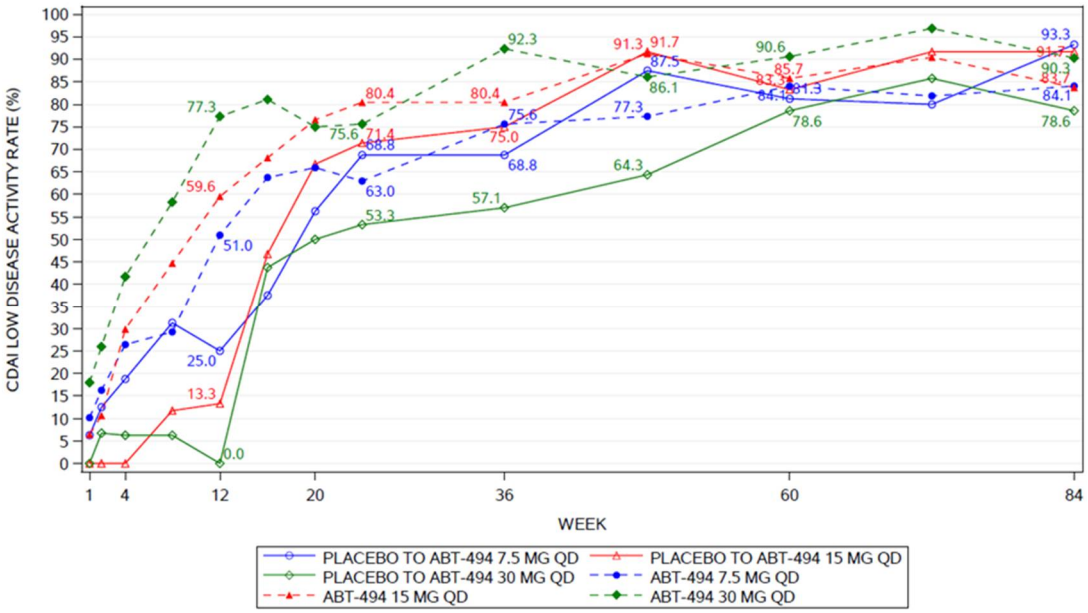
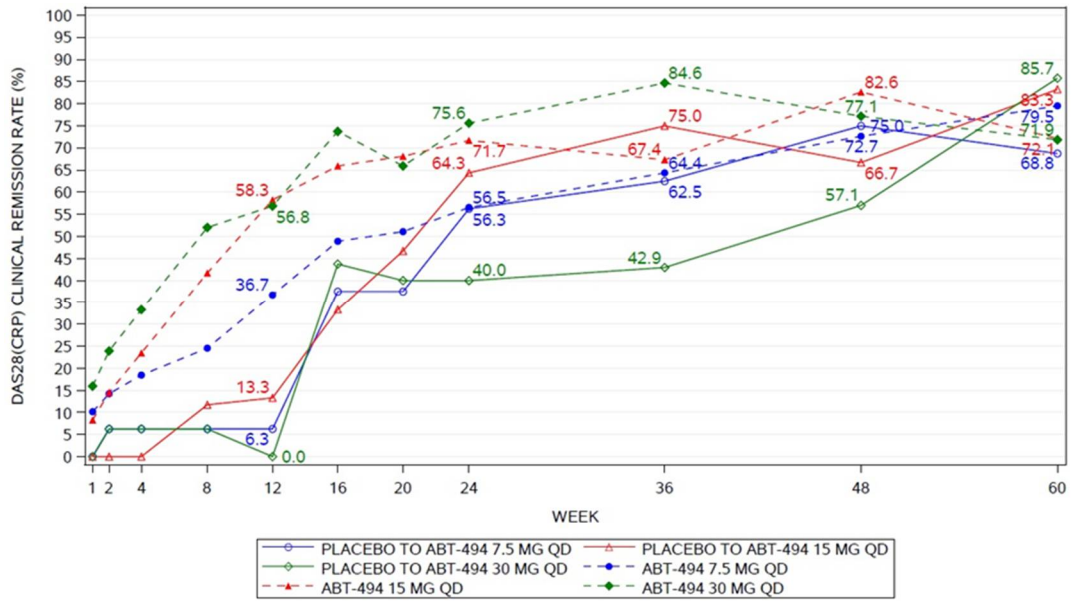
図 2.7.3.6-23. 投与 84 週時までの CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験



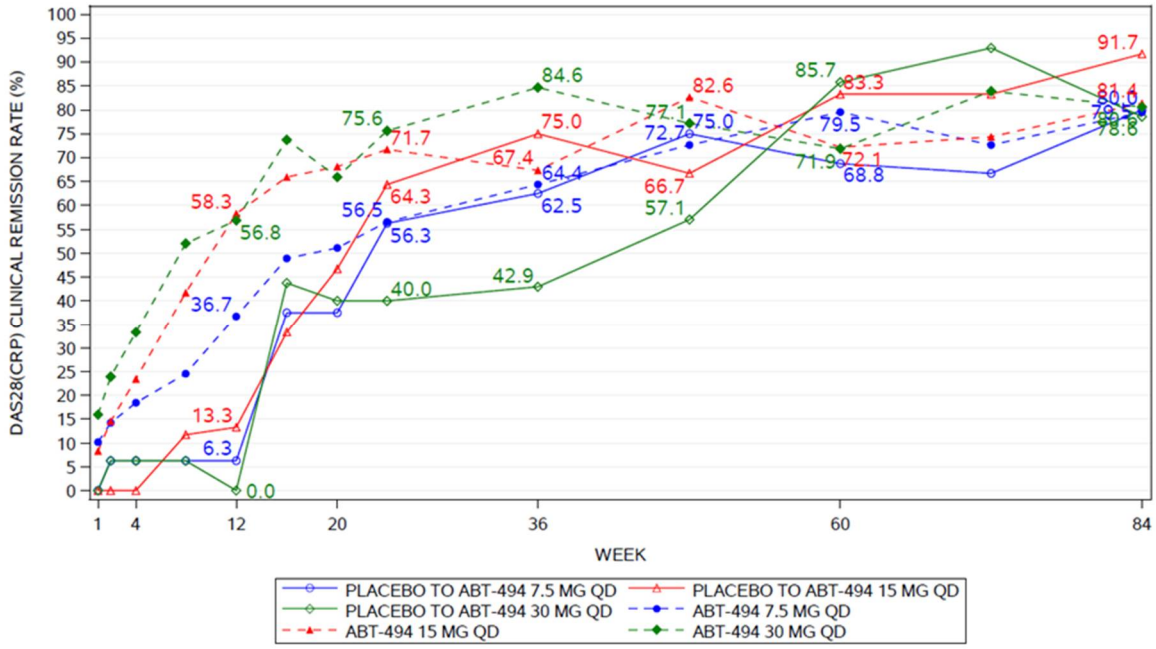
相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Figure 5

