2.7.1-8. ウパダシチニブ ER 錠の承認申請市販用製剤の溶出許容基準案 18
表 2.7.1-9. 絶食条件下での速放性カプセル剤 6 mg b.i.d.投与に対する q.d.錠（BW*）の 15 mg q.d.反復投与時のバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間 35
表 2.7.1-10. 標準製剤の溶出規格の上限及び下限における予測曝露量 37
表 2.7.1-11. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づき，15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が 25%増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定） 40
表 2.7.1-12. 曝露－反応解析に基づき，日本人関節リウマチ患者において 15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が 25%増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定） 41
表 2.7.1-13. 絶食条件下と比較した高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 3 mg 速放性製剤（第 II 相試験用製剤）を単回投与したときのバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間 42
表 2.7.1-14. 絶食条件下でウパダシチニブ 15 mg 徐放性製剤（BW*）を単回投与したときのウパダシチニブ 12 mg 速放性カプセル剤に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間 42

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-15. 絶食条件下でウパダシチニブ 30 mg 徐放性錠（ BX*）を単回投与したときのウパダシチニブ 24 mg 速放性カプセル剤に対するバイオアベイラビリティ，及び高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 30 mg 徐放性錠（ BX*）を単回投与したときの絶食条件下に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間 43
表 2.7.1-16. 絶食条件下でウパダシチニブ 7.5 mg q.d.錠（ BY*）を単回投与したときのウパダシチニブ 3 mg 速放性カプセル剤の 12 時間間隔での 2 回投与に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間 44
表 2.7.1-17. 絶食条件下でウパダシチニブ 30 mg 市販用製剤（ CG* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（ BX*）に対するバイオアベイラビリティ，及び高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 30 mg 市販用製剤を単回投与したときの絶食条件下に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間 45
表 2.7.1-18. 絶食条件下でウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間 46
表 2.7.1-19. 高脂肪 / 高カロリー食後条件下でウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（Central Value［最小二乗平均］） 47
表 2.7.1-20. 高脂肪 / 高カロリー食後条件下でウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（Geometric Means［幾何平均値］） 47
表 2.7.1-21. 第 I 相バイオアベイラビリティ試験におけるウパダシチニブを単回投与したときの変動 48
表 2.7.1-22. 高脂肪 / 高カロリー食摂取後と絶食条件下にウパダシチニブ ER 錠を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）（M14-680 試験及び M15-878 試験） 49
表 2.7.1-23. 絶食及び非絶食条件下でのウパダシチニブ徐放性製剤の薬物動態パラメータ 50
表 2.7.1-24. 絶食条件下で 15 mg 及び 30 mg の徐放性製剤を単回投与したときのウパダシチニブの用量で補正した薬物動態パラメータ（平均値 ± SD） 50
表 2.7.1-25. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づき，15 mg q.d.レジメンに対してウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定） 52

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-26. 日本人関節リウマチ患者において，15 mg q.d.レジメンに対してウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定） 53
表 2.7.1-27. 製剤組成 54
表 2.7.1-28. バイオアベイラビティ試験におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD） 55
表 2.7.1-29. 分析法バリデーション報告書の要約 59
表 2.7.1-30. 血漿及び尿における HPLC-MS/MS 法のバリデーションの要約 61
表 2.7.1-31. 生物分析法の概要表：ヒト血漿中ウパダシチニブ（A-1293543, ABT-494）の定量 63
表 2.7.1-32. 検量線の性能（R&D/12/654） 66
表 2.7.1-33. QC 試料測定の性能（R&D/12/654） 66
表 2.7.1-34. ISR の結果 67
表 2.7.1-35. クロスバリデーションの結果（R&D/18/0266） 67

図一覧

図 2.7.1-1. ウパダシチニブ（ABT-494）原薬の化学構造 9
図 2.7.1-2. ウパダシチニブ ER 錠の溶出プロファイル（平均値 ± SD） 19
図 2.7.1-3. 異なるエタノール濃度でのウパダシチニブ 30 mg 錠の 0.1 N HCl 中における溶出プロファイル 20
図 2.7.1-4. 異なるエタノール濃度でのウパダシチニブ 30 mg 錠の pH 6.8 における溶出プロファイル 21
図 2.7.1-5. ウパダシチニブの *in vitro* 平均溶出プロファイル及び *in vivo* 平均血漿中濃度－時間推移 36
図 2.7.1-6. 15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの曝露量が 20%低い場合に推定した投与 12 週における ACR 反応の非劣性評価 38
図 2.7.1-7. 15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの曝露量が 20%低い場合に推定した投与 12 週における LDA/CR 反応の非劣性評価 39

略語一覧

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACRx	Proportions of subjects achieved ACRx response	ACR 基準で X%改善
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収，分布，代謝，排泄
AMFB	Amorphous freebase API	無晶性遊離塩基 API
API	Active pharmaceutical ingredient	医薬品有効成分
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time zero extrapolated to infinity	時間 0 から∞時間までの AUC
AUC_t	AUC from time zero to last measurable plasma drug concentration at time t	時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの AUC
AUC_{0-x}	AUC from time zero to x hours post-dose	時間 0 から投与 x 時間後までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学的分類システム
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
b.i.d.	Twice a day	1 日 2 回
C_{avg}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CFR	Code of Federal Regulations	連邦規則集
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最小血漿中濃度
CR	Clinical remission	臨床的寛解
CTD	Common Technical Document	医薬品の承認申請のための国際共通化資料
C_{trough}	Trough plasma concentration measured at the end of a dosing interval at steady state	定常状態での投与間隔終了時に測定したトラフ血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
C_{24}	Plasma concentration at 24 hours post-dose	投与 24 時間後の血漿中濃度
[redacted]	[redacted]	[redacted]法
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ER	Extended-release	徐放性
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	First-in-human	ヒトに最初に投与した
HhFB	Hemihydrate freebase API	ヘミ水和物遊離塩基 API

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IND	Investigational New Drug Application	臨床試験実施申請
IR	Immediate-release	速放性
ISR	Incurred sample reanalysis	実試料再分析
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正及び応用化学連合
IVIVC	*In vitro – in vivo* correlation	*In vitro – in vivo* 相関
JAK	Janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography- tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDA	Low disease activity	低疾患活動性
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MCC	Microcrystalline cellulose	微結晶性セルロース
MDCK-WT	Madin–Darby canine kidney-wild type	－
M_1	Non-inferiority margin	非劣性マージン
NC	Not calculated	算出せず
NLT	Not less than	以上
Papp	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
%Bias	Cumulative accuracy	累積真度
%CV	Cumulative precision	累積精度
%PE	Percent prediction errors	予測誤差率
QC	Quality control	品質管理
q.d.	Once a day	1 日 1 回
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
SD	Standard deviation	標準偏差
TA	Tartaric acid	酒石酸
Tyk2	Tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
[redacted]	[redacted]	[redacted]法

2.7.1.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は，関節リウマチを含む，慢性全身炎症性疾患の治療薬として米国 AbbVie 社が開発したヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）1 阻害剤である。JAK 1，2，3 を含む JAK 及びチロシンキナーゼ 2（以下「Tyk2」）は，炎症性疾患の発症に関与しており，JAK 介在性経路の阻害は慢性全身炎症性疾患患者に対する治療法として確立している。AbbVie 社は健康被験者及び関節リウマチ患者を対象として，複数の用量でウパダシチニブの安全性，忍容性，及び薬物動態を評価した。関節リウマチの臨床開発プログラムでは，ウパダシチニブの速放性（以下「IR」）カプセル剤から，IR 錠，徐放性（以下「ER」）錠，ER フィルムコート錠までの異なる剤形を順次評価した。

IR 酒石酸塩カプセル剤でのウパダシチニブの薬物動態，安全性，及び忍容性は，単回漸増投与（以下「SAD」）M13-401 試験（5.3.3.1-1 項）の 1 mg–48 mg の用量範囲及び反復漸増投与（以下「MAD」）M13-845 試験（5.3.3.1-2 項）の 3 mg–24 mg，1 日 2 回（以下「b.i.d.」）の用量範囲で評価し，この製剤の安全性及び有効性は更に関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験（以下「第 II 相 RA 試験」）2 試験（M13-550 試験［5.3.5.1-10 項］及び M13-537 試験［5.3.5.1-9 項］）及び非盲検継続投与試験（M13-538 試験）において評価した。IR カプセル剤での血漿中ウパダシチニブ濃度は，1–2 時間以内に最高濃度に到達した後，多相性の消失を示した。ウパダシチニブの曝露量は，検討した単回及び反復投与の用量範囲でほぼ用量比例性を示し，b.i.d.の反復投与でも顕著な蓄積は認められなかった。IR 製剤でのウパダシチニブの終末相の消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）は，用量全体で 6–16 時間であり，定常状態での最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）と投与間隔の終了時に測定した血漿中濃度（以下「C_{trough}」）との比を用いて推定した functional $t_{1/2}$ は 3–4 時間であった。IR 製剤を用いた場合，食事によりウパダシチニブの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「AUC」）は臨床的に意味のある影響を受けず，C_{max} の減少は 23%であったことから，第 II 相 RA 試験ではこの製剤を，食事を考慮せずに投与した。

IR 錠及び 1 日 1 回（以下「q.d.」）ER 錠のプロトタイプ製剤を M13-547 試験（5.3.1.2-1 項），M14-677 試験（5.3.1.2-2 項），及び M14-174 試験（5.3.1.2-3 項）で評価したが，その後の関節リウマチプログラムでは本プロトタイプ製剤の開発は行わなかった。なお，英語表記の「extended-release（ER）」と「prolonged-release」は同義である。M14-174 試験においては，ウパダシチニブの ER 24 mg 錠（医薬品有効成分［以下「API」］が遊離塩基ヘミ水和物）と第 II 相 RA 試験で使用したウパダシチニブ IR カプセル剤（API が酒石酸塩）24 mg（2 × 12 mg）単回投与時のバイオアベイラビリティを比較し，その結果をもとに関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験（以下「第 III 相 RA 試験」）で使用する剤形及び用量を選択した。

患者のアドヒアランスを高めるため q.d. ER 錠を開発し，引き続き関節リウマチ患者を対象とする第 III 相試験において評価を行った。本製剤は[redacted]法により製造され，酒石酸（API）を [redacted]%含有しており，M14-680 試験（5.3.1.2-4 項）の結果から，絶食条件下でウパダシチニブ ER 錠 15 mg 及び 30 mg（それぞれ BW* 及び BX*）を単回投与した場合，それぞれウパダシチニブ IR カプセル剤（第 II 相試験に使用）12 mg（6 mg b.i.d.に相当）及び 24 mg（12 mg b.i.d.に相当）の単回投与と同程度の AUC を示した。絶食条件下で反復投与した場合，15 mg 及び 30 mg

*新薬承認情報提供時に置換

q.d.投与はそれぞれ IR 製剤の 6 mg 及び 12 mg b.i.d.投与と同程度の 1 日 AUC，C_{max} 及び最小血漿中濃度（以下「C_{min}」）を示した。ER 錠でのウパダシチニブの C_{max} 到達時間の中央値は 2–4 時間，$t_{1/2}$ は 9–14 時間であった。ER 錠のバイオアベイラビリティは，同じ含量の IR カプセル剤の 70%–80%と推定された。ER 錠における食事の影響は，絶食条件下で投与した場合と比較し，曝露量（C_{max} 及び AUC）の増加は約 20%であり，臨床的に意味はないと考えられ，ウパダシチニブ第 III 相 RA 試験では，食事を考慮せずに ER 製剤を投与した。

製造性向上のため，酒石酸を [redacted]%含有する，[redacted]法（以下「[redacted]」）による改良型の ER q.d.錠（15 mg 製剤及び 30 mg 製剤）が開発され，M14-679 試験（5.3.1.2-6 項）で最初の評価を行った。酒石酸 [redacted]%を含有する承認申請市販用製剤を，[redacted] にて市販用製剤製造施設及び市販規模で製造し，絶食条件下での生物学的同等性及び食事の影響を検討する主要試験として M15-878 試験（5.3.1.2-7 項）及び食後条件下での生物学的同等性を検討する主要試験として M19-952 試験（5.3.1.2-11 項）を実施し，評価を行った。なお，本 CTD では，市販用製剤（the commercial formulation）を市販候補製剤（the market-image formulation）と記載する場合もある。

本要約では，ウパダシチニブの製剤開発，生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要を示す。ER 製剤に関しては，第 I 相バイオアベイラビリティ試験に加え，薬物相互作用（以下「DDI」）試験（スタチン系薬剤，経口避妊薬，及びブプロピオンの薬物動態），及び特別な集団（腎機能障害，肝機能障害，アジア人）を対象とした試験において，幅広い評価を行った。相対的バイオアベイラビリティ，主要な生物学的同等性，及びウパダシチニブの薬物動態に対する食事の影響に関しては，M13-401 試験（5.3.3.1-1 項），M13-547 試験（5.3.1.2-1 項），M14-677 試験（5.3.1.2-2 項），M14-174 試験（5.3.1.2-3 項），M14-680 試験（5.3.1.2-4 項），M14-678 試験（5.3.1.2-5 項），M14-679 試験（5.3.1.2-6 項），M15-868 試験（5.3.1.2-10 項），M16-094 試験（5.3.1.2-9 項），M16-552 試験（5.3.1.2-8 項），M15-878 試験及び M19-952 試験（5.3.1.2-11 項）で検討し，その要約は 2.7.1.2 項に示す。

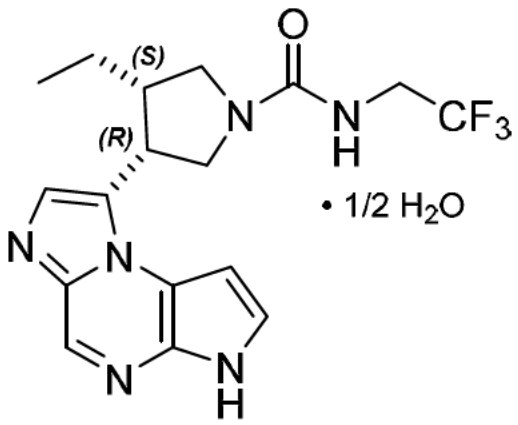
2.7.1.1.1 製剤の開発及び成績

本書に記載した臨床開発中に評価したウパダシチニブ製剤の名称と関連する用語一覧を付録 2.7.1.6 項，表 2.7.1-27 に示す。

2.7.1.1.1.1 物理的化学的性質

ウパダシチニブの化学構造を図 2.7.1-1 に示す。

図 2.7.1-1. ウパダシチニブ（ABT-494）原薬の化学構造



ウパダシチニブの一般的な物理的化学的性質を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの名称及び一般的性質

Property	Description
Associated Names	ABT-494; A-1293543.0 (free base)
Generic Name	Upadacitinib
International Nonproprietary Name (INN)	Upadacitinib
Chemical name (IUPAC) hemihydrate	3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hydrate (2:1)
Chemical Abstracts Service (CAS) Registry Number	1310726-60-3 (anhydrate) 2050057-56-0 (hemihydrate)
Molecular Formula	$C_{17}H_{19}F_3N_6O$•½H_2O (hemihydrate, A-1293543.0)
Molecular Weight	389.38 (hemihydrate, A-1293543.0)
Stereoisomerism	A-1293543.0 (hemihydrate) has 2 stereogenic centers and is manufactured as a single stereoisomer.
Physical State/Description	White to off white to light yellow powder to greyish tan to light brown powder. Lumps may be present (hemihydrate).
Solubility	Soluble in 0.1 N HCl at pH 1, very slightly soluble in 50 mM Phosphate Buffer, pH 7.4, and in fasted state simulated intestinal fluid pH 6.5, 37ºC, very slightly soluble in fed state simulated intestinal fluid pH 5.0, 37ºC.

IUPAC = International Union of Pure and Applied Chemistry

2.7.1.1.1.2 溶解性及び膜透過性

In vitro 溶解性

ウパダシチニブの pH－溶解度プロファイル評価には，ヘミ水和物（A-1293543.0，[redacted]）を使用した。pKa1 値（the fitted pKa1 value）及び 37°C での固有溶解度に基づき，ウパダシチニブ（A-1293543.0，[redacted]）原薬の pH－溶解度プロファイルを求めた。pH 1–7.5 の範囲におけるウパダシチニブの最小溶解度は，pH [redacted] で [redacted] mg/mL であった。したがって，Biopharmaceutics Classification System（以下「BCS」）に基づき，47.9 mg 以下の用量のウパダシチニブの原薬は高溶解性に分類され，Class 1 の指定を支持している（ptr-17-0004-physchem）。

In vitro 膜透過性

フラスコ振とう親油性測定法によるウパダシチニブの LogD pH 7.4 は 2.5 であった。この測定には n-オクタノール及び 50 mM リン酸水溶液（pH 7.4，NaCl で μ = 0.155 M に調整）を用いた。ウパダシチニブの膜透過性について，汎トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A の共存下，Madin–Darby canine kidney-wild type （以下「MDCK-WT」）モデルを用いて 1 濃度（3 μM）で検討したところ，ウパダシチニブの見かけの透過係数（以下「Papp」）値は 8.1×10^{-6} cm/s であった（1293543-memo-19-permeability）。この *in vitro* 膜透過性評価の結果は，高透過性の BCS Class 1 の指定を支持している。

2.7.1.1.1.3 製剤開発

第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験で評価したウパダシチニブの剤形を表 2.7.1-2 に要約する。ウパダシチニブは非経口的に投与されず，経口製剤で臨床治療域及びそれを上回る血漿曝露を達成するのに十分であったため，絶対バイオアベイラビリティに関する試験は実施しなかった。製剤開発の詳細はモジュール 3 の 3.2.P.2.2 項「製剤」に記載する。

表 2.7.1-2. 第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験で評価した臨床試験関連製剤並びに承認申請市販用製剤の要約

Upadacitinib Formulation	Strength (Dosage Form)	Phase 1 Studies	Phase 2 Studies	Phase 3 Studies
Immediate-release Capsules (Tartrate API)	0.5 mg and/or 3 mg (capsules)	M13-401[a] M14-678[a] M14-680[a] M13-543[d]	M13-537 M13-538 M13-550	
	12 mg (capsules)	M14-680,[a] M13-540,[b] M13-547,[a] M14-174,[a] M14-677,[a] M15-868[a]	M13-537 M13-538 M13-550	
Extended-release tablets	7.5 mg (BY*)	M14-678[a]		M13-545 M14-663
	15 mg (BW*)	M14-679,[a] M14-680,[a] M15-878,[c] M17-221,[b] M13-539,[d] M13-551,[d] M15-558,[d] M16-094,[a] M16-552[a], M19-952[c]	M13-538	M13-542, M13-545, M14-663, M15-555, M15-925, M13-549, M14-465
	30 mg (BX*)	M13-541,[b] M14-624,[b] M14-625,[b] M14-679,[a] M14-680,[a] M15-878,[c] M15-558,[d] M16-094[a]	M13-538	M13-542, M13-545, M14-663, M15-555, M15-925, M13-549
	30 mg (CI*)	M15-868[a,e]		
Proposed Commercial Formulation Extended-release tablets	15 mg (CF*) 30 mg (CG*)	M15-878[c], M19-952[c]		

a. BA and/or Food effect study.
b. DDI study.
c. BE and/or Food effect study.
d. Special Population: Asian, Hepatic, or Renal Impairment Subjects.
e. "Y" in CI* indicates a yellow coating and no debossment.

Cross reference: Module 3, Pharmaceutical Development Drug Product Section 3.2.P.2.2

ヒトに最初に投与した（以下「FIH」）ウパダシチニブ速放性カプセル剤，第 III 相試験用 ER 錠，並びに市販用製剤である 15 mg 及び 30 mg ER 錠の組成をそれぞれ表 2.7.1-3，表 2.7.1-4，及び表 2.7.1-5 に要約する。臨床試験で使用した各製剤の組成の一覧表は，モジュール 3 の 3.2.P.2.2 項「製剤開発」に示す。

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-3. 第 II 相試験用製剤であるウパダシチニブ速放性カプセル剤の組成

Component	Function	Quality Standard	3.0 mg Amount per Capsule (mg)	12.0 mg Amount per Capsule (mg)
Upadacitinib L-tartrate tetrahydrate[a]	Active	In House	4.75	19.01
Microcrystalline Cellulose (≤ 55% through 75 µm screen)	[redacted]			
[redacted]				
Magnesium Stearate				
[redacted]				
Capsule, gelatin, No. 1, Light gray opaque	Capsule Shell	In House	1	1

a. Equivalent amount of tartrate salt to free base capsule strength.

表 2.7.1-4. 第 III 相試験用ウパダシチニブ ER 製剤の組成

			BY*		BW*		BX*	
			7.5 mg (Japan Only)		**15 mg**		**30 mg**	
Component	**Function**	**Quality Standard**	**Amount (mg)/Tablet**	**% in Tablet**	**Amount (mg)/Tablet**	**% in Tablet**	**Amount (mg)/Tablet**	**% in Tablet**
Upadacitinib Hemihydrate[a]	Active	In House	7.68	1.60	15.36	3.20	30.71	6.40
Microcrystalline Cellulose	[redacted]							
Mannitol								
Tartaric Acid								
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s								
Colloidal Silicon Dioxide								
Magnesium Stearate								
Un								
Opadry II Yellow 85F32450								
	Total Tablet Weight		494.40		494.40		494.40	

a. Equivalent amount of hemihydrate to free base tablet strength.

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-5. 市販用製剤であるウパダシチニブ ER 製剤の組成

Component	Quality Standard	Function	15 mg CF* Amount (mg)/Tablet	15 mg CF* % in Tablet	30 mg CG* Amount (mg)/Tablet	30 mg CG* % in Tablet
Tablet Core						
[redacted]						
Upadacitinib Hemihydrate[a]	In house standard	Active	15.4	3.21	30.7	6.40
Microcrystalline Cellulose	[redacted]					
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s						
Water, Purified[c]						
[redacted]						
Microcrystalline Cellulose						
Mannitol						
Tartaric Acid (Powdered)						
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s						
Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous						
Magnesium Stearate						

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-5. 市販用製剤であるウパダシチニブ ER 製剤の組成（続き）

Component	Quality Standard	Function	15 mg CF* Amount (mg)/Tablet	15 mg CF* % in Tablet	30 mg CG* Amount (mg)/Tablet	30 mg CG* % in Tablet
Uncoated Tablet Weight[b]				480		
Film Coating						
Opadry II Purple 85F100091 Opadry II Red 85F150093 Water, Purified[c]	[redacted]					
Total Tablet Weight[b]				494		

a. Equivalent amount of hemihydrate to free base tablet strength
b. Any differences from totals due to rounding
c. Removed during processing

2.7.1.1.1.4 開発を中止したその他のウパダシチニブ製剤

ウパダシチニブの開発プログラムにおいて，小児用経口液剤プロトタイプを含む他のウパダシチニブ製剤が第 I 相バイオアベイラビリティ試験で，[^{14}C]ウパダシチニブを用いた液剤が吸収，分布，代謝，排泄（以下「ADME」）試験で評価されており，これらの製剤を表 2.7.1-6 に示す。これらの製剤の評価を踏まえ，ウパダシチニブ最終製剤を開発した。

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-6. 評価後に開発を中止したその他のウパダシチニブ製剤

Upadacitinib Formulation	Strength	Phase 1 Studies
Immediate-release Tablets (amorphous freebase API)	24 mg dose (2 × 12 mg tablets)	M13-547
Extended-release Tablet (amorphous freebase API-fast, medium, and slow)	24 mg dose (1 × 24 mg tablet)	M13-547
Immediate-release Tablets (hemihydrate freebase API)	24 mg dose	M14-677
Extended-release Tablet (hemihydrate freebase API)	24 mg dose	M14-174
[^{14}C] ABT-494 Oral Solution	100 µCi/dose	M13-548
Extended-release Tablets BZ* ([redacted]% tartaric acid; [redacted] process) and CB* ([redacted]% tartaric acid; [redacted] process)	30 mg dose	M14-679
Extended-release tablet CC* ([redacted]% tartaric acid; [redacted] process)	15 mg dose	M14-679
Extended-release CK* ([redacted]%), CL* ([redacted]%), and CM* ([redacted]%)	30 mg dose	M15-868
Oral Solution [a]	1 mg/mL	M16-552

a. The oral solution formulation was a prototype for pediatric formulation development.

2.7.1.1.1.5 第 III 相試験で使用及び承認申請市販用の徐放性製剤の 15 mg 製剤と 30 mg 製剤の比例類似性

第 III 相 RA 試験で使用した製剤は，乾燥粉末の[redacted]により製造され，製剤中の酒石酸含量（重量 / 錠剤の総重量）は[redacted]%である。第 III 相試験用ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg ER 製剤（表 2.7.1-4）は，充填剤（微結晶性セルロース［以下「MCC」］）を除くすべての賦形剤を同重量含有する。15 mg と 30 mg の製剤間の充填剤量の差は 15.3 mg であり，錠剤の総重量の 3.2%に相当する。

製造性の向上及び付着抑制のため，酒石酸含量を[redacted]%（重量 / 錠剤の総重量）に減らした市販用製剤を開発し，[redacted]により製造した。市販用の CF* 錠と CG* 錠は比例処方であり，充填剤量のわずかな差を除き，錠剤の大きさと重量は同じである。錠剤中の MCC 及び[redacted]（以下「[redacted]」）の総含量は，第 III 相試験用製剤（BW* 及び BX*）と同じである。市販用 15 mg 製剤と 30 mg 製剤の充填剤の総含量の差（15 mg 製剤は MCC の 70%以上が 75 µm のふるいを通過し，30 mg 製剤は 55%以下）は，第 III 相試験用製剤（BW* 及び BX*）と同様に錠剤総重量の 3.2%（表 2.7.1-5）を維持している。また，市販用製剤 15 mg 錠と 30 mg 錠の 0.05 M リン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.8）中の溶出プロファイル（2.7.1.1.2 項）は類似している。

*新薬承認情報提供時に置換

比例類似性に関する FDA ガイダンス [1] 及び FDA からの科学的助言に基づき，この 2 製剤は比例類似性を有すると考えられる。

ウパダシチニブの製剤開発の詳細は，モジュール 3 の 3.2.P.2.2 項「製剤開発」に示す。

2.7.1.1.2 溶出試験方法の概要

承認申請するウパダシチニブ 15 mg ER 錠の溶出試験には，シングルステージ試験を提案している。提案している溶出試験法を表 2.7.1-7 に要約する。

表 2.7.1-7. ウパダシチニブ ER 錠の溶出試験の要約

Dissolution Method	Method Conditions
Method (ARM-16-00334)	[redacted]

Module 3, Pharmaceutical Development Drug Product Section 3.2.P.2.2

本法による承認申請市販用製剤の各溶出時点の許容基準案の詳細を表 2.7.1-8 に要約する。ウパダシチニブ ER 製剤の溶出許容基準はモジュール 3 の 3.2.P.5.1 項「規格」に示す。確立した *in vitro – in vivo* 相関（以下「IVIVC」）及び曝露－反応解析に基づく溶出規格の臨床的な意味は 2.7.1.4 項及び 2.7.1.4.1 項に示す。

表 2.7.1-8. ウパダシチニブ ER 錠の承認申請市販用製剤の溶出許容基準案

Dosage Strength	Time Point	Acceptance Criteria
7.5 mg; 15 mg; 30 mg	1- hour	[redacted]
	4-hour	[redacted]
	12-hour	NLT [redacted]

NLT = Not Less Than

In vitro での溶出結果

ウパダシチニブ ER 錠の施設認定バッチ（the site-qualification batches）の *in vitro* 溶出プロファイルを図 2.7.1-2 に示す。

図 2.7.1-2. ウパダシチニブ ER 錠の溶出プロファイル（平均値 ± SD）



The dissolution curves show the mean profile with one standard deviation as the error bars.
Cross Reference: Module 3, Pharmaceutical Development Drug Product Section 3.2.P.2.2

溶出試験方法の詳細，並びにウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 錠のプロファイルは，モジュール 3 の 3.2.P.2.2 項「製剤開発」，3.2.P.5.6 項「製剤」及び 3.2.P.8.3 項「安定性データ」に示す。

2.7.1.1.3 アルコールによる徐放性製剤の過剰放出の可能性評価

アルコールによる *in vivo* での徐放性製剤の過剰放出のリスクを評価するため，いくつかの溶出評価を実施した。ウパダシチニブ 30 mg 錠（第 III 相試験で評価した 2 用量のうちの高用量）からの溶出に対するエタノールの影響は，胃内 pH を再現する 0.1 N HCl 及び腸内 pH を模した pH 6.8（50 mM リン酸ナトリウム緩衝液）において評価した（図 2.7.1-3 及び図 2.7.1-4）。いずれの pH の溶媒も 0%，10%，20%，及び 40%（v/v）のエタノール存在下で試験を行った。試験結果より，エタノールの添加によってウパダシチニブの放出は増加せず，アルコールを摂取しても過剰放出は起こらないと考えられる（3.2.P.2.2 項「製剤」6.5.9 項）。アルコール含量の増

加に伴う溶出速度のわずかな低下は，見かけ上，20%超のアルコール濃度で認められたが，*in vivo* のアルコール濃度としては想定できないことから，臨床的な意味はないと考えられる。

図 2.7.1-3. 異なるエタノール濃度でのウパダシチニブ 30 mg 錠の 0.1 N HCl 中における溶出プロファイル



The dissolution curves show the mean profile with one standard deviation as the error bars.
Cross Reference: Module 3, Pharmaceutical Development Drug Product Section 3.2.P.2.2

図 2.7.1-4. 異なるエタノール濃度でのウパダシチニブ 30 mg 錠の pH 6.8 における溶出プロファイル



The dissolution curves show the mean profile with one standard deviation as the error bars.
Cross Reference: Module 3, Pharmaceutical Development Drug Product Section 3.2.P.2.2

2.7.1.1.4 絶対バイオアベイラビリティ

ウパダシチニブの薬物動態は，第 I 相試験の 23 試験（M13-401 試験，M13-845 試験，M13-540 試験［5.3.3.4-1 項］，M13-543 試験［5.3.3.3-1 項］，M13-547 試験，M13-548 試験［5.3.3.1-3 項］，M14-677 試験，M14-174 試験，M14-680 試験［5.3.1.2-4 項］，M14-678 試験，M14-679 試験，M14-624 試験［5.3.3.4-3 項］，M13-541 試験［5.3.3.4-2 項］，M14-625 試験［5.3.3.4-4 項］，M13-551 試験［5.3.3.3-3 項］，M13-539 試験［5.3.3.3-2 項］，M16-094 試験［5.3.1.2-9 項］，M15-558 試験［5.3.3.3-4 項］，M15-868 試験，M15-878 試験，M17-221 試験［5.3.3.4-5 項］，M16-552 試験及び M19-952 試験［5.3.1.2-11 項］）で詳細に解明されている。ウパダシチニブの吸収に影響する可能性のある要因をモジュール 2 の 2.7.2 項に要約する。

臨床用量においてウパダシチニブは溶解性が高く，かつ *in vitro* での膜透過性が高いことから，ウパダシチニブは BCS に基づき，Class I の化合物であると考えられる。pH 1–7.5 の範囲におけるウパダシチニブの最小溶解度（ヘミ水和物：A-1293543.0，[redacted]）は pH [redacted] での [redacted] mg/mL であった（ptr-17-0004-physchem）。したがって，47.9 mg 以下の用量のウパダシチニブは，BCS[2] に基づき高溶解性の原薬に分類される。ウパダシチニブ（A-1293543）の膜透過性は，MDCK-

WT 細胞を用い，トランスポーター活性を遮断するため非選択的トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A（10 µM）の共存下での培養により評価した。独立した 2 つの実験から求めたウパダシチニブ（A-1293543）の Papp の平均値は 8.1×10^{-6} cm/s であり，BCS Class I の薬物であるプロプラノロール（5.9×10^{-6} cm/s）よりも高い細胞透過性を示した（1293543-memo-19-permeability）。また，生理学的薬物速度論（以下「PBPK」）モデルに基づき，ウパダシチニブ速放性製剤の絶対バイオアベイラビリティは 85%であった（R&D/17/1073）。これらの *in vitro* 評価及び PBPK モデルによって推定した絶対バイオアベイラビリティに基づき，ウパダシチニブのバイオアベイラビリティは高いと予測される。したがって，ウパダシチニブ吸収は，経口 IR 製剤で適切に評価することが可能である。

IR 経口液剤と比較した第 III 相 RA 試験用 ER 製剤のバイオアベイラビリティを M16-552 試験結果より求め，ウパダシチニブ試験間比較報告書（R&D/18/0624）にて報告した。この試験は，24 名の被験者を対象に絶食条件下で実施した第 I 相非盲検，ランダム化，2 期，2 系列クロスオーバー試験である。試験結果より，経口液剤（1 mg/mL）によるウパダシチニブ 6 mg の 2 回投与に対する第 III 相 RA 試験用 ER 製剤（BW*）を用いたウパダシチニブ 15 mg 単回投与時のバイオアベイラビリティは，約 70%（用量補正した時間 0 から無限大までの AUC 値に基づく）であった。

第 II 相 RA 試験用 IR カプセル剤に対する第 III 相 RA 試験用製剤のバイオアベイラビリティは，M14-680 試験において評価した。ノンコンパートメント解析により，ER 錠のバイオアベイラビリティは，IR カプセル剤の 76%であった（R&D/18/0624）。これらの結果は，ウパダシチニブの母集団薬物動態解析（R&D/18/0165）で，IR 製剤に対する ER 製剤の経口バイオアベイラビリティが 76%であることとも一致していた。

第 II 相試験用 IR カプセル剤及び第 III 相試験用 ER 錠は，関節リウマチ患者において非絶食条件下で臨床治療域及びそれを超えるウパダシチニブ曝露量が十分に確保され，忍容性も良好であり，許容可能な安全性プロファイルを示した。ウパダシチニブの物理的化学的性質及びこれまでに得られた薬物動態及び安全性データに基づき，絶対バイオアベイラビリティ試験を実施したとしても，ウパダシチニブの吸収特性に対して特に重要な追加情報を得ることはないと考えられた。したがって，ウパダシチニブの絶対バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。

2.7.1.1.5 生物分析法

安定同位体標識内部標準である A-1293543-d_4 を用いて，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）によるヒト血漿及び尿中のウパダシチニブを定量する特異的かつ高感度な生物分析法が開発され，バリデートされた（表 2.7.1-29）。K_2EDTA 添加血漿中のウパダシチニブの定量法は，測定検体の調製には，5 M 酢酸アンモニウムを添加した液–液抽出を利用した。尿中濃度は，試料をアセトニトリルと水の混合液で希釈して測定した。分離は Thermo Aquasil 2.1 × 50 mm 3 µm C18 カラムを用い，アセトニトリル：水：ギ酸（30：70：0.1，容積パーセント）の移動相で，流速 0.4 mL/min，室温にてイソクラティック溶出により行った（測定時間は約 1.5 分）。検量線は血漿が 0.0503–102 ng/mL，尿が 1.01–1000 ng/mL の範囲で線

*新薬承認情報提供時に置換

形であった。分析法の性能の詳細は付録の表 2.7.1-31 に要約するが，FDA のバイオアベイラビリティガイダンス [3] に従って実施した以下の項目を含む：（1）検量線作成に用いた材料，（2）定量下限（以下「LLOQ」）及びバリデートしたアッセイ範囲，（3）回帰モデル及び重み付け，（4）検量線の性能（真度及び精度，表 2.7.1-32），（5）品質管理（以下「QC」）試料測定の性能（真度及び精度，表 2.7.1-33），（6）選択性及びマトリックス効果，（7）干渉物質の有無及び特異性，（8）溶血の影響，（9）希釈線形性，（10）試料前処理安定性，（11）凍結融解後の安定性，（12）長期保存安定性，（13）キャリーオーバー，（14）関連する臨床試験の血漿及び尿の実試料再分析（以下「ISR」）の結果（表 2.7.1-34）。検量線の性能には，LLOQ から定量上限（以下「ULOQ」）までの作成した検量線の数，LLOQ から ULOQ までの累積真度（以下「% Bias」）及び LLOQ から ULOQ までの累積精度（以下「%CV」）を含む（表 2.7.1-30）。QC 試料の性能評価には，%Bias，アッセイ間%CV，及びアッセイ内%CV を含む（表 2.7.1-31）。

ウパダシチニブの血漿試料は AbbVie 社で測定を行った。ただし，例外的に中国で登録された被験者の臨床試料は，中国での生物分析を担当した [redacted] で測定され，AbbVie 社と [redacted] の間でクロスバリデーションを実施した（R&D/18/0266）。AbbVie 社と [redacted] 間のクロスバリデーションの結果は表 2.7.1-35 に要約する。

単剤又はウパダシチニブと併用投与された他の薬剤のヒト血漿及び尿中濃度測定のため LC-MS/MS を用いた特異的かつ高感度の生物分析法が開発され，バリデートされた（表 2.7.1-30）。すべてのバリデーションは，これを行った各測定施設の標準操作手順に従って実施された。分析法の再現性は，試料測定中にアッセイあたり少なくとも 1 回の ISR により確認した。LLOQ，線形範囲，アッセイ間%Bias 及び%CV，並びに安定性など分析法の特性を表 2.7.1-30 に記載した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ウパダシチニブの試験的製剤を評価するため，健康成人被験者を対象に，相対的バイオアベイラビリティ，食事の影響，及び主要生物学的同等性試験（M13-401 試験，M13-547 試験，M14-677 試験，M14-174 試験，M14-680 試験，M14-678 試験，M14-679 試験，M15-868 試験，M16-094 試験，M16-552 試験， M15-878 試験及び M19-952 試験）の第 I 相試験 11 試験を実施した。以下の項に個々の試験の要約を示す。個々の試験の更なる情報は，付録の 2.7.1.6 項，表 2.7.1-28 に示す。

2.7.1.2.1 M13-401 試験

治験実施計画書：	M13-401 **被験者数（登録時 / 計画時）：**12 例 / 12 例（Substudy 2，パート 1） Substudy 2 **実施場所：**米国
主要目的：	健康成人被験者を対象に，ウパダシチニブ IR 酒石酸塩カプセル剤の安全性及び薬物動態に対する食事の影響を評価すること（Substudy 2）
試験デザイン：	この第 I 相，ランダム化，単回投与，非盲検，単施設試験は，2 つの Substudy で構成された。Substudy 2 のパート 1 は 2 期クロスオーバーデザインで実施され，ウパダシチニブを単回経口投与したときの安全性及び薬物動態に対する食事の影響を評価した。 Substudy 2（食事の影響）： グループ 6　第 1 期及び第 2 期の 1 日目に非絶食条件下及び絶食条件下でウパダシチニブ 3 mg（3 mg カプセル剤 1 カプセル）を単回投与
結果及び結論：	• 非絶食条件下でのウパダシチニブ（IR 酒石酸塩カプセル剤）投与は，絶食条件下での同剤投与と比較し，平均 C_{max} が 23%低下したが，AUC への影響は認められなかった。 • この結果に基づき，第 II 相 RA 試験で使用した速放性（酒石酸塩）カプセル剤は，食事を考慮せずに投与した。

2.7.1.2.2 M13-547 試験

治験実施計画書：	M13-547	**被験者数（登録時 / 計画時）：**22 例 / 24 例（パート 1）， **実施場所：**米国　11 例 / 12 例（パート 2）
主要目的：	対照製剤である IR カプセル剤（酒石酸塩 API，第 II 相 RA 試験用製剤）に対するウパダシチニブ（無晶性遊離塩基 API［以下「AMFB」］）IR 及び ER 錠プロトタイプのバイオアベイラビリティーを求め，ウパダシチニブ ER 錠プロトタイプの薬物動態に対する食事の影響を評価すること	
試験デザイン：	この第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験は 2 つのパートで構成された。パート 1 は 5 レジメン，4 期，不完全クロスオーバーデザインで実施した。パート 2 は 2 レジメン，2 期，クロスオーバーデザインで実施した。 パート 1： レジメン A：　ウパダシチニブ 24 mg IR カプセル剤（酒石酸塩 API）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン B：　ウパダシチニブ 24 mg IR AMFB 錠を単回投与 – 絶食条件下 レジメン C：　ウパダシチニブ 24 mg ER AMFB 錠（Fast release；BQ*）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン D：　ウパダシチニブ 24 mg ER AMFB 錠（Medium release；BR*）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン E：　ウパダシチニブ 24 mg ER AMFB 錠（Slow release；BS*）を単回投与 – 絶食条件下 パート 2： レジメン F：　ウパダシチニブ 24 mg ER AMFB 錠（Slow release；BS*）を単回投与 – 非絶食条件下 レジメン G：　ウパダシチニブ 24 mg ER AMFB 錠（Slow release；BS*）を単回投与 – 絶食条件下 AMFB = 無晶性遊離塩基 API；放出速度は，[redacted] 含量により調整した。	
結果及び結論：	• ウパダシチニブ IR 錠（AMFB）の AUC は，対照製剤である IR カプセル剤（酒石酸塩 API）の AUC と同等であり，90%信頼区間は同等性許容域である 80%–125%の範囲内であった。ウパダシチニブ IR 錠（AMFB）の C_{max} は，対照製剤である IR カプセル剤（酒石酸塩 API）と比較して約 13%低かった。 • 本試験で評価したウパダシチニブ 24 mg ER 錠プロトタイプ（AMFB，Slow release，Medium release，及び Fast release）を単回投与時の平均 AUC 及び C_{max} は，対照製剤である IR カプセル剤（酒石酸塩 API）と比較して顕著に低く，AUC は 48%–63%，C_{max} は 16%–26%であった。 • 非絶食条件下でのウパダシチニブ 24 mg BS* 錠（Slow release）を単回投与時の平均 AUC 及び C_{max} は，絶食条件下と比較してそれぞれ 88%及び 92%増加した。 • この試験結果に基づき，評価した IR 及び ER の AMFB によるウパダシチニブ錠の開発を中止し，その後の評価には別のプロトタイプをデザインし，検討した。	

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.2.3 M14-677 試験

治験実施計画書：	**被験者数（登録時 / 計画時）：**24 例 / 24 例 M14-677 **実施場所：**米国
主要目的：	対照製剤である IR カプセル剤（酒石酸塩，第 II 相 RA 試験用製剤）に対するウパダシチニブ IR 錠プロトタイプ（ヘミ水和物遊離塩基 API）のバイオアベイラビリティを求め，ウパダシチニブ IR 錠プロトタイプの薬物動態に対する食事の影響を評価すること
試験デザイン：	この第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験は，4 期，8 系列，不完全クロスオーバーデザインに従って実施した。 レジメン A： ウパダシチニブ 24 mg IR カプセル剤（酒石酸塩 API）の単回投与 – 絶食条件下 レジメン B： ウパダシチニブ 24 mg IR 錠（HhFB）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン C： ウパダシチニブ 24 mg IR 錠（HhFB）を単回投与 – 非絶食条件下 レジメン D： ウパダシチニブ 24 mg IR 錠（HhFB with TA）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン E： ウパダシチニブ 24 mg IR 錠（HhFB with TA）を単回投与 – 非絶食条件下 HhFB = ヘミ水和物遊離塩基 API；TA = 酒石酸
結果及び結論：	• 絶食条件下投与でのウパダシチニブの酒石酸を含有しない HhFB の IR 錠プロトタイプ及び酒石酸を含有するヘミ水和物遊離塩基 API の IR 錠プロトタイプによる曝露量は，ウパダシチニブ IR カプセル剤と同等であり，AUC 及び C_{max} のいずれも 90%信頼区間が同等性許容域である 80%–125%の範囲内であった。 • 非絶食条件下でのウパダシチニブの酒石酸を含有しない HhFB の IR 錠プロトタイプ及び酒石酸を含有するヘミ水和物遊離塩基 API の IR 錠プロトタイプの投与により，絶食条件下投与と比較して C_{max} が 30%低下したが，AUC には影響が認められなかった。 • 開発プログラムでは，q.d.投与を実現するための ER 製剤によるウパダシチニブ投与に重点的に取り組んだため，本試験で評価した IR 錠プロトタイプは，その後の開発には利用されなかった。

2.7.1.2.4 M14-174 試験

治験実施計画書：	M14-174	**被験者数（登録時 / 計画時）：**30 例 / 32 例 **実施場所：**米国
主要目的：	ウパダシチニブ酒石酸塩 IR カプセル剤（第 II 相 RA 試験用製剤）に対する 3 つのウパダシチニブヘミ水和物 API ER 錠のバイオアベイラビリティを求め，選択したウパダシチニブ ER 錠プロトタイプの薬物動態に対する食事の影響を評価すること	
試験デザイン：	本試験は，第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験であり，パート 1 は 4 期，4 レジメン，クロスオーバーデザイン，パート 2 及び 3 は 2 期，2 レジメン，クロスオーバーデザインで実施した。 パート 1： レジメン A：　ウパダシチニブ 24 mg IR 酒石酸塩カプセル剤 – 絶食条件下 レジメン B：　ウパダシチニブ 24 mg ER 錠（HhFB：BT*） – 絶食条件下 レジメン C：　ウパダシチニブ 24 mg ER 錠（HhFB：BU*） – 絶食条件下 レジメン D：　ウパダシチニブ 24 mg ER 錠（HhFB：BV*） – 絶食条件下 パート 2： レジメン E：　ウパダシチニブ 24 mg ER 錠（HhFB：BT*） – 絶食条件下 レジメン F：　ウパダシチニブ 24 mg ER 錠（HhFB：BT*） – 非絶食条件下 パート 3： レジメン G：　ウパダシチニブ 24 mg ER 錠（HhFB：BU*） – 絶食条件下 レジメン H：　ウパダシチニブ 24 mg ER 錠（HhFB：BU*） – 非絶食条件下 HhFB = ヘミ水和物遊離塩基 API 注：BT* は [redacted] 及び酒石酸を含有。一方，BU* と BV* はカルボマーホモポリマーを基材とし，*in vitro* での放出プロファイルが異なる。	
結果及び結論：	• ウパダシチニブ 24 mg IR 酒石酸塩カプセル剤に対する本試験で評価したウパダシチニブ 24 mg ER 製剤 BT*，BU* 及び BV* の AUC の中心値はそれぞれ 71%，69%及び 57%であり，C_{max} の中心値はそれぞれ 26%，23%及び 20%であった。 • 非絶食条件下でウパダシチニブ ER 製剤 BT* 及び BU* 投与時の AUC は絶食条件下と比較して約 20%増加し，C_{max} は BT* 及び BU* でそれぞれ 20%及び 80%増加した。 • BT* ではウパダシチニブ曝露量に対する食事の影響が小さかった（約 20%）ことから，[redacted] 及び酒石酸を含むヘミ水和物 API 錠を 15 mg 及び 30 mg の用量で M14-680 試験において更に評価した。	

2.7.1.2.5 M14-680 試験

治験実施計画書： M14-680	**被験者数（登録時 / 計画時）：**81 例 / 94 例 **実施場所：**米国
主要目的：	健康被験者を対象として，絶食条件下でウパダシチニブ IR カプセル剤（第 II 相試験用製剤）に対するウパダシチニブ ER 製剤（第 III 相試験用製剤）のバイオアベイラビリティを求めるとともに，高用量のウパダシチニブ ER 製剤に対する食事の影響を評価すること
試験デザイン：	この第 I 相試験は 6 パートからなる試験としてデザインされた。パート 1 は 2 期，2 系列，クロスオーバーデザインに従った単回投与，非盲検，ランダム化試験，パート 2 は 3 期，2 系列，クロスオーバーデザインに従った単回投与，非盲検，ランダム化試験，パート 3 は並行する 3 群で実施した反復投与，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照デザインの試験であった。パート 4 は実施しなかった。パート 5 及び 6 は，反復投与，ランダム化，非盲検，2 期，2 系列，クロスオーバーデザインにより実施した。 パート 1： レジメン A：ウパダシチニブ 12 mg（IR 酒石酸塩カプセル剤）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン B：ウパダシチニブ 15 mg（BW*錠）を単回投与 – 絶食条件下 パート 2： レジメン C：ウパダシチニブ 24 mg（IR 酒石酸塩カプセル剤）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン D：ウパダシチニブ 30 mg（BX*錠）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン E：ウパダシチニブ 30 mg（BX*錠）を単回投与 – 非絶食条件下 パート 3： レジメン F：ウパダシチニブ 15 mg（BW*錠） × 7 日間投与 – 非絶食条件下 レジメン G：ウパダシチニブ 30 mg（BX*錠） × 7 日間投与 – 非絶食条件下 レジメン H：プラセボ（マッチング錠） × 7 日間投与 – 非絶食条件下 パート 5： レジメン K：ウパダシチニブ 6 mg（IR 酒石酸塩カプセル剤）b.i.d. × 7 日間投与 – 絶食条件下 レジメン L：ウパダシチニブ 15 mg（BW*錠）q.d. × 7 日間投与 – 絶食条件下 パート 6： レジメン M：ウパダシチニブ 12 mg（IR 酒石酸塩カプセル剤）b.i.d. × 7 日間投与 – 絶食条件下 レジメン N：ウパダシチニブ 30 mg （BX*錠）q.d. × 7 日間投与 – 絶食条件下

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.2.5 M14-680 試験（続き）

結果及び結論：	• 絶食条件下で，15 mg ER 錠（BW*）及び 30 mg ER 錠（BX*）の単回投与による AUC は，それぞれ 12 mg 及び 24 mg の IR カプセル剤（第 II 相 RA 試験用製剤）と同等であった。 • 絶食条件下で，15 mg 及び 30 mg の q.d.錠を単回投与後の C_{max} の中心値は，それぞれ 12 mg 及び 24 mg の IR カプセル剤よりも 63%低かった。 • ウパダシチニブ ER 製剤 30 mg を非絶食条件下で投与すると，C_{max} 及び AUC は絶食条件下と比較して約 20%増加した。 • 絶食条件下で，ウパダシチニブ q.d.錠 15 mg 及び 30 mg q.d.の反復投与は，それぞれウパダシチニブ IR カプセル 6 mg 及び 12 mg b.i.d.反復投与と比べ，$AUC_{0\text{-}24}$ は同等であり，C_{max} 及び C_{min} は同程度であった。 • 本試験結果に基づき，15 mg 錠（BW*）及び 30 mg 錠（BX*）を第 III 相 RA 試験において更に評価した。また，食事を考慮せずに投与した。

2.7.1.2.6 M14-678 試験

治験実施計画書：	**被験者数（登録時 / 計画時）：**12 例 / 12 例 M14-678 **実施場所：**米国
主要目的：	絶食条件下で，ウパダシチニブ IR カプセル剤（3 mg を 2 回投与）に対するウパダシチニブ ER 錠（7.5 mg，BY*）のバイオアベイラビリティを求めること
試験デザイン：	2 レジメン，2 期，クロスオーバーデザインに従い，第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験を実施した。 レジメン A： ウパダシチニブ 3 mg IR カプセル剤 2 カプセルを 12 時間間隔で 2 回投与 レジメン B： ウパダシチニブ 7.5 mg ER 錠（BY*）を単回投与
結果及び結論：	• 絶食条件下で，7.5 mg ER 錠（BY*）の単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の中心値は，3 mg IR カプセル剤の 2 回投与と比較し，それぞれ 66%及び 86%であった。 • 7.5 mg ER 錠により 3 mg IR カプセル剤 2 カプセルの 2 回投与と同程度の $AUC_{0\text{-}\infty}$ が得られることから，第 III 相 RA 試験（M13-545 試験［5.3.5.1-4 項］）及び国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験［5.3.5.1-1 項］）の日本人被験者で，この製剤を更に評価した。高含量の ER 製剤と同様に，7.5 mg ER 錠は第 III 相及び第 IIb/III 相試験において食事を考慮せずに投与した。

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.2.7 M14-679 試験

治験実施計画書：	**被験者数（登録時 / 計画時）：**73 例 / 72 例 M14-679 **実施場所：**米国
主要目的：	[redacted]%酒石酸を用いて[redacted]により製剤化した第 III 相 RA 試験用製剤の 30 mg 及び 15 mg（それぞれ BX* 及びBW*）に対する異なる量の TA を用いて[redacted]により製剤化した 3 種類の 30 mg（BZ*，CA*，及び CB*）及び 2 種類の 15 mg（CC* 及び CD*）のウパダシチニブ ER 錠プロトタイプのバイオアベイラビティを求めるとともに，3 種類の 30 mg 製剤（BZ*，CA*，及び CB*）の薬物動態に対する食事の影響を評価すること
試験デザイン：	この第 I 相単回投与試験は，3 パート試験として実施した。パート 1 は，単回投与，非盲検，ランダム化，4 期，12 系列，不完全クロスオーバーデザインに従って実施した。パート 2 は，単回投与，非盲検，ランダム化，2 期，2 系列，クロスオーバーデザインに従って実施した。パート 3 は，単回投与，非盲検，ランダム化，3 期，3 系列，クロスオーバーデザインに従って実施した。 パート 1： レジメン A：ウパダシチニブ 30 mg BX* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン B：ウパダシチニブ 30 mg BZ* 製剤（[redacted]% TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン C：ウパダシチニブ 30 mg BZ* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 非絶食条件下 レジメン D：ウパダシチニブ 30 mg CA* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン E：ウパダシチニブ 30 mg CA* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 非絶食条件下 レジメン F：ウパダシチニブ 30 mg CB* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン G：ウパダシチニブ 30 mg CB* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 非絶食条件下 パート 2： レジメン H：ウパダシチニブ 15 mg BW*製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン I：ウパダシチニブ 15 mg CD* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 パート 3： レジメン J：ウパダシチニブ 15 mg BW*製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン K：ウパダシチニブ 15 mg CC* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン L：ウパダシチニブ 15 mg CD* 製剤（[redacted]%TA；[redacted]）を単回投与 – 絶食条件下 [redacted]= [redacted]法；TA＝ 酒石酸；[redacted]＝ [redacted]法

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.2.7 M14-679 試験（続き）

結果及び結論：	• 絶食条件下において，評価したウパダシチニブ 30 mg ER 錠の[redacted]プロトタイプ（ BZ* ：[redacted]%酒石酸， CA* ：[redacted]%酒石酸，及び CB* ：[redacted]%酒石酸）の曝露量は，[redacted]製剤 BX*（第 III 相 RA 試験用製剤で，[redacted]%酒石酸を含有し，[redacted]により製造）と同等であった。非絶食条件下でのウパダシチニブ製剤 BZ* ，CA* ，及び CB* の投与は絶食条件下と比較して，C_{max} をそれぞれ 31%，35%，及び 53%，AUC を約 30%増加させた。 • パート 3 の被験者 24 例の評価より，絶食条件下において，ウパダシチニブ 15 mg ER [redacted]製剤（ CC* ：[redacted]%酒石酸及び CD* ：[redacted]%酒石酸）を単回投与時の曝露量は，第 III 相 RA 試験用[redacted]製剤 BW*（[redacted]%酒石酸）と同等であった。 • 本試験の結果に基づき，[redacted]%酒石酸含有[redacted] ER 錠プロトタイプを市販用製剤として，その後の評価に使用し，M15-878 試験で評価した。

2.7.1.2.8 M15-868 試験

治験実施計画書： M15-868	**被験者数（登録時 / 計画時）：**20 例 / 20 例 **実施場所：**米国
主要目的：	IVIVC 確立を支援するため，絶食条件下での 4 種の放出速度が異なる（[redacted]含量により調節）ウパダシチニブ ER 錠について，ウパダシチニブ IR カプセル剤に対するバイオアベイラビティを求めること
試験デザイン：	単回投与，絶食条件下，非盲検，ランダム化，5 期，クロスオーバー試験。 レジメン A： ウパダシチニブ 24 mg IR 酒石酸塩カプセル剤を単回投与 レジメン B： ウパダシチニブ 30 mg CK* 製剤（[redacted]%[redacted]）を単回投与 レジメン C： ウパダシチニブ 30 mg CL* 製剤（[redacted]%[redacted]）を単回投与 レジメン D： ウパダシチニブ 30 mg CI* 製剤（[redacted]%[redacted]）を単回投与 レジメン E： ウパダシチニブ 30 mg CM* 製剤（[redacted]%[redacted]）を単回投与
結果及び結論：	• 絶食条件下において，評価した[redacted]含量の異なる ER 製剤（ CK* ：[redacted]%[redacted]， CL* ：[redacted]%[redacted]， CI* ：[redacted]%[redacted]，及び CM* ：[redacted]%[redacted]）の対照製剤である IR カプセル剤に対する AUC 及び C_{max} の中心値の比の順序は，*in vitro* 放出速度の順序と一致した。 • IR カプセル剤に対する CK* ， CL* ， CI* ，及び CM* の C_{max} の中心値の比はそれぞれ 0.5，0.46，0.38，及び 0.29 であった。IR カプセル剤に対する CK* ， CL* ， CI* ，及び CM* による $AUC_{0-\infty}$ の中心値の比はそれぞれ 1.1，1.0，0.96，及び 0.85 であった。 • 市販用製剤プロトタイプ（ CI* ）に対する CK* ， CL* ，及び CM* のウパダシチニブの C_{max} の中心値の比はそれぞれ 1.33，1.23，及び 0.77 であった。3 製剤（ CK* ， CL* ，及び CM* ）の AUC は CI* と同等であった（AUC 比の 90%信頼区間が 0.8–1.25 の範囲内）。 • 市販用製剤プロトタイプ（ CI* ，黄色での着色なし-Y）を除き，本試験で使用した他のすべての製剤は，いずれもその後の臨床試験に使用しなかった。本試験のデータより，レベル A の IVIVC 数値式が確立された（2.7.1.4 項）。

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.2.9 M16-094 試験

治験実施計画書：	**被験者数（登録時 / 計画時）：**24 例 / 24 例 M16-094 **実施場所：**米国
主要目的：	健康被験者を対象に絶食条件下で，ウパダシチニブ 45 mg 含有 ER 製剤（ CJ* ）の，対照製剤であるウパダシチニブ 15 mg 含有錠（BW*）と 30 mg 含有錠（BX*）を用いた 45 mg 投与に対するバイオアベイラビティを求めるとともに，ウパダシチニブ 45 mg 含有錠（ CJ* ）の薬物動態に対する食事の影響を評価すること
試験デザイン：	この第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験は，健康な成人被験者 24 名を対象に 3 期，6 系列，クロスオーバーデザインに従って実施した。 レジメン A： ウパダシチニブ 45 mg 含有錠（ CJ* ）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン B： ウパダシチニブ 15 mg 含有錠（BW*）と 30 mg 含有錠（BX*）による 45 mg を単回投与 – 絶食条件下 レジメン C： ウパダシチニブ 45 mg 含有錠（ CJ* ）を単回投与 – 非絶食条件下
結果及び結論：	• 絶食条件下において， CJ* 錠を用いたウパダシチニブ 45 mg 単回投与による AUC 及び C_{max} は，15 mg 含有錠（BW*）と 30 mg 含有錠（BX*）各 1 錠によるウパダシチニブ 45 mg 投与と同等であった。 • 食事摂取後にウパダシチニブ CJ* 錠を投与した場合，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は絶食条件下と比較し，それぞれ 18%及び 30%のみ増加した。 • これらの結果に基づき，他の適応症（クローン病及び潰瘍性大腸炎）にウパダシチニブ 45 mg 投与を評価する進行中の臨床試験では，ウパダシチニブ 45 mg ER 錠を使用した。

2.7.1.2.10 M16-552 試験

治験実施計画書：	**被験者数（登録時 / 計画時）**：24 例 / 24 例 M16-552 **実施場所：**米国
主要目的：	健康成人を対象に絶食条件下で，ウパダシチニブ 6 mg 経口液剤（1 mg/mL）を 12 時間間隔で 2 回投与したときの，ウパダシチニブ 15 mg ER 製剤（第 III 相 RA 試験用製剤；BW*）の単回投与に対するバイオアベイラビティを求めること
試験デザイン：	本試験は，第 I 相，非盲検，ランダム化，2 期，2 系列，クロスオーバー試験であった。 レジメン A： ウパダシチニブ 6 mg 経口液剤（1 mg/mL）を 12 時間間隔で 2 回投与 レジメン B： ウパダシチニブ 15 mg ER 製剤 q.d.錠（BW*）を単回投与
結果及び結論：	• 絶食条件下において，ウパダシチニブ 6 mg 経口液剤（1 mg/mL）を 12 時間間隔で 2 回投与したときの C_{max} 及び AUC は，ウパダシチニブ 15 mg ER 製剤（第 III 相 RA 試験用製剤；BW*）の単回投与と比べ，それぞれ 30%及び 17%高かった。 • 上記結果に基づき，小児におけるウパダシチニブ試験を支援するため，経口液剤の開発を進めることとした。

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.2.11 M15-878 試験

治験実施計画書：	**被験者数（登録時 / 計画時）：**42 例 / 42 例（パート 1），40 例 / 40 例（パート 2） M15-878　**実施場所：**米国
主要目的：	15 mg 及び 30 mg の第 III 相 RA 試験用製剤（[redacted]%酒石酸を含有，[redacted]にて製造）に対する 15 mg 及び 30 mg の承認申請市販用製剤（[redacted]%酒石酸を含有，[redacted]法にて製造）のバイオアベイラビティをそれぞれ求めるとともに，承認申請市販用製剤に対する食事の影響を評価すること
試験デザイン：	M15-878 試験は 2 パートより構成された。パート 1 は，3 期，6 系列，ランダム化，クロスオーバーデザイン，パート 2 は 2 期，2 系列，ランダム化，クロスオーバーデザインに従って実施した。 パート 1： レジメン A：　ウパダシチニブ 30 mg 第 III 相 RA 用製剤（BX*）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン B：　ウパダシチニブ 30 mg 承認申請市販用製剤（CG*）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン C：　ウパダシチニブ 30 mg 承認申請市販用製剤（CG*）を単回投与 – 非絶食条件下 パート 2： レジメン D：　ウパダシチニブ 15 m 第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）を単回投与 – 絶食条件下 レジメン E：　ウパダシチニブ 15 mg 承認申請市販用製剤（CF*）を単回投与 – 絶食条件下 注：M15-878 試験の総括報告書では，市販用製剤を「市販候補製剤」とも記載している。
結果及び結論：	• 絶食条件下において評価した 30 mg 市販用製剤（CG*）は，30 mg 第 III 相 RA 試験用製剤（BX*）と生物学的に同等である。市販用製剤（CG*）での食事の影響の評価より，高脂肪 / 高カロリー食は絶食条件と比較し，C_{max} を約 40%，AUC を約 30%増加させることが示された。 • 絶食条件下において評価した 15 mg 市販用製剤（CF*）は，15 mg 第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）と生物学的に同等である。 • これらの結果に基づき，CF* 製剤をウパダシチニブの承認申請市販用製剤として開発中である。

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.2.12 M19-952 試験

治験実施計画書： M19-952	**被験者数（登録時 / 計画時）：**50 例 / 50 例 **実施場所：**米国
主要目的：	食後（高脂肪/高カロリー）条件下，臨床第 III 相試験で用いられたウパダシチニブ 15 mg 製剤（BW*）に対する市販予定製剤（15 mg； CF*）のバイオアベイラビリティを評価すること
試験デザイン：	2.7.1.2.12 M19-952 試験は，非盲検，2 期，2 シーケンス，無作為化，クロスオーバー試験として実施した。 レジメン A： ウパダシチニブ 15 mg 製剤（臨床第 III 相試験で用いられた製剤：BW*）を高脂肪/高カロリー食後単回投与（標準製剤） レジメン B： ウパダシチニブ 15 mg 製剤（市販予定製剤： CF*）を高脂肪/高カロリー食後単回投与（試験製剤）
結果及び結論：	ウパダシチニブ市販予定 15 mg 製剤（ CF*）は，高脂肪/高カロリー食後投与したとき，臨床第 III 相試験で用いられたウパダシチニブ 15 mg 製剤（BW*）と生物学的に同等であり，BW* に対する CF* のウパダシチニブ C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性基準の範囲である 0.80 から 1.25 の範囲内であった。

2.7.1.3 徐放性の要件

FDA 21 CFR 320 によると，徐放性の要件は次の基準を満たすことである：1）薬剤が当該薬剤のために設定された徐放性要件を満たす，2）過剰放出が起こるおそれがない薬剤のバイオアベイラビリティプロファイルを示す，3）薬剤の定常状態での性能が同じ実薬成分を含む市販の非徐放性製剤と同等である，4）製剤が各用量製剤間で一貫した薬物動態学的性能を示す。徐放性要件を裏付けるデータは，M14-680 試験結果より得られた（2.7.1.2.5 項）。M14-680 試験では，健康被験者を対象に，絶食条件下でウパダシチニブ IR カプセル剤（第 II 相試験用製剤）に対するウパダシチニブ ER 製剤（第 III 相試験用製剤）のバイオアベイラビリティを評価するとともに，ウパダシチニブ 30 mg ER 製剤に及ぼす食事の影響を評価した。

ER 錠は q.d.投与で血漿中濃度のピークからトラフへの変動を小さくする目的で開発され，6 mg IR 製剤の b.i.d.投与と同程度の AUC_{0-24} 及び C_{min} を達成した。定常状態の 24 時間間隔での血漿中ウパダシチニブ濃度の平均変動指数は，15 mg ER 製剤で 2.5，b.i.d.投与の 6 mg IR 製剤で 2.6 であった（M14-680 試験）。30 mg ER 製剤と b.i.d.投与の 12 mg IR 製剤の比較においても，同様の結果が得られた。したがって，ウパダシチニブ ER 製剤は q.d.投与で，b.i.d.投与を必要とする IR 製剤と同様の 24 時間間隔での変動指数を示した（ER 製剤と IR 製剤を同じ間隔で投与した場合，ER 製剤の変動指数は IR 製剤よりも顕著に低くなるが，ER 製剤の投与間隔を IR 製剤の 2 倍にすると変動指数は同程度になる点に留意すること）。

M14-680 試験パート 5 の結果（表 2.7.1-9）は，絶食条件下でのウパダシチニブ 15 mg ER 製剤 q.d.レジメンの反復投与により，ウパダシチニブ 6 mg IR カプセル剤 b.i.d.投与と同等の AUC が得られることを示している。これらの結果は，定常状態で IR 製剤と ER 製剤間の薬物動態が類似していることを裏付けている。

徐放性要件の過剰放出がないとする基準は，高脂肪 / 高カロリー食摂食下での投与で過剰放出が起こらず，放出調節特性が維持されることを示した食事の影響評価により裏付けられる（2.7.1.5.3 項を参照）。更に，アルコールに起因する徐放性薬剤の過剰放出のリスクを *in vivo* で評価するため，いくつかの溶出試験を実施した。その結果，エタノール添加によりウパダシチニブの放出は増加しないことが示され，アルコール摂取により過剰放出は起こらないと予測される（2.7.1.1.3 項）。

最後に，2.7.1.5.2 項の表 2.7.1-21 に示すとおり，ウパダシチニブ ER 製剤の変動性は一貫して低い。15 mg ER 製剤の C_{max} 及び AUC の変動性（試験を通しての%CV 中央値）は 37%未満であった。上述の情報に基づき，ウパダシチニブ 15 mg 製剤は FDA 21 CFR 320 に示された徐放性要件の基準を満たしている。

表 2.7.1-9. 絶食条件下での速放性カプセル剤 6 mg b.i.d.投与に対する q.d.錠（BW*）の 15 mg q.d.反復投与時のバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen L vs. Regimen K	C_{max}	30.34	33.40	0.909	0.736 – 1.122
	AUC_{0-24}	270.63	288.29	0.939	0.837 – 1.053
	C_{24}	2.90	3.51	0.826	0.646 – 1.057
	C_{min}	2.86	2.62	1.090	0.852 – 1.395

Regimen K = 6 mg b.i.d. of upadacitinib (2 × 3 mg immediate-release capsules) × 7 days under fasting conditions (Reference for L).

Regimen L = 15 mg q.d. of upadacitinib once-daily tablet formulation (BW*) × 7 days under fasting conditions (Test for K).

2.7.1.4 *In Vitro – In Vivo* 相関（IVIVC）

M15-868 試験より得られた *in vivo* 薬物動態の結果及び pH 6.8 における *in vitro* 溶出データを用いて，レベル A の IVIVC 数値式を確立した。M15-868 試験では，放出調整添加剤である [redacted] の含量を変えて *in vitro* 放出特性を変化させた 4 種類のウパダシチニブ ER 製剤のバイオアベイラビリティをウパダシチニブ IR カプセル剤（第 II 相 RA 試験用製剤）と比較して評価した。ウパダシチニブの *in vitro* 溶出プロファイル及び *in vivo* 血漿中濃度－時間推移を図 2.7.1-5 に示す。

*新薬承認情報提供時に置換

図 2.7.1-5. ウパダシチニブの *in vitro* 平均溶出プロファイル及び *in vivo* 平均血漿中濃度－時間推移



Cross reference: R&D/17/1129

薬剤の *in vitro* での溶出率と *in vivo* での吸収率の間に非線形性が認められた。評価した製剤のひとつ（ CI* ）は，市販用製剤のプロトタイプとして [redacted] を [redacted]%含有した。ほかの 3 製剤（ CK* ， CL* ，及び CM* ）は [redacted] をそれぞれ [redacted]%，[redacted]%，及び [redacted]%含有した。IVIVC の確立には 3 製剤（ CI* ， CK* ，及び CM* ）を用い，外部バリデーションには 4 つめの製剤（ CL* ）を使用した。ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC の予測誤差率（以下「%PE」）の絶対値は，IVIVC の確立に用いた 3 製剤すべてにおいて 10%未満であり，内部バリデーション全体の平均%PE も 10%未満であった。また，外部バリデーション用製剤（ CL* ）についても，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC の%PE の絶対値は 10%未満であった。Leave-one-out アプローチも確立した IVIVC の更なるバリデーションに用いた。4 つの徐放性製剤（ CI* ， CK* ， CL* ，及び CM* ）のひとつをそれぞれ外部バリデーション用製剤とし，残りの 3 製剤をモデル確立と内部バリデーションに用いて IVIVC モデルを再実行した。すべてのクロスバリデーションは，許容基準（各製剤の%PE＜15%，平均内部バリデーション%PE＜10%，外部バリデーション%PE＜10%）を満たした。

確立したレベル A の IVIVC 数値式は，FDA ガイダンス [4] 及び EMA の規制ガイダンス文書 [5] のバリデーション基準を満たしている。

IVIVC の詳細は，R&D/17/1129 に示す。

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.4.1 市販用製剤（15 mg 及び 30 mg）と CA* 製剤（30 mg）のデータを用いた IVIVC の外部バリデーション

FDA ガイダンス [4] によると，15 mg と 30 mg の製剤で比例類似性が認められたことは，30 mg 製剤で開発した IVIVC モデルを 15 mg 製剤に適用できることを支持している。

開発した IVIVC モデルによる 15 mg 製剤の予測能は，生物学的同等性を検討する主要試験である M15-878 試験で評価した 15 mg 市販用製剤（市販用製剤の施設認定バッチ）で具体的に示されている。試験結果から，30 mg 製剤で開発された IVIVC モデルは 15 mg の製剤（及び IVIVC モデルの開発に含めなかった他の試験の 30 mg 製剤）でのウパダシチニブの AUC 及び C_{max} を適切に予測することが示された。IVIVC に関する詳細は R&D/17/1129 に示す。

2.7.1.4.2 承認申請溶出規格の臨床的妥当性

目標溶出プロファイルの±10%としたウパダシチニブの承認申請溶出規格を 2.7.1.1.2 項に要約する。FDA ガイダンス [4] に基づき，溶出の上限及び下限の溶出プロファイルは，臨床 / バイオアベイラビリティ試験のロット又は適切な標準品と生物学的に同等でなければならない。R&D/17/1129 に記載の確立した IVIVC モデルに基づき，標準製剤の平均実測溶出率の±10%の溶出プロファイルのコンボリューションにより曝露量（AUC 及び C_{max}）を予測した。溶出規格から予測した曝露量を標準製剤で認められた結果と比較することにより，AUC 及び C_{max} について予測曝露量の差（%）を求めた（表 2.7.1-10）。規格の±10%の上限又は下限に位置するウパダシチニブ ER 製剤における差異は，C_{max} が+24%から–18%，AUC が–13%から+13%と予測される。

表 2.7.1-10. 標準製剤の溶出規格の上限及び下限における予測曝露量

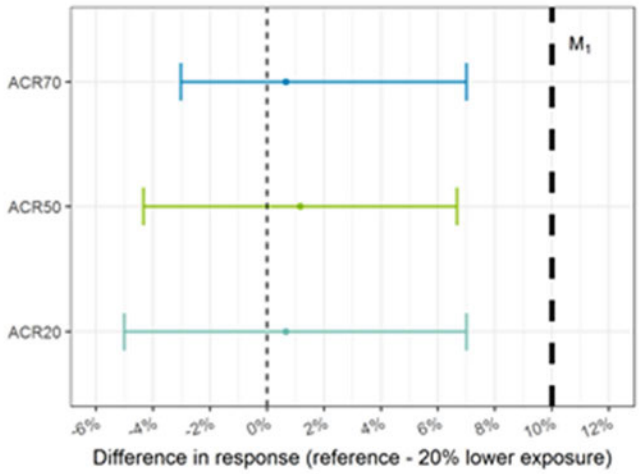
Dissolution Specification	Parameter	Predicted	Observed	% Difference
10% Increase	$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	535	473	13
10% Increase	C_{max} (ng/mL)	71.1	57.2	24
10% Decrease	$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	409	473	- 13
10% Decrease	C_{max} (ng/mL)	46.7	57.2	- 18

承認申請溶出規格の臨床的妥当性を，関節リウマチ患者を対象とするウパダシチニブの有効性及び安全性に関する曝露－反応分析により評価し（R&D/18/0628 及び R&D/18/1105），この承認申請溶出規格範囲内のロットでは，安全性及び有効性プロファイルが一貫していることが確認された。15 mg q.d.投与と比べ，ウパダシチニブの曝露量（保守的評価として AUC 及び C_{max} の双方）が 20%低かった場合の臨床有効性への影響，及び曝露量が 25%まで高かった場合の安全性への影響を予測するシミュレーションを実施した（R&D/18/0628 に記載）。

*新薬承認情報提供時に置換

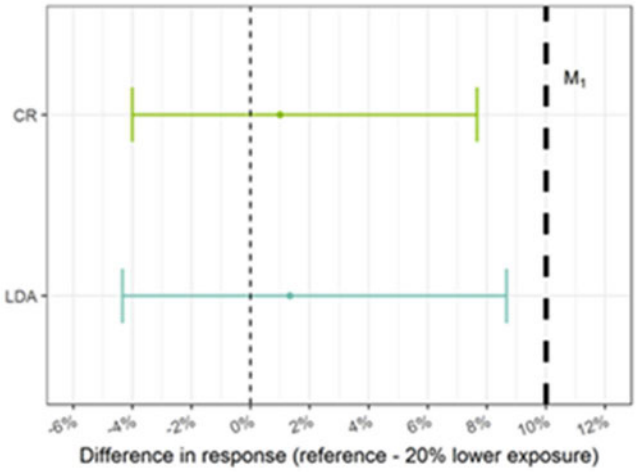
有効性に関する曝露－反応分析のシミュレーションによると，15 mg q.d.投与と比較して 20%の曝露量の低下は，15 mg q.d.投与による目標曝露量と比較し，American College of Rheumatology 20%，50%，70% Response（以下「ACR20」，「ACR50」，「ACR70」）に相当する反応，低疾患活動性（以下「LDA」），及び臨床的寛解（以下「CR」）（投与 12 週）について非劣性であると予測される（図 2.7.1-6 及び図 2.7.1-7）。

図 2.7.1-6. 15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの曝露量が 20%低い場合に推定した投与 12 週における ACR 反応の非劣性評価



Dot: Median difference in response
Error bars: 95% confidence intervals of difference in response
Dashed line: 0% difference in response
Bold dashed line: Non-inferiority margin (M_1) representing 10% difference in response
Cross reference: R&D/18/0628

図 2.7.1-7. 15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの曝露量が 20%低い場合に推定した投与 12 週における LDA/CR 反応の非劣性評価



Dot: Median difference in response
Error bars: 95% confidence intervals of difference in response
Dashed line: 0% difference in response
Bold dashed line: Non-inferiority margin (M_1) representing 10% difference in response
Cross reference: R&D/18/0628

曝露量－安全性モデルに基づくシミュレーション結果（表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12）より，15 mg q.d.投与の目標曝露量と比較し，ウパダシチニブの曝露量が 25%増加してもヘモグロビンに臨床的に意味のある減少（ベースラインから 2 g/dL 超減少する被験者が約 1%増加）を示さないと予測される。同様に，15 mg q.d.投与の目標曝露量と比較し，ウパダシチニブの曝露量が 25%増加しても，グレード 3 以上のリンパ球減少症を発現する被験者の割合の増加はわずかである（最大 2.0%）と予測される。更に，投与 24/26 週の曝露－安全性モデルを用いた追加シミュレーションからも同様の結果が得られ，投与 12 週と投与 24 週の間にウパダシチニブに関連した臨床検査項目の変化は増加しないことが予測された。これらの結果は，15 mg q.d.投与の目標曝露量と比べ，ウパダシチニブの曝露量が 25%まで増加しても，ヘモグロビン及びリンパ球の変化は限定的であり，重篤な感染症のリスクは増加しないと予測される。

曝露－反応解析より，特定のロットで溶出プロファイルが 10%減少又は増加することによりウパダシチニブの曝露量が 20%減少又は 25%増加しても，関節リウマチにおけるウパダシチニブの安全性及び有効性に臨床的な意味のある変化は起こらないと考えられる。

表 2.7.1-11. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づき，15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が 25%増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定）

Scenario	Median Concentration (ng/mL)	Simulated Percentage of Subjects Based on Modeling	
		Median (% of Subjects)	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with >2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	15.6	1.4	0.0, 3.6
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	19.5	1.4	0.0, 4.3
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	40.8	1.4	0.0, 3.6
25% Higher Upadacitinib C_{max}	51.0	2.1	0.7, 3.6
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or Higher Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	15.6	5.3	3.0, 8.3
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	19.5	6.0	3.0, 8.3
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	40.7	6.0	3.0, 9.0
25% Higher Upadacitinib C_{max}	50.9	6.8	3.7, 9.8
Percentage of Subjects with Serious Infections at Week 24			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	14.1	1.7	0.6, 3.4
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	17.6	1.7	0.6, 3.9
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	40.4	1.7	0.6, 3.4
25% Higher Upadacitinib C_{max}	50.6	1.7	0.6, 3.9

Cross reference: R&D/18/0628

表 2.7.1-12. 曝露－反応解析に基づき，日本人関節リウマチ患者において 15 mg q.d.レジメンに対し，ウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が 25%増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定）

Scenario	Median Concentration (ng/mL)	Simulated Percentage of Subjects Based on Modeling	
		Median (% of Subjects)	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	17.5	1.7	0.3, 3.0
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	21.9	2.3	1.0, 4.0
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	48.3	3.0	1.7, 4.3
25% Higher Upadacitinib C_{max}	60.4	3.3	2.0, 5.4
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or Higher Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	17.5	16.0	13.3, 19.7
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	21.9	18.0	15.0, 21.0
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	48.3	17.3	14.3, 20.7
25% Higher Upadacitinib C_{max}	60.4	19.0	15.3, 22.0

Cross reference: R&D/18/1105

2.7.1.5 試験間の結果の比較及び分析

2.7.1.5.1 ウパダシチニブの製剤間及び試験間のバイオアベイラビリティの比較

試験間のバイオアベイラビリティ比較の詳細を，試験間の薬物動態報告書（R&D/18/0624）に記載するとともに，第 II 相試験用 IR 製剤に対する第 III 相試験用 ER 製剤の相対的経口バイオアベイラビリティを母集団薬物動態報告書（R&D/18/0165）にて評価した。第 I 相から第 III 相試験を通しての母集団薬物動態解析の結果から，IR 製剤に対する ER 製剤のバイオアベイラビリティは 76.2%であった（R&D/18/0165）。

FIH 製剤と第 II 相 RA 試験用製剤の比較

M13-401 試験及び M13-845 試験に使用した FIH カプセル剤は，第 II 相 RA 試験（M13-550 試験及び M13-537 試験）で使用したものと同じ酒石酸塩 API 製剤であった。絶食条件下でのウパダシチニブの IR カプセル剤（酒石酸塩）投与と比較し，食事がウパダシチニブの C_{max} に与える影響は限定的（23%低下）であった。食事は IR カプセル剤のウパダシチニブの AUC に影響を与えなかった。ウパダシチニブの各パラメータの中心値の比（非絶食条件下 vs 絶食条件下）の点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-13 に示す。

表 2.7.1-13. 絶食条件下と比較した高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 3 mg 速放性製剤（第 II 相試験用製剤）を単回投与したときのバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間

Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value [a]		Ratio of Central Values (Test/Reference)	
		Test	Reference	Point Estimate [b]	90% Confidence Interval
Non-Fasting Relative to Fasting Conditions	C_{max}	16.08	21.01	0.766	0.662 – 0.885
	AUC_t	85.13	85.70	0.993	0.933 – 1.057
	$AUC_{0-\infty}$	86.11	86.91	0.991	0.929 – 1.056

a. Antilogarithm of the least squares means for logarithms.

b. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

Cross reference: R&D/12/774

第 II 相 RA 試験用製剤に対する第 III 相試験用製剤の相対的バイオアベイラビリティ

M14-680 試験において，絶食条件下で第 III 相試験用 ER 製剤のバイオアベイラビリティを第 II 相試験用 IR 製剤と比較し，食事の影響を評価した。ウパダシチニブ 15 mg 徐放性製剤（BW*）の絶食条件下での単回投与による AUC は，ウパダシチニブ 12 mg 速放性カプセル剤と同等であった（表 2.7.1-14）。また，絶食条件下でウパダシチニブ徐放性製剤（BX*）30 mg の単回投与したときの AUC は，ウパダシチニブ速放性カプセル剤 12 mg 2 カプセルと同等であった（表 2.7.1-14）。表 2.7.1-15 に示すように，食事は 30 mg ER 錠によるウパダシチニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（C_{max} 及び AUC が約 20%増加）。

表 2.7.1-14. 絶食条件下でウパダシチニブ 15 mg 徐放性製剤（BW*）を単回投与したときのウパダシチニブ 12 mg 速放性カプセル剤に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B vs. Regimen A	C_{max}	23.86	63.93	0.373	0.312 – 0.446
	AUC_t	214.88	228.92	0.939	0.869 – 1.013
	$AUC_{0-\infty}$	229.81	231.69	0.992	0.909 – 1.082

Regimen A = Single 12 mg dose of upadacitinib immediate-release capsule formulation under fasting conditions (Reference for B).

Regimen B = Single 15 mg dose of upadacitinib once-daily tablet formulation (BW*) under fasting conditions (Test for A).

Cross reference: R&D/16/0557

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-15. 絶食条件下でウパダシチニブ 30 mg 徐放性錠（BX*）を単回投与したときのウパダシチニブ 24 mg 速放性カプセル剤に対するバイオアベイラビリティ，及び高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 30 mg 徐放性錠（BX*）を単回投与したときの絶食条件下に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen D vs. Regimen C	C_{max}	60.48	164.41	0.368	0.326 – 0.415
	AUC_t	460.49	505.11	0.912	0.828 – 1.004
	$AUC_{0-\infty}$	474.54	508.78	0.933	0.845 – 1.029
Regimen E vs. Regimen D	C_{max}	72.40	60.48	1.197	1.027 – 1.395
	AUC_t	545.07	460.49	1.184	1.042 – 1.344
	$AUC_{0-\infty}$	555.84	474.54	1.171	1.035 – 1.326

Regimen C = Single 24 mg dose of upadacitinib (2 × 12 mg immediate-release capsules) under fasting conditions (Reference for D).

Regimen D = Single 30 mg dose of upadacitinib extended-release tablet formulation (BX*) under fasting conditions (Test for C and Reference for E).

Regimen E = Single 30 mg dose of upadacitinib extended-release tablet formulation (BX*) following a high-fat/high-calorie breakfast (Test for D).

Cross reference: R&D/16/0557

ウパダシチニブ速放性カプセル剤（3 mg，2 回投与）に対するウパダシチニブ ER 錠（7.5 mg，BY*）のバイオアベイラビリティの比較

M14-678 試験において，絶食条件下でウパダシチニブ ER 錠（7.5 mg，BY*）とウパダシチニブ IR カプセル剤（3 mg，2 回投与）のバイオアベイラビリティを比較した。絶食条件下で 7.5 mg ER 錠（BY*）を単回投与したときのウパダシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の中心値は，3 mg IR カプセル剤を 12 時間間隔で 2 回投与した場合に対して，それぞれ 66%及び 86%であった。相対的バイオアベイラビリティを評価した中心値の比の点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-16 に示す。

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-16. 絶食条件下でウパダシチニブ 7.5 mg q.d.錠（BY*）を単回投与したときのウパダシチニブ 3 mg 速放性カプセル剤の 12 時間間隔での 2 回投与に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Central Values		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B	C_{max} (ng/mL)	13.4	20.4	0.657	0.569 – 0.758
vs.	AUC_t (ng•h/mL)	133	158	0.842	0.774 – 0.915
Regimen A	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	138	160	0.860	0.797 – 0.928

Regimen A = Two 3 mg doses of upadacitinib immediate-release capsule formulation administered 12 hours apart under fasting conditions (Reference).

Regimen B = Single 7.5 mg dose of upadacitinib once-daily tablet formulation (BY*) administered under fasting conditions (Test).

Cross reference: R&D/16/0439

第 III 相 RA 試験で使用した ER 錠（15 mg 製剤及び 30 mg 製剤）に対するウパダシチニブ市販用の錠剤（15 mg 製剤及び 30 mg 製剤）の絶食条件下でのバイオアベイラビリティ

M15-878 試験は，健康被験者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の承認申請市販用製剤（それぞれ CF* 及び CG* ）を単回投与したときの，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の第 III 相 RA 試験用製剤（それぞれ BW* 及び BX* ）に対するバイオアベイラビリティを評価した第 I 相試験である。この試験では更に，ウパダシチニブ 30 mg 市販用製剤の薬物動態への食事の影響も評価した。高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 30 mg 市販用製剤（ CG* ）を投与したときのウパダシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，絶食条件下と比較し，それぞれ約 40%及び 30%増加した。絶食条件下では，ウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ，試験製剤）は，15 mg 第 III 相 RA 試験用製剤（BW*，対照製剤）と生物学的に同等であった。

30 mg 市販用製剤（ CG* ）の第 III 相 RA 試験用製剤（BX*）に対するバイオアベイラビリティ，及び 30 mg 市販用製剤（ CG* ）への食事の影響についての点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-17 に示す。絶食条件下において，第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対する 15 mg 承認申請市販用製剤（ CF* ）の相対的バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-18 に示す。

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-17. 絶食条件下でウパダシチニブ 30 mg 市販用製剤（ CG* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（ BX*）に対するバイオアベイラビリティ，及び高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 30 mg 市販用製剤を単回投与したときの絶食条件下に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B vs. A	C_{max}	55.6	51.7	1.075	0.990 – 1.166
	AUC_t	462	453	1.019	0.968 – 1.073
	$AUC_{0-\infty}$	474	466	1.017	0.968 – 1.069
	AUC_{0-12}	344	327	1.051	0.988 – 1.118
	AUC_{12-t}	111	116	0.960	0.866 – 1.063
Regimen C vs. B	C_{max}	77.2	55.6	1.389	1.280 – 1.508
	AUC_t	603	462	1.305	1.239 – 1.374
	$AUC_{0-\infty}$	612	474	1.293	1.230 – 1.358

Regimen A: Single 30 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BX*) administered under fasting conditions (reference for B).

Regimen B: Single 30 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CG*) administered under fasting conditions (test for A, reference for C).

Regimen C: Single 30 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CG*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for B).

Cross reference: R&D/18/0024

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-18. 絶食条件下でウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen E vs. D	C_{max}	25.0	24.4	1.023	0.939 – 1.113
	AUC_t	222	219	1.017	0.972 – 1.064
	$AUC_{0-\infty}$	228	224	1.016	0.969 – 1.066
	AUC_{0-12}	168	165	1.018	0.960 – 1.080
	AUC_{12-t}	49.4	50.0	0.987	0.886 – 1.100

Regimen D: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BW*) administered under fasting conditions (reference for E).

Regimen E: Single 15 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CF*) administered under fasting conditions (test for D).

Cross reference: R&D/18/0024

第 III 相 RA 試験で使用したウパダシチニブ製剤（15 mg 製剤：BW*）に対する市販用ウパダシチニブ製剤（15 mg 製剤： CF* ）の高脂肪 / 高カロリー食後条件下でのバイオアベイラビリティ

M19-952 試験は，健康被験者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）を高脂肪 / 高カロリー食後条件下で投与したときのウパダシチニブ 15 mg 第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティを評価した第 I 相試験である。ウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）は，高脂肪 / 高カロリー食後投与したとき，ウパダシチニブ 15 mg 第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）と生物学的に同等であり，C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性基準の範囲である 0.80 から 1.25 の範囲内であった。

高脂肪/高カロリー食後投与時におけるウパダシチニブ 15 mg 第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）のバイオアベイラビリティの比の点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-19（Central Value［最小二乗平均］）及び表 2.7.1-20（Geometric Means［幾何平均値］）に示す。

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-19. 高脂肪 / 高カロリー食後条件下でウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（Central Value［最小二乗平均］）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Log Means		Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B	C_{max}	3.86	3.79	47.3	44.1	1.072	1.025, 1.121
Vs	AUC_t	5.81	5.75	333	315	1.057	1.023, 1.092
Regimen A	AUC_{inf}	5.82	5.76	337	319	1.058	1.024, 1.092

Regimen A: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BW*) administered after high-fat/high-calorie meal (reference for B).

Regimen B: Single 15 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CF*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for A).

Cross reference: R&D/19/0747

表 2.7.1-20. 高脂肪 / 高カロリー食後条件下でウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（ CF* ）を単回投与したときのウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（Geometric Means［幾何平均値］）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Log Means		Geometric Means[a]		Geometric Mean Ratio	
		Test	Reference	Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B	C_{max}	3.86	3.79	46.7	43.6	1.071	1.025, 1.119
Vs	AUC_t	5.81	5.75	329	311	1.057	1.023, 1.092
Regimen A	AUC_{inf}	5.82	5.76	333	315	1.058	1.024, 1.093

Regimen A: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BW*) administered after high-fat/high-calorie meal (reference for B).

Regimen B: Single 15 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CF*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for A).

Cross reference: R&D/19/0747

[a] Results presented are based on 48 subjects who completed both period 1 and 2

*新薬承認情報提供時に置換

2.7.1.5.2 被験者間変動

第 II 相試験用製剤（M13-401 試験で評価した IR 酒石酸塩カプセル剤），第 III 相試験用製剤（M14-680 試験で評価した ER 錠），及び承認申請市販用製剤（M15-878 試験で評価した ER 錠）によるウパダシチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）の総変動の試験間比較を表 2.7.1-21 に示す。

表 2.7.1-21. 第 I 相バイオアベイラビリティ試験におけるウパダシチニブを単回投与したときの変動

Study	Formulation	Dose (mg)	Food Conditions	N	CV%	
					C_{max}	AUC
M13-401	Capsule	1	Fasting	6	31	19
M13-401	Capsule	3	Fasting	6	28	27
M13-401	Capsule	3	Fed	12	22	14
M13-401	Capsule	6	Fasting	6	26	23
M13-401	Capsule	12	Fasting	6	15	15
M13-401	Capsule	24	Fasting	6	12	13
M13-401	Capsule	36	Fasting	6	16	22
M13-401	Capsule	48	Fasting	6	26	17
M14-680	IR Capsule	12	Fasting	11	16	15
M14-680	BW* Tablet	15	Fasting	11	37	26
M14-680	IR Capsule	24	Fasting	12	37	25
M14-680	BX* Tablet	30	Fasting	12	33	27
M14-680	BX* Tablet	30	Fed	12	39	27
M15-878	Phase 3 BX* Tablet	30	Fasting	42	26	23
M15-878	Commercial Formulation CG* Tablet	30	Fasting	42	30	24
M15-878	Commercial Formulation CG* Tablet	30	Fed	42	22	21
M15-878	Phase 3 BW* Tablet	15	Fasting	40	35	31
M15-878	Commercial Formulation CF* Tablet	15	Fasting	40	33	25
M19-952	Phase 3 BW* Tablet	15	Fed	49	30	31
M19-952	Commercial Formulation CF* Tablet	15	Fed	49	30	28

CV = Coefficient of variation

ウパダシチニブの第 II 相 RA 試験用 IR 製剤（M13-401 試験），第 III 相 RA 試験用 ER 製剤（M14-680 試験），及び承認申請市販用 ER 製剤（M15-878 試験）を通しての変動は，低い又は

*新薬承認情報提供時に置換

中程度であった。絶食条件下での C_{max} 及び AUC の変動は，第 II 相 RA 試験用 IR 製剤で 12%–31%（M13-401 試験で評価），第 III 相 RA 試験用 ER 製剤で 26%–37%（M14-680 試験で評価），及び承認申請市販用製剤では 24%–33%（M15-878 試験で評価）であった。食事はウパダシチニブの曝露量の変動にほとんど影響を及ぼさなかった。

2.7.1.5.3 ウパダシチニブの曝露量に及ぼす食事の影響の評価

第 III 相試験用製剤及び承認申請市販用製剤に対する食事の影響を第 I 相試験 2 試験（それぞれ M14-680 試験及び M15-878 試験）で評価した。絶食条件下において，第 III 相試験用製剤と市販用製剤の 15 mg，30 mg それぞれの製剤間で生物学的同等性が証明され，30 mg の第 III 相試験用製剤及び市販用製剤への食事の影響を評価した。M14-680 試験及び M15-878 試験より得られた食事の影響に関する相対的バイオアベイラビリティの評価結果を表 2.7.1-22 に示す。

表 2.7.1-22. 高脂肪 / 高カロリー食摂取後と絶食条件下にウパダシチニブ ER 錠を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）（M14-680 試験及び M15-878 試験）

Study (Formulation)	C_{max}	AUC_t	$AUC_{0-\infty}$
M14-680 (30 mg BX* tablet)	1.197 (1.027 – 1.395) high-fat/high-calorie	1.184 (1.042 – 1.344) high-fat/high-calorie	1.171 (1.035 – 1.326) high-fat/high-calorie
M15-878 (30 mg CG* tablet)	1.389 (1.280 – 1.508) high-fat/high-calorie	1.305 (1.239 – 1.374) high-fat/high-calorie	1.293 (1.230 – 1.358) high-fat/high-calorie

C_{max} = ng/mL; AUC = ng•h/mL

M14-680 試験において，健康被験者を対象に，ウパダシチニブの第 III 相試験用 ER 錠（30 mg，BX* ）の薬物動態への食事の影響を評価した。高脂肪 / 高カロリー朝食摂取後にウパダシチニブ 30 mg ER 錠を投与した場合，絶食条件下での投与と比べて，ウパダシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 20%及び 17%増加した。M15-878 試験では，30 mg 承認申請市販用製剤（ CG* ）を用いて，ウパダシチニブの曝露量への食事の影響を評価した。高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 30 mg 承認申請市販用製剤（ CG* ）を投与した場合，絶食条件と比べ，ウパダシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 40%及び 30%増加した。

第 I 相試験を通しての 15 mg 及び 30 mg 製剤についての食事の影響の同等性

すべての第 I 相試験を通して，健康被験者を対象に，15 mg 及び 30 mg ER 製剤を q.d.レジメンで絶食条件下と非絶食条件下に投与したときの，ウパダシチニブの血漿曝露量の比較を表 2.7.1-23 に示す。全体として，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC の平均値は，非絶食条件下で投与した場合，絶食条件下での投与と比べ 20%–35%高かった。非絶食条件と絶食条件の間の曝露量の差は，15 mg 製剤，30 mg 製剤いずれも同程度であった。2 種類の製剤は比例類似性を示し（2.7.1.1.1.5 項），ウパダシチニブの薬物動態は 7.5 mg–45 mg q.d.投与で用量比例性を示すと考

*新薬承認情報提供時に置換

えられるため（表 2.7.1-24），30 mg ER 製剤への食事の影響の評価結果は，15 mg ER 製剤にも適用できると考えられる。したがって，ウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤への食事の影響は，M15-878 試験で認められた 30 mg 製剤に対する影響と同様であると考えられる。

表 2.7.1-23. 絶食及び非絶食条件下でのウパダシチニブ徐放性製剤の薬物動態パラメータ

	Extended Release Regimen			
	Overall Mean (%CV)[a]			
Pharmacokinetic Parameter (units)	**15 mg Fasting (N = 138)**	**15 mg Non-Fasting (N = 11)**	**30 mg Fasting (N = 151)**	**30 mg Non-Fasting (N = 136)[b]**
C_{max} (ng/mL)	27.5 (35, 32 - 38)	36.0 (24)	58.6 (29, 25 - 33)	78.8 (33, 21 - 40)
AUC (ng•h/mL)	246 (26, 25 - 31)	317 (21)	491 (24, 22 - 27)	605 (26, 20 - 30)
$t_{1/2}$ (h)[c]	8.79 (NC)	9.43 (NC)	10.4 (NC)	10.7 (NC)

NC = Not calculated.

Non-fasting conditions= high-fat/high-calorie meal

a. Median, Minimum - Maximum is presented for %CV across studies. Minimum - Maximum is not presented for 15 mg non-fasting immediate-release regimen when data are from a single study.

b. N = 78 for $t_{1/2}$.

c. Overall harmonic mean is presented for $t_{1/2}$.

Cross reference: Cross-Study Comparison Report R&D/18/0624

表 2.7.1-24. 絶食条件下で 15 mg 及び 30 mg の徐放性製剤を単回投与したときのウパダシチニブの用量で補正した薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Pharmacokinetic Parameter (units)	**Dose (mg)**			
	7.5	**15**	**30**	**45**
Dose-Normalized C_{max} (ng/mL)/mg	1.93 ± 0.996	1.73 ± 0.643	2.12 ± 0.704	2.18 ± 0.660
Dose-Normalized AUC_t (ng•h/mL)/mg	18.5 ± 6.07	15.1 ± 4.00	15.9 ± 4.32	16.0 ± 3.70
Dose-Normalized $AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)/mg	19.4 ± 6.80	16.1 ± 4.24	16.4 ± 4.42	16.3 ± 3.75

Cross reference: Cross-Study Comparison Report R&D/18/0624

食事の影響に臨床的な意味を有しないことに関する考察

曝露－反応解析に基づき，第 III 相試験用製剤，市販用製剤を問わず，ウパダシチニブの ER 製剤への食事の影響に臨床的な意味はないと予測される。すべての第 III 相試験において，ウパ

ダシチニブの徐放性製剤は食事を考慮せずに投与され，患者には食事を考慮せずに投与することが推奨される。

高脂肪 / 高カロリー食の摂取は，第 III 相試験用 ER 製剤によるウパダシチニブの AUC 及び C_{max} をそれぞれ 17%及び 20%増加させた。ウパダシチニブの AUC 及び C_{max} への高脂肪 / 高カロリー食摂取の影響は，数値上は市販用製剤の方が高かった（AUC：29%，C_{max}：39%）。しかし，この数値上の差異は，関節リウマチを対象とした第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析より，臨床的な意味はないと考えられる（R&D/18/0628 及び R&D/18/1105）。ウパダシチニブの曝露量の 50%までの増加は，ヘモグロビンの減少，リンパ球減少症，又は重篤な感染症の発現の可能性に意味のある影響を及ぼさないと推測される（表 2.7.1-25 及び表 2.7.1-26）。なお，M19-952 試験の成績より，市販用製剤と第 III 相試験用製剤（ CF* 及び BW*，それぞれ 15 mg 製剤）の食後条件下における生物学的同等性が示されている。

最終的な曝露－安全性モデルに基づくシミュレーションより，ウパダシチニブの曝露量が 25%（第 III 相 RA 試験用製剤への食事の影響に相当）から 50%（市販用製剤への食事の影響に相当）増加しても，臨床的に意味のあるヘモグロビンのベースラインからの減少（ベースラインから 2 g/dL 超減少）が起こる被験者の増加割合は，約 1%と推測される。同様に，ウパダシチニブ曝露量が 15 mg q.d.投与と比べ 25%又は 50%まで増加した場合，投与 12 週にリンパ球減少症（グレード 3 以上）又は投与 24 週に重篤な感染症を発現する被験者の増加割合は，4%以下にとどまると推測される。これらの結果から，ウパダシチニブ曝露量が 50%まで増加した場合でも臨床的に意味のある安全性上の問題は起こらないと考えられる。したがって，上記の解析結果から，食事の影響により曝露量（C_{max}）が第 III 相試験用製剤及び承認申請市販用製剤でそれぞれ 20%及び 40%増加しても，臨床的な意味はないと考えられる（R&D/18/0628）。

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-25. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づき，15 mg q.d.レジメンに対してウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定）

Scenario	Median Concentration (ng/mL)	Simulated Percentage of Subjects Based on Modeling	
		Median	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with >2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	15.6	1.4	0.0, 3.6
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	19.5	1.4	0.0, 4.3
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	23.4	2.1	0.7, 5.0
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	40.8	1.4	0.0, 3.6
25% Higher Upadacitinib C_{max}	51.0	2.1	0.7, 3.6
50% Higher Upadacitinib C_{max}	61.2	2.1	0.7, 5.0
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or Higher Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	15.6	5.3	3.0, 8.3
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	19.5	6.0	3.0, 8.3
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	23.4	6.0	3.0, 9.0
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	40.7	6.0	3.0, 9.0
25% Higher Upadacitinib C_{max}	50.9	6.8	3.7, 9.8
50% Higher Upadacitinib C_{max}	61.0	6.8	4.5, 10.5
Percentage of Subjects with Serious Infections at Week 24			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	14.1	1.7	0.6, 3.4
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	17.6	1.7	0.6, 3.9
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	21.2	2.2	0.6, 3.9
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	40.4	1.7	0.6, 3.4
25% Higher Upadacitinib C_{max}	50.6	1.7	0.6, 3.9
50% Higher Upadacitinib C_{max}	60.7	1.7	0.6, 3.9

Cross reference: (R&D/18/0628).