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



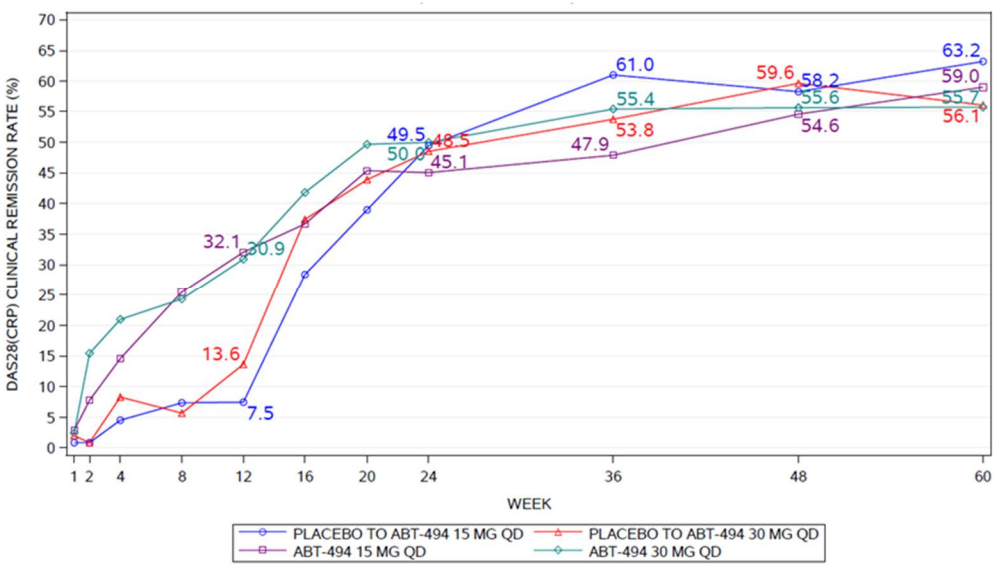
相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Figure 6

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



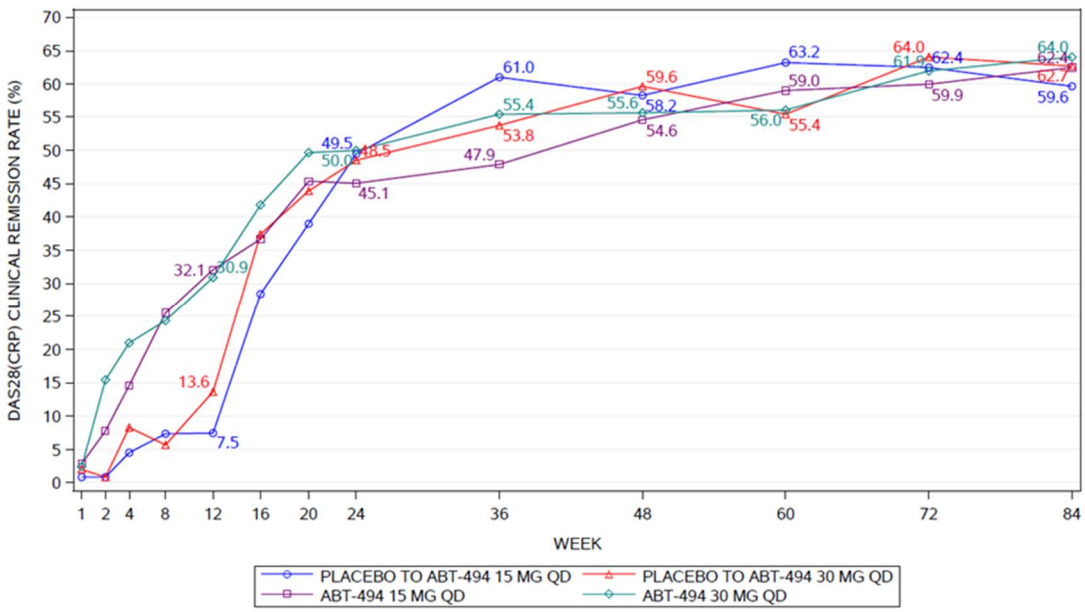
相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Figure 6

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



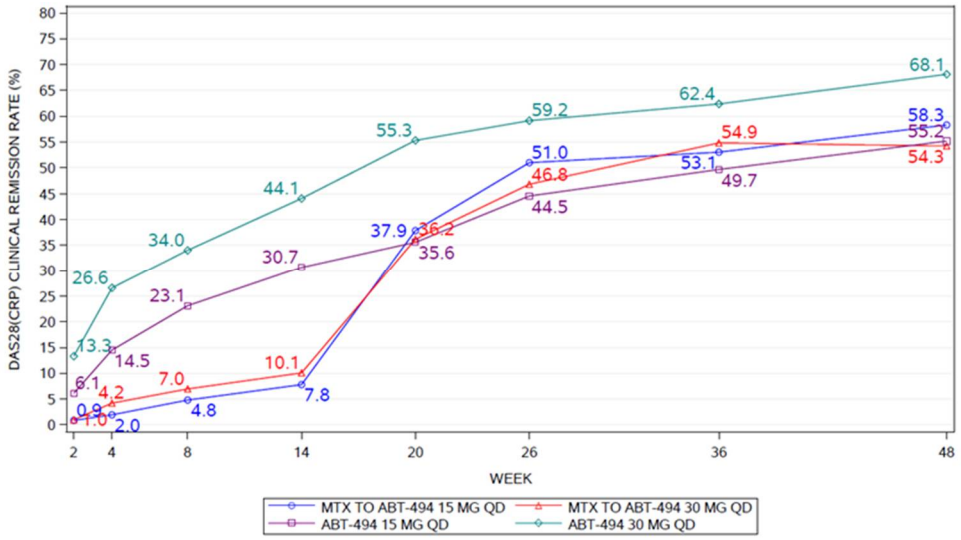
Treatment switch was at Week 12.
相互参照：ISE Figure 1.2__7.4.2

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



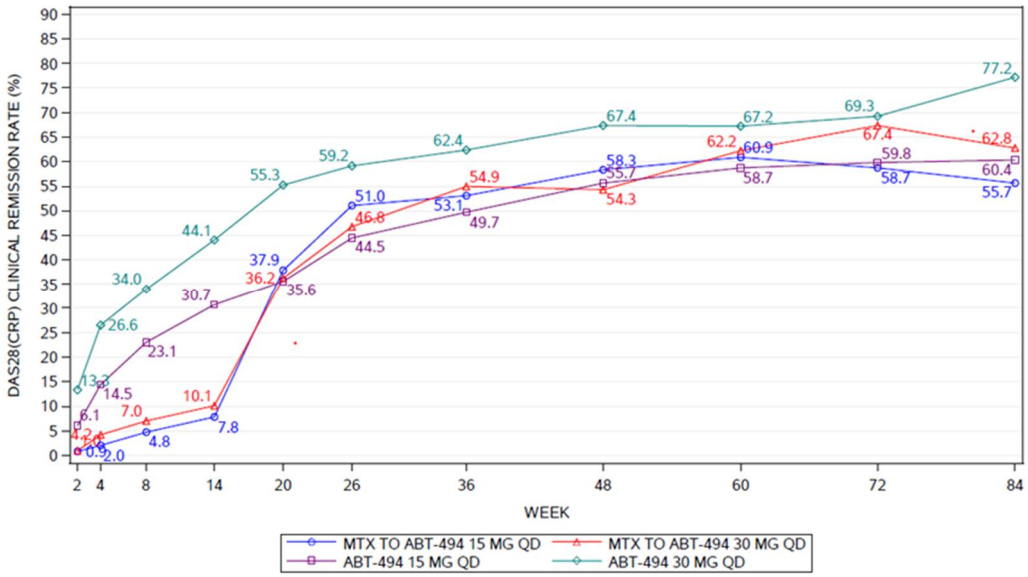
相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Figure 6

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



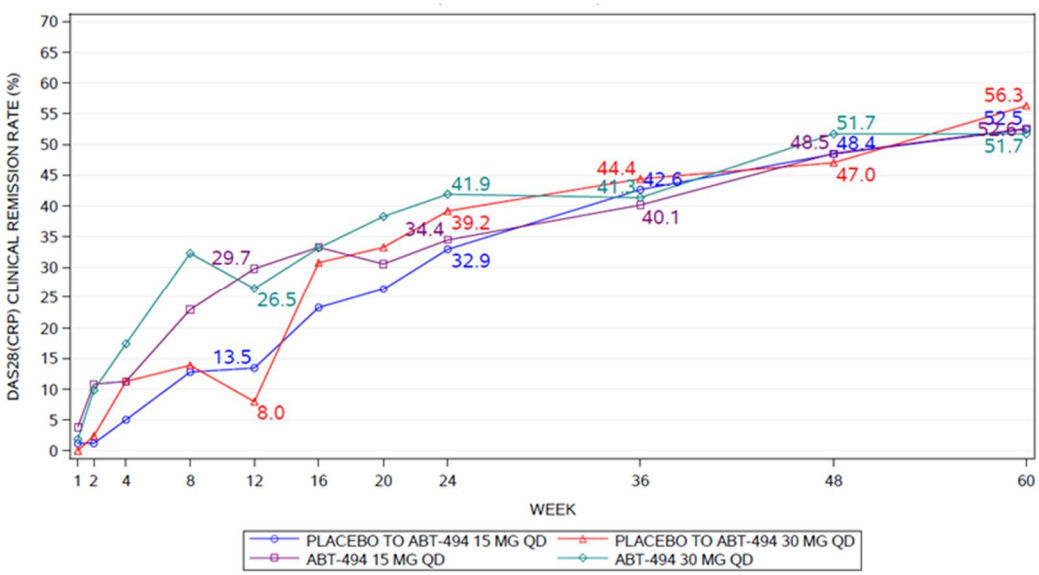
Treatment switch was at Week 14.
相互参照：ISE Figure 1.2　9.5

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



相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Figure 6

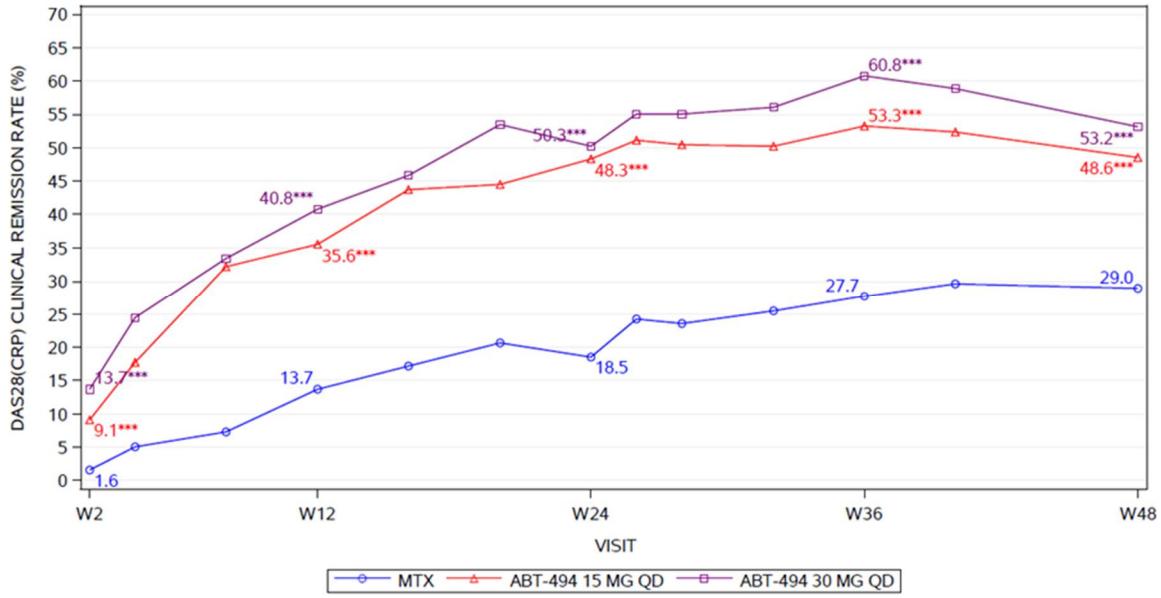
図 2.7.3.6-30. 投与 60 週時までの DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-542 試験



Treatment switch was at Week 12.

相互参照：ISE Figure 1.2__5.4.2

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

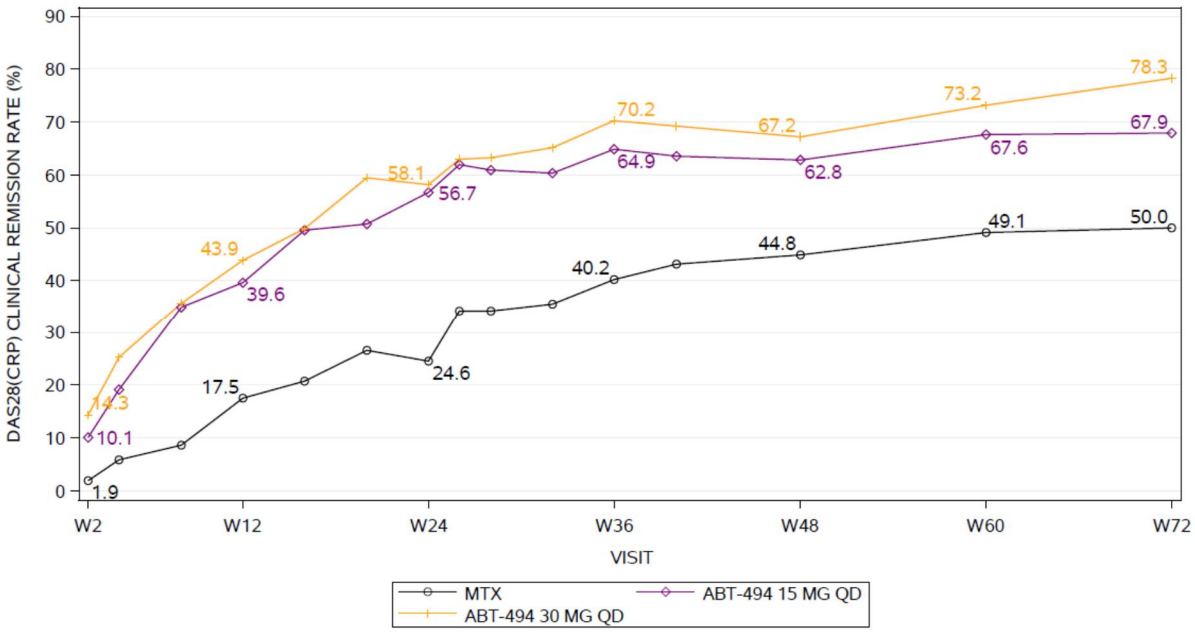


Subjects who met the rescue criteria at Week 16, 20, or 24 or rescue switching criteria at Week 26 were treated as non-responders at visits after the first rescue visit.