表 2.7.1-26. 日本人関節リウマチ患者において，15 mg q.d.レジメンに対してウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} が増加した場合に安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定）

Scenario	Median Concentration (ng/mL)	Simulated Percentage of Subjects Based on Modeling	
		Median	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	17.5	1.7	0.3, 3.0
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	21.9	2.3	1.0, 4.0
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	26.3	4.0	2.3, 5.3
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	48.3	3.0	1.7, 4.3
25% Higher Upadacitinib C_{max}	60.4	3.3	2.0, 5.4
50% Higher Upadacitinib C_{max}	72.5	3.7	2.3, 5.7
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or Higher Week 12			
Reference (15 mg q.d.) C_{avg}	17.5	16.0	13.3, 19.7
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	21.9	18.0	15.0, 21.0
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	26.3	20.0	16.3, 23.3
Reference (15 mg q.d.) C_{max}	48.3	17.3	14.3, 20.7
25% Higher Upadacitinib C_{max}	60.4	19.0	15.3, 22.0
50% Higher Upadacitinib C_{max}	72.5	20.7	17.3, 23.7

Cross reference: R&D/18/1105

2.7.1.6 付録

表 2.7.1-27. 製剤組成

Formulation Name used in Clinical Studies	MMID	Formulation Description from IND
Upadacitinib		
FIH Tablets	AU*, AV*	0.5 mg and 3 mg IR capsules
Phase II	AW*, AX*	3 mg and 12 mg IR capsules
BQ* BR* BS*	AY*, AZ*, BA*	24 mg ER Tablets, [redacted] polymer, slow, medium and fast release
BT*	BB*	24 mg ER Tablets, [redacted] polymer, faster release
BU* BV*	BC*, BD*	24 mg ER Tablets, Carbopol polymer, 2 release rates
BW*	BE*	15 mg ER Tablets, [redacted]% [redacted] K4M polymer, Tartaric acid = [redacted]%
BX*	BF*, BG*	30 mg ER Tablets, [redacted]% [redacted] K4M polymer, Tartaric acid = [redacted]%
BY*	BH*	7.5 mg ER Tablets, [redacted]% [redacted] K4M polymer, Tartaric acid = [redacted]%
BZ* CA* CB*	BI*, BJ*, BK*	30 mg ER Tablets, [redacted]% [redacted] K4M polymer, Tartaric acid = [redacted]%, [redacted]%, [redacted]%
CC* CD*	BL*, BM*	15 mg ER Tablets, [redacted]% [redacted] K4M polymer, Tartaric acid = [redacted]%, [redacted]%
CE* CF* CG*	BN*, BO*, BP*	PSB Formulations 7.5, 15, 30 mg ER Tablets, [redacted]% [redacted] K4M polymer, Tartaric acid = [redacted]%

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-28. バイオアベイラビティ試験におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Protocol: M14-678			**Location:** R&D/16/0439	
Regimen	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (ng•h/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)**
Regimen A	12	21.2 ± 6.56	159 ± 41.7[a]	162 ± 42.8[a]
Regimen B	12	14.4 ± 7.47	139 ± 45.5	145 ± 51.0

Regimen A = Two 3 mg doses of upadacitinib immediate-release capsule formulation administered 12 hours apart under fasting conditions.

Regimen B = Single 7.5 mg dose of upadacitinib once-daily tablet formulation (BY*) administered under fasting conditions.

a. N = 11 after 12 hour for 3 mg Q12H (IR) regimen. Data from one subject were excluded from calculations of AUC_t, $AUC_{0-\infty}$ and CL/F because the subject's plasma concentrations versus time profile suggested that the subject did not take the evening dose.

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-28. バイオアベイラビティ試験におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）（続き）

Protocol: M14-679			**Location:** R&D/16/1405	
Regimen	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (ng•h/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)**
Regimen A	36	57.7 ± 18.1	495 ± 117	514 ± 133
Regimen B	24	55.8 ± 14.8	473 ± 114	484 ± 118
Regimen C	12	76.3 ± 23.0	605 ± 139	609 ± 140
Regimen D	24	61.0 ± 15.5	487 ± 107	499 ± 112
Regimen E	12	82.2 ± 26.8	648 ± 153	657 ± 155
Regimen F	24	58.6 ± 19.7	481 ± 111	495 ± 114
Regimen G	12	84.2 ± 27.9	615 ± 145	622 ± 144
Regimen H	12	29.0 ± 6.86	260 ± 35.6	279 ± 52.4
Regimen I	11	30.9 ± 7.87	233 ± 46.3	243 ± 53.0
Regimen J	24	30.0 ± 10.7	281 ± 81.1	289 ± 83.6
Regimen K	24	31.2 ± 9.46	269 ± 63.0	276 ± 64.6
Regimen L	24	31.3 ± 10.5	272 ± 72.9	277 ± 76.1

Regimen A = Single 30 mg dose of upadacitinib BX* formulation administered under fasting conditions (reference for B, D and F).

Regimen B = Single 30 mg dose of upadacitinib BZ* formulation administered under fasting conditions (test for A, reference for C).

Regimen C = Single 30 mg dose of upadacitinib BZ* formulation administered after high-fat/high-calorie meal (test for B).

Regimen D = Single 30 mg dose of upadacitinib CA* formulation administered under fasting conditions (test for A, reference for E).

Regimen E = Single 30 mg dose of upadacitinib CA* formulation administered after high-fat/high-calorie meal (test for D).

Regimen F = Single 30 mg dose of upadacitinib CB* formulation administered under fasting conditions (test for A, reference for G).

Regimen G = Single 30 mg dose of upadacitinib CB* formulation administered after high-fat/high calorie meal (test for F).

Regimen H = Single 15 mg dose of upadacitinib BW*administered under fasting conditions (reference).

Regimen I = Single 15 mg dose of upadacitinib CD* administered under fasting conditions (test).

Regimen J = Single 15 mg dose of upadacitinib once-daily tablet (BW*) under fasting conditions (reference).

Regimen K = Single 15 mg dose of upadacitinib once-daily tablet (CC*) under fasting conditions (test).

Regimen L = Single 15 mg dose of upadacitinib once-daily tablet (CD*) under fasting conditions (test).

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-28 バイオアベイラビティ試験におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）（続き）

Protocol: M14-680			**Location:** R&D/16/0557	
Regimen	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (ng•h/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)**
Regimen A	11	64.6 ± 10.3	231 ± 34.5	234 ± 34.6
Regimen B	11	26.0 ± 9.65	227 ± 60.0	242 ± 63.6
Regimen C	12	176 ± 65.6	520 ± 130	524 ± 133
Regimen D	12	63.7 ± 21.1	477 ± 130	491 ± 133
Regimen E	12	76.8 ± 29.6	564 ± 145	577 ± 157

Regimen A = Single 12 mg dose of upadacitinib immediate-release capsule formulation under fasting conditions (Reference for B).

Regimen B = Single 15 mg dose of upadacitinib once-daily tablet formulation (BW*) under fasting conditions (Test for A).

Regimen C = Single 24 mg dose of upadacitinib (2 × 12 mg immediate-release capsules) under fasting conditions (Reference for D).

Regimen D = Single 30 mg dose of upadacitinib once-daily tablet formulation (BX*) under fasting conditions (Test for C and Reference for E).

Regimen E = Single 30 mg dose of upadacitinib once-daily tablet formulation (BX*) following a high-fat/high-calorie breakfast (Test for D).

Protocol: M15-868			**Location:** R&D/17/0769	
Regimen	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (ng•h/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)**
Regimen A	20	159 ± 45.7	507 ± 85.0	510 ± 85.1
Regimen B	20	79.3 ± 24.3	549 ± 89.5	562 ± 89.3
Regimen C	20	72.6 ± 19.7	515 ± 114	529 ± 111
Regimen D	20	59.5 ± 16.7	487 ± 120	497 ± 121
Regimen E	20	46.2 ± 14.7	422 ± 106	443 ± 113

Regimen A: Single 24 mg (2 × 12 mg) dose of upadacitinib IR capsule formulation administered under fasting conditions (reference).

Regimen B: Single 30 mg dose of upadacitinib CK* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% [redacted]; test).

Regimen C: Single 30 mg dose of upadacitinib CL* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% [redacted]; test).

Regimen D: Single 30 mg dose of upadacitinib CI* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% [redacted]; test).

Regimen E: Single 30 mg dose of upadacitinib CM* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% [redacted]; test).

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6-28　バイオアベイラビティ試験におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）（続き）

Protocol: M15-878			**Location:** R&D/18/0024	
Regimen	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (ng•h/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)**
Regimen A	42	53.3 ± 13.6	465 ± 109	479 ± 112
Regimen B	42	58.2 ± 17.5	474 ± 114	486 ± 115
Regimen C	42	78.9 ± 17.5	615 ± 128	624 ± 128
Regimen D	40	25.9 ± 8.93	228 ± 71.6	234 ± 73.5
Regimen E	40	26.3 ± 8.64	229 ± 55.4	235 ± 59.7

Regimen A: Single 30 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BX*) administered under fasting conditions (reference for B).

Regimen B: Single 30 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CG*) administered under fasting conditions (test for A, reference for C).

Regimen C: Single 30 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CG*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for B).

Regimen D: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BW*) administered under fasting conditions (reference for E).

Regimen E: Single 15 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CF*) administered under fasting conditions (test for D).

表 2.7.6-28　バイオアベイラビティ試験におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）（続き）

Protocol: M19-952			**Location:** R&D/19/0747	
Regimen	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (ng•h/mL)**	**AUC_{inf} (ng•h/mL)**
Regimen A	49	45.6 ± 13.5	327 ± 100	331 ± 101
Regimen B	49	49.3 ± 14.8	343 ± 94.3	348 ± 96

Regimen A: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BW*) administered after high-fat/high-calorie meal (reference for B).

Regimen B: Single 15 mg dose of upadacitinib commercial formulation (CF*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for A).

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.1-29. 分析法バリデーション報告書の要約

Compound(s)	Validation Report	Matrix	Report Site
Compound: Upadacitinib	c-da-rd12654-val-lcms-pla c-da-rd160683-update-lcms- plasma c-da-rd181039-update-val-lcms-pla	plasma	AbbVie

Study	Analytical Report	Study	Analytical Report	Study	Analytical Report
M13-401	m13401-analytical-plasma	M13-549	m13549-analytical-plasma	M14-680	m146801-analytical-plasma
M13-537	m13537-analytical-plasma	M13-550	m13550-analytical-plasma		m146802-analytical-plasma
M13-539	m13539-analytical-plasma	M13-551	m13551-analytical-plasma		m146804-analytical-plasma
M13-540	m13540-analytical-plasma	M13-845	m13845-analytical-plasma	M15-555	m15555-analytical-plasma
M13-541	m13541-analytical-plasma	M14-174	m14174-analytical-plasma	M15-558	m15558-analytical-plasma-wuxi
M13-542	m13542-analytical-plasma	M14-465	m14465-analytical-plasma-interim	M15-868	m15868-analytical-plasma
M13-543	m13543-analytical-plasma m13545-analytical-plasma	M14-663	m14663-analytical-plasma	M15-878	m15878-analytical-plasma
M13-545	m13545-analytical-plasma-wuxi	M14-677	m14677-analytical-plasma	M16-094	m16094-analytical-plasma
M13-547	m13547-analytical-plasma	M14-678	m14678-analytical-plasma	M16-552	m16552-analytical-plasma
M13-548	m13548-analytical-plasma	M14-679	m14679-analytical-plasma	M17-221	m17221-analytical-plasma

Compound(s)	Validation Report	Matrix	Report Site	Studies	Bioanalytical Study Report
Upadacitinib	c-da-rd12773-val-lcms-urn c-da-rd140745-update-lcms-urine	urine	AbbVie	M13-401	m13401-analytical-urine
				M13-543	m13543-analytical-urine
				M13-551	m13551-analytical-urine
				M13-845	m13845-analytical-urine
				M15-558	m15558-analytical-urine-wuxi

表 2.7.1-29. 分析法バリデーション報告書の要約（続き）

Compound(s)	Validation Report	Matrix	Report Site	Studies	Bioanalytical Study Report
atorvastatin, o-hydroxyatorvastatin, p-hydroxyatorvastatin	c-da-p913-update-lcms-pla-atorvastatin	plasma	[redacted]	M13-541	m13541-analytical-plasma-atorvastatin
caffeine 1,7-dimethylxanthine	c-da-p734-val-update-lcms-pla-caffeine	plasma	[redacted]	M14-624	m14624-analytical-plasma-caffeine
dextromethorphan dextrorphan	c-da-rd151151-val-lcms-human-plasma	plasma	AbbVie	M14-624	m14624-analytical-plasma-dex
dextromethorphan, dextrorphan	c-da-p600-val-lcms-urn-dextromethorphan	urine	[redacted]	M14-624	m14624-analytical-urine-dextromethorphan
ethinylestradiol levonorgestrel	c-da-lcmsc256-update-lcms-pla-ee-ng	plasma	[redacted]	M14-625	m14625-analytical-plasma-ee-ng
methotrexate 7-hydroxymethotrexate	c-da-lcmsc380-1-val-lcms-pla-methotrexate	plasma	[redacted]	M13-845	m13845-analytical-plasma-methotrexate
	c-da-lcmsc380-2-val-lcms-urn-methotrexate	urine	[redacted]	M13-845	m13845-analytical-urine-methotrexate
midazolam 1-hydroxymidazolam	c-da-rd151048-val-lcms-pla-mdz	plasma	AbbVie	M14-624	m14624-analytical-plasma-mdz
omeprazole, 5-hydroxyomeprazole	c-da-rd11165-val-lcms-pla-omeprazole	plasma	AbbVie	M14-624	m14624-analytical-plasma-ome
rifampin	c-da-8251203-val-lcms-pla-rifampin	plasma	[redacted]	M13-540	m13540-analytical-plasma-rifampin
rosuvastatin N-desmethylrosuvastatin	c-da-p922-update-lcms-pla-rosuvastatin	plasma	[redacted]	M13-541	m13541-analytical-plasma-rosuvastatin
tofacitinib	c-da-rd13896-val-lcms-plasma	plasma	AbbVie	M13-845	m13845-analytical-plasma
warfarin	c-da-p1044-val-update-lcms-pla-warfarin	plasma	[redacted]	M14-624	m14624-analytical-plasma-warfarin
bupropion hydroxybupropion	c-da-175207arsh-val-lcms-pla	plasma	[redacted]	M17-221	m17221-analytical-plasma-bupropion

表 2.7.1-30. 血漿及び尿における HPLC-MS/MS 法のバリデーションの要約

Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias [a]	Inter-Run Precision %CV [a]	Long Term Stability	ISR
c-da-rd12654-val-lcms-pla c-da-rd160683-update-lcms-plasma c-da-rd181039-update-val-lcms-pla	upadacitinib	0.0503	0.0503 to 102	– 2.5 to 11.3	3.7 to 5.0	1615d at – 20°C	yes
c-da-rd12773-val-lcms-urn c-da-rd140745-update-lcms-urine	upadacitinib	1.01	1.01 to 1000	– 4.2 to 5.7	5.5 to 7.8	518d at – 20°C	yes
c-da-p913-update-lcms-pla-atorvastatin	atorvastatin, o-hydroxyatorvastatin, p-hydroxyatorvastatin	0.100 0.100 0.100	0.100 to 75.0 0.100 to 75.0 0.100 to 75.0	– 1.58 to 0.334 2.39 to 5.89 – 2.05 to 2.29	4.40 to 7.51 4.38 to 5.95 3.43 to 5.38	2288d at – 70°C 189d at – 70°C 52d at – 70°C	yes yes
c-da-p734-val-update-lcms-pla-caffeine	caffeine 1,7-dimethylxanthine	25.0 25.0	25.0 to 25000 25.0 to 25000	– 3.46 to 0.0173 – 2.99 to 1.28	3.38 to 8.33 2.80 to 4.94	691d at – 20°C	yes
c-da-rd151151-val-lcms-human-plasma	dextromethorphan dextrorphan	0.0502 0.100	0.0502 to 10.0 0.100 to 20.0	– 0.8 to 1.4 – 0.5 to 1.9	3.1 to 5.9 4.8 to 6.8	14d at – 20°C and 14d at – 70°C	yes [b]
c-da-p600-val-lcms-urn-dextromethorphan	dextromethorphan, dextrorphan	1.00 20.0	1.00 to 1000 20.0 to 20000	– 4.65 to 1.27 – 4.87 to – 0.847	3.71 to 8.55 2.51 to 5.91	492d at – 20°C 375d at – 70°C	yes
c-da-lcmsc256-update-lcms-pla-ee-ng	ethinylestradiol levonorgestrel	0.002 0.050	0.002 to 0.500 0.050 to 25.0	– 13.5 to 4.07 3.88 to 7.40	5.17 to 15.3 2.10 to 15.8	811d at – 70°C	yes yes
c-da-lcmsc380-1-val-lcms-pla-methotrexate	methotrexate 7-hydroxymethotrexate	1.00 1.00	1.00 to 1000 1.00 to 1000	– 2.99 to 5.94 – 1.44 to 4.27	3.90 to 9.28 3.94 to 14.8	449d at – 20°C 449d at – 70°C	yes
c-da-lcmsc380-2-val-lcms-urn-methotrexate	methotrexate 7-hydroxymethotrexate	50.0 50.0	50.0 to 25000 50.0 to 25000	– 7.05 to 4.39 – 7.02 to 4.79	1.92 to 4.33 2.70 to 6.25	640d at – 20°C	yes

表 2.7.1-30.　血漿及び尿における HPLC-MS/MS 法のバリデーションの要約（続き）

Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias [a]	Inter-Run Precision %CV [a]	Long Term Stability	ISR
c-da-rd151048-val-lcms-pla-mdz	midazolam 1-hydroxymidazolam	0.0507 0.0507	0.0507 to 20.0 0.0507 to 20.0	– 0.8 to 4.5 2.9 to 3.9	2.9 to 6.6 2.3 to 6.1	40d at – 20°C and 40d at – 70°C	yes [b]
c-da-rd11165-val-lcms-pla-omeprazole	omeprazole, 5-hydroxyomeprazole	1.02 0.993	1.02 to 510 0.993 to 496	– 0.9 to 4.4 – 0.5 to 6.7	4.7 to 9.7 5.3 to 10.5	65d at – 20°C	yes [b]
c-da-8251203-val-lcms-pla-rifampin	rifampin	50.0	50.0 to 35000	– 0.4 to 6.5	3.0 to 6.7	1886d at – 60°C to – 80°C	yes
c-da-p922-update-lcms-pla-rosuvastatin	rosuvastatin N-desmethylrosuvastatin	0.100 0.050	0.100 to 100 0.050 to 50	– 2.41 to 1.70 – 1.06 to 0.559	1.95 to 11.7 2.46 to 14.4	335d at – 70°C	yes
c-da-rd13896-val-lcms-plasma	tofacitinib	0.656	0.656 to 648	1.0 to 3.8	1.6 to 4.4	37d at – 20°C 37d at – 70°C	yes
c-da-p1044-val-update-lcms-pla-warfarin	(R)-warfarin (S)-warfarin	5.00 5.00	5.00 to 1500 5.00 to 1500	– 6.74 to 0.473 – 6.78 to 1.38	4.17 to 6.02 3.83 to 5.90	511d at – 20°C and – 70°C	yes
c-da-175207arsh-val-lcms-pla	bupropion hydroxybupropion	0.5 5	0.5 to 250 5 to 800	– 2.59 to 0.70 – 4.32 to – 0.42	5.11 to 11.75 2.34 to 4.49	118d at – 20°C and – 80°C	yes

a. Inter-run Accuracy %Bias and Inter-run Precision %CV were statistics from runs designated for precision and accuracy in validation.

b. ISR completed in a separate study

表 2.7.1-31. 生物分析法の概要表：ヒト血漿中ウパダシチニブ（A-1293543，ABT-494）の定量

Validation Parameter / Item	Result	Report Source/ID	Comment
Material for calibration curve	A-1293543.74 (ABT-494) Source: [redacted] AbbVie Lots [redacted] A-1293543.0 (ABT-494) Source: AbbVie; Lot [redacted] A-1293543.0-d4 (Internal Standard) Source: [redacted]; Lot [redacted]	R&D/12/654 R&D/16/0683 R&D/18/1039	
LLOQ and validated assay range	LLOQ: 0.0503 ng/mL Validated Assay Range: 0.0503 ng/mL - 102 ng/mL	R&D/12/654	
Regression model and weighting	linear regression with $1/x^2$ weighting	R&D/12/654	
Standard curve performance (acc. and prec.)	表 2.7.1-32	R&D/12/654	
QCs performance (acc. and prec.)	表 2.7.1-33	R&D/12/654	
Selectivity and matrix effect	6 out of 6 unfortified selectivity samples met the acceptance criteria. 6 out of 6 normal human plasma samples fortified with upadacitinib at near the low and high QC concentrations met the acceptance criteria.	R&D/12/654	

表 2.7.1-31. 生物分析法の概要表：ヒト血漿中ウパダシチニブ（A-1293543，ABT-494）の定量（続き）

Validation Parameter / Item	Result	Report Source/ID	Comment
Interference and specificity	No interference was observed by the following components when spiked into low and high Upadacitinib QC samples: Methotrexate (624 ng/mL) Ketoconazole (21,100 ng/mL) Rifampicin (39,000 ng/mL) Atorvastatin (3.92 ng/mL) Dextromethorphan (32.6 ng/mL) Levonorgestrel (Norgestrel) (8.45 ng/mL) Midazolam (78.1 ng/mL) Caffeine (7680 ng/mL) S-(-)Warfarin (1160 ng/mL) R-(+)Warfarin (1180 ng/mL) Omeprazole (2410 ng/mL) Rosuvastatin (3.45 ng/mL) Ethinylestradiol (0.123 ng/mL) ABBV-105 (256 ng/mL)	R&D/16/0683	Methotrexate: [redacted], Lot [redacted] Ketoconazole: [redacted], Lot [redacted] Rifampicin: [redacted], Lot [redacted] Atorvastatin: [redacted], Lot [redacted] Dextromethorphan: [redacted], Lot [redacted] Levonorgestrel (Norgestrel): [redacted], Lot [redacted] Midazolam: [redacted], Lot [redacted] Caffeine: [redacted], Lot [redacted] S-Warfarin: [redacted], Lot [redacted] R-Warfarin: [redacted], Lot [redacted] Omeprazole: [redacted], Lot [redacted] Rosuvastatin: [redacted], Lot [redacted] Ethinylestradiol: [redacted], Lot [redacted] ABBV-105: AbbVie, Lot [redacted]

表 2.7.1-31. 生物分析法の概要表：ヒト血漿中ウパダシチニブ（A-1293543，ABT-494）の定量（続き）

Validation Parameter / Item	Result	Report Source/ID	Comment
Hemolysis and lipemic effect	Six out of six replicates at each level (low and high) met the acceptance criteria for both hemolytic and lipemic human plasma.	R&D/16/0683 R&D/18/1039	
Dilution linearity	Up to 20-fold.	NA	
Bench-top process stability	29 hours at room temperature validated	R&D/16/0683	
Freeze-thaw stability	6 cycles at – 20°C	R&D/12/654	
Long-term storage stability	1615 days at nominal – 20°C	R&D/16/0683	All samples analyzed within the demonstrated stability window.
Carry over	Analyte: 41.6% of the analyte peak for the LLOQ Internal Standard: 0.3% of IS peak for the LLOQ	R&D/12/654	During sample analysis carryover was monitored for potential impact.
ISR results and associated clinical studies	表 2.7.1-34		
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8 standards: 102, 48.8, 12.2, 4.16, 1.22, 0.240, 0.101, 0.0503 ng/mL	R&D/12/654	
Cumulative Accuracy (%Bias) LLOQ to ULOQ	表 2.7.1-32		
Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	表 2.7.1-32		
QC's performance (cumulative accuracy [%Bias]) in all QCs	表 2.7.1-33	R&D/12/654	
QC's inter-batch %CV	表 2.7.1-33	R&D/12/654	
% Total error of QC's	not applicable (small molecule)	R&D/12/654	
Summary of cross-validation results where necessary	表 2.7.1-35		

NA = not applicable

表 2.7.1-32. 検量線の性能（R&D/12/654）

Standard	Theoretical Concentration [ng/mL]	Precision %CV	Accuracy %Bias
STD.8	0.0503	2.1	– 1.1
STD.7	0.101	3.7	0.6
STD.6	0.240	4.1	2.9
STD.5	1.22	3.8	3.9
STD.4	4.16	2.4	1.9
STD.3	12.2	2.5	5.2
STD.2	48.8	3.3	– 3.2
STD.1	102	5.1	– 11.6

表 2.7.1-33. QC 試料測定の性能（R&D/12/654）

QC		Theoretical Concentration [ng/mL]	Precision		Accuracy %Bias
			Intra-Assay %CV	Inter-Assay %CV	
LLOQ	LLOQ	0.0503	6.6, 7.8, 4.6	7.4	4.5
Low	QC.3	0.134	4.6, 3.8, 5.4	5.0	11.3
Mid	QC.2	3.43	4.6, 4.4, 1.8	3.7	7.3
High	QC.1	79.7	3.6, 4.3, 3.8	3.8	– 2.5

表 2.7.1-34. ISR の結果

Clinical Study	Upadacitinib ISR Result (%)	
	Plasma	Urine
m13401-analytical-plasma	162 of 166 passed (98%)	39 of 40 passed (98%)
m13537-analytical-plasma	236 of 298 passed (79%)	
m13539-analytical-plasma	40 of 40 (100%)	
m13543-analytical-plasma	127 of 127 passed (100%)	35 of 36 passed (97%)
m13545-analytical-plasma	AbbVie 443 of 452 passed (98%) (interim)	
m13551-analytical-plasma	57 of 57 passed (100%)	36 of 38 passed (95%)
m14663-analytical-plasma	157 of 158 passed (99%)	
m14679-analytical-plasma	462 of 481 passed (96%)	
m146801-analytical-plasma	49 of 52 passed (94%)	
m15558-analytical-plasma-wuxi	WuXi 122 of 122 passed (100%)	WuXi 24 of 25 of passed (96%)
m15878-analytical-plasma	406 of 413 passed (98%)	

表 2.7.1-35. クロスバリデーションの結果（R&D/18/0266）

Spiked QC		Theoretical Concentration [ng/mL]	AbbVie		WuXi		
			%CV	%Bias	%CV	%Bias	%Diff
Low	CV QC.3	0.137	5.7	– 6.6	10.9	6.8	14.3
Mid	CV QC.2	5.46	1.9	– 3.3	7.8	5.1	8.6
High	CV QC.1	78.2	0.8	– 3.2	7.4	5.6	9.1

%diff = ([WuXi Mean Value - AbbVie Mean Value]/AbbVie Mean Value*100%)

Incurred QC		AbbVie		WuXi		
		Mean Concentration [ng/mL]	%CV	Mean Concentration [ng/mL]	%CV	%Diff
Low	Pool 3	0.730	3.8	0.807	7.4	9.9
Mid	Pool 2	5.52	2.3	6.06	7.3	9.3
High	Pool 1	92.2	2.8	101	6.6	9.1

AbbVie - WuXi %diff = ([WuXi Mean Value - AbbVie Mean Value]/Mean All*100%)

2.7.1.7 参考文献

1. FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations. 2014.
2. FDA Guidance Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. 2017.
3. FDA Guidance Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. 2018.
4. FDA Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. 1997.
5. EMA. Guideline on Quality of Oral Modified release Products. 20 March 2014.

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 11
2.7.2.1.1 ウパダシチニブの薬物動態及び曝露－反応関係を特徴付ける臨床試験の概観 11
2.7.2.1.2 薬物動態 13
2.7.2.1.3 ADME 特性及びウパダシチニブの薬物相互作用の可能性の評価 14
2.7.2.1.4 曝露－反応解析 15
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.2.2.1 ウパダシチニブの薬物動態を評価する単回及び反復投与試験 21
2.7.2.2.1.1 M13-401 試験－Substudy 1（健康被験者における単回投与） 21
2.7.2.2.1.2 M13-845 試験（健康被験者及び関節リウマチ患者における反復投与） 24
2.7.2.2.1.3 M14-680 試験（健康被験者における徐放性製剤の単回及び反復投与並びに食事の影響に関する試験，並びに速放性製剤との比較） 27
2.7.2.2.2 放射性標識ウパダシチニブの ADME 試験（M13-548 試験） 31
2.7.2.2.3 内因性要因を検討した試験 31
2.7.2.2.3.1 アジア人の薬物動態試験 31
2.7.2.2.3.2 肝機能障害の影響を検討した試験 36
2.7.2.2.3.3 腎機能障害の影響を検討した試験 37
2.7.2.2.4 外因性要因を検討した試験 38
2.7.2.2.4.1 薬物動態学的相互作用の試験 38
2.7.2.2.4.1.1 M13-401 試験－Substudy 2：ウパダシチニブの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響 38
2.7.2.2.4.1.2 M13-540 試験：ウパダシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響 39
2.7.2.2.4.1.3 M14-624 試験：高感度 CYP カクテル基質の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響 41
2.7.2.2.4.1.4 M14-625 試験：経口避妊薬の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響 44
2.7.2.2.4.1.5 M13-541 試験：スタチン系薬剤の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響 45

2.7.2.2.4.1.6 M17-221 試験：ブプロピオンの薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響 47
2.7.2.2.4.2 食事の影響 48
2.7.2.2.4.2.1 M14-680 試験ーパート 2：第 III 相試験で使用したウパダシチニブ徐放性製剤の食事の影響評価 48
2.7.2.2.4.2.2 M15-878 試験：食事の影響に関する主要試験（Pivotal Food Effect Study） 48
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 49
2.7.2.3.1 ウパダシチニブの基本的薬物動態特性 50
2.7.2.3.2 健康被験者を対象にした第 I 相試験を通しての臨床レジメンにおけるウパダシチニブの薬物動態の概要 53
2.7.2.3.3 ウパダシチニブの母集団薬物動態 54
2.7.2.3.3.1 第 I 相及び第 II 相 RA 試験におけるウパダシチニブの母集団薬物動態解析 54
2.7.2.3.3.2 健康被験者及び関節リウマチ患者を対象にした第 I 相試験から第 III 相試験を通してのウパダシチニブの母集団薬物動態解析 55
2.7.2.3.4 ウパダシチニブの生理学的薬物速度論解析 58
2.7.2.3.5 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 59
2.7.2.3.5.1 被験者対象集団の影響（健康被験者 vs.関節リウマチ患者） 59
2.7.2.3.5.2 体重の影響 59
2.7.2.3.5.3 年齢，人種及び性別の影響 60
2.7.2.3.5.4 肝機能障害の影響 61
2.7.2.3.5.5 腎機能障害の影響 62
2.7.2.3.6 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 63
2.7.2.3.6.1 併用薬の影響 63
2.7.2.3.6.2 食事の影響 66
2.7.2.3.6.3 アルコールの影響 67
2.7.2.3.7 併用薬に及ぼすウパダシチニブの影響 67
2.7.2.3.8 曝露ー反応解析 69
2.7.2.3.8.1 ウパダシチニブの血漿曝露量と QT 間隔に対する影響との関係 69
2.7.2.3.8.2 ウパダシチニブの曝露量と *ex-vivo* での IL-6 誘導性 pSTAT3 及び IL-7 誘導性 pSTAT5 に対する作用との関係 74
2.7.2.3.8.3 第 II 相試験の曝露ー反応解析及び第 III 相試験の用量設定 77
2.7.2.3.8.3.1 第 II 相試験における有効性の曝露ー反応解析 77

2.7.2.3.8.3.2 第 II 相試験における臨床検査項目に対する影響の曝露－反応解析 79
2.7.2.3.8.3.3 第 II 相試験の曝露－反応解析及び第 III 相試験で評価した用量の妥当性 81
2.7.2.3.8.4 第 II 相及び第 III 相試験を通して関節リウマチ患者を対象にしたウパダシチニブの有効性及び安全性の曝露－反応解析及び関節リウマチ患者における承認申請用量（15 mg q.d.）の妥当性 82
2.7.2.3.8.4.1 第 II 相及び第 III 相試験を通しての有効性の曝露－反応解析 82
2.7.2.3.8.4.2 第 II 相及び第 III 相試験における安全性の曝露－反応解析 83
2.7.2.3.8.4.3 日本人関節リウマチ患者での有効性及び安全性の曝露－反応解析 91
2.7.2.3.8.4.4 2.7.2.3.8.42.7.2.3.8.4 第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析の結論並びに承認申請用量の妥当性 96
2.7.2.3.8.4.5 特定の対象集団，食事の有無及び併用薬における用法・用量の妥当性 97
2.7.2.4 参考文献 102

表一覧

表 2.7.2-1. 第 I 相臨床薬理試験の一覧 19
表 2.7.2-2. 関節リウマチ患者を対象としてウパダシチニブの有効性，安全性及び薬物動態を評価した第 II 相試験の一覧 20
表 2.7.2-3. 関節リウマチ患者を対象としてウパダシチニブの有効性，安全性及び薬物動態を評価した第 III 相試験の一覧 21
表 2.7.2-4. 絶食条件下でウパダシチニブ速放性製剤を単回投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（M13-401 試験－Substudy 1） 23
表 2.7.2-5. 健康被験者に速放性製剤を b.i.d.反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（M13-845 試験 Substudy 1） 25
表 2.7.2-6. M13-845 試験（Substudy 2）で一定用量の MTX を服薬している軽症から中等症の関節リウマチ患者に，ウパダシチニブ速放性カプセル剤を b.i.d.反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 26
表 2.7.2-7. 速放性カプセル剤（第 II 相 RA 試験用製剤）及び ER 錠（第 III 相 RA 試験用製剤）を単回投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 28

表 2.7.2-8. ウパダシチニブ徐放性製剤（第 III 相 RA 試験用製剤）及び速放性製剤（第 II 相 RA 試験用製剤）を q.d.反復投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 30
表 2.7.2-9. M13-543 試験－パート 1 で日本人健康被験者に速放性製剤を単回投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 32
表 2.7.2-10. M13-543 試験－パート 2 で日本人及び中国人健康被験者に 18 mg b.i.d.経口投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 33
表 2.7.2-11. 非絶食条件下で中国人被験者にウパダシチニブ徐放性製剤を反復投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 34
表 2.7.2-12. 日本人関節リウマチ患者を対象にウパダシチニブ徐放性製剤を反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 35
表 2.7.2-13. ウパダシチニブの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能の影響に関するウパダシチニブの点推定値及び 90%信頼区間 36
表 2.7.2-14. ウパダシチニブの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響（回帰分析又は ANCOVA を用いて推定した）に関するウパダシチニブの点推定値及び 90%信頼区間 38
表 2.7.2-15. ウパダシチニブの薬物動態パラメータに及ぼすケトコナゾールの影響に関する点推定値及び 90%信頼区間 39
表 2.7.2-16. ウパダシチニブ単剤投与に対するリファンピシン初回及び反復投与時に併用投与したときのウパダシチニブのバイオアベイラビリティ 40
表 2.7.2-17. CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブの影響に関する点推定値及び 90%信頼区間 42
表 2.7.2-18. エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.の影響に関する点推定値及び 90%信頼区間 44
表 2.7.2-19. ロスバスタチン，アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.の影響に関する点推定値及び 90%信頼区間 46
表 2.7.2-20. ブプロピオン薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.の影響に関する点推定値及び 90%信頼区間 47
表 2.7.2-21. 絶食条件下と比較した高脂肪 / 高カロリー食摂取後のウパダシチニブ徐放性製剤 30 mg 単回投与時のバイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間（パート 2） 48

表 2.7.2-22. 絶食条件下と比較した高脂肪 / 高カロリー食摂取後のウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤単回投与時のバイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間（パート 1） 49
表 2.7.2-23. 速放性製剤及び徐放性製剤を臨床レジメンで投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ 54
表 2.7.2-24. 第 I 相試験から第 III 相試験を通しての解析に基づくウパダシチニブの薬物動態パラメータの推定値及び変動 56
表 2.7.2-25. 母集団薬物動態モデルから算出した個別薬物動態パラメータ推定値に基づく関節リウマチ患者を対象にした徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.レジメンにおける C_{max}，C_{avg}，及び C_{trough} の概要 57
表 2.7.2-26. 日本人又は中国人の健康被験者と欧米人の健康被験者間で用量補正したウパダシチニブの薬物動態パラメータを比較したときの点推定値及び 95%信頼区間 61
表 2.7.2-27. 徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.レジメンで日本人と非日本人関節リウマチ患者間でモデルで推定したウパダシチニブの曝露量（C_{max}，C_{avg}，及び C_{trough}）の要約 61
表 2.7.2-28. M13-845 試験でウパダシチニブ単剤投与時と比較した MTX との併用投与時のウパダシチニブの薬物動態パラメータの点推定値及び 90%信頼区間 66
表 2.7.2-29. 併用薬の血漿曝露量に及ぼすウパダシチニブの影響 68
表 2.7.2-30. 解析に含めたウパダシチニブの濃度範囲が網羅する関節リウマチの承認申請用量（15 mg q.d.）での曝露量の倍数 71
表 2.7.2-31. プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を q.d.レジメンで投与したときのモデルで推定した臨床的有効性反応（第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づく） 83
表 2.7.2-32. 海外の曝露－反応解析に基づき，モデルで推定したプラセボ又はウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を q.d.投与したときの投与 12 週時及び 24 週時の臨床検査項目に変化が認められる被験者の割合 90
表 2.7.2-33. 日本人関節リウマチ患者にプラセボ又はウパダシチニブ 7.5，15 及び 30 mg を q.d.投与したときのモデルで推定した投与 12 週時及び 24 週時に臨床検査項目に変化が認められる被験者の割合 96
表 2.7.2-34. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づき，15 mg q.d.用量に対してウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} の増加に伴い安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定） 98
表 2.7.2-35. 日本人関節リウマチ患者の曝露－反応解析に基づき，モデルで推定した 15 mg q.d.用量に対し，ウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} の増加に伴い安全性事象を発現する被験者の割合 99

図一覧

図 2.7.2-1. 速放性製剤を健康被験者に a) 単回及び b) b.i.d.反復投与したときのウパダシチニブの用量補正した C_{max} 及び AUC（平均値 ± 標準偏差） 52
図 2.7.2-2. 徐放性製剤を健康被験者に c) 単回及び d) q.d.反復投与したときのウパダシチニブの用量補正した C_{max} 及び AUC（平均値 ± 標準偏差） 53
図 2.7.2-3. 標準的な関節リウマチ患者集団と比較した異なる関節リウマチ患者部分集団でのウパダシチニブの C_{max} 及び AUC_{24} に及ぼすモデルで予測した共変量の影響 58
図 2.7.2-4. CYP2D6 代謝表現型別のモデルで推定したウパダシチニブの経口クリアランスの分布 65
図 2.7.2-5. A) 第 I 相単回及び反復投与試験における観察された ΔQTcF と血漿中ウパダシチニブ濃度との関係，B) 観察された個別の血漿中ウパダシチニブ濃度範囲でモデルで予測したウパダシチニブの平均効果及び両側 90%信頼区間 73
図 2.7.2-6. 健康被験者にウパダシチニブ（速放性製剤）又はプラセボを単回投与後の *ex-vivo* IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化のベースラインに対する平均（+ 標準偏差）阻害率（M13-401 試験） 75
図 2.7.2-7. トファシチニブ 5 mg（破線）と比較したプラセボ又はウパダシチニブ（速放性製 剤）単回投与後 1 時間における *ex-vivo* IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化のベースラインに対する平均（+ 標準偏差）阻害率 76
図 2.7.2-8. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づき，M13-537 試験及び M13-550 試験で評価した速放性製剤 b.i.d.レジメン及び徐放性製剤 q.d.レジメンにおける投与 12 週時での ACR 反応を推定した中央値及び 90%予測区間（無効例の補完） 78
図 2.7.2-9. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づく投与間隔でのウパダシチニブの平均血漿中濃度に対する投与 12 週時での臨床検査項目のベースラインからの種々の変化（LOCF）が認められた被験者の割合（シンボル）及び変化が予測された被験者の割合（実線及び色付き部分）を示すロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価 80
図 2.7.2-10. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づく投与 12 週時に臨床検査項目のベースラインからの特異的な変化（LOCF）を発現する関節リウマチ患者の割合の予測中央値パーセント点 81
図 2.7.2-11. 全体の解析データセットにおける投与 12/14 週時及び 24/26 週時の安全性変数についての曝露－反応の四分位プロット 85

図 2.7.2-12. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づく投与間隔でのウパダシチニブの平均血漿中濃度に対する投与 12/14 週時の臨床検査項目におけるベースラインからの種々の変化（LOCF）を発現した被験者の割合（シンボル）及び発現が予測された被験者の割合（実線及び色付き部分）を示すロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価 88
図 2.7.2-13. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づく投与間隔でのウパダシチニブの平均血漿中濃度に対する投与 24/26 週時の臨床検査項目におけるベースラインからの種々の変化（LOCF）又は重篤な感染症を発現した被験者の割合（シンボル）及び発現が予測された被験者の割合（実線及び色付き部分）を示すロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価 89
図 2.7.2-14. MACE 又は VTE により層別化した第 III 相試験の関節リウマチ患者における投与間隔での平均血漿中ウパダシチニブ濃度 91
図 2.7.2-15. 日本人関節リウマチ患者での投与 12 週時及び 24 週時の安全性変数についての曝露－反応の四分位プロット 92
図 2.7.2-16. 日本人関節リウマチ患者の投与 12 週時でのグレード 3 以上のリンパ球減少症，ヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少又は 2 g/dL 超の減少についての最終ロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価 94
図 2.7.2-17. 日本人関節リウマチ患者の投与 24 週時でのヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少及び重篤な感染症についての最終ロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価 95

略語一覧

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACRx	Proportions of subjects achieved ACRx response	ACR 基準で X%改善
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収，分布，代謝，排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
Anti-TNF	Anti-tumor necrosis factor	抗腫瘍壊死因子阻害薬
Anti-TNF-IR	Anti-tumor necrosis factor-inadequate responder	抗腫瘍壊死因子阻害薬で効果不十分例
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time zero extrapolated to infinity	時間 0 から∞時間までの AUC
AUC_t	AUC from time zero to last measurable plasma drug concentration at time t	時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの AUC
AUC_{0-x}	AUC from time zero to x hours post-dose	時間 0 から投与 x 時間後までの AUC
$AUC_{24,ss}$	AUC from time zero to 24 hours at steady-state	定常状態での時間 0 から 24 時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん抵抗性蛋白
bDMARD	Biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
bDMARD-IR	Biologic disease-modifying antirheumatic drug-inadequate responder	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分例
b.i.d.	Twice a day	1 日 2 回
C_{avg}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CHMP	The committee for medicinal products for human use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最小血漿中濃度
CP	Child-Pugh	チャイルドピュー
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	Clinical remission	臨床的寛解

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
csDMARD	Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
csDMARD-IR	Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug-inadequate responder	既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分例
C_{trough}	Trough plasma concentration measured at the end of a dosing interval at steady state	投与期間の終了時に定常状態で測定したトラフ血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
C_{24}	Plasma concentration at 24 hours post-dose	投与 24 時間後の血漿中濃度
DAS28 [CRP]	28-joint disease activity score based on C-reactive protein	C-反応性蛋白に基づく 28 関節による疾患活動性スコア
ΔQTcF	QTcF change from baseline	QTcF のベースラインからの変化
ΔΔQTcF	Difference in ΔQTcF	ΔQTcF のプラセボ投与との差
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
EC_{50}	Effective concentration to reach 50% efficacy	50%有効濃度
EM	Extensive metabolizer	－
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum efficacy	最大効果
ER	Extended-release	徐放性
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_e	Percentage of upadacitinib dose recovered unchanged in urine	ウパダシチニブ未変化体の尿中排泄率
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hsCRP	High-sensitivity C-reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
IL	Interleukin	インターロイキン
IM	Intermediate metabolizer	－
IR	Immediate-release	速放性
JAK	Janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
KA	Absorption rate constant	吸収速度定数
LDA	Low disease activity	低疾患活動性
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値補完法
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要な心血管事象
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
mRNA	Messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
MTX-IR	Methotrexate monotherapy-inadequate responder	MTX 単剤療法で効果不十分例
NC	Not calculated	算出せず
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PM	Poor metabolizer	－
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
q.d.	Once a day	1 日 1 回
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
R_{ac}	Accumulation ratio	累積比
RSE	Relative standard error	相対誤差
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
SD	Standard deviation	標準偏差
SQRT	Square root	平方根
STAT	Signal transducers and activators of transcription	転写シグナル変換活性化因子
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2F}$	Functional $t_{1/2}$	Functional $t_{1/2}$
UM	Ultra-rapid metabolizer	－
V_c/F	Apparent volume of distribution of central compartment	セントラルコンパートメントの見かけの分布容積
V_p/F	Apparent volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
VTE	Venous thromboembolic event	静脈血栓塞栓事象

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ウパダシチニブの薬物動態及び曝露－反応関係を特徴付ける臨床試験の概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は，中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者の治療のために開発された新規選択的ヤヌスキナーゼ（以下「JAK1」）阻害剤である。ウパダシチニブはJAK1 を強力に阻害し，他のアイソフォーム JAK2，JAK3，チロシンキナーゼ 2 に対して弱い阻害を示す（R&D/12/424 及び R&D/12/445）。JAK1 に対するウパダシチニブの比較的高い選択性は，関節リウマチにおける効果を最大化する可能性を有するが，JAK 酵素が関与する生理学的機能への作用は限定される（造血機能及び免疫機能など）。ウパダシチニブは，関節症性乾癬，クローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，強直性脊椎炎，巨細胞性動脈炎など他の炎症性疾患の治療にも検討されている。

徐放性（以下「ER」）製剤を用いたウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「q.d.」）投与は，中等症から重症の活動性関節リウマチ成人患者の治療を目的とする「市販予定」の承認申請レジメンである。

表 2.7.2-1（第 I 相試験），表 2.7.2-2（第 II 相試験）及び表 2.7.2-3（第 III 相試験）に記載するように，早期第 I 相試験及び関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験（以下「第 II 相 RA 試験」）は速放性カプセル剤で，後期第 I 相，国内第 IIb/III 相，及び国際共同第 III 相試験では ER 錠にてウパダシチニブを q.d.投与した。進行中の第 II 相，長期，非盲検継続投与試験（M13-538 試験）では，速放性カプセル剤及び q.d.徐放性錠の両製剤を用い，ウパダシチニブを投与した。M13-538 試験のデータは，薬物動態及び曝露－反応解析に含めなかった。

ウパダシチニブの薬物動態，安全性，忍容性，及びサイトカインシグナル伝達のバイオマーカーに及ぼす影響に関しては，健康被験者への速放性製剤の単回投与（M13-401 試験，Substudy 1［5.3.3.1-1 項］），健康被験者への速放性製剤の反復投与（M13-845 試験，Substudy 1［5.3.3.1-2 項］），及び関節リウマチ患者への速放性製剤の反復投与（M13-845 試験，Substudy 2）において評価した。また，ウパダシチニブ徐放性製剤を単回及び反復投与したときの薬物動態，安全性，及び忍容性も評価した（M14-680 試験［5.3.1.2-4 項］）。日本人及び中国人に関しては，日本人及び中国人の健康被験者を対象に速放性製剤を用いた第 I 相試験（M13-543 試験［5.3.3.3-1 項］），中国人健康被験者を対象に徐放性製剤を用いた第 I 相試験（M15-558 試験［5.3.3.3-4 項］），及び日本人関節リウマチ患者を対象に徐放性製剤を用いた第 IIb/III 相試験の Substudy（M14-663 試験［5.3.5.1-1 項］）で，ウパダシチニブの薬物動態，安全性，及び忍容性を評価した。

ウパダシチニブ（放射性標識体[^{14}C]ウパダシチニブを使用）の吸収，分布，代謝，排泄（以下「ADME」）特性に関しては，健康男性被験者を対象にした第 I 相試験（M13-548 試験［5.3.3.1-3 項］）で検討した。ウパダシチニブの薬物相互作用の可能性については，被相互作用薬又は相互作用薬として健康被験者を対象に第 I 相試験 6 試験で評価した（M13-401 試験 Substudy 2，M13-540 試験［5.3.3.4-1 項］，M14-624 試験［5.3.3.4-3 項］，M14-625 試験［5.3.3.4-4 項］，M13-541 試験［5.3.3.4-2 項］，及び M17-221 試験［5.3.3.4-5 項］）。また，腎

機能障害又は肝機能障害被験者を対象に，ウパダシチニブの薬物動態をそれぞれ M13-551 試験（5.3.3.3-3 項）及び M13-539 試験（5.3.3.3-2 項）で評価した。徐放性製剤におけるウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす高脂肪食の影響については，関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験（以下「第 III 相 RA 試験」）用製剤は M14-680 試験で，市販用製剤（市販候補製剤）については M15-878 試験（5.3.1.2-7 項）で評価した。

第 II 相用量設定試験としては 2 試験を実施し，メトトレキサート（以下「MTX」）（M13-537 試験［5.3.5.1-9 項］）又は抗腫瘍壊死因子阻害薬（以下「Anti-TNF」）で効果不十分な関節リウマチ患者を対象にウパダシチニブの安全性及び有効性を評価した（M13-550 試験［5.3.5.1-10 項］）。また，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）で効果不十分な日本人被験者を対象に国内第 IIb/III 相試験が進行中である（M14-663 試験）。ウパダシチニブの有効性及び安全性に関しては，MTX（M14-465 試験［5.3.5.1-5 項］及び M15-555 試験［5.3.5.1-2 項及び 5.3.5.1-3 項］），csDMARD（M13-549 試験［5.3.5.1-7 項及び 5.3.5.1-8 項］）若しくは生物学的疾患修飾性リウマチ薬（以下「bDMARD」）（M13-542 試験［5.3.5.1-6 項］）で効果不十分の，又は MTX の治療経験がない（M13-545 試験［5.3.5.1-4 項］）中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブの有効性及び安全性を国際共同第 III 相試験 5 試験で確認した。第 II 相 RA 試験及び第 III 相 RA 試験では薬物動態測定試料をスパースサンプリングし，関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの有効性及び安全性に関する母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析にこれらの試料のデータを利用した。現在までに実施したウパダシチニブの臨床薬理に関連するすべての試験の概要を，表 2.7.2-1（第 I 相試験），表 2.7.2-2（第 II 相及び第 III 相試験）及び表 2.7.2-3（第 III 相試験）に示す。

ウパダシチニブ速放性製剤の単回投与に関しては，健康被験者を対象に，1–48 mg の用量範囲で検討した（M13-401 試験，Substudy 1）。ウパダシチニブ速放性製剤の 1 日 2 回（以下「b.i.d.」）反復投与に関しては，健康被験者では 3–24 mg，関節リウマチ患者では 6–24 mg の用量範囲で検討した（M13-845 試験）。中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象とした第 II 相用量設定試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）では，ウパダシチニブ速放性製剤 3 mg，6 mg，12 mg，及び 18 mg b.i.d.（M13-537 試験では 24 mg q.d.を追加）のレジメンを評価した。健康被験者を対象とした第 I 相試験（M14-680 試験）では，ウパダシチニブ徐放性製剤を 15 mg 及び 30 mg 単回及び q.d.反復投与した。第 III 相試験（M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，及び M14-465 試験での 15 mg q.d.投与）では，ウパダシチニブ徐放性製剤を 15 mg 及び 30 mg q.d.投与した。M13-545 試験では，日本のみ 7.5 mg q.d.レジメンも含めた。日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）では，ウパダシチニブ徐放性製剤 7.5 mg，15 mg，及び 30 mg q.d.投与を評価した。また，ウパダシチニブの評価は，MTX の基礎療法（M13-537 試験，M13-550 試験，及び M14-465 試験），csDMARD の基礎療法（M13-542 試験，M13-549 試験，及び M14-663 試験），及び単剤療法（M15-555 試験及び M13-545 試験）を受けている中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に実施した。

これらの個々の試験に加え，ウパダシチニブの全体的な臨床薬理特性を裏付けるため，複数の試験を併合したデータを用いて，母集団薬物動態解析並びに *ex-vivo* バイオマーカー，QT 間隔

に及ぼす影響，有効性，及び安全性に関する曝露－反応解析を実施した。これらの試験及び解析から得た結果の概要及び結論は，以下の項で要約する。

2.7.2.1.2 薬物動態

速放性製剤を投与したとき，ウパダシチニブは速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」）の中央値は，絶食条件下及び非絶食条件下でそれぞれ約 1 時間及び 2 時間であった（M13-401 試験及び M13-845 試験）。最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）に到達後，血漿中ウパダシチニブ濃度は 2 相性に消失し，終末相の消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）の調和平均値は 6–16 時間であった。速放性製剤を b.i.d.反復投与したとき，functional $t_{1/2}$（以下「$t_{1/2F}$」，定常状態での C_{max} 及び投与期間の終了時に測定したトラフ血漿中濃度［以下「C_{trough}」］比から推定）は，3–4 時間であった。ウパダシチニブの血漿曝露量は，速放性製剤 1–48 mg の単回投与及び速放性製剤 3–24 mg の b.i.d.反復投与の用量範囲で，おおむね用量に比例して増加した。

患者のアドヒアランスを高め，より利便性の高い用法・用量を提供するため，ウパダシチニブ ER 錠を開発し第 III 相試験で評価した。母集団薬物動態解析及びノンコンパートメント解析より，ウパダシチニブ徐放性製剤のバイオアベイラビリティは速放性製剤と比較し，76%と推定される（R&D/18/0624 及び R&D/18/0165）。国際共同第 III 相試験で評価した用量であるウパダシチニブ徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.により，絶食条件下の速放性製剤 6 mg 及び 12 mg b.i.d.とそれぞれ同程度の時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{0-24}」），C_{max}，及び最小血漿中濃度（以下「C_{min}」）が得られた（M14-680 試験）。徐放性製剤投与後のウパダシチニブの T_{max} の中央値は 2–4 時間，$t_{1/2}$ は 9–14 時間であった。徐放性製剤の q.d.反復投与により，血漿中にウパダシチニブの蓄積は認められなかった。徐放性製剤におけるウパダシチニブの曝露量に関して，臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった。したがって，すべての第 III 相試験では，食事を考慮せずにウパダシチニブを投与した（M14-680 試験及び M15-878 試験）。

特定の対象集団におけるウパダシチニブの薬物動態

軽度及び中等度の肝機能障害被験者並びに軽度，中等度，及び高度の腎機能障害被験者を対象に，ウパダシチニブの薬物動態を評価した。また，ウパダシチニブのクリアランスとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），血清アルブミン，及びクレアチニンクリアランス（以下「CL_{CR}」）との相関性を，第 I 相試験から第 III 相試験を通してのデータを用い，母集団薬物動態解析により評価した。

軽度又は中等度の肝機能障害被験者のウパダシチニブの AUC は，肝機能正常被験者と比較し，それぞれ 28%及び 24%高かった（M13-539 試験）。ウパダシチニブの C_{max} は，肝機能正常被験者と比較し，軽度肝機能障害被験者で同程度であり，中等度肝機能障害被験者では 43%高かった。ウパダシチニブの AUC は腎機能正常被験者と比較し，軽度，中等度，及び高度の腎機能障害被験者でそれぞれ 18%，33%，及び 44%高かった（M13-551 試験）。ウパダシチニブの C_{max} の中心値は腎機能正常被験者と比較し，軽度，中等度，及び高度の腎機能障害被験者で同程度であった。

日本人及び中国人健康被験者における用量補正したウパダシチニブ曝露量（M13-543 試験）は，欧米人健康被験者の用量補正した曝露量と同程度（AUC で 20%以下の高値，C_{max} で同様）であった（M13-401 試験及び M13-845 試験）。同様に，中国人被験者における定常状態でのウパダシチニブの血漿曝露量（M15-558 試験）も欧米人被験者の曝露量（M14-680 試験）と同程度（AUC で 26%高値，C_{max} で 32%高値）であった。モデルで推定した日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの血漿曝露量は，非日本人関節リウマチ患者と同程度（AUC 及び C_{max} で 20%以下の高値）であった。また，母集団薬物動態解析で人種及び民族は，ウパダシチニブの薬物動態パラメータの有意な共変量ではなかった（R&D/18/0165）。以上のことから，ウパダシチニブの薬物動態は，民族差の影響を受けにくいことが示された。

2.7.2.1.3 ADME 特性及びウパダシチニブの薬物相互作用の可能性の評価

ウパダシチニブは臨床試験で用いられた用量で膜透過性が高く，溶解性が高い。*In vitro* 試験に基づき，ウパダシチニブは *in vitro* 代謝でチトクロム P450（以下「CYP」）3A の基質であり，CYP2D6 も極めてわずかではあるが寄与する可能性がある（A-1293543 Memo No. 09）。ウパダシチニブは，排出トランスポータである P 糖蛋白質（以下「P-gp」）及び乳がん抵抗性蛋白（以下「BCRP」）（R&D/16/0380）の基質でもあるが，高い膜透過性及び溶解性を考慮すると，P-gp 及び BCRP の阻害薬との相互作用はないと考えられる（A-1293543 Memo No. 19; PTR-17-0004）。

M13-548 試験で健康男性被験者を対象として，速放溶液を単回経口投与したときの放射性標識体[^{14}C]ウパダシチニブの ADME 特性を評価した。本試験結果より，ウパダシチニブ未変化体は血漿中総放射能の 79%を占め，代謝物 M4（1 酸素付加後にグルクロン酸抱合により生成）及び M11（1 酸素付加後に開環により生成）は，血漿中総放射能のそれぞれ 13%及び 7.1%を占めた。投与総放射能の約 24%及び 38%が，未変化体として，それぞれ尿中及び糞中に回収された。なお，ウパダシチニブには既知の活性代謝物は認められていない。

ウパダシチニブは，臨床的に意味のある濃度で，薬物代謝酵素又はトランスポータの *in vitro* 阻害薬ではなかった（R&D/17/0324）。*In vitro* において，ウパダシチニブは CYP3A 及び CYP2B6 の mRNA 発現を濃度依存的に増加させ，CYP1A2 mRNA 発現をわずかに増加させた（R&D/16/1011）。

強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール（400 mg q.d.）を 6 日間投与するレジメンで，投与 4 日目にウパダシチニブを併用投与したとき，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 70%及び 75%増加し，ウパダシチニブと強い CYP3A 阻害薬との間に弱い相互作用が認められた（M13-401 試験，Substudy 2）。また，リファンピシン（600 mg q.d.）を 9 日間投与するレジメンで，投与 8 日目にウパダシチニブを投与したとき，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 50%及び 60%減少した（M13-540 試験）。リファンピシンの単回投与は（OATP1B 阻害薬として）ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさなかった。第 I 相及び第 II 相試験の母集団薬物動態解析において，CYP2D6 表現型（遺伝子型に基づく）は，ウパダシチニブの経口クリアランスに影響を及ぼさなかったことから，ウパダシチニブの消失に CYP2D6 の臨床的に意味のある寄与はないことが裏付けられた（R&D/17/0334）。第 I 相試験から第 III 相試験を通して

の母集団薬物動態解析（R&D/18/0165）及び M13-845 試験 Substudy 2 のノンコンパートメント解析に基づき，ウパダシチニブと MTX の併用投与は，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさなかった。

ウパダシチニブ徐放性製剤 30 mg q.d.反復投与によるミダゾラム（非常に高感度な CYP3A 基質）の曝露量への影響は限定的であり（AUC 及び C_{max} の 26%減少），高感度な CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP2D6 の *in vivo* での高感度プローブ基質 / マーカーの曝露量には，意味のある影響を及ぼさないことが示された（M14-624 試験）。この試験では，ウパダシチニブを 15 日間投与し，プローブ基質を投与 11 日目（ミダゾラムの場合）及び 12 日目（他の基質の場合）に併用投与した。生理学的薬物速度論（以下「PBPK」）シミュレーションに基づき，ウパダシチニブの関節リウマチ患者を対象とした承認申請用量（15 mg q.d.）でのミダゾラムの曝露量への影響は小さい（あるいは意味のない）ことが予想される（ミダゾラムの AUC の 15%減少）（R&D/17/1073）。ウパダシチニブ 30 mg q.d.を 14 日間投与するレジメンで，投与 12 日目にエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルを併用投与したとき，エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの曝露量（AUC 又は C_{max}）への影響は認められなかった（M14-625 試験）。ウパダシチニブによりロスバスタチン及びアトルバスタチンの曝露量は増加しなかったことから，ウパダシチニブは有機アニオン輸送ポリペプチドを阻害しないことが示された。ウパダシチニブ 30 mg q.d.を 10 日間投与するレジメンで，投与 7 日目にロスバスタチン又はアトルバスタチンを併用投与したとき，当該スタチン系薬剤の単剤投与時と比較し，ロスバスタチン又はアトルバスタチンの AUC はそれぞれ 33%及び 23%低く，ロスバスタチンの C_{max} は 23%低かったが，単剤投与時との差異は，これらの薬物の曝露量の被験者内変動の範囲内であった（M13-541 試験）。ウパダシチニブ 30 mg q.d.を 14 日間投与するレジメンで，投与 12 日目にブプロピオンを併用投与したとき，ブプロピオンの血漿曝露量（AUC 又は C_{max}）に影響はなく，*in vivo* で CYP2B6 に影響を及ぼさないことが示された（M17-221 試験）。

2.7.2.1.4 曝露－反応解析

QT 間隔に及ぼすウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析

QT 間隔に及ぼすウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析は，健康被験者を対象にした早期の単回及び反復投与試験中に収集した血漿中濃度及び 3 回連続測定した心電図（以下「ECG」）データを用いて実施した（M13-401 試験及び M13-845 試験）。本解析により，治療域又はそれを大幅に超える血漿曝露量での血漿中ウパダシチニブ濃度と QT 間隔の延長との間には相関性のないことが示された（R&D/17/1139）。当該試験で観察されたウパダシチニブの最高血漿中濃度（442 ng/mL）で予測した ΔQTcF のプラセボ投与との差（以下「ΔΔQTcF」）の両側 90%信頼区間の上限は，10 ms よりもはるかに低値であった（3.33 ms）。この 442 ng/mL は，関節リウマチを対象とした承認申請用量（徐放性製剤 15 mg q.d.）で推定した定常状態における平均 C_{max}（41 ng/mL）の 10.7 倍であった。

Ex-vivo サイトカイン誘導性転写シグナル変換活性化因子（以下「STAT」）リン酸化に及ぼすウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析

第 II 相用量設定試験の 2 試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）で評価したウパダシチニブの用量は，*ex-vivo* 測定で評価したインターロイキン（以下「IL」）-6 及び IL-7 シグナル伝達経路に及ぼすウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析に基づき，トファシチニブの早期第 I 相試験の 5 mg b.i.d.投与と比較し，選択した。M13-401 試験及び M13-845 試験から得たデータの曝露－反応解析より，ウパダシチニブはトファシチニブと比較し，IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化（JAK1 活性のマーカーとして）に対してより強い阻害作用が示され，IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化（JAK1/3 活性のマーカーとして）に対してより弱い阻害作用が示された（M13-845 試験総括報告書 11.6.1 項）。これはウパダシチニブがトファシチニブと比べ，*in vitro* で JAK3 よりも JAK1 に対してより高い効力を有することと一致する。*Ex-vivo* バイオマーカー評価に基づくと，IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化に対しては，ウパダシチニブ速放性製剤 3 mg b.i.d.投与でトファシチニブ 5 mg b.i.d.投与と同程度の作用が得られるが，IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化に対する作用は，ウパダシチニブ約 12 mg b.i.d.投与でトファシチニブ 5 mg b.i.d.投与と同程度であることが示された。したがって，ウパダシチニブ速放性製剤の 3–18 mg b.i.d.の用量範囲で，関節リウマチ患者において最小有効用量及び有効性のプラトーを評価し，ウパダシチニブの用量－及び曝露－反応関係の十分な特徴付けが可能となると予測された。

第 II 相試験におけるウパダシチニブの有効性及び臨床検査項目に及ぼす影響に関する曝露－反応解析

MTX の基礎療法を受けている関節リウマチ患者を対象にした第 II 相用量設定試験 2 試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）のデータを用いて，曝露－反応解析を実施した。本解析は，ウパダシチニブ曝露量と有効性（American College of Rheumatology 20%, 50%, 70% Response［以下「ACR20」，「ACR50」，「ACR70」］を達成した被験者の割合として評価）及び臨床検査項目（低比重リポ蛋白［以下「LDL」］，高比重リポ蛋白［以下「HDL」］，ヘモグロビン，ナチュラルキラー［以下「NK」］細胞，好中球数，及びクレアチンホスホキナーゼ［以下「CPK」］）に及ぼす影響との関係を評価した（R&D/17/1122）。本解析の結果，速放性製剤 6–12 mg b.i.d.投与でのウパダシチニブの血漿曝露量で，MTX の基礎療法を受けている中等症から重症の活動性関節リウマチ患者で効果は最大になると予測された。ウパダシチニブ徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.投与は，速放性製剤 6 mg 及び 12 mg b.i.d.投与と同程度の効果が得られると予測された。ウパダシチニブ速放性製剤 3 mg b.i.d.の用量（徐放性製剤 7.5 mg）は，高用量と比較し，至適効果を下回ることが予測された。速放性製剤 12 mg b.i.d.より高用量では，臨床的に意味のある更なる有効性ベネフィットは得られないと予測されるが，12 mg b.i.d.と比べてヘモグロビン，NK 細胞，及び CPK に大きな影響を及ぼすと予測された（R&D/17/1122）。したがって，ウパダシチニブ徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.投与を，第 III 相 RA 試験の評価用量として選択した。

国際共同第 II 相及び第 III 相試験におけるウパダシチニブの有効性及び安全性に関する曝露－反応解析

国際共同第 II 相及び第 III 相 RA 試験のデータを用いて，曝露－反応解析を実施した。有効性の解析より，関節リウマチ患者においてウパダシチニブ 15 mg q.d.投与によりウパダシチニブの効果は最大となり，30 mg q.d.投与での更なるベネフィットは小さいことが示された（C-反応性蛋白に基づく 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28［CRP］」）ACR20，ACR50，ACR70，低疾患活動性（以下「LDA」）又は DAS28［CRP］での臨床的寛解（以下「CR」）の増加が 15–30 mg q.d.投与で 5%以下）。これは，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分例（以下「csDMARD-IR」）集団，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分例（以下「bDMARD-IR」）集団，及びウパダシチニブを単剤療法として又は csDMARD の基礎療法下に併用しても一致していた（R&D/18/0628）。

ウパダシチニブの曝露量の増加は，投与 12/14 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少（1 g/dL 超及び 2 g/L 超）及びリンパ球減少症（グレード 3 以上）の高い発現率及び投与 24/26 週時での重篤な感染症と統計学的に関連していた。投与 12 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少が 1 g/dL 超と予測された被験者の割合は，プラセボの 10%と比較し，15 mg q.d.投与で約 14%及び 30 mg q.d.投与で約 24%であった。投与 12 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少が 2 g/dL 超と予測された被験者の割合は，プラセボの 1%と比較して，15 mg q.d.投与で 1.3%及び 30 mg q.d.投与で 4%であった。投与 12 週時にグレード 3 以上のリンパ球減少症が発現すると予測された被験者の割合は，プラセボの 5.7%と比較し，15 mg q.d.投与で 6.7%及び 30 mg q.d.投与で 8.3%であった。投与開始 24 週間で重篤な感染症が発現すると予測された被験者の割合は，プラセボの 1%と比較し，15 mg q.d.投与で 1.7%及び 30 mg q.d.投与で 2.7%であった（R&D/18/0628）。一方，長期安全性解析でウパダシチニブの血漿曝露量（用量補正した AUC）は，静脈血栓塞栓事象（以下「VTE」）又は主要な心血管事象（以下「MACE」）を発現した被験者と当該事象を発現しなかった被験者との間で同程度であった。本曝露－反応解析に基づき，ウパダシチニブ 15 mg q.d.投与は，関節リウマチ患者で最大の効果を発揮するが，臨床検査測定項目又は重篤な感染症に対する影響は極めて限定的であると考えられる。

日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの曝露－反応解析

国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）における用量－反応関係より，日本人関節リウマチ患者における最適な臨床的有効性を得るために，15 mg q.d.投与レジメンが支持される。国際共同第 II 相及び III 相試験の全般的解析でウパダシチニブの曝露と相関傾向を示した安全性評価項目について，曝露－反応関係を評価した。日本人関節リウマチ患者では，ウパダシチニブ曝露の増加により，投与 12 週時及び 24 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少が 1 g/dL 超，投与 12 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少が 2 g/dL 超，及び投与 12 週時にリンパ球減少症（グレード 3 以上）の発現率が高くなった。投与 24 週時の臨床的に意味のある臨床検査項目の変化（ヘモグロビンの減少が 2 g/dL 超及び重篤な感染症）は，いずれもウパダシチニブ投与において統計学的に有意な曝露依存性の変化を示さなかった。日本人被験者では，血小板数，帯状ヘルペス感染又は好中球減少症において，明確な又は一貫したウパダシチニブの曝露

に依存した変化はなかった。投与 12 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少が 1 g/dL 超になると予測された日本人被験者の割合は，プラセボ投与で 5.3%，15 mg q.d.投与では 9%であった。投与 12 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少が 2 g/dL 超になると予測された日本人被験者の割合は，プラセボ投与で 1.3%，15 mg q.d.投与では 1.7%であった。投与 12 週時にリンパ球減少症（グレード 3 以上）を発現すると予測された日本人被験者の割合は，プラセボ投与で 10.7%，15 mg q.d.投与では 16.3%であった。

全体として，安全性評価項目の曝露－反応解析により，内因性又は外因性要因（R&D/18/1105）により曝露量が増加したとしても，15 mg q.d.投与レジメンにより，日本人関節リウマチ患者に最適なリスク・ベネフィットバランスが提供されることが示された。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

全体として，ウパダシチニブの第 I 相試験 22 試験を実施し，そのうち 14 試験は，本臨床薬理試験の概要（2.7.2 項）に記載する。ウパダシチニブ製剤のバイオアベイラビリティ及びこれらの製剤に及ぼす食事の影響についての他の第 I 相試験 8 試験のデータは，モジュール 2，2.7.1 項に要約する。

本要約に記載されている第 I 相試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。関節リウマチ患者を対象に実施した第 II 相及び第 III 相試験の一覧をそれぞれ表 2.7.2-2 及び表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-1. 第 I 相臨床薬理試験の一覧

試験	内容	試験に使用したウパダシチニブの剤形
単回及び反復投与試験		
M13-401 - Substudy 1	健康被験者における単回漸増投与（以下「SAD」）	速放性カプセル剤
M13-845	健康被験者における反復漸増投与（以下「MAD」）及び関節リウマチ患者における反復投与	速放性カプセル剤
M14-680	ウパダシチニブ徐放性製剤と速放性製剤の単回及び反復投与の比較評価	速放性カプセル及び ER 錠
ADME 試験		
M13-548	放射性標識体ウパダシチニブの ADME 試験	速放溶液
内因性要因を検討した試験		
M13-543	アジア人健康被験者における単回及び反復投与試験	速放性カプセル剤
M15-558	中国人健康被験者における反復投与試験	ER 錠
M13-539	肝機能障害者を対象とした試験	ER 錠
M13-551	腎機能障害者を対象とした試験	ER 錠
外因性要因を検討した試験		
M13-401 - Substudy 2	ウパダシチニブの薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復投与の影響（及び速放性製剤に対する高脂肪食の影響）	速放性カプセル剤
M13-540	ウパダシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシン単回及び反復投与の影響	速放性カプセル剤
M14-624	種々の CYP 酵素の高感度基質の薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響（カクテル基質の薬物相互作用試験）	ER 錠
M14-625	エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響	ER 錠
M13-541	ロスバスタチン及びアトルバスタチンの薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響	ER 錠
M17-221	ブプロピオンの薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響	ER 錠
M14-680 - パート 2	ウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤に対する高脂肪食の影響（速放性製剤に対する徐放性製剤とのバイオアベイラビリティの評価）	ER 錠（及び速放性カプセル剤）
M15-878	ウパダシチニブの市販候補製剤に対する高脂肪食の影響（及び第 III 相 RA 試験用製剤及び市販候補製剤の生物学的同等性評価）	ER 錠

表 2.7.2-2. 関節リウマチ患者を対象としてウパダシチニブの有効性，安全性及び薬物動態を評価した第 II 相試験の一覧

試験	内容	試験に使用したウパダシチニブの剤形
第 II 相試験		
M13-537[a]	一定用量の MTX で基礎療法を受け，MTX 単剤療法で効果不十分例（以下「MTX-IR」）の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボとの比較	速放性カプセル剤
M13-550[a]	一定用量の MTX で基礎療法を受け，Anti-TNF で効果不十分例（以下「Anti-TNF-IR」）又は不耐容の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボとの比較	速放性カプセル剤
M14-663[a,b]	一定用量の csDMARD を投与中で，csDMARD-IR の中等症から重症の活動性関節リウマチの日本人患者におけるウパダシチニブとプラセボとの比較	ER 錠

a. 母集団薬物動態解析用に薬物動態測定試料をスパースサンプリングした。

b. 第 IIb/III 相試験。Intensive 薬物動態評価を実施した。結果は 2.7.2.2.3.1 項に要約した。

表 2.7.2-3. 関節リウマチ患者を対象としてウパダシチニブの有効性，安全性及び薬物動態を評価した第 III 相試験の一覧

試験	内容	試験に使用したウパダシチニブの剤形
第 III 相試験		
M14-465[a]	一定用量の MTX で基礎療法を受け，MTX-IR の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブとの比較	ER 錠
M13-549[a]	一定用量の csDMARD を投与中で，csDMARD-IR の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボとの比較	ER 錠
M15-555[a]	MTX-IR の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単剤投与と MTX との比較	ER 錠
M13-542[a]	一定用量の csDMARD を投与中で，bDMARD-IR 又は不耐容の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボとの比較	ER 錠
M13-545[a]	MTX の治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単剤投与と MTX 単剤投与との比較	ER 錠

a. 母集団薬物動態解析用に薬物動態測定試料をスパースサンプリングした。

表 2.7.2-1 に記載されている各第 I 相試験の目的，デザイン，結果，及び結論を本臨床薬理試験の概要に記載する。更に，第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）の intensive 薬物動態評価並びに表 2.7.2-2 に記載した第 II 相及び第 III 相試験のデータを利用した母集団薬物動態及び曝露－反応解析は，本臨床薬理試験の概要に記載する。

表 2.7.2-2 及び表 2.7.2-3 の第 II 相及び第 III 相試験の有効性及び安全性のデータは，モジュール 2，2.7.3 項，臨床的有効性の概要及びモジュール 2，2.7.4 項，臨床的安全性の概要に記載する。

2.7.2.2.1 ウパダシチニブの薬物動態を評価する単回及び反復投与試験

2.7.2.2.1.1 M13-401 試験－Substudy 1（健康被験者における単回投与）

目的及びデザイン：本 Substudy は，健康被験者を対象として逐次，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照デザインで，ウパダシチニブ単回経口投与の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 56）を Substudy 1 に組み入れ，各群 8 名の 7 群とした。ウパダシチニブ速放性製剤（1，3，6，12，24，36 又は 48 mg）を各群 6 名，プラセボを各群 2 名に投与するようにランダム化した。絶食条件下で治験薬を投与した。

結果及び結論：ウパダシチニブを単回経口投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4. 絶食条件下でウパダシチニブ速放性製剤を単回投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（M13-401 試験－Substudy 1）

Pharmacokinetic Parameters (Units)	**1 mg (N = 6)**	**3 mg (N = 6)**	**6 mg (N = 6)**	**12 mg (N = 6)**	**24 mg (N = 6)**	**36 mg (N = 6)**	**48 mg (N = 6)**
C_{max} (ng/mL)	7.72 ± 2.36	25.0 ± 6.88	38.9 ± 9.96	82.9 ± 12.1	158 ± 18.4	277 ± 44.5	314 ± 81.9
T_{max} (h)[a]	1.3 (1.0 to 2.0)	1.0 (1.0 to 1.5)	1.0 (1.0 to 1.5)	1.3 (0.5 to 1.5)	1.3 (1.0 to 1.5)	0.8 (0.5 to 1.0)	1.0 (0.5 to 1.0)
AUC_t (ng•h/mL)	29.8 ± 5.78	102 ± 27.5	159 ± 37.5	329 ± 48.9	612 ± 78.6	909 ± 201	1032 ± 174
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	30.1 ± 5.72	103 ± 27.6	160 ± 37.6	331 ± 49.8	615 ± 78.1	911 ± 202	1035 ± 174
$t_{1/2}$ (h)[b]	2.6 ± 0.4	5.9 ± 2.4	11.0 ± 3.4	12.1 ± 7.4	14.5 ± 9.0	6.4 ± 4.0	12.2 ± 3.52
f_e (%)[c]	17.7 ± 9.58	15.6 ± 4.44	15.6 ± 3.49	19.9 ± 2.26	18.6 ± 3.08	20.8 ± 9.25	16.4 ± 5.48

a. Median (minimum to maximum).

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

c. Percentage of upadacitinib dose recovered unchanged in urine.

ウパダシチニブ速放性製剤を単回投与したとき，ウパダシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は約 1 時間であった。C_{max} に到達した後，血漿中ウパダシチニブの濃度は 2 相性で消失し，$t_{1/2}$ は大半の投与群で約 6–15 時間であった。ウパダシチニブ未変化体の尿中排泄率は約 16–21%であった。ウパダシチニブの C_{max} は，1–48 mg の用量範囲で用量比例性を示し，単回投与の 3 – 36 mg の用量範囲で，ウパダシチニブの用量補正した AUC_t 又は $AUC_{0-\infty}$は用量増加に伴い変化する傾向は認められなかった。

2.7.2.2.1.2 M13-845 試験（健康被験者及び関節リウマチ患者における反復投与）

M13-845 試験－Substudy 1（健康被験者における b.i.d.反復投与）

目的及びデザイン：Substudy 1 は，健康被験者を対象として二重盲検，ランダム化，プラセボ対照デザインでウパダシチニブ反復投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 44）を Substudy 1 に組み入れた。ウパダシチニブ（速放性製剤 3，6，12 又は 24 mg）又はプラセボ（実薬：プラセボは 6:2 でランダム化）を非絶食条件下で 13 日間 b.i.d.反復投与し，投与 14 日目の朝に単回投与した。

結果及び結論：健康被験者にウパダシチニブを反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5. 健康被験者に速放性製剤を b.i.d.反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（M13-845 試験 Substudy 1）

Pharmacokinetic Parameters (units)	Mean ± SD			
	3 mg b.i.d. (N = 8)	6 mg b.i.d. (N = 8)	12 mg b.i.d. (N = 8)	24 mg b.i.d. (N = 8)
	Day 14			
C_{max} (ng/mL)	18.5 ± 5.41	28.8 ± 3.67	57.6 ± 11.0	119 ± 16.9
T_{max}[a] (h)	1.5 (0.5 to 3.0)	2.0 (1.5 to 3.0)	2.3 (1.5 to 3.0)	1.8 (1.5 to 2.0)
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	78.3 ± 20.3	138 ± 16.7	271 ± 52.7	529 ± 62.6
C_{trough} (ng/mL)	1.46 ± 0.50	2.29 ± 0.41	4.54 ± 1.55	9.50 ± 2.57
$t_{1/2}$ (h)[b, c]	15.7 ± 10.6	13.6 ± 8.5	7.6 ± 4.8	8.0 ± 4.2
$t_{1/2F}$ (h)[b, d]	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4
f_e (%)[e]	18.8 ± 4.99	18.7 ± 5.76	21.4 ± 3.80	18.7 ± 5.92
R_{ac} C_{max}[a, f]	0.93 (0.65 to 1.32)	0.98 (0.82 to 1.14)	0.96 (0.82 to 1.32)	0.97 (0.76 to 1.02)
R_{ac} AUC_{0-12}[a, g]	1.05 (0.87 to 1.22)	1.03 (0.87 to 1.16)	1.00 (0.88 to 1.14)	1.00 (0.78 to 1.26)

Upadacitinib administered b.i.d. under non-fasting conditions on Days 1 – 13, single dose administered on Day 14.

a. Median (minimum to maximum).

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

c. Elimination half-life.

d. Functional $t_{1/2}$ calculated as: $\ln(2)/[\ln(C_{max}/C_{trough})/12]$.

e. Amount recovered in urine over 12 hours divided by AUC_{0-12} and expressed as a percentage.

f. R_{ac} C_{max} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of C_{max} on Day 14 to C_{max} on Day 1).

g. R_{ac} AUC_{0-12} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of AUC_{0-12} on Day 14 to AUC_{0-12} on Day 1).

b.i.d.投与での定常状態において，ウパダシチニブの蓄積は認められなかった。非絶食条件下でのウパダシチニブの平均 T_{max} は約 2 時間であり，$t_{1/2}$ の調和平均値は約 8–16 時間であった。定常状態の C_{max} と C_{trough} 比から推定したウパダシチニブの $t_{1/2F}$ は，約 3 時間であった。ウパダシチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，3–24 mg b.i.d.の範囲でほぼ用量比例性を示した。定常状態におけるウパダシチニブ未変化体の尿中排泄率は約 20%であった。

M13-845 試験－Substudy 2（関節リウマチ患者における b.i.d.反復投与）

目的及びデザイン：Substudy 2 は，一定用量の MTX で基礎療法を受けている軽症から中等症の関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ反復投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。本 Substudy は，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照デザインで実施した。良好な健康状態の成人男性及び女性関節リウマチ患者（N = 14）を Substudy 2 に組み入れた。ウパダシチニブ（速放性製剤 6，12 又は 24 mg）又はプラセボを非絶食条件下で 3 日目から 26 日間 b.i.d.反復投与し，投与 29 日目の朝に単回投与した。1，8，15，22，及び 29 日目に MTX を投与した。

本試験は登録が滞り，評価した被験者数が少なかったため，早期に中止した。

結果及び結論：一定用量の MTX を服薬している軽症から中等症の関節リウマチ患者に，ウパダシチニブを反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-6. M13-845 試験（Substudy 2）で一定用量の MTX を服薬している軽症から中等症の関節リウマチ患者に，ウパダシチニブ速放性カプセル剤を b.i.d.反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

Pharmacokinetic Parameters (Units)	Arm 1: 6 mg b.i.d. (N = 4)	Arm 2: 12 mg b.i.d. (N = 3)	Arm 3: 24 mg b.i.d. (N = 3)
Study Day 28 (Upadacitinib Administered Alone)			
C_{max} (ng/mL)	47.1 ± 7.47	71.1 ± 14.8	129 ± 39.0
T_{max} (h)[a]	1.5 (1.0 to 2.0)	2.0 (1.5 to 2.0)	1.5 (1.5 to 4.0)
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	231 ± 48.5	334 ± 49.4	637 ± 143
C_{trough} (ng/mL)	5.81 ± 3.06	5.41 ± 0.98	15.3 ± 1.86
f_e (%)[b]	24.7 ± 13.7	17.4 ± 7.81	16.7 ± 4.56
Study Day 29 (Upadacitinib Co-Administered with MTX)			
C_{max} (ng/mL)	42.4 ± 8.85	60.8 ± 4.01	154 ± 39.5
T_{max} (h)[a]	2.0 (1.5 to 3.0)	2.0 (1.5 to 3.0)	1.0 (0.5 to 1.5)
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	215 ± 49.2	338 ±14.5	665 ± 89.8
C_{trough} (ng/mL)	4.63 ± 3.48	6.44 ± 1.09	14.9 ± 4.37
$t_{1/2}$ (h)[c, d]	9.5 ± 3.6	14.4 ± 5.3	11.5 ± 7.6
$t_{1/2F}$ (h)[c, e]	3.5 ± 0.9	3.7 ± 0.2	3.6 ± 0.1
f_e (%)[b]	16.1 ± 5.33[f]	14.2 ± 9.76	23.6 ± 1.80
Day 29/Day 28 C_{max} Ratio[a]	0.89 (0.76 to 1.07)	0.94 (0.71 to 0.97)	1.16 (1.08 to 1.40)
Day 29/Day 28 AUC_{0-12} Ratio[a]	0.93 (0.88 to 0.96)	1.03 (0.90 to 1.13)	1.02 (0.94 to 1.24)

Upadacitinib administered b.i.d. under non-fasting conditions for 26 days (Days 3 to 28) and a single dose on Day 29; weekly stable dose of MTX administered on Days 1, 8, 15, 22, and 29.

a. Median (minimum to maximum).

b. Amount recovered in urine over 12 hours divided by AUC_{0-12} and expressed as a percentage.

c. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

d. Elimination half-life.

e. Functional $t_{1/2}$.

f. N = 3.

一定用量の MTX を服薬している関節リウマチ患者において，血漿中ウパダシチニブ濃度は，投与後 1–2 時間に C_{max} に到達した。ウパダシチニブの $t_{1/2}$ の調和平均値は約 10–14 時間であり，

定常状態で C_{max} と C_{trough} 比から推定したウパダシチニブの $t_{1/2F}$ は，約 4 時間であった。ウパダシチニブの曝露量は，MTX 併用時（29 日目）と非併用時（28 日目）で同程度であった。MTX の曝露量は，ウパダシチニブ併用時と非併用時で同程度であった。MTX の曝露量に及ぼすウパダシチニブの影響，並びにウパダシチニブの曝露量に及ぼす MTX の影響についての更なる評価は，2.7.2.3.6.1 項に示す。

2.7.2.2.1.3 M14-680 試験（健康被験者における徐放性製剤の単回及び反復投与並びに食事の影響に関する試験，並びに速放性製剤との比較）

目的及びデザイン：本試験は，健康被験者に第 III 相 RA 試験で使用した徐放性製剤を単回投与（パート 1 及び 2）及び反復投与（パート 3，5 及び 6）したときのウパダシチニブの薬物動態を評価した。また，本試験は，徐放性製剤に及ぼす高脂肪食の影響（パート 2）並びに絶食条件下で単回投与（パート 1 及び 2）及び反復投与（パート 5 及び 6）したときの，ウパダシチニブ速放性製剤（第 II 相 RA 試験用製剤）に対する徐放性製剤（第 III 相 RA 試験用製剤）のバイオアベイラビリティを評価した。治験デザインの概要はモジュール 2，2.7.1.2.5 項に示す。

結果及び結論：絶食条件下で徐放性製剤及び速放性製剤並びに高脂肪 / 高カロリー朝食後の徐放性製剤を単回経口投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7. 速放性カプセル剤（第 II 相 RA 試験用製剤）及び ER 錠（第 III 相 RA 試験用製剤）を単回投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

	Study Part 1		Study Part 2		
Pharmacokinetic Parameters (units)	**12 mg Dose of Upadacitinib Immediate-Release Capsule - Fasting (N = 11)**	**15 mg Dose of Upadacitinib Extended-Release Tablet Formulation (BW*) - Fasting (N = 11)**	**24 mg Dose of Upadacitinib Immediate-Release Capsule - Fasting (N = 12)**	**30 mg Dose of Upadacitinib Extended-Release Tablet Formulation (BX*) - Fasting (N = 12)**	**30 mg Dose of Upadacitinib Extended-Release Tablet Formulation (BX*) - After High Fat/High Calorie Meal (N = 12)**
C_{max} (ng/mL)	64.6 ± 10.3	26.0 ± 9.65	176 ± 65.6	63.7 ± 21.1	76.8 ± 29.6
T_{max} (h)[a]	1.0 (0.5 to 1.5)	3.0 (1.0 to 4.0)	0.5 (0.5 to 1.5)	2.0 (1.5 to 4.0)	4.0 (1.5 to 8.0)
AUC_t (ng•h/mL)	231 ± 34.5	227 ± 60.0	520 ± 130	477 ± 130	564 ± 145
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	234 ± 34.6	242 ± 63.6	524 ± 133	491 ± 133	577 ± 157
$t_{1/2}$ (h)[b]	9.23 ± 11.0	12.5 ± 11.2	9.86 ± 5.16	10.8 ± 7.25	11.9 ± 6.12

a. Median (range).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

*新薬承認情報提供時に置換

徐放性製剤（高脂肪朝食後又は絶食条件下で投与）及び速放性製剤（絶食条件下）を反復経口投与したときの，投与 7 日目の定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-8. ウパダシチニブ徐放性製剤（第 III 相 RA 試験用製剤）及び速放性製剤（第 II 相 RA 試験用製剤）を q.d.反復投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

	Study Part 3		Study Part 5		Study Part 5	
Pharmacokinetic Parameters (units)	**15 mg q.d. Extended-Release - Non-Fasting (N = 11)**	**30 mg q.d. Extended-Release - Non-Fasting (N = 12)**	**6 mg b.i.d. Immediate-Release - Fasting (N = 11)**	**15 mg q.d. Extended-Release - Fasting (N = 12)**	**12 mg b.i.d. Immediate-Release - Fasting (N = 11)**	**30 mg q.d. Extended-Release - Fasting (N = 11)**
C_{max} (ng/mL)	36.0 ± 8.79	79.5 ± 31.8	33.9 ± 8.76	31.9 ± 11.2	73.9 ± 14.2	68.2 ± 20.5
T_{max} (h)[a]	4.0 (2.0 to 6.0)	4.0 (1.5 to 6.0)	1.0 (0.5 to 14.0)	2.5 (1.5 to 4.0)	1.0 (0.5 to 1.5)	3.0 (2.0 to 4.0)
$t_{1/2}$ (h)[b]	9.43 ± 7.18	10.4 ± 4.62	14.7 ± 11.6	10.4 ± 7.49	7.26 ± 4.38	14.4 ± 9.27
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	317 ± 68.1	582 ± 172	288 ± 63.5	279 ± 71.4	534 ± 97.8	525 ± 123
C_{24} (ng/mL)	3.22 ± 1.48	5.25 ± 2.33	3.63 ± 0.841	3.09 ± 1.15	6.94 ± 2.57	4.35 ± 1.71
C_{min} (ng/mL)	2.80 ± 1.16	4.62 ± 1.77	2.71 ± 0.627	3.05 ± 1.13	3.84 ± 2.22	3.79 ± 1.63
Degree of fluctuation[c]	2.51 ± 0.356	3.06 ± 0.526	2.59 ± 0.331	2.46 ± 0.517	3.17 ± 0.438	2.91 ± 0.491
R_{ac} C_{max}[a]	1.0 (0.84 to 1.3)	1.0 (0.82 to 1.4)	0.97 (0.68 to 1.2)	1.0 (0.65 to 3.0)	0.98 (0.65 to 1.2)	1.0 (0.40 to 1.8)
R_{ac} AUC_{0-24}[a]	1.0 (0.91 to 1.4)	1.2 (0.92 to 1.3)	1.0 (0.88 to 1.1)	1.1 (0.87 to 2.0)	1.1 (0.97 to 1.2)	1.1 (0.79 to 1.7)

a. Median (minimum to maximum).

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

c. Calculated as: $(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$

徐放性製剤投与後，ウパダシチニブの T_{max} の中央値は絶食条件下で 2–3 時間であり，非絶食条件下で 4 時間であった。徐放性製剤の q.d.反復投与で，定常状態には投与 4 日目までに到達し，血漿中ウパダシチニブの蓄積は認められなかった。ウパダシチニブの $t_{1/2}$ の調和平均値は 9–14 時間であった。絶食条件下で，第 III 相試験で使用したウパダシチニブ徐放性製剤を 15 mg 及び 30 mg q.d.反復投与したときの AUC_{0-24}，C_{max}，及び C_{min} は，ウパダシチニブ速放性カプセル剤をそれぞれ 6 mg 及び 12 mg b.i.d.反復投与したときと同程度であった。本試験の相対的バイオアベイラビリティの評価結果の詳細は，モジュール 2，2.7.1.5.1 項に示す。

2.7.2.2.2 放射性標識ウパダシチニブの ADME 試験（M13-548 試験）

目的及びデザイン：本試験は，健康男性被験者に[^{14}C]ウパダシチニブを単回経口投与したときの ADME の特性を評価した。[^{14}C]ウパダシチニブ約 100 µCi（実測値：108 µCi）を含むウパダシチニブ 30 mg を健康被験者 4 名に単回投与した（経口投与溶液：約 100 g）。

結果及び結論：[^{14}C]ウパダシチニブ 30 mg（100 µCi）を単回経口投与したとき，投与後 216 時間以内に放射能の 96%が尿及び糞中に回収された。投与総放射能の約 53%が糞中に，43%が尿中に回収された。

ウパダシチニブ未変化体は血漿中総放射能の 79%を占め，代謝物 M4（1 酸素付加後にグルクロン酸抱合により生成）及び M11（1 酸素付加後に開環により生成）は，血漿中総放射能のそれぞれ 13%及び 7.1%を占めた。

投与放射能の約 61%がウパダシチニブ未変化体として，34%が代謝物として尿中及び糞中に排泄された。尿中に投与放射能の約 24%が未変化体として回収され，代謝物 M4 及び M10（1 酸素付加により生成）はそれぞれ 9.6%及び 3.6%回収された。糞中に投与総放射能の約 38%が未変化体として回収され，6.3%が代謝物 M11 として回収された。

本試験結果の詳細は総括報告書（M13-548 試験）に示す。

非臨床試験及び臨床試験に基づくウパダシチニブの推定代謝経路はモジュール 2，2.6.4.5 項で考察する。

2.7.2.2.3 内因性要因を検討した試験

2.7.2.2.3.1 アジア人の薬物動態試験

M13-543 試験：日本人及び中国人健康成人被験者を対象としたウパダシチニブの薬物動態

目的及びデザイン：本試験は，日本人及び中国人健康被験者を対象にウパダシチニブ単回及び反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。また，2 つのパートから構成される二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であった。パート 1 では，ウパダシチニブ（速放性カプセル剤を用いて 3，6 及び 24 mg）又はプラセボの単回投与を日本人被験者 24 名で評価した（実薬：プラセボは 6:2）。パート 2 では，日本人又は中国人健康被験者

21 名にウパダシチニブ（速放性製剤 18 mg b.i.d.）又はプラセボを反復投与した（民族間で実薬：プラセボは 8:3）。

結果及び結論：日本人被験者を対象にウパダシチニブを単回経口投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-9 に示す。日本人及び中国人被験者を対象にしたウパダシチニブ速放性製剤の b.i.d.経口投与後 14 日目のウパダシチニブの薬物動態を表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-9. M13-543 試験－パート 1 で日本人健康被験者に速放性製剤を単回投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

	Mean ± SD		
Pharmacokinetic Parameters (units)	**Group 1 Upadacitinib 3 mg (N = 6)**	**Group 2 Upadacitinib 6 mg (N = 6)**	**Group 3 Upadacitinib 24 mg (N = 6)**
C_{max} (ng/mL)	19.5 ± 5.3	42.5 ± 5.4	173 ± 36.6
T_{max} (h)[a]	2.0 (1.0 to 3.0)	2.0 (1.5 to 2.5)	1.5 (1.0 to 2.0)
AUC_t (ng•h/mL)	87.9 ± 14.8	185 ± 21.4	723 ± 229
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	88.8 ± 14.8	187 ± 21.8	728 ± 228
$t_{1/2}$ (h)[b]	6.63 ± 2.07	5.53 ± 2.19	9.12 ± 9.65
f_e (%)[c]	25.4 ± 3.48	24.4 ± 3.73	26.9 ± 4.89

a. Median (minimum to maximum).

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation

c. f_e calculated as the amount recovered in urine divided by upadacitinib dose and expressed as a percentage.

表 2.7.2-10. M13-543 試験ーパート 2 で日本人及び中国人健康被験者に 18 mg b.i.d.経口投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

Pharmacokinetic Parameters (units)	Mean ± SD	
	Group 4 Japanese Subjects	Group 5 Chinese Subjects
	Study Day 14	
N	8	6
C_{max} (ng/mL)	128 ± 23.4	118 ± 26.9
T_{max} (h)[a]	2.0 (1.5 to 3.0)	1.5 (1.0 to 2.5)
C_{trough} (ng/mL)	8.61 ± 2.83	7.70 ± 1.68
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	522 ± 76.2	466 ± 48.2
CL/F (L/h)	35.2 ± 5.38	39.0 ± 3.81
$t_{1/2}$ (h)[b]	9.5 ± 6.6	6.9 ± 3.7
$t_{1/2F}$ (h)[b, c]	3.1 ± 0.52	3.1 ± 0.46
R_{ac} C_{max}[a, d]	1.21 (0.62 to 1.97)	1.07 (0.68 to 1.30)
R_{ac} AUC_{0-12}[a, e]	1.19 (1.03 to 1.47)	1.15 (0.98 to 1.33)
f_e (%)[f]	25.7 ± 9.81	30.9 ± 5.01

a. Median (minimum to maximum).
b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation
c. Functional $t_{1/2}$ calculated as: $\ln(2)/[\ln(C_{max}/C_{trough})/12]$.
d. R_{ac} C_{max} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of C_{max} on Day 14 to C_{max} on Day 1).
e. R_{ac} AUC_{0-12} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of AUC_{0-12} on Day 14 to AUC_{0-12} on Day 1).
f. f_e calculated as the amount recovered in urine divided by upadacitinib dose 18 mg and expressed as a percentage.