***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib versus MTX comparison, respectively.

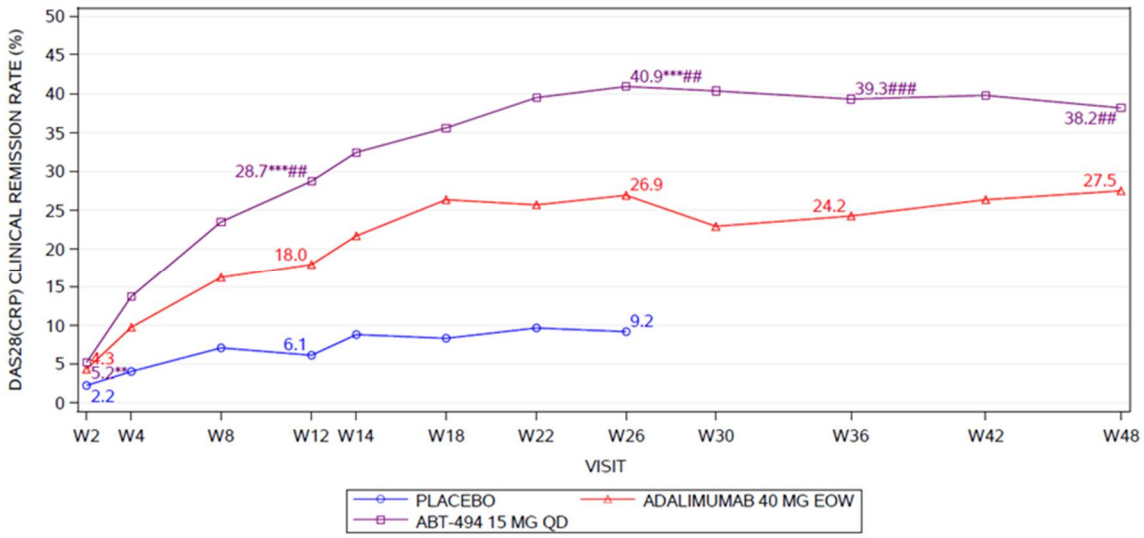
相互参照：ISE Figure 1.2__6.1.5

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



Week 26: MTX (N = 228); Upadacitinib 15 mg (N = 263); Upadacitinib 30 mg (N = 273)
Week 48: MTX (N = 221); Upadacitinib 15 mg (N = 258); Upadacitinib 30 mg (N = 262)
Week 72: MTX (N = 208); Upadacitinib 15 mg (N = 249); Upadacitinib 30 mg (N = 249)
相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Figure 21

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



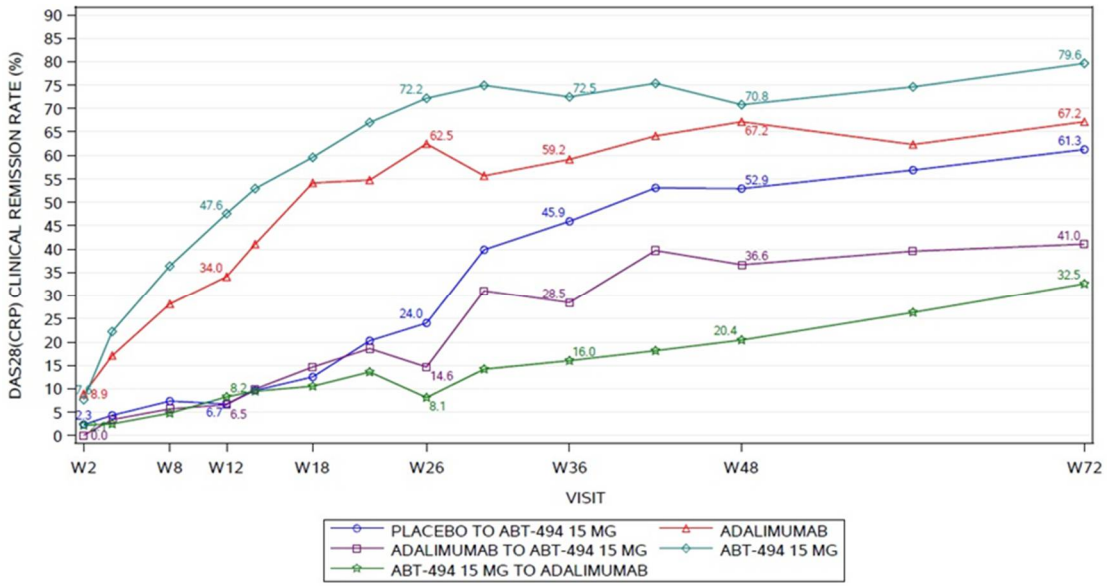
Subjects who met the rescue criteria at Week 14, 18, or 22 were considered as non-responders at visits after rescue treatment switching. For subjects who met the rescue criteria at Week 26, data after rescue treatment switching were overwritten by the last response prior to rescue.

***, **, * P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib versus placebo comparison, respectively.

###, ##, # P-value ≤ 0.001, 0.01, and 0.05 level for upadacitinib versus adalimumab comparison, respectively.

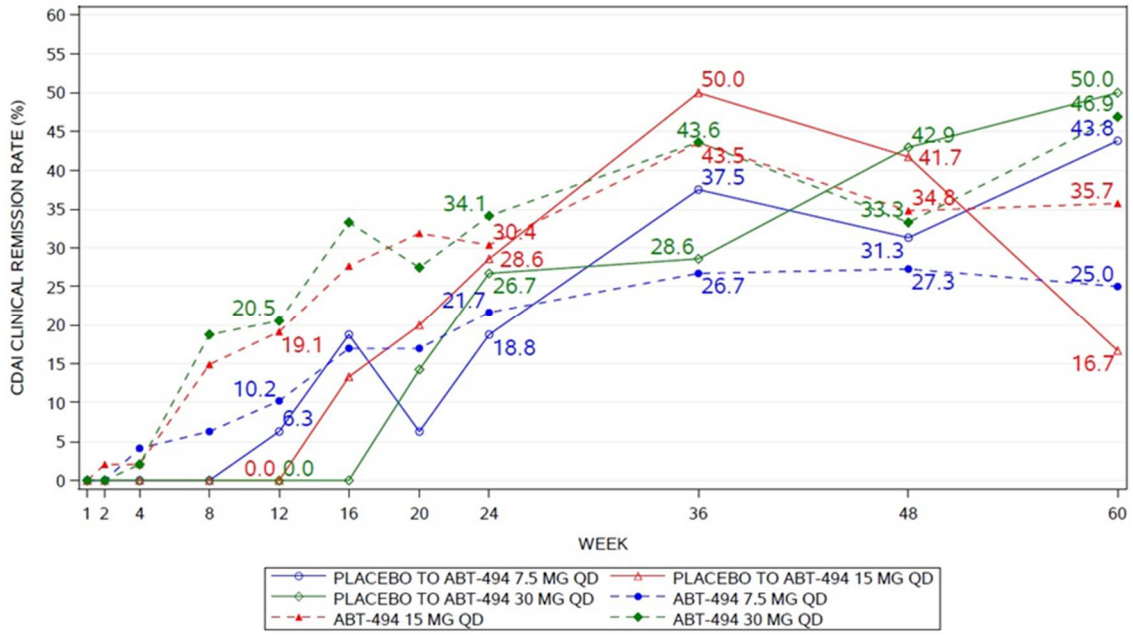
相互参照：ISE Figure 1.2__8.5.1

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



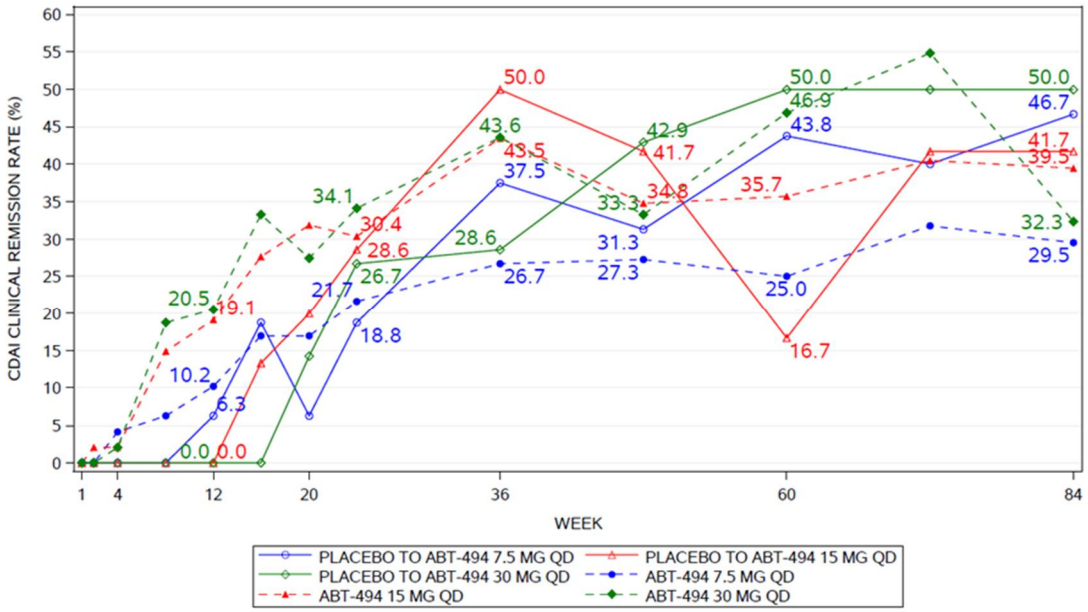
相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Figure 12

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



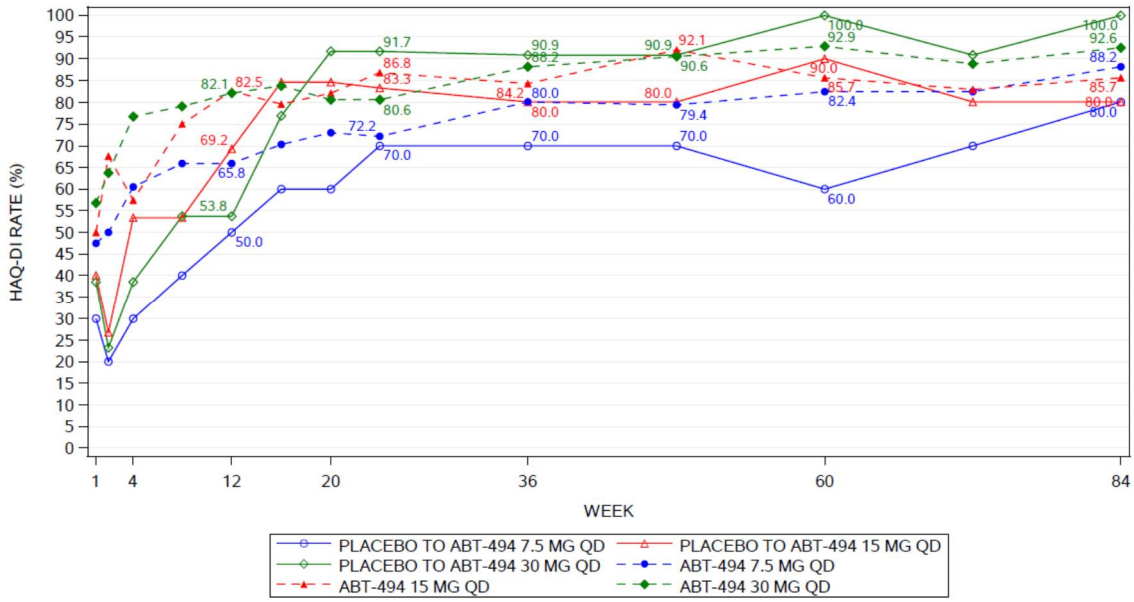
相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Figure 7