日本人健康被験者に速放性製剤を 3–24 mg 単回投与したとき，ウパダシチニブの血漿曝露量は用量に比例して増加した。ウパダシチニブの T_{max} の中央値は非絶食条件下で約 2 時間，$t_{1/2}$ は約 6–9 時間であった。ウパダシチニブ未変化体の尿中排泄率は，すべての投与群間で一貫し，約 24%–27%であった。

日本人及び中国人健康被験者に b.i.d.反復投与したとき，定常状態には 5 日以内に到達すると考えられた。ウパダシチニブの $t_{1/2F}$（定常状態での C_{max} と C_{trough} 比から推定）は，両投与群で約 3 時間であり，$t_{1/2}$ は日本人被験者で約 10 時間，中国人被験者で約 7 時間であった。b.i.d の反復投与でウパダシチニブの顕著な蓄積は認められず，定常状態におけるウパダシチニブ未変化体の尿中排泄率は，日本人被験者で約 26%，中国人被験者で約 31%であった。

日本人及び中国人被験者におけるウパダシチニブの用量補正した曝露量は，欧米人被験者（M13-401 試験及び M13-845 試験）で既に観察された曝露量と同程度であったことから，ウパダシチニブの薬物動態はアジア人と欧米人の被験者の間で民族差の影響を受けにくいことが示された。

アジア人と欧米人被験者間の曝露量の比較に関する詳細は 2.7.2.3.5.3 項に示す。

本試験結果の詳細は総括報告書（M13-543 試験）に示す。

M15-558 試験：中国人健康成人被験者におけるウパダシチニブの反復投与

目的及びデザイン：本試験は，中国人健康成人被験者に反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。本試験は二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であり，各群 12 名の 3 群で構成された。ウパダシチニブ ER 錠投与群又はプラセボ投与群に被験者を 3:1 の割合でランダム化し，非絶食条件下で各群に 7 日間 q.d.投与した。グループ 1，2，及び 3 で評価されたウパダシチニブの用量は，それぞれ 15 mg q.d.，30 mg q.d.及び 45 mg q.d.であった。

結果及び結論：中国人被験者に ER 錠を q.d.反復投与したときの投与 7 日目のウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-11. 非絶食条件下で中国人被験者にウパダシチニブ徐放性製剤を反復投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

Pharmacokinetic Parameters (units)	Group 1 15 mg (N = 9)	Group 2 30 mg (N = 9)	Group 3 45 mg (N = 9)
C_{max} (ng/mL)	56.2 ± 9.76	103 ± 24.5	168 ± 28.5
T_{max} (h)[a]	3.0 (1.5 to 6.0)	4.0 (3.0 to 6.0)	4.0 (1.5 to 6.0)
C_{24} (ng/mL)	3.52 ± 1.42	6.37 ± 3.68	7.93 ± 2.72
C_{min} (ng/mL)	2.99 ± 1.71	5.92 ± 3.59	6.87 ± 2.67
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	431 ± 93.2	878 ± 241	1220 ± 241
$t_{1/2}$ (h)[b]	9.81 (5.15)	7.82 (3.69)	6.63 (2.63)
Degree of fluctuation [c]	3.03 ± 0.61	2.69 ± 0.33	3.21 ± 0.28
R_{ac} AUC_{0-24}[a,d]	1.07 (0.92 to 1.70)	1.06 (0.96 to 1.37)	1.12 (0.98 to 1.37)
R_{ac} C_{max}[a,e]	1.02 (0.89 to 1.38)	1.03 (0.87 to 1.37)	1.05 (0.92 to 1.43)
f_e [f] (%)	20.0 ± 5.04	24.0 ± 7.86	21.0 ± 5.31

a. Median (minimum to maximum).
b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.
c. Calculated as: $(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$
d. R_{ac} AUC_{0-24} = AUC_{0-24}_Day 7/AUC_{0-24}_Day 1; median and range (minimum through maximum) are presented.
e. R_{ac} C_{max} = C_{max}_Day 7/C_{max}_Day 1; median and range (minimum through maximum) are presented.
f. f_e calculated as the amount recovered in urine divided by upadacitinib dose and expressed as a percentage.

中国人健康被験者におけるウパダシチニブの薬物動態は，欧米人健康被験者を対象として既に実施した試験の結果と一致していた。中国人健康被験者に 15，30 及び 45 mg 徐放性製剤を q.d.反復投与したとき，ウパダシチニブの曝露量は用量に比例して増加した。ウパダシチニブの

T_{max} の中央値は非絶食条件下で 3–4 時間であり，$t_{1/2}$ の調和平均値は 6.6–9.8 時間であった。尿中へのウパダシチニブの平均排泄率は 20%–24%であった。定常状態には 2 日以内に到達し，q.d.反復投与によりウパダシチニブの顕著な蓄積は認められなかった。

本試験結果の詳細は総括報告書（M15-558 試験）に示す。

M14-663 試験：中等症から重症の日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの反復投与

目的及びデザイン：薬物動態評価は，一定用量の csDMARD 投与を受けているが効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ成人患者を対象として，ウパダシチニブの用量反応性を確認し，ウパダシチニブの有効性，安全性及び忍容性をプラセボと比較する第 IIb/III 相試験の一部として実施した。本試験は徐放性製剤を用い，ウパダシチニブの 7.5，15 及び 30 mg q.d.投与を評価した。本試験において，34 名を対象に，いずれかの来院のうち 1 回で，intensive 薬物動態評価を実施した。その際は，一晩絶食後，薬物動態評価日にウパダシチニブを投与し，被験者は投与後 4 時間絶食を継続した。

結果及び結論：Intensive 薬物動態評価に参加した関節リウマチ患者において，各レジメンでウパダシチニブを投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-12 に示す。

表 2.7.2-12. 日本人関節リウマチ患者を対象にウパダシチニブ徐放性製剤を反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

Pharmacokinetic Parameters (units)	7.5 mg q.d. (N = 6)[b]	15 mg q.d. (N = 13)[b]	30 mg q.d. (N = 10)
C_{max} (ng/mL)	31.9 ± 4.12	61.0 ± 19.5	111 ± 46.9
T_{max} (h)[a]	2.0 (1.0 to 4.0)	2.0 (1.5 to 6.0)	2.0 (1.0 to 4.0)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	272 ± 59.3	520 ± 215	900 ± 290
C_{min} (ng/mL)	1.87 ± 0.34	4.64 ± 2.75	7.47 ± 4.61
C_{24} (ng/mL)	2.42 ± 1.04	4.64 ± 2.64	11.7 ± 11.1
Degree of fluctuation[c]	2.61 ± 0.39	2.69 ± 0.60	2.78 ± 0.85

a. Median (minimum to maximum).

b. C_{min} and fluctuation index were not calculated for two subjects (one subject was randomized to placebo to 7.5 mg group and the other to placebo to 15 mg group) because the intensive pharmacokinetic samples were collected for the subjects at Week 12 after they received the first dose of upadacitinib (C_{min} and fluctuation index are not meaningful after first dose).

c. Calculated as: $(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$

絶食条件下で，ウパダシチニブの C_{max} には投与後 2 時間以内に到達した。ウパダシチニブの血漿曝露量は，7.5–30 mg ER 製剤 q.d.の評価した用量範囲で，ほぼ用量比例性を示した。母集団薬物動態解析に基づき，日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの血漿曝露量は，全体的に非日本人関節リウマチ患者における曝露量と一致していた（表 2.7.2-27）。

本試験結果の詳細は総括報告書（M14-663 試験）に示す。

2.7.2.2.3.2 肝機能障害の影響を検討した試験

M13-539 試験：肝機能障害の影響を検討した試験

目的及びデザイン：本試験は，肝機能障害被験者にウパダシチニブを 15 mg 単回経口投与したときのウパダシチニブの薬物動態及び安全性を評価した。本試験は，単回投与，非盲検，多施設共同試験であった。軽度肝機能障害（Child-Pugh［以下「CP」］分類 A，n = 6），中等度肝機能障害（CP 分類 B，n = 6），及び肝機能が正常な成人男性及び女性被験者（n = 6）が本試験に参加した（合計 N = 18）。絶食条件下で，ウパダシチニブ徐放性製剤 15 mg を被験者に単回投与した。

結果及び結論：ウパダシチニブの曝露量に及ぼす軽度及び中等度肝機能障害の影響を表 2.7.2-13 に示す（中等度肝機能障害群の低曝露量の 1 名の外れ値を除外した保守的な解析）。

表 2.7.2-13. ウパダシチニブの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能の影響に関するウパダシチニブの点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Mild vs. Normal[a]	C_{max}	26.4	25.4	1.038	0.773, 1.394
	AUC_t	303	238	1.274	0.909, 1.787
	$AUC_{0-\infty}$	307	240	1.278	0.913, 1.789
Moderate vs. Normal[b]	C_{max}	36.4	25.4	1.431	1.051, 1.950
	AUC_t	296	238	1.248	0.875, 1.779
	$AUC_{0-\infty}$	297	240	1.237	0.870, 1.760

a. Upadacitinib 15 mg single dose in subjects with mild hepatic impairment (Test) versus upadacitinib 15 mg single dose in subjects with normal hepatic impairment (Reference).

b. Upadacitinib 15 mg single dose in subjects with moderate hepatic impairment (Test) versus upadacitinib 15 mg single dose in subjects with normal hepatic impairment (Reference).

Note: One subject with moderate hepatic impairment showed 72% lower upadacitinib AUC than subjects with normal hepatic function and was excluded from the analysis to have a conservative assessment of the effect of hepatic impairment.

軽度及び中等度肝機能障害被験者におけるウパダシチニブの C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者と比較し，統計学的な有意差は認められなかった。軽度及び中等度肝機能障害被験者におけるウパダシチニブの AUC の中心値は，肝機能正常被験者と比較し，それぞれ 28%及び 24%高かった（中等度肝機能障害群の低曝露量の 1 名の外れ値を除外した保守的な解析に基づく）。

ウパダシチニブの C_{max} の中心値は，肝機能正常被験者と比較して，軽度肝機能障害被験者では同程度であり，中等度肝機能障害被験者では 43%高かった。これらの結果より，軽度及び中等度肝機能障害は，ウパダシチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

本試験結果の詳細は総括報告書（M13-539 試験）に示す。

2.7.2.2.3.3 腎機能障害の影響を検討した試験

M13-551 試験：腎機能障害の影響を検討した試験

目的及びデザイン：本試験は，腎機能正常被験者（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上）並びに軽度（eGFR：60–89 mL/min/1.73 m^2），中等度（eGFR：30–59 mL/min/1.73 m^2）及び高度（推算糸球体ろ過率［以下「eGFR」］：15–29 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害被験者にウパダシチニブを単回投与したときの薬物動態及び安全性を評価した。本試験は，腎機能正常被験者及び軽度，中等度又は高度腎機能障害被験者（合計 N = 24）を対象に実施した単回投与，非盲検，多施設共同試験であった。絶食条件下ですべての被験者に 1 日目の朝にウパダシチニブ 15 mg を単回投与した。

結果及び結論：eGFR 及び CL_{CR} の回帰分析並びに共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いて，ウパダシチニブの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響を表 2.7.2-14 に示す（中等度腎機能障害群の低曝露量の 1 名の外れ値を除外した保守的な解析）。

表 2.7.2-14. ウパダシチニブの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響（回帰分析又は ANCOVA を用いて推定した）に関するウパダシチニブの点推定値及び 90%信頼区間

Group Test vs. Reference	Parameter	Regression Analysis of eGFR		Regression Analysis of CL_{CR}		ANCOVA	
		Point Estimate	90% CI	Point Estimate	90% CI	Point Estimate	90% CI
Mild vs. Normal	C_{max}	1.064	0.923, 1.226	1.097	0.964, 1.249	1.046	0.765, 1.430
	AUC_t	1.187	1.064, 1.325	1.200	1.088, 1.322	1.229	0.952, 1.588
	$AUC_{0-\infty}$	1.184	1.062, 1.319	1.198	1.088, 1.320	1.248	0.970, 1.605
Moderate vs. Normal	C_{max}	1.109	0.875, 1.404	1.167	0.941, 1.448	0.926	0.667, 1.285
	AUC_t	1.331	1.108, 1.598	1.354	1.151, 1.593	1.359	1.042, 1.772
	$AUC_{0-\infty}$	1.325	1.106, 1.587	1.352	1.150, 1.589	1.348	1.038, 1.750
Severe vs. Normal	C_{max}	1.144	0.841, 1.555	1.223	0.924, 1.619	1.127	0.824, 1.541
	AUC_t	1.450	1.143, 1.839	1.483	1.201, 1.832	1.326	1.029, 1.708
	$AUC_{0-\infty}$	1.441	1.140, 1.822	1.480	1.200, 1.826	1.323	1.031, 1.699

CI = Confidence Interval

Note: One subject with moderate renal impairment showed 77% lower upadacitinib AUC than subjects with normal renal function and was excluded from the analysis to have a conservative assessment of the effect of renal impairment.

ウパダシチニブの $AUC_{0-\infty}$の中心値は，腎機能正常被験者と比較して，軽度，中等度及び高度腎機能障害被験者でそれぞれ 18%，33%及び 44%高かった（中等度腎機能障害群で低曝露を示した 1 名の外れ値を除外した保守的解析に基づく）。ウパダシチニブの C_{max} の中心値は，腎機能正常被験者と軽度，中等度及び高度腎機能障害被験者で同程度であった。これらの結果より，軽度から高度の腎機能障害のウパダシチニブの血漿曝露量への影響は限定的であり，臨床的に意味はないことが示された。

本試験結果の詳細は総括報告書（M13-551 試験）に示す。

2.7.2.2.4 外因性要因を検討した試験

2.7.2.2.4.1 薬物動態学的相互作用の試験

2.7.2.2.4.1.1 M13-401 試験－Substudy 2：ウパダシチニブの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響

目的及びデザイン：本 Substudy は，ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす食事及びケトコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）併用の影響を評価した。Substudy 2 は，健康被験者 12 名を対象にランダム化，3 期，クロスオーバーデザインで実施した。良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 12）に，ウパダシチニブ速放性製剤 3 mg を絶食条件下及び高脂肪食後に単回投与，並

びにケトコナゾール 400 mg q.d.を 6 日間投与するレジメンで，4 日目に絶食条件下に単回投与した。CYP3A 阻害を最大化するため，ケトコナゾールはウパダシチニブ投与前の数日間及びウパダシチニブの消失期に投与した。また，比較的短いウパダシチニブの $t_{1/2}$（$t_{1/2F}$ は 3–4 時間）を考慮し，（200 mg b.i.d.ではなく）400 mg q.d.にてケトコナゾールを投与した[1]。したがって，本 Substudy でのウパダシチニブのクリアランスに対する CYP3A の最大阻害作用は，適切に評価されていたと考えられる。

結果及び結論：ウパダシチニブ単剤投与時に対するケトコナゾール併用投与時のウパダシチニブの薬物動態パラメータの中心値の比の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-15 に示す。

表 2.7.2-15. ウパダシチニブの薬物動態パラメータに及ぼすケトコナゾールの影響に関する点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values (Test/Reference)	
		Test[a]	Reference[b]	Point Estimate	90% Confidence Interval
Upadacitinib Administered with Ketoconazole vs. Upadacitinib Administered Alone	C_{max}	35.63	21.01	1.696	1.546, 1.886
	AUC_t	150.82	85.70	1.760	1.633, 1.897
	$AUC_{0-\infty}$	151.64	86.91	1.745	1.620, 1.879

a. Ketoconazole administered as two 200 mg tablets under fasting conditions once a day for 6 days on Study Days 1 – 6 and a single dose of upadacitinib administered as one 3 mg capsule on Study Day 4 in Period 3.

b. Upadacitinib administered as one 3 mg capsule under non-fasting or fasting conditions on Study Day 1 of Period 1 or Period 2.

ウパダシチニブと CYP3A の強い阻害薬であるケトコナゾールを併用投与したとき，ウパダシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，ウパダシチニブ単剤投与と比較してそれぞれ約 70%及び 75%増加した。これらの結果より，CYP3A の強い阻害薬を反復投与してウパダシチニブと併用投与しても，ウパダシチニブの曝露量の増加は小さい（2 倍未満）ことが示された。

M13-401 試験における食事の影響の評価結果は，モジュール 2，2.7.1.2.1 項に示す。

2.7.2.2.4.1.2 M13-540 試験：ウパダシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響

目的及びデザイン：本試験は，健康成人被験者にリファンピシンと併用投与したときのウパダシチニブの薬物動態を評価した。本試験は，健康被験者 12 名を対象に 2 期逐次デザインで実施した第 I 相，非盲検試験であった。第 1 期の 1 日目の朝にウパダシチニブ 12 mg を単回投与した。第 2 期の 1 日目及び 8 日目の朝にウパダシチニブ 12 mg を単回投与し，1 日目から 9 日目の朝に

リファンピシン 600 mg を q.d.投与した（リファンピシンとウパダシチニブは，1 日目及び 8 日目に同時に投与）。肝臓取込み OATP1B トランスポータ阻害による影響を評価するため，初回投与後に，また，ウパダシチニブの代謝に及ぼす広範な CYP 誘導作用（CYP3A の強い誘導を含む）を評価するため，反復投与後にリファンピシンの影響を評価した [2, 3]。リファンピシンによる酵素誘導は，投与約 1 週間以内に十分な作用に到達する [4]。したがって，リファンピシン 9 日間投与レジメンの 8 日目にウパダシチニブを併用投与することにより，ウパダシチニブの曝露量に対するリファンピシンによる最大酵素誘導時の影響を本試験で評価していることが保証されていると考えられる。

結果及び結論：ウパダシチニブ単剤投与に対して，リファンピシン q.d.投与 1 日目（初回）及び 8 日目に併用投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータの中心値の比の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-16 に示す。

表 2.7.2-16. ウパダシチニブ単剤投与に対するリファンピシン初回及び反復投与時に併用投与したときのウパダシチニブのバイオアベイラビリティ

Regimens[a] Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter[b]	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Upadacitinib + Rifampin SD vs. Upadacitinib Alone	C_{max}	69.7	61.1	1.142	1.015, 1.284
	AUC_t	348	323	1.078	1.014, 1.147
	$AUC_{0-\infty}$	350	327	1.070	1.006, 1.138
Upadacitinib + Rifampin q.d. vs. Upadacitinib Alone	C_{max}	30.0	61.1	0.491	0.436, 0.552
	AUC_t	128	323	0.395	0.372, 0.420
	$AUC_{0-\infty}$	129	327	0.393	0.369, 0.418

SD = single dose; q.d. = Once a day

a. Upadacitinib was administered as a single 12 mg tablet in Period 1 on Study Day 1 and in Period 2 on Study Days 1 and 8; two 300 mg rifampin capsules were administered once daily on Study Days 1 through 9 in Period 2.

b. Units presented for C_{max} and AUC are ng/mL and ng•h/mL, respectively.

リファンピシン 9 日間投与レジメンの 8 日目にウパダシチニブを併用投与したとき，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC の中心値はそれぞれ約 50%及び 60%減少した。リファンピシン単回投与は，ウパダシチニブの曝露量に対して，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ウパダシチニブを単剤投与したときと，リファンピシン初回投与時に併用投与したときのウパダシチニブ AUC の中心値の比の 90%信頼区間は，影響がないとした 0.80–1.25 の範囲内であった。これらの結果より，CYP3A の強い誘導薬の反復投与時にウパダシチニブを併用投与すると，ウパダシチニブの曝露量は中程度に減少し，OATP1B 阻害薬との併用投与は，ウパダシチニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

本試験結果の詳細は総括報告書（M13-540 試験）に示す。

2.7.2.2.4.1.3 M14-624 試験：高感度 CYP カクテル基質の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響

目的及びデザイン：本試験は，種々の CYP 酵素の特異的基質の薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響を評価した。良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 20）を本試験に組み入れた。本試験は 2 期にわたって実施した。第 1 期には，絶食条件下で 1 日目にミダゾラムの単回経口投与を，2 日目にカフェイン，ワルファリン，ビタミン K，オメプラゾール，及びデキストロメトルファンの単回経口投与を行った。第 2 期には，絶食条件下で 11 日目にミダゾラムの単回経口投与を，12 日目にカフェイン，ワルファリン，ビタミン K，オメプラゾール，及びデキストロメトルファンの単回経口投与を行った。被験者には，1–10 日目及び 13–15 日目に標準的な朝食を摂取後，並びに 11 及び 12 日目に絶食条件下でウパダシチニブを経口投与した。ウパダシチニブが CYP 誘導能を有する場合，誘導は 1 週間以内に最大になることが予想される [2, 3, 4, 5]。CYP 誘導能が最大になることを担保するため，本試験ではウパダシチニブを 10 日間投与後，カクテル基質と併用投与した。CYP プローブ基質の持ち越し効果を最小限にするため，CYP プローブ基質の最終投与からウパダシチニブの投与レジメン開始までの 5 日間を休薬期間とした。

相互作用薬として評価したウパダシチニブ 30 mg は，関節リウマチ患者を対象にした承認申請臨床レジメンである 15 mg q.d.の 2 倍であった。

結果及び結論：相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-17. CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブの影響に関する点推定値及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
	Midazolam (CYP3A Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[a] vs. Administration without upadacitinib[b]	C_{max}	22.2	30.1	0.737	0.680, 0.799
	AUC_t	58.3	78.9	0.738	0.683, 0.798
	$AUC_{0-\infty}$	59.4	80.8	0.735	0.680, 0.795
	Caffeine (CYP1A2 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	4640	4100	1.131	1.051, 1.216
	AUC_t	39700	32700	1.212	1.147, 1.282
	$AUC_{0-\infty}$	40700	33400	1.216	1.149, 1.286
	S-Warfarin (CYP2C9 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	665	624	1.065	1.018, 1.114
	AUC_t	19900	18300	1.090	1.058, 1.124
	$AUC_{0-\infty}$	25000	22600	1.105	1.066, 1.146
	Dextromethorphan (CYP2D6 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	2.76	2.54	1.086	0.978, 1.206
	AUC_t	34.6	31.5	1.101	0.974, 1.246
	$AUC_{0-\infty}$	41.4	38.6	1.073	0.947, 1.217

表 2.7.2-17. CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブの影響に関する点推定値及び 90%信頼区間（続き）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]		**Omeprazole**			
	C_{max}	580	667	0.870	0.719, 1.052
	AUC_t	1440	1650	0.874	0.770, 0.992
	$AUC_{0-\infty}$	1510	1830	0.824	0.720, 0.944
		5-Hydroxy-Omeprazole			
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	374	405	0.922	0.798, 1.066
	AUC_t	1130	1220	0.919	0.852, 0.991
	$AUC_{0-\infty}$	1140	1240	0.922	0.857, 0.993
		Dextromethorphan to Dextrorphan Molar Urine Recovery Ratio (CYP2D6 Activity Marker)			
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	Ratio	0.361	0.309	1.171	0.972, 1.410
		5-Hydroxy-Omeprazole to Omeprazole AUC Ratio (CYP2C19 Activity Marker)			
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	AUC_t Ratio	0.851	0.808	1.053	0.974, 1.138
	$AUC_{0-\infty}$ Ratio	0.834	0.764	1.091	0.998, 1.192

a. Period 2 Day 11 (P2D11): midazolam 5 mg + upadacitinib 30 mg q.d. (test).

b. Period 1 Day 1 (P1D1): midazolam 5 mg (reference).

c. Period 2 Day 12 (P2D12): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) + upadacitinib 30 mg q.d. (test).

d. Period 1 Day 2 (P1D2): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) (reference).

ウパダシチニブ 30 mg q.d.反復投与は，非常に高感度な CYP3A 基質であるミダゾラムの曝露量に対して限定的な影響しか及ぼさず（AUC 及び C_{max} の 26%減少），CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の *in vivo* での高感度プローブ基質 / マーカーの曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。承認申請用量（15 mg q.d.）における CYP 基質に対するウパダシチニブの影響の臨床的な意味に関する更なる考察は，2.7.2.3.7 項に記載する。

本試験結果の詳細は総括報告書（M14-624 試験）に示す。

2.7.2.2.4.1.4 M14-625 試験：経口避妊薬の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響

目的及びデザイン：本試験は，健康女性被験者を対象にエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響を評価した。良好な健康状態の成人女性被験者（N = 22）を本試験に組み入れた。第 1 期の 1 日目及び第 2 期の 12 日目に，エチニルエストラジオール / レボノルゲストレル（0.03 mg/0.15 mg）を単回投与した。第 2 期の 1–14 日目に，ウパダシチニブ 30 mg q.d.（徐放性製剤）を投与した。ウパダシチニブが CYP 誘導能を有する場合，その作用が最大になることを担保するため，本試験ではウパダシチニブを 11 日間投与後に経口避妊薬と併用投与した [4,5]。また，エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの休薬期間中，これら経口避妊薬のクリアランスにウパダシチニブが影響を及ぼす可能性のある場合，その影響を持続させるため，ウパダシチニブ単剤 q.d.投与を更に 2 日間（13–14 日目）継続した。

相互作用薬として評価したウパダシチニブ 30 mg は，関節リウマチ患者を対象にした承認申請臨床レジメン 15 mg q.d.の 2 倍であった。

結果及び結論：相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-18 に示す。

表 2.7.2-18. エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.の影響に関する点推定値及び 90%信頼区間

Compound	Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
			Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Ethinylestradiol	Period 2/ Day 12 vs. Period 1/ Day 1	C_{max}	55.3	57.9	0.955	0.893, 1.022
		AUC_t	390	348	1.121	1.043, 1.205
		$AUC_{0-\infty}$	445	402	1.108	1.036, 1.186
Levonorgestrel	Period 2/ Day 12 vs. Period 1/ Day 1	C_{max}	3.59	3.74	0.961	0.873, 1.059
		AUC_t	36.3	39.6	0.916	0.828, 1.014
		$AUC_{0-\infty}$	45.5	47.6	0.955	0.851, 1.071

Period 2/Day 12: Upadacitinib 30 mg q.d. + ethinylestradiol/levonorgestrel 0.03/0.15 mg (Test)
Period 1/Day 1: Ethinylestradiol/levonorgestrel 0.03/0.15 mg (Reference)

ウパダシチニブ 30 mg q.d.の反復投与は，エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿曝露量に影響を与えなかった。14 日間のウパダシチニブ 30 mg q.d.投与レジメンの 12 日目に投与した場合と単剤投与した場合とを比較したエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC 比及び C_{max} 比の 90%信頼区間は，影響がないことを意味する同等性許容域 0.8–1.25 の範囲内であった。

本試験結果の詳細は総括報告書（M14-625 試験）に示す。

2.7.2.2.4.1.5 M13-541 試験：スタチン系薬剤の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響

目的及びデザイン：本試験は，健康被験者を対象にロスバスタチン及びアトルバスタチンの薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響を評価した。良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 36，ロスバスタチン評価に 12 名，アトルバスタチン評価に 24 名）を本試験に組み入れた。本 2 パートの試験は，1 系列，2 期，非盲検デザインで実施した。第 1 期の 1 日目に，ロスバスタチン又はアトルバスタチンを単回投与した。ウパダシチニブ徐放性製剤 30 mg を第 2 期の 1–10 日目に q.d.投与した。第 2 期の 7 日目のウパダシチニブ投与後 1 時間にロスバスタチン又はアトルバスタチンを単回投与した。すべての治験薬は，非絶食条件下で投与した。

本試験は，スタチン系薬剤を OATP1B のプローブ基質として使用し，ウパダシチニブによる OATP1B トランスポータの *in vivo* 阻害能を評価した。したがって，ウパダシチニブの曝露量が定常状態に到達したことを担保するため，ウパダシチニブを 6 日間投与後，スタチン系薬剤を同一日に併用した。また，ウパダシチニブの酵素誘導又は阻害の可能性がある場合，1 週間以内にその作用は最大になると予想される。ウパダシチニブがスタチンのクリアランスに影響を及ぼす可能性について，その作用がスタチンの休薬期間中にも継続するように，スタチン系薬剤投与後，ウパダシチニブ単剤 q.d.投与を更に 3 日間継続した（8–10 日目）。

相互作用薬として評価したウパダシチニブ 30 mg は，関節リウマチ患者を対象にした承認申請臨床レジメン 15 mg q.d.の 2 倍であった。

結果及び結論：ロスバスタチン，アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチン（CYP3A によって主に生成するアトルバスタチンの主要活性代謝物）の薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.の影響に関する点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-19. ロスバスタチン，アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.の影響に関する点推定値及び 90%信頼区間

Compound	Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
			Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Rosuvastatin	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[a]	C_{max}	1.37	1.78	0.770	0.628, 0.943
		AUC_t	11.8	16.5	0.714	0.642, 0.794
		$AUC_{0-\infty}$	14.7	21.8	0.673	0.556, 0.815
Atorvastatin	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[b]	C_{max}	1.33	1.51	0.878	0.791, 0.974
		AUC_t	10.6	13.8	0.767	0.693, 0.848
		$AUC_{0-\infty}$	12.4	16.0	0.771	0.698, 0.852
Ortho-hydroxyatorvastatin	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[b]	C_{max}	1.45	1.46	0.988	0.935, 1.044
		AUC_t	17.6	17.3	1.014	0.937, 1.098
		$AUC_{0-\infty}$	20.8	21.0	0.988	0.921, 1.060
Ortho-hydroxyatorvastatin to Atorvastatin Ratio	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[b]	AUC_t	1.66	1.25	1.323	1.227, 1.427
		$AUC_{0-\infty}$	1.68	1.31	1.281	1.186, 1.385

a. Period 2, Day 7: Upadacitinib 30 mg q.d. + rosuvastatin 5 mg single dose (Test) versus Period 1, Day 1: Rosuvastatin 5 mg single dose (Reference).

b. Period 2, Day 7: Upadacitinib 30 mg q.d. + atorvastatin 10 mg single dose (Test) versus Period 1, Day 1: Atorvastatin 10 mg single dose (Reference).

ウパダシチニブの 10 日間反復投与レジメン（徐放性製剤を用いた 30 mg q.d.投与）の 7 日目にロスバスタチン又はアトルバスタチンを投与しても，ロスバスタチン及びアトルバスタチンの曝露量は増加しなかった。このことから，ウパダシチニブは *in vivo* で OATP1B を阻害しないことが示された。単剤投与時と比較したウパダシチニブ併用投与時のロスバスタチンの C_{max}，AUC_t，及び $AUC_{0-\infty}$の比の中心値はそれぞれ 0.77，0.71，及び 0.67，アトルバスタチンの C_{max}，AUC_t，及び $AUC_{0-\infty}$の比の中心値はそれぞれ 0.88，0.77，及び 0.77 であった。

o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC 及び C_{max} は，アトルバスタチンとウパダシチニブを併用投与した場合とアトルバスタチンを単剤投与した場合を比較して変化せず，アトルバスタチンに対する o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC_t 及び $AUC_{0-\infty}$の比は，それぞれ 1.32 及び 1.28 であった。

本試験結果の詳細は総括報告書（M13-541 試験）に示す。

2.7.2.2.4.1.6 M17-221 試験：ブプロピオンの薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響

目的及びデザイン：本試験は，健康被験者を対象にブプロピオン（CYP2B6 のプローブ基質）の薬物動態に及ぼすウパダシチニブ反復投与の影響を評価した。良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 22）を本試験に組み入れた。第 1 期の 1 日目に，絶食条件下でブプロピオンを投与し，第 2 期の 1–11 日目及び 13–16 日目に，非絶食条件下でウパダシチニブ徐放性製剤 30 mg を投与し，第 2 期の 12 日目に絶食条件下でブプロピオンとウパダシチニブを単回併用投与した。ウパダシチニブが CYP 誘導能を有する場合，その作用が最大になることを担保するため，本試験でウパダシチニブを 11 日間投与後，ブプロピオンと併用投与した[4, 5]。ブプロピオンのクリアランスにウパダシチニブが影響を及ぼす可能性のある場合，その作用がブプロピオンの休薬期間中に継続することを担保するため，ウパダシチニブ単剤 q.d.投与を更に 13–16 日目に継続した。

相互作用薬として評価したウパダシチニブ 30 mg は，関節リウマチ患者を対象にした承認申請臨床レジメン 15 mg q.d.の 2 倍であった。

結果及び結論：単剤投与と比較してウパダシチニブと併用投与したときのブプロピオンの相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-20 に示す。

表 2.7.2-20. ブプロピオン薬物動態パラメータに及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.の影響に関する点推定値及び 90%信頼区間

Compound	Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
			Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Bupropion	Period 2, Day 12 vs. Period 1 Day 1[a]	C_{max}	69.3	79.8	0.868	0.787, 0.957
		AUC_t	763	830	0.919	0.868, 0.974
		$AUC_{0-\infty}$	794	859	0.924	0.873, 0.979

a. Period 2, Day 12: Upadacitinib 30 mg q.d. + Bupropion 150 mg single dose (Test) versus Period 1, Day 1: Bupropion 150 mg single dose (Reference).

ウパダシチニブの 16 日間反復投与レジメン（徐放性製剤を用いて 30 mg q.d.投与）の 12 日目にブプロピオンを投与しても，ブプロピオンの曝露量（AUC）に影響を及ぼさなかった。ウパダシチニブ併用投与時と非併用投与時のブプロピオンの AUC 比は，同等性許容域である 80%–125%の範囲内であった。単剤併用時と比較してウパダシチニブ併用投与時のブプロピオンの C_{max} に意味のある変化は認められなかった。これらの結果より，ウパダシチニブは *in vivo* で CYP2B6 に影響を及ぼさないことが示された。

本試験結果の詳細は総括報告書（M17-221 試験）に示す。

2.7.2.2.4.2 食事の影響

2.7.2.2.4.2.1 M14-680 試験－パート 2：第 III 相試験で使用したウパダシチニブ徐放性製剤の食事の影響評価

目的及びデザイン：本試験は 2.7.2.2.1.3 項に記載されている。

結果及び結論：ウパダシチニブ第 III 相 RA 試験用製剤に及ぼす高脂肪食の影響を評価した点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-21 に示す。

表 2.7.2-21. 絶食条件下と比較した高脂肪 / 高カロリー食摂取後のウパダシチニブ徐放性製剤 30 mg 単回投与時のバイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間（パート 2）

Regimens Test versus Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen E versus D	C_{max}	72.4	60.5	1.197	1.027, 1.395
	AUC_t	545	460	1.184	1.042, 1.344
	$AUC_{0-\infty}$	556	475	1.171	1.035, 1.326

Regimen D: Single 30 mg dose of upadacitinib extended-release formulation (BX*) administered under fasting conditions (reference for E).

Regimen E: Single 30 mg dose of upadacitinib extended-release formulation (BX*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for D).

高脂肪食摂取は，ウパダシチニブの血漿曝露量に対し，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから（ウパダシチニブの $AUC_{0-\infty}$ で 17%，C_{max} で 20%のみ増加），ウパダシチニブの過剰放出は認められないことが示された。本試験の結果に基づき，第 III 相臨床試験では，食事を考慮せずにウパダシチニブを投与した。

本試験結果の詳細は総括報告書（M14-680 試験）に示す。

2.7.2.2.4.2.2 M15-878 試験：食事の影響に関する主要試験（Pivotal Food Effect Study）

目的及びデザイン：本試験は，第 III 相 RA 試験用ウパダシチニブ 30 mg 対照製剤（BX*）に対する 30 mg 市販候補製剤（CG*）のバイオアベイラビリティ，並びに 30 mg 市販候補製剤（CG*）のウパダシチニブ曝露量に及ぼす高脂肪 / 高カロリー食の影響を評価した。また，第 III 相 RA 試験用ウパダシチニブ 15 mg 対照製剤（BW*）に対する 15 mg 市販候補製剤（CF*）のバイオアベイラビリティを評価した。良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 82）を本試験に組み入れた。パート 1 は 3 期，6 系列，ランダム化，クロスオーバーデザインで実施した（N = 42）。パート 2 は 2 期，2 系列，ランダム化，クロスオーバーデザインで実施した

（N = 40）。市販候補製剤の食事の影響評価結果のみを以下に示す。バイオアベイラビリティの評価結果はモジュール 2，2.7.1.5.1 項に示す。

結果及び結論：ウパダシチニブ市販候補製剤に及ぼす高脂肪食の影響を評価した点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.2-22 に示す。

表 2.7.2-22. 絶食条件下と比較した高脂肪 / 高カロリー食摂取後のウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤単回投与時のバイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間（パート 1）

Regimens Test versus Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen C versus B	C_{max}	77.2	55.6	1.389	1.280, 1.508
	AUC_t	603	462	1.305	1.239, 1.374
	$AUC_{0-\infty}$	612	474	1.293	1.230, 1.358

Regimen B: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (CG*) administered under fasting conditions (reference for C).

Regimen C: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (CG*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for B).

高脂肪 / 高カロリー食摂取は，市販候補製剤を用いたウパダシチニブ曝露量に対し，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから（絶食条件下と比較して C_{max} で 39%，AUC で 29%のみ増加），ウパダシチニブの過剰放出は認められないことが示された。ウパダシチニブ曝露量に対する食事の影響はわずかであり，臨床的な意味は認められないことについて，2.7.2.3.8.4 項で更に考察する。

本試験結果の詳細は総括報告書（M15-878 試験）に示す。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ウパダシチニブの速放性製剤及び徐放性製剤を単回及び反復投与したときの薬物動態を評価した。速放性製剤を単回及び反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 に，徐放性製剤を単回及び反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8 に示す。第 I 相試験を通して健康被験者を対象にしたウパダシチニブの薬物動態パラメータの概要を 2.7.2.3.3.1 項に示す。関節リウマチ患者の母集団薬物動態モデルに基づくパラメータを 2.7.2.3.3.2 項（表 2.7.2-24）に要約し，曝露ー反応解析を 2.7.2.3.8 項に要約する。ウパダシチニブは，関節リウマチ患者に対して徐放性製剤を用いて 15 mg q.d.投与する用法・用量で申請する。承認申請用量のサポートデータに関しては 2.7.2.3.8.4 項に示す。

2.7.2.3.1 ウパダシチニブの基本的薬物動態特性

吸収

ウパダシチニブは，臨床用量の範囲で膜透過性及び溶解性が高い（A-1293543 Memo No. 09; PTR-17-0004）。単回投与後，ウパダシチニブは速やかに吸収され，絶食条件下で投与時の T_{max} の中央値は，速放性製剤で約 1 時間，徐放性製剤で約 2 時間であった。ウパダシチニブ徐放性製剤のバイオアベイラビリティは，第 II 相試験で用いた速放性カプセル剤と比較し，76%と推定された（R&D/18/0624 及び R&D/18/0165）。

高脂肪食摂取においても，ウパダシチニブ徐放性製剤の AUC の増加は約 30%，C_{max} の増加は 39%であり，ウパダシチニブは食事を考慮せずに投与が可能である（表 2.7.2-22）。第 II 相及び第 III 相試験では，食事を考慮せずにウパダシチニブを投与した。薬物動態及び曝露－反応のモデリング並びにシミュレーションにより，ウパダシチニブ曝露量に対する食事の影響は小さく，ウパダシチニブの安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.8.4 項）。

分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は約 52%であった。ウパダシチニブは，ヒトにおける血液 / 血漿比が 1.0 で示されるように，血漿と血球成分との間で同程度に分配された（R&D/17/0325）。

試験を通しての母集団薬物動態解析に基づき，体重はウパダシチニブの分布容積と統計学的に有意な相関を示したが，臨床的に意味のある相関ではなかった（2.7.2.3.3 項）。典型的な関節リウマチ患者で体重 74 kg の場合，徐放性製剤を投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの分布容積は，294 L と推定された（2.7.2.3.3.2 項）。

代謝

In vitro 評価に基づき，ウパダシチニブは CYP3A4 によって代謝され，CYP2D6 がわずかに寄与する可能性がある（A-1293543 Memo No. 09）。CYP2D6 代謝表現型（遺伝子型に基づき決定）とウパダシチニブの経口クリアランスに相関は認められなかったことから，ウパダシチニブ代謝における CYP2D6 の *in vivo* における寄与は臨床的に意味のないものと考えられる。

ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因し，活性代謝物は認められていない。ヒトでの放射性標識体による ADME 試験で，ウパダシチニブ未変化体は血漿中総放射能の 79%を占めたほか，一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が 13%及び一酸素付加後の開環体が 7.1%検出された。

消失

[^{14}C]ウパダシチニブ速放溶液を単回投与したとき，ウパダシチニブは主に未変化体として尿（24%）及び糞（38%）中に排泄された。ウパダシチニブ投与量の約 34%が代謝物として排泄さ

れた。ウパダシチニブの $t_{1/2}$ の平均値は，速放性製剤の投与後で 6–16 時間，徐放性製剤投与後で 9–14 時間であった。

試験を通しての母集団薬物動態解析に基づき，CL_{CR} 及び体重は，ウパダシチニブのクリアランスと統計学的に有意な相関を示したが，臨床的に意味のある相関ではなかった。典型的な関節リウマチ患者で体重が 74 kg，CL_{CR} が 109 mL/min の場合，ウパダシチニブの見かけのクリアランス（以下「CL/F」）は，徐放性製剤で 40.5 L/h と推定された（2.7.2.3.3.2 項）。

トランスポート

In vitro トランスポータ試験により，ウパダシチニブは，排出トランスポータである P-gp 及び BCRP の基質であることが示された（R&D/16/0380）。排出トランスポータは，膜透過性及び溶解性が低い薬物の吸収又は体内動態に影響を及ぼす可能性はあるが [2]，ウパダシチニブは高い膜透過性及び溶解性を有する（A-1293543 Memo No. 19; PTR-17-0004）。更に，得られた薬物動態パラメータより，ウパダシチニブの曝露量は，広範な用量範囲にわたり用量に比例して増加することが示された（図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2）。したがって，排出トランスポータ P-gp，BCRP，及びそれらの阻害薬は，ウパダシチニブの吸収及び体内動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

定常状態の到達及び蓄積性

定常状態の血漿中濃度は，徐放性製剤を q.d.反復投与したとき 4 日以内に到達する（M14-680 試験）。承認申請する市販用徐放性製剤を q.d.投与（又は速放性製剤を b.i.d.投与）したとき，定常状態でのウパダシチニブの蓄積は認められないか，又は極めてわずかであった。

用量線形性

ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC は，検討した速放性製剤及び徐放性製剤の単回及び反復投与の用量範囲全体にわたり，ほぼ用量比例性を示した。この知見は以下の試験から得られている：a) 速放性製剤を用いた 1–48 mg の用量範囲での単回投与（M13-401 試験），b) 速放性製剤を用いた 3–24 mg b.i.d.の用量範囲での反復投与（M13-845 試験），c) 徐放性製剤を用いた 7.5–45 mg の用量範囲での単回投与（R&D/18/0624），及び d) 徐放性製剤を用いた 15–30 mg q.d.の用量範囲での反復投与（M14-680 試験）（図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-1. 速放性製剤を健康被験者に a) 単回及び b) b.i.d.反復投与したときのウパダシチニブの用量補正した C_{max} 及び AUC（平均値 ± 標準偏差）

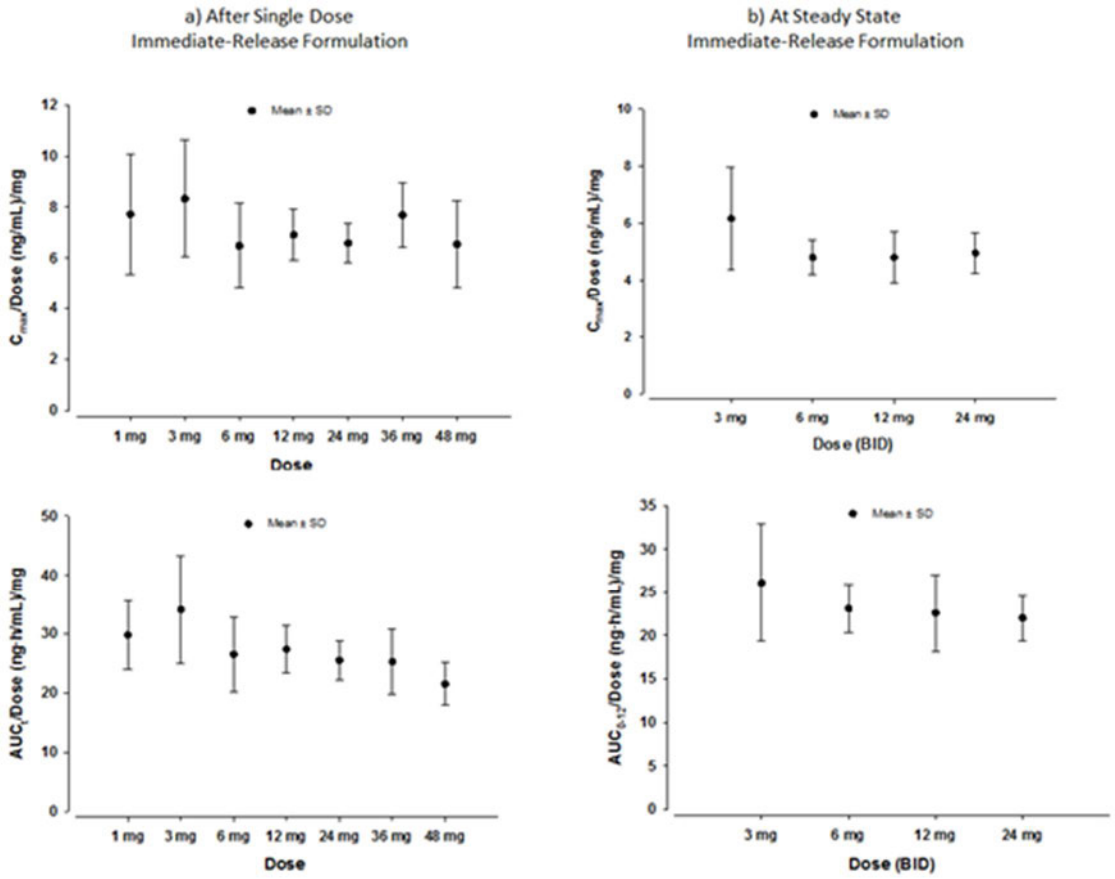
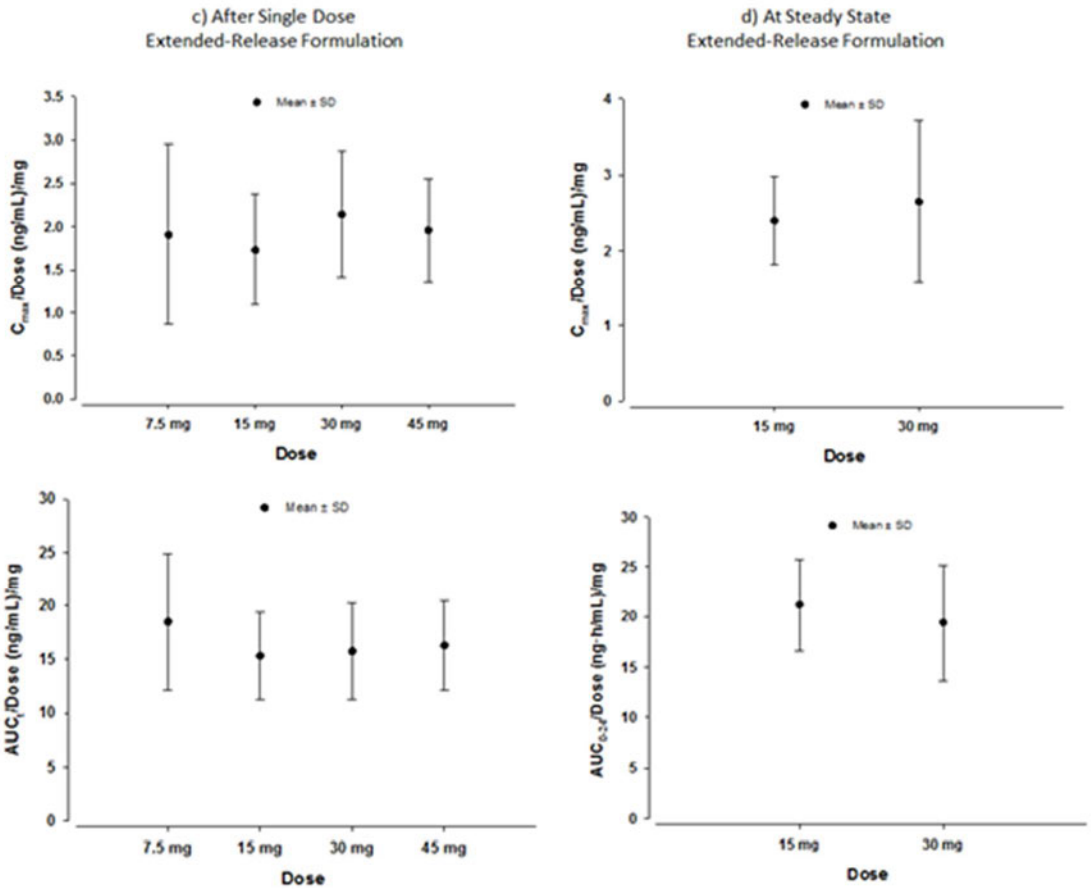


図 2.7.2-2. 徐放性製剤を健康被験者に c) 単回及び d) q.d.反復投与したときのウパダシチニブの用量補正した C_{max} 及び AUC（平均値 ± 標準偏差）



2.7.2.3.2 健康被験者を対象にした第 I 相試験を通しての臨床レジメンにおけるウパダシチニブの薬物動態の概要

健康被験者を対象にした第 I 相試験を通して，臨床用量のレジメンにおけるウパダシチニブの薬物動態パラメータの全体の平均値及び変動を要約し，表 2.7.2-23 に示す。本概要では，絶食条件下及び非絶食条件下における薬物動態パラメータを併合した。

表 2.7.2-23. 速放性製剤及び徐放性製剤を臨床レジメンで投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ

	Immediate Release Regimen		Extended Release Regimen	
	Overall Mean (% CV)[a]			
Pharmacokinetic Parameter (units)	6 mg (N = 31)	12 mg (N = 48)	15 mg (N = 149)	30 mg (N = 287)[b]
C_{max} (ng/mL)	35.2 (19, 13 - 26)	67.2 (18, 15 - 19)	28.1 (34, 24 - 38)	68.2 (30, 21 - 40)
$AUC_{24, ss}$ (ng•h/mL)	308 (17, 12 - 23)	570 (18, 15 - 23)	251 (26, 21 - 31)	545 (24, 20 - 30)
CL/F (L/h)	40.7 (18, 12 - 23)	44.2 (18, 16 - 22)	64.9 (29, 19 - 37)	58.6 (27, 19 - 32)
$t_{1/2}$ (h)[c]	10.4 (NC)	7.87 (NC)	8.84 (NC)	10.5 (NC)

NC = Not calculated

a. Median, Minimum – Maximum are presented for %CV across studies.

b. N = 267 for CL/F and N = 229 for $t_{1/2}$.

c. Overall harmonic mean is presented for $t_{1/2}$.

Cross reference: R&D/18/0624

2.7.2.3.3 ウパダシチニブの母集団薬物動態

2.7.2.3.3.1 第 I 相及び第 II 相 RA 試験におけるウパダシチニブの母集団薬物動態解析

第 I 相試験 3 試験（M13-401 試験，M13-543 試験，及び M13-845 試験）及び第 II 相試験 2 試験（M13-537 及び M13-550 試験）のデータを用い，母集団薬物動態解析（R&D/17/0334）を実施した。本解析は 573 名（関節リウマチ患者：81%，健康被験者：19%）を対象とした。最終薬物動態モデルに関しては，ウパダシチニブ徐放性製剤の吸収パラメータを推定するため，第 I 相試験（M14-680 試験）のデータを含めて再フィッティングさせた。本解析では，第 I 相及び第 II 相試験のデータを用いて健康被験者及び関節リウマチ患者を対象にしたウパダシチニブの母集団薬物動態を評価しており，第 III 相試験の用量設定を裏付けるためのウパダシチニブの第 II 相試験の曝露－反応解析で用いた個体別パラメータ（経験的ベイズ推定値）は本解析より得た。

ウパダシチニブの薬物動態は，1 次吸収過程，吸収ラグ時間，及び線形消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで適切に評価された。徐放性製剤におけるウパダシチニブの吸収は，0 次及び 1 次混合吸収過程により適切に記述された。関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの経口クリアランスは，健康被験者と比較して 24%低かった（AUC 推定値は 32%高かった）。女性（性別）及び軽度又は中等度の腎機能障害は，ウパダシチニブの AUC に対して統計学的に有意ではあるが，臨床的に意味のある影響要因ではなかった（女性の AUC 推定値は男性と比べて 16%高く，軽度及び中等度の腎機能障害被験者の AUC 推定値は，腎機能正常被験者と比べ，そ

れぞれ 16%及び 32%高かった）。女性のウパダシチニブのセントラルコンパートメントの見かけの分布容積は，男性の 75%と推定された。体重は，ウパダシチニブのセントラルコンパートメントの見かけの分布容積の有意な共変量であったが，経口クリアランスの共変量ではなかった。CYP2D6 代謝表現型は，ウパダシチニブの経口クリアランスに影響を及ぼさなかった。ウパダシチニブ速放性製剤の用量と経口バイオアベイラビリティ，経口クリアランス又はセントラルコンパートメントの見かけの分布容積との間に相関はみられなかった。

第 III 相試験データが利用可能になった後，第 III 相試験 5 試験（2.7.2.3.3.2 項）のデータを用いて解析を更に行い，より多数の被験者によるパラメータ推定値を得た。

2.7.2.3.3.2 健康被験者及び関節リウマチ患者を対象にした第 I 相試験から第 III 相試験を通してのウパダシチニブの母集団薬物動態解析

健康被験者及び関節リウマチ患者を組み入れた第 I 相試験 4 試験（M13-401 試験，M13-543 試験，M13-845 試験，及び M14-680 試験），関節リウマチ患者を対象にした第 II 相試験 2 試験（M13-537 試験及び M13-550 試験），関節リウマチ患者を対象にした第 III 相試験 5 試験（M13-542 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M14-465 試験，及び M13-545 試験），及び日本人関節リウマチ患者を対象にした国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した（R&D/18/0165）。解析データセットには合計 4170 名（関節リウマチ患者：96%，健康被験者：4%）を含めた。

速放性製剤には 1 次吸収，徐放性製剤にはラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収並びに線形消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより，ウパダシチニブの薬物動態は適切に記述された。統計学的に有意な共変量は，CL/F については対象患者集団（関節リウマチ患者 vs.健康被験者），CL_{CR}，及びベースラインの体重，中央コンパートメントの見かけの分布容積（以下「V_c/F」）については体重であった。母集団薬物動態モデルにおける固定効果及び変量効果のパラメータ推定値を表 2.7.2-24 に示す。

表 2.7.2-24. 第 I 相試験から第 III 相試験を通しての解析に基づくウパダシチニブの薬物動態パラメータの推定値及び変動

	Population Analysis	Bootstrap Analysis[a]	
Parameter	Estimate (%RSE)	Median	95% Confidence Interval
CL/F (L/h)[b]	40.9 (1.6)	41.3	39.6, 42.5
V_c/F (L)[b]	156 (1.7)	156	150, 161
Q/F (L/h)[b]	3.22 (5.8)	3.22	2.86, 3.63
V_p/F (L)[b]	68.0 (7.2)	67.4	59.7, 78.3
Immediate Release KA (1/h)	2.77 (7.4)	2.77	2.35, 3.25
Immediate Release Absorption Lag Time (h)	0.200 (3.9)	0.202	0.176, 0.225
Bioavailability of the Extended-Release Formulation Relative to the Immediate-Release Formulation (%)	76.2 (1.4)	76.3	73.0, 79.7
Extended Release KA (1/h)	0.0523 (6.0)	0.0523	0.0460, 0.0590
Extended Release Absorption Lag Time (h)	0.154 (7.7)	0.155	0.110, 0.186
Fraction of Extended-Release Dose Absorbed through Zero-Order Process (%)	74.5 (1.7)	74.3	71.3, 77.0
Zero-Order Infusion Duration (h)	3.29 (1.7)	3.29	2.77, 3.63
CL/F Ratio of RA Patients Compared to Healthy Subjects[c]	0.754 (1.7)	0.754	0.727, 0.777
Covariate Exponent of Creatinine Clearance on CL/F[c]	0.256 (10.0)	0.256	0.205, 0.305
Covariate Exponent of Weight on V_c/F[c]	0.804 (8.0)	0.789	0.656, 0.921
Covariate Exponent of Weight on CL/F[c]	0.132 (28.7)	0.127	0.0595, 0.206
ISV on CL/F in Phase 1 (%)	21 (22)	20	18, 22
ISV on CL/F in Phase 2/3 (%)	37 (16)	37	35, 39
ISV on V_c/F in Phase 1 (%)	24 (27)	24	21, 28
ISV on V_c/F in Phase 2/3 (%)	53 (26)	53	45, 62
ISV on Extended Release KA (%)	67 (25)	66	58, 75
Proportional Error SD in Phase 1	0.344 (16.9)	0.344	0.324, 0.370
Proportional Error SD in Phase 2/3	0.543 (9.9)	0.543	0.533, 0.555
Additive Error SD (ng/mL)	0.0858 (38.6)	0.0858	0.0467, 0.109

CL/F = apparent clearance; ISV = inter-subject variability; KA = absorption rate constant; Q/F = apparent inter-compartmental clearance; RSE = relative standard error; SD = standard deviation; V_c/F = apparent volume of distribution of central compartment; V_p/F = apparent volume of distribution of peripheral compartment; %ISV was calculated as SQRT (ω^2)*100.

（表 2.7.2-24 の続き）

a. 456 successful runs out of 500.

b. Estimates are for the immediate release (based on immediate release bioavailability).

c. Typical clearance and volume of central compartment with particular covariate combination:

$$CL/F = \begin{cases} 40.9 * \left(\frac{CRCL[mL/min]}{108.7\ mL/min}\right)^{0.256} * \left(\frac{WTKG[kg]}{74\ kg}\right)^{0.132} \frac{L}{h} & \text{for healthy subjects} \\ 40.9 * \left(\frac{CRCL[mL/min]}{108.7\ mL/min}\right)^{0.256} * \left(\frac{WTKG[kg]}{74\ kg}\right)^{0.132} * 0.754\ \frac{L}{h} & \text{for RA patients} \end{cases}$$

$$V_c/F = 156 * \left(\frac{WTKG[kg]}{74\ kg}\right)^{0.804} L$$

Cross reference: R&D/18/0165

典型的な関節リウマチ患者で体重が 74 kg，CL_{CR} が 109 mL/min の場合，徐放性製剤を投与したときのウパダシチニブの CL/F は 40.5 L/h，定常状態における分布容積は 294 L と推定される。ウパダシチニブの CL/F 及び V_c/F の被験者間変動は，第 I 相試験でそれぞれ 21%及び 24%，第 II/III 相試験でそれぞれ 37%及び 53%と推定された。速放性製剤に対する徐放性製剤の経口バイオアベイラビリティは 76%と推定された。

徐放性製剤レジメンである 15 mg 又は 30 mg を q.d.投与された関節リウマチ患者において，モデルで推定したウパダシチニブの血漿曝露量の要約（経験的ベイズ法による個別薬物動態パラメータ推定値に基づく）を表 2.7.2-25 に示す。

表 2.7.2-25. 母集団薬物動態モデルから算出した個別薬物動態パラメータ推定値に基づく関節リウマチ患者を対象にした徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.レジメンにおける C_{max}，C_{avg}，及び C_{trough} の概要

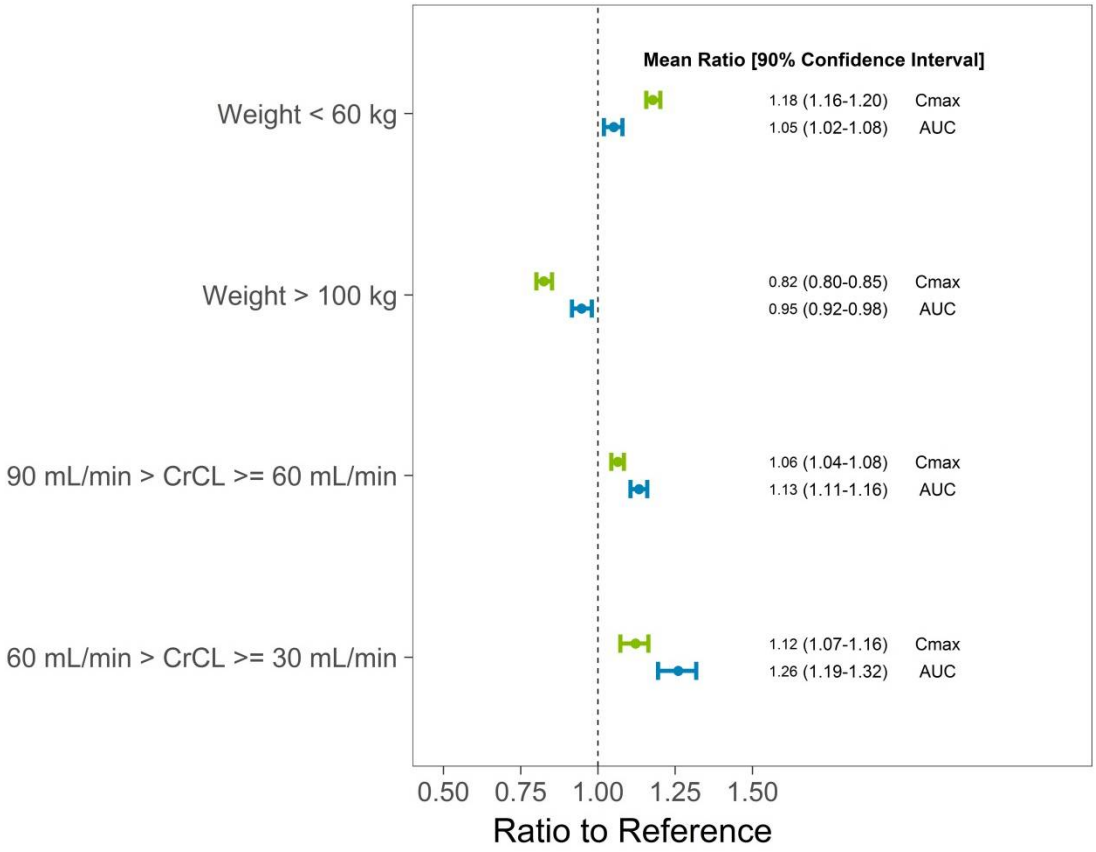
Treatment	C_{max} (ng/mL) (mean; median [5th – 95th Percentiles])	C_{avg} (ng/mL) (mean; median [5th – 95th Percentiles])	C_{trough} (ng/mL) (mean; median [5th – 95th Percentiles])
15 mg q.d.	41.3; 41.1 (28.2 – 56.0)	16.5; 15.1 (8.96 – 32.7)	5.67; 3.82 (1.28 – 21.3)
30 mg q.d.	83.4; 82.0 (57.7 – 117)	32.5; 30.0 (18.1 – 63.8)	10.7; 7.74 (2.49 – 40.5)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; C_{avg} = average observed plasma concentration; C_{trough} = Though plasma concentration measured at the end of a dosing interval at steady state

Cross reference: R&D/18/0165

徐放性製剤を 15 mg q.d.投与（関節リウマチ患者の承認申請臨床用量）したときの，定常状態でのウパダシチニブの AUC 及び C_{max} に及ぼす母集団薬物動態解析で特定した統計学的に有意な共変量の影響を図 2.7.2-3 に示す。母集団薬物動態解析に基づいたウパダシチニブ薬物動態への内因性要因の影響に関しては，2.7.2.3.5 項で更に考察した。

図 2.7.2-3. 標準的な関節リウマチ患者集団と比較した異なる関節リウマチ患者部分集団でのウパダシチニブの C_{max} 及び AUC_{24} に及ぼすモデルで予測した共変量の影響



The reference group for bodyweight was 60 to 100 kg and for creatinine clearance was ≥ 90 mL/min.
Cross reference: R&D/18/0165

2.7.2.3.4 ウパダシチニブの生理学的薬物速度論解析

PBPK モデル（R&D/17/1073）を開発し，*in vitro* データ，物理的化学的特性，並びにウパダシチニブの速放性製剤及び徐放性製剤を用いた臨床試験データに基づき，ボトムアップ及びトップダウンアプローチを組み合わせ検証した。PBPK モデルの構築及び検証は [redacted]（[redacted] UK）を用いた。PBPK モデルにより，徐放性製剤投与後のウパダシチニブの *in vivo* 溶出性が説明された。バイオアベイラビリティ及び食事の影響，肝機能障害及び腎機能障害を検討した試験で観察された臨床データを用い，ウパダシチニブの徐放性製剤のモデルを検証した。そのモデルを用いて，徐放性製剤を投与したときのウパダシチニブの AUC 及び C_{max} に及ぼす CYP3A の強い及び中程度の阻害並びに CYP3A の強い誘導の影響を予測した

（2.7.2.3.7 項）。また，ミダゾラムの血漿曝露量に及ぼす承認申請臨床用量（15 mg q.d.）で投与したウパダシチニブの影響を予測した（2.7.2.3.7 項）。

2.7.2.3.5 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.5.1 被験者対象集団の影響（健康被験者 vs.関節リウマチ患者）

母集団薬物動態解析（2.7.2.3.3 項）に基づき，関節リウマチ患者は健康被験者と比較し，ウパダシチニブの CL/F が 25%低いと推定される（AUC 推定値は 33%高い）。関節リウマチ患者と健康被験者間のウパダシチニブの CL/F の差異は小さなものであったが，本解析で評価したその他の共変量によって説明することはできなかった。炎症惹起性サイトカインである IL-6 は，ウパダシチニブのクリアランスに寄与する経路のひとつである CYP3A 代謝活性を抑制することが報告されており，関節リウマチ患者ではその濃度が増加している [6, 7]。本解析では，ウパダシチニブのクリアランスの共変量として対象集団（関節リウマチ患者 vs.健康被験者）の組入れは，全身性の炎症で顕著に上昇するマーカーである血清中高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）の組入れと比較し，統計学的有意性がより大きかった。対象集団効果をモデルに組み入れると，hsCRP とウパダシチニブのクリアランスとの間で有意な相関は認められなかった。また，ウパダシチニブの薬物動態は時間依存性ではない（投与に伴う薬物動態パラメータの変化は認められない）ことから，ウパダシチニブ投与に伴う炎症性サイトカインの減少は，薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（R&D/18/0165）。CL/F で観察された差異は，関節リウマチ患者対象集団に存在する複合的な要因（高齢，代謝能低下，場合により炎症など）に起因し，健康被験者と比較し，CL/F の統計的な有意差が認められたと考えられる。

健康被験者と関節リウマチ患者間のクリアランスの小さな差異は，トファシチニブ及びフィルゴチニブなどの他の JAK 阻害剤で既に報告されており，バリシチニブではより大きな差として報告されている [8, 9, 10]。

2.7.2.3.5.2 体重の影響

第 I 相試験から第 III 相試験を通しての母集団薬物動態解析で（R&D/18/0165），体重は，ウパダシチニブの CL/F 及び V_c/F に対して統計学的に有意ではあるが，臨床的に意味のない共変量であった。本解析に含めた被験者のベースラインの体重は，36–196 kg の範囲であった。母集団薬物動態モデルに基づいたシミュレーションを行い，ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす体重の影響を評価した。シミュレーションに基づき（図 2.7.2-3），体重が 60–100 kg の被験者と比較し，体重が 60 kg 未満の関節リウマチ患者は，平均 AUC が 5%，平均 C_{max} が 18%高く，100 kg 超の関節リウマチ患者は，平均 AUC が 5%，平均 C_{max} が 18%低いと予測される。

ウパダシチニブ曝露量に対する体重の影響に臨床的に意味が認められないのは，体重とウパダシチニブのクリアランス間のべき乗係数が極めて小さい推定値であったことによっても支持される（べき乗係数：0.13，表 2.7.2-24）。

母集団薬物動態解析の結果（R&D/18/0165），有効性及び安全性の評価（2.7.3 項及び 2.7.4 項）並びに曝露－反応解析（2.7.2.3.8 項，R&D/18/0628）に基づき，関節リウマチ患者において体重に基づいた用量調節は必要ないと考えられる。

2.7.2.3.5.3 年齢，人種及び性別の影響

ウパダシチニブの曝露量に及ぼす年齢（18–87 歳の範囲），人種，及び性別の影響を母集団薬物動態解析で評価した（R&D/18/0165）。この結果より，ウパダシチニブの薬物動態パラメータにこれらの要因は統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

早期の第 I 相及び第 II 相試験の比較的小さなデータセットの母集団解析において，性別は，ウパダシチニブのクリアランスと統計学的に有意ではあるが，臨床的に意味のない相関を示す要因であると特定された（CL/F は男性と比較し，女性で 14%低いと推定された；R&D/17/0334）。しかし，第 III 相試験を含む大きなデータセットを用いると，ウパダシチニブのクリアランスに及ぼす性別の影響は臨床的に意味がないだけでなく，もはや統計学的に有意ではなかった（R&D/18/0165）。

米国在住の日本人及び中国人の健康被験者に速放性製剤を投与したとき（M13-543 試験），並びに中国在住の中国人健康被験者（M15-558 試験）及び日本在住の日本人関節リウマチ患者（M14-663 試験）に徐放性製剤を投与したときのウパダシチニブの薬物動態を評価した。表 2.7.2-26 に示すように，それぞれの製剤（速放性製剤又は徐放性製剤）について，日本人及び中国人の用量補正した C_{max} 及び AUC は，欧米人 / 非日本人被験者の曝露量と一貫して同程度（約 30%以内）であった。また，モデルで推定したウパダシチニブの血漿曝露量は（母集団薬物動態解析に基づく），第 III 相試験での日本人と非日本人関節リウマチ患者間で同程度（20%以内）であった（表 2.7.2-27）。また，曝露－反応解析に基づき，ウパダシチニブの曝露量が 20%–30%高くても，臨床的な意味はないと予測された（2.7.2.3.8.4.4 項）。要約すると，アジア人と非アジア人の被験者間でウパダシチニブの血漿曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.2-26. 日本人又は中国人の健康被験者と欧米人の健康被験者間で用量補正したウパダシチニブの薬物動態パラメータを比較したときの点推定値及び 95%信頼区間

Regimens Test versus Reference	Pharmacokinetic Parameter	Point Estimate	95% Confidence Interval
Heathy Chinese Subjects (Test) Versus Healthy Western Subjects (Reference) (Extended-Release Formulation)[a]	Dose-Normalized C_{max}	1.316	1.142, 1.516
	Dose Normalized AUC_{0-24}	1.256	1.101, 1.433
Heathy Japanese Subjects (Test) Versus Healthy Western Subjects (Reference) (Immediate-Release Formulation)[b]	Dose-Normalized C_{max}	1.083	0.935, 1.255
	Dose Normalized AUC_{0-12}	1.176	1.056, 1.310
Heathy Chinese Subjects (Test) Versus Healthy Western Subjects (Reference) (Immediate-Release Formulation)[b]	Dose-Normalized C_{max}	1.076	0.838, 1.382
	Dose Normalized AUC_{0-12}	1.029	0.856, 1.235

a. Cross reference: Study M15-558. Cross-study comparison between dose-normalized exposures in Study M15-558 and Study M14-680 after correction for analytical differences between the two studies.

b. Cross reference: Study M13-543. Cross-study comparison between dose-normalized exposures in Study M13-543 (Japanese and Chinese subjects), and Studies M13-401 and M13-845 (Western Subjects).

表 2.7.2-27. 徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.レジメンで日本人と非日本人関節リウマチ患者間でモデルで推定したウパダシチニブの曝露量（C_{max}，C_{avg}，及び C_{trough}）の要約

Population	Treatment	C_{max} (ng/mL) (median [5th, 95th Percentiles])	C_{avg} (ng/mL) (median [5th, 95th Percentiles])	C_{trough} (ng/mL) (median [5th, 95th Percentiles])
Non-Japanese	15 mg q.d.	40.9 (28.2, 54.7)	15.1 (8.9, 32.4)	3.81 (1.28, 21.3)
Japanese		47.0 (36.7, 70.2)	16.5 (10.4, 33.6)	4.0 (1.34, 22.2)
Non-Japanese	30 mg q.d.	81.0 (57.2, 113.9)	29.1 (17.9, 63.8	7.5 (2.4, 40.5)
Japanese		97.7 (72.7, 124.3)	35.1 (21.7, 59.7)	9.5 (2.9, 27.8)

Cross reference: R&D/18/0165

2.7.2.3.5.4 肝機能障害の影響

ウパダシチニブの徐放性製剤 15 mg を単回投与したときの，軽度（CP A）及び中等度（CP B）肝機能障害被験者におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した（M13-539 試験，2.7.2.2.3.2 項）。試験結果を表 2.7.2-13 に要約する。ウパダシチニブは高度肝機能障害者に使用することを予定していないため，高度肝機能障害被験者での検討は行わなかった。

ウパダシチニブの AUC の中心値は，肝機能正常被験者と比較し，軽度及び中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ 28%及び 24%高かった（中等度肝機能障害群の低曝露量の 1 名の外れ値を除外した保守的な解析に基づく）。ウパダシチニブの C_{max} の中心値は，肝機能正常被験者と比べて軽度肝機能障害被験者で同程度であり，中等度肝機能障害被験者では 43%高かった。

母集団薬物動態解析で，ベースラインの ALT，AST，及び血清ビリルビン濃度を共変量として検討した。これらの共変量とウパダシチニブのクリアランスとの間に相関性はみられなかった（R&D/18/0165）。

本試験結果及び安全性の曝露－反応解析に基づき（2.7.2.3.8.4 項），軽度又は中等度の肝機能障害被験者にウパダシチニブを投与するときの用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.5.5 腎機能障害の影響

M13-551 試験（2.7.2.2.3.3 項）及び母集団薬物動態解析（2.7.2.3.3.2 項）により，ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価した。

M13-551 試験で，腎機能正常被験者（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上），軽度（eGFR：60–89 mL/min/1.73 m^2），中等度（eGFR：30–59 mL/min/1.73 m^2），及び高度（eGFR：15–29 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害被験者にウパダシチニブの徐放性製剤 15 mg を単回投与した。試験結果を表 2.7.2-14 に要約する。ウパダシチニブの $AUC_{0-\infty}$の中心値は，腎機能正常被験者と比べ，軽度，中等度，及び高度の腎機能障害被験者でそれぞれ 18%，33%，及び 44%高かった（中等度腎機能障害群の低曝露量の 1 名の外れ値を除外した保守的な解析に基づく）。ウパダシチニブの C_{max} の中心値は，軽度，中等度，及び高度の腎機能障害被験者と腎機能正常被験者の間で同程度であった。

第 I 相試験から第 III 相試験を通しての母集団薬物動態解析で，ウパダシチニブの CL/F と被験者の CL_{CR} との間に統計学的な有意な関連性が認められた。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションを行い，ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす軽度及び中等度の腎機能障害の影響を評価した（図 2.7.2-3）。軽度（CL_{CR}：60 mL/min 以上，90 mL/min 未満）及び中等度（30 mL/min 以上，60 mL/min 未満）の腎機能障害被験者で，シミュレーションによる AUC は腎機能正常被験者と比べ，それぞれ約 13%及び 26%高かった。これらの結果は，第 I 相試験（M13-551 試験）の結果とほぼ一致した。

ウパダシチニブの消失には主に腎外クリアランスが寄与するため，血液透析はウパダシチニブの血漿曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想された [11]。速放溶液投与でのウパダシチニブの CL/F は，43.0 L/h（652 mL/min，M13-548 試験）であった。ウパダシチニブの速放溶液投与時の尿中排泄率は 24%（M13-548 試験）であることから，ウパダシチニブの腎外クリアランスは，495 mL/min と推定される（ウパダシチニブの速放溶液のバイオアベイラビリティーを 100%と仮定）。したがって，透析クリアランス 200 mL/min で 3 時間の高流量血液透析を 2 日ごとに実施した場合，ウパダシチニブの消失全体を 100%とすると，血液透析の寄与は 3%未満である。ウパダシチニブの速放性製剤の絶対バイオアベイラビリティを 85%（PBPK モデルに基づくバイオアベイラビリティ推定値；R&D/17/1073）とすると，同程度の影響（約 3%）

と推定される。ウパダシチニブは，末期腎疾患患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 未満）での検討を行っていない。

高度腎機能障害によるウパダシチニブの AUC の増加は 50%未満であること及びウパダシチニブの安全性に関する曝露－反応解析の結果に基づき（2.7.2.3.8.4 項），軽度から高度の腎機能障害被験者でウパダシチニブの用量調節は必要ないと考えられた。曝露－反応解析に基づく推奨用法・用量に関する更なる考察は，2.7.2.3.8.4.4 項に示す。

2.7.2.3.6 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.6.1 併用薬の影響

In vitro 試験により，ウパダシチニブは CYP3A4 により代謝される基質であり，CYP2D6 の関与はわずかであることが示されている（A-1293543 Memo No. 09）。そこで，ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす CYP3A 及び CYP2D6 の影響を *in vivo* で評価した。また，MTX，スタチン系薬剤，OATP1B 阻害薬又は pH 調整剤の影響も評価した。

ウパダシチニブは，P-gp 及び BCRP 排出トランスポータの基質でもある（R&D/16/0380）。しかし，ウパダシチニブは溶解性及び膜透過性が高いため，P-gp 及び BCRP の阻害は *in vivo* でウパダシチニブの曝露量に意味のある影響を及ぼさないことが予測される（A-1293543 Memo No. 19; PTR-17-0004）。ウパダシチニブの曝露量に対し排出トランスポータが重要な役割を果たさないことは，ウパダシチニブの血漿曝露量が広範な用量範囲にわたり線形性を示すことによっても裏付けられる（図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2）。

ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響に関する評価を裏付けるため，PBPK モデル（2.7.2.3.4 項）を利用して，徐放性製剤投与時のウパダシチニブの AUC 及び C_{max} に及ぼす CYP3A の強い阻害及び強い誘導の影響を予測し，また，中程度の CYP3A 阻害の影響について予測した。

CYP3A の強い阻害薬の影響

M13-401 試験（2.7.2.2.4.1.1 項）で，ウパダシチニブの速放性製剤と CYP3A の強い阻害薬であるケトコナゾールの併用投与により，ウパダシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はウパダシチニブ単剤投与と比較し，それぞれ 70%及び 75%増加した。これらの結果より，CYP3A の強い阻害薬の反復投与時にウパダシチニブを併用投与しても，ウパダシチニブの曝露量の増加は小さいこと（2 倍未満）が示された。

CYP3A の強い誘導薬の影響

M13-540 試験（2.7.2.2.4.1.2 項）で，リファンピシン 9 日間投与レジメンの 8 日目にウパダシチニブの速放性製剤を併用投与すると，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC の中心値はウパダシチニブ単剤投与と比較し，それぞれ約 50%及び 60%減少した。

速放性製剤を用いて評価した臨床薬物相互作用の程度と徐放性製剤との関連性

ウパダシチニブの薬物動態に及ぼすケトコナゾール及びリファンピシンの影響に関する臨床薬物相互作用評価を，徐放性製剤が利用可能となる前に速放性製剤を用いて実施した。ウパダシチニブは，広範な初回通過代謝を受けないことが予測されるので（投与量の大部分はウパダシチニブ未変化体として排泄され，CYP3A の強い阻害による曝露量の増加は 2 倍未満であったことに基づく），CYP3A の強い阻害又は広範な CYP 誘導の影響の程度は，速放性製剤及び徐放性製剤で一致すると予想された。

これらを更に説明するために，徐放性製剤の PBPK シミュレーションを実施した。PBPK シミュレーションに基づくと（R&D/17/1073），ウパダシチニブの徐放性製剤 15 mg の関節リウマチにおける承認申請用量で CYP3A の強い阻害薬と併用投与したとき，ウパダシチニブの AUC は 69%，C_{max} は 34%増加すると予測される。

ウパダシチニブの徐放性製剤 15 mg と CYP3A の強い誘導薬 / 広範な CYP 誘導薬と併用投与したとき，ウパダシチニブの AUC 及び C_{max} は，ウパダシチニブ単剤投与と比較し，それぞれ 59%及び 43%減少すると予測される。徐放性製剤投与時のウパダシチニブの曝露量に及ぼす CYP3A の強い阻害薬又は強い誘導薬の予測される影響の程度は，速放性製剤を用いて実施した薬物相互作用試験の結果（M13-401 試験及び M13-540 試験）と一致している。徐放性製剤での予測と速放性製剤を用いた試験結果が一致していることから，ウパダシチニブ速放性製剤を用いて実施した薬物相互作用試験で強い CYP 阻害又は広範な CYP 誘導 / CYP3A の強い誘導で観察された影響の程度は，ウパダシチニブ徐放性製剤に適用可能であることを示している。

CYP3A の中程度の阻害薬の影響

母集団薬物動態解析より，ウパダシチニブの臨床試験で，CYP3A の中程度の阻害薬と併用投与した被験者におけるパダシチニブの曝露量に，統計学的に有意な増加は認められなかった（R&D/18/0165）。

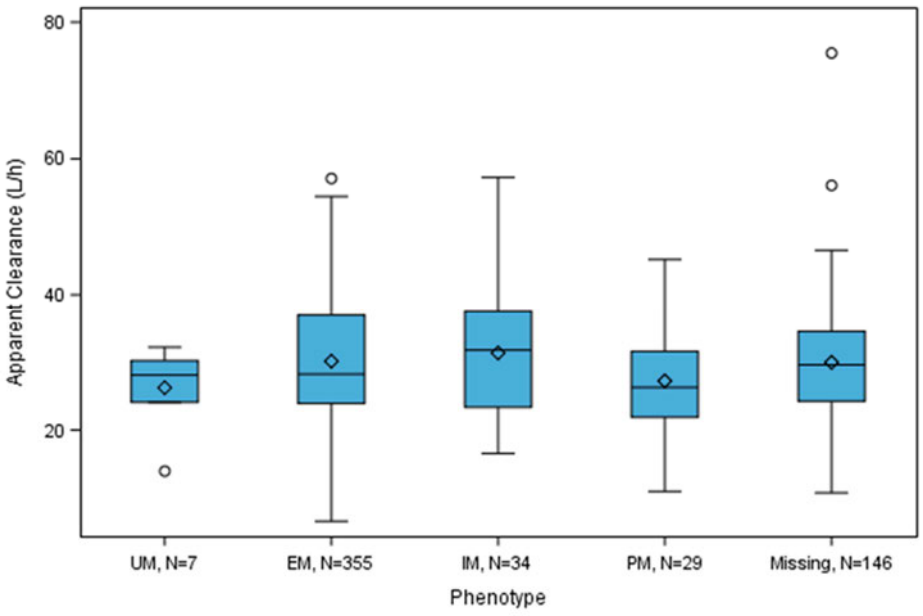
PBPK シミュレーションに基づくと（R&D/17/1073），ウパダシチニブと CYP3A の中程度の阻害薬であるフルコナゾール（200 mg q.d.）の併用投与により，ウパダシチニブの AUC が 43%増加し，C_{max} が 22%増加すると予測された。曝露量の増加が最も大きい場合を想定したとしても（ケトコナゾールの影響の程度に基づく），安全性の曝露－反応シミュレーション（2.7.2.3.8.4.4 項）によって示されるように，ウパダシチニブの曝露量に及ぼす影響の程度に臨床的な意味はないと考えられた。

CYP2D6 遺伝子型又は CYP2D6 阻害薬の影響

第 I 相試験及び関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験のデータを用い，母集団薬物動態解析を実施した（R&D/17/0334）。本解析で，ウパダシチニブの CL/F に対する CYP2D6 表現型（*CYP2D6* 遺伝子型に基づく）の影響を評価した結果，CYP2D6 の代謝表現型は，ウパダシチニブの CL/F と相関しないことが示された（図 2.7.2-4）。CYP2D6 の場合，poor metabolizer（以下「PM」）は，*CYP2D6* 遺伝子の転写能を有していないため，PM は CYP2D6 が強く阻害されて

いる状態とみなすことができる。CYP2D6 の extensive metabolizer（以下「EM」）と PM の間でウパダシチニブの CL/F の相同性を考慮すると，CYP2D6 の強い阻害薬である併用薬は，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。

図 2.7.2-4. CYP2D6 代謝表現型別のモデルで推定したウパダシチニブの経口クリアランスの分布



EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer
Cross reference: R&D/17/0334

ウパダシチニブのクリアランスへの CYP2D6 の臨床的な意味が認められないため，第 III 相試験に組み入れる被験者は CYP2D6 遺伝子型を決定しなかった。そのため，この共変量は第 III 相試験後に再評価しなかった。

OATP1B 阻害薬の影響

M13-540 試験で，リファンピシン（OATP1B 阻害薬として）初回投与時での併用投与は，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.4.1.2 項）。

pH 調整剤の影響

第 I 相試験から第 III 相試験を通しての母集団薬物動態解析で（R&D/18/0165），pH 調整剤の併用投与（H2 ブロッカー，プロトンポンプ阻害薬又は制酸薬）は，ウパダシチニブの CL/F 又は速放性製剤に対する徐放性製剤のウパダシチニブのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

メトトレキサートの影響

M13-845 試験で，MTX の基礎療法を受けている関節リウマチ患者を対象にしたウパダシチニブと MTX の併用投与は，ウパダシチニブ単剤投与と比較し，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2-28）（R&D/18/0624）。

表 2.7.2-28. M13-845 試験でウパダシチニブ単剤投与時と比較した MTX との併用投与時のウパダシチニブの薬物動態パラメータの点推定値及び 90%信頼区間

Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
	Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Dose-Normalized C_{max}	6.12	6.33	0.968	0.859, 1.090
Dose-Normalized AUC_{0-12}	30.55	30.83	0.991	0.931, 1.055

Test: Day 29: Co-administration of upadacitinib and methotrexate.

Reference: Day 28: Administration of upadacitinib alone.

Upadacitinib was administered in the study as b.i.d. regimens of the immediate-release capsule formulation. Hence, effect of methotrexate co-administration on steady-state AUC_{0-12} was evaluated.

また，第 I 相試験から第 III 相試験を通しての母集団薬物動態解析で（R&D/18/0165），関節リウマチ患者における MTX の基礎療法中のウパダシチニブの投与は，ウパダシチニブ単剤療法と比較し，ウパダシチニブの CL/F に影響を及ぼさなかった。

スタチン系薬剤の影響

M13-541 試験で，健康被験者におけるロスバスタチン又はアトルバスタチンとの併用投与は，ウパダシチニブの定常状態での曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.4.1.5 項）。

ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響に関する全体的評価

ウパダシチニブは，CYP3A に対しての感受性は高くない基質（non-sensitive substrate）である。したがって，CYP3A の強い阻害薬によるウパダシチニブの AUC の増加は 75%，C_{max} の増加は 70%である。CYP3A の強い誘導薬によるウパダシチニブの血漿曝露量の減少は約 50%である。CYP2D6 の強い阻害薬，OATP1B 阻害薬，MTX，pH 調整剤又はスタチン系薬剤の併用投与は，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさない。併用薬との推奨用法・用量の考察は，2.7.2.3.8.4.5 項に示す。

2.7.2.3.6.2 食事の影響

第 III 相試験では，食事を考慮せずにウパダシチニブ徐放性製剤を投与した。ウパダシチニブの市販用製剤の場合，高脂肪食によりウパダシチニブの AUC は 29%増加し，C_{max} は 39%増加し

た。この影響は，第 III 相試験に用いた製剤で認められた影響と同程度であり，安全性の曝露－反応解析に基づき，臨床的に意味がないことが予測された（2.7.2.3.8.4.5 項）。食事の影響に関する更なる考察は，生物薬剤学の概要（モジュール 2，2.7.1.5.1 項）に示す。

2.7.2.3.6.3 アルコールの影響

徐放性製剤からのウパダシチニブの放出に及ぼすアルコール濃度（0%–40%）の影響を *in vitro* で検討した（30 mg 含有製剤を用いて 0.1 N HCl 及び pH 6.8 の条件下［モジュール 3，製剤開発の経緯 3.2.P.2.2，6.5.9 項］））。本検討により，アルコールは ER 錠からのウパダシチニブの放出速度を増大させない（アルコールにより，ウパダシチニブの放出は *in vitro* でわずかに遅延すると考えられる）ことが示された。したがって，アルコールは q.d.製剤からウパダシチニブの過剰放出を引き起こさないことが予測される。アルコール濃度の増加に伴うわずかな溶出遅延は，アルコール濃度が 20%を超えると明らかではあるが，*in vivo* でのアルコール濃度では予測されないことを考慮すると，臨床的な意味はないと考えられる。

2.7.2.3.7 併用薬に及ぼすウパダシチニブの影響

In vitro 試験により，ウパダシチニブは臨床用量を超える濃度でも CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，及び 3A4 の阻害薬ではないことが示唆された（R&D/17/0324）。ウパダシチニブは *in vitro* で CYP3A 及び CYP2B6 の mRNA 発現を濃度依存的に増加させ，CYP1A2 の mRNA 発現をわずかに増加させた（R&D/16/1011）。ウパダシチニブは P-gp，BCRP，及び OATP1B1 の弱い *in vitro* 阻害薬であるが，*in vitro* データより 15 mg 又は 30 mg q.d.の曝露量での相互作用はないものと考えられた（R&D/17/0322）。

第 I 相臨床試験を実施し，種々の CYP に対する特異的プローブ基質，ロスバスタチン及びアトルバスタチン，並びに経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの反復投与の影響を評価した。試験は，ウパダシチニブ 30 mg 徐放性製剤の q.d.投与で実施した。PBPK モデル（R&D/17/1073）を用い，関節リウマチにおける承認申請用量（15 mg q.d.）で，ミダゾラムの AUC 及び C_{max} に及ぼすウパダシチニブ徐放性製剤の影響を予測した。関節リウマチ患者を対象に，MTX の血漿曝露量に及ぼすウパダシチニブの影響も評価した。

併用薬の血漿曝露量に及ぼすウパダシチニブの影響に関する検討結果の要約を表 2.7.2-29 に示す。

表 2.7.2-29. 併用薬の血漿曝露量に及ぼすウパダシチニブの影響

Coadministered Drug	Upadacitinib Regimen	Point Estimate (90% Confidence Interval) C_{max}	Point Estimate (90% Confidence Interval) AUC	Reference
Methotrexate; Observed	6 mg to 24 mg b.i.d. Immediate-Release	1.03 (0.86, 1.23)	1.14 (0.91, 1.43)	R&D/18/0624
Sensitive CYP1A2 Substrate Caffeine; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	1.13 (1.05, 1.22)	1.22 (1.15, 1.29)	Study M14-624
Sensitive CYP3A Substrate Midazolam; Predicted based on PBPK	15 mg q.d. Extended-Release	0.91 (0.91, 092)	0.85 (0.84, 0.86)	R&D/17/1073
Sensitive CYP3A Substrate Midazolam; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	0.84 (0.68, 0.80)	0.74 (0.68, 0.80)	Study M14-624
Sensitive CYP2D6 Substrate Dextromethorphan, Observed	30 mg q.d. Extended-Release	1.09 (0.98, 1.21)	1.07 (0.95, 1.22)	Study M14-624
Sensitive CYP2C9 Substrate S-Warfarin; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	1.07 (1.02, 1.11)	1.11 (1.07, 1.15)	Study M14-624
Sensitive CYP2C19 Marker 5-OH Omeprazole to Omeprazole metabolic ratio; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	--	1.09 (1.00, 1.19)	Study M14-624
CYP2B6 Substrate Bupropion; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	0.87 (0.79, 0.96)	0.92 (0.87, 0.98)	Study M17-221
Rosuvastatin; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	0.77 (0.63, 0.94)	0.67 (0.56, 0.82)	Study M13-541
Atorvastatin; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	0.88 (0.79, 0.97)	0.77 (0.70, 0.85)	Study M13-541
Ethinylestradiol; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	0.96 (0.89, 1.02)	1.11 (1.04, 1.19)	Study M14-625
Levonorgestrel; Observed	30 mg q.d. Extended-Release	0.96 (0.87, 1.06)	0.96 (0.85, 1.07)	Study M14-625

併用薬に対するウパダシチニブの影響の臨床的意義に関する考察

第 I 相試験における評価に基づくと，ウパダシチニブ投与は MTX，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル並びに CYP2C9，CYP2C19，CYP2B6 又は CYP2D6 で代謝される薬物の薬物動態に影響を及ぼさない（厳密な生物学的同等性基準 0.8–1.25 に基づく）。

一般的に，高感度な CYP プローブ基質の AUC を 1.25 倍以上 2 倍以下増加させる場合は，薬物は弱い阻害薬，高感度 CYP プローブ基質の AUC を 20%以上 50%まで減少させる場合は，薬物は弱い誘導薬と分類される [2, 12]。したがって，CYP プローブ基質の AUC 増加が 25%未満又は AUC 減少が 20%未満程度の影響では，それぞれ意味のある阻害及び誘導とは判断されない。評価を行ったすべての高感度プローブ及びマーカーのうち，ミダゾラムに対するウパダシチニブ

30 mg q.d.の影響のみこれらの基準（ミダゾラムの曝露量が 26%減少）をわずかに超えた。このわずかな影響は，大部分の薬物の血漿曝露量で想定される変動範囲内である。ミダゾラムは CYP3A の高感度な基質であり，ミダゾラムの曝露量に及ぼすウパダシチニブの影響は比較的小さいことを考慮すると，ウパダシチニブは CYP3A により代謝される薬物の血漿曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。これは，ウパダシチニブ 30 mg q.d.投与が経口避妊薬であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさなかったことにより更に裏付けられる。また，PBPK シミュレーション（R&D/17/1073）及び本試験結果に基づき，ウパダシチニブの関節リウマチにおける承認申請用量（15 mg q.d.）は，ミダゾラムの曝露量に意味のある影響を及ぼさないと予測される（ミダゾラムの AUC が約 15%減少）。したがって，ミダゾラムの曝露量に及ぼすウパダシチニブ 30 mg q.d.投与のわずかな影響は臨床的に意味がなく，CYP3A の基質である併用薬をウパダシチニブとともに投与する場合，併用薬の用量調節は不要であると考えられる。

ウパダシチニブ 30 mg q.d.反復投与で，ロスバスタチン及びアトルバスタチンの曝露量の増加は認められなかったことから，ウパダシチニブは *in vivo* で OATP1B を阻害しないことが示された。単剤投与時と比較し，ウパダシチニブとの併用投与により，ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 23%及び 33%低く，アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$は 23%低かった。o-ヒドロキシアトルバスタチン（アトルバスタチンの主要活性代謝物）の AUC 及び C_{max} は，アトルバスタチン単剤投与と比較し，アトルバスタチンとウパダシチニブの併用投与で変化しなかった。ウパダシチニブ 30 mg q.d.反復投与したときのスタチン系薬剤の AUC の見かけのわずかな減少は，スタチン系薬剤の AUC 及び C_{max} の変動と同程度であり，臨床的な意味はないと考えられる。

併用薬の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響に関する全体評価

第 I 相臨床試験及び PBPK 評価に基づき，ウパダシチニブは，MTX，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，ロスバスタチン，アトルバスタチン，又は CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9 若しくは CYP3A で代謝される薬物の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。したがって，ウパダシチニブと併用投与したとき，これらの薬剤に対して用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.8 曝露－反応解析

2.7.2.3.8.1 ウパダシチニブの血漿曝露量と QT 間隔に対する影響との関係

ウパダシチニブの QT 間隔の延長のリスクと催不整脈作用の可能性を評価するため，健康被験者を対象とした SAD 及び MAD の第 I 相試験 2 試験（M13-401 試験及び M13-845 試験）で，3 回連続測定した QT 評価に基づき，線形混合効果曝露－反応解析（R&D/17/1139）を実施した。本解析の結果，治療域又はそれを大幅に超える血漿中ウパダシチニブ濃度で QT 間隔を延長する可能性はないことが示された。本解析は，EMA，FDA 及び PMDA に提出し，規制当局はウパダシチニブの詳細な QT 評価試験は不要であるとの助言を得た。

解析に含めた被験者数の妥当性

4 つ以上の用量コホート（各コホートは 4–8 名の薬物投与及び 2–3 名のプラセボ投与）から構成される典型的な早期第 I 相試験は，QTc に対する薬物の影響に関する曝露－反応解析を行うのに十分であると考えられる [13]。ウパダシチニブの QT 曝露－反応解析には，M13-401 試験及び M13-845 試験の合計 109 名（ウパダシチニブ投与 83 名及びプラセボ投与 26 名）のデータを用いた。M13-401 試験の SAD パートは，7 つの用量コホート（各コホートはウパダシチニブ投与 6 名及びプラセボ投与 2 名）から構成された。M13-845 試験の MAD パートは 4 つの用量コホート（各コホートはウパダシチニブ投与 8 名及びプラセボ投与 3 名）から構成された。したがって，QTc に対するウパダシチニブの影響に関する QT 曝露－反応解析に含めた両試験の被験者数は，これらの評価で想定されている通常の例数を超えている。

解析に含めたウパダシチニブ濃度範囲の適切性

解析に含めた M13-401 試験及び M13-845 試験では，ウパダシチニブを速放性カプセル剤として投与した。関節リウマチ患者を対象にした第 III 相試験では，ウパダシチニブ徐放性製剤を用い，15 mg 及び 30 mg q.d.の用量で評価した。関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの承認申請用量は，徐放性製剤の 15 mg q.d.である。

関節リウマチ患者において，ウパダシチニブの徐放性製剤 15 mg q.d.投与時の平均 C_{max} は，41 ng/mL と推定される（表 2.7.2-25）。高度の腎機能障害被験者では，ウパダシチニブの C_{max} に意味のある影響は認められず，ウパダシチニブの AUC は 44%高かった（M13-551 試験）。中等度肝機能障害被験者では，肝機能正常被験者と比較してウパダシチニブの C_{max} は 43%，AUC は 24%高かった（M13-539 試験）。高度肝機能障害被験者を対象にウパダシチニブを評価せず，本対象集団への使用は計画していない。ケトコナゾールを用いた CYP3A の強い阻害により，ウパダシチニブの C_{max} は 70%増加し，$AUC_{0-\infty}$は 75%増加した（M13-401 試験）。その他の内因性及び外因性要因は，ウパダシチニブの曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼさない（2.7.2.2.3 項及び 2.7.2.2.4 項）。したがって，CYP3A の強い阻害が最も曝露量を増加させる条件である。

SAD 試験及び MAD 試験並びに曝露－反応解析に含めた最高用量（速放性製剤 48 mg）でのウパダシチニブの平均 C_{max} は 314 ng/mL であり（M13-401 試験），関節リウマチ患者における平均 C_{max} 推定値の 7.6 倍，関節リウマチを対象とした承認申請用量（15 mg q.d.）に対し，関節リウマチ患者で最も曝露量を増加させる条件下での平均 C_{max}（CYP3A の強い阻害による）の 4.5 倍であった（表 2.7.2-30）。解析データセットにおける個別の C_{max} は 442 ng/mL であり，関節リウマチ患者における C_{max} 予測値の 10.7 倍，15 mg q.d.での最も曝露量を増加させる条件下での平均 C_{max} の 6.3 倍であった（表 2.7.2-30）。したがって，本解析に含めたウパダシチニブの濃度範囲は，関節リウマチの承認申請用量で，関節リウマチ患者における治療域及びそれを大幅に超える濃度も十分に網羅している。

表 2.7.2-30. 解析に含めたウパダシチニブの濃度範囲が網羅する関節リウマチの承認申請用量（15 mg q.d.）での曝露量の倍数

Scenario	Highest Individual Concentration (ng/mL)	48 mg IR Mean C_{max} in SAD Study M13-401 (ng/mL)	Upadacitinib Extended-Release Dosing Regimen (mg)	Mean C_{max} (ng/mL)	Multiples of Exposure Covered by Mean 48 mg IR C_{max}	Multiples of Exposure Covered by Highest Individual Concentration
Therapeutic Exposures in RA Subjects	442 ng/mL	314 ng/mL	15 mg q.d.	41.3 ng/mL	7.6	10.7
Exposures in RA Subjects under Worst Case Scenario (with strong CYP3A inhibition)				70.2 ng/mL[a]	4.5	6.3

IR = Immediaterelease; RA = Rheumatoid arthritis; SAD = Single ascending dose

a. Calculated from therapeutic exposures in RA subjects assuming 70% increase with CPY3A inhibition.