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



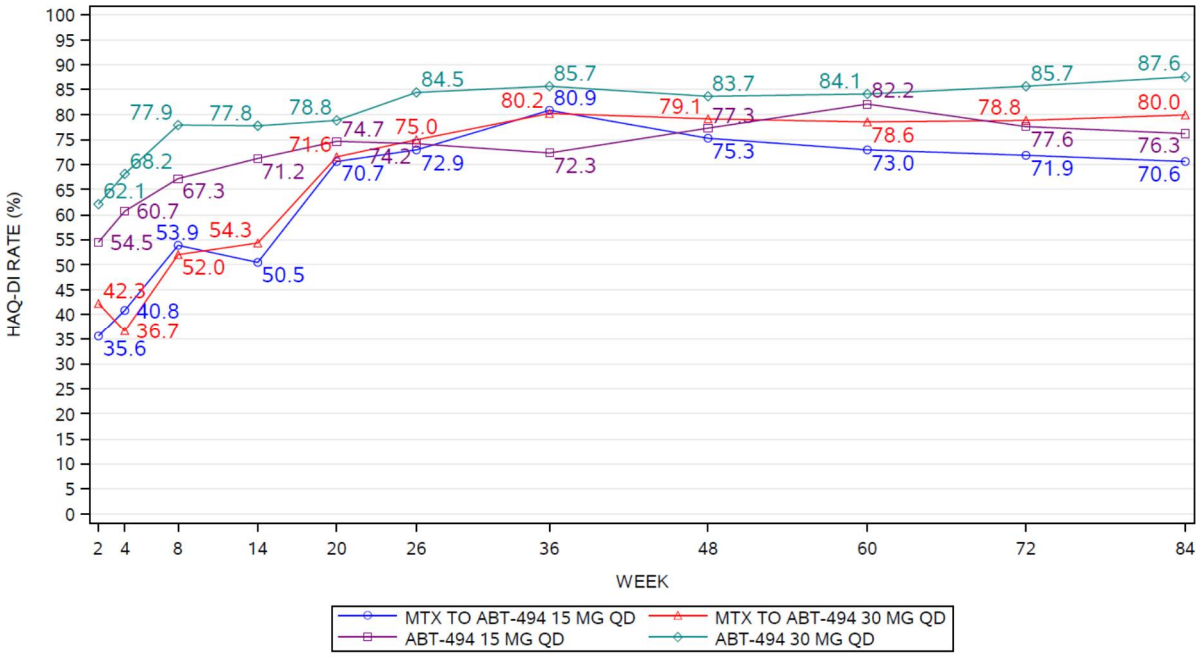
相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Figure 7

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



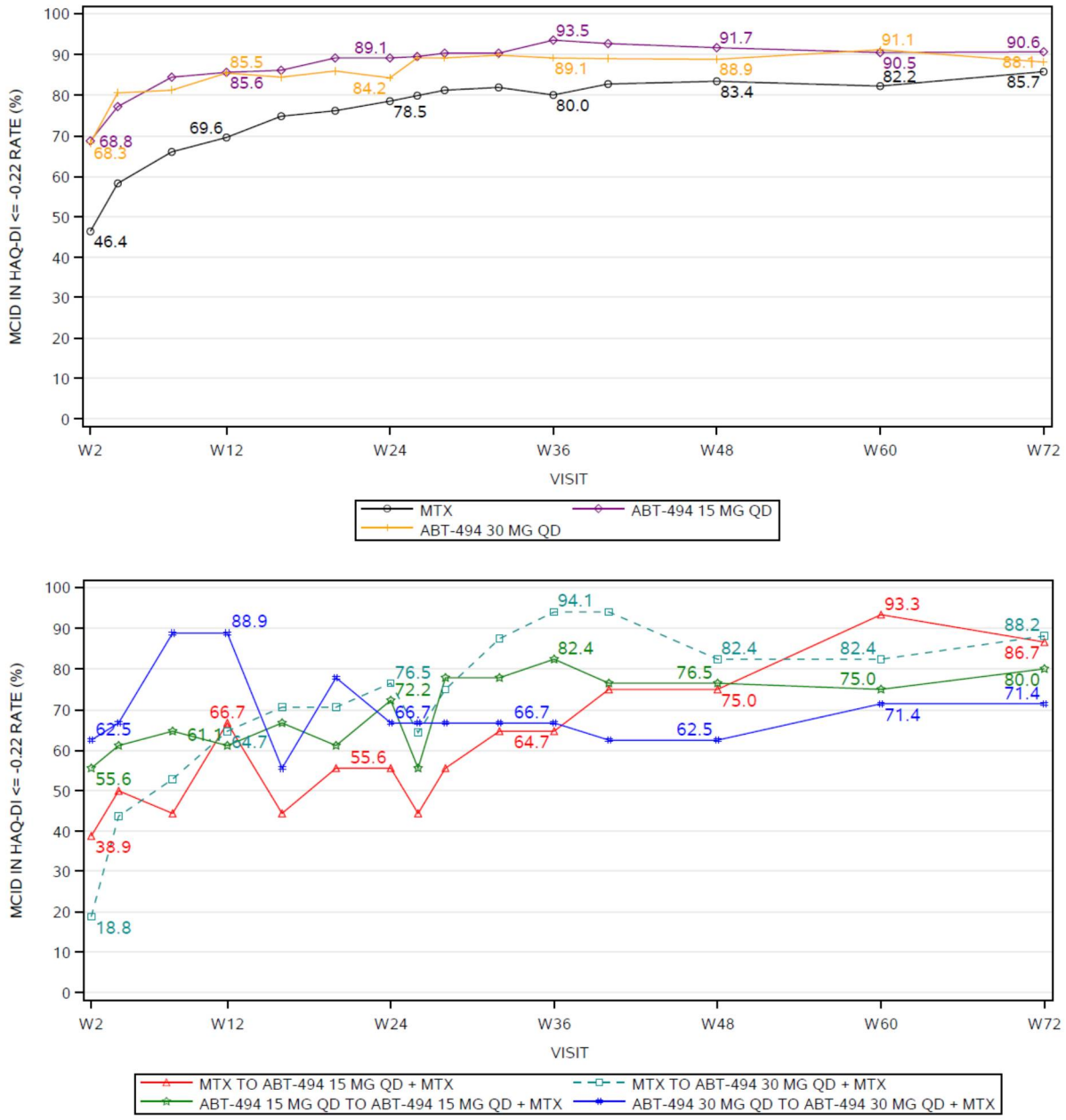
相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Figure 14.2__2.1.13

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



Analysis only includes subjects with baseline HAQ-DI ≥ 0.22.
相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Figure 14.2__8.2_G

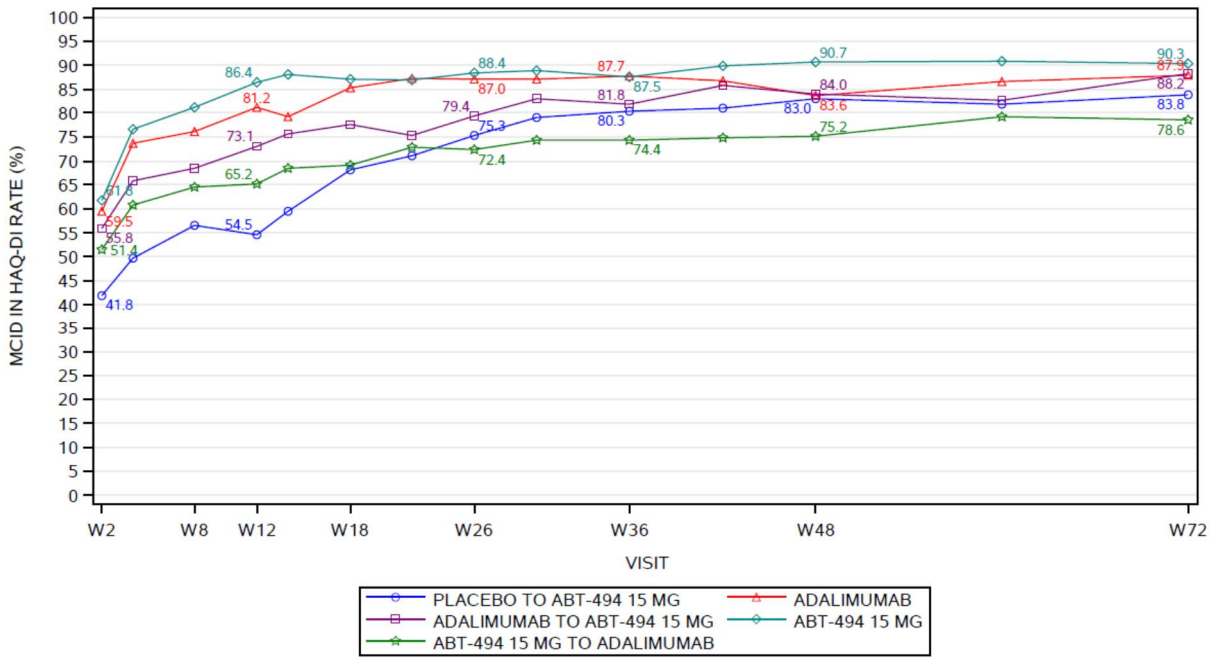
図 2.7.3.6-39. 投与 72 週時までの HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-545 試験



Analysis only include subjects with baseline HAQ-DI ≥ 0.22

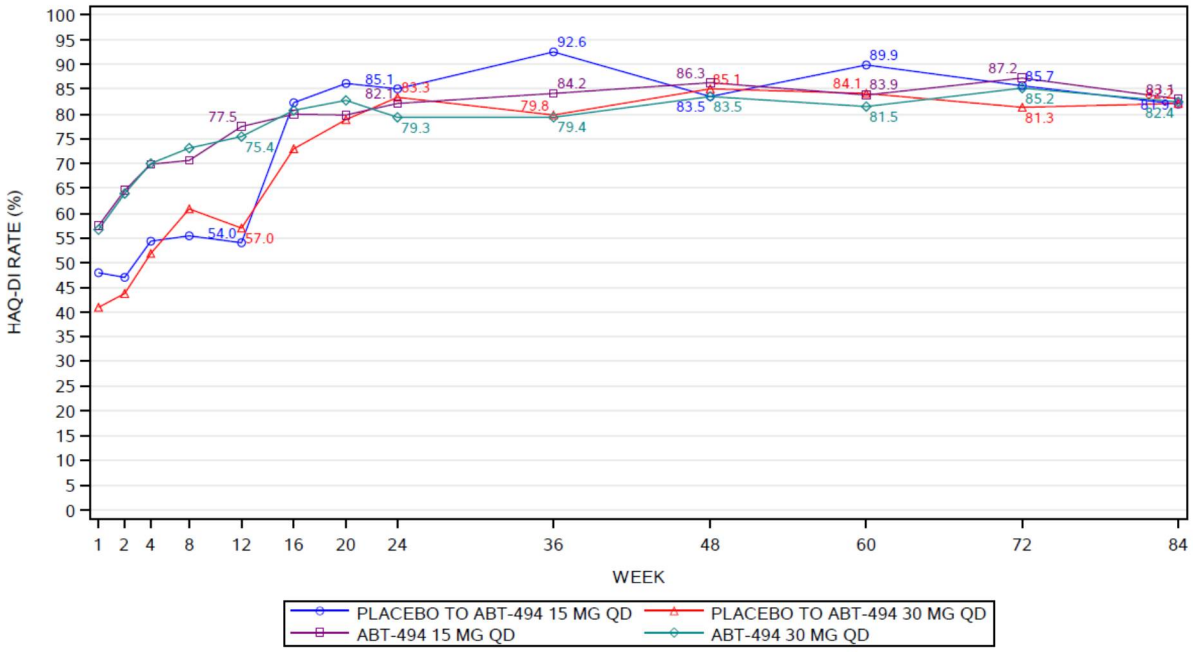
相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Figure 14.2__2.14_G

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



相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Figure 14.2__14

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



Analysis only includes subjects with baseline HAQ-DI ≥ 0.22
相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Figure 14.2__8.2

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 22
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 22
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 22
2.7.4.1.1.2 安全性に関する評価方法 25
2.7.4.1.1.2.1 解析対象 25
2.7.4.1.1.2.1.1 併合解析の解析対象集団 25
2.7.4.1.1.2.1.2 個々の試験の解析対象集団 34
2.7.4.1.1.2.1.3 日本人部分集団 34
2.7.4.1.1.2.2 有害事象 35
2.7.4.1.1.2.2.1 米国・欧州申請用安全性併合解析の有害事象 35
2.7.4.1.1.2.2.2 個々の試験の有害事象 42
2.7.4.1.1.2.3 臨床検査 47
2.7.4.1.1.2.3.1 測定項目 47
2.7.4.1.1.2.3.2 重要な異常の基準 51
2.7.4.1.1.2.3.3 バイタルサイン及び心電図 51
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 52
2.7.4.1.2.1 併合解析 52
2.7.4.1.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 52
2.7.4.1.2.1.2 日本申請用安全性併合解析 54
2.7.4.1.2.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 58
2.7.4.1.2.2.1 M14-663 試験 58
2.7.4.1.2.2.2 M15-555 試験 60
2.7.4.1.2.2.3 M13-545 試験 63
2.7.4.1.2.2.4 M14-465 試験 65
2.7.4.1.2.2.5 M13-542 試験 67
2.7.4.1.2.2.6 M13-549 試験 69
2.7.4.1.2.3 第 II 相比較試験 72
2.7.4.1.2.3.1 M13-537 試験 72
2.7.4.1.2.3.2 M13-550 試験 74
2.7.4.1.3 試験対象集団 74
2.7.4.1.3.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 74

2.7.4.1.3.2 日本申請用安全性併合解析 76
2.7.4.2 有害事象 102
2.7.4.2.1 有害事象の解析 102
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 139
2.7.4.2.1.1.1 発現割合が高い有害事象 139
2.7.4.2.1.1.1.1 併合解析 139
2.7.4.2.1.1.1.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 139
2.7.4.2.1.1.1.1.2 日本申請用安全性併合解析 142
2.7.4.2.1.1.1.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 144
2.7.4.2.1.1.1.2.1 M14-663 試験 144
2.7.4.2.1.1.1.2.2 M15-555 試験 148
2.7.4.2.1.1.1.2.3 M13-545 試験 153
2.7.4.2.1.1.1.2.4 M14-465 試験 159
2.7.4.2.1.1.1.2.5 M13-542 試験 164
2.7.4.2.1.1.1.2.6 M13-549 試験 169
2.7.4.2.1.1.1.3 第 II 相比較試験 175
2.7.4.2.1.1.1.3.1 M13-537 試験 175
2.7.4.2.1.1.1.3.2 M13-550 試験 177
2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連ありの有害事象 179
2.7.4.2.1.1.2.1 併合解析 179
2.7.4.2.1.1.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 179
2.7.4.2.1.1.2.1.2 日本申請用安全性併合解析 180
2.7.4.2.1.1.2.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 181
2.7.4.2.1.1.2.2.1 M14-663 試験 181
2.7.4.2.1.1.2.2.2 M15-555 試験 182
2.7.4.2.1.1.2.2.3 M13-545 試験 183
2.7.4.2.1.1.2.2.4 M14-465 試験 184
2.7.4.2.1.1.2.2.5 M13-542 試験 185
2.7.4.2.1.1.2.2.6 M13-549 試験 186
2.7.4.2.1.1.2.3 第 II 相比較試験 187
2.7.4.2.1.1.2.3.1 M13-537 試験 187
2.7.4.2.1.1.2.3.2 M13-550 試験 187
2.7.4.2.1.1.3 重症度別の有害事象 187
2.7.4.2.1.1.3.1 併合解析 187
2.7.4.2.1.1.3.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 187