Cross reference: R&D/17/1139

解析方法の概要

ウパダシチニブの QT 間隔の延長のリスクと催不整脈作用の可能性を評価するため，線形混合効果曝露－反応解析を実施した。

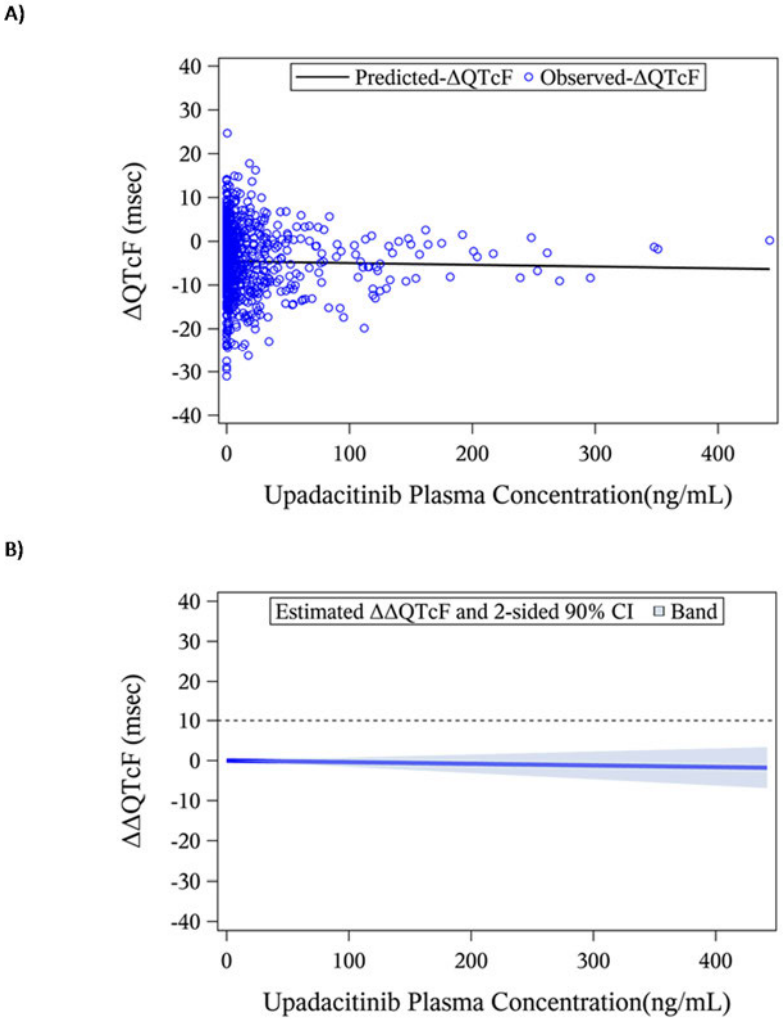
MAD 試験において非絶食条件下でプラセボを投与された被験者と SAD 試験において絶食条件下でプラセボを投与された被験者を比較対象とし，Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔（以下「QTcF」）に及ぼす食事の影響を ECG 測定感度評価に用いた。半自動化 QT 測定と完全自動化 QT 測定の平均値及び差異との関係をバイアス解析で検討した。オーバーリーダーにより補正した QT 間隔にバイアスが認められないことを確認し，偽陰性が発生しないようにした。解析方法の詳細は，R&D/17/1139 に示す。

解析結果の概要

探索的プロットにより，ヒステリシスはなく，心拍数へのウパダシチニブの影響は認められなかった。血漿中ウパダシチニブの濃度増加に伴い QRS 及び PR 間隔が変化する傾向は認められなかった。QTcF と PR 間隔との間にも相関性は認められず，心拍数補正による QTcF の妥当性が示唆された。

本解析により，血漿中ウパダシチニブの濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量に有意な相関は認められなかった。第 I 相単回及び反復投与試験における QTcF のベースラインからの変化（以下「ΔQTcF」）と血漿中ウパダシチニブ濃度との関係を図 2.7.2-5 A)に示す。ΔQTcF と血漿中ウパダシチニブ濃度との傾きの推定値は，–0.004 ms/(ng/mL)であった（$P = 0.57$，片側 95%信頼上限：0.008 ms/[ng/mL]）。観察された個別の血漿中ウパダシチニブ濃度範囲で，モデルで予測した平均 ΔΔQTcF 及び両側 90%信頼区間を図 2.7.2-5 B)に示す。

図 2.7.2-5. A) 第 I 相単回及び反復投与試験における観察された ΔQTcF と血漿中ウパダシチニブ濃度との関係，B) 観察された個別の血漿中ウパダシチニブ濃度範囲でモデルで予測したウパダシチニブの平均効果及び両側 90%信頼区間



Cross reference: R&D/17/1139

食事の QTcF への影響に関する解析より，QTcF は朝食後 2.5 時間に平均値で 5.9 ms（両側 90%信頼区間：–9.6 から–2.1 ms）短縮することが示された。これは，食事の QTc への影響について既に報告された範囲内であった [14, 15, 16, 17]。バイアス解析により，データのロバスト回帰を用いた Bland-Altman の勾配は，100 ms の QTcF の範囲で–0.6 ms であり，あらかじめ規定したカットオフ値–10 ms/100 ms と比較して極めて小さく，測定バイアスは認められなかった。

QT 曝露－反応解析の結論

ウパダシチニブは，関節リウマチ患者における臨床での血漿中ウパダシチニブ濃度を大幅に超える濃度で，QT 間隔に影響を及ぼさない。

ΔΔQTcF 予測値の両側 90%信頼区間の上限は，本試験で観察されたウパダシチニブの最高血漿中濃度（442 ng/mL）で 10 ms 未満（3.33 ms）であった。この 442 ng/mL は，関節リウマチを対象とする承認申請用量（徐放性製剤 15 mg q.d.）で推定した定常状態における平均 C_{max}（約 41 ng/mL）の 10.7 倍である。曝露量の増加が最も大きい場合を想定しても，薬物相互作用又は内因性要因によるウパダシチニブの血漿曝露量の増加の程度は，2 倍以内と予測された。したがって，本解析で評価した血漿中ウパダシチニブの濃度範囲は，関節リウマチ患者を対象にした承認申請用量（15 mg q.d.）の臨床濃度を大幅に超えると予測した濃度をも著しく上回る。

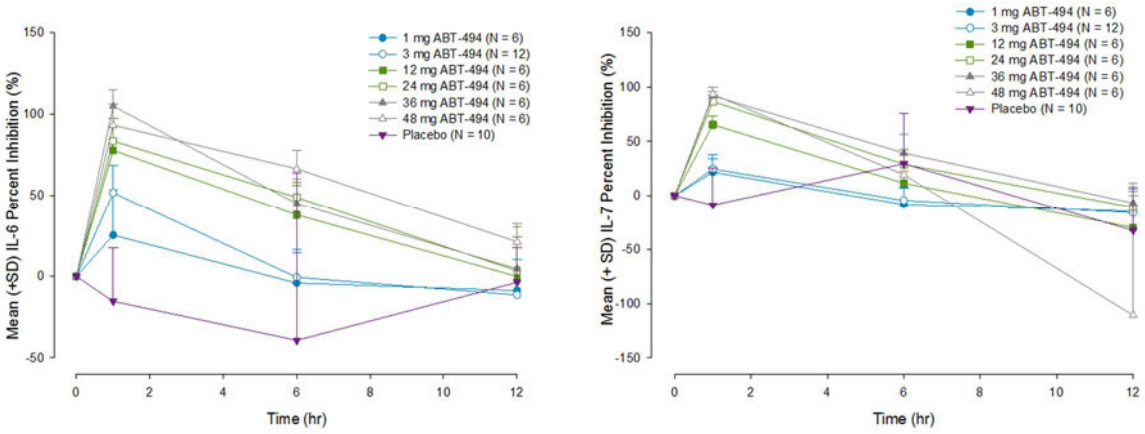
これらの解析は適切な ECG 測定感度を有し，QTcF 測定のバイアスがないことにより支持され，ウパダシチニブの臨床用量で QTc 延長の可能性はないことが示された。

2.7.2.3.8.2 ウパダシチニブの曝露量と *ex-vivo* での IL-6 誘導性 pSTAT3 及び IL-7 誘導性 pSTAT5 に対する作用との関係

M13-401 試験及び M13-845 試験で，健康被験者にウパダシチニブ速放性製剤を b.i.d.反復経口投与したときの JAK 活性の *ex-vivo* マーカーに対するウパダシチニブの作用を検討した。これらの評価は，第 IIb 相試験で評価したウパダシチニブ用量設定を支持した。JAK 活性の評価として，IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化（JAK1 活性のマーカー）及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化（JAK1/3 活性のマーカー）を *ex-vivo* 刺激試験を用いて評価した（R&D/17/0752）。また，反復投与試験（M13-845 試験）には，IL-6 誘導性 pSTAT3 及び IL-7 誘導性 pSTAT5 に対する作用について，ウパダシチニブとトファシチニブとの曝露－反応関係を比較するため，トファシチニブ 5 mg b.i.d.投与の被験者コホートを含めた。

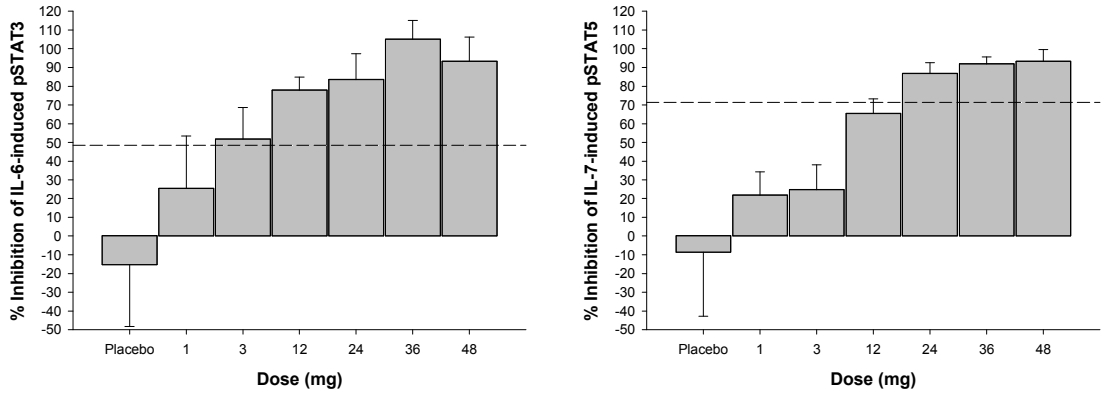
プラセボ又はウパダシチニブの速放性カプセル剤を単回投与したときの *ex-vivo* での IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化のベースラインに対する平均（+ 標準偏差）阻害率を図 2.7.2-6 に示す。

図 2.7.2-6. 健康被験者にウパダシチニブ（速放性製剤）又はプラセボを単回投与後の *ex-vivo* IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化のベースラインに対する平均（+ 標準偏差）阻害率（M13-401 試験）



ウパダシチニブは，*ex-vivo* IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化を用量依存的に阻害し，その阻害は速放性製剤を投与後 1 時間で最初に採取した試料で最大であった。IL-6 及び IL-7 誘導性 STAT リン酸化のレベルは，投与間隔の終わりまでにベースラインレベルに回復した。IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化の平均最大阻害（投与後 1 時間）は，ウパダシチニブ速放性製剤 3 mg とトファシチニブ 5 mg で同程度であり，一方，IL-7 誘導性リン酸化は，トファシチニブ 5 mg に比べ，より高用量の約 12 mg のウパダシチニブで同程度の阻害を示した（図 2.7.2-7）。

図 2.7.2-7. トファシチニブ 5 mg（破線）と比較したプラセボ又はウパダシチニブ（速放性製剤）単回投与後 1 時間における *ex-vivo* IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化のベースラインに対する平均（+ 標準偏差）阻害率



Cross reference: Studies M13-401, M13-845

IL-6 誘導性 STAT リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT リン酸化へのウパダシチニブ及びトファシチニブの作用に関する曝露－反応解析

ウパダシチニブ及びトファシチニブの血漿曝露量と *ex-vivo* IL-6 誘導性 pSTAT3 及び IL-7 誘導性 pSTAT5 における変化との関連性を評価するため，第 I 相試験（M13-401 試験及び M13-845 試験）のデータを用いて曝露－反応解析を実施した。

IL-6 誘導性 pSTAT3 及び IL-7 誘導性 pSTAT5 に対するウパダシチニブ及びトファシチニブの曝露量の影響を最大効果（以下「E_{max}」）モデルで記述した。モデルで推定した IL-6 誘導性リン酸化の阻害について，50%有効濃度（以下「EC_{50}」）は，ウパダシチニブで 23.1 ng/mL（60.7 nM），トファシチニブで 37.1 ng/mL（119 nM）であり，IL-6 誘導性 pSTAT3 阻害において，ウパダシチニブはトファシチニブと比較し，強いことが示唆された。モデルで推定した IL-7 誘導性 pSTAT5 の阻害の EC_{50} 値は，ウパダシチニブで 47.7 ng/mL（125 nM），トファシチニブで 24.7 ng/mL（79.1 nM）であり，IL-7 誘導性 pSTAT5 阻害において，トファシチニブはウパダシチニブと比較し，強いことが示唆された。これらの結果は，*in vitro* でウパダシチニブはトファシチニブと比較して JAK1 に対する効力が強く，JAK3 に対しては効力が弱いことと一致している。

第 I 相試験における *ex-vivo* バイオマーカーへの作用に基づく第 II 相試験の用量設定

第 II 相試験では，速放性製剤を用いてウパダシチニブ 3–18 mg b.i.d.の用量で評価した。IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化の阻害はウパダシチニブ 6 mg 及び 12 mg b.i.d.よりも 3 mg b.i.d.の用量で弱いと推定されたことを考慮すると，ウパダシチニブ 3 mg b.i.d.の用量は，関節リウマチでの有効性がプラトーとなる状態よりも低いと考えられる。そこで，ウパダシチニブの第 II 相試験で

評価する最低用量として，速放性製剤 3 mg b.i.d.を選択した。3–18 mg b.i.d.の用量範囲で，関節リウマチを対象としたウパダシチニブの最小有効用量，有効性がプラトーとなる状態，並びに用量－及び曝露－反応関係を適切に評価できると考えた。なお，24 mg q.d.に関しては，第 II 相試験の開始時に徐放性製剤を用いることができない場合，速放性製剤を用いた q.d.投与でウパダシチニブの開発を進める可能性を探索するためのひとつの検討として実施した。

2.7.2.3.8.3 第 II 相試験の曝露－反応解析及び第 III 相試験の用量設定

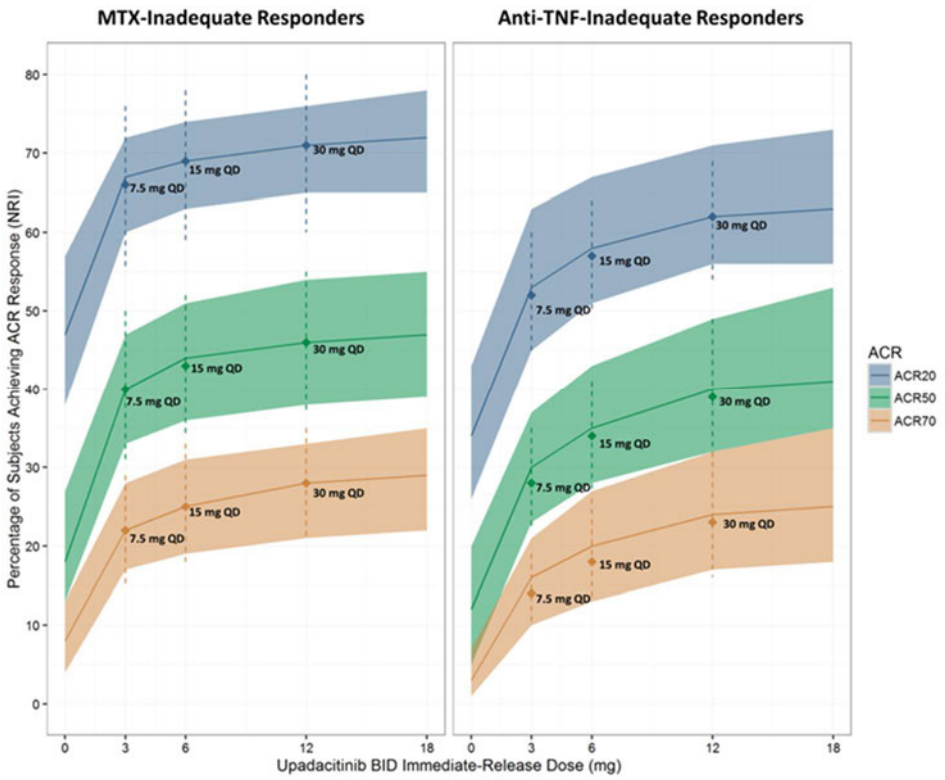
第 II 相 RA 試験のデータを用い（M13-537 試験及び M13-550 試験），曝露－反応解析（R&D/17/1122）を実施した。これらの解析で，関節リウマチ患者でのウパダシチニブの血漿曝露量と有効性並びに注目すべき臨床検査項目に及ぼす影響との関係を評価した。また，曝露－反応モデルを用いて第 III 相試験の用量設定を裏付けるため，ウパダシチニブ徐放性製剤レジメンの有効性を予測した。

2.7.2.3.8.3.1 第 II 相試験における有効性の曝露－反応解析

ACR20，ACR50，及び ACR70 反応及び脱落のマルコフ連鎖解析を用い，モデルで予測した血漿中ウパダシチニブ濃度と MTX-IR 及び Anti-TNF-IR を対象にした第 II 相試験（それぞれ M13-537 試験及び M13-550 試験）における ACR 反応との関係を解析した。Anti-TNF-IR 及び MTX-IR 集団については，別のモデルを開発した。第 II 相試験で，治験薬が投与された MTX 基礎療法中の 576 名のうち，ウパダシチニブが 469 名に，プラセボが 106 名に投与された。

曝露－反応モデルを用いて，速放性製剤を用いた種々のウパダシチニブ b.i.d.レジメン並びに徐放性製剤を用いた 15 mg 及び 30 mg q.d. レジメンに対する有効性を推定した（図 2.7.2-8）。

図 2.7.2-8. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づき，M13-537 試験及び M13-550 試験で評価した速放性製剤 b.i.d.レジメン及び徐放性製剤 q.d.レジメンにおける投与 12 週時での ACR 反応を推定した中央値及び 90%予測区間（無効例の補完）



Cross reference: R&D/17/1122 Table 5

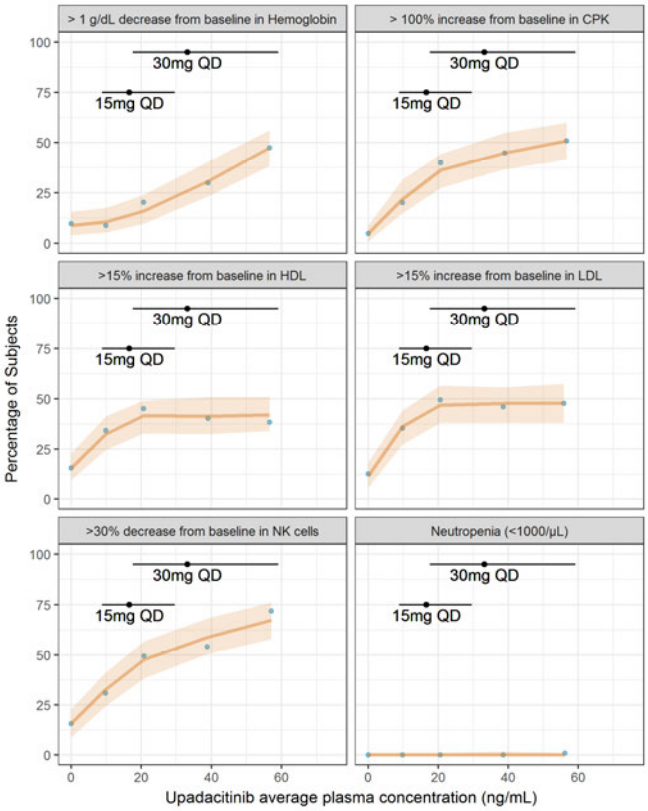
第 II 相試験のマルコフ曝露－反応最終モデルを用いたシミュレーションにより，速放性製剤を用いた 6 mg 及び 12 mg b.i.d.投与は，MTX で基礎療法中の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者において有効性が最大となると予測された。徐放性製剤を用いたウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg q.d.投与は，それぞれ速放性製剤を用いた 6 mg 及び 12 mg b.i.d.投与と同程度の有効性が得られると予測された。ウパダシチニブ速放性製剤の 3 mg b.i.d.（徐放性製剤を用いた 7.5 mg）は，より高い用量と比較し，最適有効性を示すまで到達していないと予測された。また，速放性製剤 12 mg b.i.d.（徐放性製剤 30 mg q.d.）よりも高用量では，更に意味のある有効性のベネフィットは得られないと予測された。

2.7.2.3.8.3.2 第 II 相試験における臨床検査項目に対する影響の曝露－反応解析

第 II 相試験における投与 12 週時でのウパダシチニブの平均血漿中濃度（以下「C_{avg}」）とヘモグロビン，NK 細胞，LDL，HDL，CPK，及び好中球数の特異的変化が認められる確率との関係についてロジスティック回帰分析を行った（R&D/17/1122）。

ウパダシチニブの C_{avg} の増加に伴い，投与 12 週時において，ベースラインに対してヘモグロビン及び NK 細胞が減少，又は LDL，HDL，及び CPK が増加する被験者の割合が増加した（図 2.7.2-9）。ウパダシチニブの C_{avg} と好中球数 1000/μL 未満（投与 12 週時では 1 名のみ報告）であった被験者の割合との間に関連性は認められなかった。投与 12 週時で臨床検査項目に及ぼすウパダシチニブの影響がプラトーとなるのは「LDL の 15%超増加」及び「HDL の 15%超増加」であり，いずれも徐放性製剤の 15 mg q.d.投与で予測される曝露量においてプラトーに達すると考えられた。15 mg q.d.投与での曝露量を上回りかつ評価したウパダシチニブの曝露量の範囲内において，ウパダシチニブの C_{avg} の増加に伴い，ヘモグロビンが 1 g/dL 超減少，NK 細胞が 30%超減少，及び CPK が 100%超増加する被験者の割合は増加すると考えられた。

図 2.7.2-9. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づく投与間隔でのウパダシチニブの平均血漿中濃度に対する投与 12 週時での臨床検査項目のベースラインからの種々の変化（LOCF）が認められた被験者の割合（シンボル）及び変化が予測された被験者の割合（実線及び色付き部分）を示すロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価

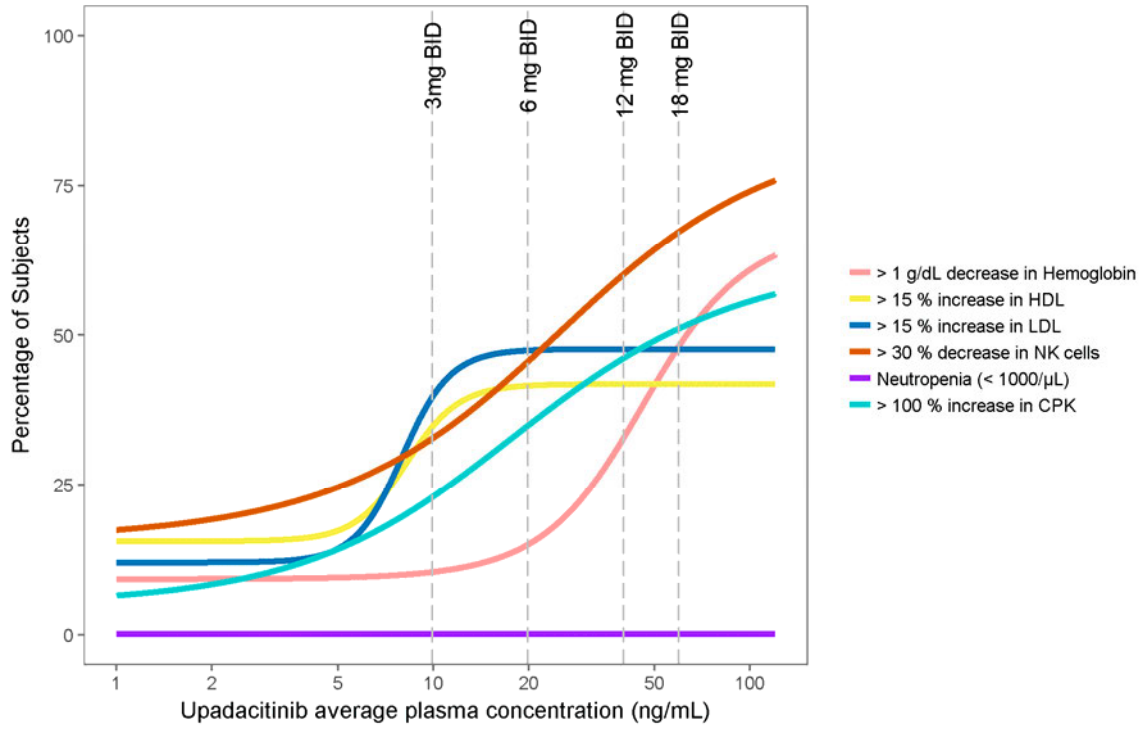


Note: The blue dots denote observed responses within upadacitinib average plasma concentrations quartiles, orange solid lines denote median predicted responses within upadacitinib average plasma concentrations quartiles, and the orange shaded areas denote the 95% prediction interval. The black lines represent the simulated the upadacitinib average plasma concentrations for 15 mg q.d. as well as 30 mg q.d. from 5th percentile to 95th percentiles. The black dot is the median of the simulated upadacitinib average plasma concentrations for 15 mg q.d. as well as 30 mg q.d.

Cross reference: R&D/17/1122

また，ロジスティック回帰モデルを用いて，速放性製剤を用いた M13-537 試験及び M13-550 試験並びに徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg q.d.投与において臨床検査項目の変化が認められる被験者の割合をシミュレーションした。その結果を図 2.7.2-10 に示す。

図 2.7.2-10. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づく投与 12 週時に臨床検査項目のベースラインからの特異的な変化（LOCF）を発現する関節リウマチ患者の割合の予測中央値パーセント点



Note: The vertical gray lines represent the median C_{ave} for different b.i.d. immediate-release doses evaluated in Study M13-537 and Study M13-550.

Cross reference: R&D/17/1122

2.7.2.3.8.3.3 第 II 相試験の曝露－反応解析及び第 III 相試験で評価した用量の妥当性

第 II 相試験の曝露－反応解析に基づき，徐放性製剤の 15 mg 及び 30 mg q.d.投与によるウパダシチニブの曝露量で，ACR20/50/70 反応を達成する被験者の割合で評価する有効性が最大となると予測された。ウパダシチニブ徐放性製剤の 15 mg q.d.投与よりも低用量の速放性製剤では，より高い用量と比較し，関節リウマチ患者での最適有効性まで到達していないと予測された。一方，30 mg q.d.よりも高用量のウパダシチニブ徐放性製剤では，更なる有効性のベネフィットは得られないと予測され，30 mg q.d.以下の用量と比較し，ヘモグロビン，NK 細胞，及び CPK に対し，より大きな影響を伴うことが予測された。

したがって，有効性と臨床検査項目に及ぼす影響との最適なバランスを達成するため，第 III 相 RA 試験で選択された用量は，徐放性製剤の 15 mg 及び 30 mg q.d.であった。EMA，FDA 及び PMDA との第 III 相開発プログラム開始前の助言においても，第 III 相試験でのウパダシチニブ徐放性製剤の 15 mg 及び 30 mg q.d.の用量設定は支持が得られた。

2.7.2.3.8.4 第 II 相及び第 III 相試験を通して関節リウマチ患者を対象にしたウパダシチニブの有効性及び安全性の曝露－反応解析及び関節リウマチ患者における承認申請用量（15 mg q.d.）の妥当性

ウパダシチニブ国際共同第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いて，関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの血漿曝露量と臨床的有効性及び安全性との関係を評価するため，曝露－反応解析（R&D/18/0628）を実施した。最終モデルを用いて，ウパダシチニブの種々の用量設定及び内因性又は外因性要因により曝露量が増加した場合の有効性及び安全性を推定した。更に，日本人関節リウマチ患者を対象にした第 IIb 相及び第 III 相試験での有効性及び安全性について曝露－反応関係を評価した（R&D/18/1105）。

2.7.2.3.8.4.1 第 II 相及び第 III 相試験を通しての有効性の曝露－反応解析

M13-537 試験，M13-550 試験，M13-542 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，及び M14-465 試験での ACR20，ACR50 及び ACR70，LDA［DAS28（CRP）に基づく］，臨床反応（以下「CR」）［DAS28（CRP）に基づく］，及び各被験者の脱落状況の全時間経過のデータを用いて，ACR スコア及び LDA/CR の連続時間マルコフ曝露－反応モデルを開発した。マルコフモデルの入力データとしては，個別の血漿ウパダシチニブ濃度の予測値に対する有効性プロファイル（同一試験を含めた母集団薬物動態モデルに基づく；R&D/18/0165）を用いた。

ウパダシチニブの有効性は曝露依存性であり，ACR 反応及び LDA/CR［DAS28（CRP）に基づく］の曝露－有効性マルコフ連鎖モデルは，関節リウマチ患者のウパダシチニブ投与に対する反応だけではなくプラセボ投与に対する反応も適切に記述していた。種々の対象集団（csDMARD-IR vs. bDMARD-IR）及びウパダシチニブを単剤療法として又は csDMARD の基礎療法下に投与したのかにより，種々のプラセボ反応パラメータを推定した。ウパダシチニブの効果は，前方遷移（ある反応状態からより高い状態への）確率の E_{max} 関数として ACR 及び LDA/CR モデルに含めた。ACR モデルにおけるすべての前方遷移確率に対するウパダシチニブの影響について，EC_{50} 及び E_{max} の各数値を評価した。LDA/CR マルコフモデルでは，LDA 及び CR の EC_{50} 値は同じ値として統合したが，E_{max} は LDA 及び CR のそれぞれの値を用い，前方遷移確率に対するウパダシチニブの影響を推定した。ウパダシチニブの EC_{50} 値は，ACR 反応で 2.33 ng/mL，LDA 及び CR 反応で 3.85 ng/mL と推定されたが，マルコフモデルにおける前方遷移確率に対するウパダシチニブの影響のパラメータ化のため，これらの推定値を直接解釈することはできない。したがって，異なる用量での影響のシミュレーションの方が，モデリング結果の臨床的解釈とより直接的に関連している。なお，異なる対象集団間又はウパダシチニブを使用したときの csDMARD の使用の有無により，ウパダシチニブの EC_{50} 又は E_{max} に統計学的有意差は認められなかった。

有効性を予測する最終モデルを用いて，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg q.d.レジメンで投与したときの有効性を推定した（表 2.7.2-31）。曝露－有効性のシミュレーション結果より，ウパ

ダシチニブ 30 mg q.d.投与は，15 mg q.d.投与と比較し，得られる有効性のベネフィットの増分はわずかであり，15 mg q.d.投与で有効性がプラトーに達していることを示している。

表 2.7.2-31. プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を q.d.レジメンで投与したときのモデルで推定した臨床的有効性反応（第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づく）

Population	Clinical Efficacy Response Variable[a]	Upadacitinib Dosing Regimen		
		Placebo	15 mg q.d.	30 mg q.d.
MTX-IR on Background MTX	ACR20	40 (34, 47)	66 (60, 71)	68 (62, 74)
	ACR50	17 (12, 22)	41 (35, 48)	45 (39, 52)
	ACR70	6 (3, 11)	23 (18, 29)	26 (21, 33)
	LDA	19 (13, 24)	45 (40, 52)	50 (44, 57)
	CR	11 (8, 16)	31 (25, 36)	34 (29, 41)
bDMARD-IR on Background MTX	ACR20	36 (30, 43)	58 (52, 65)	61 (54, 67)
	ACR50	14 (8, 19)	34 (27, 42)	38 (32, 45)
	ACR70	5 (2, 9)	18 (13, 24)	21 (16, 26)
	LDA	18 (14, 24)	40 (34, 47)	45 (39, 51)
	CR	11 (7, 15)	27 (21, 33)	31 (25, 36)
MTX-IR on Upadacitinib Monotherapy	ACR20	36 (29, 44)	65 (58, 72)	68 (61, 75)
	ACR50	12 (8, 16)	42 (36, 49)	45 (38, 52)
	ACR70	3 (1, 7)	24 (18, 30)	27 (20, 33)
	LDA	17 (12, 23)	50 (44, 58)	55 (48, 62)
	CR	11 (7, 16)	36 (31, 44)	40 (34, 47)

bDMARD-IR = Biologic disease-modifying anti-rheumatic drug-inadequate responder; MTX-IR = Methotrexate inadequate responder

a. Data are presented as median (5^{th}, 95^{th} percentiles).

Cross reference: R&D/18/0628

R&D/18/0628 に詳述したように本解析における共変量効果は十分評価されており，また，ACR 及び LDA/CR の最終モデルを用いたシミュレーションにより，評価したすべての共変量カテゴリーでウパダシチニブ 15 mg q.d.投与は，妥当であることが示された。

2.7.2.3.8.4.2 第 II 相及び第 III 相試験における安全性の曝露－反応解析

曝露－安全性解析のため，母集団薬物動態モデルでの経験的ベイズ法による個別の薬物動態パラメータ推定値に基づき，ウパダシチニブの個別 C_{avg} 値を曝露指標として用いた。

ウパダシチニブの曝露量との関連性について評価した有害事象及び臨床検査項目は，投与 12/14 週時及び 24/26 週時での重篤な感染症，肺炎，帯状ヘルペス感染，血小板数の変化（血小板 600 × 10^9/L 以上［ベースライン：400 × 10^9/L 以下］，血小板 400 × 10^9/L 超［ベースライン：400 × 10^9/L 以下］），ヘモグロビンの変化（ベースラインから 1 g/dL 超又は 2 g/dL 超の減少），リンパ球減少症（グレード 3 以上，グレード 4 以上），及び好中球減少症（グレード 3 以上）とした。ウパダシチニブの曝露量に関連すると考えられる投与 12/14 週時及び 24/26 週時での重要な安全性変数を特定するため，すべての試験（M13-537 試験，M13-550 試験，M13 542 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M14-465 試験，及び M13-545 試験）を統合したデータセットを用いて，最初に探索的四分位プロットを評価した。

図 2.7.2-11 に示すように，肺炎，帯状ヘルペス感染，血小板数の変化（血小板 600 × 10^9/L 以上［ベースライン：400 × 10^9/L 以下］，血小板 400 × 10^9/L 超［ベースライン：400 × 10^9/L 以下］），リンパ球減少症（グレード 3 以上，グレード 4 以上），及び好中球減少症（グレード 3 以上）について，曝露－反応関係を示す傾向は認められなかった。探索的四分位プロットに基づき，曝露－反応の傾向が，投与 12/14 週時及び 24/26 週時でのヘモグロビンのベースラインからの 1 g/dL 超の減少，投与 12/14 週時及び 24/26 週時でのヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少，投与 12/14 週時でグレード 3 以上のリンパ球減少症，及び投与 24/26 週時での重篤な感染症で認められた（図 2.7.2-11）。曝露量と関連傾向を示したこれらの項目についてロジスティック回帰分析で更に評価した。

図 2.7.2-11. 全体の解析データセットにおける投与 12/14 週時及び 24/26 週時の安全性変数についての曝露－反応の四分位プロット

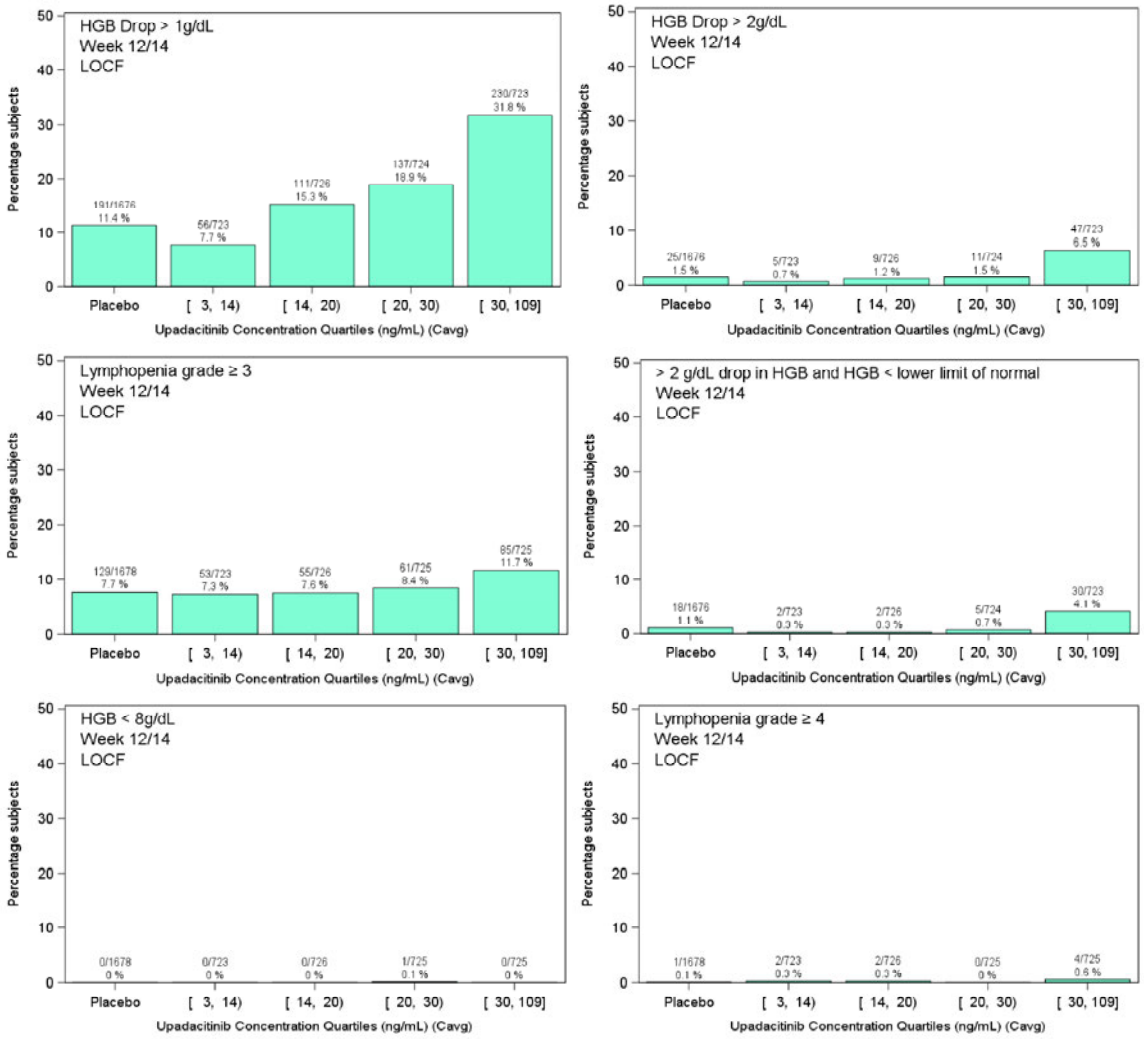


図 2.7.2-11. 全体の解析データセットにおける投与 12/14 週時及び 24/26 週時の安全性変数についての曝露－反応の四分位プロット（続き）

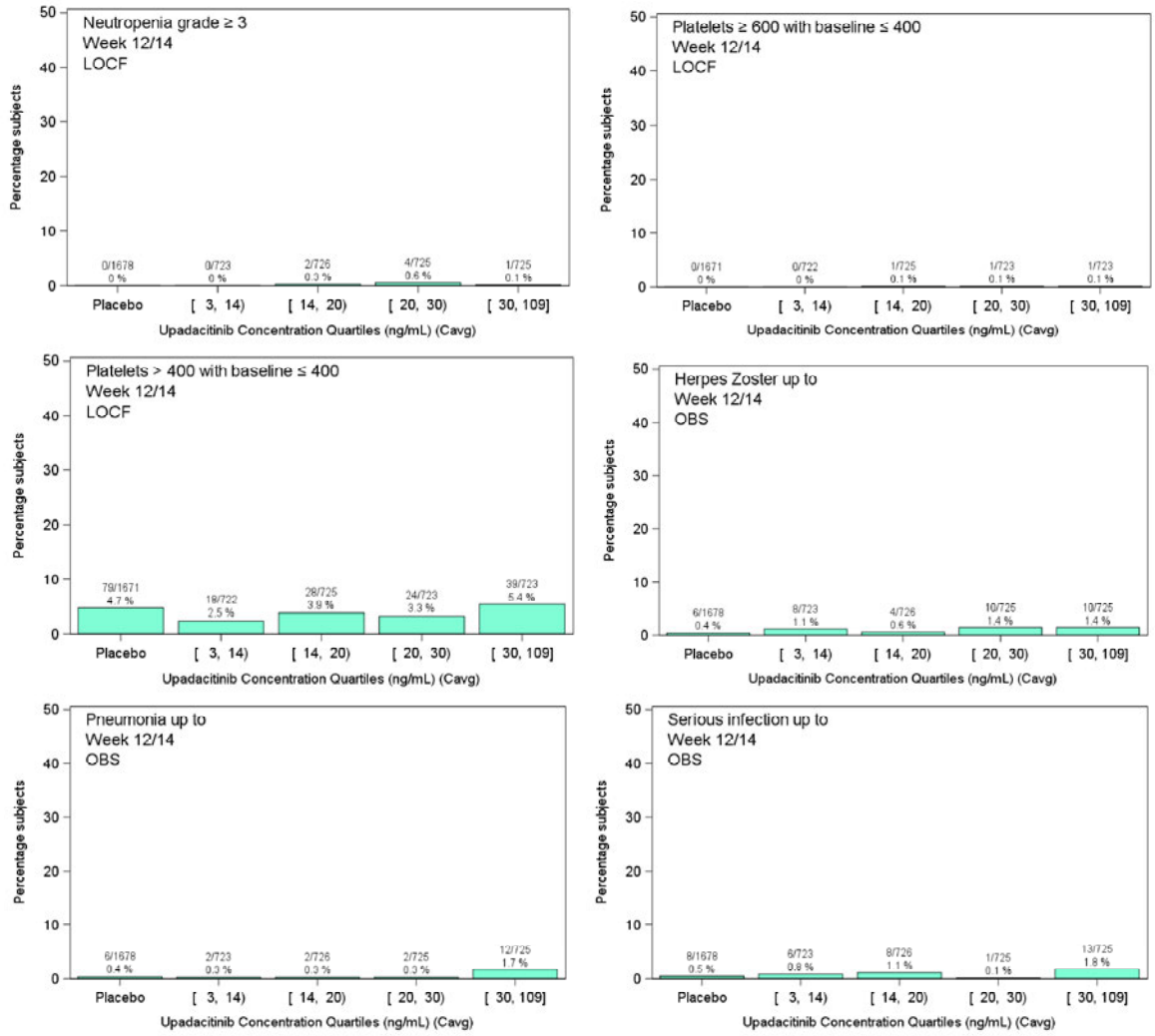
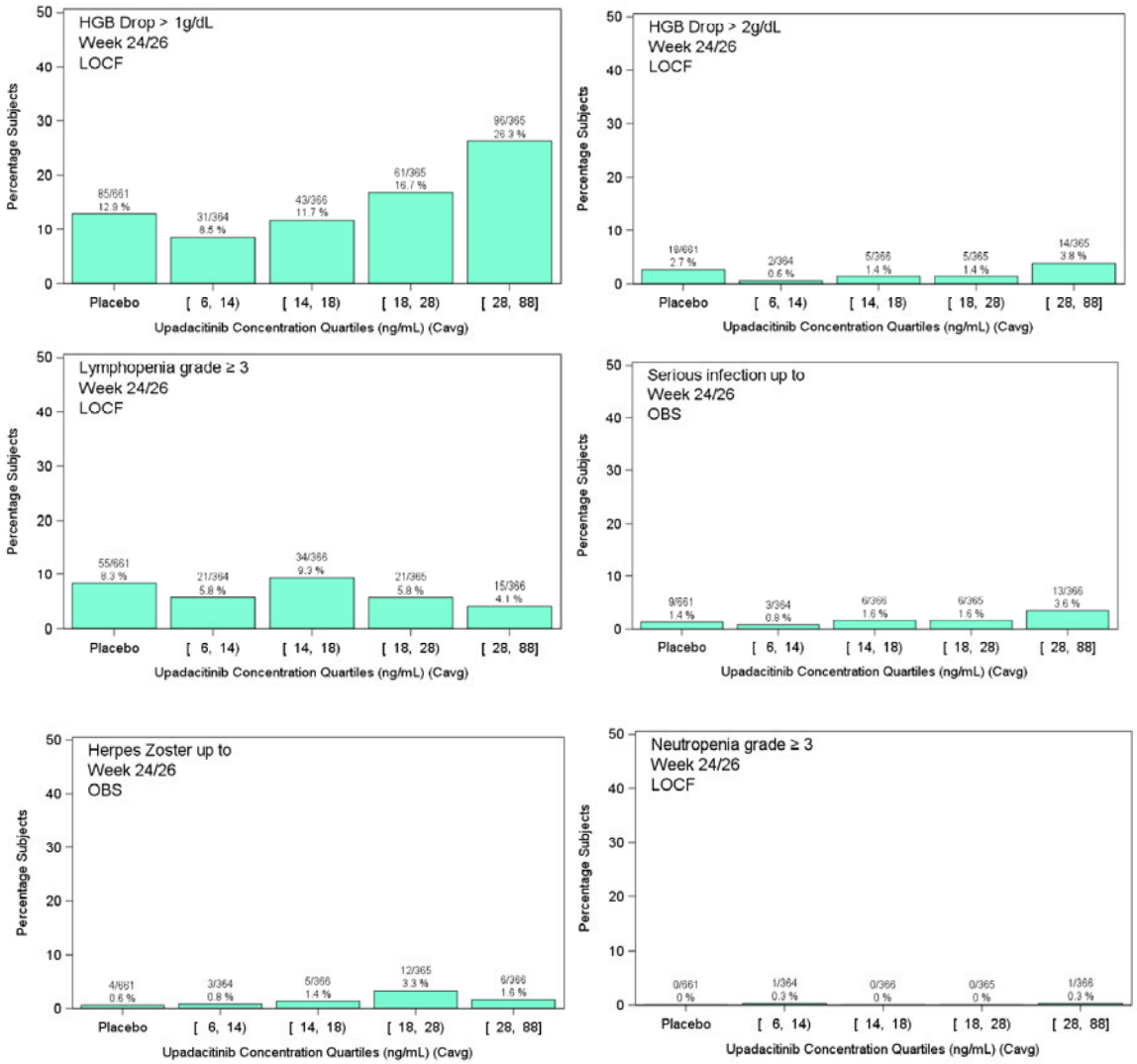


図 2.7.2-11. 全体の解析データセットにおける投与 12/14 週時及び 24/26 週時の安全性変数についての曝露－反応の四分位プロット（続き）

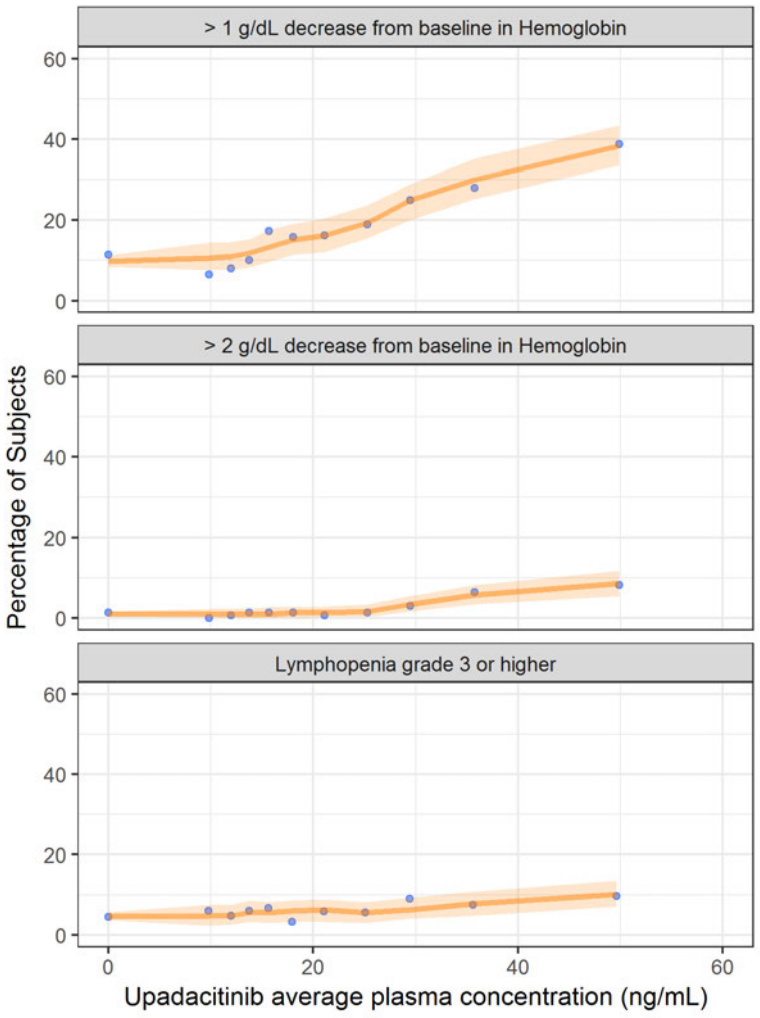


HGB = hemoglobin; LOCF = last observation carried forward
Cross reference: R&D/18/0628 Appendix 13.3_2

ウパダシチニブの C_{avg} の増加に伴う，投与 12/14 週時及び 24/26 週時にヘモグロビンの変化又はリンパ球減少症（グレード 3 以上）又は投与 24/26 週時に重篤な感染症が認められた被験者の割合の実測値及び予測値を図 2.7.2-12 及び図 2.7.2-13 に示す。ウパダシチニブの C_{avg} と投与 12/14 週時にヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少又は 2 g/dL 超の減少が認められる確率との関係は，薬物効果の E_{max} 関数を用いたロジスティック回帰モデルで最もよく記述された。ウパダシチニブの C_{avg} と投与 12/14 週時のグレード 3 以上のリンパ球減少症又は投与 24/26 週時の重篤な感染

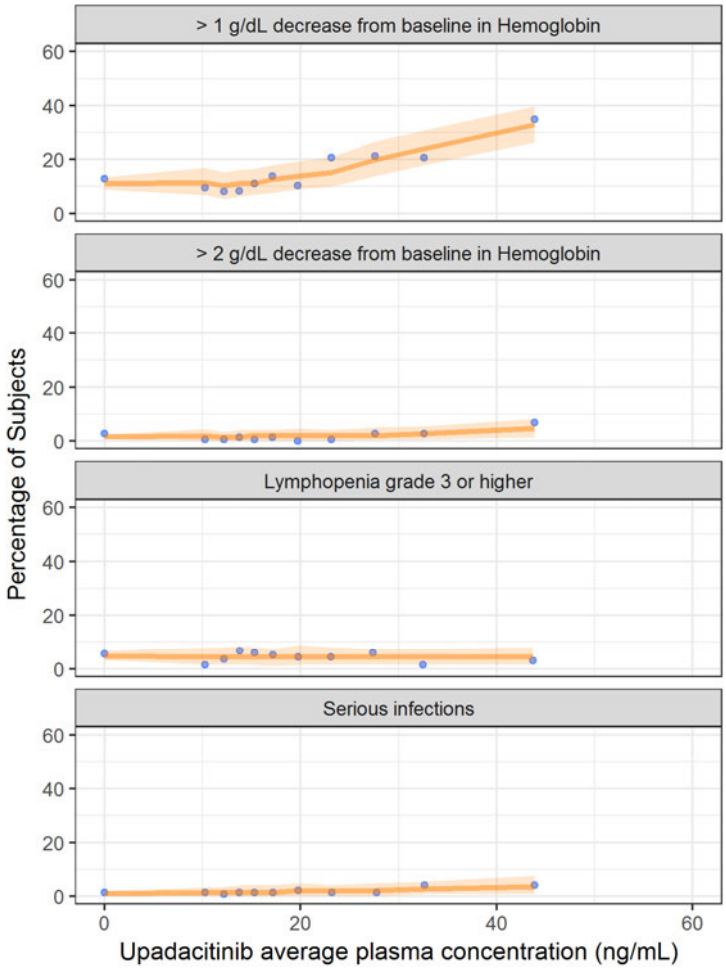
症の発現との関係は，線形薬物効果を有するロジスティック回帰モデルにより記述された。投与 12/14 週時の重篤な感染症の発現には曝露－反応関係は認められなかった。投与 12/14 及び 24/26 週時の解析で，ウパダシチニブの曝露量の増加は，ヘモグロビンのベースラインからの減少（1 g/dL 超及び 2 g/dL 超）のより高い発現率と関連していた。一方，ウパダシチニブの曝露量は，投与 12/14 週時でのグレード 3 以上のリンパ球減少症のより高い発現率と関連していたが，曝露量との関係は投与 26 週時では統計学的に有意ではなかった。この結果は，リンパ球数に対するウパダシチニブの影響は一時的であることを示す。

図 2.7.2-12. **国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づく投与間隔でのウパダシチニブの平均血漿中濃度に対する投与 12/14 週時の臨床検査項目におけるベースラインからの種々の変化（LOCF）を発現した被験者の割合（シンボル）及び発現が予測された被験者の割合（実線及び色付き部分）を示すロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価**



The blue dots denote observed responses within upadacitinib average plasma concentrations deciles, orange solid lines denote median predicted responses within upadacitinib average plasma concentrations deciles, and the orange shaded areas denote the 95% prediction interval.

図 2.7.2-13. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づく投与間隔でのウパダシチニブの平均血漿中濃度に対する投与 24/26 週時の臨床検査項目におけるベースラインからの種々の変化（LOCF）又は重篤な感染症を発現した被験者の割合（シンボル）及び発現が予測された被験者の割合（実線及び色付き部分）を示すロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価



The blue dots denote observed responses within upadacitinib average plasma concentrations deciles, orange solid lines denote median predicted responses within upadacitinib average plasma concentrations deciles, and the orange shaded areas denote the 95% prediction interval.

投与 12 週時でヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少又は 2 g/dL 超の減少，投与 12 週時でグレード 3 以上のリンパ球減少症，及び投与 24/26 週時までの重篤な感染症について，曝露－反応モデルより推定した発現率を表 2.7.2-32 に示す。

表 2.7.2-32. 海外の曝露－反応解析に基づき，モデルで推定したプラセボ又はウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を q.d.投与したときの投与 12 週時及び 24 週時の臨床検査項目に変化が認められる被験者の割合

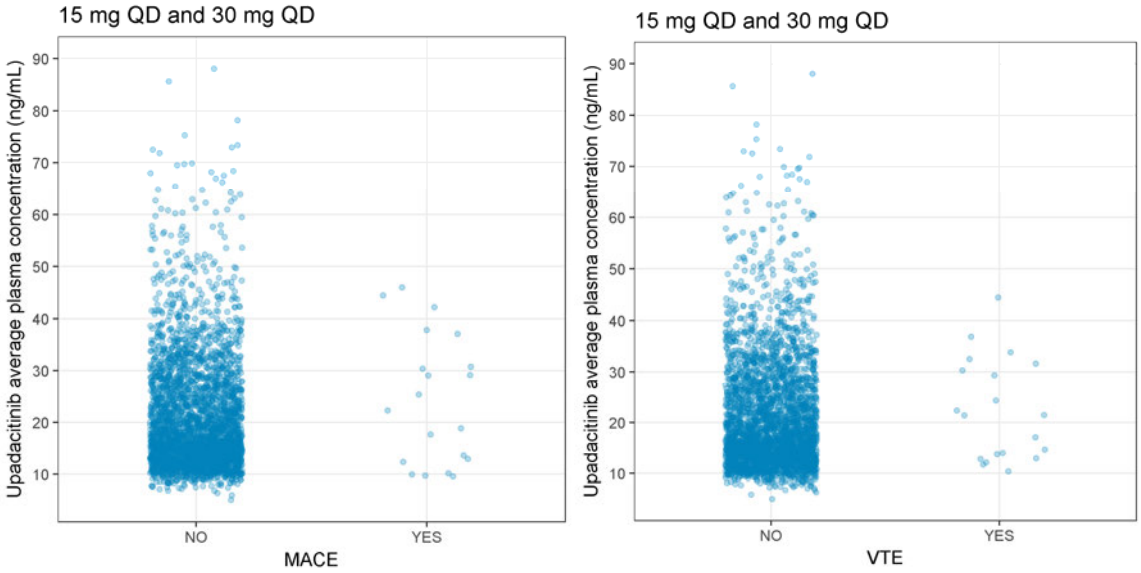
		Upadacitinib Dose	
Safety Variable[a]	**Placebo**	**15 mg q.d.**	**30 mg q.d.**
Percentage of Subjects with Hgb > 1 g/dL decrease from baseline at Week 12	10.0 (7.33, 12.7)	13.8 (11.3, 17.3)	23.7 (20.3. 27.7)
Percentage of Subjects with Hgb > 2 g/dL decrease from baseline at Week 12	1.00 (0.333, 2.67)	1.33 (0.333, 2.67)	4.00 (2.33, 6.00)
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or higher at Week 12	5.67 (3.65, 8.00)	6.67 (4.33, 9.00)	8.33 (6.00, 10.7)
Percentage of Subjects with Serious Infections at Week 24	1.00 (0.333, 2.00)	1.67 (0.333, 3.33)	2.67 (1.33, 4.33)

a. Data are presented as median (5^{th}, 95^{th} percentiles).

Cross reference: R&D/18/0628

VTE 及び MACE の長期間の安全性事象に関する曝露－反応関係の評価は，長期安全性解析データセットを用い，第 III 相 RA 試験（M13-542 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M14-465 試験，及び M13-545 試験）を通して事象を発現した被験者と発現しなかった被験者の間でウパダシチニブの C_{avg} を比較することにより行った（R&D/18/0628）。ウパダシチニブの C_{avg} は，第 III 相試験で VTE 又は MACE を発現した被験者と発現しなかった被験者の間で同程度であった（図 2.7.2-14）。

図 2.7.2-14. MACE 又は VTE により層別化した第 III 相試験の関節リウマチ患者における投与間隔での平均血漿中ウパダシチニブ濃度



Symbols represent individual data.
Cross reference: R&D/18/0628

2.7.2.3.8.4.3 日本人関節リウマチ患者での有効性及び安全性の曝露－反応解析

M14-663 試験での日本人関節リウマチ患者のデータを用いて，有効性評価項目（ACR20/50/70 及び LDA/CR）の曝露－反応関係を評価した（R&D/18/1105）。ウパダシチニブの曝露と有効性の関係を記述するため，海外の曝露－反応解析より連続時間マルコフ連鎖最終モデルを用いた。これらの解析結果は，日本人関節リウマチ患者ではウパダシチニブの用量の方が血漿中濃度よりも，よくウパダシチニブの臨床的有効性と相関したが，おそらく評価したデータセットが相対的に小さいサイズであったこと及び有効性の曝露－反応モデルの複雑さのためであると考えられる。

国際共同第 II 相及び第 III 相試験の解析でウパダシチニブの曝露量と相関傾向がみられた安全性評価項目（ヘモグロビンのベースラインから 1 g/dL 超の減少［投与 12 週時及び 24 週時］，ヘモグロビンのベースラインから 2 g/dL 超の減少［投与 12 週時及び 24 週時］，グレード 3 以上のリンパ球減少症［投与 12 週時］及び重篤な感染症［投与 24 週時］）の曝露－反応関係を評価した。投与 12 週時及び 24 週時のウパダシチニブの C_{avg} の四分位ごとに，これらの事象を発現した日本人被験者の割合を図 2.7.2-15 に示した。

図 2.7.2-15. 日本人関節リウマチ患者での投与 12 週時及び 24 週時の安全性変数についての曝露－反応の四分位プロット

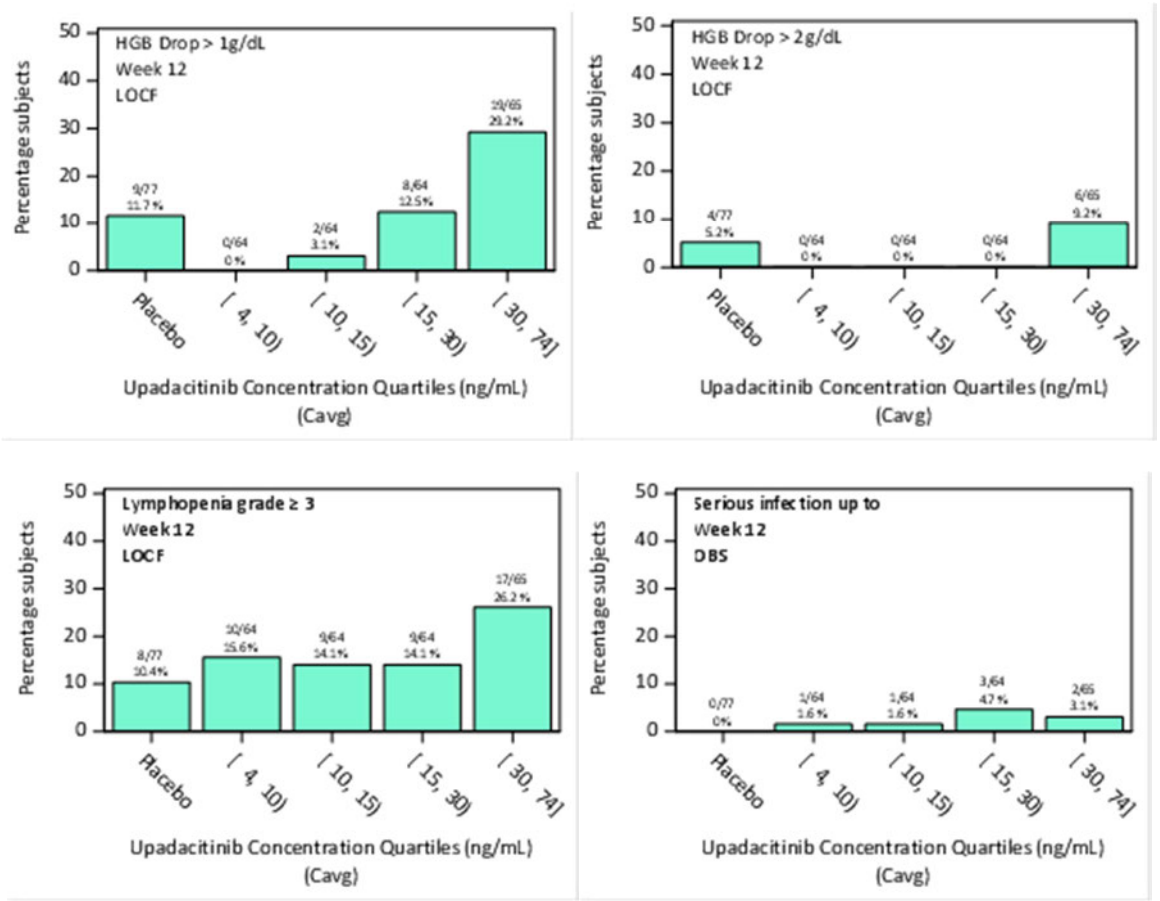
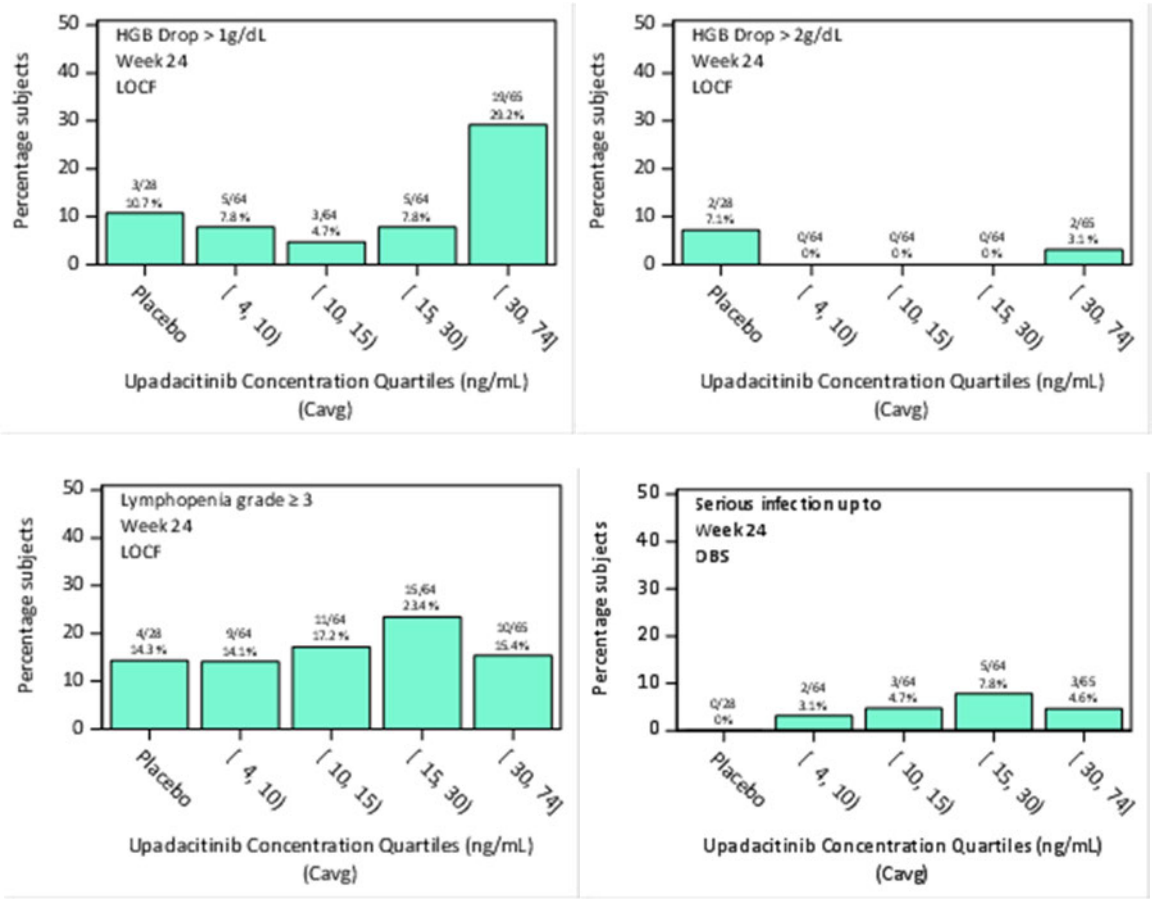


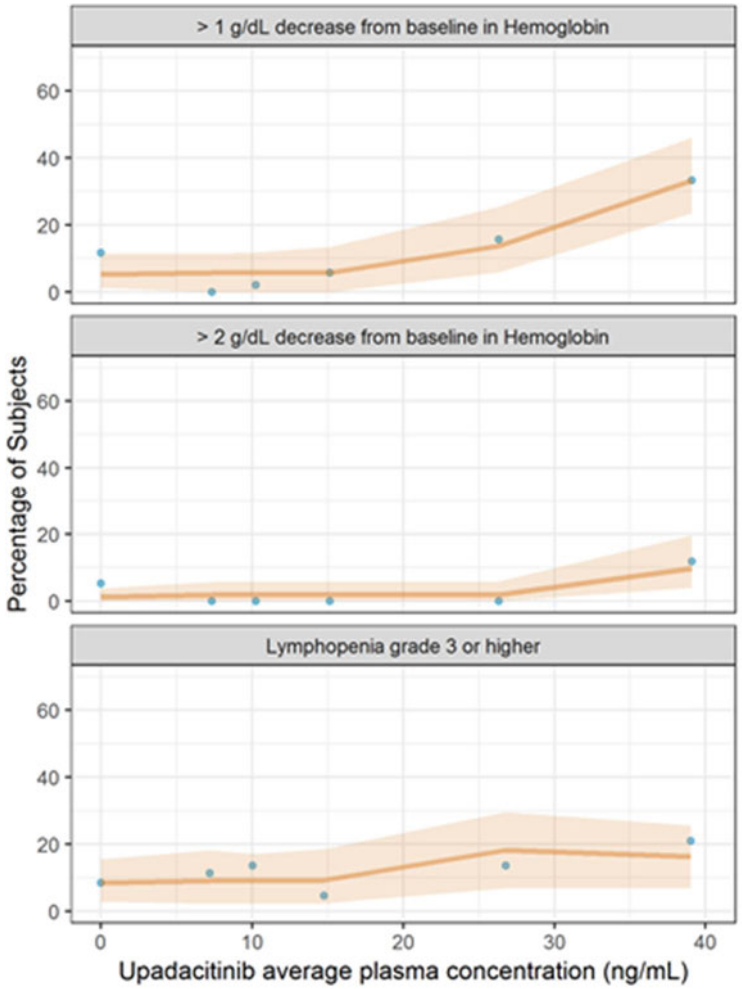
図 2.7.2-15. 日本人関節リウマチ患者での投与 12 週時及び 24 週時の安全性変数についての曝露－反応の四分位プロット（続き）



HGB:hemoglobin; LOCF:last observation carried forward
Cross reference: R&D/18/1105

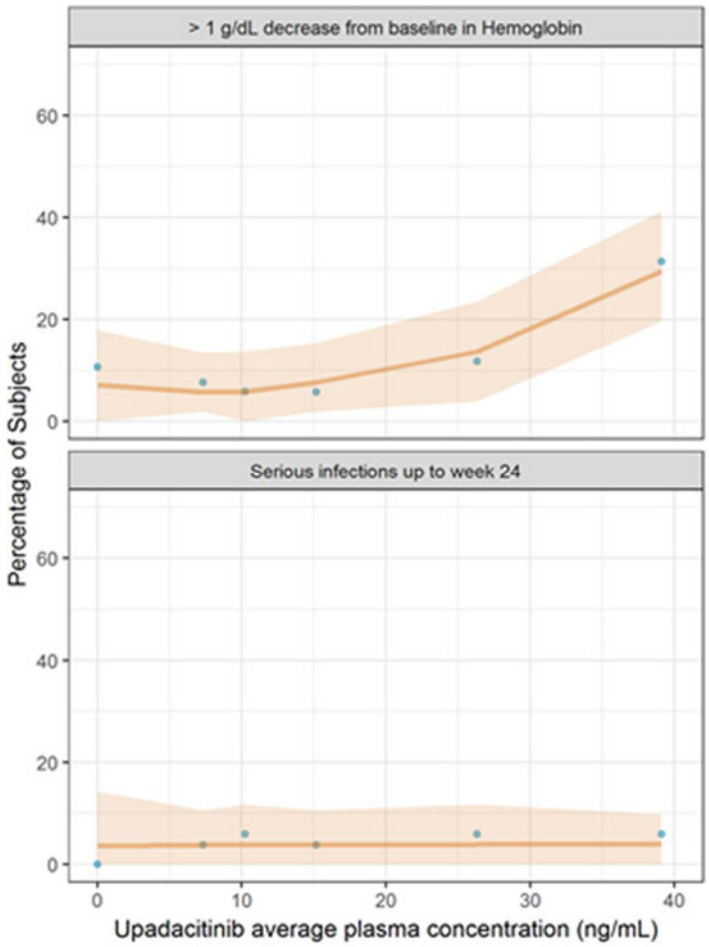
海外の曝露－安全性解析より最終ロジスティック回帰モデルを M13-545 及び M14-663 試験の日本人被験者のデータに再フィッティングした。ウパダシチニブの C_{avg} の増加は，投与 12 週時及び 24 週時のヘモグロビンのベースラインから 1 g/dL 超の減少，投与 12 週時のヘモグロビンのベースラインから 2 g/dL 超の減少，及び投与 12 週時にグレード 3 以上のリンパ球減少症のより高い発現率と関連していた。投与 24 週時には，臨床検査項目の臨床的に意味のある変化（ヘモグロビン 2 g/dL 超の減少及び重篤な感染症）はいずれも有意な曝露依存的な変化を示さなかった。更に，血小板数，帯状ヘルペス感染又は好中球減少症には，明確な又は一貫した曝露依存性は認められなかった（R&D/18/1105）。なお，日本人被験者での最終ロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価により，すべての評価項目での適切なモデル性能が示されている（図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17）。

図 2.7.2-16. 日本人関節リウマチ患者の投与 12 週時でのグレード 3 以上のリンパ球減少症，ヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少又は 2 g/dL 超の減少についての最終ロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価



The blue dots denote observed responses within upadacitinib average plasma concentrations quintiles, orange solid lines denote median predicted responses within upadacitinib average plasma concentrations quintiles, and the orange shaded areas denote the 95% prediction interval.

図 2.7.2-17. 日本人関節リウマチ患者の投与 24 週時でのヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少及び重篤な感染症についての最終ロジスティック回帰モデルの視覚的事後予測性能評価



The blue dots denote observed responses within upadacitinib average plasma concentrations quintiles, orange solid lines denote median predicted responses within upadacitinib average plasma concentrations quintiles, and the orange shaded areas denote the 95% prediction interval.

曝露－反応モデルに基づき，日本人関節リウマチ患者での投与 12 週時でのヘモグロビンのベースラインから 1 g/dL 超の減少及び 2 g/dL 超の減少，グレード 3 以上のリンパ球減少症，並びに投与 24 週時でのヘモグロビンのベースラインから 1 g/dL 超の減少についてモデルで推定した発現率の要約を表 2.7.2-33 に示す。

表 2.7.2-33. 日本人関節リウマチ患者にプラセボ又はウパダシチニブ 7.5，15 及び 30 mg を q.d.投与したときのモデルで推定した投与 12 週時及び 24 週時に臨床検査項目に変化が認められる被験者の割合

		Upadacitinib Regimens		
Safety Variable [a]	**Placebo**	**7.5 mg q.d.**	**15 mg q.d.**	**30 mg q.d.**
			Week 12	
Percentage of Subjects with Hgb > 1 g/dL decrease from baseline	5.3 (3.3, 8.0)	5.7 (3.7, 8.3)	9.0 (6.3, 11.7)	27.3 (23.3, 31.3)
Percentage of Subjects with Hgb > 2 g/dL decrease from baseline	1.3 (0.3, 2.7)	1.3 (0.3, 2.7)	1.7 (0.7, 3.3)	8.7 (6.3, 11.3)
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or higher	10.7 (8.0, 13.7)	13.7 (10.3, 16.3)	16.3 (13.3, 20.3)	23.3 (20.0, 26.7)
			Week 24	
Percentage of Subjects with Hgb > 1 g/dL decrease from baseline	5.7 (3.7, 8.3)	6.7 (4.7, 9.0)	9.3 (7.0, 12.0)	24.7 (21.3, 28.0)

a. Data are presented as median (5^{th}, 95^{th} percentiles).

2.7.2.3.8.4.4 第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析の結論並びに承認申請用量の妥当性

ウパダシチニブの有効性は曝露依存性であった。ACR 反応及び LDA/CR（DAS28［CRP］に基づく）の曝露－有効性マルコフ連鎖モデルは，国際共同第 II 相及び第 III 相試験における関節リウマチ患者におけるプラセボ及びウパダシチニブ投与に対する反応を適切に記述した。推定した臨床的有効性反応により，関節リウマチ患者において 15 mg q.d.投与はウパダシチニブの効果を最大化し，30 mg q.d.投与で得られるベネフィットの増分は小さいことが示された（すべての対象集団において，15–30 mg q.d.投与の ACR 又は LDA/CR 反応の増加が 5%以下）。これは，csDMARD-IR 及び bDMARD-IR 対象集団，ウパダシチニブの単剤投与又は csDMARD との併用投与にかかわらず一貫していた。

M14-663 試験の日本人被験者データを用いた有効性についての曝露－反応解析を，海外の曝露－反応解析の最終モデルを用いて試みた。これらの解析結果は，日本人関節リウマチ患者でウパダシチニブの用量の方が血漿中濃度よりもウパダシチニブの臨床的有効性とよく相関を示していたが，おそらく評価したデータセットが相対的に小さかったこと及びこの小さなデータセットでは裏付けられなかった有効性の曝露－反応モデルの複雑さのためと考えられる。

国際共同第 II 相及び第 III 相試験において，ヘモグロビン減少及びグレード 3 以上のリンパ球減少症について，曝露量依存的な変化が認められた。ロジスティック回帰モデルにより，ウパダシチニブの曝露量と投与 12/14 週時での当該臨床検査項目の変化及び投与 24/26 週時までの重篤な感染症発現との関係は，適切に記述された。ウパダシチニブの曝露量の増加は，投与 12/14 週時及び 24/26 週時のヘモグロビンのベースラインからの減少（1 g/dL 超及び 2 g/dL 超）の高い

発現率及び投与 24/26 週時までの重篤な感染症の発現率の増加と関連していた。ウパダシチニブの血漿曝露量（用量補正した AUC）は，長期安全性評価コホートで VTE 又は MACE を発現した被験者と発現しなかった被験者とで同程度であった。

日本人関節リウマチ患者において，海外の第 II 相及び第 III 相試験の解析でのウパダシチニブの曝露量と相関傾向を示した安全性評価項目について，曝露－反応関係を評価した。日本人関節リウマチ患者では，ウパダシチニブの曝露量の増加に伴い，投与 12 週時及び 24 週時のヘモグロビンのベースラインから 1 g/dL 超の減少，投与 12 週時のヘモグロビンのベースラインから 2 g/dL 超の減少，及び投与 12 週時のグレード 3 以上のリンパ球減少症の発現率が高くなった。投与 24 週時では，臨床検査項目の臨床的に意味のある変化（ヘモグロビンの 2 g/dL 超の減少及び重篤な感染症）は，いずれも有意な曝露依存性を示さなかった。

海外の曝露－反応解析に基づき，15 mg q.d.投与レジメンにより，関節リウマチにおける効果は最大限に発揮され，ヘモグロビン減少，リンパ球減少症又は重篤な感染症の発現（投与 12 週時でヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少が 14%，ヘモグロビンの 2 g/dL 超の減少が 1.3%，及びグレード 3 以上のリンパ球減少症の発現率が 7%，並びに投与 24 週時までの重篤な感染症の発現率が 1.7%）は限定的であると予測される。同様に，日本人関節リウマチ患者で認められたウパダシチニブの用量－反応関係は，最適な臨床有効性をもたらす 15 mg q.d.レジメンの使用を支持している。安全性の曝露－反応解析より，15 mg q.d.レジメンでの日本人関節リウマチ患者におけるヘモグロビン減少とリンパ球減少症の発現は限定的であると予測される（投与 12 週時の発現率は，ヘモグロビンの 1 g/dL 超の減少が 9%，ヘモグロビンの 2 g/dL 超の減少が 1.7%，及びグレード 3 以上のリンパ球減少症が 16.3%；これらの発現率はプラセボ投与と比較して，それぞれ 3.7%，0.4%，及び 5.6%のみ増加した）。

したがって，15 mg q.d.の用量により，関節リウマチにおけるウパダシチニブの効果は最大限に発揮され，より高い曝露量が臨床検査値に及ぼす不必要な影響は回避されると考えられる。

2.7.2.3.8.4.5 特定の対象集団，食事の有無及び併用薬における用法・用量の妥当性

軽度，中等度若しくは高度の腎機能障害患者，軽度若しくは中等度の肝機能障害患者，併用薬との組み合せ，又は年齢，体重，性別若しくは人種に基づくウパダシチニブの用量調節は必要ないと考えられる。高度の肝機能障害患者へのウパダシチニブの使用については，検討しなかった。CYP3A の強い誘導薬（リファンピシンなど）によるウパダシチニブの曝露量の減少により，ウパダシチニブの治療効果は低下する可能性がある（M13-540 試験）。

国際共同第 II 相及び第 III 相試験のウパダシチニブ安全性の曝露－反応モデルを用いて，種々の内因性及び外因性要因によるウパダシチニブの血漿曝露量の増加がヘモグロビン減少（投与 12 週時で 2 g/dL 超），リンパ球減少症（投与 12 週時でグレード 3 以上）又は投与 24 週時での重篤な感染症を発現する被験者の割合に及ぼす影響を推定した。曝露量が 25%–75%までの範囲で増加する設定で推定したが，この設定は，評価したすべての内因性及び外因性要因の影響を網羅している（75%は，CYP3A の強い阻害薬との併用による曝露量の増加を反映している）。このシミュレーションは，ウパダシチニブの C_{avg}（AUC と等価）及び C_{max} の増加について実施

した。日本人関節リウマチ患者についても，安全性の曝露－反応モデルを用いて同様のシミュレーションを実施した。海外及び日本に特定した曝露－反応解析に基づき，これらのシミュレーションの概要を表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35 に示す。

表 2.7.2-34. 国際共同第 II 相及び第 III 相試験の曝露－反応解析に基づき，15 mg q.d.用量に対してウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} の増加に伴い安全性事象を発現する被験者の割合（モデルによる推定）

Scenario	Simulated Percentage of Subjects Based on C_{avg} Modeling		Simulated Percentage of Subjects Based on C_{max} Modeling	
	Median	90% Confidence Interval	Median	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin at Week 12				
Reference (15 mg q.d.)	1.4	0.0, 3.6	1.4	0.0, 3.6
25% Higher Upadacitinib Exposure	1.4	0.0, 4.3	2.1	0.7, 3.6
50% Higher Upadacitinib Exposure	2.1	0.7, 5.0	2.1	0.7, 5.0
75% Higher Upadacitinib Exposure	3.6	0.7, 5.7	2.8	1.4, 5.7
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or Higher at Week 12				
Reference (15 mg q.d.)	5.3	3.0, 8.3	6.0	3.0, 9.0
25% Higher Upadacitinib Exposure	6.0	3.0, 8.3	6.8	3.7, 9.8
50% Higher Upadacitinib Exposure	6.0	3.0, 9.0	6.8	4.5, 10.5
75% Higher Upadacitinib Exposure	6.8	3.8, 9.8	7.5	4.5, 11.3
Percentage of Subjects with Serious Infections at Week 24				
Reference (15 mg q.d.)	1.7	0.6, 3.4	1.7	0.6, 3.4
25% Higher Upadacitinib Exposure	1.7	0.6, 3.9	1.7	0.6, 3.9
50% Higher Upadacitinib Exposure	2.2	0.6, 3.9	1.7	0.6, 3.9
75% Higher Upadacitinib Exposure	2.2	0.6, 3.9	2.2	0.6, 3.9

Cross reference: R&D/18/0628

表 2.7.2-35. 日本人関節リウマチ患者の曝露－反応解析に基づき，モデルで推定した 15 mg q.d.用量に対し，ウパダシチニブの C_{max} 又は C_{avg} の増加に伴い安全性事象を発現する被験者の割合

Scenario	Simulated Percentage of Subjects Based on C_{avg} Modeling		Simulated Percentage of Subjects Based on C_{max} Modeling	
	Median	90% Confidence Interval	Median	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin at Week 12				
Reference (15 mg q.d.)	1.7	0.3, 3.0	3.0	1.7, 4.3
25% Higher Upadacitinib Exposure	2.3	1.0, 4.0	3.3	2.0, 5.4
50% Higher Upadacitinib Exposure	4.0	2.3, 5.3	3.7	2.3, 5.7
75% Higher Upadacitinib Exposure	5.7	4.0, 7.7	4.3	2.3, 6.3
Percentage of Subjects with Lymphopenia Grade 3 or Higher at Week 12				
Reference (15 mg q.d.)	16.0	13.3, 19.7	17.3	14.3, 20.7
25% Higher Upadacitinib Exposure	18.0	15.0, 21.0	19.0	15.3, 22.0
50% Higher Upadacitinib Exposure	20.0	16.3, 23.3	20.7	17.3, 23.7
75% Higher Upadacitinib Exposure	21.3	18.0, 24.3	22.2	19.0, 26.0

Cross reference: R&D/18/1105

年齢，体重，性別及び人種に基づいた用量調節が不要であること

母集団薬物動態解析に基づき，年齢，体重，性別及び人種は，ウパダシチニブの血漿曝露量に対し，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.5 項）。日本人及び中国人被験者におけるウパダシチニブの曝露量は，欧米人被験者と比較して約 20%–30%高かった（2.7.2.3.5.3 項）。表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35 に示すように，ウパダシチニブ 15 mg q.d.投与で曝露量が 25%増加したときのヘモグロビン減少，リンパ球減少症（グレード 3 以上）及び / 又は重篤な感染症が発現する確率は，15 mg q.d.投与での曝露と同程度と予測される。したがって，中国人及び日本人被験者におけるわずかに高いパダシチニブの曝露量は臨床的に意味のあるものではなく，用量の調節は必要ないと考えられた。

腎又は肝機能障害被験者における投与

軽度及び中等度の肝機能障害被験者は，肝機能正常被験者と比較し，ウパダシチニブの AUC の中心値がそれぞれ 28%及び 24%高かった（中等度肝機能障害群の低曝露量の 1 名の外れ値を除外した保守的な解析に基づく）。ウパダシチニブの C_{max} の中心値は肝機能正常被験者と比較し，軽度肝機能障害被験者で同程度，中等度肝機能障害被験者で 43%高かった（2.7.2.3.5.4 項）。

高度腎機能障害被験者のウパダシチニブの AUC は腎機能正常被験者と比較して 44%高く，C_{max} は同程度であった（2.7.2.3.5.5 項）。肝機能障害被験者（軽度又は中等度）は，肝機能正常被験者と比較して AUC で 30%未満及び C_{max} で 45%未満高かった（2.7.2.3.5.4 項）。

曝露－反応モデルを用いたシミュレーション（表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35）により，ウパダシチニブの AUC 及び C_{max} が増加すると（最大 50%増加），投与 12 週時におけるヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少若しくはリンパ球減少症（グレード 3 以上）又は投与 24 週時における重篤な感染症が発現する被験者の割合は 1%未満の増加であると予測された。

このような増加は臨床的な意味はないと考えられ，腎機能障害又は軽度及び中等度の肝機能障害被験者における用量の調節は必要ないと考えられた。

食事を考慮しないウパダシチニブの投与

絶食条件下でのウパダシチニブの市販用製剤の投与と比較し，高脂肪食はウパダシチニブの AUC を 29%増加させ，C_{max} を 39%増加させる（2.7.2.3.6.2 項）。表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35 に示すように，安全性の曝露－反応解析に基づき，高脂肪食摂取によるこのような曝露量の増加は，ヘモグロビンの減少，リンパ球減少症又は重篤な感染症を発現する確率に意味のある影響を及ぼさない。また，すべての第 III 相試験では，食事を考慮せずにウパダシチニブを投与した。したがって，ウパダシチニブの市販用製剤への食事の影響は，臨床的に意味がないと考えられ，用量調節及び特定の食事条件の制限は必要ないと考えられた。食事の影響に関する更なる考察は，モジュール 2，2.7.1.5.3 項に示す。

CYP3A の強い阻害薬との併用投与

ウパダシチニブと CYP3A の強い阻害薬であるケトコナゾールとの併用投与により，ウパダシチニブの曝露量は約 75%増加した（2.7.2.3.6.1 項）。以下に基づき，ウパダシチニブと CYP3A の強い阻害薬を併用投与する際の用量調節は必要ないと考えられた。

- 曝露－反応解析に基づき（表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35），ウパダシチニブ 15 mg q.d.投与での血漿曝露量が 15 mg q.d.曝露量と比較して 75%増加したとき，ヘモグロビンの 2 g/dL 超の減少，リンパ球減少症（グレード 3 以上）又は重篤な感染症が発現する割合の上昇は，それぞれ約 1%–4%，1.5%–5%，及び 0.5%であると予測される。
- 第 III 相試験の多数の関節リウマチ患者でウパダシチニブ 30 mg q.d.投与（15 mg q.d.投与と比較し，曝露量が 100%の増加を反映する用量）を評価した。全体として，30 mg 短期間投与時の安全性プロファイルは，30 mg の用量で特定の感染症及び臨床検査値に関連した有害事象の発現率が高いことを除き，15 mg q.d.投与と同様であった（モジュール 2，2.7.4 項）。
- ウパダシチニブと併用する可能性がある CYP3A の強い阻害薬の大半は，感染治療のために比較的短期間（例えば 1–2 週間）の投与が予想される抗真菌薬又は抗菌剤である（https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm）。その他の CYP3A の強い阻害薬は，ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）又は C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）患者に使用される抗ウイルス薬であるが，当該患者は，ウパダシチニブを用いる治療の対象となる患者ではない。したがって，比較的短期間でのウパダシチニブ曝露量の 75%増加は，複数の用量を通してのウ

パダシチニブの全般的な安全性情報に基づき，臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

したがって，CYP3A の強い阻害薬との併用投与時に，ウパダシチニブ 15 mg q.d.の用量の調節は必要ないと考えられる。なお，長期にわたってウパダシチニブ 15 mg q.d.投与に CYP3A の強い阻害薬を併用するときは，注意が必要である。

CYP3A の強い誘導薬との併用投与

CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシンとウパダシチニブとの併用投与により，ウパダシチニブ AUC は約 60%減少する（2.7.2.3.6.1 項）。したがって，CYP3A の強い誘導薬とウパダシチニブの併用投与は，ウパダシチニブの治療効果を減弱させる可能性がある。

CYP2D6 阻害薬との併用投与

母集団薬物動態解析で，CYP2D6 代謝表現型（遺伝子型に基づく）とウパダシチニブの経口クリアランスとの相関性は認められなかった（2.7.2.3.6.1 項）。したがって，ウパダシチニブと CYP2D6 阻害薬を併用投与する際，用量調節は不要であると考えられる。

OATP1B 阻害薬との併用投与

ウパダシチニブとリファンピシン単回投与（単回投与の場合は OATP1B 阻害薬）との併用投与は，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.1 項）。したがって，ウパダシチニブと OATP1B 阻害薬を併用投与する際，用量調節は不要であると考えられる。

MTX との併用投与

MTX とウパダシチニブとの併用投与は，ウパダシチニブの血漿曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.1 項）。同様に，ウパダシチニブと MTX との併用投与は，MTX の血漿曝露量に影響を及ぼさなかった。したがって，ウパダシチニブと MTX を併用投与する際，用量調節は不要であると考えられる。

2.7.2.4 参考文献

1. Zhao P, Ragueneau- Majlessi I, Zhang L, et al. Quantitative evaluation of pharmacokinetic inhibition of CYP3A substrates by ketoconazole: a simulation study. J Clin Pharmacol. 2009;49(3):351–9.
2. FDA. Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. Guidance for Industry. 2017.
3. Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. Clin Pharmacol Ther. 2005;78(3):260-77.
4. Niemi M, Backman JT, Fromm MF. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2003;42(9):819–50.
5. Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, et al. Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. PLoS One. 2013;8(9):e70330.
6. Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, et al. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. Drug Metab Dispos. 2011;39(8):1415–22.
7. Xu Y, Hijazi Y, Wolf A, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Assess the Influence of Blinatumomab-Mediated Cytokine Elevations on Cytochrome P450 Enzyme Activity. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4(9):507–15.
8. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s)—tofacitinib. Silver Spring. 2011.
9. Namour F, Diderichsen PM, Cox E, et al. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. Clin Pharmacokinet. 2015;54(8):859–74.
10. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s)—baricitinib. Silver Spring. 2018.
11. FDA Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2010.
12. EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. 21 June 2012.
13. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.

14. Taubel J, Lorch U, Ferber G, et al. Insulin at normal physiological levels does not prolong QT(c) interval in thorough QT studies performed in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(2):392-403.

15. Taubel J, Ferber G. The reproducibility of QTc changes after meal intake. J Electrocardiol. 2015;48(2):274-5.

16. Taubel J, Wong AH, Naseem A, et al. Shortening of the QT interval after food can be used to demonstrate assay sensitivity in thorough QT studies. J Clin Pharmacol. 2012;52(10):1558-65.

17. Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, et al. Reproducibility of QTc interval changes after meal intake. J Electrocardiol. 2015;48(2):194-202.

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 18
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 18
2.7.3.1.2 有効性の評価項目 21
2.7.3.1.2.1 主要評価項目 21
2.7.3.1.2.2 副次評価項目 22
2.7.3.1.3 解析対象集団 35
2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団 36
2.7.3.1.3.2 日本人部分集団 36
2.7.3.1.3.3 併合解析の解析対象集団 37
2.7.3.1.4 統計解析 38
2.7.3.1.4.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 38
2.7.3.1.4.1.1 M14-663 試験 38
2.7.3.1.4.1.2 M15-555 試験 39
2.7.3.1.4.1.3 M13-545 試験 40
2.7.3.1.4.1.4 M14-465 試験 41
2.7.3.1.4.1.5 M13-542 試験 42
2.7.3.1.4.1.6 M13-549 試験 43
2.7.3.1.4.2 第 II 相比較試験 44
2.7.3.1.4.2.1 M13-537 試験 44
2.7.3.1.4.2.2 M13-550 試験 45
2.7.3.1.4.3 短期有効性併合解析 45
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 47
2.7.3.2.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 68
2.7.3.2.1.1 M14-663 試験 68
2.7.3.2.1.2 M15-555 試験 74
2.7.3.2.1.3 M13-545 試験 81
2.7.3.2.1.4 M14-465 試験 94
2.7.3.2.1.5 M13-542 試験 102
2.7.3.2.1.6 M13-549 試験 109
2.7.3.2.2 第 II 相比較試験 117
2.7.3.2.2.1 M13-537 試験 117

2.7.3.2.2.2 M13-550 試験 123
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 129
2.7.3.3.1 試験対象集団 129
2.7.3.3.1.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 129
2.7.3.3.1.1.1 M14-663 試験 129
2.7.3.3.1.1.2 M15-555 試験 137
2.7.3.3.1.1.3 M13-545 試験 146
2.7.3.3.1.1.4 M14-465 試験 152
2.7.3.3.1.1.5 M13-542 試験 158
2.7.3.3.1.1.6 M13-549 試験 166
2.7.3.3.1.2 第 II 相比較試験 176
2.7.3.3.1.2.1 M13-537 試験 176
2.7.3.3.1.2.2 M13-550 試験 185
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 194
2.7.3.3.2.1 試験対象集団 194
2.7.3.3.2.1.1 人口統計学的特性 194
2.7.3.3.2.1.2 ベースラインのその他の基準値の特性 197
2.7.3.3.2.1.3 被験者の内訳 202
2.7.3.3.2.2 有効性の結果 202
2.7.3.3.2.2.1 ACR20 / 50 / 70 反応率 202
2.7.3.3.2.2.2 ACR コアセットの各項目 207
2.7.3.3.2.2.3 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）に基づく LDA 208
2.7.3.3.2.2.4 CDAI 及び SDAI に基づく LDA 210
2.7.3.3.2.2.5 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）に基づく CR 211
2.7.3.3.2.2.6 CDAI 及び SDAI に基づく CR 211
2.7.3.3.2.2.7 ACR / EULAR の Boolean 寛解 212
2.7.3.3.2.2.8 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR） 212
2.7.3.3.2.2.9 CDAI 及び SDAI 213
2.7.3.3.2.2.10 mTSS，関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコア 213
2.7.3.3.2.2.11 X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下） 215
2.7.3.3.2.2.12 HAQ-DI 216
2.7.3.3.2.2.13 SF-36（PCS） 216
2.7.3.3.2.2.14 SF-36 217
2.7.3.3.2.2.15 朝のこわばり（重症度及び持続時間） 218

2.7.3.3.2.2.16 FACIT-F 218
2.7.3.3.2.2.17 RA-WIS 219
2.7.3.3.2.2.18 EQ-5D-5L 219
2.7.3.3.3 併合解析集団における結果 220
2.7.3.3.3.1 bDMARD で不耐容であった被験者に対するウパダシチニブの有効性 220
2.7.3.3.3.2 MTX 又は他の csDMARD 併用時のウパダシチニブの有効性 222
2.7.3.3.3.2.1 試験対象集団 222
2.7.3.3.3.2.2 有効性の結果 223
2.7.3.3.3.3 ウパダシチニブ単独療法の有効性 227
2.7.3.3.3.4 短期有効性併合解析 229
2.7.3.3.3.4.1 試験対象集団 229
2.7.3.3.3.4.2 有効性の結果 229
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 232
2.7.3.3.4.1 日本人部分集団及び全体の試験対象集団の結果の一貫性 232
2.7.3.3.4.1.1 M15-555 試験 232
2.7.3.3.4.1.1.1 試験対象集団 232
2.7.3.3.4.1.1.2 主要評価項目 234
2.7.3.3.4.1.1.3 副次評価項目 236
2.7.3.3.4.1.2 M13-545 試験 238
2.7.3.3.4.1.2.1 試験対象集団 238
2.7.3.3.4.1.2.2 主要評価項目 239
2.7.3.3.4.1.2.3 副次評価項目 243
2.7.3.3.4.2 部分集団別の有効性解析 245
2.7.3.3.4.2.1 M14-663 試験 245
2.7.3.3.4.2.2 M15-555 試験 245
2.7.3.3.4.2.3 M13-545 試験 245
2.7.3.3.4.2.4 併合解析 245
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 246
2.7.3.4.1 用法・用量（案） 246
2.7.3.4.2 用法・用量設定の根拠 246
2.7.3.4.2.1 第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験のための用法・用量の設定根拠 246
2.7.3.4.2.2 M14-663 試験 247
2.7.3.4.2.3 M15-555 試験 248

2.7.3.4.2.4 M13-545 試験 249
2.7.3.4.2.5 M14-465 試験 250
2.7.3.4.2.6 M13-542 試験 250
2.7.3.4.2.7 M13-549 試験 251
2.7.3.4.2.8 有効性の曝露量-応答関係 251
2.7.3.4.2.9 まとめ 252
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 253
2.7.3.5.1 ACR20 / 50 / 70 反応率 253
2.7.3.5.2 ACR コアセットの各項目 277
2.7.3.5.3 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）に基づく LDA 278
2.7.3.5.4 CDAI 及び SDAI に基づく LDA 281
2.7.3.5.5 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）に基づく CR 283
2.7.3.5.6 CDAI 及び SDAI に基づく CR 286
2.7.3.5.7 ACR / EULAR の Boolean 寛解 288
2.7.3.5.8 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR） 289
2.7.3.5.9 CDAI 及び SDAI 291
2.7.3.5.10 mTSS，関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコア 293
2.7.3.5.11 X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下） 294
2.7.3.5.12 HAQ-DI 294
2.7.3.5.13 SF-36（PCS） 297
2.7.3.5.14 SF-36 298
2.7.3.5.15 朝のこわばり（重症度及び持続時間） 299
2.7.3.5.16 FACIT-F 301
2.7.3.5.17 RA-WIS 301
2.7.3.5.18 EQ-5D-5L 302
2.7.3.6 付録 306

表一覧

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 19
表 2.7.3-2. 各試験の主要評価項目 21
表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目 23
表 2.7.3-4. 各試験の解析対象集団 36
表 2.7.3-5. 併合解析対象集団の構成 37
表 2.7.3-6. 有効性併合解析に用いた部分集団 46

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料） 48
表 2.7.3-8. 臨床的有効性試験の要約（参考資料） 65
表 2.7.3-9. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：M14-663 試験 71
表 2.7.3-10. 投与 12 週時の重要な副次評価項目（FAS）：M14-663 試験 72
表 2.7.3-11. 主要評価項目：投与 14 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M15-555 試験 77
表 2.7.3-12. 投与 14 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M15-555 試験 78
表 2.7.3-13. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 / 50 反応率及び投与 24 週時の CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-545 試験 84
表 2.7.3-14. 主要評価項目：投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）：M13-545 試験 86
表 2.7.3-15. 投与 12 及び 24 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-545 試験 89
表 2.7.3-16. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M14-465 試験 97
表 2.7.3-17. 投与 12 及び 26 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M14-465 試験 98
表 2.7.3-18. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-542 試験 105
表 2.7.3-19. 順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-542 試験 106
表 2.7.3-20. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-549 試験 112
表 2.7.3-21. 投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-549 試験 113
表 2.7.3-22. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率（LOCF）（mITT）：M13-537 試験 119
表 2.7.3-23. 副次評価項目：投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率並びに LDA 又は CR を達成した被験者の割合（LOCF）（mITT）：M13-537 試験 121
表 2.7.3-24. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率（LOCF）（mITT）：M13-550 試験 125
表 2.7.3-25. 副次評価項目：投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率並びに LDA 又は CR を達成した被験者の割合（LOCF）（mITT）：M13-550 試験 127
表 2.7.3-26. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M14-663 試験 130

表 2.7.3-27. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-663 試験 133
表 2.7.3-28. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M15-555 試験 139
表 2.7.3-29. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M15-555 試験 142
表 2.7.3-30. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-545 試験 148
表 2.7.3-31. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-545 試験 150
表 2.7.3-32. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M14-465 試験 153
表 2.7.3-33. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-465 試験 155
表 2.7.3-34. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-542 試験 159
表 2.7.3-35. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-542 試験 162
表 2.7.3-36. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-549 試験 168
表 2.7.3-37. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-549 試験 171
表 2.7.3-38. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-537 試験 178
表 2.7.3-39. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-537 試験 181
表 2.7.3-40. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-550 試験 186
表 2.7.3-41. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-550 試験 189
表 2.7.3-42. 人口統計学的特性：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 195
表 2.7.3-43. ベースラインのその他の基準値の特性：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 198
表 2.7.3-44. 関節リウマチの前治療歴（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 199
表 2.7.3-45. bDMARD の使用歴（FAS）：M14-663 試験 201
表 2.7.3-46. 主要評価時点の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 204
表 2.7.3-47. 主要評価時点の ACR50 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 206
表 2.7.3-48. 主要評価時点の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 209
表 2.7.3-49. 主要評価時点の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）：M13-545 試験，M14-465 試験 214

表 2.7.3-50. 主要評価時点の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（FAS）：M13-545 試験，M14-465 試験 215
表 2.7.3-51. 過去の bDMARD に対する忍容性別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験 221
表 2.7.3-52. 過去の bDMARD に対する忍容性別の投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験 222
表 2.7.3-53. ウパダシチニブを MTX 及び他の csDMARD と併用投与したときの投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-549 試験 225
表 2.7.3-54. ウパダシチニブを MTX 及び他の csDMARD と併用投与したときの投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-542 試験 226
表 2.7.3-55. 投与 12 又は 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合のウパダシチニブ単独療法及び MTX 併用療法の比較（NRI）（Pooled Analysis Set）：M13-549 試験，M15-555 試験 228
表 2.7.3-56. 投与 12 週時の短期有効性併合解析結果の要約（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験 230
表 2.7.3-57. 投与 12 週時の短期有効性併合解析結果の要約（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験 231
表 2.7.3-58. 投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M15-555 試験 235
表 2.7.3-59. 投与 12 週時の ACR20 反応率の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験 241
表 2.7.3-60. 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験 242
表 2.7.3-61. 主要評価時点及び最終評価時点の ACR20 反応率（AO）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験），第 III 相比較試験（M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験） 255
表 2.7.3-62. 主要評価時点及び最終評価時点の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：第 III 相比較試験（M13-545 試験，M14-465 試験） 264

表 2.7.3.6-1. 第 1 ピリオドの被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M14-663 試験 328
表 2.7.3.6-2. 第 2 ピリオド（投与 60 週時まで）の被験者の内訳（第 1 ピリオドを完了し第 2 ピリオドに移行した被験者集団）：M14-663 試験 328
表 2.7.3.6-3. 投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M14-663 試験 329
表 2.7.3.6-4. 更新時（投与 84 週時まで）の被験者の内訳（第 2 ピリオドに移行した被験者集団）：M14-663 試験 329
表 2.7.3.6-5. ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴（FAS）：M14-663 試験 330
表 2.7.3.6-6. 疾患歴（FAS）：M14-663 試験 331
表 2.7.3.6-7. 第 1 ピリオドの被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M15-555 試験 340
表 2.7.3.6-8. 第 2 ピリオド（投与 48 週時まで）の被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）：M15-555 試験 340
表 2.7.3.6-9. 第 2 ピリオド（投与 48 週時まで）の被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）：M15-555 試験 341
表 2.7.3.6-10. 投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M15-555 試験 341
表 2.7.3.6-11. 投与 84 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）：M15-555 試験 342
表 2.7.3.6-12. 投与 84 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）：M15-555 試験 342
表 2.7.3.6-13. ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴（FAS）：M15-555 試験 343
表 2.7.3.6-14. 疾患歴（FAS）：M15-555 試験 343
表 2.7.3.6-15. 第 1 ピリオドの投与 24 週時までの被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M13-545 試験 350
表 2.7.3.6-16. 第 1 ピリオドの投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M13-545 試験 351
表 2.7.3.6-17. 投与 72 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）：M13-545 試験 353
表 2.7.3.6-18. 投与 72 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）：M13-545 試験 354
表 2.7.3.6-19. ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴（FAS）：M13-545 試験 355
表 2.7.3.6-20. 疾患歴（FAS）：M13-545 試験 356
表 2.7.3.6-21. 第 1 ピリオドの被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M14-465 試験 368
表 2.7.3.6-22. 第 1 ピリオドの投与 14 週時までの被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M14-465 試験 368

表 2.7.3.6-23. 第 1 ピリオドの投与 14～26 週時までの投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M14-465 試験 369
表 2.7.3.6-24. 第 1 ピリオドの投与 26～48 週時までの投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M14-465 試験 370
表 2.7.3.6-25. 投与 72 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）：M14-465 試験 372
表 2.7.3.6-26. 更新時（投与 72 週時まで）の被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）：M14-465 試験 372
表 2.7.3.6-27. ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴（FAS）：M14-465 試験 373
表 2.7.3.6-28. 疾患歴（FAS）：M14-465 試験 374
表 2.7.3.6-29. 第 1 ピリオドの被験者の内訳（FAS）：M13-542 試験 384
表 2.7.3.6-30. 投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M13-542 試験 386
表 2.7.3.6-31. 投与 60 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）：M13-542 試験 386
表 2.7.3.6-32. 投与 60 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）：M13-542 試験 387
表 2.7.3.6-33. ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴（FAS）：M13-542 試験 388
表 2.7.3.6-34. 疾患歴（FAS）：M13-542 試験 389
表 2.7.3.6-35. 第 1 ピリオドの被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M13-549 試験 395
表 2.7.3.6-36. 第 2 ピリオド（投与 60 週時まで）の被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）：M13-549 試験 395
表 2.7.3.6-37. 第 2 ピリオド（投与 60 週時まで）の被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）：M13-549 試験 396
表 2.7.3.6-38. 投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された被験者集団）：M13-549 試験 396
表 2.7.3.6-39. 投与 84 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）：M13-549 試験 397
表 2.7.3.6-40. 投与 84 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）：M13-549 試験 397
表 2.7.3.6-41. ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴（FAS）：M13-549 試験 398
表 2.7.3.6-42. 疾患歴（FAS）：M13-549 試験 398
表 2.7.3.6-43. 被験者の内訳（ITT）：M13-537 試験 405
表 2.7.3.6-44. 被験者の内訳（ITT）：M13-550 試験 406
表 2.7.3.6-45. 被験者の内訳：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 407
表 2.7.3.6-46. 主要評価時点の ACR70 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 408

表 2.7.3.6-47. 投与 1 又は 2 週時の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 409
表 2.7.3.6-48. 主要評価時点の ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量（MMRM）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 411
表 2.7.3.6-49. 主要評価時点の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 416
表 2.7.3.6-50. 主要評価時点の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 418
表 2.7.3.6-51. 主要評価時点の CDAI に基づく CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 420
表 2.7.3.6-52. 主要評価時点の SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 422
表 2.7.3.6-53. 主要評価時点の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（MI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 424
表 2.7.3.6-54. 主要評価時点の HAQ-DI のベースラインからの変化量（MI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 426
表 2.7.3.6-55. 主要評価時点の HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 428
表 2.7.3.6-56. 人口統計学的特性の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（FAS / 日本人部分集団）：M15-555 試験 430
表 2.7.3.6-57. ベースラインのその他の基準値の特性の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（FAS / 日本人部分集団）：M15-555 試験 434
表 2.7.3.6-58. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの被験者の内訳（ランダム化された日本人被験者集団）：M15-555 試験 439
表 2.7.3.6-59. 日本人部分集団の第 2 ピリオドの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた日本人被験者集団）：M15-555 試験 440
表 2.7.3.6-60. 日本人部分集団の投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された日本人被験者集団）：M15-555 試験 440
表 2.7.3.6-61. 日本人部分集団の投与 84 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた日本人被験者集団）：M15-555 試験 441
表 2.7.3.6-62. 日本人部分集団の投与 84 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた日本人被験者集団）：M15-555 試験 441
表 2.7.3.6-63. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの ACR50 反応率（NRI）（日本人部分集団）：M15-555 試験 442
表 2.7.3.6-64. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの ACR70 反応率（NRI）（日本人部分集団）：M15-555 試験 443

表 2.7.3.6-65. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（MMRM）（日本人部分集団）：M15-555 試験 444
表 2.7.3.6-66. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（NRI）（日本人部分集団）：M15-555 試験 445
表 2.7.3.6-67. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの HAQ-DI のベースラインからの変化量（MMRM）（日本人部分集団）：M15-555 試験 447
表 2.7.3.6-68. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量（MMRM）（日本人部分集団）：M15-555 試験 448
表 2.7.3.6-69. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（MMRM）（日本人部分集団）：M15-555 試験 450
表 2.7.3.6-70. 人口統計学的特性の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験 451
表 2.7.3.6-71. ベースラインのその他の基準値の特性の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験 455
表 2.7.3.6-72. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの被験者の内訳（ランダム化された日本人被験者集団）：M13-545 試験 459
表 2.7.3.6-73. 日本人部分集団の第 1 ピリオドの投与順序別の被験者の内訳（ランダム化された日本人被験者集団）：M13-545 試験 460
表 2.7.3.6-74. 日本人部分集団の投与 72 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドに組み入れられた日本人被験者集団）：M13-545 試験 461
表 2.7.3.6-75. 日本人部分集団の投与 72 週時までの被験者の内訳（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた日本人被験者集団）：M13-545 試験 462
表 2.7.3.6-76. 日本人部分集団の投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率（NRI）（日本人部分集団）：M13-545 試験 463
表 2.7.3.6-77. 日本人部分集団の投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（MI）（日本人部分集団）：M13-545 試験 463
表 2.7.3.6-78. 日本人部分集団の投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（MI）（日本人部分集団）：M13-545 試験 464
表 2.7.3.6-79. 日本人部分集団の投与 12 週時の SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（MI）（日本人部分集団）：M13-545 試験 464
表 2.7.3.6-80. 日本人部分集団の投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（日本人部分集団）：M13-545 試験 465
表 2.7.3.6-81. 日本人部分集団の投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（NRI）（日本人部分集団）：M13-545 試験 465

表 2.7.3.6-82. 日本人部分集団の投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（線形外挿法）（日本人部分集団）：M13-545 試験 466
表 2.7.3.6-83. 投与 26 及び 48 週時の mTSS のベースラインからの変化量（reading session 2，FAS）：M14-465 試験 467
表 2.7.3.6-84. 投与 24 及び 48 週時の mTSS のベースラインからの変化量（reading session 2，FAS）：M13-545 試験 468
表 2.7.3.6-85. 投与 26 及び 48 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（reading session 2，FAS）：M14-465 試験 470
表 2.7.3.6-86. 投与 24 及び 48 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（reading session 2，FAS）：M13-545 試験 471
表 2.7.3.6-87. 投与 60 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合（AO）（FAS）：M14-663 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験 473
表 2.7.3.6-88. 投与 48 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-545 試験，M14-465 試験 476

図一覧

図 2.7.3-1. 試験デザインの概略：M14-663 試験 68
図 2.7.3-2. 試験デザインの概略：M15-555 試験 74
図 2.7.3-3. 試験デザインの概略：M13-545 試験 81
図 2.7.3-4. 試験デザインの概略：M14-465 試験 94
図 2.7.3-5. 試験デザインの概略：M13-542 試験 102
図 2.7.3-6. 試験デザインの概略：M13-549 試験 109
図 2.7.3-7. 試験デザインの概略：M13-537 試験 117
図 2.7.3-8. 試験デザインの概略：M13-550 試験 123
図 2.7.3-9. 併用 csDMARD の種類別のプラセボ併合群で補正した投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験 223
図 2.7.3-10. 併用 csDMARD の種類別のプラセボ併合群で補正した投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験 224

図 2.7.3-11. 投与 60 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 257
図 2.7.3-12. 投与 60 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験 258
図 2.7.3-13. 投与 48 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M15-555 試験 260
図 2.7.3-14. 投与 60 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M13-542 試験 261
図 2.7.3-15. 投与 48 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（NRI）（FAS）：M13-545 試験 265
図 2.7.3-16. 投与 48 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（NRI）（FAS）：M14-465 試験 266
図 2.7.3-17. 投与 84 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 268
図 2.7.3-18. 投与 84 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M15-555 試験 270
図 2.7.3-19. 投与 72 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M13-545 試験 272
図 2.7.3-20. 投与 72 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M14-465 試験 274
図 2.7.3-21. 投与 84 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験 276
図 2.7.3.6-1. 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（線形外挿法）（FAS）：M13-545 試験 478
図 2.7.3.6-2. 投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量（線形外挿法）（FAS）：M14-465 試験 478
図 2.7.3.6-3. 部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：M14-663 試験 479
図 2.7.3.6-4. 部分集団別の投与 14 週時の MTX 群で補正した ACR20 反応率（NRI）（FAS）：M15-555 試験 481
図 2.7.3.6-5. 部分集団別の投与 14 週時の MTX 群で補正した DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M15-555 試験 483
図 2.7.3.6-6. 部分集団別の投与 12 週時の ACR50 反応率（NRI）（FAS）：M13-545 試験 485
図 2.7.3.6-7. 部分集団別の投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-545 試験 487
図 2.7.3.6-8. 部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：M13-545 試験 489

図 2.7.3.6-9. 部分集団別の投与 12 週時のプラセボで補正した ACR20 反応率（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験 491
図 2.7.3.6-10. 部分集団別の投与 12 週時のプラセボで補正した DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験 492
図 2.7.3.6-11. 投与 60 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 493
図 2.7.3.6-12. 投与 84 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 493
図 2.7.3.6-13. 投与 60 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験 494
図 2.7.3.6-14. 投与 84 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験 494
図 2.7.3.6-15. 投与 48 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M15-555 試験 495
図 2.7.3.6-16. 投与 84 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M15-555 試験 495
図 2.7.3.6-17. 投与 60 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-542 試験 496
図 2.7.3.6-18. 投与 48 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M13-545 試験 497
図 2.7.3.6-19. 投与 72 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-545 試験 498
図 2.7.3.6-20. 投与 48 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M14-465 試験 499
図 2.7.3.6-21. 投与 72 週時までの DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-465 試験 500
図 2.7.3.6-22. 投与 60 週時までの CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 500
図 2.7.3.6-23. 投与 84 週時までの CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 501
図 2.7.3.6-24. 投与 60 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 501
図 2.7.3.6-25. 投与 84 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 502
図 2.7.3.6-26. 投与 60 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験 503

図 2.7.3.6-27. 投与 84 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験 503
図 2.7.3.6-28. 投与 48 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M15-555 試験 504
図 2.7.3.6-29. 投与 84 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M15-555 試験 504
図 2.7.3.6-30. 投与 60 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-542 試験 505
図 2.7.3.6-31. 投与 48 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M13-545 試験 506
図 2.7.3.6-32. 投与 72 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-545 試験 507
図 2.7.3.6-33. 投与 48 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M14-465 試験 508
図 2.7.3.6-34. 投与 72 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-465 試験 509
図 2.7.3.6-35. 投与 60 週時までの CDAI に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験..... 509
図 2.7.3.6-36. 投与 84 週時までの CDAI に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験..... 510
図 2.7.3.6-37. 投与 84 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 510
図 2.7.3.6-38. 投与 84 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M15-555 試験 511
図 2.7.3.6-39. 投与 72 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-545 試験 512
図 2.7.3.6-40. 投与 72 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-465 試験 513
図 2.7.3.6-41. 投与 84 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験 514

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACRx	proportions of subjects achieved ACRx response	ACR 基準で X%改善
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	As Observed	--
bDMARD	biologic disease-modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
CDAI	Clinical Disease Activity Index	--
CI	confidence interval	信頼区間
CR	clinical remission	臨床的寛解
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
DAS28	disease activity score based on 28 joints	28 関節に基づく疾患活動性スコア
EMA	european medicines agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQoL-5D-5L	健康評価 QOL スコア
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	european league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT-F	functional assessment of chronic illness therapy-fatigue	慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	food and drug administration	米国食品医薬品局
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index	健康評価質問票-障害指標
hsCRP	high-sensitivity c-reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
IR	inadequate response	効果不十分
ISE	Integrated Summary of Efficacy	--
ISI	insomnia severity index	不眠症重症度質問票
LDA	low disease activity	低疾患活動性
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測値補完法
MCS	mental component summary	精神的構成要素スコア
MI	multiple imputation	多重補完法
mITT	modified intent–to–treat	修正 ITT
MMRM	mixed effect model repeat measurement	混合効果・反復測定モデル
mTSS	modified total sharp score	修正トータルシャープスコア
MTX	methotrexate	メトトレキサート

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
NRI	non-responder imputation	ノンレスポンダーインピュテーション
OC	Observed Cases	--
PCS	physical component score	身体的構成要素スコア
PhGA	Physician’s Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
RA-WIS	work instability scale for rheumatoid arthritis	関節リウマチの就業不安定尺度
REML	restrictive maximum likelihood	制限付き最尤法
SD	standard deviation (also s.d. and SD)	標準偏差
SDAI	Simplified Disease Activity Index	--
SF-36	SF-36® Health status survey (Short Form -36; 36 items)	Short Form 36 項目健康調査票
SJC	swollen joint count	腫脹関節数
TJC	tender joint count	圧痛関節数
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログ尺度
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

ABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の有効性の評価は，臨床データパッケージのうち，第 II 相，第 IIb/III 相及び第 III 相の 8 試験から評価した。有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

評価資料は，関節リウマチを対象とした国内第 IIb/III 相比較試験の M14-663 試験（5.3.5.1-1 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-1-2 項［84 週時報告書］），日本人を含む国際共同第 III 相比較試験の M15-555 試験（5.3.5.1-2 項［14 週時報告書］，5.3.5.1-3 項［48 週時報告書］及び 5.3.5.1-3-2 項［84 週時報告書］）及び M13-545 試験（5.3.5.1-4 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-4-2 項［72 週時報告書］），海外第 III 相二重盲検比較試験の M14-465 試験（5.3.5.1-5 項［26 週時報告書］及び 5.3.5.1-5-2 項［72 週時報告書］），M13-542 試験（5.3.5.1-6 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-6-2 項［60 週時報告書］）及び M13-549 試験（5.3.5.1-7 項［12 週時報告書］，5.3.5.1-8 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-8-2 項［84 週時報告書］）の 6 試験とした。いずれの試験も実施中である。

参考資料は，海外第 II 相比較試験の M13-537 試験（5.3.5.1-9 項）及び M13-550 試験（5.3.5.1-10 項）の 2 試験とした。いずれの試験も完了している。

申請時には，評価資料の M14-663 試験，M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験及び M13-549 試験は，それぞれ投与 60，48，24，26，24，60 週時までのデータを基に中間解析を行い，総括報告書を作成して提出し，それぞれ投与 84，84，72，72，60，84 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，総括報告書を作成して情報を更新した。

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

評価／ 参考資料	試験番号 資料番号	国内／ 海外試験	対象患者	試験の相	比較／ 非盲検試験	試験の進行状況 報告書の種類
第 IIb/III 相比較試験						
評価資料	M14-663 5.3.5.1-1 （60 週時報告書） 5.3.5.1-1-2 （84 週時報告書）	国内試験	関節リウマチ	第 IIb/III 相	比較試験	継続中 中間報告書 （60 週時報告書， データカットオフ日： 2018 年 7 月 12 日， 84 週時報告書， データカットオフ日： 2018 年 12 月 26 日）
第 III 相比較試験						
評価資料	M15-555 5.3.5.1-2 （14 週時報告書） 5.3.5.1-3 （48 週時報告書） 5.3.5.1-3-2 （84 週時報告書）	日本人を含む国際共同試験	関節リウマチ	第 III 相	比較試験	継続中 中間報告書 （14 週時報告書， データカットオフ日： 2017 年 10 月 2 日， 48 週時報告書， データカットオフ日： 2018 年 5 月 25 日， 84 週時報告書， データカットオフ日： 2019 年 2 月 5 日）
評価資料	M13-545 5.3.5.1-4 （24 週時報告書） 5.3.5.1-4-2 （72 週時報告書）	日本人を含む国際共同試験	関節リウマチ	第 III 相	比較試験	継続中 中間報告書 （24 週時報告書， データカットオフ日： 2018 年 3 月 15 日， 72 週時報告書， データカットオフ日： 2019 年 2 月 21 日）

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の（続き）

評価／ 参考資料	試験番号 資料番号	国内／ 海外試験	対象患者	試験の相	比較／ 非盲検試験	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	M14-465 5.3.5.1-5 （26 週時報告書） 5.3.5.1-5-2 （72 週時報告書）	海外試験	関節リウマチ	第 III 相	比較試験	継続中 中間報告書 （26 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日， 72 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
評価資料	M13-542 5.3.5.1-6 （24 週時報告書） 5.3.5.1-6-2 （60 週時報告書）	海外試験	関節リウマチ	第 III 相	比較試験	継続中 中間報告書 （24 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日， 60 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
評価資料	M13-549 5.3.5.1-7 （12 週時報告書） 5.3.5.1-8 （60 週時報告書） 5.3.5.1-8-2 （84 週時報告書）	海外試験	関節リウマチ	第 III 相	比較試験	継続中 中間報告書 （12 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日， 60 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日， 84 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
第 II 相比較試験						
参考資料	M13-537 5.3.5.1–9	海外試験	関節リウマチ	第 II 相	比較試験	完了 完全な報告書
参考資料	M13-550 5.3.5.1–10	海外試験	関節リウマチ	第 II 相	比較試験	完了 完全な報告書

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 主要評価項目

各試験の主要評価項目を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2. 各試験の主要評価項目

試験番号	主要評価項目
第 IIb/III 相比較試験	
M14-663	投与 12 週時の ACR20 反応率
第 III 相比較試験	
M15-555	投与 14 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件） 投与 14 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）
M13-545	投与 12 週時の ACR50 反応率（米国 FDA の薬事要件） 投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件） 投与 12 週時の ACR20 反応率（日本 PMDA の薬事要件） 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（日本 PMDA の薬事要件）
M14-465	投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件） 投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）
M13-542	投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件） 投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）
M13-549	M13-542 試験と同一
第 II 相比較試験	
M13-537	投与 12 週時の ACR20 反応率
M13-550	M13-537 試験と同一

ACR = 米国リウマチ学会，ACR20 / 50 = ACR 基準で 20%又は 50%改善，CR = 臨床的寛解，CRP = C-反応性蛋白，DAS28 = 28 関節に基づく疾患活動性スコア，EMA = 欧州医薬品庁，FDA = 米国食品医薬品局，LDA = 低疾患活動性，mTSS = 修正トータルシャープスコア，PMDA = 医薬品医療機器総合機構

各評価項目は以下のとおり定義した。評価シート見本を付録 A（関節評価ワークシート），付録 B（患者による疼痛度評価［視覚アナログ尺度，以下「VAS」］），付録 C（患者による疾患活動性の全般的評価［以下「PtGA」］［VAS］），付録 D（医師による疾患活動性の全般的評価［以下「PhGA」］［VAS］）及び付録 E（健康評価質問票-障害指標［以下「HAQ-DI」］）に示す。

なお，M13-537 試験，M13-550 試験，M14-663 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M13-549 試験，M14-465 試験，及び M15-555 試験において，患者による疼痛度評価，PtGA，及び PhGA

のデータ収集に電子端末を使用した。電子端末では 79 ㎜ の線分に加え，左端に 0，右端に 100 を表示させた。患者又は医師が示した点は，収集した時点で 0～100 の範囲の値として原資料に記録することにより，その評価に当たり，換算は行わなかった。なお，Jamison ら [1] の報告によると，電子端末による VAS と 100 mm の線分を用いた紙面による VAS は有意な相関（r=0.91）を示しており，また，Hollen ら [2] も同様の報告を行っていることから，臨床試験で使用した電子端末の線分長による評価への影響はないと判断した。

- 米国リウマチ学会（以下「ACR」）20% / 50%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 / 50 反応率」：圧痛関節数及び腫脹関節数で 20%又は 50%以上の改善，かつ患者による疼痛度評価（VAS），PtGA（VAS），PhGA（VAS），HAQ-DI，又は高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）の 5 項目のうち 3 項目以上で 20%又は 50%以上の改善に基づいて決定される。
- 低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合：LDA は，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」］）が 3.2 以下と定義する。
- 臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合：CR は，DAS28（CRP）2.6 未満と定義する。
- DAS28（CRP）スコアは，圧痛関節数，腫脹関節数，PtGA（mm 表示）及び hsCRP（mg/L）の評価項目を統合した連続的尺度に基づいて決定される。
- 修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）は van der Heijde mTSS とし，関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアの合計と定義する。

2.7.3.1.2.2 副次評価項目

各試験の副次評価項目を表 2.7.3-3 に示す。

評価シート見本を付録 F（患者による朝のこわばりの重症度と持続時間の評価），付録 G（健康評価 QOL スコア［以下「EQ-5D-5L」］），付録 H（Short Form 36 項目健康調査票［以下「SF-36」］），付録 I（慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感［以下「FACIT-F」］），付録 J（関節リウマチの就業不安定尺度［以下「RA-WIS」］）及び付録 K（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票［以下「WPAI」］）に示す。

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目

試験番号	副次評価項目	
M14-663	投与 12 週時の重要な副次評価項目	DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 HAQ-DI のベースラインからの変化量 ACR50 反応率 ACR70 反応率 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合 DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合 ACR20 反応率（投与 1 週時） FACIT-F のベースラインからの変化量 RA-WIS のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度）のベースラインからの変化量
	第 1 ピリオドのその他の評価時点の追加評価項目	ACR の各項目のベースラインからの変化量 ACR20 / 50 / 70 反応率 DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量 FACIT-F のベースラインからの変化量 RA-WIS のベースラインからの変化量
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 16，20，24，36，48，及びその後 12 週ごとに試験の完了まで）	ACR20 / 50 / 70 反応率 ACR の各項目のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 副腎皮質ステロイドを併用していない被験者の割合（ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用した被験者のうち）

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M14-663 （続き）	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 24 及び 48 週時）	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量 FACIT-F のベースラインからの変化量 RA-WIS のベースラインからの変化量
M15-555	順位付けされた投与 14 週時の重要な副次評価項目 （米国 FDA の薬事要件）	1 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 4 DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 5 DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合 6 朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量
	順位付けされた投与 14 週時の重要な副次評価項目 （欧州連合 EMA の薬事要件）	1 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 ACR20 反応率 4 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 5 DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合 6 朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量
	投与 14 週時のその他の重要な副次評価項目 （米国 FDA 及び欧州連合 EMA の薬事要件）	ACR50 反応率 ACR70 反応率
	第 1 ピリオドのすべての評価時点の追加評価項目	ACR の各項目のベースラインからの変化量 ACR20 / 50 / 70 反応率 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M15-555 （続き）	投与 4 及び 14 週時の追加評価項目	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 20，26，36，及び 48 週時，並びにそれ以降の治験完了まで 12 週ごと）	ACR20 / 50 / 70 反応率 ACR の各項目のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解 副腎皮質ステロイドを併用していない被験者の割合（ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用した被験者のうち）
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 48 週時）	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量
M13-545	順位付けされた重要な副次評価項目 （米国 FDA の薬事要件）	1 投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量 4 投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 5 投与 24 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合 6 投与 12 週時の SF-36（PCS）のベースラインからの変化量

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-545 （続き）	順位付けされた投与 24 週時の重要な副次評価項目 （欧州連合 EMA の薬事要件）	1 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 ACR50 反応率 4 mTSS のベースラインからの変化量 5 DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 6 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 7 投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合
	順位付けされた重要な副次評価項目 （日本 PMDA の薬事要件）	1 投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 4 投与 24 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合 5 投与 12 週時の SF-36（PCS）のベースラインからの変化量
	その他の重要な副次評価項目 （米国 FDA / 欧州連合 EMA / 日本 PMDA の薬事要件）	投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件） 投与 24 週時の ACR20 反応率（欧州連合 EMA の薬事要件） 投与 12 週時の ACR50 反応率（日本 PMDA の薬事要件） 投与 12 週時の ACR70 反応率（米国 FDA / 日本 PMDA の薬事要件） 投与 24 週時の ACR70 反応率（欧州連合 EMA の薬事要件） 投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（米国 FDA / 日本 PMDA の薬事要件）

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-545 （続き）	第 1 ピリオドのすべての評価時点の追加評価項目	ACR20 / 50 / 70 反応率 ACR の各項目のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解
	投与 12，24 及び 48 週時の追加評価項目	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 FACIT-F のベースラインからの変化量 WPAI のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量
	投与 24 及び 48 週時の追加評価項目	mTSS のベースラインからの変化量 X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合 X 線画像上での関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 60，72，84，96 週時，並びにそれ以降の治験完了まで 12 週ごと）	ACR20 / 50 / 70 反応率 ACR の各項目のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解 副腎皮質ステロイドの併用

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-545 （続き）	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 96 週及びそれ以降 96 週ごと）	mTSS のベースラインからの変化量 X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合 X 線画像上での関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量
M14-465	順位付けされた重要な副次評価項目 （米国 FDA の薬事要件）	1 投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量 3 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 4 投与 12 週時の ACR50 反応率（ウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性） 5 投与 12 週時の SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 6 投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 7 投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合 8 投与 12 週時の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合 9 投与 12 週時の朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量 10 投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 11 投与 12 週時の ACR50 反応率（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性） 12 投与 12 週時の患者による疼痛度評価のベースラインからの変化量（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性） 13 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性）
	その他の重要な副次評価項目 （米国 FDA の薬事要件）	投与 12 週時の ACR50 反応率 投与 12 週時の ACR70 反応率 投与 26 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M14-465 （続き）	順位付けされた重要な副次評価項目 （欧州連合 EMA の薬事要件）	1 投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量 2 投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 3 投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 4 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 5 投与 12 週時の ACR20 反応率 6 投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合（ウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性） 7 投与 12 週時の SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 8 投与 12 週時の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合 9 投与 12 週時の朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量 10 投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 11 投与 26 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合
	その他の重要な副次評価項目 （欧州連合 EMA の薬事要件）	投与 12 週時の ACR50 反応率 投与 12 週時の ACR70 反応率
	第 1 ピリオドのすべての評価時点の追加評価項目	ACR の各項目のベースラインからの変化量 ACR20 / 50 / 70 反応率 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M14-465 （続き）	投与 12，26 及び 48 週時の追加評価項目	SF-36 のベースラインからの変化量 FACIT-F のベースラインからの変化量 RA-WIS のベースラインからの変化量 EQ-5D-5L のベースラインからの変化量
	投与 26 及び 48 週時の追加評価項目	mTSS のベースラインからの変化量 X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合 X 線画像上での関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 60，72，84，96 週時，並びにそれ以降の治験完了まで 12 週ごと）	ACR20 / 50 / 70 反応率 ACR の各項目のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 副腎皮質ステロイドを併用していない被験者の割合（ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用した被験者のうち） ACR / EULAR Boolean 寛解
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 96 週及びそれ以降 96 週ごと）	mTSS のベースラインからの変化量 X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合 X 線画像上での関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量
M13-542	順位付けされた投与 12 週時の重要な副次評価項目 （米国 FDA の薬事要件）	1 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合 4 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-542 （続き）	順位付けされた投与 12 週時の重要な副次評価項目 （欧州連合 EMA の薬事要件）	1 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 ACR20 反応率 3 HAQ-DI のベースラインからの変化量 4 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量
	12 週時のその他の重要な副次評価項目（米国 FDA / 欧州連合 EMA の薬事要件）	ACR50 反応率 ACR70 反応率 ACR20 反応率（投与 1 週時）
	第 1 ピリオドの追加評価項目	ACR の各項目のベースラインからの変化量 ACR20 / 50 / 70 反応率 DAS28（ESR）及び DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解
	投与 4，12，24 週時の追加評価項目	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 ISI（睡眠）のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 36，48 週時，並びにそれ以降の治験終了まで 12 週ごと）	ACR20 / 50 / 70 反応率 ACR の各項目のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解 副腎皮質ステロイドを併用していない被験者の割合（ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用した被験者のうち）

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-542 （続き）	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 48 週時）	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 ISI（睡眠）のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量
M13-549	順位付けされた投与 12 週時の重要な副次評価項目 （米国 FDA の薬事要件）	1 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 4 DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 5 DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合 6 CDAI 10 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 7 朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量 8 FACIT-F のベースラインからの変化量
	順位付けされた投与 12 週時の重要な副次評価項目 （欧州連合 EMA の薬事要件）	1 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 2 HAQ-DI のベースラインからの変化量 3 ACR20 反応率 4 SF-36（PCS）のベースラインからの変化量 5 DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合 6 CDAI 10 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 7 朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量 8 FACIT-F のベースラインからの変化量
	12 週時のその他の重要な副次評価項目（米国 FDA / 欧州連合 EMA の薬事要件）	ACR50 反応率 ACR70 反応率 ACR20 反応率（投与 1 週時）
	第 1 ピリオドの追加評価項目	ACR の各項目のベースラインからの変化量 ACR20 / 50 / 70 反応率 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-549 （続き）	第 1 ピリオドの追加評価項目 （続き）	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量 FACIT-F のベースラインからの変化量 RA-WIS のベースラインからの変化量
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 16，20，24，36，48 週時，並びにそれ以降の治験終了まで 12 週ごと）	ACR20 / 50 / 70 反応率 ACR の各項目のベースラインからの変化量 DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 DAS28（ESR）のベースラインからの変化量 CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量 朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量 HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合 DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合 ACR / EULAR Boolean 寛解 副腎皮質ステロイドを併用していない被験者の割合（ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用した被験者のうち）
	第 2 ピリオドの評価項目 （投与 24 及び 48 週）	EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 FACIT-F のベースラインからの変化量 RA-WIS のベースラインからの変化量 SF-36 のベースラインからの変化量
M13-537	投与 12 週時の副次評価項目	ACR50 / 70 反応率 DAS28（CRP）及び CDAI に基づく LDA 又は CR を達成した被験者の割合 DAS28（CRP）及び CDAI に基づく CR を達成した被験者の割合
	追加の評価項目	投与 2，4，6，8 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率 投与 2，4，6，8，12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 投与 2，4，6，8，12 週時の CDAI のベースラインからの変化量 投与 12 週時の ACRn※

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-537 （続き）	追加の評価項目（続き）	投与 2，4，6，8，12 週時の ACR の各項目のベースラインからの変化量 ・TJC ・SJC ・患者による疼痛度評価 ・PtGA ・PhGA ・HAQ-DI ・hsCRP 投与 4，8，12 週時の患者報告健康アウトカム（FACIT-F，RA-WIS，EQ-5D-5L，SF-36）のベースラインからの変化量 ※ACRn は，以下の 3 つの変数の平均値と定義する。 TJC の改善率 SJC の改善率 以下の 5 つの ACR コアセットの改善率の中央値 ・患者による疼痛度評価 ・PtGA ・PhGA ・HAQ-DI ・hsCRP
M13-550	投与 12 週時の副次評価項目	ACR50 / 70 反応率 DAS28（CRP）2.6 以上 3.2 未満に基づく LDA 又は DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合 DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合
	追加の評価項目	投与 2，4，6，8 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率 投与 12 週時の ACRn※ 投与 12 週時の CDAI 2.8 超 10 以下又は CDAI 2.8 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合 投与 12 週時の CDAI 2.8 以下に基づく CR を達成した被験者の割合

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（続き）

試験番号	副次評価項目	
M13-550 （続き）	追加の評価項目（続き）	投与 2，4，6，8，12 週時の ACR の各項目のベースラインからの変化量 ・TJC ・SJC ・患者による疼痛度評価 ・PtGA ・PhGA ・HAQ-DI ・hsCRP 投与 2，4，6，8，12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量 投与 4，8，12 週時の患者報告健康アウトカム（FACIT-F，RA-WIS，EQ-5D-5L）のベースラインからの変化量 ※ACRn は，以下の 3 つの変数の平均値と定義する。 TJC の改善率 SJC の改善率 以下の 5 つの ACR コアセットの改善率の中央値 ・患者による疼痛度評価 ・PtGA ・PhGA ・HAQ-DI ・hsCRP

ACR = 米国リウマチ学会，ACR20 / 50 / 70 = ACR 基準で 20%，50%又は 70%改善，CDAI = Clinical Disease Activity Index，CR = 臨床的寛解，CRP = C-反応性蛋白，DAS28 = 28 関節に基づく疾患活動性スコア，EQ-5D-5L = 健康評価 QOL スコア，EMA = 欧州医薬品庁，ESR = 赤血球沈降速度，EULAR = 欧州リウマチ学会，FACIT-F = 慢性疾患療法の機能的評価–倦怠感，FDA = 米国食品医薬品局，HAQ-DI = 健康評価質問票–障害指標，hsCRP = 高感度 C-反応性蛋白，ISI = 不眠症重症度質問票，LDA = 低疾患活動性，mTSS = 修正トータルシャープスコア，PCS = 身体的構成要素スコア，PMDA = 医薬品医療機器総合機構，PhGA = 医師による疾患活動性の全般的評価，PtGA = 患者による疾患活動性の全般的評価，RA-WIS = 関節リウマチの就業不安定尺度，SDAI = Simplified Disease Activity Index，SF-36 = Short Form 36 項目健康調査票，SJC = 腫脹関節数，TJC = 圧痛関節数，WPAI = 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.7.3.1.3 解析対象集団

本項では，2.7.3.2 項以降でデータを提示する解析対象集団について要約する。

2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団

M14-663 試験，M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験，M13-549 試験，M13-537 試験及び M13-550 試験について，有効性の解析は，表 2.7.3-4 のとおり定義した解析対象集団を用いて行った。

表 2.7.3-4. 各試験の解析対象集団

試験番号	解析対象集団	定義
第 IIb/III 相比較試験		
M14-663	最大の解析対象集団（FAS）	ランダムに割付けられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
	治験実施計画書に適合した集団（PPS）	FAS のすべての被験者のうち，試験中に治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者
	安全性評価対象集団	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者はランダム化された投与群にかかわらず，実際に投与された治験薬に基づく。
第 III 相比較試験		
M15-555	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一
M13-545	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一
M14-465	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一
M13-542	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一
M13-549	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一
第 II 相比較試験		
M13-537	修正 ITT（mITT）	ランダムに割付けられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は実際に投与された治験薬にかかわらず，割付けられた投与群に基づく。
	ITT	ランダム化されたすべての被験者
	安全性解析対象集団	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は割付けられた投与群にかかわらず，実際に投与された治験薬に基づく。
M13-550	M13-537 試験と同一	M13-537 試験と同一

2.7.3.1.3.2 日本人部分集団

M15-555 試験及び M13-545 試験は，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験であり，日本人のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った（M15-555 試験総括報告書［48 週時］及び［84 週時］16.1　9.2 項，M13-545 試験総括報告書［24 週時］及び［72 週時］16.1　9.2 項）。また，日本人部分集団は，症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。

2.7.3.1.3.3 併合解析の解析対象集団

有効性評価に用いた臨床試験のうち，海外第 III 相二重盲検比較試験（M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験）を用いて短期有効性の併合解析を行った（Integrated Summary of Efficacy［以下「ISE」］）（5.3.5.3-1 項）。ISE では，更に，M15-555 試験，M13-545 試験，M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験の試験別に長期有効性解析を行った。ISE に含めた各試験のデータカットオフ日は，以下のとおりとした（各試験の総括報告書のデータカットオフ日は表 2.7.3-1 参照）。

- M15-555 試験（投与 48 週時，48 週時報告書のデータカットオフ日と同日）
- M13-545 試験（投与 48 週時，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）
- M14-465 試験（投与 48 週時，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）
- M13-542 試験（投与 60 週時，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
- M13-549 試験（投与 60 週時，60 週時報告書のデータカットオフ日と同日）

併合解析対象集団の構成を表 2.7.3-5 に示す。

ISE では，短期有効性併合解析のため，プラセボ対照第 III 相比較試験（M13-542 試験，M13-549 試験，M14-465 試験）を対象に 2 種類の併合解析対象集団を設定した。いずれの併合解析対象集団でも，ウパダシチニブ群とプラセボ群にランダム化した比は，併合したすべての試験で同一であった。

表 2.7.3-5. 併合解析対象集団の構成

解析対象集団	解析	併合した試験	投与群
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団	短期有効性	M13-542 M13-549 M14-465	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 プラセボ併合群
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団	短期有効性	M13-542 M13-549	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群 プラセボ併合群

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

アダリムマブ及びメトトレキサートとの比較

実薬対照群と比較したウパダシチニブの有効性は，メトトレキサート（以下「MTX」）を投与中であり，MTX で効果不十分な被験者を対象にウパダシチニブとアダリムマブを比較した M14-465 試験（26 週時報告書），及び MTX による治療経験がない被験者を対象にウパダシチニブと MTX を比較した M13-545 試験（24 週時報告書）の結果に基づき評価した。MTX で効果不十分な被験者を対象に MTX 継続投与と比較したウパダシチニブ単独投与の有効性は，M15-555 試験（14 週時報告書）の結果に基づき評価した。

実薬対照群と比較した長期（投与 48 週時まで）のウパダシチニブの有効性は，M14-465 試験（アダリムマブ対照）及び M13-545 試験（MTX 対照）の結果に基づき評価した（2.7.3.5 項）。

個々の試験の長期有効性解析

長期有効性は，第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験の試験別に要約した（2.7.3.5 項）。対象集団，来院スケジュール，救援治療が試験間で異なっていたため，長期有効性データの併合解析は行わなかった。

2.7.3.1.4 統計解析

本項では，本臨床的有効性の概要でデータを提示する解析結果について，重要な解析方法（欠測データの取扱い，並びに検定方法及び有意水準）を要約する。解析方法の詳細は各試験の総括報告書及び ISE の統計解析計画書に提示した。

2.7.3.1.4.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.3.1.4.1.1 M14-663 試験

欠測データの取扱い

2 値変数に対する主な解析法をノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）とし，連続変数に対する主な解析法を多重補完法（以下「MI」）とする。重要な評価項目では，感度分析として Observed Cases（以下「OC」）による解析を実施する。反復測定解析には，混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を適用する。長期有効性解析では As Observed（以下「AO」）を用いる。

- NRI：2 値変数のみ NRI を適用する。試験を中止した被験者では，中止以降はノンレスポンダーとみなす。
- MI：MI 解析では，適切なランダム変数のもとに欠測データを複数回補完し，複数回補完した見かけの完成したデータセットを作成する。解析結果は複数回補完したデータセットの集合とする。
- OC：OC 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の OC 解析から除外する。治験薬投与中止後に得られたデータは用いない。本解析は，第 1 ピリオドで用いる。
- AO：AO 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の AO 解析から除外する。治験薬切替え又は治験薬投与中止の有無にかかわらず，すべてのデータを用いる。本解析は，長期有効性解析で用いる。
- MMRM：モデルには投与群，評価時点と評価時点ごとの投与群の交互作用及びランダム化したときの主な層別因子を固定因子（カテゴリー変数），並びにベースラ

イン値を固定共変量（連続変数）として用いる。非構造化分散共分散行列を用いる。欠測値は制限付き最尤法（以下「REML」）を用いてランダムに推定する。

検定方法及び有意水準

主解析：投与 12 週時の ACR20 反応率を用いて各ウパダシチニブ群及びプラセボ群の用量反応関係を評価する。用量反応曲線は，各用量について信頼区間と共に図示し，用量反応関係（傾き）を確認するため有意水準を両側 0.05 でコクラン・アーミテージ検定を行う。各ウパダシチニブ群の ACR20 反応率は，主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，有意水準を両側 0.05 でプラセボ群と比較する。

副次解析：重要な副次評価項目に関し，各ウパダシチニブ群とプラセボ群，及びウパダシチニブの 3 用量における統計学的な比較検討は，いずれも有意水準を両側 0.05 とする。2 値変数の解析は，投与群ごとに頻度及び割合を示す。なお，各ウパダシチニブ群とプラセボ群との群間比較は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いる。連続変数については各投与群の平均値，標準偏差（以下「SD」），中央値及び範囲を示す。各ウパダシチニブ群とプラセボ群の群間比較は，固定因子，ベースライン値及び主要な層別因子を共変量として，共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いて解析する。

第 1 及び第 2 ピリオドの長期有効性では，評価時点ごとに要約統計量を用いて要約する。

2.7.3.1.4.1.2 M15-555 試験

欠測データの取扱い

M14-663 試験（2.7.3.1.4.1.1 項）と同様の手法を採用した。

検定方法及び有意水準

主解析：有効性の主要評価項目について各ウパダシチニブ群と MTX 継続群全体で比較する。投与群ごとの頻度及び割合を示す。各ウパダシチニブ群と MTX 継続群との群間比較は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いる。ウパダシチニブの 2 用量における主要評価項目の第 I 種の過誤率は，構造化仮説群に対する多重制御法を用いて厳密に調整する。

副次解析：重要な副次評価項目について各ウパダシチニブ群と MTX 継続群全体で比較する。ウパダシチニブの 2 用量における重要な副次評価項目の第 I 種の過誤率を厳密に調整する。2 値変数については，投与群ごとの頻度及び割合を示す。各ウパダシチニブ群と MTX 継続群との群間比較は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いる。連続変数については各投与群の平均値，SD，中央値及び範囲を示す。各ウパダシチニブ群と MTX 継続群との群間比較は，投与群を固定因子，ベースライン値及び主要な層別因子を共変量として，ANCOVA を用いて解析する。

主要評価項目を検定した後に順位付けされた重要な副次評価項目を検定し，主要評価項目の各用量に対する有意水準 α は 0.025 を用いる。順位付けされた検定では，各用量での評価項目の順位及び用量間の順位に従い，事前に規定した α を用いる。

第 1 及び第 2 ピリオドの長期有効性では，評価時点ごとに要約統計量を用いて要約する。

2.7.3.1.4.1.3 M13-545 試験

欠測データの取扱い

放射線データ以外のデータでは，2 値変数に対する主な解析法を NRI とし，連続変数に対する主な解析法を MI とする。重要な評価項目では，感度分析として OC 及び AO による解析を実施する。投与 24 及び 48 週時における放射線評価項目（mTSS に基づく評価項目）の解析は，すべての被験者を対象に線形外挿法及び AO 解析を用いて実施する。投与 24 週時における放射線評価項目の解析は OC 解析を用いて繰り返し実施し，投与 48 週時における放射線評価項目の解析はすべての被験者を対象に AO 解析を用いて繰り返し実施する。

- NRI：2 値変数のみ NRI を適用する。試験を中止した被験者では，中止以降はノンレスポンダーとみなす。
- MI：MI 解析では，適切なランダム変数のもとに欠測データを複数回補完し，複数回補完した見かけの完成したデータセットを作成する。解析結果は複数回補完したデータセットの集合とする。
- OC：OC 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の OC 解析から除外する。治験薬投与中止後に得られたデータは用いない。本解析は，第 1 ピリオド（救援治療，治験薬の切替えなし）で用いる。
- AO：AO 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の AO 解析から除外する。救援治療又は治験薬投与中止の有無にかかわらず，すべてのデータを用いる。
- 放射線評価項目の線形外挿法：放射線評価項目（mTSS に基づく評価項目）では，被験者が救援治療を受けたり，試験を早期中止した場合，救援治療期間又は早期中止以降の時点における放射線データはベースラインと直近の X 線検査時点のデータが線形関係にあると仮定して補完する。

検定方法及び有意水準

主解析：ACR20 反応率，ACR50 反応率及び CR を達成した被験者の割合について，各ウパダシチニブ群及び MTX 群の比較は，主要な層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により行う。mTSS のベースラインからの変化量について，各ウパダシチニブ群及び MTX 群の比較は，投与群を固定因子，ベースライン値及び主要な層別因子を共変量として ANCOVA を用いて実施する。ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群を MTX 群と比較する全体の試験対象集団の解

析では（日本で実施するウパダシチニブ 7.5 mg 群を除く），2 用量における主要評価項目の第 I 種の過誤率は，構造化仮説群に対する多重制御法を用いて厳密に調整する。

日本で実施する部分集団解析では，日本で組み入れられた被験者のみを対象に，主要評価項目をウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群の間で比較する。

副次解析：ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群を MTX 群と比較する全体の試験対象集団の解析では（日本で実施するウパダシチニブ 7.5 mg 群を除く），2 用量における副次評価項目の第 I 種の過誤率を厳密に調整する。2 値変数については，投与群ごとの頻度及び割合を示す。各ウパダシチニブ群及び MTX 群の比較は主要な層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により行う。連続変数は，各投与群の平均値，SD，中央値，及び範囲を示す。各ウパダシチニブ群及び MTX 群の群間比較は，ANCOVA を用い，モデルには投与群を固定因子，並びに対応するベースライン値及び主要な層別因子を共変量として用いる。

主要評価項目を検定した後に順位付けされた重要な副次評価項目を検定し，主要評価項目の各用量に対する有意水準 α は 0.025 を用いる。順位付けされた検定では，各用量での評価項目の順位及び用量間の順位に従い，事前に規定した α を用いる。

第 1 及び第 2 ピリオドの長期有効性では，評価時点ごとに要約統計量を用いて要約する。

日本で実施する部分集団解析では，日本で組み入れられた被験者のみを対象に，重要な副次評価項目をウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群の間で比較する。

2.7.3.1.4.1.4 M14-465 試験

欠測データの取扱い

放射線データ以外のデータでは，2 値変数に対する主な解析法を NRI とし，連続変数に対する主な解析法を MI とする。重要な評価項目では，感度分析として OC 及び AO による解析を実施する。反復測定解析には，MMRM を適用する。投与 26 及び 48 週時における放射線評価項目（mTSS に基づく評価項目）の解析は，すべての被験者を対象に線形外挿法及び AO 解析を用いて実施する。

- NRI：2 値変数のみ NRI を適用する。試験を中止した被験者では，中止以降はノンレスポンダーとみなす。
- MI：MI 解析では，適切なランダム変数のもとに欠測データを複数回補完し，複数回補完した見かけの完成したデータセットを作成する。解析結果は複数回補完したデータセットの集合とする。
- OC：OC 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の OC 解析から除外する。治験薬切替え後又は治験薬投与中止後に得られたデータは用いない。

- AO：AO 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の AO 解析から除外する。治験薬切替え又は治験薬投与中止の有無にかかわらず，すべてのデータを用いる。
- MMRM：モデルには投与群，評価時点と評価時点ごとの投与群の交互作用及びランダム化したときの主な層別因子を固定因子（カテゴリー変数），並びにベースライン値を固定共変量（連続変数）として用いる。非構造化分散共分散行列を用いる。欠測値は REML を用いてランダムに推定する。
- 放射線評価項目の線形外挿法：放射線評価項目（mTSS に基づく評価項目）では，被験者が投与 14 週時に救援治療を受けたり，投与 18 週時以前に治験薬の投与を中止した場合，投与 26 週及び 48 週時のデータはベースライン及び投与 14 週時の来院許容期間内の放射線データが線形関係にあると仮定して補完する。

検定方法及び有意水準

主解析：主要評価項目について，ウパダシチニブ群とプラセボ群との比較は，主要な層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により行う。Step-down 法を用いて第 I 種の過誤率を調整し，いずれも有意水準を両側 0.05 とする。順位の高い項目で有意差が認められた場合に次の順位の項目を検定する。

副次解析：重要な副次評価項目に関し，各ウパダシチニブ群とプラセボ群の統計学的な比較検討は，いずれも有意水準を両側 0.05 とする。Step-down 法を用いて，第 I 種の過誤率を調整する。重要な副次評価項目では，順位の高い項目で有意差が認められた場合に次の順位の項目を検定する。2 値変数については，投与群ごとの頻度及び割合を示す。各ウパダシチニブ群及びプラセボ群の群間比較は，主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いる。投与 12 週時の LDA を達成した被験者の割合の解析では，投与群間の差の 95%信頼区間（以下「CI」）（非劣性マージン 10%）を用いてウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性を検定する。ACR50 反応率でも同様に解析する。これら 2 つの評価項目では，優越性も検定する。連続変数については各投与群の平均値，SD，中央値及び範囲を示す。各ウパダシチニブ群及びプラセボ群の群間比較は，投与群を固定因子，ベースライン値及び主要な層別因子を共変量として，ANCOVA を用いて解析する。投与 12 週時の患者による疼痛度評価及び HAQ-DI のベースラインからの変化量では，ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性を検定する。

第 1 及び第 2 ピリオドの長期有効性では，評価時点ごとに要約統計量を用いて要約する。

2.7.3.1.4.1.5 M13-542 試験

欠測データの取扱い

2 値変数に対する主な解析法を NRI とし，連続変数に対する主な解析法を MI とする。重要な評価項目では，感度分析として OC による解析を実施する。反復測定解析には，MMRM を適用する。長期有効性解析では，AO を用いる。

- NRI：2 値変数のみ NRI を適用する。試験を中止した被験者では，中止以降はノンレスポンダーとみなす。
- MI：MI 解析では，適切なランダム変数のもとに欠測データを複数回補完し，複数回補完した見かけの完成したデータセットを作成する。解析結果は複数回補完したデータセットの集合とする。
- OC：OC 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の OC 解析から除外する。治験薬投与中止後に得られたデータは用いない。本解析は，第 1 ピリオドで用いる。
- MMRM：モデルには投与群，評価時点と評価時点ごとの投与群の交互作用及びランダム化したときの主な層別因子を固定因子（カテゴリー変数），並びにベースライン値を固定共変量（連続変数）として用いる。非構造化分散共分散行列を用いる。欠測値は REML を用いてランダムに推定する。
- AO：AO 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の AO 解析から除外する。治験薬切替え又は治験薬投与中止の有無にかかわらず，すべてのデータを用いる。本解析は，長期有効性解析で用いる。

検定方法及び有意水準

主解析：主要評価項目について，各ウパダシチニブ群及びプラセボ群の群間比較は，主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いる。ウパダシチニブの 2 用量における主要評価項目の第 I 種の過誤率は，構造化仮説群に対する多重制御法を用いて厳密に調整する。

副次解析：副次評価項目に関し，第 I 種の過誤率を調整する。2 値変数については，投与群ごとの頻度及び割合を示す。各ウパダシチニブ群及びプラセボ群の群間比較は，主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いる。連続変数については，各投与群の平均値，SD，中央値及び範囲を示す。各ウパダシチニブ群及びプラセボ群の群間比較は，投与群を固定因子，ベースライン値及び主要な層別因子を共変量として，ANCOVA を用いて解析する。

主要評価項目を検定した後に順位付けされた重要な副次評価項目を検定し，主要評価項目の各用量に対する有意水準 α は 0.025 を用いる。順位付けされた検定では，各用量での評価項目の順位及び用量間の順位に従い，事前に規定した α を用いる。

第 1 及び第 2 ピリオドの長期有効性では，評価時点ごとに要約統計量を用いて要約する。

2.7.3.1.4.1.6 M13-549 試験

欠測データの取扱い

M13-542 試験（2.7.3.1.4.1.5 項）と同様の手法を採用した。

検定方法及び有意水準

M13-542 試験（2.7.3.1.4.1.5 項）と同様であった。

2.7.3.1.4.2 第 II 相比較試験

2.7.3.1.4.2.1 M13-537 試験

欠測データの取扱い

主な補完法として最終観測値による欠測値補完法（以下「LOCF」）を用いる。感度分析として，欠測値に対して複数の補完法（NRI，混合補定法）又は非補完（OC）を用いた解析を実施する。

- LOCF：前回来院時の非欠測データを利用して，以後の来院時の欠測データを補完する。
- NRI：試験を早期に中止した被験者は，中止以降はノンレスポンダーとみなす。
- 混合補定法：投与 12 週以前に，効果不十分又は有害事象により試験を中止した被験者は，ノンレスポンダーとみなす。その他の理由により中止した場合は LOCF を適用する。
- OC：OC 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わない。したがって，規定来院時に評価されなかった被験者は，当該来院の OC 解析から除外する。

検定方法及び有意水準

主解析：ウパダシチニブの用量反応性は，ACR20 反応率を用いて評価する。用量反応モデルを用い Multiple Comparison Procedures and Dose-Response Modeling Methodology（MCP-Mod）で解析する。反応関数として，ACR20 反応率の対数オッズ（ロジット）を示す。近似曲線は，用量ごとに CI を含め図示する。反応関数でのウパダシチニブ群とプラセボ群の差（推定値）及び対応する 90%及び 95%CI は，モデル化して算出する。これらの結果は，比での差（点推定値）及び対応する 90%及び 95%CI に逆変換する。

副次解析：ACR20 / 50 / 70 反応率のウパダシチニブ群及びプラセボ群の比較は，カイ二乗検定又は Fisher の正確検定，及びロジスティック回帰モデルを用いる。圧痛関節数，腫脹関節数，hsCRP，DAS28（CRP），Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」），HAQ-DI，VAS，FACIT-F，RA-WIS，EQ-5D-5L 及び SF-36 のベースラインからの変化量は，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いる。ACRn は，経験累積分布関数を用いてプロットし，ウパダシチニブ群及びプラセボ群の比較はコルモゴロフ-スミルノフ検定を用いる。多重比較では，多重調整は行わない。

2.7.3.1.4.2.2 M13-550 試験

欠測データの取扱い

M13-537 試験（2.7.3.1.4.2.1 項）と同様の手法を採用した。

検定方法及び有意水準

主解析：M13-537 試験（2.7.3.1.4.2.1 項）と同様であった。

副次解析：ACR20 / 50 / 70 反応率のウパダシチニブ群とプラセボ群の比較は，カイ二乗検定又は Fisher の正確検定，及びロジスティック回帰モデルを用いる。圧痛関節数，腫脹関節数，hsCRP，DAS28（CRP），HAQ-DI，VAS，FACIT-F，RA-WIS 及び EQ-5D-5L のベースラインからの変化量は，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いる。ACRn は，経験累積分布関数を用いてプロットし，ウパダシチニブ群及びプラセボ群の比較はコルモゴロフ-スミルノフ検定を用いる。多重比較では，多重調整は行わない。

2.7.3.1.4.3 短期有効性併合解析

短期有効性併合解析は，2 種類の併合解析対象集団を対象に，投与 12 週時までの以下の評価項目を評価した。試験を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析し，NRI を用いて欠測値を補完した。

- ACR20 / 50 / 70 反応率
- DAS28（CRP）及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合
- HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下（臨床的に意味のある最小差）の被験者の割合

部分集団別の有効性併合解析

部分集団別の有効性併合解析に用いた部分集団を表 2.7.3-6 に示す。

2 種類の併合解析対象集団を対象に，投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について，ベースラインの部分集団別に解析した。試験を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析し，各部分集団における治療効果をフォレストプロットに示した。部分集団別の有効性併合解析では，*P* 値は算出しなかった。

表 2.7.3-6. 有効性併合解析に用いた部分集団

Subgroup Factor	Categories
Age	< 65 or ≥ 65, < 75 or ≥ 75
Gender	Male or Female
Weight	< 60 kg, (60 kg, 100 kg), ≥ 100 kg
BMI	< 18.5, ≥ 18.5 to < 25, ≥ 25 to < 30, or ≥ 30
Race	White, Other
Geographic Region[a]	North America, South/Central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia, and Other
Baseline Rheumatoid Factor Status	Positive or Negative
Baseline Anti-CCP Antibody Status	Positive or Negative
Baseline both RF and Anti-CCP positive	Both positive vs. At least one negative
Baseline both RF and Anti-CCP negative	Both negative vs. At least one positive
Background csDMARD at baseline[b]	Any MTX (with/without other csDMARD) Other csDMARD(s), without MTX Any sulfasalazine, without MTX Any leflunomide, without MTX Any hydroxychloroquine, without MTX
Prior bDMARD intolerance	Prior bDMARD intolerant subjects: Defined as subjects who discontinued at least one prior bDMARD due to safety/tolerability (regardless of length of exposure) and who have NOT discontinued any prior bDMARD due to lack of efficacy.

a. See Appendix A of the ISE SAP for a list of countries considered for each region.
b. Only applicable to the placebo-controlled upadacitinib 15 mg and 30 mg analysis set.
相互参照：ISE Statistical Analysis Plan Version 2.0 Table 5

MTX 又は他の従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬併用時のウパダシチニブの有効性

MTX 又は他の従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）併用時のウパダシチニブの短期有効性をプラセボを対照に評価するため，併合解析対象集団を対象とした部分集団別解析に加え，治験実施計画書の規定で MTX 以外の csDMARD の使用が可能であった M13-542 試験及び M13-549 試験の試験別に，投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について，治療効果と併用 csDMARD の種類の交互作用を評価するモデルに基づき解析した。MTX と他の csDMARD の両方を併用している被験者は，MTX 併用とした。

投与群（ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群，プラセボ群），併用 csDMARD の種類（MTX 又は MTX 以外），及び投与群と併用 csDMARD の種類の交互作用項を固定因子としたロジスティック回帰分析を行った。人口統計学的及びベースラインの共変量を調整し，モデルに含めた。

投与群と併用 csDMARD の種類の交互作用項に対する *P* 値を示した。反応率は NRI を用いて欠測値を補完した。

ウパダシチニブ単独療法とウパダシチニブ + MTX 併用療法の間接比較

欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会からの科学的助言に従い，MTX で効果不十分であった被験者を対象に，試験間を横断的に解析し，ウパダシチニブの単独投与時及び MTX との併用投与時の有効性を間接的に比較した。本解析は，MTX で効果不十分であった被験者に対するウパダシチニブ単独療法の有効性を裏付けるために実施した。選択基準・除外基準に基づき同様の被験者背景を有する 2 試験（M13-549 試験及び M15-555 試験）を対象に，モデルに基づく解析を行った。M15-555 試験のウパダシチニブ単独投与群の MTX で効果不十分であった被験者に対応する，M13-549 試験で生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）の曝露歴がなく，MTX で効果不十分であった被験者を解析に含めた。投与 12 週時（M13-549 試験）又は投与 14 週時（M15-555 試験）の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を評価した。

投与群を固定因子とし，人口統計学的及びベースラインの共変量で調整したロジスティック回帰分析を行った。MTX 継続群で補正したウパダシチニブ単独投与時の治療効果と，プラセボ群で補正したウパダシチニブ併用投与時の治療効果（ロジットスケール）との対比に基づき，ウパダシチニブの用量（15 mg 及び 30 mg）別に，ウパダシチニブ単独療法と併用療法を比較し，*P* 値を示した。反応率は NRI を用いて欠測値を補完した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性試験の要約を表 2.7.3-7（評価資料）及び表 2.7.3-8（参考資料）に示す。

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M14-663/ 5.3.5.1-1（60 週時報告書） 5.3.5.1-1-2（84 週時報告書）/ 49/ 日本/ 第 1 ピリオド 12 週 第 2 ピリオド 日本での関節リウマチの適応承認取得まで	2016 年 3 月/ 登録完了， 試験実施中/ 197 / 192	第 IIb/III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド）	第 1 ピリオド csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg を投与したときの有効性（症状及び徴候）について用量反応性を確認し，かつプラセボと比較する。	第 1 ピリオド[a] ウパダシチニブ 7.5 mg 群：49 / 49 ウパダシチニブ 15 mg 群：49 / 47 ウパダシチニブ 30 mg 群：50 / 44 プラセボ群：49 / 47	42 / 155 58.0 歳 （19～78）	18 歳以上の成人男性及び女性， 関節リウマチの診断[b]を受けてから 3 ヵ月以上経過， スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく）及びスクリーニング時に hsCRP が 3 mg/L 以上，	投与 12 週時の ACR20 反応率

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M14-663 （続き）			グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド） グループ 4：プラセボ（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド）	csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg を投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。			3 ヵ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD の投与を受けている， MTX，スルファサラジン，レフルノミド，ブシラミン又はイグラチモドの 1 つ以上で効果が認められない	

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M14-663 （続き）			グループ 5：プラセボ（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド） グループ 6：プラセボ（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド）	第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg を投与したときの長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。				

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M15-555/ 5.3.5.1-2（14 週時報告書） 5.3.5.1-3（48 週時報告書） 5.3.5.1-3-2（84 週時報告書）/ 138/ アルゼンチン，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，チリ，チェコ，エストニア，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，メキシコ，	2016 年 3 月/ 登録完了， 試験実施中/ 648 / 600	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド）	第 1 ピリオド MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 単独療法の安全性及び有効性を MTX 継続単独療法と比較する。	第 1 ピリオド[d] ウパダシチニブ 15 mg 群：217 / 199 ウパダシチニブ 30 mg 群：215 / 202 MTX 継続群：216 / 197	125 / 523 56.0 歳 （20～80）	18 歳以上の成人男性及び女性， 関節リウマチの診断[b]を受けてから 3 ヵ月以上経過， MTX で効果不十分[e]， スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），	米国 FDA の薬事要件： 投与 14 週時の ACR20 反応率 欧州連合 EMA の薬事要件： 投与 14 週時に DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M15-555 （続き） ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ルーマニア，ロシア，セルビア，南アフリカ，スペイン，トルコ，ウクライナ，米国/ 第 1 ピリオド 14 週 第 2 ピリオド 226 週			グループ 3：MTX 経口 [c]（第 1 ピリオド）→ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド） グループ 4：MTX 経口 [c]（第 1 ピリオド）→ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド）	第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。			及びスクリーニング時に hsCRP が 3 mg/L 以上	

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-545/ 5.3.5.1-4（24 週時報告書） 5.3.5.1-4-2 （72 週時報告書）/ 236/ アルゼンチン，オーストラリア，ベラルーシ，ベルギー，ボスニア，ブラジル，ブルガリア，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，チェコ，エストニア，ドイツ，グアテマラ，香港，	2016 年 2 月/ 登録完了， 試験実施中/ 1002 / 975	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回経口 グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口 グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口 グループ 4：MTX 経口	第 1 ピリオド MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの徴候及び症状の治療について，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本の被験者のみ），15 mg 及び 30 mg 単独療法の安全性及び有効性を MTX 単独療法と比較する。	第 1 ピリオド [f] ウパダシチニブ 7.5 mg 群（日本の被験者のみ）：55 / 51 15 mg 群：317 / 290 ウパダシチニブ 30 mg 群：315 / 282 MTX 群：315 / 268	224 / 721 55.0 歳 （18～85）	18 歳以上の成人男性及び女性，関節リウマチ [b] と一致する症状が 6 週間以上持続， MTX による治療経験がない [g]， MTX 以外の csDMARD による治療歴がある場合は，規定のウォッシュアウト期間を完了している，	米国 FDA の薬事要件： 投与 12 週時の ACR50 反応率 欧州連合 EMA の薬事要件： 投与 24 週時に CR [h] を達成した被験者の割合

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-545 （続き） ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，カザフスタン，ラトビア，リトアニア，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ルーマニア，ロシア，スロバキア，スロベニア，南アフリカ，				MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，構造的損傷の防止について，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 単独療法の有効性を MTX 単独療法と比較する。			又はウォッシュアウト期間の長さが当該薬物の消失半減期の平均値の 5 倍以上である， スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に hsCRP が 5 mg/L 以上，	日本 PMDA の薬事要件のための主要評価項目： 投与 12 週時の ACR20 反応率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-545 （続き） スペイン，スイス，台湾，チュニジア，トルコ，ウクライナ，英国，米国/ 第 1 ピリオド 48 週 第 2 ピリオド 最長 4 年				第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本の被験者のみ），15 mg 及び 30 mg 単独療法の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。			スクリーニング時に X 線画像上の骨びらんが 1 ヵ所以上，又は骨びらんを示す所見はないが，リウマトイド因子が陽性で，抗環状シトルリン化ペプチド自己抗体陽性	

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M14-465/ 5.3.5.1-5（26 週時報告書） 5.3.5.1-5-2 （72 週時報告書）/ 286/ アルゼンチン，オーストラリア，ベラルーシ，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，ブルガリア，カナダ，チリ，コロンビア，クロアチア，チェコ，エストニア，フランス，ドイツ，	2015 年 12 月/ 登録完了， 試験実施中/ 1629 / 1500	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口 グループ 2：プラセボ グループ 3：アダリムマブ 40 mg（隔週で皮下投与）	第 1 ピリオド MTX を一定用量で投与中であり，MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの徴候及び症状の治療について，ウパダシチニブ 15 mg を投与したときの有効性をプラセボ及びアダリムマブを投与したときと比較する。	第 1 ピリオド [i] ウパダシチニブ 15 mg 群： 651 / 246 アダリムマブ 40 mg 群： 327 / 122 プラセボ群： 651 / 246	337 / 1292 55.0 歳 （19～86）	18 歳以上の成人男性及び成人女性， 関節リウマチの診断 [b]を受けてから 3 ヵ月以上経過， MTX で効果不十分である， スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），	米国 FDA の薬事要件： 投与 12 週時の ACR20 反応率 欧州連合 EMA の薬事要件： 投与 12 週時に CR [h]を達成した被験者の割合

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M14-465 （続き） ギリシャ，香港，ハンガリー，イスラエル，イタリア，カザフスタン，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，				関節リウマチの構造的損傷の防止について，ウパダシチニブ 15 mg を投与したときの有効性をプラセボを投与したときと比較する。 ウパダシチニブ 15 mg を投与したときの安全性及び忍容性をプラセボ及びアダリムマブを投与したときと比較する。			及びスクリーニング時に hsCRP が 5 mg/L 以上，スクリーニング時に X 線画像上の骨びらんが 3 ヵ所以上，又は骨びらんが 1 ヵ所以上でリウマトイド因子陽性，又は骨びらんが 1 ヵ所以上で抗環状シトルリン化ペプチド自己抗体陽性	

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M14-465 （続き） 南アフリカ，スペイン，台湾，トルコ，ウクライナ，英国，米国/ 第 1 ピリオド 48 週 第 2 ピリオド 最長 5 年				第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg 投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。				

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-542/ 5.3.5.1-6（24 週時報告書） 5.3.5.1-6-2 （60 週時報告書）/ 152/ オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，韓国，ラトビア，	2016 年 3 月/ 登録完了， 試験実施中/ 498 / 450	第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（投与 1 日目～12 週時）→ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（投与 12 週時以降） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（投与 1 日目～12 週時）→ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（投与 12 週時以降）	第 1 ピリオド bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，一定用量の csDMARD と併用でウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg を投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する。	第 1 ピリオド[f] ウパダシチニブ 15 mg 群：165 / 153 ウパダシチニブ 30 mg 群：165 / 135 プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群：85 / 72 プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群：84 / 74	80 / 418 59.0 歳 （23～87）	18 歳以上の成人男性及び女性， 関節リウマチの診断[b]を受けてから 3 ヵ月以上経過， スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく）及びスクリーニング時に hsCRP が 3 mg/L 以上，	米国 FDA の薬事要件： 投与 12 週時の ACR20 反応率 欧州連合 EMA の薬事要件： 投与 12 週時に DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-542 （続き） ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ロシア，スロバキア，スペイン，スウェーデン，トルコ，英国，米国/ 第 1 ピリオド 24 週， 第 2 ピリオド 最長 4 年			グループ 3：プラセボ（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（投与 12 週時以降） グループ 4：プラセボ（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（投与 12 週時以降）	第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。			bDMARD による治療歴があり治験薬初回投与前に 1 種類以上の bDMARD 治療で効果が認められない[j]， 3 ヵ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD [kl]の投与を受けている	

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-549/ 5.3.5.1-7（12 週時報告書） 5.3.5.1-8（60 週時報告書） 5.3.5.1-8-2（84 週時報告書）/ 150/ アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブルガリア，カナダ，クロアチア，チェコ，エストニア，フィンランド，	2015 年 12 月/ 登録完了， 試験実施中/ 661 / 600	第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド）	第 1 ピリオド csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg を投与したときの有効性，安全性及び忍容性をプラセボと比較する。	第 1 ピリオド[l] ウパダシチニブ 15 mg 群： 221 / 210 ウパダシチニブ 30 mg 群： 219 / 201 プラセボ群： 221 / 207	141 / 520 57.0 歳 （21～86）	18 歳以上の成人男性及び女性， 関節リウマチの診断[b]を受けてから 3 ヵ月以上経過， スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく）及びスクリーニング時に hsCRP が 3 mg/L 以上，	米国 FDA の薬事要件： 投与 12 週時の ACR20 反応率 欧州連合 EMA の薬事要件： 投与 12 週時に DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-549 （続き） フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，ハンガリー，アイルランド，カザフスタン，韓国，ラトビア，リトアニア，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，			グループ 3：プラセボ（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド） グループ 4：プラセボ（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 2 ピリオド）	<u>第 2 ピリオド</u> 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。			3 ヵ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD [k] の投与を受けている， MTX，スルファサラジン又はレフルノミドの 1 つ以上で効果が認められない [m]	

表 2.7.3-7. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M13-549 （続き） 台湾，ウクライナ，英国，米国/ 第 1 ピリオド 12 週， 第 2 ピリオド 最長 5 年								

ACR = 米国リウマチ学会，ACR20 / 50 = ACR 基準で 20%又は 50%改善，bDMARD = 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，CR = 臨床的寛解，CRP = C-反応性蛋白，csDMARD = 従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬，DAS28 = 28 関節に基づく疾患活動性スコア，EMA = 欧州医薬品庁，EULAR = 欧州リウマチ学会，FDA = 米国食品医薬品局，LDA = 低疾患活動性，mTSS = 修正トータルシャープスコア，MTX = メトトレキサート，PMDA = 医薬品医療機器総合機構

a. 投与 12 週時の治験薬投与を完了した被験者数

b. 2010 年の ACR / EULAR による分類基準に基づく

c. MTX は，組入れ前に使用していた MTX の一定用量が 10 mg/週以上 15 mg/週未満であった被験者は MTX 10 mg/週を，その他の用量であった被験者は組入れ前に使用していた用量

d. 投与 14 週時の治験薬投与を完了した被験者数

e. 15 mg/週以上の MTX 経口投与に対する忍容性，又は 12.5 mg/週以上の MTX 経口投与に対して不耐容の場合には 10 mg/週以上の MTX 経口投与に対する忍容性が認められている

f. 投与 24 週時を完了した被験者数
g. MTX による治療経験がない，若しくは治療歴があるが，MTX の週 1 回投与による治療歴が 3 回以下で，治験薬初回投与前に 4 週間のウォッシュアウト期間を完了している
h. DAS28（CRP）が 2.6 未満と定義される
i. 投与 26 週時を完了した被験者数
j. 1 種類以上の bDMARD を 3 ヵ月以上にわたり投与したが効果不十分である，又は 1 種類以上の bDMARD 治療で不耐容若しくは毒性のために中止した（治療期間は問わない）
k. MTX，クロロキン，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン又はレフルノミドに限定
l. 投与 12 週時までの治験薬投与を完了した被験者数
m. ヒドロキシクロロキン及びクロロキンのいずれか又は両方で効果不十分な患者は，MTX，スルファサラジン又はレフルノミドでも効果が認められなかった場合にのみ含めることとした

表 2.7.3-8. 臨床的有効性試験の要約（参考資料）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 主な選択基準	主要評価項目
M13-537/ 5.3.5.1-9/ 59/ 米国，欧州，チリ，イスラエル，メキシコ，南アフリカ/ 12 週	2014 年 3 月/ 完了， 2015 年 7 月/ 300 / 270	第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	プラセボ，又はウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回）若しくは 24 mg（1 日 1 回）を，投与 1 日目から 12 週間経口投与	MTX 単独療法で効果不十分であった，MTX を一定用量で投与中の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ複数用量での安全性及び有効性をプラセボと比較する。	ウパダシチニブ 3 mg 群：50 / 49 6 mg 群：50 / 44 12 mg 群：50 / 47 18 mg 群：50 / 43 24 mg 群：50 / 45 プラセボ群： 50 / 45	62 / 237 55.0 歳 （19～82）	18 歳以上の成人男性及び女性， 関節リウマチの診断 [a]を受けてから 3 ヵ月以上経過， 最小疾患活動性基準 [b]に定義される活動性関節リウマチを有する， MTX の経口又は非経口療法を 3 ヵ月以上受けておりベースラインの 4 週間以上前から 7.5 ～ 25 mg/週の一定用量である	投与 12 週時の ACR20 反応率

表 2.7.3-8. 臨床的有効性試験の要約（参考資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 主な選択基準	主要評価項目
M13-550/ 5.3.5.1-10/ 82/ 米国，オーストラリア，チェコ，ハンガリー，スペイン，英国，ポーランド，ベルギー，ニュージーランド/ 12 週	2013 年 10 月/ 完了， 2015 年 7 月/ 276 / 250	第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	プラセボ，ウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg 又は 18 mg（いずれも 1 日 2 回）を，投与 1 日目から 12 週間経口投与	抗 TNF 薬（生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であり MTX を一定用量で投与中の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ複数用量での安全性及び有効性をプラセボと比較する。	ウパダシチニブ 3 mg 群：55 / 51 6 mg 群：55 / 46 12 mg 群：55 / 51 18 mg 群：55 / 50 プラセボ群： 56 / 45	55 / 221 58.0 歳 （26～88）	18 歳以上の成人男性及び女性， 関節リウマチの診断 [a]を受けてから 3 ヵ月以上経過， 最小疾患活動性基準 [b]に定義される活動性関節リウマチを有する， MTX の経口又は非経口投与を 3 ヵ月以上受けておりベースラインの 4 週間以上前から 7.5 ～ 25 mg/週の一定用量である，	投与 12 週時の ACR20 反応率

表 2.7.3-8. 臨床的有効性試験の要約（参考資料）（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始/ 登録状況，日付/ 組入れ被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数/ 完了被験者数	性別：男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 主な選択基準	主要評価項目
M13-550 （続き）							1 種類以上の抗 TNF 薬（生物学的製剤）による治療を 3 ヵ月以上受けたが，効果不十分又は不耐容で治療不成功	

ACR = 米国リウマチ学会，ACR20 = ACR 基準で 20%改善，EULAR = 欧州リウマチ学会，hsCRP = 高感度 C-反応性蛋白，MTX = メトトレキサート，TNF = 腫瘍壊死因子

a. 1987 年の ACR 分類基準又は 2010 年の ACR / EULAR による分類基準に基づく

b. スクリーニング及びベースライン来院時に圧痛関節数（68 関節に基づく）が 6 ヵ所以上，スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数（66 関節に基づく）が 6 ヵ所以上，スクリーニング時に hsCRP が基準値上限超又はリウマトイド因子と抗環状シトルリン化ペプチド抗体の両方が陽性

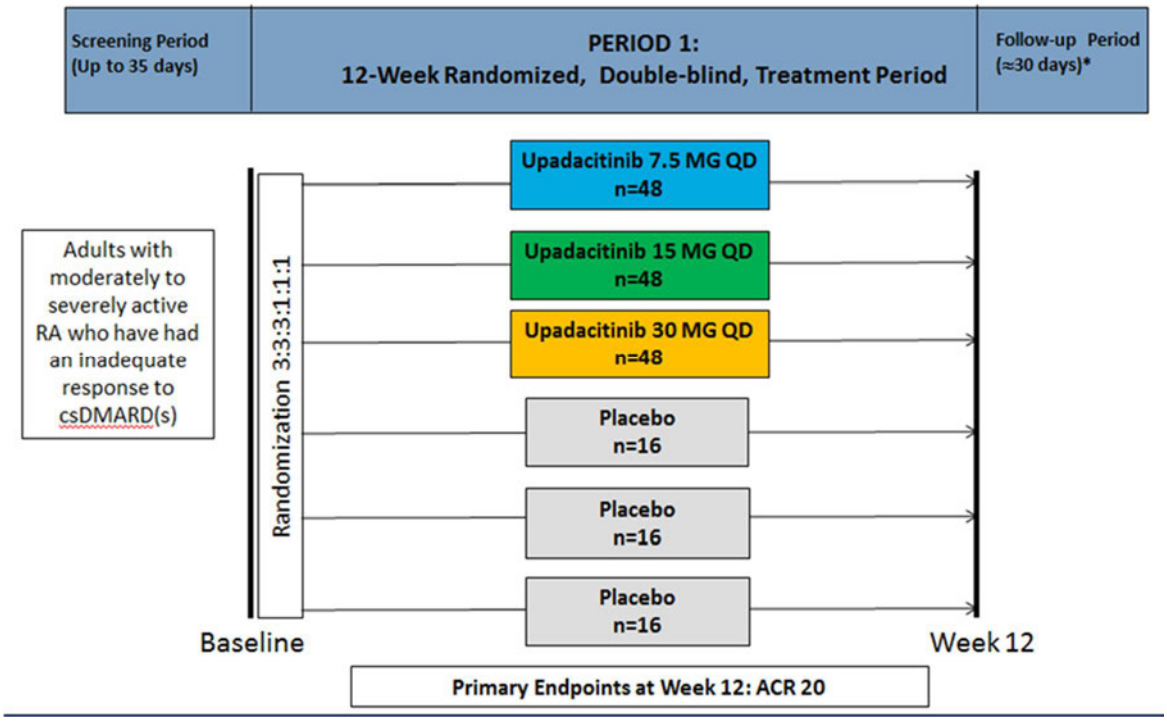
2.7.3.2.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.3.2.1.1 M14-663 試験

M14-663 試験（評価資料）は，csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 IIb/III 相多施設共同試験である。

M14-663 試験の概略を図 2.7.3-1 に示す。

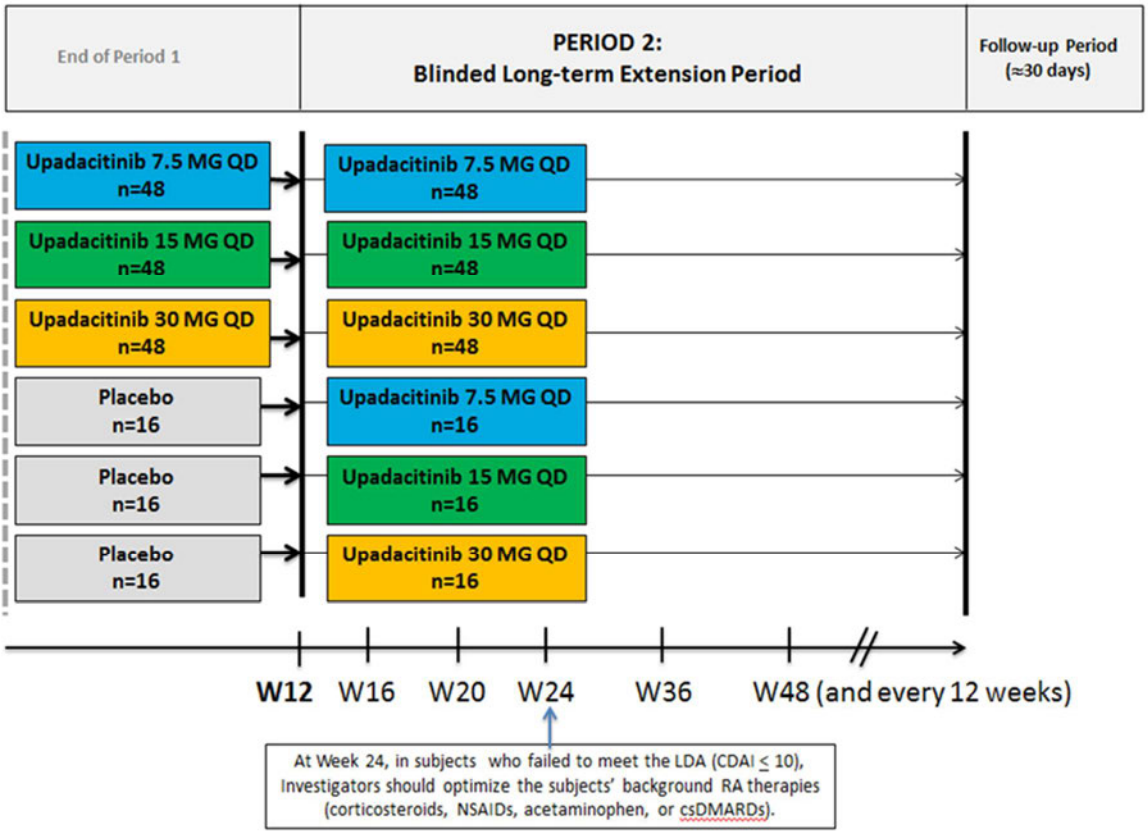
図 2.7.3-1. 試験デザインの概略：M14-663 試験



ACR20 = American College of Rheumatology 20 response; csDMARD(s) = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug(s); QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis

* The follow-up period was for subjects who did not enter Period 2 or prematurely discontinued study drug and study participation.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Figure 1



CDAI = Clinical Disease Activity Index; csDMARDs = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; LDA = low disease activity; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

The follow-up period was for subjects who completed Period 2 or prematurely discontinued study drug and study participation.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Figure 2

本試験は，2 つの投与期間で構成された。第 1 ピリオドは，csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボと比較する 12 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。

適格性基準を満たした被験者を，以下の 6 つの群のいずれかに 3:3:3:1:1:1 の割合でランダム化した。ランダム化割付けは過去の bDMARD 使用（あり / なし）で層別した。

グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）
グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）
グループ 4：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）
グループ 5：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）
グループ 6：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

投与 12 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は，本試験の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド，日本での関節リウマチの適応承認取得まで）に移行した。

M14-663 試験の第 1 ピリオドでは，197 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 49 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 49 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 50 名，プラセボ群 49 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-1）。
人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各ウパダシチニブ群とプラセボ群で均衡していた。試験対象集団の大部分は，性別が女性，年齢が 40～64 歳であった（表 2.7.3-26）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 5.5 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 16.8 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 12.1 であり，前治療歴は投与群間で均衡していた（表 2.7.3-27）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率を表 2.7.3-9 に示す。用量反応関係は統計学的に有意であった（$P < 0.001$，コクラン・アーミテージ検定）。投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してすべてのウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。

表 2.7.3-9. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：M14-663 試験

Treatment	N	Responder n (%)	Responder Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]	P-value[d]
Placebo	49	21 (42.9)	42.9 (29.0, 56.7)				
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	37 (75.5)	75.5 (63.5, 87.6)	32.7	(14.3, 51.0)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	41 (83.7)	83.7 (73.3, 94.0)	40.8	(23.5, 58.1)	< 0.001***	
Upadacitinib 30 mg QD	50	40 (80.0)	80.0 (68.9, 91.1)	37.1	(19.4, 54.9)	< 0.001***	

a. 95% confidence intervals (CIs) for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CIs for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel test adjusted for stratification factor prior bDMARD use.

d. P-value was constructed using Cochran Armitage trend test for dose-response.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 9

重要な副次評価項目

投与 12 週時の重要な副次評価項目（投与 1 週時の ACR20 反応率を含む）の結果を表 2.7.3-10 に示す。

FACIT-F 及び RA-WIS を除く投与 12 週時のすべての重要な副次評価項目並びに投与 1 週時の ACR20 反応率では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。また，有効性のより厳しい評価項目（ACR50 / 70 反応率，DAS28［CRP］に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合）では，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い有効性が示された。FACIT-F 及び RA-WIS では，プラセボ群と比較してすべてのウパダシチニブ群で数値的に高い有効性が認められたが，統計学的に有意な差はウパダシチニブ 7.5 mg 群のみで認められた。注意すべき点として，RA-WIS は就業中の被験者のみを対象に評価したため，他の有効性評価項目と比較して解析対象被験者数が少なく，解析対象被験者数はウパダシチニブ 15 mg 群（N = 24）及びウパダシチニブ 30 mg 群（N = 18）と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群（N = 31）で多かった。

表 2.7.3-10. 投与 12 週時の重要な副次評価項目（FAS）：M14-663 試験

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate (95% CI)	P-Value
DAS28 (CRP) change from baseline				
Placebo	49	–0.79 (–1.158, –0.426)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	–2.08 (–2.430, –1.727)	–1.29 (–1.693, –0.880)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	–2.39 (–2.735, –2.043)	–1.60 (–2.005, –1.190)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	–2.41 (–2.776, –2.050)	–1.62 (–2.027, –1.216)	< 0.001***
HAQ-DI change from baseline				
Placebo	49	–0.10 (–0.245, 0.043)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	–0.41 (–0.545, –0.267)	–0.30 (–0.465, –0.144)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	–0.45 (–0.583, –0.309)	–0.34 (–0.505, –0.184)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	–0.49 (–0.636, –0.347)	–0.39 (–0.550, –0.229)	< 0.001***
ACR50 response rate				
Placebo	49	16.3 (6.0, 26.7)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	40.8 (27.1, 54.6)	24.5 (7.3, 41.7)	0.007**
Upadacitinib 15 mg QD	49	65.3 (52.0, 78.6)	49.0 (32.1, 65.9)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	58.0 (44.3, 71.7)	41.7 (24.5, 58.8)	< 0.001***
ACR70 response rate				
Placebo	49	2.0 (0.0, 6.0)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	20.4 (9.1, 31.7)	18.4 (6.4, 30.3)	0.004**
Upadacitinib 15 mg QD	49	34.7 (21.4, 48.0)	32.7 (18.7, 46.6)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	28.0 (15.6, 40.4)	26.0 (12.9, 39.0)	< 0.001***
SF–36 PCS change from baseline				
Placebo	47	2.88 (1.03, 4.72)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	7.21 (5.43, 8.99)	4.33 (2.10, 6.57)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	48	6.38 (4.60, 8.15)	3.50 (1.25, 5.75)	0.002**
Upadacitinib 30 mg QD	44	8.81 (6.93, 10.68)	5.93 (3.64, 8.22)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP)				
Placebo	49	18.4 (7.5, 29.2)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	53.1 (39.1, 67.0)	34.7 (17.0, 52.4)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	69.4 (56.5, 82.3)	51.0 (34.2, 67.9)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	72.0 (59.6, 84.4)	53.6 (37.1, 70.1)	< 0.001***

表 2.7.3-10. 投与 12 週時の重要な副次評価項目（FAS）：M14-663 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate (95% CI)	 P-Value
Clinical remission based on DAS28 (CRP)				
Placebo	49	6.1 (0.0, 12.8)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	36.7 (23.2, 50.2)	30.6 (15.5, 45.7)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	49	57.1 (43.3, 71.0)	51.0 (35.6, 66.4)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	50	50.0 (36.1, 63.9)	43.9 (28.5, 59.3)	< 0.001***
ACR20 response rate at Week 1				
Placebo	49	8.2 (0.5, 15.8)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	30.6 (17.7, 43.5)	22.4 (7.4, 37.5)	0.006**
Upadacitinib 15 mg QD	49	24.5 (12.4, 36.5)	16.3 (2.1, 30.6)	0.026*
Upadacitinib 30 mg QD	50	34.0 (20.9, 47.1)	25.8 (10.6, 41.0)	0.002**
FACIT-F change from baseline				
Placebo	47	1.81 (–0.35, 3.97)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	4.47 (2.38, 6.55)	2.66 (0.12, 5.20)	0.040*
Upadacitinib 15 mg QD	48	3.60 (1.53, 5.68)	1.79 (–0.77, 4.35)	0.169
Upadacitinib 30 mg QD	44	2.66 (0.48, 4.85)	0.85 (–1.73, 3.43)	0.516
RA-WIS change from baseline				
Placebo	34	–0.69 (–2.58, 1.21)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	31	–3.22 (–5.09, –1.36)	–2.54 (–4.68, –0.39)	0.021*
Upadacitinib 15 mg QD	24	–2.74 (–4.75, –0.74)	–2.06 (–4.36, 0.25)	0.080
Upadacitinib 30 mg QD	18	–2.24 (–4.40, –0.09)	–1.56 (–4.06, 0.94)	0.220
Morning stiffness (severity) change from baseline				
Placebo	47	–1.02 (–1.65, –0.39)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	–2.83 (–3.44, –2.22)	–1.81 (–2.57, –1.04)	< 0.001***
Upadacitinib 15 mg QD	48	–2.84 (–3.45, –2.23)	–1.82 (–2.59, –1.05)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	44	–2.98 (–3.62, –2.34)	–1.96 (–2.73, –1.18)	< 0.001***

a. Results for binary endpoints were based on NRI. Results for DAS28 (CRP) and HAQ-DI were based on analysis of covariance with multiple imputation (MI) for missing data handling. Results for other continuous endpoints were based on Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM) model.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

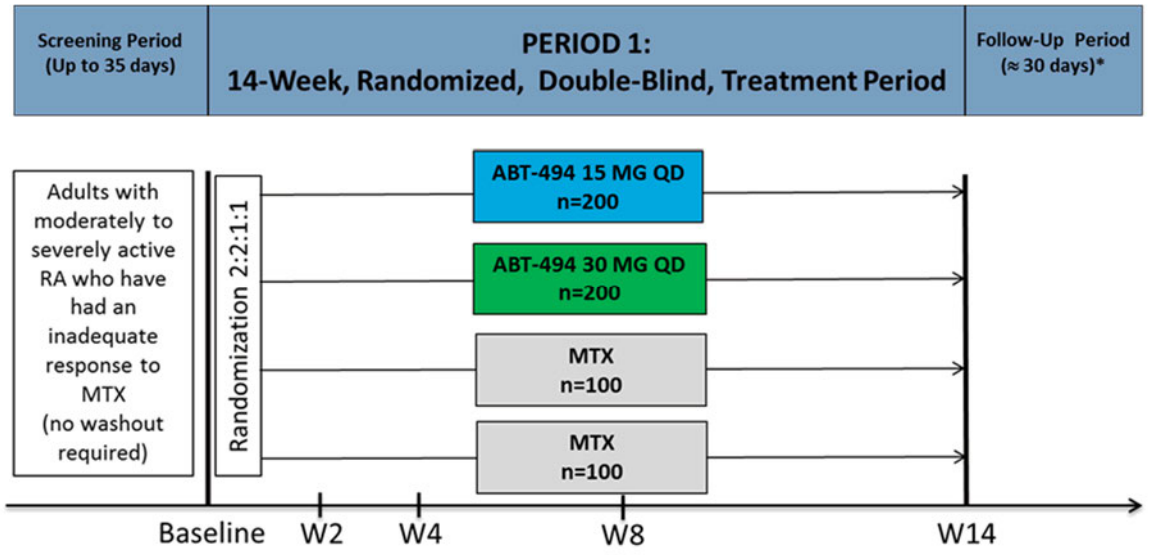
相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 10

2.7.3.2.1.2 M15-555 試験

M15-555 試験（評価資料）は，MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。

M15-555 試験の概略を図 2.7.3-2 に示す。

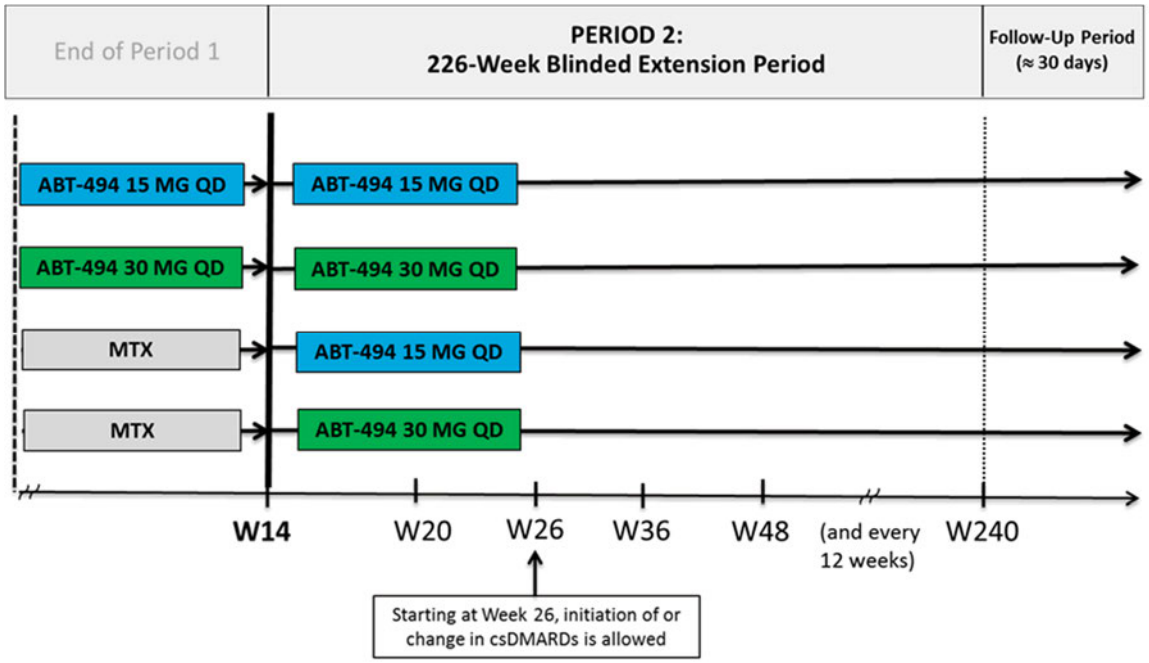
図 2.7.3-2. 試験デザインの概略：M15-555 試験



MTX = methotrexate; n = number; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

* The follow-up period was only for subjects who do not enter Period 2.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Figure 1



csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; MTX = methotrexate; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Figure 2

本試験は，2 つの投与期間で構成された。第 1 ピリオドは，一定用量の MTX 投与にもかかわらず効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を，MTX 継続単独療法と比較する 14 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。

適格性基準を満たした被験者を，以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。ランダム化割付けは地理的地域で層別した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 3：MTX 継続（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 4：MTX 継続（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

投与 14 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は，本試験の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド，226 週間）に移行した。

M15-555 試験の第 1 ピリオドでは，648 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 217 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 215 名，MTX 継続群 216 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-7）。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各ウパダシチニブ群と MTX 継続群で均衡していた。試験対象集団の大部分は，性別が女性，年齢が 40～64 歳，人種が白人であった（表 2.7.3-28）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 6.6 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 24.8 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.7 であり，前治療歴は投与群間で均衡していた（表 2.7.3-29）。

M15-555 試験の日本人被験者数は 65 名であった（M15-555 試験総括報告書［48 週時］16.1__9.2 Japan Study Data Table 1）。日本人部分集団の結果は 2.7.3.3.4.1.1 項に示す。

主要評価項目

投与 14 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合を表 2.7.3-11 に示す。

投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合は，いずれも MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3-11. 主要評価項目：投与 14 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M15-555 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – cMTX) Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]
ACR20 response rate						
cMTX	216	89 (41.2)	41.2 (34.6, 47.8)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	147 (67.7)	67.7 (61.5, 74.0)	26.5	(17.5, 35.6)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	215	153 (71.2)	71.2 (65.1, 77.2)	30.0	(21.0, 38.9)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP)						
cMTX	216	42 (19.4)	19.4 (14.2, 24.7)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	97 (44.7)	44.7 (38.1, 51.3)	25.3	(16.8, 33.7)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	215	114 (53.0)	53.0 (46.4, 59.7)	33.6	(25.1, 42.1)	< 0.001***

a. 95% confidence interval (CI) for response rate was calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel test adjusted for stratification factor geographic region.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 7

重要な副次評価項目

投与 14 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-12 に示す。

投与 14 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目のすべてで，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた。

表 2.7.3-12. 投与 14 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M15-555 試験

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – cMTX) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
ACR20 response rate					
cMTX	216	41.2 (34.6, 47.8)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	67.7 (61.5, 74.0)	26.5 (17.5, 35.6)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	215	71.2 (65.1, 77.2)	30.0 (21.0, 38.9)	< 0.001***	< 0.001***
DAS28 (CRP) change from Baseline					
cMTX	215	–1.20 (–1.39, –1.01)			
Upadacitinib 15 mg QD	215	–2.29 (–2.48, –2.10)	–1.08 (–1.32, –0.85)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	213	–2.61 (–2.80, –2.41)	–1.40 (–1.64, –1.17)	< 0.001***	< 0.001***
HAQ-DI change from Baseline					
cMTX	216	–0.32 (–0.41, –0.23)			
Upadacitinib 15 mg QD	216	–0.65 (–0.73, –0.56)	–0.33 (–0.43, –0.22)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	215	–0.73 (–0.82, –0.64)	–0.41 (–0.51, –0.30)	< 0.001***	< 0.001***
SF-36 PCS change from Baseline					
cMTX	195	4.32 (3.19, 5.44)			
Upadacitinib 15 mg QD	200	8.28 (7.17, 9.40)	3.97 (2.52, 5.42)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	201	10.19 (9.07, 11.30)	5.87 (4.42, 7.32)	< 0.001***	< 0.001***

表 2.7.3-12. 投与 14 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M15-555 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – cMTX) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
LDA based on DAS28 (CRP)					
cMTX	216	19.4 (14.2, 24.7)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	44.7 (38.1, 51.3)	25.3 (16.8, 33.7)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	215	53.0 (46.4, 59.7)	33.6 (25.1, 42.1)	< 0.001***	< 0.001***
CR based on DAS28 (CRP)					
cMTX	216	8.3 (4.6, 12.0)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	28.1 (22.1, 34.1)	19.8 (12.8, 26.8)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	215	40.5 (33.9, 47.0)	32.1 (24.6, 39.7)	< 0.001***	< 0.001***
Morning stiffness duration (minutes) change from Baseline					
cMTX	196	–53.03 (–72.18, –33.88)			
Upadacitinib 15 mg QD	199	–94.56 (–113.57, –75.54)	–41.53 (–66.56, –16.50)	0.001**	0.001**
Upadacitinib 30 mg QD	202	–102.34 (–121.24, –83.45)	–49.31 (–74.23, –24.40)	< 0.001***	< 0.001***
ACR50 response rate					
cMTX	216	15.3 (10.5, 20.1)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	41.9 (35.4, 48.5)	26.7 (18.5, 34.8)	< 0.001***	--
Upadacitinib 30 mg QD	215	52.1 (45.4, 58.8)	36.8 (28.6, 45.0)	< 0.001***	--

表 2.7.3-12. 投与 14 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M15-555 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – cMTX) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
ACR70 response rate					
cMTX	216	2.8 (0.6, 5.0)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	22.6 (17.0, 28.1)	19.8 (13.8, 25.8)	< 0.001***	--
Upadacitinib 30 mg QD	215	33.0 (26.7, 39.3)	30.2 (23.6, 36.9)	< 0.001***	--

a. Results for binary endpoints were based on NRI. Results for DAS28 (CRP) and HAQ-DI were based on analysis of covariance with MI for missing data handling. Results for other continuous endpoints were based on MMRM model.

b. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate for all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

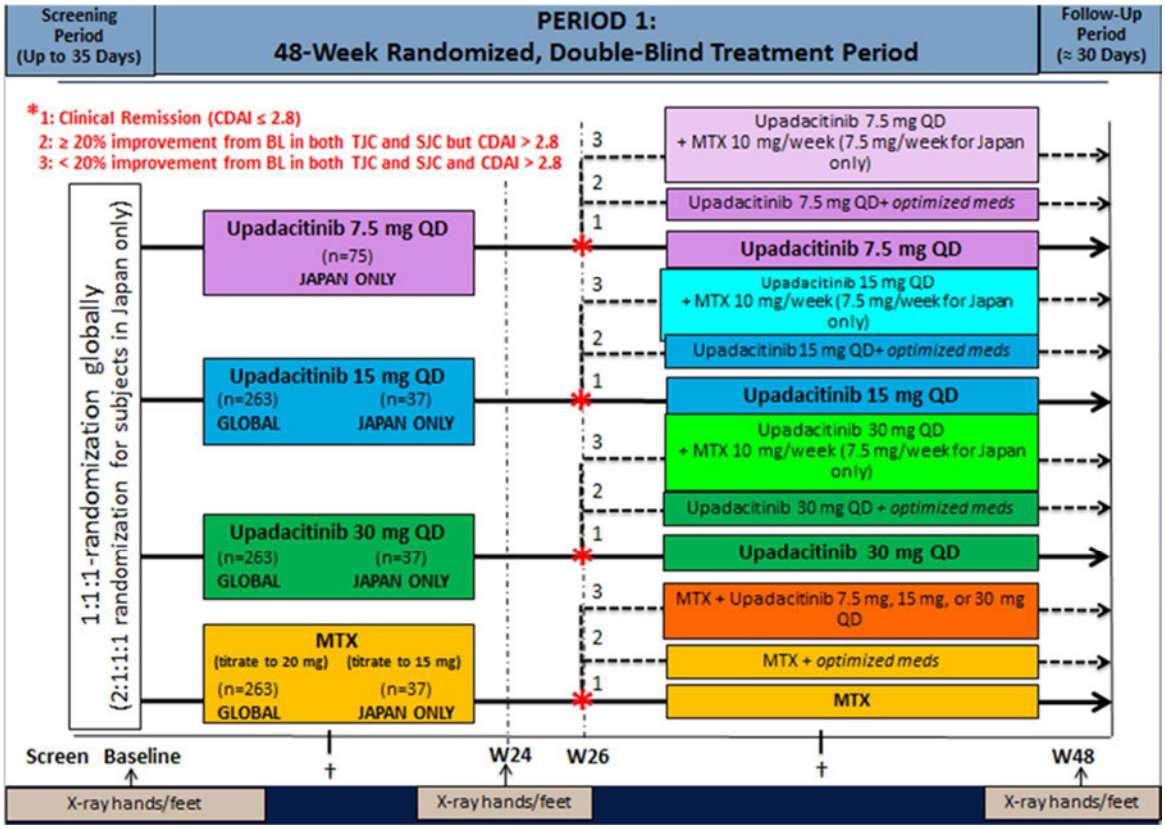
相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 8

2.7.3.2.1.3 M13-545 試験

M13-545 試験（評価資料）は，MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法（1 日 1 回）と MTX 単独療法を比較する，日本人部分集団を含む，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。

M13-545 試験の概略を図 2.7.3-3 に示す。

図 2.7.3-3. 試験デザインの概略：M13-545 試験



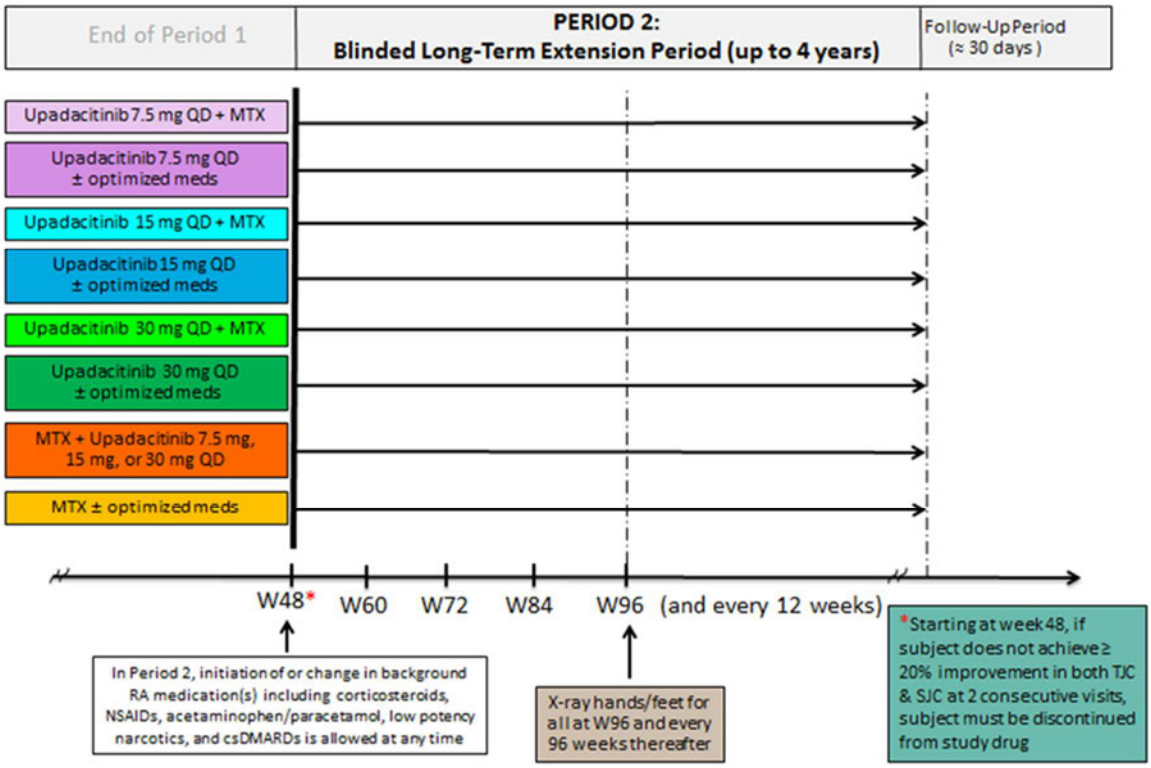
MTX = methotrexate; n = number; QD = once daily; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; W = week

* Evaluation for inadequate responders to determine need for rescue therapy at Week 26; refer to Protocol Section 5.2.3.3.

† Evaluation for inadequate responders to determine need for rescue therapy at Weeks 12 to 24 and Weeks 36 to 40; refer to Protocol Section 5.2.3.3.

Note: The follow-up period is only for subjects who do not enter Period 2.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Figure 1



csDMARD = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

Note: Period 2 will remain blinded until the last subject completes Week 48 (Period 1). Subjects who prematurely discontinue from Period 2 will undergo an x-ray of hands and feet unless the previous x-ray was performed within the previous 24 weeks.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Figure 2

本試験は，2 つの投与期間で構成された。第 1 ピリオドは，MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ成人患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本の被験者のみ），15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を MTX（週 1 回）単独療法と比較する 48 週間，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ被験者を対象に，ウパダシチニブ（7.5 mg，15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する長期継続投与期間（最長 4 年間）である。

地理的地域を層別因子として，日本以外の被験者を以下のグループ 2，3 及び 4 のいずれかに 1:1:1 の割合でランダム化した。日本の被験者は，以下のグループ 1，2，3 及び 4 のいずれかに 2:1:1:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）単独療法（日本の被験者のみ；N = 75）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）単独療法（N = 300；日本の被験者 37 名を含む）
グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）単独療法（N = 300；日本の被験者 37 名を含む）
グループ 4：MTX 単独療法（N = 300；日本の被験者 37 名を含む）

投与 48 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は，本試験の長期間継続投与期間（第 2 ピリオド，192 週間）に移行した。第 2 ピリオドでは，被験者は第 1 ピリオド終了時の割付けに従って，治験薬の投与を継続した（最後の被験者が第 1 ピリオドの最終来院を完了するまでは盲検下で，その後は第 2 ピリオド終了まで非盲検下で投与した）。

M13-545 試験の第 1 ピリオドでは，947 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 317 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 315 名，MTX 群 315 名）がランダム化され，ウパダシチニブ 30 mg 群及び MTX 群の各 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-15）。
人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各ウパダシチニブ群と MTX 群で均衡していた。試験対象集団の大部分は，性別が女性，年齢が 40～65 歳，人種が白人であった（表 2.7.3-30）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 2.7 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 25.7 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.5 であり，前治療歴は投与群間で均衡していた（表 2.7.3-31）。
M13-545 試験の日本人被験者数は 138 名であった（M13-545 試験総括報告書［24 週時］16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.1　2.1.1 J）。日本人部分集団の成績は 2.7.3.3.4.1.2 項に示す。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 / 50 反応率及び投与 24 週時の CR を達成した被験者の割合を表 2.7.3-13 に，投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量を表 2.7.3-14 に示す。
投与 12 週時の ACR20 / 50 反応率及び投与 24 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。日本医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」），米国食品医薬品局（以下「FDA」）及び欧州医薬品庁（以下「EMA」）に対し，それぞれ事前に規定した，多重性を調整した主要評価項目が達成された。
投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に小さく，各ウパダシチニブ群で X 線画像上の構造的損傷の防止効果が示された。AO 解析を用いた感度分析でも一貫した結果が得られた。日本 PMDA に対し，事前に規定した，多重性を調整した主要評価項目が達成された。

表 2.7.3-13. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 / 50 反応率及び投与 24 週時の CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-545 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – MTX) Point Estimate	 95% CI[b]	 P-value[c]	 Adjusted P-value[d]
ACR20 response rate at Week 12							
MTX	314	170 (54.1)	54.1 (48.6, 59.7)				
Upadacitinib 15 mg QD	317	240 (75.7)	75.7 (71.0, 80.4)	21.6	14.3, 28.8	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	242 (77.1)	77.1 (72.4, 81.7)	22.9	15.7, 30.1	< 0.001***	< 0.001***
ACR50 response rate at Week 12							
MTX	314	89 (28.3)	28.3 (23.4, 33.3)				
Upadacitinib 15 mg QD	317	165 (52.1)	52.1 (46.6, 57.5)	23.7	16.3, 31.1	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	177 (56.4)	56.4 (50.9, 61.9)	28.0	20.6, 35.4	< 0.001***	< 0.001***
CR based on DAS28 (CRP) at Week 24							
MTX	314	58 (18.5)	18.5 (14.2, 22.8)				
Upadacitinib 15 mg QD	317	153 (48.3)	48.3 (42.8, 53.8)	29.8	22.8, 36.8	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	157 (50.0)	50.0 (44.5, 55.5)	31.5	24.5, 38.5	< 0.001***	< 0.001***

a. 95% CIs for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CIs for response rate difference are calculated based on normal approximation using proc freq.

c. Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor geographic region (North America, South/central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia/other).

d. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

Subjects who met the rescue criteria at Week 16 or 20 were treated as non-responders.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 7

表 2.7.3-14. 主要評価項目：投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）：M13-545 試験

Measure Imputation Treatment	N	Within Group Least Square (LS) Mean (95% CI)[a]	Between Group Difference (Upadacitinib – MTX) Point Estimate (95% CI)[a]	P-Value[b]	Adjusted P-Value[c]
mTSS change from baseline					
Linear extrapolation[a]					
MTX	264	0.67 (0.43, 0.90)			
Upadacitinib 15 mg QD	279	0.14 (–0.09, 0.37)	–0.53 (–0.85, –0.20)	0.001**	0.001**
Upadacitinib 30 mg QD	270	0.07 (–0.16, 0.31)	–0.59 (–0.91, –0.27)	< 0.001***	< 0.001***
mTSS change from baseline					
AO					
MTX	267	0.66 (0.42, 0.89)			
Upadacitinib 15 mg QD	280	0.14 (–0.09, 0.37)	–0.52 (–0.84, –0.20)	0.002**	N/A
Upadacitinib 30 mg QD	272	0.08 (–0.16, 0.31)	–0.58 (–0.90, –0.26)	< 0.001***	N/A
Joint Space Narrowing					
Linear Extrapolation					
MTX	264	0.29 (0.14, 0.45)			
Upadacitinib 15 mg QD	279	0.06 (–0.09, 0.21)	–0.23 (–0.44, –0.02)	0.031*	N/A
Upadacitinib 30 mg QD	270	0.05 (–0.10, 0.21)	–0.24 (–0.46, –0.03)	0.025*	N/A
Joint Space Narrowing					
AO					
MTX	267	0.29 (0.14, 0.44)			
Upadacitinib 15 mg QD	280	0.06 (–0.09, 0.21)	–0.23 (–0.44, –0.02)	0.032*	N/A
Upadacitinib 30 mg QD	272	0.05 (–0.10, 0.20)	–0.24 (–0.45, –0.03)	0.026*	N/A

表 2.7.3-14. 主要評価項目：投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）：M13-545 試験（続き）

Measure Imputation Treatment	N	Within Group Least Square (LS) Mean (95% CI)[a]	Between Group Difference (Upadacitinib – MTX) Point Estimate (95% CI)[a]	P-Value[b]	Adjusted P-Value[c]
Joint Erosion Score					
Linear Extrapolation					
MTX	264	0.34 (0.23, 0.45)			
Upadacitinib 15 mg QD	279	0.05 (–0.06, 0.15)	–0.29 (–0.44, –0.14)	< 0.001***	N/A
Upadacitinib 30 mg QD	270	0.00 (–0.11, 0.11)	–0.34 (–0.49, –0.19)	< 0.001***	N/A
Joint Erosion Score					
AO					
MTX	267	0.33 (0.22, 0.44)			
Upadacitinib 15 mg QD	280	0.05 (–0.06, 0.15)	–0.29 (–0.44, –0.14)	< 0.001***	N/A
Upadacitinib 30 mg QD	272	0.00 (–0.11, 0.11)	–0.33 (–0.48, –0.18)	< 0.001***	N/A

a. Results are based on linear extrapolation analysis

b. Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on analysis of covariance (ANCOVA) model analysis with geographic region (North America, South/Central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia/other) as fixed factors and baseline value as covariate.

c. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

No linear extrapolation was performed since no subject had applicable data for linear extrapolation.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 8

重要な副次評価項目

投与 12 及び 24 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-15 に示す。

投与 12 及び 24 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目のすべてで，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた。

投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きく，ウパダシチニブ群での X 線画像上の構造的損傷の防止効果が示された。日本 PMDA，米国 FDA 及び欧州連合 EMA に対し，それぞれ事前に規定した，多重性を調整したすべての順位付けされた重要な副次評価項目が達成された。

表 2.7.3-15. 投与 12 及び 24 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-545 試験

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Nominal P-Value[b]
DAS28 (CRP) change from baseline at Week 12				
MTX	312	–1.85 (–2.00, –1.69)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	–2.73 (–2.87, –2.58)	–0.88 (–1.09, –0.67)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	310	–2.85 (–3.00, –2.70)	–1.01 (–1.21, –0.80)	< 0.001***
DAS28 (CRP) change from baseline at Week 24				
MTX	312	–2.15 (–2.31, –1.99)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	–3.07 (–3.21, –2.92)	–0.92 (–1.12, –0.71)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	310	–3.34 (–3.49, –3.19)	–1.19 (–1.40, –0.99)	< 0.001***
HAQ-DI change from baseline at Week 12				
MTX	313	–0.49 (–0.55, –0.42)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	–0.83 (–0.90, –0.76)	–0.34 (–0.44, –0.25)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	310	–0.86 (–0.93, –0.79)	–0.37 (–0.47, –0.28)	< 0.001***
HAQ-DI change from baseline at Week 24				
MTX	313	–0.60 (–0.67, –0.52)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	–0.87 (–0.94, –0.80)	–0.27 (–0.37, –0.17)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	310	–0.91 (–0.98, –0.84)	–0.31 (–0.41, –0.21)	< 0.001***

表 2.7.3-15. 投与 12 及び 24 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-545 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Nominal P-Value[b]
LDA based on DAS28 (CRP) at Week 12				
MTX	314	28.3 (23.4, 33.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	53.3 (47.8, 58.8)	25.0 (17.6, 32.4)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	54.8 (49.3, 60.3)	26.4 (19.0, 33.9)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP) at Week 24				
MTX	314	32.2 (27.0, 37.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	59.9 (54.5, 65.3)	27.8 (20.3, 35.2)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	65.0 (59.7, 70.2)	32.8 (25.4, 40.2)	< 0.001***
CR based on DAS28 (CRP) at Week 24				
MTX	314	18.5 (14.2, 22.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	48.3 (42.8, 53.8)	29.8 (22.8, 36.8)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	50.0 (44.5, 55.5)	31.5 (24.5, 38.5)	< 0.001***
SF-36 PCS change from baseline at Week 12				
MTX	311	5.74 (4.84, 6.64)		
Upadacitinib 15 mg QD	315	9.99 (9.11, 10.88)	4.25 (3.00, 5.50)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	311	10.08 (9.19, 10.98)	4.34 (3.09, 5.59)	< 0.001***
SF-36 PCS change from baseline at Week 24				
MTX	313	6.97 (6.03, 7.91)		
Upadacitinib 15 mg QD	315	10.70 (9.76, 11.63)	3.72 (2.42, 5.03)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	312	11.39 (10.42, 12.36)	4.42 (3.12, 5.72)	< 0.001***

表 2.7.3-15. 投与 12 及び 24 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-545 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Nominal P-Value[b]
ACR20 response rate at Week 12				
MTX	314	54.1 (48.6, 59.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	75.7 (71.0, 80.4)	21.6 (14.3, 28.8)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	77.1 (72.4, 81.7)	22.9 (15.7, 30.1)	< 0.001***
ACR20 response rate at Week 24				
MTX	314	58.6 (53.2, 64.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	78.9 (74.4, 83.4)	20.3 (13.2, 27.3)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	78.0 (73.4, 82.6)	19.4 (12.3, 26.5)	< 0.001***
ACR50 response rate at Week 12				
MTX	314	28.3 (23.4, 33.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	52.1 (46.6, 57.5)	23.7 (16.3, 31.1)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	56.4 (50.9, 61.9)	28.0 (20.6, 35.4)	< 0.001***
ACR50 response rate at Week 24				
MTX	314	33.4 (28.2, 38.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	60.3 (54.9, 65.6)	26.8 (19.3, 34.3)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	65.6 (60.4, 70.9)	32.2 (24.8, 39.6)	< 0.001***
ACR70 response rate at Week 12				
MTX	314	14.0 (10.2, 17.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	32.5 (27.3, 37.6)	18.5 (12.1, 24.9)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	36.9 (31.6, 42.3)	22.9 (16.4, 29.5)	< 0.001***

表 2.7.3-15. 投与 12 及び 24 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-545 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - MTX) Nominal P-Value[b]
ACR70 response rate at Week 24				
MTX	314	18.5 (14.2, 22.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	44.5 (39.0, 49.9)	26.0 (19.1, 33.0)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	314	49.7 (44.2, 55.2)	31.2 (24.2, 38.2)	< 0.001***
mTSS change from baseline at Week 24				
MTX	264	0.67 (0.43, 0.90)		
Upadacitinib 15 mg QD	279	0.14 (–0.09, 0.37)	–0.53 (–0.85, –0.20)	0.001**
Upadacitinib 30 mg QD	270	0.07 (–0.16, 0.31)	–0.59 (–0.91, –0.27)	< 0.001***
Proportion of subjects achieving no radiographic progression at Week 24				
MTX	264	77.7 (72.6, 82.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	279	87.5 (83.6, 91.3)	9.8 (3.5, 16.2)	0.002**
Upadacitinib 30 mg QD	270	89.3 (85.6, 93.0)	11.6 (5.4, 17.8)	< 0.001***

a. Results for binary endpoints were based on NRI, with the exception of proportion of subjects with no radiographic progression. Results for DAS28 (CRP), SF-36 PCS, and HAQ-DI were based on ANCOVA with MI for missing data handling. Results for mTSS and no radiographic progression were based on linear extrapolation analysis. No linear extrapolation was performed since no subject had applicable data for linear extrapolation.

b. For US/FDA, the multiplicity adjusted p-values are significant at 0.01 level for change in mTSS at Week 24, LDA based on DAS28 (CRP) at Week 12, CR based on DAS28(CRP) at Week 24, and SF-36 PCS at Week 12 for upadacitinib 15 mg. Other ranked endpoints are significant at 0.001 level.
For EU/EMA, the multiplicity adjusted p-values are significant at 0.01 level for change in mTSS, LDA based on DAS28 (CRP), and SF-36 PCS at Week 24 for upadacitinib 15 mg, and for proportion of subjects with no radiographic progression at Week 24 for upadacitinib 15 mg and 30 mg. Other ranked endpoints are significant at 0.001 level.
For Japan/PMDA, the multiplicity adjusted p-values are significant at 0.01 level for change in mTSS at Week 24, DAS28 (CRP) at Week 12, HAQ-DI at Week 12, LDA based on DAS28 (CRP) at Week 12, CR based on DAS28 (CRP) at Week 24, and SF-36 PCS at Week 12 for upadacitinib 15 mg. Other ranked endpoints are significant at 0.001 level.
Other key secondary endpoints for US/FDA were ACR20/70 response rate at Week 12 and proportion of subjects with

no radiographic progression at Week 24. Other key secondary endpoints for EU/EMA were ACR20/70 response at Week 24. Other key secondary endpoints for Japan/PMDA were ACR50/70 response at Week 12 and proportion of subjects with no radiographic progression at Week 24.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

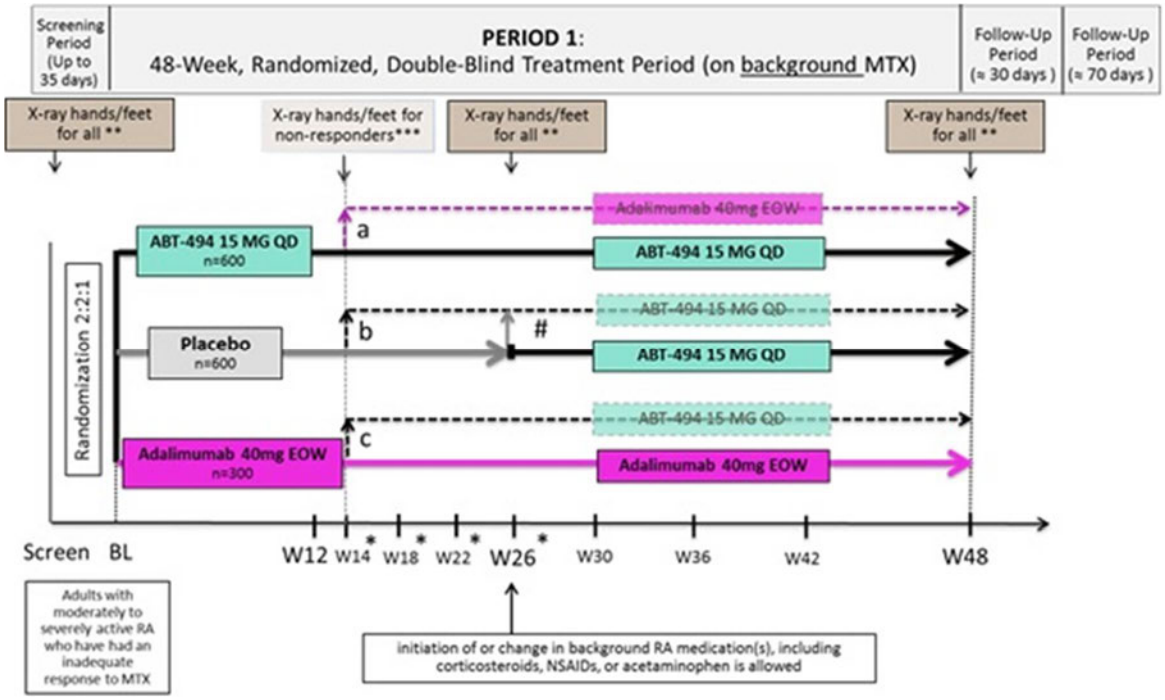
相互参照：M13–545 試験 CSR W24 Table 9

2.7.3.2.1.4 M14-465 試験

M14-465 試験（評価資料）は，MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。

M14-465 試験の概略を図 2.7.3-4 に示す。

図 2.7.3-4. 試験デザインの概略：M14-465 試験



BL = Baseline; EOW = every other week; MTX = methotrexate; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

At W26, all subjects receiving placebo were to be switched to upadacitinib 15 mg, regardless of response.

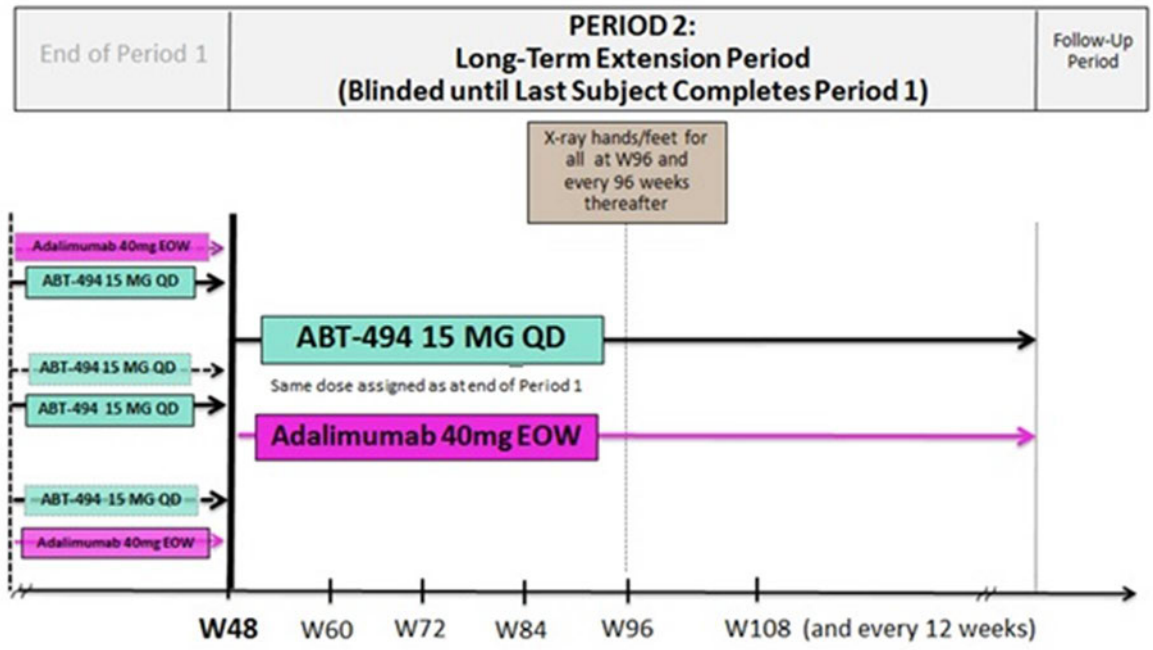
** All patients will receive x-rays of hands and feet at Screening, W26, and W48.

*** X-rays at W14 were to only be performed for non-responders.

Note: The follow-up period is only for subjects who do not enter Period 2.

Note: Early escape for non-responders: (a) from upadacitinib 15 mg QD to adalimumab at W14, W18, W22, or W26; (b) from placebo to upadacitinib 15 mg QD at W14, W18, or W22; (c) from adalimumab to upadacitinib 15 mg QD at W14, W18, W22, or W26. Non-response at W14, W18, or W22 was defined as not achieving ≥ 20% improvement in TJC and SJC compared to Baseline. Non-response at W26 was defined as not achieving LDA according to CDAI (LDA defined as CDAI ≤ 10).

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Figure 1



EOW = every other week; QD = once daily; W = week
相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Figure 2

本試験は，2 つの投与期間で構成された。第 1 ピリオドは，MTX を一定用量で投与中であり，MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの徴候及び症状の治療に対するウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボ及びアダリムマブと比較する 48 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照及び実薬対照，並行群間比較投与期間であった。また，第 1 ピリオドでは，構造的損傷の防止に対するウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の有効性をプラセボと比較した。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ被験者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する長期継続投与期間である。

適格性基準を満たした被験者を，以下の 3 つの群のいずれかに 2:2:1 の割合でランダム化した。ランダム化割付けは bDMARD による治療歴（あり / なし）及び地理的地域で層別した。

グループ 1：ウパダシチニブ（15 mg を 1 日 1 回投与）（N = 600）
グループ 2：プラセボ（N = 600）
グループ 3：アダリムマブ（40 mg を隔週で投与）（N = 300）

すべての被験者が投与 26 週時来院を完了した時点で，規制当局に提出するため，盲検解除後の解析を実施した。本試験データの完全性の維持及びバイアスの回避のため，第 1 ピリオドの期間中は治験実施施設及び被験者に対して盲検性が維持された。

M14-465 試験の第 1 ピリオドでは，1629 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 651 名，アダリムマブ 40 mg 群 327 名，プラセボ群 651 名）がランダム化され，ウパダシチニブ群の 1 名を除くすべての被験者がランダム化された治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-21）。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，投与群間で均衡していた。試験対象集団の大部分は，性別が女性，年齢が 40～64 歳，人種が白人であった（表 2.7.3-32）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 8.2 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 26.2 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.4 であり，前治療歴は各投与群で均衡していた（表 2.7.3-33）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率及び CR を達成した被験者の割合を表 2.7.3-16 に示す。
投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった。米国 FDA 及び欧州連合 EMA に対し，それぞれ事前に規定した，多重性を調整した主要評価項目が達成された。

表 2.7.3-16. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び CR を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M14-465 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]
ACR20 response rate (US/FDA)						
Placebo	651	237 (36.4)	36.4 (32.7, 40.1)			
Upadacitinib 15 mg QD	651	459 (70.5)	70.5 (67.0, 74.0)	34.1	(29.0, 39.2)	< 0.001***
CR based on DAS28 (CRP) (EU/EMA)						
Placebo	651	40 (6.1)	6.1 (4.3, 8.0)			
Upadacitinib 15 mg QD	651	187 (28.7)	28.7 (25.2, 32.2)	22.6	(18.6, 26.5)	< 0.001***

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel test adjusted for stratification factor prior bDMARD use.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 10

重要な副次評価項目

投与 12 及び 26 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-17 に示す。

米国 FDA 及び欧州連合 EMA に対し，それぞれ事前に規定した，多重性を調整したすべての順位付けされた重要な副次評価項目が達成された。

投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目のすべてで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた。投与 26 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に大きく，ウパダシチニブ群での X 線画像上の構造的損傷の防止効果が示された。主解析は線形外挿法に基づき，AO 解析による感度分析でも一貫した結果が得られた。

ウパダシチニブのアダリブマブに対する優越性及び非劣性を検定した，投与 12 週時のすべての順位付けされた重要な副次評価項目が達成された。

表 2.7.3-17. 投与 12 及び 26 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M14-465 試験

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	P-Value
ACR20 response rate at Week 12[b]				
Placebo	651	36.4 (32.7, 40.1)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	70.5 (67.0, 74.0)	34.1 (29.0, 39.2)	< 0.001***
DAS28 (CRP) change from Baseline at Week 12				
Placebo	643	–1.15 (–1.28, –1.02)		
Upadacitinib 15 mg QD	634	–2.48 (–2.61, –2.35)	–1.33 (–1.47, –1.19)	< 0.001***
mTSS change from Baseline at Week 26				
Placebo	599	0.92 (0.64, 1.20)		
Upadacitinib 15 mg QD	593	0.24 (–0.04, 0.53)	–0.67 (–0.97, –0.37)	< 0.001***
HAQ-DI change from Baseline at Week 12				
Placebo	648	–0.28 (–0.34, –0.23)		
Upadacitinib 15 mg QD	644	–0.60 (–0.65, –0.54)	–0.31 (–0.37, –0.25)	< 0.001***
ACR50 response rate at Week 12 (non-inferiority vs adalimumab)[c]				
Adalimumab 40 mg eow	327	29.1 (24.1, 34.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	45.2 (41.3, 49.0)	16.1 (9.9, 22.3)	non-inferiority met[d,e]
SF-36 PCS change from Baseline at Week 12				
Placebo	616	3.56 (2.79, 4.33)		
Upadacitinib 15 mg QD	616	7.89 (7.11, 8.68)	4.33 (3.52, 5.15)	< 0.001***

表 2.7.3-17. 投与 12 及び 26 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M14-465 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	P-Value
LDA based on DAS28 (CRP) at Week 12				
Placebo	651	13.8 (11.2, 16.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	45.0 (41.2, 48.8)	31.2 (26.5, 35.8)	< 0.001***
CR based on DAS28 (CRP) at Week 12[f]				
Placebo	651	6.1 (4.3, 8.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	28.7 (25.2, 32.2)	22.6 (18.6, 26.5)	< 0.001***
LDA based on CDAI at Week 12				
Placebo	651	16.3 (13.4, 19.1)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	40.4 (36.6, 44.2)	24.1 (19.4, 28.8)	< 0.001***
Morning stiffness duration (minutes) change from Baseline at Week 12				
Placebo	619	–48.59 (–58.84, –38.34)		
Upadacitinib 15 mg QD	618	–92.63 (–103.03, –82.23)	–44.04 (–55.39, –32.69)	< 0.001***
FACIT-F change from Baseline at Week 12				
Placebo	613	4.81 (3.85, 5.77)		
Upadacitinib 15 mg QD	612	8.95 (7.98, 9.93)	4.15 (3.13, 5.16)	< 0.001***

表 2.7.3-17. 投与 12 及び 26 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M14-465 試験（続き）

Endpoint[a] / Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	P-Value
ACR50 response rate at Week 12 (superiority vs adalimumab)[c]				
Adalimumab 40 mg eow	327	29.1 (24.1, 34.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	45.2 (41.3, 49.0)	16.1 (9.9, 22.3)	< 0.001***
Patient's global assessment of pain change from Baseline at Week 12 (superiority vs adalimumab)[c]				
Adalimumab 40 mg eow	307	–25.31 (–28.16, –22.47)		
Upadacitinib 15 mg QD	614	–31.76 (–33.96, –29.56)	–6.45 (–9.63, –3.27)	< 0.001***
HAQ-DI change from Baseline at Week 12 (superiority vs adalimumab)[c]				
Adalimumab 40 mg eow	324	–0.49 (–0.56, –0.41)		
Upadacitinib 15 mg QD	644	–0.60 (–0.65, –0.54)	–0.11 (–0.18, –0.04)	0.004**
ACR50 response rate at Week 12[g]				
Placebo	651	14.9 (12.2, 17.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	45.2 (41.3, 49.0)	30.3 (25.6, 35.0)	< 0.001***
ACR70 response rate at Week 12[g]				
Placebo	651	4.9 (3.3, 6.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	24.9 (21.6, 28.2)	20.0 (16.3, 23.7)	< 0.001***

表 2.7.3-17. 投与 12 及び 26 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M14-465 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	P-Value
Proportion of subjects achieving no radiographic progression at Week 26[h]				
Placebo	599	76.0 (72.5, 79.4)		
Upadacitinib 15 mg QD	593	83.5 (80.5, 86.5)	7.5 (3.0, 12.1)	0.001**
LDA based on DAS28(CRP) at Week 12 (non-inferiority vs adalimumab)[i]				
Adalimumab 40 mg eow	327	28.7 (23.8, 33.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	45.0 (41.2, 48.8)	16.3 (10.0, 22.5)	non-inferiority met[d]

a. Results for binary endpoints were based on NRI, with the exception of proportion of subjects with no radiographic progression, which was based on linear extrapolation. Results for DAS28 (CRP) and HAQ-DI were based on analysis of covariance (ANCOVA) with MI for missing data handling. Results for mTSS were based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data and rescue handling. Results for other continuous endpoints were based on MMRM model.

b. Primary endpoint for US/FDA regulatory purposes and ranked key secondary endpoint for EU/EMA regulatory purposes.

c. Ranked key secondary endpoint for US/FDA regulatory purposes only.

d. Non-inferiority test of upadacitinib versus adalimumab was evaluated using lower bound of 95% CI of treatment difference against a non-inferiority margin of 10%.

e. Superiority vs adalimumab also met (nominal $P < 0.001$).

f. Primary endpoint for EU/EMA regulatory purposes and ranked key secondary endpoint for US/FDA regulatory purposes.

g. Other key secondary endpoint for both US/FDA and EU/EMA regulatory purposes.

h. Ranked key secondary endpoint for EU/EMA regulatory purposes and other key secondary endpoint for US/FDA regulatory purposes.

i. Ranked key secondary endpoint for EU/EMA regulatory purposes only.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Note: All endpoints are ranked key secondary endpoints for both US/FDA and EU/EMA regulatory purposes unless otherwise specified.

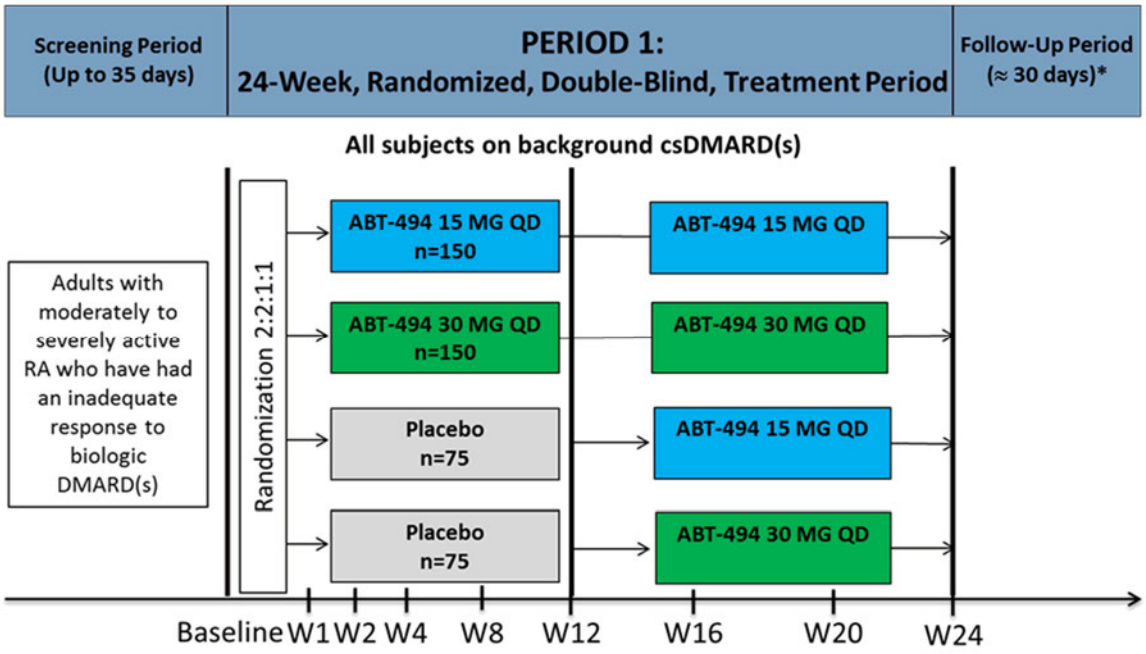
相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 11

2.7.3.2.1.5 M13-542 試験

M13-542 試験（評価資料）は，bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者における一定用量の csDMARD の併用下でウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。

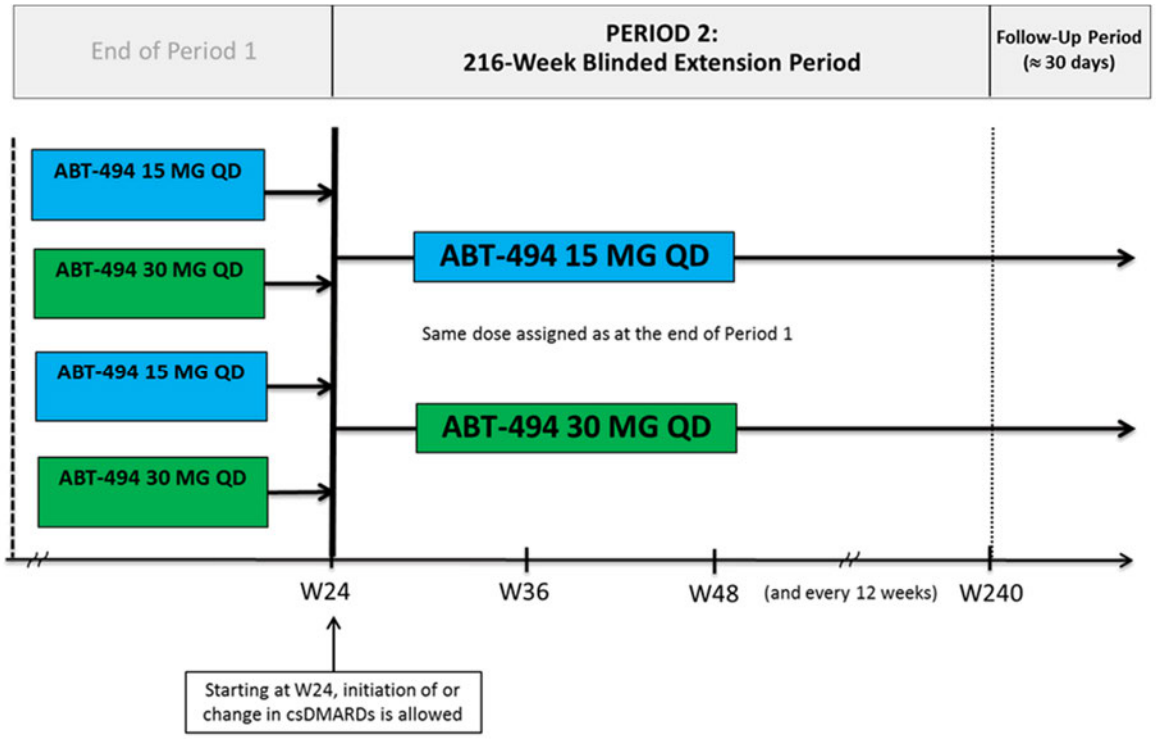
M13-542 試験の概略を図 2.7.3-5 に示す。

図 2.7.3-5. 試験デザインの概略：M13-542 試験



* The follow-up period is only for subjects who did not enter Period 2.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Figure 1



相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Figure 2

本試験は，2 つの投与期間で構成された。第 1 ピリオドは，csDMARD を一定用量で投与中であり，1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボと比較する 24 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。

適格性基準を満たした被験者を以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。ランダム化割付けは過去の bDMARD 使用（層 1：同じ作用機序を有する 1 又は 2 種類の bDMARD で効果が得られなかった，層 2：同じ作用機序を有する又は複数の作用機序を有する 3 種類以上の bDMARD で効果が得られなかった）及び地理的地域で層別した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 150）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 150）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

グループ 3：プラセボ（N = 75）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

グループ 4：プラセボ（N = 75）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

M13-542 試験の第 1 ピリオドでは，499 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 165 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 165 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群 85 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群 84 名）がランダム化され，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-29）。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各ウパダシチニブ群とプラセボ群で均衡していた。試験対象集団の大部分は，性別が女性，年齢が 40～64 歳，人種が白人であった（表 2.7.3-34）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 13.2 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 27.9 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.8 であり，前治療歴は投与群間で均衡していた（表 2.7.3-35）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合を表 2.7.3-18 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3-18. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-542 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder Rate (95% CI)[a]	Response Rate Diff (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate	 95% CI[b]	 P-Value[c]
ACR20 response rate						
Placebo	169	48 (28.4)	28.4 (21.6, 35.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	106 (64.6)	64.6 (57.3, 72.0)	36.2	(26.2, 46.2)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	165	93 (56.4)	56.4 (48.8, 63.9)	28.0	(17.8, 38.1)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2						
Placebo	169	24 (14.2)	14.2 (8.9, 19.5)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	71 (43.3)	43.3 (35.7, 50.9)	29.1	(19.9, 38.3)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	165	70 (42.4)	42.4 (34.9, 50.0)	28.2	(19.0, 37.4)	< 0.001***

a. 95% confidence intervals (CI) for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CIs for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel (CMH) test adjusted for stratification factor prior bDMARD use.

*** Statistically significant at 0.001.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 7

重要な副次評価項目

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-19 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg 群における投与 12 週時の ACR70 反応率を除く，投与 12 週時のすべての順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（投与 1 週時の ACR20 反応率を含む）のすべてで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた。

表 2.7.3-19. 順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-542 試験

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
DAS28 (CRP) change from baseline at Week 12					
Placebo	165	–1.02 (–1.23, –0.80)			
Upadacitinib 15 mg QD	163	–2.31 (–2.52, –2.10)	–1.29 (–1.57, –1.01)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	161	–2.29 (–2.50, –2.09)	–1.28 (–1.56, –0.99)	< 0.001***	< 0.001***
ACR20 response rate at Week 12					
Placebo	169	28.4 (21.6, 35.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	64.6 (57.3, 72.0)	36.2 (26.2, 46.2)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	165	56.4 (48.8, 63.9)	28.0 (17.8, 38.1)	< 0.001***	< 0.001***
HAQ-DI change from baseline at Week 12					
Placebo	165	–0.17 (–0.26, –0.08)			
Upadacitinib 15 mg QD	163	–0.39 (–0.48, –0.30)	–0.22 (–0.34, –0.10)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	160	–0.42 (–0.51, –0.33)	–0.25 (–0.38, –0.13)	< 0.001***	< 0.001***
SF-36 PCS change from baseline at Week 12					
Placebo	145	2.39 (1.14, 3.64)			
Upadacitinib 15 mg QD	156	5.83 (4.60, 7.05)	3.44 (1.72, 5.15)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	147	7.02 (5.78, 8.25)	4.63 (2.89, 6.36)	< 0.001***	< 0.001***

表 2.7.3-19. 順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-542 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
LDA based on DAS28 (CRP) at Week 12					
Placebo	169	14.2 (8.9, 19.5)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	43.3 (35.7, 50.9)	29.1 (19.9, 38.3)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	165	42.4 (34.9, 50.0)	28.2 (19.0, 37.4)	< 0.001***	< 0.001***
ACR50 response rate at Week 12					
Placebo	169	11.8 (7.0, 16.7)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	34.1 (26.9, 41.4)	22.3 (13.6, 31.1)	< 0.001***	--
Upadacitinib 30 mg QD	165	35.8 (28.4, 43.1)	23.9 (15.1, 32.7)	< 0.001***	--
ACR70 response rate at Week 12					
Placebo	169	6.5 (2.8, 10.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	11.6 (6.7, 16.5)	5.1 (–1.1, 11.2)	0.110	--
Upadacitinib 30 mg QD	165	23.0 (16.6, 29.5)	16.5 (9.1, 23.9)	< 0.001***	--
ACR20 response rate at Week 1					
Placebo	169	10.7 (6.0, 15.3)			
Upadacitinib 15 mg QD	164	27.4 (20.6, 34.3)	16.8 (8.5, 25.1)	< 0.001***	--
Upadacitinib 30 mg QD	165	24.8 (18.3, 31.4)	14.2 (6.1, 22.3)	< 0.001***	--

a. Results for binary endpoints were based on non-responder imputation. Results for DAS28 (CRP) and HAQ-DI were based on analysis of covariance (ANCOVA) with MI for missing data handling. Results for other continuous endpoints were based on MMRM model.

b. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate for all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib groups) at the 0.05 level.

*** Statistically significant at 0.001.

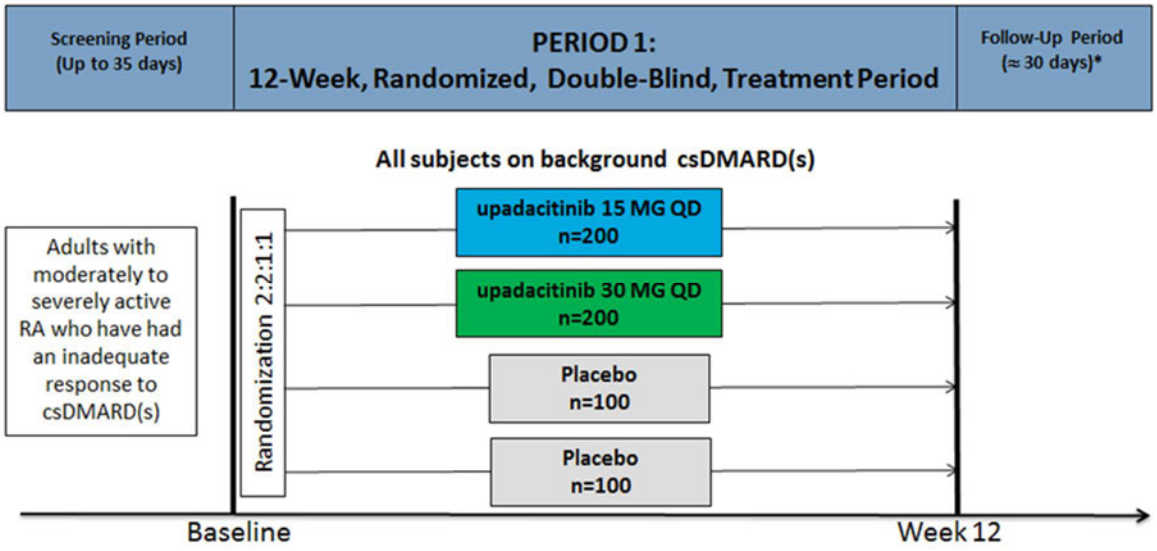
相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 8

2.7.3.2.1.6 M13-549 試験

M13-549 試験（評価資料）は，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。

M13-549 試験の概略を図 2.7.3-6 に示す。

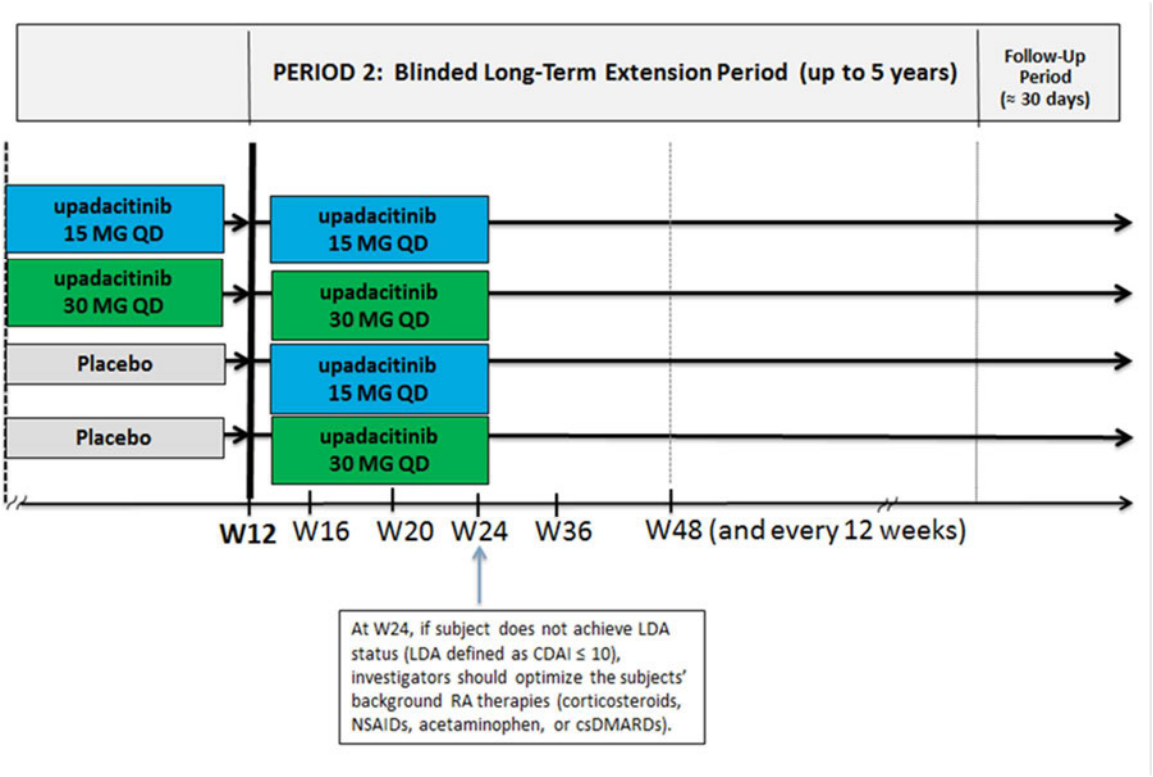
図 2.7.3-6. 試験デザインの概略：M13-549 試験



csDMARD(s) = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug(s); QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis

* The follow-up period was only for subjects who did not enter Period 2.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Figure 1



CDAI = Clinical Disease Activity Index; csDMARDs = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; LDA = Low Disease Activity; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Figure 2

本試験は，2 つの投与期間で構成された。第 1 ピリオドは，csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボと比較する 12 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。

適格性基準を満たした被験者を以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。ランダム化割付けは過去の bDMARD 使用（あり / なし）及び地理的地域で層別した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 3：プラセボ（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）
グループ 4：プラセボ（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

投与 12 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は，本試験の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド，最長 5 年間）に移行した。

M13-549 試験の第 1 ピリオドでは，661 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 221 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 219 名，プラセボ群 221 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-35）。
人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各ウパダシチニブ群とプラセボ群で均衡していた。試験対象集団の大部分は，性別が女性，年齢が 40～64 歳，人種が白人であった（表 2.7.3-36）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 7.3 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 25.4 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 15.8 であり，前治療歴は投与群間で均衡していた（表 2.7.3-37）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合を表 2.7.3-20 に示す。
投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3-20. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率及び LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-549 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate	 95% CI[b]	 P-value[c]
ACR20 response rate						
Placebo	221	79 (35.7)	35.7 (29.4, 42.1)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	141 (63.8)	63.8 (57.5, 70.1)	28.1	(19.1, 37.0)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	145 (66.2)	66.2 (59.9, 72.5)	30.5	(21.6, 39.4)	< 0.001***
LDA based on DAS28 (CRP)						
Placebo	221	38 (17.2)	17.2 (12.2, 22.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	107 (48.4)	48.4 (41.8, 55.0)	31.2	(23.0, 39.5)	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	105 (47.9)	47.9 (41.3, 54.6)	30.8	(22.5, 39.0)	< 0.001***

ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score 28; FAS = Full Analysis Set; LDA = low disease activity; NRI = Non-responder Imputation; QD = once daily

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel test adjusted for stratification factor prior biological disease-modifying anti rheumatoid drug use.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 7

重要な副次評価項目

投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-21 に示す。

投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（投与 1 週時の ACR20 反応率を含む）のすべてで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた。

表 2.7.3-21. 投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-549 試験

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
ACR20 response rate					
Placebo	221	35.7 (29.4, 42.1)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	63.8 (57.5, 70.1)	28.1 (19.1, 37.0)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	66.2 (59.9, 72.5)	30.5 (21.6, 39.4)	< 0.001***	< 0.001***
DAS28 (CRP) change from baseline					
Placebo	220	–1.02 (–1.22, –0.82)			
Upadacitinib 15 mg QD	217	–2.20 (–2.40, –2.00)	–1.18 (–1.42, –0.94)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	–2.34 (–2.54, –2.14)	–1.32 (–1.56, –1.08)	< 0.001***	< 0.001***
HAQ-DI change from baseline					
Placebo	220	–0.25 (–0.34, –0.17)			
Upadacitinib 15 mg QD	216	–0.59 (–0.67, –0.51)	–0.33 (–0.43, –0.24)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	–0.54 (–0.62, –0.46)	–0.28 (–0.38, –0.18)	< 0.001***	<0.001***
SF-36 PCS change from baseline					
Placebo	207	3.03 (1.88, 4.18)			
Upadacitinib 15 mg QD	209	7.58 (6.43, 8.74)	4.55 (3.13, 5.98)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	197	8.01 (6.84, 9.18)	4.98 (3.54, 6.42)	< 0.001***	< 0.001***

表 2.7.3-21. 投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-549 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
LDA based on DAS28 (CRP)					
Placebo	221	17.2 (12.2, 22.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	48.4 (41.8, 55.0)	31.2 (23.0, 39.5)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	47.9 (41.3, 54.6)	30.8 (22.5, 39.0)	< 0.001***	< 0.001***
Clinical remission based on DAS28 (CRP)					
Placebo	221	10.0 (6.0, 13.9)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	30.8 (24.7, 36.9)	20.8 (13.6, 28.1)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	28.3 (22.3, 34.3)	18.4 (11.2, 25.5)	< 0.001***	< 0.001***
LDA based on CDAI					
Placebo	221	19.0 (13.8, 24.2)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	40.3 (33.8, 46.7)	21.3 (13.0, 29.5)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	219	42.0 (35.5, 48.5)	23.0 (14.7, 31.3)	< 0.001***	< 0.001***
Morning stiffness duration (minutes) change from baseline					
Placebo	202	–34.27 (–54.63, –13.91)			
Upadacitinib 15 mg QD	207	–85.28 (–105.61, –64.95)	–51.01 (–78.14, –23.87)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	197	–85.13 (–105.65, –64.62)	–50.86 (–78.19, –23.53)	< 0.001***	< 0.001***

表 2.7.3-21. 投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）：M13-549 試験（続き）

Endpoint[a] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Adjusted P-Value[b]
FACIT-F change from baseline					
Placebo	207	2.96 (1.62, 4.30)			
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.91 (6.56, 9.27)	4.95 (3.31, 6.60)	< 0.001***	< 0.001***
Upadacitinib 30 mg QD	197	7.74 (6.38, 9.11)	4.78 (3.12, 6.44)	< 0.001***	< 0.001***
ACR50 response rate					
Placebo	221	14.9 (10.2, 19.6)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	38.0 (31.6, 44.4)	23.1 (15.1, 31.0)	< 0.001***	--
Upadacitinib 30 mg QD	219	43.4 (36.8, 49.9)	28.4 (20.4, 36.5)	< 0.001***	--
ACR70 response rate					
Placebo	221	5.9 (2.8, 9.0)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	20.8 (15.5, 26.2)	14.9 (8.7, 21.1)	< 0.001***	--
Upadacitinib 30 mg QD	219	26.5 (20.6, 32.3)	20.6 (14.0, 27.2)	< 0.001***	--
ACR20 response rate at Week 1					
Placebo	221	8.6 (4.9, 12.3)			
Upadacitinib 15 mg QD	221	22.2 (16.7, 27.6)	13.6 (7.0, 20.2)	< 0.001***	--
Upadacitinib 30 mg QD	219	28.3 (22.3, 34.3)	19.7 (12.7, 26.7)	< 0.001***	--

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%, 50%, 70% response; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score 28; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LDA = low disease activity; NRI = Non-responder Imputation; PCS = physical component summary; QD = once daily; SF 36 = Short Form-36

a. Results for binary endpoints were based on NRI. Results for DAS28 (CRP) and HAQ-DI were based on analysis of covariance with MI for missing data handling. Results for other continuous endpoints were based on MMRM model.

b. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate for all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 8

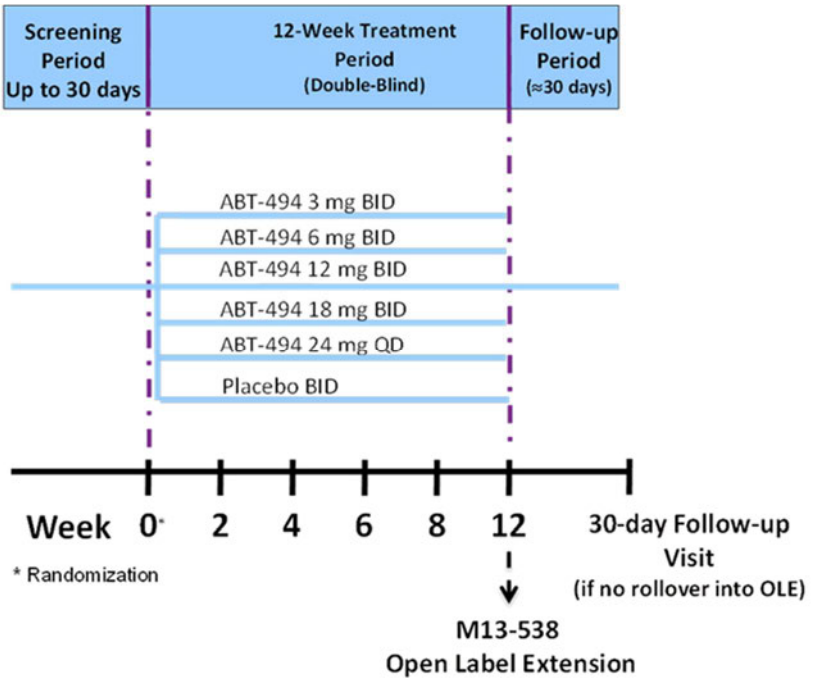
2.7.3.2.2 第 II 相比較試験

2.7.3.2.2.1 M13-537 試験

M13-537 試験（参考資料）は，MTX 単独療法で効果不十分な活動性関節リウマチ患者における一定用量の MTX 及びウパダシチニブ併用投与時の安全性及び有効性を検討する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相比較試験である。

M13-537 試験の概略を図 2.7.3-7 に示す。

図 2.7.3-7. 試験デザインの概略：M13-537 試験



QD = once daily

相互参照：M13-537 試験 CSR Figure 1

適格性基準を満たした被験者を，プラセボ，又はウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回）若しくは 24 mg（1 日 1 回）群のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の割合でランダム化した。治験薬は，投与 1 日目から 12 週間経口投与し，投与 12 週時来院の前日の夕方に最後の治験薬を服用することとし，被験者はそれぞれの MTX の一定用量の投与（週 1 回）を継続した。投与 12 週時を完了した被験者は，非盲検継続投与試験（M13-538 試験）に移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を受けることを可能とした。

M13-537 試験では，300 名（ウパダシチニブ 3 mg 群，6 mg 群，12 mg 群，18 mg 群，24 mg 群及びプラセボ群に各 50 名）がランダム化され，ウパダシチニブ 24 mg 群の 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-43）。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各ウパダシチニブ群とプラセボ群で均衡していた。修正 ITT（以下「mITT」）の大部分は，性別が女性，年齢が 45～65 歳，人種が白人であった（表 2.7.3-38）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 7.1 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 27.6 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 17.3 であり，前治療歴は投与群間で均衡していた（表 2.7.3-39）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率を表 2.7.3-22 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 6 mg 群，12 mg 群，18 mg 群及び 24 mg 群で，統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。

表 2.7.3-22. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率（LOCF）（mITT）：M13-537 試験

		ABT-494				
Variable at Week 12	Placebo	3 mg BID	6 mg BID	12 mg BID	18 mg BID	24 mg QD
ACR20 response rate						
N	46	48	49	49	47	49
Responder, n (%)	23 (50.0)	31 (64.6)	36 (73.5)	40 (81.6)	36 (76.6)	40 (81.6)
P value[a]	-	n.s.	0.018	0.001	0.008	0.001

n.s. = not statistically significant (P > 0.05)

a. P value for comparison between ACR20 response rate for treatment group and placebo group was calculated using a chi-square test or Fisher's exact test (if ≥ 20% of the cells had expected counts less than 5).

Note: The primary analysis was performed using LOCF missing data imputation but with the as-observed approach for joints not assessed and replaced (i.e., not imputed).

相互参照：M13-537 試験 CSR Table 9

重要な副次評価項目

投与 12 週時の副次評価項目の結果を表 2.7.3-23 に示す。

投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率（ウパダシチニブ 12 mg 群の ACR70 反応率を除く），及び投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 未満又は CDAI 10 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合（ウパダシチニブ 24 mg 群の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合を除く）は，プラセボ群と比較して各ウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。投与 12 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して各ウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 24 mg 群を除く）で統計学的に有意に大きかったが（$P \leq 0.05$），CDAI 2.8 以下に基づく CR を達成した被験者の割合は，いずれのウパダシチニブ群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

LOCF 以外の補完法を用いた感度分析の結果も同様であった。

表 2.7.3-23. 副次評価項目：投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率並びに LDA 又は CR を達成した被験者の割合（LOCF）（mITT）：M13-537 試験

		ABT-494				
Variable at Week 12	Placebo	3 mg BID	6 mg BID	12 mg BID	18 mg BID	24 mg QD
ACR50 response rate						
N	46	48	49	50	47	48
Responder, n (%)	9 (19.6)	19 (39.6)	24 (49.0)	25 (50.0)	21 (44.7)	21 (43.8)
P value[a]		0.034	0.003	0.002	0.010	0.012
ACR70 response rate						
N	46	47	49	50	47	48
Responder, n (%)	3 (6.5)	11 (23.4)	15 (30.6)	8 (16.0)	13 (27.7)	12 (25.0)
P value[a]		0.023	0.003	n.s.	0.007	0.014
LDA (DAS28 [CRP] < 3.2[b])						
N	47	49	49	50	49	49
Responder, n (%)	10 (21.3)	24 (49.0)	28 (57.1)	23 (46.0)	25 (51.0)	21 (42.9)
P value[a]		0.005	< 0.001	0.010	0.002	0.024
LDA (CDAI ≤ 10[b])						
N	47	49	49	50	49	49
Responder, n (%)	10 (21.3)	20 (40.8)	20 (40.8)	20 (40.0)	24 (49.0)	18 (36.7)
P value[a]		0.039	0.039	0.046	0.005	n.s.

表 2.7.3-23. 副次評価項目：投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率並びに LDA 又は CR を達成した被験者の割合（LOCF）（mITT）：M13-537 試験（続き）

		ABT-494				
Variable at Week 12	Placebo	3 mg BID	6 mg BID	12 mg BID	18 mg BID	24 mg QD
Clinical remission (DAS28 [CRP] < 2.6)						
N	47	49	49	50	49	49
Responder, n (%)	7 (14.9)	18 (36.7)	19 (38.8)	17 (34.0)	21 (42.9)	11 (22.4)
P value[a]		0.015	0.008	0.029	0.003	n.s.
Clinical remission (CDAI ≤ 2.8)						
N	47	49	49	50	49	49
Responder, n (%)	2 (4.3)	6 (12.2)	7 (14.3)	3 (6.0)	7 (14.3)	3 (6.1)
P value[a]		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. = not statistically significant (P > 0.05)

a. P value for comparison between treatment group and placebo group was calculated using a chi-square test or Fisher's exact test (if ≥ 20% of the cells had expected counts less than 5).

b. Subjects who achieved clinical remission are included in LDA criteria cited.

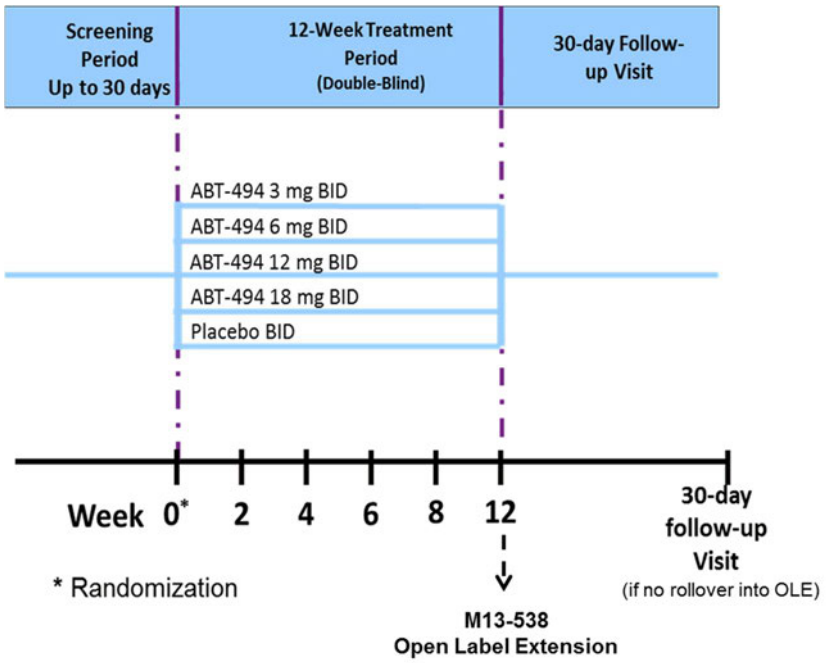
相互参照：M13-537 試験 CSR Table 11

2.7.3.2.2.2 M13-550 試験

M13-550 試験（参考資料）は，抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）薬（生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に MTX 及びウパダシチニブ併用投与時の安全性及び有効性を検討する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相比較試験である。

M13-550 試験の概略を図 2.7.3-8 に示す。

図 2.7.3-8. 試験デザインの概略：M13-550 試験



BID = twice daily; OLE = open-label extension
相互参照：M13-550 試験 CSR Figure 1

適格性基準を満たした被験者を，プラセボ，ウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg 又は 18 mg（いずれも 1 日 2 回）群のいずれかに 1:1:1:1:1 の割合でランダム化した。治験薬は，投与 1 日目から 12 週間経口投与し，投与 12 週時来院の前日の夕方に最後の治験薬を服用することとし，被験者はそれぞれの MTX の一定用量の投与（週 1 回）を継続した。投与 12 週時を完了した被験者は，非盲検継続投与試験（M13-538 試験）に移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を受けることを可能とした。

M13-550 試験では，276 名（ウパダシチニブ 3 mg 群，6 mg 群，12 mg 群，及び 18 mg 群に各 55 名，プラセボ群に 56 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた（表 2.7.3.6-44）。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各ウパダシチニブ群とプラセボ群で均衡していた。mITT の大部分は，性別が女性，年齢が 45～65 歳，人種が白人であった（表 2.7.3-40）。ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 11.8 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 27.5 及び腫脹関節数（66 関節に基づく）は 17.2 であり，前治療歴は投与群間で均衡していた（表 2.7.3-41）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率を表 2.7.3-24 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 3 mg 群，6 mg 群，12 mg 群及び 18 mg 群で，統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。

表 2.7.3-24. 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 反応率（LOCF）（mITT）：M13-550 試験

		ABT-494			
Variable at Week 12	Placebo	3 mg BID	6 mg BID	12 mg BID	18 mg BID
ACR20 response rate					
N	54	54	52	55	55
Responder, n (%)	19 (35.2)	30 (55.6)	33 (63.5)	40 (72.7)	39 (70.9)
P value[a]	--	0.033	0.004	< 0.001	< 0.001

a. Comparison between ACR20 response rate for treatment group and placebo group using a chi-square test or Fisher's exact test (if 20% of the cells had expected counts less than 5).

Note: The primary analysis was performed using LOCF missing data imputation but with the as observed approach for joints not assessed and replaced (i.e., not imputed).

相互参照：M13-550 試験 CSR Table 9

重要な副次評価項目

投与 12 週時の副次評価項目の結果を表 2.7.3-25 に示す。

投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率は，プラセボ群と比較して各ウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 3 mg 群を除く）で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。また，投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA 又は CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 12 mg 群及び 18 mg 群で統計学的に有意に大きかった（$P \leq 0.05$）。

表 2.7.3-25. 副次評価項目：投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率並びに LDA 又は CR を達成した被験者の割合（LOCF）（mITT）：M13-550 試験

		ABT-494			
Variable at Week 12	Placebo	3 mg BID	6 mg BID	12 mg BID	18 mg BID
ACR50 response rate					
N	53	54	52	55	55
Responder, n (%)	9 (17.0)	13 (24.1)	20 (38.5)	24 (43.6)	22 (40.0)
P value[a]	--	n.s.	0.014	0.003	0.008
ACR70 response rate					
N	55	54	52	55	55
Responder, n (%)	2 (3.6)	7 (13.0)	14 (26.9)	12 (21.8)	12 (21.8)
P value[a]	--	n.s.	< 0.001	0.004	0.004
LDA (DAS28 [CRP] < 3.2[b])					
N	55	54	53	55	55
Responder, n (%)	14 (25.5)	18 (33.3)	20 (37.7)	29 (52.7)	25 (45.5)
P value[a]	--	n.s.	n.s.	0.003	0.028
Clinical remission (DAS28[CRP])					
N	55	54	53	55	55
Responder, n (%)	7 (12.7)	13 (24.1)	14 (26.4)	18 (32.7)	17 (30.9)
P value[a]	--	n.s.	n.s.	0.012	0.021

n.s. = not statistically significant (P > 0.05)

a. P value for comparison between ACR50/70 response rate for treatment group and placebo group calculated using a chi-square test or Fisher's exact test (if 20% of the cells had an expected count less than 5).

b. Subjects who achieved clinical remission are included in LDA criteria cited.

相互参照：M13-550 試験 CSR Table 11

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

本項では，国内第 IIb/III 相比較試験の M14-663 試験，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験の M15-555 試験及び M13-545 試験，海外第 III 相二重盲検比較試験の M14-465 試験，M13-542 試験及び M13-549 試験の試験対象集団を説明する。

2.7.3.3.1.1.1 M14-663 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M14-663 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-26（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-27（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。また，ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴を付録 表 2.7.3.6-5 に，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-6 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。被験者の大部分は女性（78.7%）で，年齢の平均値は 55.2 歳（範囲：19～78 歳），体重の平均値は 57.8 kg（範囲：34.5～113.0 kg）であった。

ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 5.5 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 16.8，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 12.1，DAS28（CRP）は 5.1 及び CDAI は 30.5 であった。関節リウマチに対する治療歴及び帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

全体で多く認められた疾患歴は，筋骨格系および結合組織障害（39.1%）であり，次いで感染症および寄生虫症（38.1%）であった。これらの疾患歴を有する被験者の割合は，投与群間で均衡していた。

表 2.7.3-26. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M14-663 試験

	Placebo (N = 49)		Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 49)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 49)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 50)		Upadacitinib Total (N = 148)		Overall Total (N = 197)	
Sex, n (%)												
Male	7	(14.3)	15	(30.6)	13	(26.5)	7	(14.0)	35	(23.6)	42	(21.3)
Female	42	(85.7)	34	(69.4)	36	(73.5)	43	(86.0)	113	(76.4)	155	(78.7)
Age group (years), n (%)												
< 40	7	(14.3)	5	(10.2)	8	(16.3)	3	(6.0)	16	(10.8)	23	(11.7)
40 - 64	31	(63.3)	32	(65.3)	30	(61.2)	34	(68.0)	96	(64.9)	127	(64.5)
≥ 65	11	(22.4)	12	(24.5)	11	(22.4)	13	(26.0)	36	(24.3)	47	(23.9)
Age (years)												
Mean ± SD	54.3 ± 13.04		55.8 ± 11.02		56.0 ± 12.50		54.7 ± 12.22		55.5 ± 11.86		55.2 ± 12.14	
Median (min, max)	59.0 (25.0, 76.0)		57.0 (26.0, 78.0)		59.0 (27.0, 78.0)		56.0 (19.0, 78.0)		58.0 (19.0, 78.0)		58.0 (19.0, 78.0)	
Race, n (%)												
Asian[a]	49	(100)	49	(100)	49	(100)	50	(100)	148	(100)	197	(100)
Weight (kg), Group 1, n (%)												
< 60	36	(73.5)	30	(61.2)	27	(55.1)	32	(64.0)	89	(60.1)	125	(63.5)
≥ 60	13	(26.5)	19	(38.8)	22	(44.9)	18	(36.0)	59	(39.9)	72	(36.5)

表 2.7.3-26. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M14-663 試験（続き）

	Placebo (N = 49)		Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 49)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 49)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 50)		Upadacitinib Total (N = 148)		Overall Total (N = 197)	
Weight (kg), Group 2, n (%)												
< 45	7	(14.3)	3	(6.1)	5	(10.2)	8	(16.0)	16	(10.8)	23	(11.7)
45 - 60	29	(59.2)	27	(55.1)	22	(44.9)	24	(48.0)	73	(49.3)	102	(51.8)
≥ 60	13	(26.5)	19	(38.8)	22	(44.9)	18	(36.0)	59	(39.9)	72	(36.5)
Weight overall (kg)												
Mean ± SD	56.5 ± 13.67		59.2 ± 10.66		58.6 ± 10.08		56.9 ± 12.96		58.2 ± 11.28		57.8 ± 11.90	
Median (min, max)	53.8 (34.5, 113.0)		57.1 (42.9, 88.0)		56.5 (41.8, 80.6)		52.4 (39.7, 93.4)		55.4 (39.7, 93.4)		55.0 (34.5, 113.0)	
BMI (kg/m^2), n (%)												
< 25	37	(75.5)	36	(73.5)	35	(71.4)	38	(76.0)	109	(73.6)	146	(74.1)
≥ 25	12	(24.5)	13	(26.5)	14	(28.6)	12	(24.0)	39	(26.4)	51	(25.9)
BMI (kg/m^2)												
Mean ± SD	22.8 ± 4.47		23.0 ± 2.72		23.2 ± 3.43		23.1 ± 5.03		23.1 ± 3.83		23.0 ± 3.99	
Median (min, max)	22.4 (16.8, 38.2)		22.8 (18.1, 30.8)		23.1 (16.8, 33.9)		22.2 (16.2, 41.5)		22.8 (16.2, 41.5)		22.7 (16.2, 41.5)	
Tobacco use,[b,c] n (%)												
Current	8	(16.3)	13	(26.5)	14	(29.2)	3	(6.0)	30	(20.4)	38	(19.4)
Former	14	(28.6)	15	(30.6)	12	(25.0)	17	(34.0)	44	(29.9)	58	(29.6)
Never	27	(55.1)	21	(42.9)	22	(45.8)	30	(60.0)	73	(49.7)	100	(51.0)
Unknown	0		0		1		0		1		1	

表 2.7.3-26. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M14-663 試験（続き）

	Placebo (N = 49)		Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 49)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 49)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 50)		Upadacitinib Total (N = 148)		Overall Total (N = 197)	
Alcohol use,[c] n (%)												
Current	25	(51.0)	29	(59.2)	24	(50.0)	20	(40.0)	73	(49.7)	98	(50.0)
Former	8	(16.3)	9	(18.4)	12	(25.0)	14	(28.0)	35	(23.8)	43	(21.9)
Never	16	(32.7)	11	(22.4)	12	(25.0)	16	(32.0)	39	(26.5)	55	(28.1)
Unknown	0		0		1		0		1		1	

a. Study consisted only of Japanese subjects.

b. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco, and never used another type of tobacco.

c. A subject was counted in the category closest to user. Percentages were calculated on non-unknown values.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 5

表 2.7.3-27. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-663 試験

	Placebo (N = 49)	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 50)	Upadacitinib Total (N = 148)	Overall Total (N = 197)
Duration of RA diagnosis (years)						
Mean ± SD	4.8 ± 4.86	6.7 ± 7.15	5.9 ± 7.20	4.5 ± 4.30	5.7 ± 6.37	5.5 ± 6.03
Median (min, max)	2.1 (0.4, 19.2)	4.0 (0.4, 31.3)	2.9 (0.4, 34.7)	2.8 (0.3, 16.3)	3.2 (0.3, 34.7)	3.1 (0.3, 34.7)
Rheumatoid factor (RF), n (%)						
Positive	31 (63.3)	38 (77.6)	36 (73.5)	33 (66.0)	107 (72.3)	138 (70.1)
Negative	18 (36.7)	11 (22.4)	13 (26.5)	17 (34.0)	41 (27.7)	59 (29.9)
Anti-CCP, n (%)						
Positive	40 (81.6)	42 (85.7)	38 (77.6)	46 (92.0)	126 (85.1)	166 (84.3)
Negative	9 (18.4)	7 (14.3)	11 (22.4)	4 (8.0)	22 (14.9)	31 (15.7)
RF and anti-CCP, n (%)						
Positive (RF and anti-CCP)	31 (63.3)	36 (73.5)	35 (71.4)	33 (66.0)	104 (70.3)	135 (68.5)
At least one negative	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	17 (34.0)	44 (29.7)	62 (31.5)
Negative (RF and anti-CCP)	9 (18.4)	5 (10.2)	10 (20.4)	4 (8.0)	19 (12.8)	28 (14.2)
At least one positive	40 (81.6)	44 (89.8)	39 (79.6)	46 (92.0)	129 (87.2)	169 (85.8)
DAS28 (CRP)						
Mean ± SD	5.2 ± 0.84	5.1 ± 0.78	5.1 ± 1.07	5.0 ± 0.88	5.1 ± 0.91	5.1 ± 0.90
Median (min, max)	5.3 (3.4, 7.3)	5.1 (3.5, 6.9)	5.0 (3.4, 7.8)	5.0 (3.5, 6.9)	5.0 (3.4, 7.8)	5.1 (3.4, 7.8)

表 2.7.3-27. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-663 試験（続き）

	Placebo (N = 49)	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 50)	Upadacitinib Total (N = 148)	Overall Total (N = 197)
CDAI						
n	49	49	48	50	147	196
Mean ± SD	31.0 ± 9.92	29.1 ± 8.08	32.1 ± 12.01	29.8 ± 10.74	30.3 ± 10.41	30.5 ± 10.27
Median (min, max)	29.1 (11.9, 55.2)	28.4 (14.3, 45.9)	29.9 (14.8, 70.4)	28.0 (11.7, 57.1)	28.5 (11.7, 70.4)	28.8 (11.7, 70.4)
TJC68						
Mean ± SD	16.8 ± 11.42	16.3 ± 8.89	17.8 ± 12.58	16.3 ± 10.79	16.8 ± 10.80	16.8 ± 10.93
Median (min, max)	13.0 (2.0, 55.0)	16.0 (6.0, 41.0)	14.0 (6.0, 56.0)	13.0 (6.0, 62.0)	14.0 (6.0, 62.0)	14.0 (2.0, 62.0)
SJC66						
Mean ± SD	10.9 ± 4.65	11.7 ± 4.89	14.0 ± 7.82	11.7 ± 5.32	12.4 ± 6.20	12.1 ± 5.88
Median (min, max)	10.0 (5.0, 25.0)	11.0 (6.0, 24.0)	12.0 (6.0, 48.0)	10.0 (6.0, 30.0)	11.0 (6.0, 48.0)	11.0 (5.0, 48.0)
HAQ-DI						
Mean ± SD	1.0 ± 0.67	0.9 ± 0.67	1.0 ± 0.67	0.9 ± 0.60	0.9 ± 0.65	0.9 ± 0.65
Median (min, max)	1.0 (0.0, 2.5)	0.8 (0.0, 2.3)	1.0 (0.0, 2.6)	0.9 (0.0, 2.1)	0.9 (0.0, 2.6)	0.9 (0.0, 2.6)
CRP (mg/L)						
Mean ± SD	17.9 ± 20.53	13.3 ± 12.80	15.8 ± 18.23	12.4 ± 13.67	13.8 ± 15.05	14.8 ± 16.62
Median (min, max)	9.6 (1.3, 103.0)	8.3 (1.0, 47.5)	7.8 (0.8, 84.6)	7.0 (1.2, 51.1)	7.6 (0.8, 84.6)	7.8 (0.8, 103.0)

表 2.7.3-27. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-663 試験（続き）

	Placebo (N = 49)	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 50)	Upadacitinib Total (N = 148)	Overall Total (N = 197)
Morning stiffness (severity)						
Mean ± SD	4.6 ± 2.66	4.8 ± 2.63	4.9 ± 2.87	3.8 ± 2.81	4.5 ± 2.79	4.5 ± 2.75
Median (min, max)	5.0 (0.0, 9.0)	5.0 (0.0, 10.0)	5.0 (0.0, 10.0)	3.0 (0.0, 10.0)	4.0 (0.0, 10.0)	4.0 (0.0, 10.0)
Morning stiffness duration (minutes)						
Mean ± SD	179.7 ± 302.44	94.0 ± 116.07	125.9 ± 234.12	99.3 ± 212.55	106.4 ± 193.78	124.6 ± 227.10
Median (min, max)	60.0 (0.0, 1440.0)	60.0 (0.0, 540.0)	50.0 (0.0, 1440.0)	30.0 (0.0, 1440.0)	47.5 (0.0, 1440.0)	60.0 (0.0, 1440.0)
Prior bDMARD use, n (%)						
Yes	3 (6.1)	5 (10.2)	6 (12.2)	3 (6.0)	14 (9.5)	17 (8.6)
No	46 (93.9)	44 (89.8)	43 (87.8)	47 (94.0)	134 (90.5)	180 (91.4)
Concomitant csDMARD at baseline, n (%)						
MTX alone	29 (59.2)	25 (51.0)	28 (57.1)	37 (74.0)	90 (60.8)	119 (60.4)
MTX and other csDMARD	14 (28.6)	13 (26.5)	12 (24.5)	7 (14.0)	32 (21.6)	46 (23.4)
csDMARD other than MTX	6 (12.2)	11 (22.4)	9 (18.4)	6 (12.0)	26 (17.6)	32 (16.2)
Oral steroid dosing at baseline, n (%)						
Yes	24 (49.0)	26 (53.1)	28 (57.1)	24 (48.0)	78 (52.7)	102 (51.8)
No	25 (51.0)	23 (46.9)	21 (42.9)	26 (52.0)	70 (47.3)	95 (48.2)

表 2.7.3-27. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-663 試験（続き）

	Placebo (N = 49)	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 49)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 50)	Upadacitinib Total (N = 148)	Overall Total (N = 197)
Oral steroid dose (mg)[a]						
n	24	26	28	24	78	102
Mean ± SD	3.8 ± 2.05	3.3 ± 1.44	3.8 ± 1.90	3.6 ± 1.26	3.6 ± 1.57	3.6 ± 1.68
Median (min, max)	3.5 (0.5, 10.0)	3.0 (1.0, 5.0)	4.0 (1.0, 10.0)	3.8 (2.0, 6.3)	3.5 (1.0, 10.0)	3.5 (0.5, 10.0)
MTX dose (mg/week)[b]						
n	43	38	40	44	122	165
Mean ± SD	10.1 ± 2.51	10.3 ± 2.57	9.2 ± 1.86	10.0 ± 2.34	9.9 ± 2.30	9.9 ± 2.35
Median (min, max)	10.0 (6.0, 16.0)	10.0 (4.0, 16.0)	8.0 (6.0, 12.0)	10.0 (4.0, 16.0)	10.0 (4.0, 16.0)	10.0 (4.0, 16.0)

a. Oral steroid dose was prednisone equivalent dose.

b. Represents MTX dose prior to baseline.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 6

被験者の内訳

M14-663 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-1（第 1 ピリオド）及び付録 表 2.7.3.6-2（第 2 ピリオド，投与 60 週時まで）に示す。

第 1 ピリオド

197 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 49 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 49 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 50 名，プラセボ群 49 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 10 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 0 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 6 名，プラセボ群 2 名）であり，主な中止理由は有害事象であった。

第 2 ピリオド（投与 60 週時まで）

187 名が第 1 ピリオドを完了し，第 2 ピリオドに移行した。投与 60 週時データカットオフ日時点において 156 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 57 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 54 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 45 名）が治験継続中であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 31 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 8 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 8 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 15 名）であり，主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

更新時（投与 84 週時まで）

投与順序別の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-3 及び第 2 ピリオド（投与 84 週時まで）の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-4 に示す。

投与 84 週時データカットオフ日時点において 152 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 55 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 54 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 43 名）が治験継続中であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 35 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 10 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 8 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 17 名）であり，主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

2.7.3.3.1.1.2 M15-555 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M15-555 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-28（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-29（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。また，ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴を付録 表 2.7.3.6-13 に，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-14 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。被験者の大部分は女性（80.7%）で白人（81.6%）であり，年齢の平均値は 54.3 歳（範囲：20～80 歳），体重の平均値は 76.1 kg（範囲：38.9～166.9 kg）であった。

ベースライン時の関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 6.6 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 24.8，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.7，DAS28（CRP）は 5.6 及び CDAI は 38.0 であった。関節リウマチに対する治療歴及び帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

全体で多く認められた疾患歴は，泌尿生殖器障害（53.9%）であり，次いで筋骨格系および結合組織障害（50.3%）及び心臓障害（48.3%）であった。各投与群で約半数の被験者がこれらの疾患歴を有していた。

表 2.7.3-28. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M15-555 試験

	cMTX (N = 216)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)	Upadacitinib Total (N = 432)	Overall Total (N = 648)
Sex, n (%)					
Male	37 (17.1)	43 (19.8)	45 (20.9)	88 (20.4)	125 (19.3)
Female	179 (82.9)	174 (80.2)	170 (79.1)	344 (79.6)	523 (80.7)
Age group (years), n (%)					
< 40	23 (10.6)	28 (12.9)	31 (14.4)	59 (13.7)	82 (12.7)
40 – 64	148 (68.5)	147 (67.7)	141 (65.6)	288 (66.7)	436 (67.3)
≥ 65	45 (20.8)	42 (19.4)	43 (20.0)	85 (19.7)	130 (20.1)
Age (years)					
Mean (± Standard Deviation [SD])	55.3 (11.12)	54.5 (12.20)	53.1 (12.72)	53.8 (12.47)	54.3 (12.05)
Median (Minimum, maximum)	57.0 (25.0, 80.0)	56.0 (20.0, 79.0)	55.0 (22.0, 80.0)	55.0 (20.0, 80.0)	56.0 (20.0, 80.0)
Race, n (%)					
White	176 (81.5)	173 (79.7)	180 (83.7)	353 (81.7)	529 (81.6)
Black or African American	11 (5.1)	15 (6.9)	9 (4.2)	24 (5.6)	35 (5.4)
American Indian/Alaska Native	3 (1.4)	4 (1.8)	3 (1.4)	7 (1.6)	10 (1.5)
Asian[a]	24 (11.1)	24 (11.1)	21 (9.8)	45 (10.4)	69 (10.6)
Multiple	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)	5 (0.8)

表 2.7.3-28. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M15-555 試験（続き）

	cMTX (N = 216)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)	Upadacitinib Total (N = 432)	Overall Total (N = 648)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	50 (23.1)	52 (24.0)	54 (25.1)	106 (24.5)	156 (24.1)
Not Hispanic or Latino	166 (76.9)	165 (76.0)	161 (74.9)	326 (75.5)	492 (75.9)
Weight (kg), n (%)					
< 60	45 (20.8)	44 (20.3)	42 (19.5)	86 (19.9)	131 (20.2)
≥ 60	171 (79.2)	173 (79.7)	173 (80.5)	346 (80.1)	517 (79.8)
Weight overall (kg)					
Mean (± SD)	76.9 (20.43)	75.5 (20.30)	75.8 (18.41)	75.7 (19.36)	76.1 (19.71)
Median (Minimum, maximum)	75.0 (38.9, 142.9)	72.2 (39.8, 166.9)	74.8 (40.7, 142.9)	73.0 (39.8, 166.9)	73.9 (38.9, 166.9)
Body mass index (kg/m^2), n (%)					
< 25	60 (28.0)	73 (34.1)	72 (34.0)	145 (34.0)	205 (32.0)
≥ 25	154 (72.0)	141 (65.9)	140 (66.0)	281 (66.0)	435 (68.0)
Missing	2	3	3	6	8
Body mass index (kg/m^2)					
n	214	214	212	426	640
Mean (± SD)	29.1 (7.00)	28.2 (6.32)	28.5 (6.73)	28.3 (6.52)	28.6 (6.69)
Median (Minimum, maximum)	28.0 (15.8, 57.6)	27.9 (17.4, 52.1)	27.6 (17.6, 52.3)	27.8 (17.4, 52.3)	27.9 (15.8, 57.6)

表 2.7.3-28. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M15-555 試験（続き）

	cMTX (N = 216)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)	Upadacitinib Total (N = 432)	Overall Total (N = 648)
Tobacco use,[b,c] n (%)					
Current	49 (22.7)	44 (20.4)	33 (15.3)	77 (17.9)	126 (19.5)
Former	38 (17.6)	42 (19.4)	42 (19.5)	84 (19.5)	122 (18.9)
Never	129 (59.7)	130 (60.2)	140 (65.1)	270 (62.6)	399 (61.7)
Unknown	0	1	0	1	1
Alcohol use,[c] n (%)					
Current	66 (30.6)	74 (34.3)	67 (31.5)	141 (32.9)	207 (32.1)
Former	24 (11.1)	19 (8.8)	27 (12.7)	46 (10.7)	70 (10.9)
Never	126 (58.3)	123 (56.9)	119 (55.9)	242 (56.4)	368 (57.1)
Unknown	0	1	2	3	3

NOTE: PERCENTAGES CALCULATED ON NON-MISSING / NON-UNKNOWN VALUES.

a. Consisting only of Japan subjects.

b. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco, and never used another type of tobacco.

c. A subject was counted in the category closest to user.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 4

表 2.7.3-29. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M15-555 試験

	cMTX (N = 216)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)	Upadacitinib Total (N = 432)	Overall Total (N = 648)
Duration of RA diagnosis (years) – continuous					
Mean ± SD	5.8 ± 6.63	7.5 ± 8.88	6.5 ± 6.98	7.0 ± 8.00	6.6 ± 7.58
Median (Minimum, maximum)	2.7 (0.3, 36.0)	3.6 (0.3, 54.2)	4.2 (0.2, 41.5)	4.1 (0.2, 54.2)	3.6 (0.2, 54.2)
RF – categorical, n (%)					
Positive	151 (69.9)	155 (71.4)	151 (70.2)	306 (70.8)	457 (70.5)
Negative	65 (30.1)	62 (28.6)	64 (29.8)	126 (29.2)	191 (29.5)
Anti-CCP – categorical, n (%)					
Positive	153 (70.8)	159 (73.3)	151 (70.6)	310 (71.9)	463 (71.6)
Negative	63 (29.2)	58 (26.7)	63 (29.4)	121 (28.1)	184 (28.4)
Missing	0	0	1	1	1
RF and anti-CCP, n (%)					
Positive (RF and anti-CCP)	135 (62.5)	142 (65.4)	131 (60.9)	273 (63.2)	408 (63.0)
At least one negative	81 (37.5)	75 (34.6)	84 (39.1)	159 (36.8)	240 (37.0)
RF and anti-CCP, n (%)					
Negative (RF and anti-CCP)	47 (21.8)	45 (20.7)	43 (20.1)	88 (20.4)	135 (20.9)
At least one positive	169 (78.2)	172 (79.3)	171 (79.9)	343 (79.6)	512 (79.1)
Missing	0	0	1	1	1

表 2.7.3-29. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M15-555 試験（続き）

	cMTX (N = 216)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)	Upadacitinib Total (N = 432)	Overall Total (N = 648)
DAS28 (CRP) – continuous					
n	216	216	215	431	647
Mean ± SD	5.6 ± 1.04	5.6 ± 0.92	5.6 ± 1.06	5.6 ± 0.99	5.6 ± 1.01
Median (Minimum, maximum)	5.5 (2.1, 7.9)	5.6 (3.4, 7.8)	5.5 (2.7, 8.1)	5.6 (2.7, 8.1)	5.5 (2.1, 8.1)
CDAI – continuous					
n	200	209	202	411	611
Mean ± SD	37.8 ± 14.39	38.0 ± 13.12	38.4 ± 13.77	38.2 ± 13.43	38.0 ± 13.74
Median (Minimum, maximum)	34.8 (8.2, 73.2)	35.4 (12.6, 75.3)	36.8 (14.1, 72.6)	35.7 (12.6, 75.3)	35.5 (8.2, 75.3)
TJC68					
Mean ± SD	25.2 ± 15.99	24.5 ± 15.10	24.8 ± 15.19	24.6 ± 15.13	24.8 ± 15.41
Median (Minimum, maximum)	20.0 (6.0, 68.0)	20.0 (6.0, 68.0)	22.0 (3.0, 67.0)	21.0 (3.0, 68.0)	21.0 (3.0, 68.0)
SJC66					
Mean ± SD	16.9 ± 11.52	16.4 ± 10.94	16.9 ± 10.23	16.7 ± 10.59	16.7 ± 10.90
Median (Minimum, maximum)	14.0 (6.0, 66.0)	13.0 (6.0, 64.0)	14.0 (3.0, 59.0)	13.0 (3.0, 64.0)	13.0 (3.0, 66.0)
HAQ-DI					
n	216	216	215	431	647
Mean ± SD	1.5 ± 0.66	1.5 ± 0.66	1.5 ± 0.65	1.5 ± 0.66	1.5 ± 0.66
Median (Minimum, maximum)	1.6 (0.0, 2.9)	1.5 (0.1, 3.0)	1.5 (0.0, 3.0)	1.5 (0.0, 3.0)	1.6 (0.0, 3.0)

表 2.7.3-29. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M15-555 試験（続き）

	cMTX (N = 216)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)	Upadacitinib Total (N = 432)	Overall Total (N = 648)
CRP (mg/L)					
Mean ± SD	14.5 ± 17.33	14.0 ± 16.49	16.3 ± 20.77	15.1 ± 18.76	14.9 ± 18.28
Median (Minimum, maximum)	8.3 (0.2, 128.0)	8.2 (0.2, 122.0)	9.2 (0.4, 136.0)	8.5 (0.2, 136.0)	8.4 (0.2, 136.0)
Morning stiffness duration (minutes)					
n	215	217	214	431	646
Mean ± SD	153.0 ± 221.72	144.2 ± 215.05	133.9 ± 152.73	139.1 ± 186.58	143.7 ± 198.90
Median (Minimum, maximum)	90.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1830.0)	90.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1830.0)	90.0 (0.0, 1830.0)
MTX dose (mg)[a]					
n	215	215	213	428	643
Mean ± SD	16.7 ± 4.41	16.8 ± 4.21	16.5 ± 4.56	16.7 ± 4.39	16.7 ± 4.39
Median (Minimum, maximum)	15.0 (8.0, 25.0)	15.0 (8.0, 25.0)	15.0 (8.0, 25.0)	15.0 (8.0, 25.0)	15.0 (8.0, 25.0)
Oral steroid dosing at Baseline, n (%)					
Yes	115 (53.2)	114 (52.5)	98 (45.6)	212 (49.1)	327 (50.5)
No	101 (46.8)	103 (47.5)	117 (54.4)	220 (50.9)	321 (49.5)
Oral steroid dose (mg)[b]					
n	115	112	96	208	323
Mean ± SD	6.2 ± 2.56	6.1 ± 2.52	5.9 ± 2.48	6.0 ± 2.50	6.1 ± 2.52
Median (Minimum, maximum)	5.0 (1.0, 10.0)	5.0 (2.0, 15.0)	5.0 (1.0, 10.0)	5.0 (1.0, 15.0)	5.0 (1.0, 15.0)

a. Represents MTX dose prior to Baseline.

b. Oral steroid dose was prednisone equivalent dose.

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 5

被験者の内訳

M15-555 試験の第 1 ピリオドの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-7，第 2 ピリオド（投与 48 週時まで）の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-8（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-9（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）に示す。

第 1 ピリオド

648 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 217 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 215 名，MTX 継続群 216 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 50 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 18 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 13 名，MTX 継続群 19 名）であり，主な中止理由は同意撤回及び有害事象であった。

第 2 ピリオド（投与 48 週時まで）

603 名が第 2 ピリオドに組み入れられ，598 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 300 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 298 名）が治験薬の投与を受けた。投与 48 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 97 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 50 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 47 名）であり，主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

更新時（投与 84 週時まで）

投与順序別の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-10，投与 84 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-11（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-12（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）に示す。

投与 84 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 117 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 62 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 55 名）であり，主な中止理由はその他，有害事象，及び同意撤回であった。

2.7.3.3.1.1.3 M13-545 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M13-545 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-30（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-31（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。また，ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴を付録 表 2.7.3.6-19 に，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-20 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。被験者の大部分は女性（76.3%）で白人（81.1%）であり，年齢の平均値は 53.4 歳（範囲：18～85 歳），体重の平均値は 74.8 kg（範囲：36.9～196.0 kg）であった。

ベースラインの関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 2.7 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 25.7，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.5，DAS28（CRP）は 5.9 及び CDAI

は 40.1 であった。関節リウマチに対する治療歴及び帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

全体で多く認められた疾患歴は，血管障害（38.3%）であり，次いで代謝および栄養障害（32.4%）であった。これらの疾患歴を有する被験者の割合は，投与群間で均衡していた。

表 2.7.3-30. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-545 試験

	MTX (N = 314)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 317)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 314)	Overall Total (N = 945)
Sex, n (%)				
Male	74 (23.6)	76 (24.0)	74 (23.6)	224 (23.7)
Female	240 (76.4)	241 (76.0)	240 (76.4)	721 (76.3)
Age group (years), n (%)				
< 40	50 (15.9)	60 (18.9)	34 (10.8)	144 (15.2)
40 – 65	206 (65.6)	204 (64.4)	212 (67.5)	622 (65.8)
≥ 65	58 (18.5)	53 (16.7)	68 (21.7)	179 (18.9)
Age (years)				
Mean (± Standard Deviation [SD])	53.3 (12.89)	51.9 (12.58)	54.9 (12.58)	53.4 (12.73)
Median (Minimum, maximum)	55.0 (21, 82)	53.0 (22, 83)	56.0 (18, 85)	55.0 (18, 85)
Race, n (%)				
White	256 (81.5)	256 (80.8)	254 (80.9)	766 (81.1)
Black or African American	12 (3.8)	8 (2.5)	13 (4.1)	33 (3.5)
American Indian/Alaska Native	2 (0.6)	8 (2.5)	7 (2.2)	17 (1.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	6 (0.6)
Asian	37 (11.8)	35 (11.0)	34 (10.8)	106 (11.2)
Multiple	5 (1.6)	7 (2.2)	5 (1.6)	17 (1.8)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	102 (32.5)	107 (33.8)	107 (34.1)	316 (33.4)
Not Hispanic or Latino	212 (67.5)	210 (66.2)	207 (65.9)	629 (66.6)
Weight (kg), n (%)				
< 60	67 (21.3)	68 (21.5)	70 (22.3)	205 (21.7)
≥ 60	247 (78.7)	249 (78.5)	244 (77.7)	740 (78.3)
Weight overall (kg)				
Mean (± SD)	74.5 (19.13)	75.0 (18.72)	74.8 (21.05)	74.8 (19.64)
Median (Minimum, maximum)	70.6 (36.9, 148.8)	72.0 (43.0, 150.5)	72.2 (39.7, 196.0)	71.0 (36.9, 196.0)
Body mass index (kg/m^2), n (%)				
< 25	103 (32.8)	106 (33.4)	113 (36.0)	322 (34.1)
≥ 25	211 (67.2)	211 (66.6)	201 (64.0)	623 (65.9)
Body mass index (kg/m^2)				
Mean (± SD)	28.0 (6.34)	28.3 (6.29)	28.3 (7.23)	28.2 (6.63)
Median (Minimum, maximum)	27.0 (16.0, 54.0)	27.2 (17.0, 52.1)	27.1 (13.3, 71.9)	27.1 (13.3, 71.9)

表 2.7.3-30. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-545 試験（続き）

	MTX (N = 314)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 317)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 314)	Overall Total (N = 945)
Tobacco/nicotine use,[a] n (%)				
Current	70 (22.3)	74 (23.3)	67 (21.5)	211 (22.4)
Former	50 (15.9)	63 (19.9)	62 (19.9)	175 (18.6)
Never	194 (61.8)	180 (56.8)	183 (58.7)	557 (59.1)
Unknown	0	0	2	2
Alcohol use,[a] n (%)				
Current	87 (27.8)	97 (30.6)	106 (34.0)	290 (30.8)
Former	17 (5.4)	27 (8.5)	20 (6.4)	64 (6.8)
Never	209 (66.8)	193 (60.9)	186 (59.6)	588 (62.4)
Unknown	1	0	2	3

a. Percentages calculated on non-unknown values.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 4

表 2.7.3-31. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-545 試験

	MTX (N = 314)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 317)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 314)	Overall Total (N = 945)
Duration of RA diagnosis (years) – continuous				
Mean ± SD	2.6 (5.14)	2.9 (5.38)	2.8 (5.63)	2.7 (5.38)
Median (Minimum, maximum)	0.5 (0.0, 38.0)	0.5 (0.0, 36.5)	0.6 (0.0, 44.0)	0.5 (0.0, 44.0)
RF[a] – categorical, n (%)				
Positive	232 (73.9)	251 (79.4)	234 (74.5)	717 (76.0)
Negative	82 (26.1)	65 (20.6)	80 (25.5)	227 (24.0)
Missing	0	1	0	1
Anti-CCP – categorical, n (%)				
Positive	236 (75.2)	258 (81.4)	230 (73.7)	724 (76.8)
Negative	78 (24.8)	59 (18.6)	82 (26.3)	219 (23.2)
Missing	0	0	2	2
RF and anti-CCP, n (%)				
Positive (RF and anti-CCP)	213 (67.8)	230 (72.6)	212 (67.7)	655 (69.4)
At least one negative	101 (32.2)	87 (27.4)	101 (32.3)	289 (30.6)
Missing	0	0	1	1
RF and anti-CCP, n (%)				
Negative (RF and anti-CCP)	59 (18.8)	37 (11.7)	61 (19.5)	157 (16.6)
At least one positive	255 (81.2)	279 (88.3)	252 (80.5)	786 (83.4)
Missing	0	1	1	2
DAS28 (CRP) – continuous				
n	314	317	311	942
Mean ± SD	5.9 (0.97)	5.9 (0.97)	5.8 (1.02)	5.9 (0.99)
Median (Minimum, maximum)	5.8 (3.0, 8.3)	5.9 (3.3, 8.4)	5.7 (3.4, 8.3)	5.8 (3.0, 8.4)
CDAI – continuous				
n	299	301	303	903
Mean ± SD	40.5 (13.34)	40.4 (13.31)	39.3 (13.48)	40.1 (13.37)
Median (Minimum, maximum)	37.8 (13.8, 76.0)	38.8 (13.5, 73.1)	37.6 (13.6, 73.3)	37.9 (13.5, 76.0)
TJC68				
Mean ± SD	26.4 (16.15)	25.4 (14.42)	25.2 (14.99)	25.7 (15.20)
Median (Minimum, maximum)	22.0 (3, 68)	22.0 (4, 68)	21.0 (2, 68)	22.0 (2, 68)

表 2.7.3-31. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-545 試験（続き）

	MTX (N = 314)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 317)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 314)	Overall Total (N = 945)
SJC66				
Mean ± SD	16.9 (10.58)	16.9 (10.35)	15.7 (9.71)	16.5 (10.22)
Median (Minimum, maximum)	14.0 (5, 60)	14.0 (6, 58)	13.0 (0, 59)	13.0 (0, 60)
HAQ-DI				
n	314	317	311	942
Mean ± SD	1.6 (0.67)	1.6 (0.67)	1.5 (0.66)	1.6 (0.66)
Median (Minimum, maximum)	1.6 (0.0, 3.0)	1.6 (0.0, 3.0)	1.5 (0.0, 3.0)	1.6 (0.0, 3.0)
CRP (mg/L)				
Mean ± SD	21.2 (22.05)	23.0 (27.37)	19.4 (22.59)	21.2 (24.16)
Median (Minimum, maximum)	13.9 (0.2, 149.0)	13.9 (0.2, 207.0)	9.9 (0.2, 159.0)	12.8 (0.2, 207.0)
Morning stiffness duration (minutes)				
n	313	316	313	942
Mean ± SD	128.5 (134.16)	168.9 (227.46)	136.4 (166.45)	144.7 (181.05)
Median (Minimum, maximum)	90.0 (0.0, 1440.0)	120.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1440.0)	120.0 (0.0, 1440.0)
Oral steroid dosing at baseline, n (%)				
Yes	163 (51.9)	147 (46.4)	137 (43.6)	447 (47.3)
No	151 (48.1)	170 (53.6)	177 (56.4)	498 (52.7)
Oral steroid dose (mg)[b]				
n	162	146	137	445
Mean ± SD	6.4 (2.41)	6.4 (3.10)	6.9 (2.88)	6.6 (2.80)
Median (Minimum, maximum)	5.0 (1.0, 12.5)	5.0 (1.2, 30.0)	5.0 (1.0, 20.0)	5.0 (1.0, 30.0)

a. RF baseline results of < 15 were set to negative.

b. Oral steroid dose was prednisone equivalent dose.

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 5

被験者の内訳

M13-545 試験の第 1 ピリオドの投与 24 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-15 に示す。

第 1 ピリオド（投与 24 週時まで）

947 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 317 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 315 名，MTX 群 315 名）がランダム化され，ウパダシチニブ 30 mg 群及び MTX 群の各 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。投与 24 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は 104 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 27 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 31 名，MTX 群 46 名）であり，主な中止理由は有害事象，同意撤回及び効果不十分であった。

更新時（第 2 ピリオド，投与 72 週時まで）

第 1 ピリオドの投与順序別の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-16，投与 72 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-17（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-18（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）に示す。

775 名（ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群 256 名，ウパダシチニブ 30 mg 単独投与群 253 名，MTX 単独投与群 209 名，ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群 33 名，ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群 24 名）が第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた。投与 72 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 52 名（ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群 15 名，ウパダシチニブ 30 mg 単独投与群 17 名，MTX 単独投与群 18 名，ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群 2 名，ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群 0 名）であり，主な中止理由は有害事象，同意撤回，及び追跡不能であった。

2.7.3.3.1.1.4 M14-465 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M14–465 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-32（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-33（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。また，ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴を付録 表 2.7.3.6-27 に，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-28 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。被験者の大部分は女性（79.3%）で白人（87.7%）であり，年齢の平均値は 53.9 歳（範囲：19～86 歳），体重の平均値は 76.7 kg（範囲：38.9～169.2 kg）であった。

ベースラインの関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 8.2 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 26.2，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.4，DAS28（CRP）は 5.8 及び CDAI は 39.9 であった。関節リウマチに対する治療歴及び帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

全体で多く認められた疾患歴は，血管障害（43.8%）であり，次いで筋骨格系および結合組織障害（37.9%）であった。血管障害と筋骨格系および結合組織障害のうち多く認められた疾患歴は，高血圧（ウパダシチニブ群 41.6%，アダリムマブ群 41.3%，プラセボ群 36.6%，以下同順），その他の筋骨格系および結合組織障害（26.0%，22.6%，27.0%），骨粗鬆症（10.1%，10.1%，10.3%）であった。

表 2.7.3-32. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M14-465 試験

	Placebo (N = 651)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 651)	Overall Total (N = 1629)
Sex, n (%)				
Male	139 (21.4)	68 (20.8)	130 (20.0)	337 (20.7)
Female	512 (78.6)	259 (79.2)	521 (80.0)	1292 (79.3)
Age group (years), n (%)				
< 40	91 (14.0)	39 (11.9)	81 (12.4)	211 (13.0)
40 – 64	437 (67.1)	232 (70.9)	439 (67.4)	1108 (68.0)
≥ 65	123 (18.9)	56 (17.1)	131 (20.1)	310 (19.0)
Age (years)				
Mean (± SD)	53.6 (12.24)	53.7 (11.70)	54.2 (12.08)	53.9 (12.07)
Median (Minimum, maximum)	55.0 (19.0, 86.0)	54.0 (19.0, 83.0)	55.0 (20.0, 83.0)	55.0 (19.0, 86.0)
Race, n (%)				
White	561 (86.2)	292 (89.3)	576 (88.5)	1429 (87.7)
Black or African American	38 (5.8)	17 (5.2)	33 (5.1)	88 (5.4)
American Indian/Alaska Native	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	1 (< 0.1)
Asian	39 (6.0)	15 (4.6)	31 (4.8)	85 (5.2)
Multiple	10 (1.5)	2 (0.6)	10 (1.5)	22 (1.4)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	206 (31.6)	106 (32.4)	215 (33.0)	527 (32.4)
Not Hispanic or Latino	445 (68.4)	221 (67.6)	436 (67.0)	1102 (67.6)
Weight (kg), n (%)				
< 60	100 (15.4)	54 (16.5)	111 (17.1)	265 (16.3)
≥ 60	551 (84.6)	273 (83.5)	540 (82.9)	1364 (83.7)

表 2.7.3-32. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M14-465 試験（続き）

	Placebo (N = 651)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 651)	Overall Total (N = 1629)
Weight overall (kg)				
Mean (± SD)	76.5 (18.46)	75.9 (18.83)	77.3 (19.83)	76.7 (19.09)
Median (Minimum, maximum)	73.9 (38.9, 155.1)	73.1 (40.6, 155.9)	74.0 (39.3, 169.2)	73.9 (38.9, 169.2)
Body mass index (BMI) (kg/m^2), n (%)				
< 25	181 (28.0)	100 (30.6)	195 (30.0)	476 (29.3)
≥ 25	466 (72.0)	227 (69.4)	456 (70.0)	1149 (70.7)
Missing	4	0	0	4
BMI (kg/m^2)				
n	647	327	651	1625
Mean (± SD)	28.7 (6.20)	28.6 (6.53)	29.2 (7.00)	28.9 (6.60)
Median (Minimum, maximum)	27.5 (15.8, 54.7)	27.3 (15.5, 57.2)	27.8 (16.9, 68.1)	27.6 (15.5, 68.1)
Tobacco use,[a,b] n (%)				
Current	121 (18.6)	73 (22.5)	115 (17.7)	309 (19.0)
Former	95 (14.6)	44 (13.6)	110 (16.9)	249 (15.3)
Never	435 (66.8)	207 (63.9)	426 (65.4)	1068 (65.7)
Unknown	0	3	0	3
Alcohol use,[b] n (%)				
Current	147 (22.7)	85 (26.4)	164 (25.4)	396 (24.5)
Former	43 (6.6)	26 (8.1)	44 (6.8)	113 (7.0)
Never	458 (70.7)	211 (65.5)	438 (67.8)	1107 (68.5)
Unknown	3	5	5	13

a. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco, and never used another type of tobacco.

b. A subject was counted in the category closest to user.

Note: Percentages were calculated on non-missing / non-unknown values.

相互参照：M14–465 試験 CSR W26 Table 7

表 2.7.3-33. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-465 試験

	Placebo (N = 651)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 651)	Overall Total (N = 1629)
Duration of RA diagnosis (years) – continuous				
Mean ± SD	8.3 ± 8.00	8.3 ± 8.41	8.1 ± 7.73	8.2 ± 7.97
Median (Minimum, maximum)	5.8 (0.3, 49.8)	5.5 (0.3, 51.1)	5.5 (0.3, 43.4)	5.6 (0.3, 51.1)
RF – categorical, n (%)				
Positive	517 (79.4)	265 (81.0)	521 (80.0)	1303 (80.0)
Negative	134 (20.6)	62 (19.0)	130 (20.0)	326 (20.0)
Anti-CCP – categorical, n (%)				
Positive	529 (81.5)	264 (80.7)	525 (80.6)	1318 (81.0)
Negative	120 (18.5)	63 (19.3)	126 (19.4)	309 (19.0)
Missing	2	0	0	2
RF and anti-CCP, n (%)				
Positive (RF and anti-CCP)	475 (73.2)	241 (73.7)	480 (73.7)	1196 (73.5)
At least one negative	174 (26.8)	86 (26.3)	171 (26.3)	431 (26.5)
Missing	2	0	0	2
Negative (RF and anti-CCP)	80 (12.3)	39 (11.9)	85 (13.1)	204 (12.5)
At least one positive	571 (87.7)	288 (88.1)	566 (86.9)	1425 (87.5)
DAS28 (CRP) – continuous				
n	649	324	647	1620
Mean ± SD	5.8 ± 0.94	5.9 ± 0.96	5.8 ± 0.97	5.8 ± 0.96
Median (Minimum, maximum)	5.8 (2.3, 8.1)	5.9 (2.8, 8.5)	5.8 (1.8, 8.4)	5.8 (1.8, 8.5)
CDAI – continuous				
n	620	304	616	1540
Mean ± SD	40.0 ± 12.73	39.8 ± 13.18	39.7 ± 12.92	39.9 ± 12.89
Median (Minimum, maximum)	39.2 (6.4, 75.1)	37.9 (11.5, 75.4)	38.3 (4.4, 74.7)	38.7 (4.4, 75.4)
TJC68				
Mean ± SD	26.0 ± 14.30	26.4 ± 15.16	26.4 ± 15.15	26.2 ± 14.81
Median (Minimum, maximum)	23.0 (6.0, 68.0)	23.0 (6.0, 68.0)	23.0 (5.0, 68.0)	23.0 (5.0, 68.0)
SJC66				
Mean ± SD	16.2 ± 8.97	16.3 ± 9.19	16.6 ± 10.31	16.4 ± 9.57
Median (Minimum, maximum)	14.0 (3.0, 55.0)	14.0 (4.0, 64.0)	13.0 (1.0, 61.0)	14.0 (1.0, 64.0)

表 2.7.3-33. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-465 試験（続き）

	Placebo (N = 651)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 651)	Overall Total (N = 1629)
HAQ-DI				
n	649	325	646	1620
Mean ± SD	1.6 ± 0.61	1.6 ± 0.59	1.6 ± 0.64	1.6 ± 0.62
Median (Minimum, maximum)	1.6 (0.0, 3.0)	1.8 (0.0, 3.0)	1.8 (0.0, 3.0)	1.8 (0.0, 3.0)
CRP (mg/L)				
Mean ± SD	18.0 ± 21.52	19.8 ± 21.51	17.9 ± 22.49	18.3 ± 21.91
Median (Minimum, maximum)	11.4 (0.2, 198.0)	12.3 (0.2, 142.0)	9.6 (0.2, 174.0)	10.8 (0.2, 198.0)
Baseline mTSS				
n	649	326	644	1619
Mean ± SD	35.9 ± 51.66	34.5 ± 47.06	34.0 ± 50.08	34.9 ± 50.11
Median (Minimum, maximum)	14.5 (0.0, 324.5)	15.8 (0.0, 249.5)	13.5 (0.0, 304.5)	14.5 (0.0, 324.5)
Baseline joint erosion score				
n	649	326	644	1619
Mean ± SD	17.0 ± 27.43	15.4 ± 23.10	16.5 ± 26.42	16.5 ± 26.19
Median (Minimum, maximum)	6.0 (0.0, 192.0)	6.5 (0.0, 129.0)	5.5 (0.0, 168.0)	6.0 (0.0, 192.0)
Baseline JSN score				
n	649	326	644	1619
Mean ± SD	18.9 ± 26.12	19.2 ± 25.84	17.5 ± 25.10	18.4 ± 25.66
Median (Minimum, maximum)	7.0 (0.0, 134.5)	8.0 (0.0, 125.0)	6.0 (0.0, 136.5)	7.0 (0.0, 136.5)
Morning stiffness duration (minutes)				
n	651	324	649	1624
Mean ± SD	142.4 ± 169.78	146.1 ± 184.93	141.5 ± 187.61	142.8 ± 180.02
Median (Minimum, maximum)	120.0 (0.0, 1440.0)	105.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1440.0)	100.0 (0.0, 1440.0)
MTX dose at Baseline (mg)				
n	650	326	650	1626
Mean ± SD	16.8 ± 3.82	17.1 ± 3.76	17.0 ± 4.17	17.0 ± 3.95
Median (Minimum, maximum)	15.0 (7.5, 25.0)	15.0 (10.0, 25.0)	15.0 (10.0, 25.0)	15.0 (7.5, 25.0)
Oral corticosteroid dosing at Baseline, n (%)				
Yes	392 (60.2)	202 (61.8)	388 (59.6)	982 (60.3)
No	259 (39.8)	125 (38.2)	263 (40.4)	647 (39.7)

表 2.7.3-33. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M14-465 試験（続き）

	Placebo (N = 651)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 651)	Overall Total (N = 1629)
Oral corticosteroid dose (mg)[a]				
n	391	202	388	981
Mean ± SD	6.3 ± 2.41	6.5 ± 2.44	6.2 ± 2.27	6.3 ± 2.36
Median (Minimum, maximum)	5.0 (0.3, 12.5)	5.0 (2.0, 10.0)	5.0 (0.6, 12.5)	5.0 (0.3, 12.5)

a. Values were derived from subjects who were on oral corticosteroids at study entry and represent prednisone equivalent dose.

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：M14–465 試験 CSR W26 Table 8

被験者の内訳

M14–465 試験の第 1 ピリオドの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-21（投与群別），付録 表 2.7.3.6-22（投与群別，投与 14 週時まで）及び付録 表 2.7.3.6-23（投与順序別，投与 14～26 週時まで）に示す。

第 1 ピリオド

1629 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 651 名，アダリムマブ 40 mg 群 327 名，プラセボ群 651 名）がランダム化され，ウパダシチニブ群の 1 名を除くすべての被験者がランダム化された治験薬の投与を受けた。

投与 14 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は 89 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 31 名，アダリムマブ 40 mg 群 27 名，プラセボ群 31 名）であり，主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

投与 14～26 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は 57 名（ウパダシチニブ 15 mg 群［救援治療なし］13 名，ウパダシチニブ 15 mg 群［救援治療あり］7 名，アダリムマブ 40 mg 群［救援治療なし］10 名，アダリムマブ 40 mg 群［救援治療あり］2 名，プラセボ群［救援治療なし］11 名，プラセボ群［救援治療あり］14 名）であり，主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

更新時（第 2 ピリオド，投与 72 週時まで）

第 1 ピリオドの投与 26～48 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-24（投与順序別），投与 72 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-25（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-26（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）に示す。

1629 名中 1413 名（86.7%）が第 1 ピリオドを終了した。第 2 ピリオドでは 1403 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 1048 名，アダリムマブ 40 mg 群 355 名）が治験薬の投与を受けた。投与 72 週

時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 113 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 71 名，アダリムマブ 40 mg 群 42 名）であり，主な中止理由はその他，有害事象，及び同意撤回であった。

2.7.3.3.1.1.5 M13-542 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M13–542 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-34（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-35（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。また，ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴を付録 表 2.7.3.6-33 に，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-34 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。被験者の大部分は女性（83.9%）で白人（86.9%）であり，年齢の平均値は 57.1 歳（範囲：23～87 歳），体重の平均値は 81.1 kg（範囲：38.1～148.3 kg）であった。

ベースラインの関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 13.2 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 27.9，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 16.8，DAS28（CRP）は 5.8 及び CDAI は 40.9 であった。関節リウマチに対する治療歴及び帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

全体で多く認められた疾患歴は，筋骨格系および結合組織障害（73.1%）であり，次いで泌尿生殖器障害（62.2%）であった。筋骨格系および結合組織障害と泌尿生殖器障害のうち多く認められた疾患歴は，それぞれその他の筋骨格系および結合組織障害とその他の泌尿生殖器障害であった。筋骨格系および結合組織障害又は泌尿生殖器障害の疾患歴を有する被験者の割合は，投与群間で同程度であった。

表 2.7.3-34. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-542 試験

	Placebo (N = 169)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)		Upadacitinib Total (N = 329)		Overall Total (N = 498)	
Sex, n (%)										
Male	26	(15.4)	27	(16.5)	27	(16.4)	54	(16.4)	80	(16.1)
Female	143	(84.6)	137	(83.5)	138	(83.6)	275	(83.6)	418	(83.9)
Age (years), n (%)										
< 40	14	(8.3)	11	(6.7)	14	(8.5)	25	(7.6)	39	(7.8)
40 - 64	106	(62.7)	115	(70.1)	103	(62.4)	218	(66.3)	324	(65.1)
≥ 65	49	(29.0)	38	(23.2)	48	(29.1)	86	(26.1)	135	(27.1)
Age (years)										
Mean ± SD	57.6 ± 11.39		56.3 ± 11.34		57.3 ± 11.55		56.8 ± 11.44		57.1 ± 11.42	
Median (min, max)	60.0	(24.0, 81.0)	57.0	(23.0, 81.0)	58.0	(28.0, 87.0)	58.0	(23.0, 87.0)	59.0	(23.0, 87.0)
Race, n (%)										
White	143	(84.6)	142	(86.6)	148	(89.7)	290	(88.1)	433	(86.9)
Black or African American	21	(12.4)	17	(10.4)	10	(6.1)	27	(8.2)	48	(9.6)
American Indian/Alaska Native	0		3	(1.8)	4	(2.4)	7	(2.1)	7	(1.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0		0		1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.2)
Asian	5	(3.0)	2	(1.2)	2	(1.2)	4	(1.2)	9	(1.8)

表 2.7.3-34. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-542 試験（続き）

	Placebo (N = 169)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)		Upadacitinib Total (N = 329)		Overall Total (N = 498)	
Ethnicity, n (%)										
Hispanic or Latino	24	(14.2)	34	(20.7)	28	(17.0)	62	(18.8)	86	(17.3)
Not Hispanic or Latino	145	(85.8)	130	(79.3)	137	(83.0)	267	(81.2)	412	(82.7)
Weight (kg), n (%)										
< 60 kg	30	(17.8)	16	(9.8)	22	(13.3)	38	(11.6)	68	(13.7)
≥ 60 kg	139	(82.2)	148	(90.2)	143	(86.7)	291	(88.4)	430	(86.3)
Weight overall (kg)										
Mean ± SD	80.2 ± 20.83		83.1 ± 20.20		80.0 ± 18.32		81.5 ± 19.31		81.1 ± 19.83	
Median (min, max)	77.7	(38.1, 143.3)	81.3	(45.0, 148.3)	78.9	(44.0, 131.1)	80.0	(44.0, 148.3)	79.4	(38.1, 148.3)
Body mass index (kg/m^2), n (%)										
< 25	50	(29.9)	34	(20.7)	38	(23.2)	72	(22.0)	122	(24.6)
≥ 25	117	(70.1)	130	(79.3)	126	(76.8)	256	(78.0)	373	(75.4)
Missing	2		0		1		1		3	
Body mass index (kg/m^2)										
n	167		164		164		328		495	
Mean ± SD	29.7 ± 7.36		31.2 ± 7.30		29.7 ± 6.20		30.4 ± 6.80		30.2 ± 7.00	
Median (min, max)	27.9	(15.4, 47.7)	30.9	(18.0, 63.9)	29.4	(17.0, 46.9)	29.7	(17.0, 63.9)	29.4	(15.4, 63.9)

表 2.7.3-34. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-542 試験（続き）

	Placebo (N = 169)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)		Upadacitinib Total (N = 329)		Overall Total (N = 498)	
Tobacco use,[a,b] n (%)										
Current	22	(13.0)	37	(22.6)	39	(23.6)	76	(23.1)	98	(19.7)
Former	42	(24.9)	37	(22.6)	53	(32.1)	90	(27.4)	132	(26.5)
Never	105	(62.1)	90	(54.9)	73	(44.2)	163	(49.5)	268	(53.8)
Alcohol use,[b] n (%)										
Current	66	(39.5)	57	(35.2)	69	(42.6)	126	(38.9)	192	(39.1)
Former	16	(9.6)	13	(8.0)	21	(13.0)	34	(10.5)	50	(10.2)
Never	85	(50.9)	92	(56.8)	72	(44.4)	164	(50.6)	249	(50.7)
Unknown	2		2		3		5		7	

NOTE: PERCENTAGES CALCULATED ON NON-MISSING / NON-UNKNOWN VALUES.

a. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco, and never used another type of tobacco.

b. A subject was counted in the category closest to user. Percentages were calculated on non-unknown values.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 4

表 2.7.3-35. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-542 試験

	Placebo (N = 169)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)	Upadacitinib Total (N = 329)	Overall Total (N = 498)
Duration of RA diagnosis (years)					
Mean ± SD	14.5 ± 9.22	12.4 ± 9.38	12.7 ± 9.65	12.6 ± 9.51	13.2 ± 9.45
Median (min, max)	12.3 (0.9, 40.0)	10.3 (0.7, 47.4)	9.9 (0.6, 51.3)	10.1 (0.6, 51.3)	10.9 (0.6, 51.3)
Rheumatoid factor (RF),[a] n (%)					
Positive	113 (66.9)	119 (73.0)	113 (68.5)	232 (70.7)	345 (69.4)
Negative	56 (33.1)	44 (27.0)	52 (31.5)	96 (29.3)	152 (30.6)
Missing	0	1	0	1	1
Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP),[a] n (%)					
Positive	117 (69.2)	119 (72.6)	120 (72.7)	239 (72.6)	356 (71.5)
Negative	52 (30.8)	45 (27.4)	45 (27.3)	90 (27.4)	142 (28.5)
RF and anti-CCP,[a] n (%)					
Positive (RF and anti-CCP)	102 (60.4)	107 (65.6)	101 (61.2)	208 (63.4)	310 (62.4)
At least one negative	67 (39.6)	56 (34.4)	64 (38.8)	120 (36.6)	187 (37.6)
Missing	0	1	0	1	1
RF and anti-CCP, n (%)					
Negative (RF and anti-CCP)	41 (24.3)	33 (20.1)	33 (20.0)	66 (20.1)	107 (21.5)
At least one positive	128 (75.7)	131 (79.9)	132 (80.0)	263 (79.9)	391 (78.5)

表 2.7.3-35. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-542 試験（続き）

	Placebo (N = 169)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)	Upadacitinib Total (N = 329)	Overall Total (N = 498)
DAS28 (CRP)					
n	166	163	163	326	492
Mean ± SD	5.8 ± 1.00	5.9 ± 0.95	5.8 ± 0.89	5.8 ± 0.92	5.8 ± 0.95
Median (min, max)	6.0 (3.4, 8.4)	5.8 (3.7, 8.2)	5.6 (3.8, 8.2)	5.8 (3.7, 8.2)	5.8 (3.4, 8.4)
CDAI					
n	160	156	156	312	472
Mean ± SD	41.0 ± 13.30	41.7 ± 13.28	40.1 ± 12.25	40.9 ± 12.78	40.9 ± 12.94
Median (min, max)	41.7 (9.3, 73.0)	40.3 (17.3, 71.2)	37.5 (14.7, 71.4)	38.5 (14.7, 71.4)	39.4 (9.3, 73.0)
SJC66					
Mean ± SD	16.3 ± 9.58	17.0 ± 10.75	17.2 ± 11.37	17.1 ± 11.05	16.8 ± 10.57
Median (min, max)	14.0 (4.0, 57.0)	14.0 (6.0, 62.0)	14.0 (6.0, 64.0)	14.0 (6.0, 64.0)	14.0 (4.0, 64.0)
TJC68					
Mean ± SD	28.5 ± 15.27	27.8 ± 16.31	27.3 ± 15.23	27.5 ± 15.75	27.9 ± 15.58
Median (min, max)	27.0 (6.0, 66.0)	24.5 (6.0, 68.0)	23.0 (6.0, 66.0)	24.0 (6.0, 68.0)	25.0 (6.0, 68.0)
HAQ-DI					
n	166	163	161	324	490
Mean ± SD	1.6 ± 0.60	1.7 ± 0.64	1.6 ± 0.59	1.7 ± 0.62	1.6 ± 0.61
Median (min, max)	1.6 (0.0, 3.0)	1.8 (0.0, 2.9)	1.6 (0.3, 3.0)	1.8 (0.0, 3.0)	1.6 (0.0, 3.0)

表 2.7.3-35. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-542 試験（続き）

	Placebo (N = 169)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)	Upadacitinib Total (N = 329)	Overall Total (N = 498)
CRP (mg/L)					
Mean ± SD	16.3 ± 21.10	16.2 ± 18.62	16.0 ± 21.23	16.1 ± 19.94	16.2 ± 20.32
Median (min, max)	9.4 (0.3, 150.0)	9.1 (0.2, 129.0)	8.4 (0.6, 137.0)	8.7 (0.2, 137.0)	8.9 (0.2, 150.0)
Morning stiffness duration (minutes)					
Mean ± SD	138.4 ± 178.59	140.4 ± 189.72	184.5 ± 284.89	162.5 ± 242.81	154.4 ± 223.21
Median (min, max)	120.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1440.0)	120.0 (5.0, 1440.0)	120.0 (0.0, 1440.0)	120.0 (0.0, 1440.0)
Prior failed bDMARDs, n (%)					
Stratum 1:1 MOA and ≤ 2 prior bDMARDs	117 (69.2)	116 (70.7)	111 (67.3)	227 (69.0)	344 (69.1)
Stratum 2:> 1 MOA and/or > 2 prior bDMARDs	52 (30.8)	48 (29.3)	54 (32.7)	102 (31.0)	154 (30.9)
Failed at least 1 anti-TNF,[a] n (%)					
Yes	152 (89.9)	146 (89.0)	151 (92.1)	297 (90.5)	449 (90.3)
No	17 (10.1)	18 (11.0)	13 (7.9)	31 (9.5)	48 (9.7)
Missing	0	0	1	1	1
Concomitant csDMARD at baseline,[a] n (%)					
MTX alone	122 (72.6)	118 (73.3)	124 (75.6)	242 (74.5)	364 (73.8)
MTX and other csDMARD	17 (10.1)	19 (11.8)	11 (6.7)	30 (9.2)	47 (9.5)
csDMARD other than MTX	29 (17.3)	24 (14.9)	29 (17.7)	53 (16.3)	82 (16.6)
Missing	1	3	1	4	5

表 2.7.3-35. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-542 試験（続き）

	Placebo (N = 169)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)	Upadacitinib Total (N = 329)	Overall Total (N = 498)
Oral steroid dose (mg)[b]					
n	74	83	87	170	244
Mean ± SD	6.3 ± 2.42	5.7 ± 2.37	6.4 ± 5.75	6.0 ± 4.44	6.1 ± 3.93
Median (min, max)	5.0 (2.5, 10.0)	5.0 (1.0, 10.0)	5.0 (1.0, 55.0)	5.0 (1.0, 55.0)	5.0 (1.0, 55.0)

a. Percentages calculated on non-missing values.

b. Oral steroid dose was prednisone equivalent dose.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 5

被験者の内訳

M13-542 試験の第 1 ピリオドの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-29 に示す。

第 1 ピリオド

499 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 165 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 165 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群 85 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群 84 名）がランダム化され，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。

投与 12 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は 47 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 8 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 17 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群 13 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群 9 名）であり，主な中止理由は有害事象及び効果不十分であった。

投与 12～24 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は 32 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 8 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 16 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群 3 名，プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群 5 名）であり，主な中止理由は有害事象であった。

更新時（第 2 ピリオド，投与 60 週時まで）

投与順序別の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-30，投与 60 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-31（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-32（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）に示す。

428 名が第 2 ピリオドに組み入れられ，418 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 216 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 202 名）が治験薬の投与を受けた。投与 60 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 78 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 44 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 34 名）であり，主な中止理由は有害事象，その他及び効果不十分であった。

2.7.3.3.1.1.6 M13-549 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M13-549 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-36（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-37（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。また，ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴を付録 表 2.7.3.6-41 に，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-42 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。被験者の大部分は女性（78.7%）で白人（84.9%）であり，年齢の平均値は 55.7 歳（範囲：21～86 歳），体重の平均値は 81.4 kg（範囲：35.9～172.5 kg）であった。

ベースラインの関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 7.3 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 25.4，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 15.8，DAS28（CRP）は 5.6 及び CDAI は 38.2 であった。関節リウマチに対する治療歴及び帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

全体で多く認められた疾患歴は，筋骨格系および結合組織障害（61.3%）であり，椎間板変性症（ウパダシチニブ 15 mg 群 6.8%，ウパダシチニブ 30 mg 群 8.2%，プラセボ群 7.2%，以下同順），痛風（0，0，0.5%），筋骨格関連事象（29.0%，27.4%，21.3%），変形性関節症（20.8%，18.3%，17.6%），骨粗鬆症（12.7%，12.8%，9.0%），その他の筋骨格系および結合組織障害（37.6%，42.0%，42.5%）が含まれた。全体で 2 番目に多く認められた疾患歴は，心臓障害（48.0%）であり，各投与群で約半数の被験者に認められた（ウパダシチニブ 15 mg 群 47.1%，ウパダシチニブ 30 mg 群 44.3%，プラセボ群 52.5%）。

表 2.7.3-36. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-549 試験

	Placebo (N = 221)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 221)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 219)		Upadacitinib Total (N = 440)		Overall Total (N = 661)	
Sex, n (%)										
Male	55	(24.9)	39	(17.6)	47	(21.5)	86	(19.5)	141	(21.3)
Female	166	(75.1)	182	(82.4)	172	(78.5)	354	(80.5)	520	(78.7)
Age group (years), n (%)										
< 40	21	(9.5)	23	(10.4)	22	(10.0)	45	(10.2)	66	(10.0)
40 – 64	145	(65.6)	153	(69.2)	145	(66.2)	298	(67.7)	443	(67.0)
≥ 65	55	(24.9)	45	(20.4)	52	(23.7)	97	(22.0)	152	(23.0)
Age (years)										
Mean ± SD	56.0	± 12.22	55.3	± 11.47	55.8	± 11.29	55.6	± 11.37	55.7	± 11.65
Median (min, max)	58.0	(23.0, 86.0)	57.0	(26.0, 80.0)	57.0	(21.0, 80.0)	57.0	(21.0, 80.0)	57.0	(21.0, 86.0)
Race, n (%)										
White	187	(84.6)	188	(85.1)	186	(84.9)	374	(85.0)	561	(84.9)
Black or African American	10	(4.5)	13	(5.9)	8	(3.7)	21	(4.8)	31	(4.7)
American Indian/ Alaska Native	1	(0.5)	0		1	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)
Asian	19	(8.6)	19	(8.6)	21	(9.6)	40	(9.1)	59	(8.9)
Multiple	4	(1.8)	1	(0.5)	3	(1.4)	4	(0.9)	8	(1.2)

表 2.7.3-36. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-549 試験（続き）

	Placebo (N = 221)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 221)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 219)		Upadacitinib Total (N = 440)		Overall Total (N = 661)	
Ethnicity, n (%)										
Hispanic or Latino	27	(12.2)	23	(10.4)	30	(13.7)	53	(12.0)	80	(12.1)
not Hispanic or Latino	194	(87.8)	198	(89.6)	189	(86.3)	387	(88.0)	581	(87.9)
Weight (kg), n (%)										
< 60	38	(17.2)	38	(17.2)	40	(18.3)	78	(17.7)	116	(17.5)
≥ 60	183	(82.8)	183	(82.8)	179	(81.7)	362	(82.3)	545	(82.5)
Weight overall (kg)										
Mean ± SD	81.9	± 21.21	80.8	± 22.71	81.4	± 21.47	81.1	± 22.08	81.4	± 21.78
Median (min, max)	80.0	(42.4, 172.5)	76.8	(35.9, 160.0)	79.2	(39.8, 137.5)	78.0	(35.9, 160.0)	79.1	(35.9, 172.5)
Body mass index (kg/m^2), n (%)										
< 25	57	(25.8)	65	(29.4)	63	(28.8)	128	(29.1)	185	(28.0)
≥ 25	164	(74.2)	156	(70.6)	156	(71.2)	312	(70.9)	476	(72.0)
Body mass index (kg/m^2)										
Mean ± SD	29.6	± 6.60	29.7	± 7.56	29.9	± 7.42	29.8	± 7.48	29.7	± 7.20
Median (min, max)	28.3	(17.4, 51.0)	28.1	(16.7, 58.1)	29.2	(16.8, 50.9)	28.4	(16.7, 58.1)	28.3	(16.7, 58.1)

表 2.7.3-36. 人口統計学的特性の要約（FAS）：M13-549 試験（続き）

	Placebo (N = 221)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 221)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 219)		Upadacitinib Total (N = 440)		Overall Total (N = 661)	
Tobacco use,[a,b] n (%)										
Current	42	(19.0)	39	(17.6)	34	(15.5)	73	(16.6)	115	(17.4)
Former	49	(22.2)	60	(27.1)	61	(27.9)	121	(27.5)	170	(25.7)
Never	130	(58.8)	122	(55.2)	124	(56.6)	246	(55.9)	376	(56.9)
Alcohol use,[b] n (%)										
Current	84	(38.0)	86	(39.4)	84	(38.4)	170	(38.9)	254	(38.6)
Former	23	(10.4)	20	(9.2)	21	(9.6)	41	(9.4)	64	(9.7)
Never	114	(51.6)	112	(51.4)	114	(52.1)	226	(51.7)	340	(51.7)
Unknown	0		3		0		3		3	

Max = maximum; min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

a. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco, and never used another type of tobacco.

b. A subject was counted in the category closest to user.

Note: Percentages were calculated on non-unknown values.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 4

表 2.7.3-37. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-549 試験

	Placebo (N = 221) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 221) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 219) n (%)	Upadacitinib Total (N = 440) n (%)	Overall Total (N = 661) n (%)
Duration of RA diagnosis (years) – continuous					
Mean ± SD	7.2 ± 7.45	7.3 ± 7.89	7.3 ± 7.86	7.3 ± 7.86	7.3 ± 7.72
Median (min, max)	4.2 (0.3, 35.9)	4.3 (0.3, 41.8)	4.2 (0.2, 49.5)	4.2 (0.2, 49.5)	4.2 (0.2, 49.5)
RF – categorical					
Positive	164 (74.2)	163 (73.8)	146 (66.7)	309 (70.2)	473 (71.6)
Negative	57 (25.8)	58 (26.2)	73 (33.3)	131 (29.8)	188 (28.4)
Anti-CCP[a] – categorical					
Positive	167 (75.9)	174 (79.1)	155 (70.8)	329 (74.9)	496 (75.3)
Negative	53 (24.1)	46 (20.9)	64 (29.2)	110 (25.1)	163 (24.7)
Missing	1	1	0	1	2
RF and anti-CCP[a]					
Positive (RF and anti-CCP)	150 (67.9)	153 (69.5)	137 (62.6)	290 (66.1)	440 (66.7)
At least one negative	71 (32.1)	67 (30.5)	82 (37.4)	149 (33.9)	220 (33.3)
Missing	0	1	0	1	1

表 2.7.3-37. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-549 試験（続き）

	Placebo (N = 221) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 221) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 219) n (%)	Upadacitinib Total (N = 440) n (%)	Overall Total (N = 661) n (%)
RF and anti-CCP[a]					
Negative (RF and anti-CCP)	39 (17.7)	37 (16.7)	55 (25.1)	92 (20.9)	131 (19.8)
At least one positive	181 (82.3)	184 (83.3)	164 (74.9)	348 (79.1)	529 (80.2)
Missing	1	0	0	0	1
DAS28 (CRP) – continuous					
n	221	217	219	436	657
Mean ± SD	5.6 ± 0.84	5.7 ± 0.97	5.7 ± 0.90	5.7 ± 0.94	5.6 ± 0.91
Median (min, max)	5.6 (3.4, 7.3)	5.7 (3.1, 8.3)	5.7 (2.6, 8.2)	5.7 (2.6, 8.3)	5.6 (2.6, 8.3)
CDAI – continuous					
n	211	208	213	421	632
Mean ± SD	37.8 ± 11.81	38.3 ± 11.86	38.6 ± 12.72	38.4 ± 12.29	38.2 ± 12.13
Median (min, max)	36.4 (13.6, 67.7)	35.8 (9.8, 73.5)	37.0 (9.5, 70.0)	36.4 (9.5, 73.5)	36.4 (9.5, 73.5)
TJC68					
Mean ± SD	24.7 ± 14.96	25.2 ± 13.80	26.2 ± 14.26	25.7 ± 14.02	25.4 ± 14.34
Median (min, max)	21.0 (2.0, 66.0)	22.0 (6.0, 64.0)	23.0 (6.0, 68.0)	23.0 (6.0, 68.0)	22.0 (2.0, 68.0)

表 2.7.3-37. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-549 試験（続き）

	Placebo (N = 221) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 221) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 219) n (%)	Upadacitinib Total (N = 440) n (%)	Overall Total (N = 661) n (%)
SJC66					
Mean ± SD	15.4 ± 9.24	16.0 ± 10.04	16.2 ± 10.55	16.1 ± 10.29	15.8 ± 9.95
Median (min, max)	12.0 (3.0, 62.0)	13.0 (1.0, 61.0)	13.0 (6.0, 60.0)	13.0 (1.0, 61.0)	13.0 (1.0, 62.0)
HAQ-DI					
n	221	216	219	435	656
Mean ± SD	1.4 ± 0.63	1.5 ± 0.61	1.5 ± 0.61	1.5 ± 0.61	1.5 ± 0.62
Median (min, max)	1.5 (0.0, 2.8)	1.5 (0.0, 3.0)	1.6 (0.0, 2.6)	1.5 (0.0, 3.0)	1.5 (0.0, 3.0)
CRP (mg/L)					
Mean ± SD	12.6 ± 13.96	16.6 ± 19.17	14.8 ± 16.86	15.7 ± 18.06	14.7 ± 16.86
Median (min, max)	8.2 (0.3, 104.0)	8.5 (0.2, 108.0)	9.1 (0.8, 122.0)	8.8 (0.2, 122.0)	8.5 (0.2, 122.0)
Morning stiffness duration (minutes)					
n	216	217	215	432	648
Mean ± SD	138.9 ± 213.97	152.4 ± 241.90	128.6 ± 155.98	140.6 ± 203.84	140.0 ± 207.10
Median (min, max)	90.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1440.0)	90.0 (0.0, 1440.0)
Prior biologic DMARD use					
Yes	29 (13.1)	27 (12.2)	28 (12.8)	55 (12.5)	84 (12.7)
No	192 (86.9)	194 (87.8)	191 (87.2)	385 (87.5)	577 (87.3)

表 2.7.3-37. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（FAS）：M13-549 試験（続き）

	Placebo (N = 221) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 221) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 219) n (%)	Upadacitinib Total (N = 440) n (%)	Overall Total (N = 661) n (%)
Concomitant csDMARD at baseline[a]					
MTX alone	141 (64.1)	122 (55.5)	136 (62.1)	258 (58.8)	399 (60.5)
MTX and other csDMARD	49 (22.3)	47 (21.4)	39 (17.8)	86 (19.6)	135 (20.5)
csDMARD other than MTX	30 (13.6)	51 (23.2)	44 (20.1)	95 (21.6)	125 (19.0)
Missing	1	1	0	1	2
Oral steroid dosing at baseline					
Yes	106 (48.0)	96 (43.4)	103 (47.0)	199 (45.2)	305 (46.1)
No	115 (52.0)	125 (56.6)	116 (53.0)	241 (54.8)	356 (53.9)
Oral steroid dose (mg)[b]					
n	106	96	103	199	305
Mean ± SD	6.3 ± 2.55	6.0 ± 2.36	6.3 ± 2.60	6.2 ± 2.48	6.2 ± 2.51
Median (min, max)	5.0 (2.5, 10.0)	5.0 (1.0, 10.0)	5.0 (0.5, 12.5)	5.0 (0.5, 12.5)	5.0 (0.5, 12.5)
MTX dose (mg)[c]					
n	190	169	175	344	534
Mean ± SD	16.3 ± 4.89	17.0 ± 4.87	16.8 ± 4.33	16.9 ± 4.60	16.7 ± 4.71
Median (min, max)	15.0 (2.5, 25.0)	15.0 (6.3, 25.0)	15.0 (2.5, 25.0)	15.0 (2.5, 25.0)	15.0 (2.5, 25.0)

CCP = cyclic citrullinated peptide; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; csDMARD = conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drug; DAS28 = Disease Activity Score 28; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drug; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; Max = maximum; Min = minimum; MTX = methotrexate; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation; SJC66 = number of swollen joints out of 66 assessed joints; TJC68 = number of tender joints out of 68 assessed joints

a. Percentages calculated on non-missing values.

b. Oral steroid dose was prednisone equivalent dose.

c. Represents MTX dose prior to baseline.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 5

被験者の内訳

M13-549 試験の第 1 ピリオドの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-35，第 2 ピリオド（投与 60 週時まで）の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-36（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-37（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）に示す。

第 1 ピリオド

661 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 221 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 219 名，プラセボ群 221 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 43 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 11 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 18 名，プラセボ群 14 名）であり，主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

第 2 ピリオド（投与 60 週時まで）

618 名が第 2 ピリオドに組み入れられ，611 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 310 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 301 名）が治験薬の投与を受けた。投与 60 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 125 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 57 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 68 名）であり，主な中止理由は有害事象，同意撤回及びその他であった。

更新時（投与 84 週時まで）

投与順序別の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-38，投与 84 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-39（第 2 ピリオドに組み入れられた被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-40（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた被験者集団）に示す。

投与 84 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 140 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 66 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 74 名）であり，主な中止理由は有害事象，その他及び同意撤回であった。

2.7.3.3.1.2 第 II 相比較試験

2.7.3.3.1.2.1 M13-537 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M13-537 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-38（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-39（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴は M13-537 試験総括報告書 Table 14.1 7 に，疾患歴は M13-537 試験総括報告書 Table 14.1 8 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。mITT の大部分は，女性（79.9%）で白人（97.6%）であり，年齢の平均値は 54.9 歳（範囲：19～82 歳），体重の平均値は 74.4 kg（範囲：43.8～122.0 kg）であった。

ベースラインの関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 7.1 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 27.6，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 17.3，DAS28（CRP）は 5.7 及び CDAI は 40.0 であった。関節リウマチに対する治療歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者は，プラセボ群の 1 名（2.0%）であり，ウパダシチニブ群ではいなかった。帯状疱疹の疾患歴を有する被験者は 6 名（ウパダシチニブ 3 mg 群，6 mg 群及び 18 mg 群の各 1 名，ウパダシチニブ 24 mg 群の 3 名）であった（M13-537 試験総括報告書 16.2　4.2）。帯状疱疹の疾患歴を有する被験者のうち，試験組入れ時に帯状疱疹に対する治療を受けていた被験者はいなかった（M13-537 試験総括報告書 16.2　7.3）。

筋骨格系および結合組織障害の疾患歴には，椎間板変性症（ウパダシチニブ群 3.6%，プラセボ群 2.0%，以下同順），変形性関節症（12.9%，6.0%），骨粗鬆症（13.3%，12.0%），手術歴（15.7%，2.0%），その他の筋骨格系および結合組織障害（20.1%，12.0%）が含まれた。3 分の 1 以上の被験者が，心臓障害（43.0%，40.0%），胃腸障害（36.1%，10.0%），泌尿生殖器障害（35.3%，40.0%）の疾患歴を有していた。

表 2.7.3-38. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-537 試験

	Treatment Group							
		ABT-494						
Characteristic[a]	Placebo (N = 50)	3 mg BID (N = 50)	6 mg BID (N = 50)	12 mg BID (N = 50)	18 mg BID (N = 50)	24 mg QD (N = 49)	Total (N = 249)	*P* value[a]
Sex, n (%)								n.s.
Female	38 (76.0)	40 (80.0)	34 (68.0)	41 (82.0)	42 (84.0)	42 (85.7)	199 (79.9)	
Male	12 (24.0)	10 (20.0)	16 (32.0)	9 (18.0)	8 (16.0)	7 (14.3)	50 (20.1)	
Race,[b] n (%)								n.s.
White	50 (100)	48 (96.0)	49 (98.0)	48 (96.0)	49 (98.0)	49 (100)	243 (97.6)	
Black or African American	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	3 (1.2)	
Asian	0	0	0	0	0	0	0	
American Indian/Alaska native	0	0	0	0	0	0	0	
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	
Multi-race	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	3 (1.2)	
Ethnicity, n (%)								0.037
Hispanic or Latino	11 (22.0)	8 (16.0)	17 (34.0)	17 (34.0)	7 (14.0)	8 (16.3)	57 (22.9)	
No ethnicity	39 (78.0)	42 (84.0)	33 (66.0)	33 (66.0)	43 (86.0)	41 (83.7)	192 (77.1)	
Age group, n (%)								n.s.
18 – < 45 years	9 (18.0)	11 (22.0)	9 (18.0)	7 (14.0)	13 (26.0)	7 (14.3)	47 (18.9)	
45 – < 65 years	32 (64.0)	30 (60.0)	30 (60.0)	32 (64.0)	25 (50.0)	27 (55.1)	144 (57.8)	
≥ 65 years	9 (18.0)	9 (18.0)	11 (22.0)	11 (22.0)	12 (24.0)	15 (30.6)	58 (23.3)	

表 2.7.3-38. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-537 試験（続き）

Characteristic[a]	Treatment Group: Placebo (N = 50)	ABT-494: 3 mg BID (N = 50)	ABT-494: 6 mg BID (N = 50)	ABT-494: 12 mg BID (N = 50)	ABT-494: 18 mg BID (N = 50)	ABT-494: 24 mg QD (N = 49)	ABT-494: Total (N = 249)	*P* value[a]
Age (years)								n.s.
Mean ± SD	54.5 ± 11.51	53.1 ± 12.15	54.8 ± 12.47	55.7 ± 11.65	54.6 ± 13.65	56.2 ± 11.79	54.9 ± 12.31	
Median (min, max)	56.0 (27.0, 79.0)	54.5 (20.0, 77.0)	54.0 (24.0, 82.0)	56.0 (25.0, 76.0)	56.5 (19.0, 79.0)	55.0 (36.0, 81.0)	55.0 (19.0, 82.0)	
Weight, overall (kg)								n.s.
Mean ± SD	74.9 ± 13.24	74.0 ± 14.73	74.3 ± 14.56	77.1 ± 15.86	74.8 ± 12.91	71.9 ± 15.32	74.4 ± 14.68	
Median (min, max)	72.5 (52.3, 109.6)	74.8 (47.0, 113.0)	72.2 (52.2, 108.4)	76.2 (46.5, 122.0)	73.1 (51.4, 105.1)	69.0 (43.8, 115.2)	73.0 (43.8, 122.0)	
BMI (kg/m^2), n (%)								n.s.
< 18.5	0	0	0	0	0	0	0	
18.5 – < 25	15 (30.0)	21 (42.0)	17 (34.0)	11 (22.0)	14 (28.0)	20 (40.8)	83 (33.3)	
25 – < 30	19 (38.0)	15 (30.0)	18 (36.0)	25 (50.0)	22 (44.0)	13 (26.5)	93 (37.3)	
≥ 30	16 (32.0)	14 (28.0)	15 (30.0)	14 (28.0)	14 (28.0)	16 (32.7)	73 (29.3)	
BMI (kg/m^2)								n.s.
Mean ± SD	27.9 ± 4.64	27.5 ± 5.23	27.5 ± 4.96	28.7 ± 4.63	28.1 ± 5.20	27.1 ± 5.04	27.8 ± 5.01	
Median (min, max)	27.5 (19.9, 40.5)	27.2 (19.0, 38.3)	27.1 (19.6, 39.7)	28.7 (21.6, 43.4)	27.2 (19.7, 39.7)	25.7 (18.8, 40.8)	27.2 (18.8, 43.4)	

表 2.7.3-38. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-537 試験（続き）

Characteristic[a]	Treatment Group: Placebo (N = 50)	ABT-494: 3 mg BID (N = 50)	ABT-494: 6 mg BID (N = 50)	ABT-494: 12 mg BID (N = 50)	ABT-494: 18 mg BID (N = 50)	ABT-494: 24 mg QD (N = 49)	Total (N = 249)	*P* value[a]
Nicotine use,[c] n (%)								n.s.
Current user	13 (26.0)	14 (28.0)	9 (18.0)	8 (16.0)	8 (16.0)	10 (20.8)	49 (19.8)	
Former user	6 (12.0)	8 (16.0)	11 (22.0)	12 (24.0)	7 (14.0)	6 (12.5)	44 (17.7)	
Non-user	31 (62.0)	28 (56.0)	30 (60.0)	30 (60.0)	35 (70.0)	32 (66.7)	155 (62.5)	
Unknown	0	0	0	0	0	1	1	
Alcohol use,[d] n (%)								n.s.
Current user	10 (20.4)	12 (24.0)	11 (22.0)	12 (24.0)	9 (18.4)	5 (10.4)	49 (19.8)	
Former user	1 (2.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	0	2 (4.2)	11 (4.5)	
Non-user	38 (77.6)	35 (70.0)	35 (70.0)	36 (72.0)	40 (81.6)	41 (85.4)	187 (75.7)	
Unknown	1	0	0	0	1	1	2	

n.s. = not significant (P > 0.05)

a. P value for differences among treatment groups was based on Chi-square test for categorical variables and on 1 way ANOVA for continuous variables.

b. Non-white races were combined for the analysis of race.

c. A subject was counted in the category closed to user. Percentages were calculated on non-unknown values. Former users and nonusers were combined for the analysis of nicotine.

d. A subject was counted in the category closest to user. Percentages were calculated on non-unknown values. Former drinkers and nondrinkers were combined for analysis of alcohol.

相互参照：M13-537 試験 CSR Table 6

表 2.7.3-39. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-537 試験

	Treatment Group						
		ABT-494					
	Placebo (N = 50)	3 mg BID (N = 50)	6 mg BID (N = 50)	12 mg BID (N = 50)	18 mg BID (N = 50)	24 mg QD (N = 49)	Total (N = 249)
Duration of RA (years)							
Mean ± SD	5.9 ± 5.29	3.9 ± 3.84	7.0 ± 5.47	9.3 ± 8.58	7.3 ± 7.85	8.3 ± 7.10	7.1 ± 6.98
Median (min, max)	3.6 (0.4, 19.9)	2.4 (0.4, 18.2)	5.9 (0.3, 18.5)	6.6 (0.6, 35.1)	4.5 (0.4, 38.1)	5.9 (0.2, 25.0)	4.9 (0.2, 38.1)
Duration of RA[a], n (%)							
< 6 months	1 (2.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0	3 (6.0)	2 (4.1)	11 (4.4)
6 months – < 1 year	5 (10.0)	7 (14.0)	2 (4.0)	4 (8.0)	6 (12.0)	2 (4.1)	21 (8.4)
1 year – < 3 years	17 (34.0)	16 (32.0)	8 (16.0)	10 (20.0)	12 (24.0)	13 (26.5)	59 (23.7)
≥ 3 years	27 (54.0)	24 (48.0)	37 (74.0)	36 (72.0)	29 (58.0)	32 (65.3)	158 (63.5)
Disease activity (DAS28 [CRP])							
n	49	50	50	50	48	49	247
Mean ± SD	5.6 ± 1.11	5.5 ± 1.11	5.8 ± 0.99	5.6 ± 0.94	5.7 ± 0.83	5.7 ± 0.96	5.7 ± 0.97
Median (min, max)	5.5 (3.5, 8.2)	5.2 (3.0, 7.9)	5.8 (3.6, 7.9)	5.6 (3.2, 7.5)	5.6 (3.8, 7.6)	5.9 (3.4, 7.5)	5.7 (3.0, 7.9)
Disease activity (CDAI)							
n	47	50	49	50	46	46	241
Mean ± SD	40.0 ± 14.06	37.8 ± 13.24	42.7 ± 13.83	39.4 ± 12.49	39.9 ± 13.12	40.6 ± 13.09	40.0 ± 13.15
Median (min, max)	37.3 (16.8, 67.6)	35.3 (16.5, 65.0)	41.6 (15.5, 70.4)	38.2 (14.6, 75.0)	37.6 (17.2, 66.1)	37.6 (15.9, 67.6)	38.2 (14.6, 75.0)
RF status, n (%)							
Positive (≥ 14)	41 (82.0)	45 (90.0)	46 (92.0)	44 (88.0)	41 (82.0)	44 (89.8)	220 (88.4)
Negative	9 (18.0)	5 (10.0)	4 (8.0)	6 (12.0)	9 (18.0)	5 (10.2)	29 (11.6)

表 2.7.3-39. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-537 試験（続き）

	Treatment Group						
		ABT-494					
	Placebo (N = 50)	3 mg BID (N = 50)	6 mg BID (N = 50)	12 mg BID (N = 50)	18 mg BID (N = 50)	24 mg QD (N = 49)	Total (N = 249)
RF (IU/mL)							
Mean ± SD	163.4 ± 185.36	161.1 ± 191.28	161.1 ± 165.02	121.6 ± 128.07	214.6 ± 425.61	153.9 ± 127.81	162.5 ± 236.01
Median (min, max)	85.0 (8.2, 650.0)	72.4 (7.0, 650.0)	110.9 (8.9, 650.0)	92.3 (7.4, 650.0)	82.7 (8.1, 2835.0)	127.9 (8.4, 547.5)	99.4 (7.0, 2835.0)
Anti-CCP Ab status, n (%)							
Positive (≥ 20)	39 (78.0)	40 (80.0)	45 (90.0)	43 (86.0)	40 (80.0)	45 (91.8)	213 (85.5)
Negative	11 (22.0)	10 (20.0)	5 (10.0)	7 (14.0)	10 (20.0)	4 (8.2)	36 (14.5)
Anti-CCP Ab							
Mean ± SD	183.6 ± 100.73	179.8 ± 98.47	192.6 ± 88.40	190.8 ± 94.38	187.9 ± 99.76	214.1 ± 78.35	193.0 ± 92.22
Median (min, max)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)
hs-CRP (mg/L) , n (%)							
positive (> ULN)	27 (54.0)	25 (50.0)	31 (62.0)	26 (52.0)	28 (56.0)	33 (67.3)	143 (57.4)
negative (≤ ULN)	23 (46.0)	25 (50.0)	19 (38.0)	24 (48.0)	22 (44.0)	16 (32.7)	106 (42.6)
hs-CRP (mg/L)							
Mean ± SD	15.2 ± 26.24	11.4 ± 14.64	16.9 ± 20.39	10.5 ± 15.08	12.7 ± 15.32	13.8 ± 15.91	13.0 ± 16.42
Median (min, max)	5.6 (0.5, 148.8)	5.0 (0.1, 60.5)	8.0 (0.2, 89.8)	5.1 (0. 5, 75.8)	6.4 (0.4, 83.5)	7.7 (0.4, 83.7)	6.3 (0.1, 89.8)
RF and anti-CCP Ab, n (%)							
RF^+ and anti-CCP^+	39 (78.0)	40 (80.0)	44 (88.0)	43 (86.0)	39 (78.0)	44 (89.8)	210 (84.3)
at least 1 negative	11 (22.0)	10 (20.0)	6 (12.0)	7 (14.0)	11 (22.0)	5 (10.2)	39 (15.7)

表 2.7.3-39. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-537 試験（続き）

	Treatment Group						
		ABT-494					
	Placebo (N = 50)	3 mg BID (N = 50)	6 mg BID (N = 50)	12 mg BID (N = 50)	18 mg BID (N = 50)	24 mg QD (N = 49)	Total (N = 249)
Baseline TJC68							
Mean ± SD	28.7 ± 16.41	26.7 ± 15.36	28.4 ± 16.14	28.2 ± 13.37	26.9 ± 15.27	27.6 ± 15.75	27.6 ± 15.10
Median (min, max)	24.0 (0.0, 56.0)	26.0 (2.0, 66.0)	21.5 (5.0, 62.0)	28.0 (10.0, 68.0)	22.5 (7.0, 64.0)	20.0 (7.0, 58.0)	25.0 (2.0, 68.0)
Baseline SJC66							
Mean ± SD	18.8 ± 12.31	14.9 ± 8.15	19.0 ± 11.62	16.8 ± 10.81	17.3 ± 12.08	18.4 ± 13.15	17.3 ± 11.27
Median (min, max)	16.5 (6.0, 56.0)	13.5 (6.0, 56.0)	16.0 (7.0, 56.0)	12.0 (6.0, 66.0)	13.5 (6.0, 56.0)	13.0 (7.0, 57.0)	14.0 (6.0, 66.0)
PhGA (mm)							
n	48	50	49	50	48	46	243
Mean ± SD	62.3 ± 14.81	61.9 ± 16.98	63.3 ± 18.58	59.8 ± 16.49	64.6 ± 15.46	67.3 ± 15.09	63.3 ± 16.65
Median (min, max)	65.0 (19.0, 100.0)	63.0 (16.0, 92.0)	66.0 (15.0, 97.0)	60.5 (25.0, 97.0)	65.5 (32.0, 97.0)	67.0 (24.0, 96.0)	65.0 (15.0, 97.0)
PtGA (mm)							
n	49	50	50	50	48	49	247
Mean ± SD	61.7 ± 19.49	60.4 ± 23.92	60.5 ± 18.37	59.2 ± 21.89	62.6 ± 18.52	64.7 ± 20.20	61.5 ± 20.63
Median (min, max)	63.0 (10.0, 100.0)	60.0 (3.0, 98.0)	61.5 (14.0, 100.0)	56.5 (12.0, 96.0)	64.0 (21.0, 100.0)	71.0 (5.0, 100.0)	63.0 (3.0, 100.0)
Patient's assessment of pain (mm)							
n	49	50	50	50	48	49	247
Mean ± SD	60.2 ± 19.26	59.7 ± 21.78	61.9 ± 18.85	63.1 ± 21.53	65.8 ± 16.35	67.1 ± 20.14	63.5 ± 19.87
Median (min, max)	65.0 (2.0, 95.0)	63.5 (17.0, 99.0)	63.0 (2.0, 100.0)	65.5 (1.0, 100.0)	68.0 (29.0, 100.0)	69.0 (15.0, 100.0)	66.0 (1.0, 100.0)

表 2.7.3-39. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-537 試験（続き）

	Treatment Group						
		ABT-494					
	Placebo (N = 50)	3 mg BID (N = 50)	6 mg BID (N = 50)	12 mg BID (N = 50)	18 mg BID (N = 50)	24 mg QD (N = 49)	Total (N = 249)
HAQ-DI							
n	48	50	50	50	48	49	247
Mean ± SD	1.4 ± 0.73	1.3 ± 0.69	1.6 ± 0.66	1.5 ± 0.64	1.6 ± 0.60	1.5 ± 0.69	1.5 ± 0.66
Median (min, max)	1.5 (0.0, 3.0)	1.4 (0.0, 2.6)	1.6 (0.1, 3.0)	1.7 (0.0, 2.6)	1.7 (0.0, 2.9)	1.5 (0.0, 2.8)	1.6 (0.0, 3.0)
Number of non-MTX DMARDs used, n (%)							
0	43 (86.0)	44 (88.0)	38 (76.0)	39 (78.0)	45 (90.0)	37 (75.5)	203 (81.5)
1	6 (12.0)	4 (8.0)	10 (20.0)	9 (18.0)	2 (4.0)	8 (16.3)	33 (13.3)
2	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.1)	8 (3.2)
3	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
≥ 4	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (0.8)

a. Duration since RA diagnosis.

Note: All percentages are based on non-missing values.

相互参照：M13-537 試験 CSR Table 7

被験者の内訳

M13-537 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-43 に示す。

300 名（ウパダシチニブ 3 mg 群，6 mg 群，12 mg 群，18 mg 群，24 mg 群及びプラセボ群に各 50 名）がランダム化され，ウパダシチニブ 24 mg 群の 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 27 名（ウパダシチニブ 3 mg 群 1 名，6 mg 群 6 名，12 mg 群 3 名，18 mg 群 7 名，24 mg 群 5 名及びプラセボ群 5 名）であり，主な中止理由は同意撤回及び有害事象であった。

2.7.3.3.1.2.2 M13-550 試験

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M13-550 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-40（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-41（ベースラインのその他の基準値の特性）に示す。ベースラインの帯状疱疹の予防接種歴は M13-550 試験総括報告書 Table 14.1 7 に，疾患歴は M13-550 試験総括報告書 Table 14.1 8 に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。mITT の大部分は，女性（78.6%）で白人（89.1%）であり，年齢の平均値は 57.3 歳（範囲：26～85 歳），体重の平均値は 78.4 kg（範囲：42.0～134.2 kg）であった。

ベースラインの関節リウマチの罹病期間（平均値，以下同様）は 11.8 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 27.5，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 17.2，DAS28（CRP）は 5.8 及び CDAI は 40.9 であった。関節リウマチに対する治療歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

試験への組入れ前に帯状疱疹の予防接種歴を有する被験者は，ウパダシチニブ群で 52 名（22.8%）及びプラセボ群で 11 名（19.6%）であった。帯状疱疹の疾患歴を有する被験者は 2 名（ウパダシチニブ 3 mg 群及び 18 mg 群の各 1 名）であった（M13-550 試験総括報告書 16.2 4.2）。帯状疱疹の疾患歴を有するウパダシチニブ 18 mg 群の 1 名は，帯状疱疹による帯状疱疹後神経痛のためノルトリプチリンの投与を受けていた（M13-550 試験総括報告書 16.2 7.3）。

筋骨格系および結合組織障害の疾患歴には，その他の筋骨格系および結合組織障害（ウパダシチニブ群 70.5%，プラセボ群 64.3%，以下同順），手術歴（28.6%，33.9%），変形性関節症（15.9%，25.0%），骨粗鬆症（16.8%，14.3%），椎間板変性症（6.4%，5.4%），痛風（0.5%，1.8%）が含まれた。各投与群で約半数の被験者が心臓障害（50.9%，48.2%），胃腸障害（49.1%，53.6%），泌尿生殖器障害（59.5%，51.8%）の疾患歴を有していた。

表 2.7.3-40. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-550 試験

Demographic Characteristic[a]	Treatment Group						P value[a]
		ABT-494					
	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)	
Sex, n (%)							n.s.
Female	48 (85.7)	43 (78.2)	43 (78.2)	45 (81.8)	42 (76.4)	173 (78.6)	
Male	8 (14.3)	12 (21.8)	12 (21.8)	10 (18.2)	13 (23.6)	47 (21.4)	
Race[b], n (%)							n.s.
White	51 (91.1)	52 (94.5)	51 (92.7)	47 (85.5)	46 (83.6)	196 (89.1)	
Black or African American	4 (7.1)	3 (5.5)	3 (5.5)	3 (5.5)	9 (16.4)	18 (8.2)	
Asian	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	0	3 (1.4)	
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	
Multirace	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)	0	2 (0.9)	
Ethnicity, n (%)							n.s.
Hispanic or Latino	18 (32.1)	11 (20.0)	13 (23.6)	13 (23.6)	15 (27.3)	52 (23.6)	
No ethnicity	38 (67.9)	44 (80.0)	42 (76.4)	42 (76.4)	40 (72.7)	168 (76.4)	
Age group, n(%)							n.s.
18 to < 45 years	10 (17.9)	12 (21.8)	9 (16.4)	5 (9.1)	10 (18.2)	36 (16.4)	
45 to < 65 years	32 (57.1)	28 (50.9)	31 (56.4)	31 (56.4)	28 (50.9)	118 (53.6)	
≥ 65 years	14 (25.0)	15 (27.3)	15 (27.3)	19 (34.5)	17 (30.9)	66 (30.0)	

表 2.7.3-40. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-550 試験（続き）

	Treatment Group						
		ABT-494					
Demographic Characteristic[a]	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)	P value[a]
Age (years)							n.s.
Mean ± SD	57.5 (12.04)	57.0 (13.06)	56.3 (11.71)	59.1 (11.40)	56.7 (12.39)	57.3 (12.12)	
Median (min, max)	58.0 (35.0, 88.0)	59.0 (28.0, 85.0)	56.0 (26.0, 82.0)	59.0 (28.0, 83.0)	57.0 (26.0, 79.0)	58.0 (26.0, 85.0)	
Weight, overall (kg)							
Mean ± SD	77.1 (16.84)	78.5 (16.42)	78.3 (15.14)	78.8 (18.09)	77.8 (18.25)	78.4 (16.91)	n.s.
Median (min, max)	76.3 (50.0, 124.0)	78.0 (49.5, 123.2)	78.0 (51.0, 109.0)	74.7 (47.0, 122.0)	73.1 (42.0, 134.2)	76.2 (42.0, 134.2)	
BMI (kg/m^2) , n (%)							n.s.
< 18.5	0	0	0	0	0	0	
18.5 to < 25	18 (32.1)	16 (29.1)	12 (21.8)	17 (30.9)	13 (23.6)	58 (26.4)	
25 to < 30	18 (32.1)	19 (34.5)	18 (32.7)	16 (29.1)	23 (41.8)	76 (34.5)	
≥ 30	20 (35.7)	20 (36.4)	25 (45.5)	22 (40.0)	19 (34.5)	86 (39.1)	
BMI (kg/m^2)							n.s.
Mean ± SD	28.8 (5.85)	28.6 (5.40)	30.0 (5.88)	29.2 (5.72)	28.6 (5.00)	29.1 (5.51)	
Median (min, max)	28.6 (19.5, 48.4)	28.1 (19.8, 42.2)	29.5 (19.0, 44.3)	27.3 (18.9, 38.7)	27.9 (19.4, 44.0)	28.3 (18.9, 44.3)	

表 2.7.3-40. 人口統計学的特性の要約（mITT）：M13-550 試験（続き）

	Treatment Group						
		ABT-494					
Demographic Characteristic[a]	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)	P value[a]
Nicotine use,[c] n (%)							n.s.
Current user	12 (21.4)	13 (23.6)	13 (23.6)	8 (14.5)	10 (18.2)	44 (20.0)	
Former user	10 (17.9)	15 (27.3)	13 (23.6)	17 (30.9)	19 (34.5)	64 (29.1)	
Non-user	34 (60.7)	27 (49.1)	29 (52.7)	30 (54.5)	26 (47.3)	112 (50.9)	
Alcohol use,[d] n (%)							n.s.
Current user	19 (33.9)	16 (29.1)	14 (25.5)	20 (36.4)	19 (34.5)	69 (31.4)	
Former user	3 (5.4)	5 (9.1)	7 (12.7)	4 (7.3)	5 (9.1)	21 (9.5)	
Non-user	34 (60.7)	34 (61.8)	34 (61.8)	31 (56.4)	31 (56.4)	130 (59.1)	

n.s. = not significant (P > 0.05)

a. P value for differences among treatment groups was based on Chi-square test for categorical variables and on 1 way ANOVA for continuous variables. No statistically significant differences were observed for any characteristic.

b. Non-white races were combined for the analysis of race.

c. A subject was counted in the category closest to user. Percentages were calculated on non-unknown values. Former users and nonusers were combined for the analysis of nicotine.

d. A subject was counted in the category closest to user. Percentages were calculated on non-unknown values. Former drinkers and nondrinkers were combined for analysis of alcohol.

相互参照：M13-550 試験 CSR Table 6

表 2.7.3-41. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-550 試験

	Treatment Group n (%)					
		ABT-494				
	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)
Duration of RA (years)[a]						
Mean ± SD	12.1 ± 9.01	11.8 ± 9.38	12.3 ± 10.55	12.2 ± 10.17	10.9 ± 7.68	11.8 ± 9.46
Median (min, max)	8.9 (0.9, 40.2)	10.2 (1.5, 47.1)	8.3 (0.8, 49.7)	9.2 (1.4, 46.5)	9.0 (1.7, 32.6)	9.1 (0.8, 49.7)
Duration of RA[a]						
< 6 months	0	0	0	0	0	0
6 months to < 1 year	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	0	2 (0.9)
1 year to < 3 years	5 (8.9)	9 (16.4)	7 (12.7)	8 (14.5)	4 (7.3)	28 (12.7)
≥ 3 years	50 (89.3)	46 (83.6)	46 (83.6)	47 (85.5)	51 (92.7)	190 (86.4)
Disease activity (DAS28 [CRP])						
n	56	55	54	55	54	218
Mean ± SD	5.8 ± 0.91	5.7 ± 0.91	5.9 ± 0.93	5.7 ± 0.86	5.8 ± 1.00	5.8 ± 0.92
Median (min, max)	5.6 (4.2, 7.9)	5.7 (3.6, 7.7)	5.8 (4.0, 7.8)	5.7 (3.9, 7.6)	5.9 (3.8, 8.0)	5.8 (3.6, 8.0)
Disease activity (CDAI)						
n	54	55	54	55	54	218
Mean ± SD	41.4 ± 11.99	40.3 ± 13.16	42.1 ± 11.74	39.9 ± 12.43	41.4 ± 13.68	40.9 ± 12.72
Median (min, max)	39.8 (23.4, 71.9)	37.1 (15.4, 74.9)	39.5 (17.8, 68.6)	40.5 (20.0, 70.7)	39.4 (11.6, 66.2)	39.5 (11.6, 74.9)

表 2.7.3-41. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-550 試験（続き）

	Treatment Group n (%)					
		ABT-494				
	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)
RF status						
Positive (≥ 14 IU/ml)	49 (87.5)	43 (78.2)	45 (81.8)	45 (81.8)	48 (87.3)	181 (82.3)
Negative	7 (12.5)	12 (21.8)	10 (18.2)	10 (18.2)	7 (12.7)	39 (17.7)
RF (IU/mL)						
Mean ± SD	206.6 ± 236.96	172.9 ± 236.22	158.6 ± 201.17	204.4 ± 243.01	177.3 ± 196.52	178.3 ± 219.31
Median (min, max)	105.3 (8.8, 845.5)	59.2 (7.4, 1012.0)	77.6 (7.1, 791.0)	128.8 (7.4, 1426.0)	93.5 (7.0, 650.0)	84.1 (7.0, 1426.0)
Anti-CCP Ab status						
Positive (≥ 20)	48 (85.7)	45 (81.8)	45 (81.8)	45 (81.8)	47 (85.5)	182 (82.7)
Negative	8 (14.3)	10 (18.2)	10 (18.2)	10 (18.2)	8 (14.5)	38 (17.3)
Anti-CCP Ab						
Mean ± SD	189.2 ± 95.80	181.1 ± 99.11	187.1 ± 97.20	185.7 ± 97.65	181.4 ± 98.17	183.8 ± 97.40
Median (min, max)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)	250.0 (16.0, 250.0)
hs-CRP (mg/L)						
Positive (> ULN)	28 (50.0)	35 (63.6)	34 (61.8)	33 (60.0)	35 (63.6)	137 (62.3)
Negative (≤ ULN)	28 (50.0)	20 (36.4)	21 (38.2)	22 (40.0)	20 (36.4)	83 (37.7)

表 2.7.3-41. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-550 試験（続き）

	Treatment Group n (%)					
		ABT-494				
	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)
hs-CRP (mg/L)						
Mean ± SD	10.1 ± 13.16	11.4 ± 11.77	18.6 ± 27.42	14.4 ± 23.02	14.0 ± 15.06	14.6 ± 20.32
Median (min, max)	4.9 (0.2, 51.5)	6.1 (0.5, 48.5)	8.8 (0.3, 135.3)	6.0 (0.3, 130.7)	9.9 (0.2, 66.3)	7.8 (0.2, 135.3)
RF and anti-CCP						
RF^+ and anti-CCP^+	47 (83.9)	43 (78.2)	43 (78.2)	43 (78.2)	45 (81.8)	174 (79.1)
At least 1 negative	9 (16.1)	12 (21.8)	12 (21.8)	12 (21.8)	10 (18.2)	46 (20.9)
TJC68						
Mean ± SD	27.8 ± 14.80	27.9 ± 15.23	29.8 ±15.97	26.2 ± 15.75	26.3 ± 14.93	27.5 ± 15.44
Median (min, max)	26.0 (7.0, 66.0)	23.0 (6.0, 65.0)	26.0 (6.0, 66.0)	23.0 (6.0, 68.0)	26.0 (6.0, 66.0)	24.5 (6.0, 68.0)
SJC66						
Mean ± SD	19.3 ± 11.82	17.3 ± 9.83	17.2 ± 9.71	16.5 ± 10.46	17.9 ± 10.08	17.2 ± 9.97
Median (min, max)	17.0 (6.0, 56.0)	14.0 (6.0, 43.0)	14.0 (6.0, 44.0)	13.0 (3.0, 58.0)	15.0 (6.0, 41.0)	14.0 (3.0, 58.0)
PhGA (mm)						
n	54	55	55	55	55	220
Mean ± SD	63.7 ± 14.50	67.2 ± 14.93	64.9 ± 15.07	66.5 ± 15.86	64.1 ± 16.43	65.6 ± 15.53
Median (min, max)	65.0 (34.0, 93.0)	67.0 (40.0, 95.0)	66.0 (28.0, 96.0)	68.0 (24.0, 97.0)	64.0 (14.0, 94.0)	66.0 (14.0, 97.0)

表 2.7.3-41. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-550 試験（続き）

	Treatment Group n (%)					
		ABT-494				
	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)
PtGA (mm)						
n	56	55	54	55	54	218
Mean ± SD	66.3 ± 21.09	63.7 ± 20.07	69.3 ± 21.49	70.6 ± 19.69	65.8 ± 20.39	67.4 ± 20.46
Median (min, max)	68.5 (9.0, 100.0)	66.0 (8.0, 97.0)	71.0 (20.0, 100.0)	73.0 (13.0, 100.0)	65.0 (17.0, 100.0)	69.0 (8.0, 100.0)
Patient's assessment of pain (mm)						
n	56	55	54	55	54	218
Mean ± SD	66.8 ± 20.95	63.4 ± 18.25	70.6 ± 21.20	69.4 ± 18.09	68.1 ± 16.39	67.8 ± 18.63
Median (min, max)	70.5 (9.0, 100.0)	63.0 (20.0, 100.0)	71.5 (22.0, 100.0)	70.0 (16.0, 100.0)	66.5 (24.0, 100.0)	67.0 (16.0, 100.0)
HAQ-DI						
n	56	55	54	55	54	218
Mean ± SD	1.6 ± 0.74	1.5 ± 0.65	1.6 ± 0.65	1.6 ± 0.57	1.5 ± 0.62	1.6 ± 0.62
Median (min, max)	1.9 (0.0, 2.8)	1.6 (0.1, 2.8)	1.8 (0.0, 2.9)	1.5 (0.5, 2.9)	1.5 (0.1, 2.9)	1.6 (0.0, 2.9)

表 2.7.3-41. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（mITT）：M13-550 試験（続き）

	Treatment Group n (%)					
		ABT-494				
	Placebo (N = 56)	3 mg BID (N = 55)	6 mg BID (N = 55)	12 mg BID (N = 55)	18 mg BID (N = 55)	Total (N = 220)
Number of prior biologics used						
1	38 (67.9)	34 (61.8)	31 (56.4)	35 (63.6)	35 (63.6)	135 (61.4)
2	14 (25.0)	15 (27.3)	18 (32.7)	13 (23.6)	15 (27.3)	61 (27.7)
3	1 (1.8)	4 (7.3)	6 (10.9)	5 (9.1)	5 (9.1)	20 (9.1)
≥ 4	3 (5.4)	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0	4 (1.8)
Number of prior anti-TNF biologics used						
1	42 (76.4)	39 (70.9)	38 (70.4)	38 (71.7)	38 (69.1)	153 (70.5)
≥ 2	13 (23.6)	16 (29.1)	16 (29.6)	15 (28.3)	17 (30.9)	64 (29.5)
Missing	1	0	1	2	0	3
Use of non-anti-TNF biologics						
Yes	9 (16.1)	10 (18.2)	14 (25.5)	14 (25.5)	7 (12.7)	45 (20.5)
No	47 (83.9)	45 (81.8)	41 (74.5)	41 (74.5)	48 (87.3)	175 9.5)

NOTE: PERCENTAGES CALCULATED ON NON-MISSING VALUES.

a. Duration since RA diagnosis

相互参照：M13-550 試験 CSR Table 7

被験者の内訳

M13-550 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-44 に示す。

276 名（ウパダシチニブ 3 mg 群，6 mg 群，12 mg 群，及び 18 mg 群に各 55 名，プラセボ群に 56 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 33 名（ウパダシチニブ 3 mg 群 4 名，6 mg 群 9 名，12 mg 群 4 名，18 mg 群 5 名及びプラセボ群 11 名）であり，主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，評価資料の第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び第 III 相比較試験（M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験，M13-549 試験）の試験対象集団及び有効性成績について評価する。

2.7.3.3.2.1 試験対象集団

2.7.3.3.2.1.1 人口統計学的特性

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-42 に示す。

第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験に組み入れられた被験者は，関節リウマチ患者の特徴どおり，大部分が女性であった。第 III 相比較試験に組み入れられた被験者は，大部分が白人であった。各試験の年齢の範囲（平均値 ± SD）は，53.4 ± 12.73～57.1 ± 11.42 歳であった。臨床試験全体で，世界の様々な地域から被験者を組み入れた。

表 2.7.3-42. 人口統計学的特性：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

	M14-663 (csDMARD-IR) (N = 197)	M13-545 (MTX-Naïve) (N = 945)	M13-549 (csDMARD-IR) (N = 661)	M14-465 (MTX-IR) (N = 1629)	M15-555 (MTX-IR) (N = 648)	M13-542 (bDMARD-IR) (N = 498)
Female, n (%)	155 (78.7)	721 (76.3)	520 (78.7)	1292 (79.3)	523 (80.7)	418 (83.9)
Age (years), mean (SD)	55.2 (12.14)	53.4 (12.73)	55.7 (11.65)	53.9 (12.07)	54.3 (12.05)	57.1 (11.42)
White, n (%)	0	766 (81.1)	561 (84.9)	1429 (87.7)	529 (81.6)	433 (86.9)
Weight (kg), mean (SD)	57.8 (11.90)	74.8 (19.64)	81.4 (21.78)	76.7 (19.09)	76.1 (19.71)	81.1 (19.83)
BMI (kg/m^2) $\geq$ 25, n (%)	51 (25.9)	623 (65.9)	476 (72.0)	1149 (70.7)	435 (68.0)	373 (75.4)
Geographic region, n (%)						
North America	0	140 (14.8)	267 (40.4)	303 (18.6)	192 (29.6)	328 (65.9)
South/Central America	0	272 (28.8)	29 (4.4)	432 (26.5)	91 (14.0)	0
Western Europe	0	109 (11.5)	69 (10.4)	89 (5.5)	24 (3.7)	97 (19.5)
Eastern Europe	0	259 (27.4)	223 (33.7)	656 (40.3)	239 (36.9)	67 (13.5)
Asia	197 (100)	95 (10.1) [a]	48 (7.3)	52 (3.2)	65 (10.0) [b]	1 (0.2)
Other	0	70 (7.4)	25 (3.8)	97 (6.0)	37 (5.7)	5 (1.0)

bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; BMI = body mass index; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; IR = inadequate response; MTX = methotrexate

a. In Study M13-545, 83 subjects (8.8%), 3 subjects (0.3%), and 9 subjects (1.0%) were from Japan, China, and Asia Other, respectively, (Study M13-545 CSR Table 14.1 1.2.1 G).

b. In Study M15-555, all 65 subjects (10.0%) were from Japan (Study M15-555 CSR Table 14.1 2.1).

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 5，M13-545 試験 CSR W24 Table 3，Table 4，Table 14.1 1.2.1 G，M13-549 試験 CSR W12 Table 3，Table 4，Table 14.1 2.1，M14-465 試験 CSR W26 Table 3，Table 7，Table 14.1 2.1，M15-555 試験 CSR W14 Table 3，Table 4，Table 14.1 2.1，M13-542 試験 CSR W24 Table 3，Table 4，Table 14.1 2.1

2.7.3.3.2.1.2 ベースラインのその他の基準値の特性

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験のベースラインのその他の基準値の特性を表 2.7.3-43 に，関節リウマチの前治療歴を表 2.7.3-44 に，M14-663 試験の bDMARD の使用歴を表 2.7.3-45 に示す。

ベースラインのその他の基準値の特性は，各試験の投与群間でおおむね同様であった。試験組入れ前の関節リウマチの罹病期間（平均値）は，試験対象集団が関節リウマチ治療のどの段階に該当するかによって予想されたとおり，M13-542 試験（bDMARD で効果不十分又は不耐容であった被験者対象）で最も長く，M13-545 試験（MTX による治療経験がない被験者対象）で最も短かった。第 III 相比較試験では，罹病期間以外の疾患特性は試験間で同程度であり，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に同様の選択基準を用いた最近の臨床試験とも同程度であった [3-13]。これらの試験では，選択基準に従って，CRP 値が高く，圧痛関節数及び腫脹関節数が多く，DAS28（CRP）及び CDAI の平均値が中等症から重症の活動性関節リウマチと一致することにより特徴付けられる，活動性疾患を有する被験者が組み入れられた。

M14-663 試験及び各第 III 相比較試験で，約半数の被験者がベースラインに経口副腎皮質ステロイドを服用していた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 6，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 5，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 5，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 8，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 5，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.1 3.3）。

表 2.7.3-43. ベースラインのその他の基準値の特性：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

Variable	M14-663 (csDMARD-IR) (N = 197)	M13-545 (MTX-Naïve) (N = 945)	M13-549 (csDMARD-IR) (N = 661)	M14-465 (MTX-IR) (N = 1629)	M15-555 (MTX-IR) (N = 648)	M13-542 (bDMARD-IR) (N = 498)
Duration of RA diagnosis (years), mean (SD)	5.5 (6.03)	2.7 (5.38)	7.3 (7.72)	8.2 (7.97)	6.6 (7.58)	13.2 (9.45)
TJC68, mean (SD)	16.8 (10.93)	25.7 (15.20)	25.4 (14.34)	26.2 (14.81)	24.8 (15.41)	27.9 (15.58)
SJC66, mean (SD)	12.1 (5.88)	16.5 (10.22)	15.8 (9.95)	16.4 (9.57)	16.7 (10.90)	16.8 (10.57)
DAS28 (CRP), mean (SD)	5.1 (0.90)	5.9 (0.99)	5.6 (0.91)	5.8 (0.96)	5.6 (1.01)	5.8 (0.95)
CDAI, mean (SD)	30.5 (10.27)	40.1 (13.37)	38.2 (12.13)	39.9 (12.89)	38.0 (13.74)	40.9 (12.94)
HAQ-DI, mean (SD)	0.9 (0.65)	1.6 (0.66)	1.5 (0.62)	1.6 (0.62)	1.5 (0.66)	1.6 (0.61)
hsCRP (mg/L)[a], mean (SD)	14.8 (16.62)	21.2 (24.16)	14.7 (16.86)	18.3 (21.91)	14.9 (18.28)	16.2 (20.32)
% with positive RF+ or anti-CCP+	85.8	83.4	80.2	87.5	79.1	78.5
mTSS, mean (SD)	–	16.2 (35.85)	–	34.9 (50.11)	–	–

anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; DAS28 = disease activity score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; IR = inadequate response; mTSS = modified Total Sharp Score; MTX = methotrexate; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor; ULN = upper limit of normal

a. The ULN for hsCRP is 2.87 mg/L.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 6，M13-545 試験 CSR W24 Table 5，Table 14.1　1.3.1　G，M13-549 試験 CSR W12 Table 5，M14-465 試験 CSR W26 Table 8，M15-555 試験 CSR W14 Table 5，M13-542 試験 CSR W24 Table 5

表 2.7.3-44. 関節リウマチの前治療歴（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

Variable, n (%)	M14-663 (csDMARD-IR) (N = 197)	M13-545 (MTX-Naïve) (N = 945)	M13-549 (csDMARD-IR) (N = 661)	M14-465 (MTX-IR) (N = 1629)	M15-555 (MTX-IR) (N = 648)	M13-542 (bDMARD-IR) (N = 498)
Prior csDMARDs						
No. of prior csDMARDs						
None	0	--	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
1	83 (42.1)	--	353 (53.4)	1071 (65.7)	429 (66.2)	315 (63.3)
2	64 (32.5)	--	209 (31.6)	345 (21.2)	153 (23.6)	112 (22.5)
3	29 (14.7)	--	72 (10.9)	166 (10.2)	48 (7.4)	43 (8.6)
≥ 4	21 (10.7)	--	26 (3.9)	47 (2.9)	18 (2.8)	27 (5.4)
MTX	179 (90.9)	71 (7.5)	586 (88.7)	1628 (99.9)	648 (100)	453 (91.0)
Prior bDMARDs						
No. of prior bDMARDs						
None	--	--	577 (87.3)	1478 (90.7)	--	1 (0.2)
1	--	--	81 (12.3)	146 (9.0)	--	235 (47.2)
2	--	--	3 (0.5)	3 (0.2)	--	137 (27.5)
3	--	--	0	2 (0.1)	--	56 (11.2)
≥ 4	--	--	0	0	--	69 (13.9)
TNF-inhibitor	12 (6.1)	--	63 (9.5)	95 (5.8)	--	449 (90.2)
bDMARD other than TNF-inhibitor	4 (2.0)	--	22 (3.3)	60 (3.7)	--	205 (41.2)

bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; IR = inadequate response; MTX = methotrexate; TNF = tumor necrosis factor

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.1　1.8.2.1，Table 14.1　1.8.2.2，Table 14.1　1.8.3.1，M13-545 試験 CSR W24 Table 14.1_1.8.2_G，M13-549 試験 CSR W12 Table 14.1_8.2.1，Table 14.1_8.2.2，Table 14.1_8.3.1，Table 14.1_3.3，M14-465 試験 CSR W26 Table 14.1_8.2.1，Table 14.1_8.2.2，Table 14.1_8.3.1，Table 14.1_3.3，M15-555 試験 CSR W14 Table 14.1_8.2.1，Table 14.1_8.2.2，M13-542 試験 CSR W24 Table 14.1_3.3，Table 14.1_8.2.1，Table 14.1_8.2.2，Table 14.1_8.3.1

表 2.7.3-45. bDMARD の使用歴（FAS）：M14-663 試験

TYPE	NUMBER OF PRIOR MEDICATIONS@	PLACEBO (N=49) n (%)	ABT-494 7.5 MG QD (N=49) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=49) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=50) n (%)	ABT-494 TOTAL (N=148) n (%)	OVERALL TOTAL (N=197) n (%)
ANTI-TNF	0	46 (93.9)	46 (93.9)	46 (93.9)	47 (94.0)	139 (93.9)	185 (93.9)
	1	3 (6.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	3 (6.0)	9 (6.1)	12 (6.1)
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	>=4	0	0	0	0	0	0
	AT LEAST ONE MEDICATION	3 (6.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	3 (6.0)	9 (6.1)	12 (6.1)
NON-ANTI-TNF	0	49 (100)	48 (98.0)	46 (93.9)	50 (100)	144 (97.3)	193 (98.0)
	1	0	1 (2.0)	3 (6.1)	0	4 (2.7)	4 (2.0)
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	>=4	0	0	0	0	0	0
	AT LEAST ONE MEDICATION	0	1 (2.0)	3 (6.1)	0	4 (2.7)	4 (2.0)
UNKNOWN	0	49 (100)	48 (98.0)	49 (100)	50 (100)	147 (99.3)	196 (99.5)
	1	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	>=4	0	0	0	0	0	0
	AT LEAST ONE MEDICATION	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)

NOTE: THIS TABLE INCLUDES ALL MEDICATIONS ADMINISTERED PRIOR TO THE TREATMENT PERIOD. THUS ALL MEDICATIONS WITH A START DATE PRIOR TO THE FIRST STUDY DRUG DOSE ARE INCLUDED.

TNF = TUMOR NECROSIS FACTOR, @ BASED ON THE WHO 2016 Q1 GENERIC NAME.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.1　1.8.3.1

2.7.3.3.2.1.3 被験者の内訳

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-45 に示す。

M14-663 試験では，ランダム化されたすべての被験者が治験薬の投与を受け，最大の解析対象集団（以下「FAS」）に含まれた。第 III 相比較試験では，2 試験（M13-545 試験及び M13-542 試験）を除く 3 試験で，ランダム化されたすべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け，FAS に含まれた。M13-545 試験では，2 名がランダム化されたが治験薬の投与を受けなかった。M13-542 試験では，スクリーニング除外の 1 名が誤ってランダム化されたが，治験薬の投与を受けなかった。

M14-465 試験では，ウパダシチニブ群の 1 名を除くすべての被験者がランダム化された治験薬の投与を受けた。ウパダシチニブ群の 1 名は，ランダム化されたが，ベースライン時にプラセボの皮下投与を 1 回受け，その後試験を中止するまでに経口の治験薬の投与を受けなかった。本被験者は，すべての有効性解析のための FAS で，ランダム化されたウパダシチニブ群に含まれた。

主要評価来院時（投与 12，14，24 又は 26 週時）に治験薬の投与を完了した被験者の割合は，各投与群で 85.1%～100%であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも低く（範囲：0～3.2%），ウパダシチニブ群と比較してプラセボ群及び実薬対照群で高かった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 3，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 3，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 3，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 4，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 3，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 3）。

2.7.3.3.2.2 有効性の結果

2.7.3.3.2.2.1 ACR20 / 50 / 70 反応率

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の ACR20 / 50 / 70 反応率を表 2.7.3-46（ACR20 反応率），表 2.7.3-47（ACR50 反応率）及び付録 表 2.7.3.6-46（ACR70 反応率）に，投与 1 又は 2 週時の ACR20 反応率を付録 表 2.7.3.6-47 に示す。

M14-663 試験では，投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してすべてのウパダシチニブ群（7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群）で統計学的に有意に高かった。ACR20 反応率の用量反応関係は統計学的に有意であった（表 2.7.3-9）。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の ACR20 反応率は，M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

ACR50 / 70 反応率は，M13-542 試験の ACR70 反応率を除き，M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験で ACR20 反応率と同様の結果が認められた。M13-542 試験の投与 12 週時の ACR70 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意な差が認められな

かった。しかし，投与 24 週時の ACR70 反応率は，ウパダシチニブの投与開始時期（ベースライン又は投与 12 週時にプラセボから切替え）にかかわらず，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であった（M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2　2.3.2）。

M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与で ACR20 / 50 / 70 反応率に基づく同程度の有効性が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群に対するウパダシチニブ 30 mg 群の付加的な有効性は，M15-555 試験のみで認められ，主要評価時点の投与 14 週時まで，ACR 反応率はウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった（M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.2　3.1，Table 14.2　4.1，Table 14.2　5.1）。

M14-465 試験では，多重性を調整した，順位付けされた重要な副次評価項目である投与 12 週時の ACR50 反応率で，ウパダシチニブ 15 mg 群のアダリムマブ群に対する優越性（いずれも MTX との併用投与）が認められた（表 2.7.3-17）。また，投与 12 及び 26 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高かった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2　5.1，Table 14.2　6.1，Table 14.2　7.1）。

M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験では，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，ベースライン後の最初の来院時に速やかな効果発現がみられ，投与 1 又は 2 週時の ACR20 反応率はプラセボ群又は MTX / MTX 継続群と比較して統計学的に有意に高かった。M14-465 試験では，投与 4 週時から，ACR20 反応率がアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高かった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2　5.1）。

表 2.7.3-46. 主要評価時点の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

Time Point Treatment	N	Responder % (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	 P-value
Study M14-663 (csDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	49	42.9 (29.0, 56.7)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	75.5 (63.5, 87.6)	32.7 (14.3, 51.0)	< 0.001
Upadacitinib 15 mg QD	49	83.7 (73.3, 94.0)	40.8 (23.5, 58.1)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	50	80.0 (68.9, 91.1)	37.1 (19.4, 54.9)	< 0.001
Study M13-545 (MTX-Naïve)				
Week 12				
MTX	314	54.1 (48.6, 59.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	75.7 (71.0, 80.4)	21.6 (14.3, 28.8)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	314	77.1 (72.4, 81.7)	22.9 (15.7, 30.1)	< 0.001
Week 24				
MTX	314	58.6 (53.2, 64.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	78.9 (74.4, 83.4)	20.3 (13.2, 27.3)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	314	78.0 (73.4, 82.6)	19.4 (12.3, 26.5)	< 0.001
Study M13-549 (csDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	221	35.7 (29.4, 42.1)		
Upadacitinib 15 mg QD	221	63.8 (57.5, 70.1)	28.1 (19.1, 37.0)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	219	66.2 (59.9, 72.5)	30.5 (21.6, 39.4)	< 0.001
Study M14-465 (MTX-IR)				
Week 12				
Placebo	651	36.4 (32.7, 40.1)		
Adalimumab 40 mg eow	327	63.0 (57.8, 68.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	70.5 (67.0, 74.0)	34.1 (29.0, 39.2) 7.5 (1.2, 13.8)	< 0.001 (vs placebo) 0.018 (vs adalimumab)
Week 26[a]				
Placebo	651	35.6 (32.0, 39.3)		
Adalimumab 40 mg eow	327	57.2 (51.8, 62.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	67.4 (63.8, 71.0)	31.8 (26.7, 36.9) 10.2 (3.8, 16.7)	< 0.001 (vs placebo) 0.002 (vs adalimumab)

表 2.7.3-46. 主要評価時点の ACR20 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験（続き）

Time Point Treatment	N	Responder % (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	 P-value
Study M15-555 (MTX-IR)				
Week 14				
cMTX	216	41.2 (34.6, 47.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	217	67.7 (61.5, 74.0)	26.5 (17.5, 35.6)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	215	71.2 (65.1, 77.2)	30.0 (21.0, 38.9)	< 0.001
Study M13-542 (bDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	169	28.4 (21.6, 35.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	164	64.6 (57.3, 72.0)	36.2 (26.2, 46.2)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	165	56.4 (48.8, 63.9)	28.0 (17.8, 38.1)	< 0.001

a. SUBJECTS WHO MEET THE RESCUE CRITERIA AT WEEKS 14, 18 OR 22 WILL BE CONSIDERED AS NON-RESPONDERS AT VISITS AFTER RESCUE TREATMENT SWITCHING.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 9，M13-542 試験 CSR W24 Table 7，M13-549 試験 CSR W12 Table 7，M13-545 試験 CSR W24 Table 7，Table 14.2　1.3.1_G，M14-465 試験 CSR W26 Table 14.2　5.1，M15-555 試験 CSR W14 Table 7

表 2.7.3-47. 主要評価時点の ACR50 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

Time Point Treatment	N	Responder % (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	 P-value
Study M14-663 (csDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	49	16.3 (6.0, 26.7)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	40.8 (27.1, 54.6)	24.5 (7.3, 41.7)	0.007
Upadacitinib 15 mg QD	49	65.3 (52.0, 78.6)	49.0 (32.1, 65.9)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	50	58.0 (44.3, 71.7)	41.7 (24.5, 58.8)	< 0.001
Study M13-545 (MTX-Naïve)				
Week 12				
MTX	314	28.3 (23.4, 33.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	52.1 (46.6, 57.5)	23.7 (16.3, 31.1)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	314	56.4 (50.9, 61.9)	28.0 (20.6, 35.4)	< 0.001
Week 24				
MTX	314	33.4 (28.2, 38.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	60.3 (54.9, 65.6)	26.8 (19.3, 34.3)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	314	65.6 (60.4, 70.9)	32.2 (24.8, 39.6)	< 0.001
Study M13-549 (csDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	221	14.9 (10.2, 19.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	221	38.0 (31.6, 44.4)	23.1 (15.1, 31.0)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	219	43.4 (36.8, 49.9)	28.4 (20.4, 36.5)	< 0.001
Study M14-465 (MTX-IR)				
Week 12				
Placebo	651	14.9 (12.2, 17.6)		
Adalimumab 40 mg eow	327	29.1 (24.1, 34.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	45.2 (41.3, 49.0)	30.3 (25.6, 35.0) 16.1 (9.9, 22.3)	< 0.001 (vs placebo) < 0.001 (vs adalimumab)[a]
Week 26[b]				
Placebo	651	20.9 (17.8, 24.0)		
Adalimumab 40 mg eow	327	41.9 (36.5, 47.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	53.9 (50.1, 57.7)	33.0 (28.1, 38.0) 12.0 (5.4, 18.6)	< 0.001 (vs placebo) < 0.001 (vs adalimumab)

表 2.7.3-47. 主要評価時点の ACR50 反応率（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験（続き）

Time Point Treatment	N	Responder % (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	 P-value
Study M15-555 (MTX-IR)				
Week 14				
cMTX	216	15.3 (10.5, 20.1)		
Upadacitinib 15 mg QD	217	41.9 (35.4, 48.5)	26.7 (18.5, 34.8)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	215	52.1 (45.4, 58.8)	36.8 (28.6, 45.0)	< 0.001
Study M13-542 (bDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	169	11.8 (7.0, 16.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	164	34.1 (26.9, 41.4)	22.3 (13.6, 31.1)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	165	35.8 (28.4, 43.1)	23.9 (15.1, 32.7)	< 0.001

a. Ranked key secondary endpoint for US/FDA regulatory purposes only.

b. SUBJECTS WHO MEET THE RESCUE CRITERIA AT WEEKS 14, 18 OR 22 WILL BE CONSIDERED AS NON-RESPONDERS AT VISITS AFTER RESCUE TREATMENT SWITCHING.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 10，M13-542 試験 CSR W24 Table 14.2　1.4.1，M13-549 試験 CSR W12 Table 14.2　4.1，M13-545 試験 CSR W24 Table 14.2　1.4.1_G，M14-465 試験 CSR W26 Table 11，Table 14.2　3.1，Table 14.2　6.1，M15-555 試験 CSR W14 Table 14.2　4.1

2.7.3.3.2.2.2 ACR コアセットの各項目

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.3.6-48 に示す。ACR コアセットには，圧痛関節数（68 関節に基づく），腫脹関節数（66 関節に基づく），HAQ-DI，PtGA，PhGA，患者による疼痛度評価及び hsCRP が含まれる。

M14-663 試験では，投与 8 週時のウパダシチニブ 30 mg 群の hsCRP を除き，投与 2～12 週時までのすべての評価時点の ACR コアセットのすべての項目で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた。ウパダシチニブ 7.5 mg 群では，投与 8 及び 12 週時の ACR コアセットのすべての項目で，プラセボ群と比較してベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた。

各第 III 相比較試験では，主要評価時点の ACR コアセットのすべての項目で，各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた。更に，M14-465 試験では，投与 12 及び 26 週時の腫脹関節数並びに投与 12 週時の PhGA を除き，投与 12 及び 26 週時の ACR コア

セットのすべての項目で，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた。

2.7.3.3.2.2.3 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）に基づく LDA

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を表 2.7.3-48 に示す。

M14-663 試験では，投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合は，各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった。

DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験で同様の結果が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.20.1，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.12.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.2 17.1，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 14.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.2 11.1，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.11.1）。

M14-465 試験では，多重性を調整した，順位付けされた重要な副次評価項目が達成され，投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合で，ウパダシチニブ 15 mg 群のアダリムマブ群に対する非劣性が認められた（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 3.2）。更に，投与 12 及び 26 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 8.1）。

DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，M15-555 試験ではウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で大きかったが，その他の試験では両群間で同程度であった。

表 2.7.3-48. 主要評価時点の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

Time Point Treatment	N	Responder % (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	 P-value
Study M14-663 (csDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	49	18.4 (7.5, 29.2)		
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	53.1 (39.1, 67.0)	34.7 (17.0, 52.4)	< 0.001
Upadacitinib 15 mg QD	49	69.4 (56.5, 82.3)	51.0 (34.2, 67.9)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	50	72.0 (59.6, 84.4)	53.6 (37.1, 70.1)	< 0.001
Study M13-545 (MTX-Naïve)				
Week 12				
MTX	314	28.3 (23.4, 33.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	53.3 (47.8, 58.8)	25.0 (17.6, 32.4)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	314	54.8 (49.3, 60.3)	26.4 (19.0, 33.9)	< 0.001
Week 24				
MTX	314	32.2 (27.0, 37.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	317	59.9 (54.5, 65.3)	27.8 (20.3, 35.2)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	314	65.0 (59.7, 70.2)	32.8 (25.4, 40.2)	< 0.001
Study M13-549 (csDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	221	17.2 (12.2, 22.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	221	48.4 (41.8, 55.0)	31.2 (23.0, 39.5)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	219	47.9 (41.3, 54.6)	30.8 (22.5, 39.0)	< 0.001
Study M14-465 (MTX-IR)				
Week 12				
Placebo	651	13.8 (11.2, 16.5)		
Adalimumab 40 mg eow	327	28.7 (23.8, 33.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	45.0 (41.2, 48.8)	31.2 (26.5, 35.8)	< 0.001 (vs placebo)
			16.3 (10.0, 22.5)	< 0.001 (vs adalimumab)[a]
Week 26[b]				
Placebo	651	18.0 (15.0, 20.9)		
Adalimumab 40 mg eow	327	38.5 (33.3, 43.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	651	54.7 (50.9, 58.5)	36.7 (31.9, 41.5)	< 0.001 (vs placebo)
			16.2 (9.6, 22.7)	< 0.001 (vs adalimumab)

表 2.7.3-48. 主要評価時点の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験（続き）

Time Point Treatment	N	Responder % (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	 P-value
Study M15-555 (MTX-IR)				
Week 14				
cMTX	216	19.4 (14.2, 24.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	217	44.7 (38.1, 51.3)	25.3 (16.8, 33.7)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	215	53.0 (46.4, 59.7)	33.6 (25.1, 42.1)	< 0.001
Study M13-542 (bDMARD-IR)				
Week 12				
Placebo	169	14.2 (8.9, 19.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	164	43.3 (35.7, 50.9)	29.1 (19.9, 38.3)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	165	42.4 (34.9, 50.0)	28.2 (19.0, 37.4)	< 0.001

a. NON-INFERIORITY TEST OF ABT-494 VERSUS ADALIMUMAB IS EVALUATED USING LOWER BOUND OF 95% CONFIDENCE INTERVAL OF TREATMENT DIFFERENCE AGAINST A NON-INFERIORITY MARGIN OF 10%.

b. SUBJECTS WHO MEET THE RESCUE CRITERIA AT WEEKS 14, 18 OR 22 WILL BE CONSIDERED AS NON-RESPONDERS AT VISITS AFTER RESCUE TREATMENT SWITCHING.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 10，M13-542 試験 CSR W24 Table 14，M13-549 試験 CSR W12 Table 14.2　6.1，M13-545 試験 CSR W24 Table 14.2　1.6.1_G，M14-465 試験 CSR W26 Table 14.2　3.2，Table 14.2　8.1，M15-555 試験 CSR W14 Table 14

2.7.3.3.2.2.4 CDAI 及び SDAI に基づく LDA

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合を付録 表 2.7.3.6-49 に示す。

M14-663 試験では，各ウパダシチニブ群で，投与 1～12 週時までの各評価時点の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合が増加した。CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合について，プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（投与 8 週時を除く）及び 15 mg 群では投与 4 週時から投与 12 週時まで，ウパダシチニブ 30 mg 群では投与 1 週時から投与 12 週時までのすべての評価時点で認められた。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合は，各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった。

Simplified Disease Activity Index（以下「SDAI」）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験で同様の結果が認められた（M14-663 試験総括報告

書［60 週時］Table 14.2 1.18.1，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.16.1，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 15，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 12.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 15，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 16）。

M14-465 試験では，投与 12 及び 26 週時の CDAI 及び SDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 10.1，Table 14.2 12.1）。

CDAI 及び SDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合は，M14-663 試験及び M15-555 試験ではウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でより大きかったが，その他の試験では両群間に大きな差は認められなかった。

2.7.3.3.2.2.5 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）に基づく CR

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合を付録 表 2.7.3.6-50 に示す。

M14-663 試験では，投与 12 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合は，各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった。

M14-465 試験では，投与 12 及び 26 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。

DAS28（ESR）に基づく CR を達成した被験者の割合は，M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験で同様の結果が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.21.1，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.13.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.2 18.1，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 15.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.2 12.1，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.12.1）。

2.7.3.3.2.2.6 CDAI 及び SDAI に基づく CR

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合をそれぞれ付録 表 2.7.3.6-51，付録 表 2.7.3.6-52 に示す。

M14-663 試験では，投与 12 週時の CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きく，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では統計学的に有意な差はみられなかったが，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では統計学的に有意に大きかった。各第 III 相比較試験では，主要評価時点の CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合は，M13-542 試験のウパダシチニブ 15 mg 群を除き，各試験の対照群（プラセボ群，

MTX / MTX 継続群）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった。M13-542 試験は，bDMARD で効果不十分又は不耐容であった被験者を対象としており，投与 12 週時の CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で大きかったが，統計学的に有意な差は認められなかった。しかし，投与 12 週時以降に CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合が増加したことが，投与 24 週時の結果から示された（投与 24 週時の結果の詳細は 2.7.3.5.6 項参照）。

M14-465 試験では，投与 12 及び 26 週時の CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。

CDAI 及び SDAI に基づく CR を達成した被験者の割合は，M15-555 試験ではウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でより大きかったが，その他の試験では両群間に大きな差は認められなかった。

2.7.3.3.2.2.7 ACR / EULAR の Boolean 寛解

M14-663 試験では，ACR / 欧州リウマチ学会（以下「EULAR」）の Boolean 寛解を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で投与 4～12 週時までおおむね増加した。ACR / EULAR の Boolean 寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，投与 8 週時のすべてのウパダシチニブ群及び投与 12 週時のウパダシチニブ 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.37.1）。各第 III 相比較試験では，主要評価時点の ACR / EULAR の Boolean 寛解を達成した被験者の割合は，M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.20.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 22，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 16.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 20，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 21）。

ACR / EULAR の Boolean 寛解を達成した被験者の割合は，M15-555 試験ではウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で大きかったが，その他の試験では両群間で同程度であった。

2.7.3.3.2.2.8 DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.3.6-53 に示す。

M14-663 試験では，投与 12 週時の DAS28（CRP）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に低下し，DAS28（CRP）に基づく疾患活動性の改善が認められた。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の DAS28（CRP）は，M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX

継続群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に低下し，DAS28（CRP）に基づく疾患活動性の改善が認められた。

DAS28（ESR）のベースラインからの変化量は，M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験で同様の結果が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.31，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.30.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.2 30，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 36.1，Table 14.2 36.2，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.2 29，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.28）。

第 III 相比較試験の主要評価時点の DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）のベースラインからの変化量は，M15-555 試験ではウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で大きかったが，その他の試験では両群間で同程度であった。

2.7.3.3.2.2.9 CDAI 及び SDAI

M14-663 試験では，投与 12 週時の CDAI は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に低下し，CDAI に基づく疾患活動性の改善が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.32）。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の CDAI は，M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に低下し，CDAI に基づく疾患活動性の改善が認められた（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.31.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 11，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 37.1，Table 14.2 37.2，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 10，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 11）。

SDAI のベースラインからの変化量は，M14-663 試験及びすべての第 III 相比較試験で同様の結果が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.33，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.32.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.2 32，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 38.1，Table 14.2 38.2，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.2 31，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.30）。

2.7.3.3.2.2.10 mTSS，関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコア

M13-545 試験及び M14-465 試験の主要評価時点の mTSS のベースラインからの変化量を表 2.7.3-49 に示す。試験別の mTSS のベースラインからの変化量は，付録 図 2.7.3.6-1. （M13-545 試験）及び付録 図 2.7.3.6-2. （M14-465 試験）に示す。

M13-545 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与により構造的損傷の防止効果が認められ，MTX による治療経験がない被験者で，投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に小さかった（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.2.4.1 G）。関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量は，mTSS の変化量全般と一貫し

ており，ウパダシチニブ群と MTX 群との間に統計学的有意差が認められた（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.39.1 G，Table 14.2 1.39.2 G）。

M14-465 試験でも同様に，MTX を投与中であり MTX で効果不十分な被験者で，投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に小さく，ウパダシチニブ群とアダリムマブ群では同程度であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 4.1）。関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量は，mTSS の変化量全般と一貫し，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に小さかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 4.3，Table 14.2 4.4）。

表 2.7.3-49. 主要評価時点の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）：M13-545 試験，M14-465 試験

Imputation		Change from Baseline		
		Within Group	Between Group Comparison (Upadacitinib – Control)	
Treatment	N	LS Mean (95% CI)	LS Mean Diff (95% CI)	P-Value
Study M13-545 (MTX-Naïve) at Week 24				
Linear Extrapolation				
MTX	264	0.67 (0.43, 0.90)		
Upadacitinib 15 mg QD	279	0.14 (–0.09, 0.37)	–0.53 (–0.85, –0.20)	0.001
Upadacitinib 30 mg QD	270	0.07 (–0.16, 0.31)	–0.59 (-0.91, –0.27)	< 0.001
As Observed				
MTX	267	0.66 (0.42, 0.89)		
Upadacitinib 15 mg QD	280	0.14 (–0.09, 0.37)	–0.52 (–0.84, –0.20)	0.002
Upadacitinib 30 mg QD	272	0.08 (–0.16, 0.31)	–0.58 (–0.90, –0.26)	< 0.001
Study M14-465 (MTX-IR) at Week 26				
Linear Extrapolation				
Placebo	599	0.92 (0.64, 1.20)		
Adalimumab 40 mg eow	296	0.10 (–0.25, 0.46)		
Upadacitinib 15 mg QD	593	0.24 (–0.04, 0.53)	–0.67 (–0.97, -0.37) 0.14 (–0.23, 0.51)	< 0.001 (vs placebo) 0.448 (vs adalimumab)
As Observed				
Placebo	587	0.76 (0.51, 1.02)		
Adalimumab 40 mg eow	290	0.04 (–0.28, 0.36)		
Upadacitinib 15 mg QD	582	0.20 (–0.06, 0.46)	–0.56 (–0.83, –0.29) 0.16 (–0.17, 0.49)	< 0.001 (vs placebo) 0.345 (vs adalimumab)

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.2 1.2.4.1 G，M14-465 試験 CSR W26 Table 14.2 4.1

2.7.3.3.2.2.11 X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下）

M13-545 試験及び M14-465 試験の主要評価時点の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合を表 2.7.3-50 に示す。

X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合から，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与による構造的損傷の防止効果が認められた。

M13-545 試験では，投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2　1.8 G）。

M14-465 試験でも同様に，投与 26 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。投与 26 週時の 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 群とアダリムマブ群で同程度であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 18）。

表 2.7.3-50.　主要評価時点の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（FAS）：M13-545 試験，M14-465 試験

Imputation Treatment	N	Responder % (95% CI)	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	P-value
Study M13-545 (MTX-Naïve) at Week 24				
Linear Extrapolation				
MTX	264	77.7 (72.6, 82.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	279	87.5 (83.6, 91.3)	9.8 (3.5, 16.2)	0.002
Upadacitinib 30 mg QD	270	89.3 (85.6, 93.0)	11.6 (5.4, 17.8)	< 0.001
As Observed				
MTX	267	77.9 (72.9, 82.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	280	87.5 (83.6, 91.4)	9.6 (3.3, 15.9)	0.003
Upadacitinib 30 mg QD	272	89.3 (85.7, 93.0)	11.4 (5.3, 17.6)	< 0.001
Study M14-465 (MTX-IR) at Week 26				
Linear Extrapolation				
Placebo	599	76.0 (72.5, 79.4)		
Adalimumab 40 mg eow	296	86.8 (83.0, 90.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	593	83.5 (80.5, 86.5)	7.5 (3.0, 12.1) –3.4 (–8.2, 1.5)	0.001 (vs placebo) 0.187 (vs adalimumab)
As Observed				
Placebo	587	76.8 (73.4, 80.2)		
Adalimumab 40 mg eow	290	86.6 (82.6, 90.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	582	83.0 (79.9, 86.0)	6.2 (1.6, 10.7) –3.6 (–8.5, 1.4)	0.009 (vs placebo) 0.171 (vs adalimumab)

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.2　1.8 G，M14-465 試験 CSR W26 Table 18

2.7.3.3.2.2.12 HAQ-DI

第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の HAQ-DI のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.3.6-54 に，HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合を付録 表 2.7.3.6-55 に示す。

M14-663 試験では，投与 12 週時の HAQ-DI は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に低下し，HAQ-DI に基づく身体的機能の臨床的に意味のある改善が認められた。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の HAQ-DI は，各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に低下し，HAQ-DI に基づく身体的機能及び疾患関連障害（疾患に関連する日常生活の身体能力）の改善が認められた。

M14-465 試験では，多重性を調整した，順位付けされた重要な副次評価項目が達成され，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量に，ウパダシチニブ 15 mg 群のアダリムマブ群に対する優越性が認められた（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2　1.1）。

M14-663 試験では，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下（臨床的に意味のある最小差）の被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に大きく，ウパダシチニブ 15 mg 群のみ統計学的有意差が認められた。各第 III 相比較試験では，主要評価時点の HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合は，プラセボ群又は MTX / MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった。M14-465 試験では，投与 26 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下（より厳しい基準）の被験者の割合も，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2　17.1）。

M14-465 試験では，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下及び–0.3 以下の被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で数値的に大きかったが，統計学的に有意な差は認められなかった。しかし，投与 26 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下及び–0.3 以下の被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2　17.1，Table 14.2　18.1）。

全般に，ウパダシチニブ 30 mg 群では，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して HAQ-DI にわずかな付加的改善しか認められなかった。

2.7.3.3.2.2.13 SF-36（PCS）

M14-663 試験では，投与 12 週時の SF-36（身体的構成要素スコア［以下「PCS」］）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に増加し，SF-36（PCS）に基づく身体的健康に改善が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 10）。各第 III 相比較試験でも，主要評価時点の SF-36（PCS）は，

M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に増加し，改善が認められた（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 9，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 8，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 25.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 8，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 8）。

更に，各第 III 相比較試験の事後解析に基づき，投与 12 又は 14 週時の SF-36（PCS）に臨床的に意味のある最小差（ベースラインからの変化量が 2.5 以上）が認められた被験者の割合は，プラセボ群又は MTX / MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった（HEOR Report Upadacitinib PRO Analyses［5.3.5.4-4 項］Table 1.4，Table 2.4，Table 3.4，Table 4.3，Table 5.3）。

2.7.3.3.2.2.14 SF-36

M14-663 試験では，投与 12 週時の SF-36（精神的構成要素スコア［以下「MCS」］）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから増加し，ウパダシチニブ 15 mg 群のみ統計学的に有意な差が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.36）。

M14-663 試験では，SF-36 の個々の領域で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で全般に改善が認められ，投与 4 及び 12 週時の「身体機能」，「体の痛み」及び「全体的健康感」の各領域では，プラセボ群と比較して全ウパダシチニブ群で統計学的に有意な差が認められた。更に，投与 4 及び 12 週時の「活力」及び SF-6D の Health Utility Index スコアに，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.36）。

第 III 相比較試験の M13-545 試験，M14-465 試験及び M15-555 試験では，投与 12 又は 14 週時の SF-36（MCS）は，プラセボ群又は MTX / MTX 継続群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に増加し，SF-36（MCS）に基づく精神的機能に改善が認められた（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.38.1 G，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 25.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 24）。M13-549 試験では，投与 12 週時の SF-36（MCS）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから増加し，投与 12 週時のウパダシチニブ 15 mg 群のみ統計学的に有意に高い有効性が認められた（M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 24）。M13-542 試験では，投与 12 週時の SF-36（MCS）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから増加したが，統計学的に有意な差は認められなかった（M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.35）。

M13-545 試験及び M15-555 試験では，投与 12 又は 14 週時の SF-36 の全 8 領域で，MTX / MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.38.1 G，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.2 34）。M13-549 試験及び M13-542 試験では，ウ

パダシチニブ 15 mg 群の「心の健康」，及びウパダシチニブ 30 mg 群の「日常役割機能（精神）」及び「心の健康」を除き，投与 12 週時の SF-36 のすべての領域で，プラセボ群と比較してベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた（M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.2 35，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.35）。M14-465 試験のウパダシチニブ 15 mg 群では，投与 12 週時の SF-36 の全 8 領域で，プラセボ群と比較してベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められ，8 領域中 6 領域でアダリムマブ群と比較してベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 25.1）。

2.7.3.3.2.2.15 朝のこわばり（重症度及び持続時間）

M14-663 試験では，投与 12 週時の朝のこわばりの持続時間に，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの短縮が認められ，ウパダシチニブ 15 mg 群のみ統計学的に有意な差が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.34）。各第 III 相比較試験では，投与 12 又は 14 週時の朝のこわばりの持続時間に，プラセボ群又は MTX / MTX 継続群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意な短縮が認められた（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.34.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 13，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 21.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 13，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 13）。

M14-663 試験では，投与 12 週時の朝のこわばりの重症度に，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 10）。各第 III 相比較試験でも，投与 12 又は 14 週時の朝のこわばりの重症度に，M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.33.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 12，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 22.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 12，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 12）。

2.7.3.3.2.2.16 FACIT-F

M14-663 試験では，投与 12 週時の FACIT-F（疲労感の評価）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから改善し，ウパダシチニブ 7.5 mg 群のみ統計学的に有意な差が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.14）。

第 III 相比較試験では，FACIT-F（疲労感の評価）は，M13-549 試験，M13-545 試験及び M14-465 試験で評価した。投与 12 週時の FACIT-F は，M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各

試験の対照群（プラセボ群，MTX 群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから統計学的に有意に改善した（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.36.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 8，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 23.1）。更に，M13-549 試験，M13-545 試験及び M14-465 試験の事後解析に基づき，投与 12 週時の FACIT-F に臨床的に意味のある最小差（4 ポイント以上の増加）が認められた被験者の割合は，プラセボ群又は MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった（HEOR Report Upadacitinib PRO Analyses Table 1.4，Table 4.3，Table 5.3）。

2.7.3.3.2.2.17 RA-WIS

M14-663 試験では，就業中の被験者を対象とした投与 12 週時の RA-WIS は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインから改善し，ウパダシチニブ 7.5 mg 群のみ統計学的に有意な差が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.15）。RA-WIS は，就業中の被験者のみを対象に評価したため，他の有効性評価項目と比較して解析対象被験者数が少なかった。

第 III 相比較試験では，M13-549 試験及び M14-465 試験の就業中の被験者を対象に RA-WIS を評価した。投与 12 週時の RA-WIS は，プラセボ群と比較して，M13-549 試験のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群並びに M14-465 試験のウパダシチニブ 15 mg 群でベースラインから統計学的に有意に改善した（M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 26，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 26.1）。更に，M13-549 試験及び M14-465 試験の事後解析に基づき，投与 12 週時の RA-WIS に臨床的に意味のある最小差（5 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ群で統計学的に有意に大きかった（HEOR Report Upadacitinib PRO Analyses Table 1.4，Table 4.3）。

2.7.3.3.2.2.18 EQ-5D-5L

M14-663 試験では，投与 12 週時のウパダシチニブ 7.5 mg 群の EQ-5D-5L（VAS）を除き，投与 12 週時の EQ-5D-5L スコアで評価した 5 項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）の現在の健康状態，並びに EQ-5D-5L（VAS）で評価した全般健康状態評価に，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2 1.35）。

各第 III 相比較試験では，投与 12 又は 14 週時の EQ-5D-5L スコアで評価した 5 項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）の現在の健康状態，並びに EQ-5D-5L（VAS）で評価した全般健康状態評価に，M14-465 試験のアダリムマブ群を含む各試験の対照群（プラセボ群，MTX / MTX 継続群，アダリムマブ群）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でベースラインからの統計学的に有意に高い有効性が認められた

（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.35.1 G，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 23，M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.2 24.1，M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 23，M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.2 1.33）。更に，各第 III 相比較試験の事後解析に基づき，投与 12 又は 14 週時の EQ-5D-5L に臨床的に意味のある最小差（0.05 ポイント以上の増加）が認められた被験者の割合は，プラセボ又は MTX / MTX 継続群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった（HEOR Report Upadacitinib PRO Analyses Table 1.4，Table 2.4，Table 3.4，Table 4.3，Table 5.3）。

2.7.3.3.3 併合解析集団における結果

2.7.3.3.3.1 bDMARD で不耐容であった被験者に対するウパダシチニブの有効性

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団を対象とした，過去の bDMARD に対する忍容性別の投与 12 週時の ACR20 反応率を表 2.7.3-51 に，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を表 2.7.3-52 に示す。

bDMARD による治療経験を有する被験者（効果不十分又はその他の理由により bDMARD 治療を中止した被験者）と比較したときの，bDMARD で不耐容であった被験者（定義は表 2.7.3-6 を参照）に対するウパダシチニブの有効性を評価した。本解析は，欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会からの科学的助言に基づき，bDMARD で不耐容であった被験者に対するウパダシチニブ療法の有効性を裏付けるために実施した。併合解析対象集団（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）を対象に，投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について，部分集団別解析を行った。

いずれの併合解析対象集団においても，bDMARD の中止理由にかかわらず，ウパダシチニブの有効性は同程度であった（ISE Table 1.2 2.1.12，Table 1.2 2.2.12）。

表 2.7.3-51. 過去の bDMARD に対する忍容性別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験

Subgroup Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Between Group Comparison Adjusted by Study[b] (Upadacitinib - Placebo) Response Rate Difference (95% CI)
Yes[c]			
Placebo	59	30.5 (18.8, 42.3)	
Upadacitinib 15 mg QD	59	62.7 (50.4, 75.1)	33.9 (17.2, 50.7)
No[d]			
Placebo	202	30.7 (24.3, 37.1)	
Upadacitinib 15 mg QD	186	65.6 (58.8, 72.4)	34.8 (25.5, 44.2)

ACR20 = American College of Rheumatology 20 response; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation; QD = once daily

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. Point estimate and 95% CI for between group difference were based on Mantel-Haenszel estimation (using proc stdrate) adjusting for study as a stratification factor.

c. "Prior bDMARD intolerant" is defined as subjects who discontinued at least one prior bDMARD due to safety/tolerability (regardless of length of exposure) and who have NOT discontinued any prior bDMARD due to lack of efficacy.

d. Subjects with prior bDMARD exposure who did not satisfy the above definition of "prior bDMARD intolerant" (discontinued bDMARD therapy due to lack of efficacy or other reasons).

相互参照：ISE Table 1.2　1.1.11

表 2.7.3-52. 過去の bDMARD に対する忍容性別の投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験

Subgroup Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Between Group Comparison Adjusted by Study[b] (Upadacitinib - Placebo) Response Rate Difference (95% CI)
Yes[c]			
Placebo	59	11.9 (3.6, 20.1)	
Upadacitinib 15 mg QD	59	49.2 (36.4, 61.9)	38.0 (23.0, 53.0)
No[d]			
Placebo	202	13.9 (9.1, 18.6)	
Upadacitinib 15 mg QD	186	44.1 (37.0, 51.2)	30.1 (21.5, 38.6)

bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; DAS28 = disease activity score 28; NRI = non-responder imputation; QD = once daily

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. Point estimate and 95% CI for between group difference were based on Mantel-Haenszel estimation (using proc stdrate) adjusting for study as a stratification factor.

c. "Prior bDMARD intolerant" is defined as subjects who discontinued at least one prior bDMARD due to safety/tolerability (regardless of length of exposure) and who have NOT discontinued any prior bDMARD due to lack of efficacy.

d. Subjects with prior bDMARD exposure who did not satisfy the above definition of "prior bDMARD intolerant" (discontinued bDMARD therapy due to lack of efficacy or other reasons).

相互参照：ISE Table 1.2　1.2.11

2.7.3.3.3.2 MTX 又は他の csDMARD 併用時のウパダシチニブの有効性

2.7.3.3.3.2.1 試験対象集団

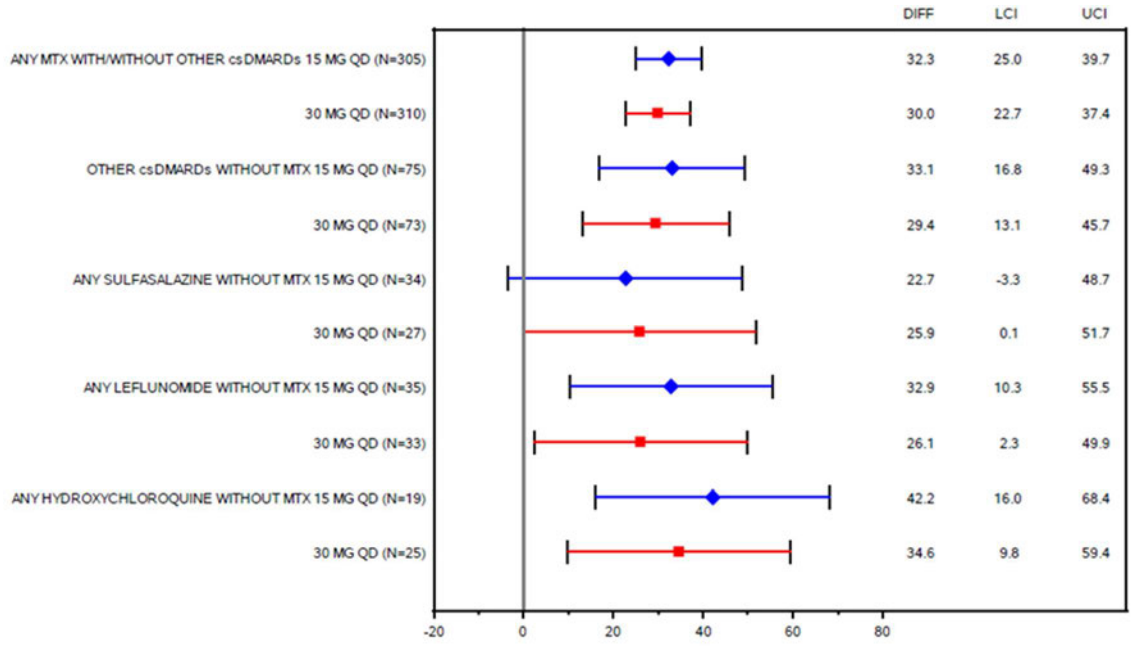
M13-542 試験及び M13-549 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各試験の総括報告書（M13-542 試験総括報告書［24 週時］10.4 項，M13-549 試験総括報告書［12 週時］10.4 項）に示した。いずれの試験でも，被験者の大部分（M13-542 試験 82.7%，M13-549 試験 80.8%）が MTX（MTX 単独又は MTX + 他の csDMARD の併用）の投与を受けていた（M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.1　9.2.2，M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.1　9.2.2）。MTX 以外の csDMARD の投与を受けていた被験者の割合は，M13-542 試験で 16.6%（M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.1　3.3），及び M13-549 試験で 19.0%（M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.1　3.3）であった。

2.7.3.3.3.2.2 有効性の結果

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団を対象とした，併用 csDMARD の種類別の投与 12 週時の ACR20 反応率を図 2.7.3-9 に，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を図 2.7.3-10 に示す。

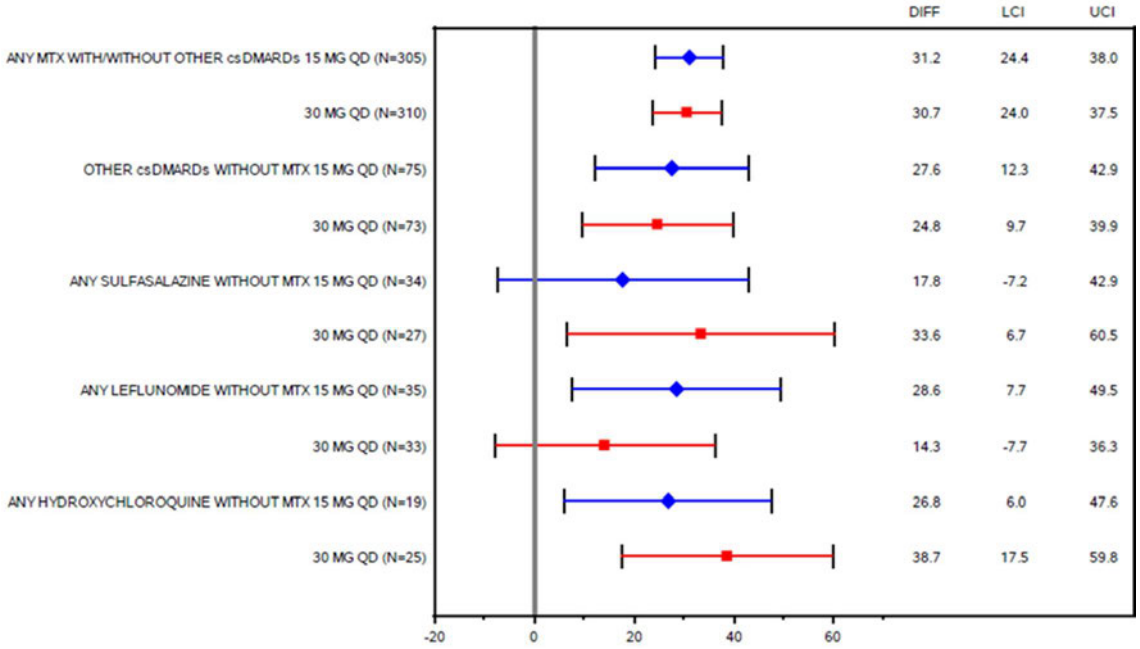
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団の部分集団別解析では，投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブの各用量併合群の MTX 併用及び MTX 以外の csDMARD 併用の被験者で同程度であった。部分集団間で比較した場合に，ウパダシチニブ併合群とプラセボ併合群との差の点推定値は同程度であり，治療効果の信頼区間は大きく重複していた。MTX 以外の個々の併用 csDMARD 間で，治療効果に差は認められなかった。

図 2.7.3-9. 併用 csDMARD の種類別のプラセボ併合群で補正した投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験



相互参照：ISE Figure 1.2　2.1.2

図 2.7.3-10. 併用 csDMARD の種類別のプラセボ併合群で補正した投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験



相互参照：ISE Figure 1.2　2.2.2

ウパダシチニブを MTX 及び他の csDMARD と併用投与したときの投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を表 2.7.3-53（M13-549 試験）及び表 2.7.3-54（M13-542 試験）に示す。

併用 csDMARD の種類（MTX 又はその他の csDMARD）と治療効果の相互作用を評価するため，M13-549 試験及び M13-542 試験の試験別に，投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について，投与，併用 csDMARD の種類，及び投与と併用 csDMARD の種類の交互作用項を固定因子とし，人口統計学的及びベースラインの共変量で調整したロジスティック回帰分析を行った。交互作用項の *P* 値から，併用 csDMARD の種類とウパダシチニブの治療効果との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

表 2.7.3-53. ウパダシチニブを MTX 及び他の csDMARD と併用投与したときの投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-549 試験

			Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo)	
Concomitant csDMARDs Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Point Estimate (95% CI)[b]	Interaction P-value[c]
ACR20 response rate				
MTX				
Placebo	191	37.2 (30.3, 44.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	169	65.1 (57.9, 72.3)	27.9 (18.0, 37.8)	
Upadacitinib 30 mg QD	175	67.4 (60.5, 74.4)	30.3 (20.5, 40.0)	
				0.990
Other csDMARDs				
Placebo	29	27.6 (11.3, 43.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	51	58.8 (45.3, 72.3)	31.2 (10.1, 52.4)	
Upadacitinib 30 mg QD	44	61.4 (47.0, 75.8)	33.8 (12.1, 55.5)	
LDA based on DAS28 (CRP)				
MTX				
Placebo	191	16.8 (11.5, 22.1)		
Upadacitinib 15 mg QD	169	49.1 (41.6, 56.6)	32.4 (23.1, 41.6)	
Upadacitinib 30 mg QD	175	49.1 (41.7, 56.5)	32.4 (23.3, 41.5)	
				0.878
Other csDMARDs				
Placebo	29	20.7 (5.9, 35.4)		
Upadacitinib 15 mg QD	51	45.1 (31.4, 58.8)	24.4 (4.3, 44.5)	
Upadacitinib 30 mg QD	44	43.2 (28.5, 57.8)	22.5 (1.7, 43.3)	

ACR20 = American College of Rheumatology 20 response; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; DAS28 = disease activity score 28; FAS = full analysis set; LDA = low disease activity; MTX = methotrexate; NRI = non-responder imputation; QD = once daily; vs = versus

Note: MTX includes subjects on MTX and a combination of MTX + other csDMARD. Other csDMARDs included subjects on csDMARDs other than MTX.

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. P-value was for testing the interaction term between treatment and type of concomitant csDMARDs, based on a logistic regression model adjusting for demographic and baseline covariates.

相互参照：ISE Table 1.2 3.1.1, Table 1.2 3.1.2

表 2.7.3-54. ウパダシチニブを MTX 及び他の csDMARD と併用投与したときの投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（NRI）（FAS）：M13-542 試験

Concomitant csDMARDs Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo) Point Estimate (95% CI)[b]	Interaction P-value[c]
ACR20 response rate				
MTX				
Placebo	139	27.3 (19.9, 34.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	136	65.4 (57.4, 73.4)	38.1 (27.2, 49.0)	
Upadacitinib 30 mg QD	135	57.0 (48.7, 65.4)	29.7 (18.5, 40.9)	
				0.979
Other csDMARDs				
Placebo	29	31.0 (14.2, 47.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	24	66.7 (47.8, 85.5)	35.6 (10.3, 60.9)	
Upadacitinib 30 mg QD	29	55.2 (37.1, 73.3)	24.1 (–0.6, 48.9)	
LDA based on DAS28 (CRP)				
MTX				
Placebo	139	13.7 (8.0, 19.4)		
Upadacitinib 15 mg QD	136	43.4 (35.1, 51.7)	29.7 (19.6, 39.8)	
Upadacitinib 30 mg QD	135	42.2 (33.9, 50.6)	28.6 (18.5, 38.7)	
				0.834
Other csDMARDs				
Placebo	29	13.8 (1.2, 26.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	24	45.8 (25.9, 65.8)	32.0 (8.5, 55.6)	
Upadacitinib 30 mg QD	29	41.4 (23.5, 59.3)	27.6 (5.7, 49.5)	

ACR20 = American College of Rheumatology 20 response; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; DAS28 = disease activity score 28; FAS = full analysis set; LDA = low disease activity; MTX = methotrexate; NRI = non-responder imputation; QD = once daily; vs = versus

Note: MTX includes subjects on MTX and a combination of MTX + other csDMARD. Other csDMARDs included subjects on csDMARDs other than MTX.

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. P-value was for testing the interaction term between treatment and type of concomitant csDMARDs, based on a logistic regression model adjusting for demographic and baseline covariates.

相互参照：ISE Table 1.2 3.2.1, Table 1.2 3.2.2

2.7.3.3.3.3 ウパダシチニブ単独療法の有効性

M13-545 試験及び M15-555 試験

ウパダシチニブ単独療法の有効性は，第 III 相比較試験の 2 試験（M13-545 試験及び M15-555 試験）において，M13-545 試験では MTX による治療経験がない被験者，M15-555 試験では MTX で効果不十分であった被験者を対象に裏付けられた。

ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群及び 30 mg 単独投与群では，実薬対照群（MTX 群［M13-545 試験］又は MTX 継続群［M15-555 試験］）と比較して，健康関連の生活の質を含む症状及び徴候，身体的機能並びに患者報告健康アウトカムに一貫した改善が認められた（2.7.3.3.2 項）。

M13-545 試験では，X 線画像上の構造的損傷を評価した。ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群及び 30 mg 単独投与群では，MTX 群と比較して，mTSS，関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量に統計学的に有意な差が認められ，X 線画像上の構造的損傷が防止された。X 線画像上で構造的損傷の進展のない（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合も，MTX 群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群及び 30 mg 単独投与群で統計学的に有意に大きかった。線形外挿法及び AO 解析ともに結果は一貫していた。

M13-545 試験では MTX による治療経験がない被験者が MTX の投与を開始した場合，及び M15-555 試験では MTX で効果不十分であった被験者が MTX を継続していた場合のいずれの場合でも，実薬対照群と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独投与群及び 30 mg 単独投与群で高い有効性が認められた。

ウパダシチニブ単独療法とウパダシチニブ + MTX 併用療法の間接比較

M13-549 試験及び M15-555 試験の Pooled Analysis Set では，既知の予後不良因子（高い疾患活動性，リウマトイド因子及び抗環状シトルリン化ペプチド抗体のいずれか又は両方が陽性）を含め，人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性が，ウパダシチニブ単独投与群及び併用投与群，並びにすべての投与群間でおおむね均衡していた。被験者の大部分が女性，白人で，年齢（平均値，以下同様）は 54.9 歳，BMI は 29.1，ベースラインの DAS28（CRP）は 5.6，CDAI は 38.0 であり，被験者の 79.2%でリウマトイド因子又は抗環状シトルリン化ペプチド抗体が陽性であった。

ロジスティック回帰分析の結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg のいずれの用量でも，MTX との併用投与時と単独投与時の治療効果に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3-55）。

表 2.7.3-55. 投与 12 又は 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合のウパダシチニブ単独療法及び MTX 併用療法の比較（NRI）（Pooled Analysis Set）：M13-549 試験，M15-555 試験

Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Response Rate Difference[b] (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)	Mono vs Combo P-value[c]
ACR20 response rate				
cMTX	216	41.2 (34.6, 47.8)		
Upadacitinib 15 mg QD Monotherapy	217	67.7 (61.5, 74.0)	26.5 (17.5, 35.6)	
Upadacitinib 30 mg QD Monotherapy	215	71.2 (65.1, 77.2)	30.0 (21.0, 38.9)	
Placebo + MTX	165	38.2 (30.8, 45.6)		
Upadacitinib 15 mg QD + MTX	148	66.2 (58.6, 73.8)	28.0 (17.4, 38.7)	0.962
Upadacitinib 30 mg QD + MTX	153	65.4 (57.8, 72.9)	27.2 (16.6, 37.8)	0.561
LDA based on DAS28 (CRP)				
cMTX	216	19.4 (14.2, 24.7)		
Upadacitinib 15 mg QD Monotherapy	217	44.7 (38.1, 51.3)	25.3 (16.8, 33.7)	
Upadacitinib 30 mg QD Monotherapy	215	53.5 (46.8, 60.2)	34.0 (25.5, 42.5)	
Placebo + MTX	165	18.2 (12.3, 24.1)		
Upadacitinib 15 mg QD + MTX	148	48.6 (40.6, 56.7)	30.5 (20.5, 40.4)	0.564
Upadacitinib 30 mg QD + MTX	153	49.7 (41.8, 57.6)	31.5 (21.6, 41.4)	0.878

ACR20 = American College of Rheumatology 20 response; CI = confidence interval; cMTX = continuing methotrexate; CRP = C-reactive protein; DAS28 = disease activity score (28 joints); LDA = low disease activity; MTX = methotrexate; NRI = non-responder imputation; QD = once daily; vs = versus

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

b. Response rate difference is between each upadacitinib monotherapy group vs cMTX and each upadacitinib combination group versus placebo combination. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. P-value for the comparison between monotherapy and combination therapy (for 15 mg and 30 mg, respectively) is based on the contrast between the cMTX group-adjusted upadacitinib monotherapy treatment effect and placebo group-adjusted upadacitinib combination treatment effect (on the logit scale) in a logistic regression model with treatment group as the fixed factor, and adjusting for various demographic and baseline covariates.

相互参照：ISE Table 1.2　4.1，Table 1.2　4.2

2.7.3.3.3.4 短期有効性併合解析

2.7.3.3.3.4.1 試験対象集団

2 種類の併合解析対象集団（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）のいずれも，人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，投与群間で均衡していた（ISE Table 1.1 1.1.1，Table 1.1 1.1.2，Table 1.1 1.2.1，Table 1.1 1.2.2，Table 1.1 2.1.1，Table 1.1 2.1.2，Table 1.1 2.2.1，Table 1.1 2.2.2）。

2.7.3.3.3.4.2 有効性の結果

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団を対象とした投与 12 週時の短期有効性併合解析結果の要約を表 2.7.3-56 に，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団を対象とした投与 12 週時の短期有効性併合解析結果の要約を表 2.7.3-57 に示す。

投与 12 週時の短期有効性併合解析の結果，ACR20 / 50 / 70 反応率，DAS28（CRP）及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合，HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下（臨床的に意味のある最小差）の被験者の割合は，いずれの解析対象集団でも，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群で統計学的に有意に大きかった。

短期有効性併合解析の結果は，第 III 相比較試験の個々の試験結果と一貫しており，ウパダシチニブのいずれの用量でもプラセボ併合群と比較して高い有効性が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 併合群に対するウパダシチニブ 30 mg 併合群の付加的改善は認められなかった。

表 2.7.3-56. 投与 12 週時の短期有効性併合解析結果の要約（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団）：M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験

Endpoint		Responder	Between Group Comparison Adjusted by Study[b] (Upadacitinib – Placebo)	
Treatment	N	% (95% CI)[a]	Response Rate Difference (95% CI)	P-value
ACR20 response rate				
Placebo	1041	35.0 (32.1, 37.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	1036	68.1 (65.3, 71.0)	33.2 (29.1, 37.2)	< 0.001
ACR50 response rate				
Placebo	1041	14.4 (12.3, 16.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	1036	41.9 (38.9, 44.9)	27.5 (23.8, 31.1)	< 0.001
ACR70 response rate				
Placebo	1041	5.4 (4.0, 6.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	1036	21.9 (19.4, 24.4)	16.5 (13.7, 19.4)	< 0.001
LDA based on DAS28 (CRP)				
Placebo	1041	14.6 (12.5, 16.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	1036	45.5 (42.4, 48.5)	30.9 (27.1, 34.6)	< 0.001
LDA based on CDAI				
Placebo	1041	16.5 (14.3, 18.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	1036	39.0 (36.0, 42.0)	22.5 (18.7, 26.2)	< 0.001
CR based on DAS28 (CRP)				
Placebo	1041	7.5 (5.9, 9.1)		
Upadacitinib 15 mg QD	1036	29.2 (26.4, 31.9)	21.7 (18.5, 24.9)	< 0.001
CR based on CDAI				
Placebo	1041	3.4 (2.3, 4.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	1036	11.6 (9.6, 13.5)	8.2 (6.0, 10.4)	< 0.001
Change in HAQ-DI ≤ -0.22[c]				
Placebo	1010	49.5 (46.4, 52.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	1002	72.2 (69.4, 74.9)	22.6 (18.5, 26.8)	< 0.001

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; CR = clinical remission; CRP = C-reactive protein; DAS28 = disease activity score 28; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LDA = low disease activity; NRI = non-responder imputation; QD = once daily

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. Point estimate, 95% CI, and p-value for between group difference were based on Mantel-Haenszel estimation (using proc stdrate) adjusting for study as a stratification factor.

c. Only includes subjects with baseline HAQ-DI ≥ 0.22

相互参照：ISE Table 1.2　1.3, Table 1.2　1.4, Table 1.2　1.5, Table 1.2　1.6, Table 1.2　1.7, Table 1.2　1.8, Table 1.2　1.9, Table 1.2　1.10

表 2.7.3-57. 投与 12 週時の短期有効性併合解析結果の要約（NRI）（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）：M13-542 試験，M13-549 試験

Endpoint		Responder %	Between Group Comparison Adjusted by Study[b] Upadacitinib – Placebo	
Treatment	N	(95% CI)[a]	Response Rate Difference (95% CI)	P-value
ACR20 response rate				
Placebo	390	32.6 (27.9, 37.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	385	64.2 (59.4, 68.9)	31.6 (24.9, 38.2)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	384	62.0 (57.1, 66.8)	29.4 (22.7, 36.1)	< 0.001
ACR50 response rate				
Placebo	390	13.6 (10.2, 17.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	385	36.4 (31.6, 41.2)	22.7 (16.9, 28.6)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	384	40.1 (35.2, 45.0)	26.5 (20.5, 32.4)	< 0.001
ACR70 response rate				
Placebo	390	6.2 (3.8, 8.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	385	16.9 (13.1, 20.6)	10.7 (6.3, 15.1)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	384	25.0 (20.7, 29.3)	18.8 (13.9, 23.8)	< 0.001
LDA based on DAS28 (CRP)				
Placebo	390	15.9 (12.3, 19.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	385	46.2 (41.3, 51.2)	30.3 (24.2, 36.5)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	384	45.6 (40.6, 50.6)	29.7 (23.5, 35.8)	< 0.001
LDA based on CDAI				
Placebo	390	16.9 (13.2, 20.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	385	36.6 (31.8, 41.4)	19.7 (13.6, 25.7)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	384	38.5 (33.7, 43.4)	21.6 (15.5, 27.7)	< 0.001
CR based on DAS28 (CRP)				
Placebo	390	9.7 (6.8, 12.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	385	29.9 (25.3, 34.4)	20.1 (14.7, 25.6)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	384	26.3 (21.9, 30.7)	16.5 (11.3, 21.8)	< 0.001
CR based on CDAI				
Placebo	390	3.8 (1.9, 5.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	385	8.6 (5.8, 11.4)	4.7 (1.3, 8.1)	0.006
Upadacitinib 30 mg QD	384	11.7 (8.5, 14.9)	7.9 (4.1, 11.6)	< 0.001
Change in HAQ-DI ≤ -0.22[c]				
Placebo	374	45.5 (40.4, 50.5)		
Upadacitinib 15 mg QD	372	69.4 (64.7, 74.0)	23.8 (17.0, 30.7)	< 0.001
Upadacitinib 30 mg QD	375	63.2 (58.3, 68.1)	17.7 (10.7, 24.6)	< 0.001

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70 response; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; CR = clinical remission; CRP = C-reactive protein; DAS28 = disease activity score 28; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LDA = low disease activity; NRI = non-responder imputation; QD = once daily

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. Point estimate, 95% CI, and p-value for between group difference were based on Mantel-Haenszel estimation (using proc stdrate) adjusting for study as a stratification factor.

c. Only includes subjects with baseline HAQ-DI ≥ 0.22

相互参照：ISE Table 1.2　2.3, Table 1.2　2.4, Table 1.2　2.5, Table 1.2　2.6, Table 1.2　2.7, Table 1.2　2.8, Table 1.2　2.9, Table 1.2　2.10

2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.4.1　日本人部分集団及び全体の試験対象集団の結果の一貫性

本項では，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験の M15-555 試験及び M13-545 試験について，日本人部分集団及び全体の試験対象集団の有効性の結果を比較した。

2.7.3.3.4.1.1　M15-555 試験

2.7.3.3.4.1.1.1　試験対象集団

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M15–555 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性について，全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較を以下に示す。

- 人口統計学的特性の比較：付録 表 2.7.3.6-56
- ベースラインのその他の基準値の特性の比較：付録 表 2.7.3.6-57

M15–555 試験の人口統計学的特性は，日本人部分集団及び全体の試験対象集団それぞれで，女性の割合が 69.2%及び 80.7%，年齢の平均値は 58.0 歳及び 54.3 歳，体重の平均値は 57.9 kg 及び 76.1 kg であった。日本人部分集団では女性の割合及び体重の平均値が低い傾向が認められた。

ベースラインのその他の基準値の特性は，日本人部分集団及び全体の試験対象集団それぞれで，関節リウマチと診断されてからの罹病期間（平均値，以下同様）は 7.1 年及び 6.6 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 17.4 及び 24.8，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 13.7 及び 16.7，経口ステロイドの使用歴を有する被験者の割合は 52.3%及び 50.5%であった。日本人部分集団で圧痛関節数が少ない傾向が認められた。

人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性は，日本人部分集団及び全体の試験対象集団でおおむね類似していた。

被験者の内訳

M15–555 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-58（日本人部分集団，第 1 ピリオド），付録 表 2.7.3.6-59（日本人部分集団，第 2 ピリオド），付録 表 2.7.3.6-7（全体の試験対象集団，第 1 ピリオド）及び付録 表 2.7.3.6-9（全体の試験対象集団，第 2 ピリオド）に示す。

第 1 ピリオド（投与 14 週時まで）

全体で 648 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 217 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 215 名，MTX 継続群 216 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 50 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 18 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 13 名，MTX 継続群 19 名）であり，主な理由は同意撤回及び有害事象であった。

日本人部分集団では 65 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 22 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 21 名，MTX 継続群 22 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 4 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名，MTX 継続群 3 名）であり，理由は同意撤回及び効果不十分であった。

第 2 ピリオド（投与 14～48 週時）

全体で 598 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 300 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 298 名）が第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 97 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 50 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 47 名）であり，主な理由は有害事象，同意撤回及びその他であった。

日本人部分集団では 61 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 32 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 29 名）が第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 6 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 3 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 3 名）であり，理由は有害事象及びその他であった。

第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドのいずれでも，全体の試験対象集団と日本人部分集団で違いは認められなかった。

更新時（投与 84 週時まで）

日本人部分集団について，投与順序別の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-60，投与 84 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-61（第 2 ピリオドに組み入れられた日本人被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-62（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた日本人被験者集団）に示す。

全体で投与 84 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 117 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 62 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 55 名）であり，主な中止理由はその他，有害事象，及び同意撤回であった。

日本人部分集団では，投与 84 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 7 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 3 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 4 名）であり，主な中止理由は有害事象であった。

投与 84 週時データカットオフ日までの被験者の内訳に，全体の試験対象集団と日本人部分集団で違いは認められなかった。

2.7.3.3.4.1.1.2 主要評価項目

投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について，全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較を表 2.7.3-58 に示す。

全体の試験対象集団で，投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，いずれも MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

日本人部分集団でも，これらの主要評価項目において MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い有効性がみられた。投与 14 週時の ACR20 反応率は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，ウパダシチニブ 15 mg 群と MTX 継続群の間に統計学的有意差が認められた。また，投与 14 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合も，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 継続群の間に統計学的有意差が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 継続群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

表 2.7.3-58. 投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M15-555 試験

					Response Rate Difference (Upadacitinib – cMTX)		
Endpoint	Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]
ACR20 response rate							
全体	cMTX	216	89 (41.2)	41.2 (34.6, 47.8)			
	Upadacitinib 15 mg QD	217	147 (67.7)	67.7 (61.5, 74.0)	26.5	(17.5, 35.6)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	215	153 (71.2)	71.2 (65.1, 77.2)	30.0	(21.0, 38.9)	< 0.001***
日本人	cMTX	22	7 (31.8)	31.8 (12.4, 51.3)			
	Upadacitinib 15 mg QD	22	19 (86.4)	86.4 (72.0, 100.0)	54.5	(30.4, 78.7)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	21	13 (61.9)	61.9 (41.1, 82.7)	30.1	(1.6, 58.6)	0.051
LDA based on DAS28 (CRP)							
全体	cMTX	216	42 (19.4)	19.4 (14.2, 24.7)			
	Upadacitinib 15 mg QD	217	97 (44.7)	44.7 (38.1, 51.3)	25.3	(16.8, 33.7)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	215	114 (53.0)	53.0 (46.4, 59.7)	33.6	(25.1, 42.1)	< 0.001***
日本人	cMTX	22	2 (9.1)	9.1 (0.0, 21.1)			
	Upadacitinib 15 mg QD	22	16 (72.7)	72.7 (54.1, 91.3)	63.6	(41.5, 85.8)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	21	16 (76.2)	76.2 (58.0, 94.4)	67.1	(45.3, 88.9)	< 0.001***

a. 95% confidence interval (CI) for response rate was calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation using Proc Freq.

c. Nominal p-value was constructed using Cochran Mantel Haenszel test adjusted for stratification factor geographic region.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 7, CSR W48 16.1__9.2 Japan Study Data Table 6, Table 10

2.7.3.3.4.1.1.3 副次評価項目

M15–555 試験の各副次評価項目の結果（日本人部分集団，全体の試験対象集団）を以下に示す。

- ACR50 反応率：付録 表 2.7.3.6-63（日本人部分集団，第 1 ピリオド），表 2.7.3-12（全体の試験対象集団，投与 14 週時）
- ACR70 反応率：付録 表 2.7.3.6-64（日本人部分集団，第 1 ピリオド），表 2.7.3-12（全体の試験対象集団，投与 14 週時）
- DAS28（CRP）のベースラインからの変化量：付録 表 2.7.3.6-65（日本人部分集団，第 1 ピリオド），表 2.7.3-12（全体の試験対象集団，投与 14 週時）
- DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合：付録 表 2.7.3.6-66（日本人部分集団，第 1 ピリオド），表 2.7.3-12（全体の試験対象集団，投与 14 週時）
- HAQ–DI のベースラインからの変化量：付録 表 2.7.3.6-67（日本人部分集団，第 1 ピリオド），表 2.7.3-12（全体の試験対象集団，投与 14 週時）
- 朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量：付録 表 2.7.3.6-68（日本人部分集団，第 1 ピリオド），表 2.7.3-12（全体の試験対象集団，投与 14 週時）
- SF–36（PCS）のベースラインからの変化量：付録 表 2.7.3.6-69（日本人部分集団，第 1 ピリオド），表 2.7.3-12（全体の試験対象集団，投与 14 週時）

第 1 ピリオド（投与 14 週時まで）の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目について，全体の試験対象集団では MTX 継続群と比較して各ウパダシチニブ群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。日本人部分集団でも，これらの副次評価項目において MTX 継続群と比較して各ウパダシチニブ群で数値的に高い有効性がみられ，投与 14 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，HAQ-DI のベースラインからの変化量，SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合及び ACR50 / 70 反応率では統計学的な有意差が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 継続群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった。

第 2 ピリオド（投与 14～48 週時）の各評価時点の副次評価項目でも，全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1–3 項：M15–555 試験総括報告書［48 週時］16.1__9.2 Japan Study Data 11.1.1.1 項）。

更新時（投与 84 週時まで）

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目について，全体の試験対象集団では，ウパダシチニブ群で投与 84 週時まで経時的な改善又は改善の持続が認められた。MTX 継続→ ウパダシチニブ群では，切替え後に速やかな改善が認められた。日本人部分集団でも，これらの副次評価項目において，ウパダシチニブ群では，投与 84 週時まで経時的な改善又は改善の持続が認められ，MTX 継続→ ウパダシチニブ群では，切替え後に速やかな改善が認め

られた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 継続群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められず，投与 84 週時までの各評価時点の副次評価項目で，全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-3-2 項：M15-555 試験総括報告書［84 週時］16.1__9.2 Japan Study Data 11.1.1.1.1～11.1.1.1.6 項）。

2.7.3.3.4.1.2 M13-545 試験

2.7.3.3.4.1.2.1 試験対象集団

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性

M13-545 試験の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性について，全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較を以下に示す。

- 人口統計学的特性の比較：付録 表 2.7.3.6-70
- ベースラインのその他の基準値の特性の比較：付録 表 2.7.3.6-71

M13-545 試験の人口統計学的特性は，日本人部分集団及び全体の試験対象集団それぞれで，女性の割合が 65.9%及び 76.3%，年齢の平均値は 59.3 歳及び 53.4 歳，体重の平均値は 57.8 kg 及び 74.8 kg であった。日本人部分集団で女性の割合及び体重の平均値が少ない傾向が認められた。

ベースラインのその他の基準値の特性は，日本人部分集団及び全体の試験対象集団それぞれで，関節リウマチと診断されてからの罹病期間（平均値，以下同様）は 1.9 年及び 2.7 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 18.0 及び 25.7，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 14.4 及び 16.5，経口ステロイドの使用歴を有する被験者の割合は 43.5%及び 47.3%であった。日本人部分集団で圧痛関節数が少ない傾向が認められた。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，日本人部分集団及び全体の試験対象集団でおおむね類似していた。

被験者の内訳

M13-545 試験の第 1 ピリオド（投与 24 週時まで）の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-72（日本人部分集団）及び付録 表 2.7.3.6-15（全体の試験対象集団）に示す。

全体（ウパダシチニブ 7.5 mg 群を除く）で 947 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 317 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 315 名，MTX 群 315 名）がランダム化され，ウパダシチニブ 30 mg 群及び MTX 群の各 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 104 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 27 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 31 名，MTX 群 46 名）であり，主な理由は有害事象及び同意撤回であった。

日本人部分集団では 138 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 55 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 27 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 28 名，MTX 群 28 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 10 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 4 名，ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 3 名，MTX 群 2 名）であり，主な理由は有害事象及び同意撤回であった。

第 1 ピリオド（投与 24 週時まで）の被験者の内訳に，全体の試験対象集団と日本人部分集団で違いは認められなかった。

更新時（第 2 ピリオド，投与 72 週時まで）

日本人部分集団について，第 1 ピリオドの投与順序別の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-73，投与 72 週時までの被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-74（第 2 ピリオドに組み入れられた日本人被験者集団）及び付録 表 2.7.3.6-75（第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた日本人被験者集団）に示す。

全体の試験対象集団（ウパダシチニブ 7.5 mg 群を除く）で 775 名（ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群 256 名，ウパダシチニブ 30 mg 単独投与群 253 名，MTX 単独投与群 209 名，ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群 33 名，ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群 24 名）が第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた。投与 72 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 52 名（ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群 15 名，ウパダシチニブ 30 mg 単独投与群 17 名，MTX 単独投与群 18 名，ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群 2 名，ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群 0 名）であり，主な中止理由は有害事象，同意撤回，及び追跡不能であった。

日本人部分集団では 121 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 単独投与群 46 名，ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群 26 名，ウパダシチニブ 30 mg 単独投与群 23 名，MTX 単独投与群 19 名，ウパダシチニブ 7.5 mg + MTX 群 3 名，ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群 2 名，ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群 2 名）が第 2 ピリオドで治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 7 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 単独投与群 1 名，ウパダシチニブ 15 mg 単独投与群 0 名，ウパダシチニブ 30 mg 単独投与群 3 名，MTX 単独投与群 3 名，ウパダシチニブ 7.5 mg + MTX 群 0 名，ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群 0 名，ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群 0 名）であり，主な中止理由は有害事象であった。

投与 72 週時データカットオフ日までの被験者の内訳に，全体の試験対象集団と日本人部分集団で違いは認められなかった。

2.7.3.3.4.1.2.2 主要評価項目

日本 PMDA の薬事要件のための主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量について，全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較をそれぞれ表 2.7.3-59 及び表 2.7.3-60 に示す。

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

日本人部分集団でも，これらの主要評価項目において MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い有効性がみられた。投与 12 週時の ACR20 反応率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で高く，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた。また，投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg

群及び 30 mg 群で小さく，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

表 2.7.3-59. 投与 12 週時の ACR20 反応率の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験

ACR20 response rate	Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – MTX)			
					Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]	Adjusted P-value[d]
全体	MTX	314	170 (54.1)	54.1 (48.6, 59.7)				
	Upadacitinib 15 mg QD	317	240 (75.7)	75.7 (71.0, 80.4)	21.6	14.3, 28.8	< 0.001***	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	314	242 (77.1)	77.1 (72.4, 81.7)	22.9	15.7, 30.1	< 0.001***	< 0.001***
日本人	MTX	28	16 (57.1)	57.1 (38.8, 75.5)				
	Upadacitinib 7.5 mg QD	55	47 (85.5)	85.5 (76.1, 94.8)	28.3	7.7, 48.9	0.004**[c]	--
	Upadacitinib 15 mg QD	27	23 (85.2)	85.2 (71.8, 98.6)	28.0	5.3, 50.7	0.022*[c]	--
	Upadacitinib 30 mg QD	28	22 (78.6)	78.6 (63.4, 93.8)	21.4	–2.4, 45.2	0.086[c]	--

a. 95% CIs for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CIs for response rate difference are calculated based on normal approximation using proc freq.

c. 全体 = Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor geographic region (North America, South/central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia/other).
日本人 = P-values for differences between treatment groups were based on chi-square test.

d. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

Subjects who met the rescue criteria at Week 16 or 20 were treated as non-responders.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 7, 16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.2__1.1.1_J

表 2.7.3-60. 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験

mTSS change from baseline	Treatment	N	Within Group Least Square (LS) Mean (95% CI)[a]	Between Group Difference (Upadacitinib – MTX) Point Estimate (95% CI)[a]	P-Value[b]	Adjusted P-Value[c]
全体	MTX	264	0.67 (0.43, 0.90)			
	Upadacitinib 15 mg QD	279	0.14 (–0.09, 0.37)	–0.53 (–0.85, –0.20)	0.001**	0.001**
	Upadacitinib 30 mg QD	270	0.07 (–0.16, 0.31)	–0.59 (–0.91, –0.27)	< 0.001***	< 0.001***
日本人	MTX	26	2.64 (1.19, 4.09)			
	Upadacitinib 7.5 mg QD	51	0.95 (–0.09, 1.98)	–1.69 (–3.47, 0.09)	0.063	--
	Upadacitinib 15 mg QD	26	0.24 (–1.21, 1.69)	–2.40 (–4.45, –0.35)	0.022*	--
	Upadacitinib 30 mg QD	24	0.19 (–1.31, 1.70)	–2.45 (–4.54, –0.35)	0.022*	--

a. 全体 = Results are based on linear extrapolation analysis.
日本人 = Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on ANOVA model analysis with baseline value as covariate. No linear extrapolation was performed since no subject had applicable data for linear extrapolation.

b. 全体 = Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on analysis of covariance (ANCOVA) model analysis with geographic region (North America, South/Central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia/other) as fixed factors and baseline value as covariate.
日本人 = Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on ANOVA model analysis with baseline value as covariate. No linear extrapolation was performed since no subject had applicable data for linear extrapolation.

c. Adjusted p-values were obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked key secondary endpoints (for both upadacitinib dose groups) at the 0.05 level.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 8, 16.1__9.2 Japan Study Data Table 11

2.7.3.3.4.1.2.3 副次評価項目

M13-545 試験の各副次評価項目の結果（日本人部分集団，全体の試験対象集団）を以下に示す。

- 投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率：付録 表 2.7.3.6-76（日本人部分集団），表 2.7.3-15（ACR50 反応率）及び付録 表 2.7.3.6-46（ACR70 反応率）（全体の試験対象集団）
- 投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量：付録 表 2.7.3.6-77（日本人部分集団），表 2.7.3-15（全体の試験対象集団）
- 投与 12 週時の HAQ–DI のベースラインからの変化量：付録 表 2.7.3.6-78（日本人部分集団），表 2.7.3-15（全体の試験対象集団）
- 投与 12 週時の SF–36（PCS）のベースラインからの変化量：付録 表 2.7.3.6-79（日本人部分集団），表 2.7.3-15（全体の試験対象集団）
- 投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合：付録 表 2.7.3.6-80（日本人部分集団），表 2.7.3-15（全体の試験対象集団）
- 投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合：付録 表 2.7.3.6-81（日本人部分集団），表 2.7.3-15（全体の試験対象集団）
- 投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合：付録 表 2.7.3.6-82（日本人部分集団），表 2.7.3-15（全体の試験対象集団）

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目について，全体の試験対象集団では MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。日本人部分集団でも，これらの副次評価項目において，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い有効性がみられ，DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（投与 24 週時），SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），ACR50 / 70 反応率（投与 12 週時）及び X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（投与 24 週時）で，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった。

投与 24 週時までの各評価時点の副次評価項目でも，全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-4 項：M13-545 試験総括報告書［24 週時］16.1__9.2 Japan Study Data 11.1.1.2 項）。

更新時（投与 72 週時まで）

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目について，全体の試験対象集団では，投与 24～48 週時まで MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で有意に高い有効性が認められ，投与 72 週時まで持続した。日本人部分集団でも，これらの副次評価項目における関節リウマチの症状・徴候及び身体的機能の改善に対して，投与 24～48 週時まで MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で有意に高い有効性が認められ，投与 72 週時まで持続した。また，投与 48 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で小さく，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群との間に統計学的有意差が認められた。更に，投与 48 週時の X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合においても MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で高く，いずれの用量群でも MTX 群との間に統計学的有意差が認められた。ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群における全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められず，投与 72 週時までの各評価時点の副次評価項目で，全体の試験対象集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-4-2 項：M13-545 試験総括報告書［72 週時］16.1__9.2 Japan Study Data 11.1.1.1.1～11.1.1.1.9 項）。

2.7.3.3.4.2 部分集団別の有効性解析

2.7.3.3.4.2.1 M14-663 試験

M14-663 試験では，投与 12 週時の ACR20 反応率について部分集団別に解析した。主な部分集団別解析結果を付録 図 2.7.3.6-3 に示す。ベースラインのリウマトイド因子発現状況別，リウマトイド因子及び抗環状シトルリン化ペプチド抗体陽性，リウマトイド因子及び抗環状シトルリン化ペプチド抗体陰性の部分集団別解析結果は，それぞれ M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.2 1.2.3.8，Table 14.2 1.2.3.10 及び Table 14.2 1.2.3.11 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率は、すべての部分集団でプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。いずれの部分集団の結果も全体の試験対象集団の結果と一貫していた。

2.7.3.3.4.2.2 M15-555 試験

M15-555 試験では，投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について部分集団別に解析した。部分集団別解析結果を付録 図 2.7.3.6-4（ACR20 反応率）及び付録 図 2.7.3.6-5（DAS28［CRP］に基づく LDA を達成した被験者の割合）に示す。

投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，大部分の部分集団で MTX 継続群と比較してウパダシチニブ群で高かった。いずれの部分集団の結果も全体の試験対象集団の結果とおおむね一貫していた。

2.7.3.3.4.2.3 M13-545 試験

M13-545 試験では，投与 12 週時の ACR50 反応率，投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合，及び投与 12 週時の ACR20 反応率について，部分集団別に解析した。部分集団別解析結果を付録 図 2.7.3.6-6（ACR50 反応率），付録 図 2.7.3.6-7（DAS28［CRP］に基づく CR を達成した被験者の割合）及び付録 図 2.7.3.6-8（ACR20 反応率）に示す。

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

2.7.3.3.4.2.4 併合解析

部分集団別の有効性を評価するため，2 種類の併合解析対象集団（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団）を対象に，投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合について，次の部分集団別に解析した；年齢，性別，体重，BMI，人種，地理的地域，リウマトイド因子の発現状況，抗環状シトルリン化ペプチド抗体の発現状況，ベースラインの併用 csDMARD（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団のみ），過去の bDMARD 不耐容。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団を対象とした部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率を付録 図 2.7.3.6-9 に，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合を付録 図 2.7.3.6-10 に示す。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団では，ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の点推定値は，いずれの部分集団でも，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群で改善が認められた。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg / 30 mg 併合解析集団でも，同様の結果が認められた（ISE Figure 1.2 2.1.1，Figure 1.2 2.2.1）。ベースラインの併用 csDMARD の種類別，及び過去に bDMARD で不耐容であった被験者の部分集団別解析の結果は 2.7.3.3.3 項に示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量（案）

通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

2.7.3.4.2 用法・用量設定の根拠

ウパダシチニブの用法・用量は，2 つの海外第 II 相比較試験（M13-537 試験：5.3.5.1-9 項，M13-550 試験：5.3.5.1-10 項），国内第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験：5.3.5.1-1 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-1-2 項［84 週時報告書］），日本人を含む 2 つの国際共同第 III 相比較試験（M15-555 試験：5.3.5.1-2 項［14 週時報告書］，5.3.5.1-3 項［48 週時報告書］及び 5.3.5.1-3-2 項［84 週時報告書］，M13-545 試験：5.3.5.1-4 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-4-2 項［72 週時報告書］）及び 3 つの海外第 III 相比較試験（M13-549 試験：5.3.5.1-7 項［12 週時報告書］，5.3.5.1-8 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-8-2 項［84 週時報告書］，M13-542 試験：5.3.5.1-6 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-6-2 項［60 週時報告書］，M14-465 試験：5.3.5.1-5 項［26 週時報告書］及び 5.3.5.1-5-2 項［72 週時報告書］）の結果を基に設定した。

2.7.3.4.2.1 第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験のための用法・用量の設定根拠

M13-537 試験においてウパダシチニブ群の投与 12 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 3 mg 群を除きプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。また，M15-550 試験において，投与 12 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブのいずれの用量群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。

M13-537 試験及び M13-550 試験の両試験におけるウパダシチニブの有効性及び臨床検査パラメータに対する曝露量-応答解析を実施した結果，ウパダシチニブ（速放カプセル）6 mg 及び 12 mg（いずれも 1 日 2 回）投与時の曝露量は，中等症から重症の関節リウマチ患者に対して最適なベネフィットーリスクバランスをもたらすことが予測された。3 mg（1 日 2 回）の有効性

（ACR 反応率）はそれより高い用量に比べると最適とは言えず，また 12 mg（1 日 2 回）を超える用量では，さらに有益な有効性は期待されなかった。

したがって，第 III 相比較試験で検討する最適なウパダシチニブの曝露量として，これら 2 つの用量（速放カプセル 6 mg 及び 12 mg の 1 日 2 回投与）での血漿中ウパダシチニブ曝露量を選択した。

国内第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験では，患者の服薬コンプライアンスを高め，簡便な投与レジメンとするために，1 日 1 回投与が可能な徐放製剤を使用した。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の徐放錠は，それぞれ 6 mg 及び 12 mg（いずれも 1 日 2 回）の速放カプセルと同等の日内血漿中濃度-時間曲線下面積を示し，類似した最大濃度及び最小濃度を示した。したがって，ウパダシチニブ（徐放錠）の 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）は，中等症から重症の関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ（速放カプセル）の 6 mg 及び 12 mg（いずれも 1 日 2 回）と類似した有効性と最適なベネフィットーリスクバランスを示すことが予測された。

国内での臨床開発計画では，日本人健康被験者を対象とした第 I 相単回 / 反復投与試験（M13-543 試験［5.3.3.3-1 項］）で，ウパダシチニブ（速放カプセル）3 mg，6 mg 及び 24 mg を単回投与並びに 18 mg を 1 日 2 回，14 日間反復投与したときの忍容性は良好であり，用量で標準化したウパダシチニブ曝露量が欧米人と同程度であったことから，ウパダシチニブ（徐放錠）の 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）は，日本人関節リウマチ患者においても適切な用量であると考えられた。また，日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの用量反応性を検討するため，ウパダシチニブ（徐放錠）7.5 mg（1 日 1 回）を追加し，国内第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）を実施することとした。更に，MTX の使用経験のない患者を対象として，ウパダシチニブの関節の構造的損傷の防止効果を含む有効性及び安全性を検討する，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験（M13-545 試験）においても，日本人関節リウマチ患者に対しては 7.5 mg（1 日 1 回）を追加し，日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ長期投与時の安全性を 3 用量で検討することとした。

2.7.3.4.2.2 M14-663 試験

M14-663 試験では，一定用量の csDMARD で効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象として，csDMARD 併用下でウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の用量反応性を検討した。

主要評価項目の投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-9）。投与 12 週時の ACR20 反応率の用量反応関係は，統計学的に有意であった。なお，投与 12 週時の ACR20 反応率を体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上で層別解析したとき，60 kg 未満の被験者の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（66.7%［20/30 名］）では，ウパダシチニブ 15 mg 群（88.9%［24/27 名］）及び 30 mg 群（81.3%［26/32 名］）に比べて低かった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.2　1.2.3.4）。

重要な副次評価項目のうち，投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，HAQ-DI のベースラインからの変化量，ACR50 / 70 反応率，SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合，朝のこわばり（重症度）のベースラインからの変化量並びに投与 1 週時の ACR20 反応率では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた（表 2.7.3-10）。患者報告健康アウトカムの FACIT-F 及び RA-WIS のベースラインからの変化量では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意又は数値的に高い有効性が認められた。より厳しい評価項目（ACR50 / 70 反応率，DAS28［CRP］に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合）では，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い有効性が示された。ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は投与 84 週時まで維持された。

2.7.3.4.2.3 M15-555 試験

M15-555 試験では，一定用量の MTX で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法への切り替えと MTX 継続単独療法を比較した。

主要評価項目の投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，いずれも MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-11）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目では，投与 14 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，HAQ-DI のベースラインからの変化量，SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合，朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量並びに ACR50 / 70 反応率のすべてで，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた（表 2.7.3-12）。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は投与 84 週時まで維持された。

主要評価項目の日本人部分集団解析では，投与 14 週時の ACR20 反応率は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，ウパダシチニブ 15 mg 群と MTX 継続群の間に統計学的有意差が認められた。投与 14 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，MTX 継続群との間に統計学的有意差が認められた（表 2.7.3-58）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目では，投与 14 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，HAQ-DI のベースラインからの変化量，SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合並びに ACR50 / 70 反応率で，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。日本人部分集団におけるウパダシチニブ 15 mg 及び

30 mg（いずれも 1 日 1 回）の有効性は，全体の試験対象集団とおおむね一貫していた（2.7.3.3.4.1.1 項）。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は投与 84 週時まで維持された。

2.7.3.4.2.4 M13-545 試験

M13-545 試験では，MTX による治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本人患者のみ），15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法と MTX 単独療法を比較した。

主要評価項目の投与 12 週時の ACR20 反応率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-13）。また，投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に小さかった（表 2.7.3-14）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目では，DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（投与 24 週時），SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），ACR50 / 70 反応率（投与 12 週時），X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（投与 24 週時）のすべてで，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた（表 2.7.3-15）。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は投与 72 週時まで維持された。

主要評価項目の日本人部分集団解析では，投与 12 週時の ACR20 反応率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で高く，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた。投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で小さく，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と MTX 群の間に統計学的有意差が認められた（表 2.7.3-59，表 2.7.3-60）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目では，DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（投与 24 週時），SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），ACR50 / 70 反応率（投与 12 週時），X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（投与 24 週時）のすべてで，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。日本人部分集団におけるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の有効性は，全体の試験対象集団とおおむね一貫していた（2.7.3.3.4.1.2 項）。

ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は投与 72 週時まで維持された。

2.7.3.4.2.5 M14-465 試験

M14-465 試験では，一定用量の MTX で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，MTX 併用下でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回），アダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与及びプラセボを比較した。

主要評価項目の投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-16）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目では，DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），mTSS のベースラインからの変化量（投与 26 週時），HAQ-DI のベースラインからの変化量（投与 12 週時），SF-36（PCS）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合（投与 12 週時），CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合（投与 12 週時），朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量（投与 12 週時），FACIT-F のベースラインからの変化量（投与 12 週時），ACR50 / 70 反応率（投与 12 週時）並びに X 線画像上で構造的損傷の進展のない（ベースラインからの mTSS の変化量が 0 以下と定義される）被験者の割合（投与 26 週時）のすべてで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた（表 2.7.3-17）。更に，投与 12 週時の ACR50 反応率，DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合，患者による疼痛度評価のベースラインからの変化量及び HAQ-DI のベースラインからの変化量では，ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性及び非劣性の両方又はいずれかが確認された。ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与時の有効性は投与 72 週時まで維持された。

2.7.3.4.2.6 M13-542 試験

M13-542 試験では，bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，一定用量の csDMARD 併用下でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボを比較した。

主要評価項目の投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-18）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目では，投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，HAQ-DI のベースラインからの変化量，SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，ACR50 / 70 反応率（ウパダシチニブ 15 mg 群の ACR70 反応率を除く），及び投与 1 週時の ACR20 反応率のすべてで，プラセボ群と比較してウパダシ

チニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた（表 2.7.3-19）。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は投与 60 週時まで維持された。

2.7.3.4.2.7 M13-549 試験

M13-549 試験では，一定用量の csDMARD で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象として，csDMARD 併用下でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボを比較した。

主要評価項目の投与 12 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-20）。

順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目では，投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，HAQ-DI のベースラインからの変化量，SF-36（PCS）のベースラインからの変化量，DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合，CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合，朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量，FACIT-F のベースラインからの変化量，ACR50 / 70 反応率並びに投与 1 週時の ACR20 反応率のすべてで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意に高い有効性が認められた（表 2.7.3-21）。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性は投与 84 週時まで維持された。

2.7.3.4.2.8 有効性の曝露量-応答関係

ウパダシチニブの有効性及び安全性に関する曝露量-応答関係について，関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び第 III 相比較試験のデータを用いて解析した（詳細は 2.7.2.3.8.4 項参照）。有効性の曝露量-応答関係を解析した結果，関節リウマチ患者において，ウパダシチニブの有効性は，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与時に最大であり，ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）投与時の付加的ベネフィットは小さく，ACR20 / 50 / 70 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA 又は CR を達成した被験者の割合のウパダシチニブ 15 mg と 30 mg 投与時の差は 5%以下であった。この結果は，csDMARD 又は bDMARD で効果不十分な被験者集団，並びにウパダシチニブの単独療法又は csDMARD との併用療法にかかわらず一貫していた。

M14-663 試験の日本人被験者のデータを用いた有効性の曝露量-応答関係は，海外臨床試験の曝露量-応答関係解析で得られた最終モデルを用いて解析した。その結果，日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの臨床的有効性は，血漿中曝露量と比べてウパダシチニブの用量とより相関していることが示され，その理由として，評価したデータセットが相対的に小規模であったこと及び曝露量-応答関係モデルが複雑であったことが考えられた。

2.7.3.4.2.9 まとめ

MTX による治療経験がない，あるいは csDMARD（MTX を含む）又は bDMARD で効果不十分又は不耐容な中等症から重症の関節リウマチ患者を含む，関節リウマチの様々な患者集団に対して，ウパダシチニブは csDMARD との併用療法又は単独療法で，関節リウマチに伴う症状・徴候，身体的機能，患者の生活の質及び関節の構造的損傷の防止に高い有効性を示すことが確認された。

日本人活動性関節リウマチ患者を対象とした国内第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験）の結果，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）はプラセボと比較し有効性に優れていることが示された。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性はおおむね同程度であり，有効性のより厳しい評価項目（ACR50 / 70 反応率，DAS28［CRP］に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合）ではウパダシチニブ 7.5 mg に比べてウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg で数値的に高い有効性が認められた。投与 12 週時の ACR20 反応率を体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上で層別解析したとき，60 kg 未満の被験者の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群に比べて低かった。また，ウパダシチニブはいずれの用量においても早期から高い改善率を示し，長期にわたり効果を持続させた。

第 III 相比較試験では，ウパダシチニブは 15 mg の 1 日 1 回投与により頑健な有効性を示し，関節リウマチの様々な患者集団に対して，csDMARD との併用療法又は単独療法で，関節リウマチの症状・徴候，身体的機能，患者の生活の質及び関節の構造的損傷の防止に，プラセボと比較して高い有効性が確認された。更に，MTX で効果不十分な患者の標準治療であるアダリムマブに対して優越性及び非劣性の両方又はいずれかが示された。ウパダシチニブ 30 mg の有効性はウパダシチニブ 15 mg とおおむね類似しており，ウパダシチニブ 15 mg に比べて 30 mg のさらなる有効性のベネフィットは小さく，有効性の曝露量-応答関係の結果からその差は 5%以下と考えられた。

国内第 IIb/III 相試験を含む日本人関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg はいずれも関節リウマチの症状・徴候，身体的機能，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 及び 30 mg の有効性はおおむね同程度であり，有効性のより厳しい評価項目（ACR50 / 70 反応率，DAS28［CRP］に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合）ではウパダシチニブ 7.5 mg に比べて 15 mg 及び 30 mg で数値的に高い有効性が認められた。また，ウパダシチニブはいずれの用量においても関節の構造的損傷の防止に対して有効性を示し，MTX と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg で統計学的有意差が認められた。

したがって，日本人関節リウマチ患者に対して最適なリスク・ベネフィットバランスを示すウパダシチニブの用法・用量は 15 mg（1 日 1 回）と判断した。一方，日本人関節リウマチ患者において，ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）は 15 mg（1 日 1 回）ほどではないものの，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，プラセボ群又は MTX 群に比べて高い有効性を示した。

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（1 日 1 回）も選択できることは適切と考えられた。

以上より，用法・用量（案）について次のとおりとした。

通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

長期有効性は，第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験の試験別に解析した。M14-663 試験，M15-555 試験及び M13-549 試験は投与 84 週時まで，M13-545 試験及び M14-465 試験は投与 72 週時まで，M13-542 試験は投与 60 週時までの有効性データを示す。各試験のデータカットオフ日前の最終評価時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は，M14-663 試験で約 81%，M15-555 試験で約 80%，M13-549 試験で約 77%，M13-545 試験で約 93%，M14-465 試験で約 92%及び M13-542 試験で約 81%であった。

長期有効性について，投与順序別に AO 解析に基づく要約統計量を示した。M13-545 試験及び M14-465 試験では，長期間投与する実薬対照群が存在するため，追加解析として，2 値変数に対しては NRI，連続変数に対しては LOCF を用いて救援治療の調整をした解析結果も示した。ただし，M14-465 試験の投与 26 週時の CDAI 及び LDA に基づく救援治療に関しては，2 値変数に対して LOCF を用いた。順位付けされた重要な副次評価項目については，長期有効性を比較しなかったため，多重性の調整は行わなかった。統計学的推定には名目上の *P* 値を用いた。

2.7.3.5.1 ACR20 / 50 / 70 反応率

M14-663 試験，M13-549 試験，M15-555 試験及び M13-542 試験の主要評価時点及び最終評価時点の ACR20 反応率を表 2.7.3-61 に示す。また，ACR20 / 50 / 70 反応率の推移を図 2.7.3-11（M14-663 試験，投与 60 週時まで），図 2.7.3-12（M13-549 試験，投与 60 週時まで），図 2.7.3-13（M15-555 試験，投与 48 週時まで）及び図 2.7.3-14（M13-542 試験，投与 60 週時まで）に示す。

M14-663 試験（投与 60 週時まで）では，ACR20 / 50 / 70 反応率は，ウパダシチニブ群で投与 60 週時までおおむね持続的に改善した。投与 60 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，プラセボ→ウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 7.5 mg に切り替えた被験者を除く）で，ウパダシチニブ群とおおむね同程度であった。プラセボ→ ウパダシチニブ 7.5 mg 群では，ACR50 / 70 反応率がウパダシチニブ群と比較して低かった。

M13-549 試験（投与 12～60 週時まで），M15-555 試験（投与 14～48 週時まで）及び M13-542 試験（投与 12～60 週時まで）では，ACR20 / 50 / 70 反応率は，ウパダシチニブ群で投与 48 又は

60 週時まで持続又は上昇した。プラセボ→ ウパダシチニブ群（M13-542 試験及び M13-549 試験）及び MTX 継続→ ウパダシチニブ群（M15-555 試験）では，ACR20 / 50 / 70 反応率はウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，投与 48 又は 60 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群とおおむね同程度であった。

M15-555 試験（投与 14～48 週時まで）の ACR20 反応率は，投与 48 週時までウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であり，ACR50 / 70 反応率は投与 48 週時までウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で継続して高かった。しかし，MTX 継続→ ウパダシチニブ群では，投与 48 週時に用量依存的効果は認められず，投与群間で有効性はおおむね同程度であった。

表 2.7.3-61. 主要評価時点及び最終評価時点の ACR20 反応率（AO）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験），第 III 相比較試験（M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）

Visit Randomized Treatment Sequence	N	Responder % (95% CI)[a]
Study M14-663 (csDMARD-IR)		
Week 12		
Placebo to upadacitinib 7.5 mg QD	16	56.3 (31.9, 80.6)
Placebo to upadacitinib 15 mg QD	15	46.7 (21.4, 71.9)
Placebo to upadacitinib 30 mg QD	16	31.3 (8.5, 54.0)
Upadacitinib 7.5 mg QD	49	75.5 (63.5, 87.6)
Upadacitinib 15 mg QD	48	85.4 (75.4, 95.4)
Upadacitinib 30 mg QD	44	90.9 (82.4, 99.4)
Week 60		
Placebo to upadacitinib 7.5 mg QD	15	93.3 (80.7, 100.0)
Placebo to upadacitinib 15 mg QD	12	91.7 (76.0, 100.0)
Placebo to upadacitinib 30 mg QD	14	92.9 (79.4, 100.0)
Upadacitinib 7.5 mg QD	44	95.5 (89.3, 100.0)
Upadacitinib 15 mg QD	42	88.1 (78.3, 97.9)
Upadacitinib 30 mg QD	32	93.8 (85.4, 100.0)
Study M13-549 (csDMARD-IR)		
Week 12		
Placebo to upadacitinib 15 mg QD	104	40.4 (31.0, 49.8)
Placebo to upadacitinib 30 mg QD	102	38.2 (28.8, 47.7)
Upadacitinib 15 mg QD	208	67.8 (61.4, 74.1)
Upadacitinib 30 mg QD	202	72.3 (66.1, 78.5)
Week 60		
Placebo to upadacitinib 15 mg QD	93	90.3 (84.3, 96.3)
Placebo to upadacitinib 30 mg QD	82	86.6 (79.2, 94.0)
Upadacitinib 15 mg QD	173	85.0 (79.6, 90.3)
Upadacitinib 30 mg QD	170	87.1 (82.0, 92.1)

表 2.7.3-61. 主要評価時点及び最終評価時点の ACR20 反応率（AO）（FAS）：第 IIb/III 相比較試験（M14-663 試験），第 III 相比較試験（M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）（続き）

Visit Randomized Treatment Sequence	N	Responder % (95% CI)[a]
Study M15-555 (MTX-IR)		
Week 14		
cMTX to upadacitinib 15 mg QD	104	51.0 (41.4, 60.6)
cMTX to upadacitinib 30 mg QD	99	39.4 (29.8, 49.0)
Upadacitinib 15 mg QD	200	72.5 (66.3, 78.7)
Upadacitinib 30 mg QD	203	73.9 (67.8, 79.9)
Week 48		
cMTX to upadacitinib 15 mg QD	96	80.2 (72.2, 88.2)
cMTX to upadacitinib 30 mg QD	91	82.4 (74.6, 90.2)
Upadacitinib 15 mg QD	172	87.2 (82.2, 92.2)
Upadacitinib 30 mg QD	186	87.1 (82.3, 91.9)
Study M13-542 (bDMARD-IR)		
Week 12		
Placebo to upadacitinib 15 mg QD	74	29.7 (19.3, 40.1)
Placebo to upadacitinib 30 mg QD	74	36.5 (25.5, 47.5)
Upadacitinib 15 mg QD	156	67.3 (59.9, 74.7)
Upadacitinib 30 mg QD	148	63.5 (55.8, 71.3)
Week 60		
Placebo to upadacitinib 15 mg QD	59	81.4 (71.4, 91.3)
Placebo to upadacitinib 30 mg QD	62	83.9 (74.7, 93.0)
Upadacitinib 15 mg QD	133	76.7 (69.5, 83.9)
Upadacitinib 30 mg QD	116	83.6 (76.9, 90.4)

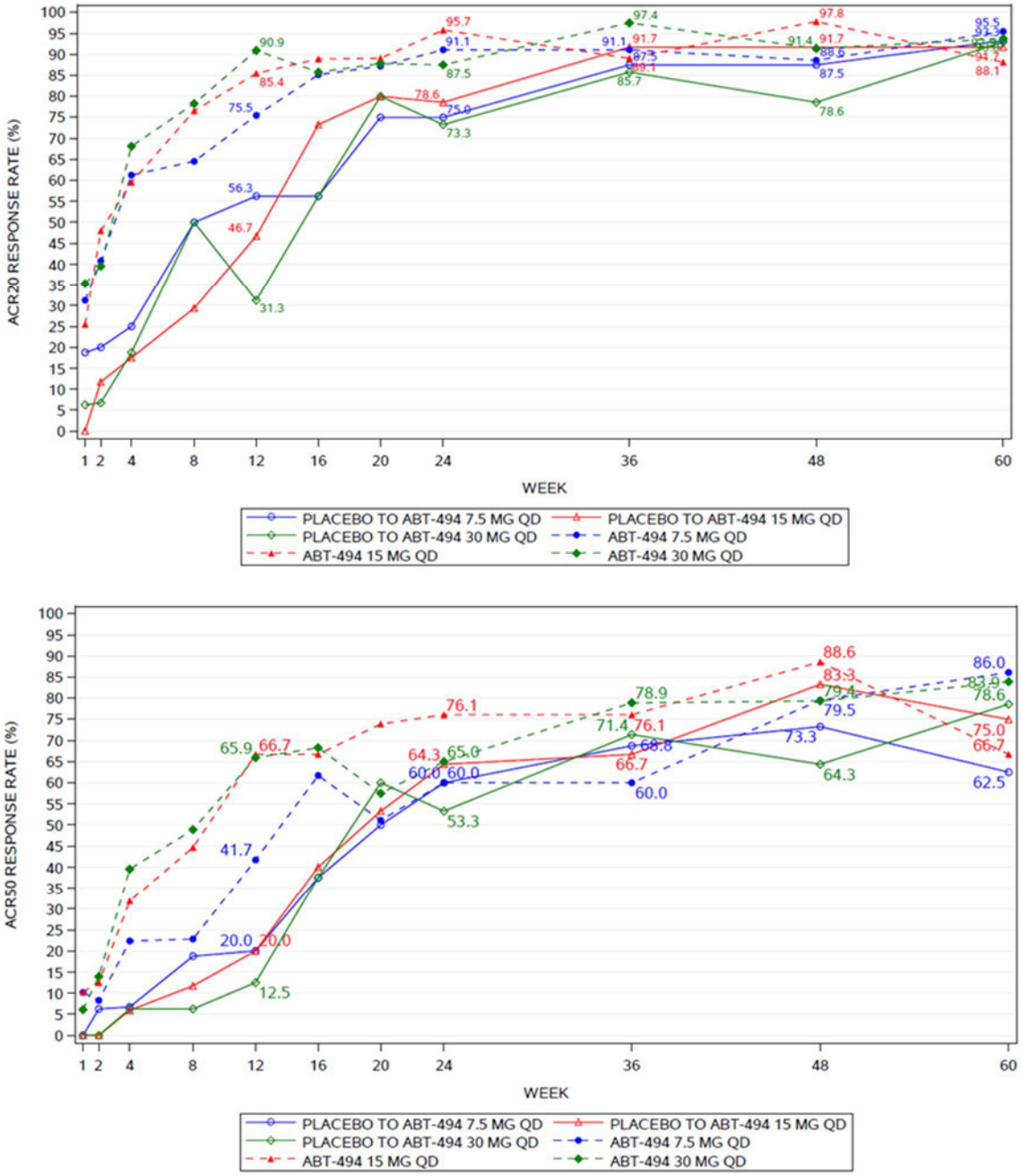
ACR20 = American College of Rheumatology 20 response; AO = as observed; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; CI = confidence interval; cMTX = continuing methotrexate; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; FAS = full analysis set; IR = inadequate response; MTX = methotrexate; QD = once daily

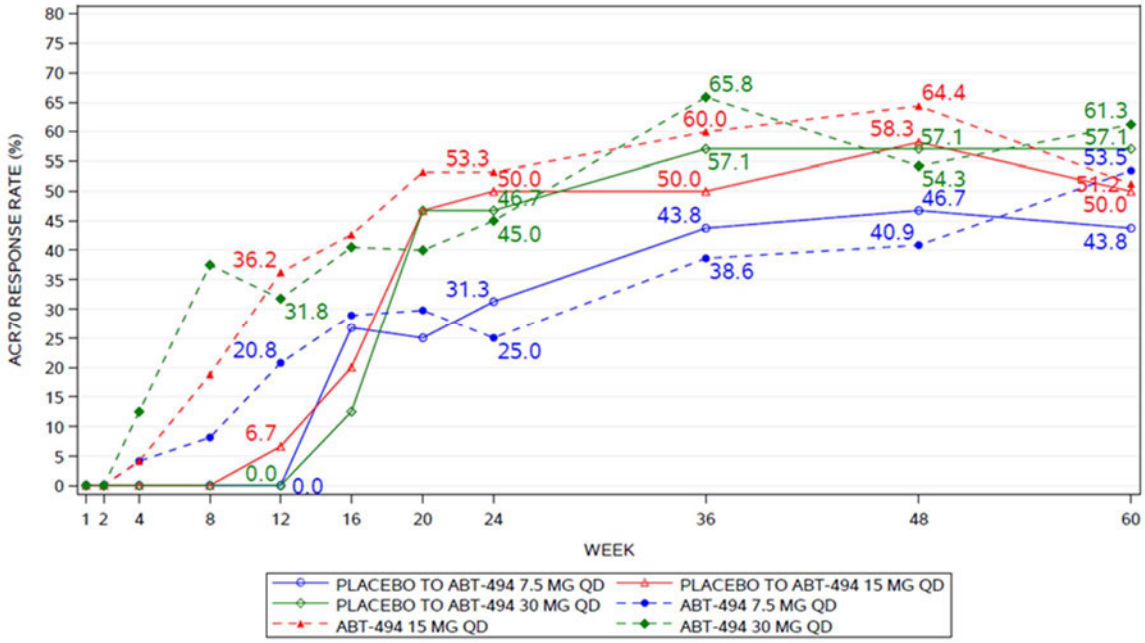
a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

Subjects in Studies M13-549 and M13-542 had prespecified switch from placebo to upadacitinib 15 mg QD or 30 mg QD at Week 12. Subjects in Study M15-555 had prespecified switch from cMTX to upadacitinib 15 mg QD or 30 mg QD at Week 14.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.2 2.1.1, ISE Table 1.2 5.1, Table 1.2 7.1, Table 1.2 9.1

図 2.7.3-11. 投与 60 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験





相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Figure 3

図 2.7.3-12. 投与 60 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M13-549 試験