2.7.4.2.1.1.3.1.2 日本申請用安全性併合解析 188
2.7.4.2.1.1.3.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 189
2.7.4.2.1.1.3.2.1 M14-663 試験 189
2.7.4.2.1.1.3.2.2 M15-555 試験 189
2.7.4.2.1.1.3.2.3 M13-545 試験 189
2.7.4.2.1.1.3.2.4 M14-465 試験 190
2.7.4.2.1.1.3.2.5 M13-542 試験 190
2.7.4.2.1.1.3.2.6 M13-549 試験 190
2.7.4.2.1.1.3.3 第 II 相比較試験 190
2.7.4.2.1.1.3.3.1 M13-537 試験 190
2.7.4.2.1.1.3.3.2 M13-550 試験 190
2.7.4.2.1.2 死亡 191
2.7.4.2.1.2.1 併合解析 191
2.7.4.2.1.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 191
2.7.4.2.1.2.1.2 日本申請用安全性併合解析 194
2.7.4.2.1.2.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 207
2.7.4.2.1.2.2.1 M14-663 試験 207
2.7.4.2.1.2.2.2 M15-555 試験 208
2.7.4.2.1.2.2.3 M13-545 試験 212
2.7.4.2.1.2.2.4 M14-465 試験 221
2.7.4.2.1.2.2.5 M13-542 試験 228
2.7.4.2.1.2.2.6 M13-549 試験 232
2.7.4.2.1.2.3 第 II 相比較試験 236
2.7.4.2.1.2.3.1 M13-537 試験 236
2.7.4.2.1.2.3.2 M13-550 試験 236
2.7.4.2.1.2.4 第 I 相試験 236
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 236
2.7.4.2.1.3.1 併合解析 236
2.7.4.2.1.3.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 236
2.7.4.2.1.3.1.2 日本申請用安全性併合解析 239
2.7.4.2.1.3.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 322
2.7.4.2.1.3.2.1 M14-663 試験 322
2.7.4.2.1.3.2.2 M15-555 試験 336
2.7.4.2.1.3.2.3 M13-545 試験 361
2.7.4.2.1.3.2.4 M14-465 試験 391

2.7.4.2.1.3.2.5 M13-542 試験 426
2.7.4.2.1.3.2.6 M13-549 試験 449
2.7.4.2.1.3.3 第 II 相比較試験 477
2.7.4.2.1.3.3.1 M13-537 試験 477
2.7.4.2.1.3.3.2 M13-550 試験 479
2.7.4.2.1.3.4 第 I 相試験 481
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 482
2.7.4.2.1.4.1 併合解析 482
2.7.4.2.1.4.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 482
2.7.4.2.1.4.1.2 日本申請用安全性併合解析 484
2.7.4.2.1.4.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 486
2.7.4.2.1.4.2.1 M14-663 試験 486
2.7.4.2.1.4.2.2 M15-555 試験 487
2.7.4.2.1.4.2.3 M13-545 試験 487
2.7.4.2.1.4.2.4 M14-465 試験 488
2.7.4.2.1.4.2.5 M13-542 試験 489
2.7.4.2.1.4.2.6 M13-549 試験 490
2.7.4.2.1.4.3 第 II 相比較試験 491
2.7.4.2.1.4.3.1 M13-537 試験 491
2.7.4.2.1.4.3.2 M13-550 試験 492
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 492
2.7.4.2.1.5.1 重篤な感染症 492
2.7.4.2.1.5.1.1 併合解析 492
2.7.4.2.1.5.1.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 492
2.7.4.2.1.5.1.1.2 日本申請用安全性併合解析 496
2.7.4.2.1.5.1.2 M14-663 試験 498
2.7.4.2.1.5.2 日和見感染 499
2.7.4.2.1.5.2.1 併合解析 499
2.7.4.2.1.5.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 499
2.7.4.2.1.5.2.1.2 日本申請用安全性併合解析 502
2.7.4.2.1.5.2.2 M14-663 試験 504
2.7.4.2.1.5.3 活動性 / 潜伏結核 504
2.7.4.2.1.5.3.1 併合解析 504
2.7.4.2.1.5.3.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 504
2.7.4.2.1.5.3.1.2 日本申請用安全性併合解析 507

2.7.4.2.1.5.3.2 M14-663 試験 507
2.7.4.2.1.5.4 帯状疱疹 508
2.7.4.2.1.5.4.1 併合解析 508
2.7.4.2.1.5.4.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 508
2.7.4.2.1.5.4.1.2 日本申請用安全性併合解析 512
2.7.4.2.1.5.4.2 M14-663 試験 515
2.7.4.2.1.5.5 悪性腫瘍 516
2.7.4.2.1.5.5.1 併合解析 516
2.7.4.2.1.5.5.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 516
2.7.4.2.1.5.5.1.2 日本申請用安全性併合解析 522
2.7.4.2.1.5.5.2 M14-663 試験 524
2.7.4.2.1.5.6 薬剤に関連する肝障害 524
2.7.4.2.1.5.6.1 併合解析 524
2.7.4.2.1.5.6.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 524
2.7.4.2.1.5.6.1.2 日本申請用安全性併合解析 533
2.7.4.2.1.5.6.2 M14-663 試験 535
2.7.4.2.1.5.7 消化管穿孔 535
2.7.4.2.1.5.7.1 併合解析 535
2.7.4.2.1.5.7.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 535
2.7.4.2.1.5.7.1.2 日本申請用安全性併合解析 537
2.7.4.2.1.5.7.2 M14-663 試験 538
2.7.4.2.1.5.8 貧血 538
2.7.4.2.1.5.8.1 併合解析 538
2.7.4.2.1.5.8.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 538
2.7.4.2.1.5.8.1.2 日本申請用安全性併合解析 543
2.7.4.2.1.5.8.2 M14-663 試験 545
2.7.4.2.1.5.9 好中球減少症 545
2.7.4.2.1.5.9.1 併合解析 545
2.7.4.2.1.5.9.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 545
2.7.4.2.1.5.9.1.2 日本申請用安全性併合解析 551
2.7.4.2.1.5.9.2 M14-663 試験 553
2.7.4.2.1.5.10 リンパ球減少症 554
2.7.4.2.1.5.10.1 併合解析 554
2.7.4.2.1.5.10.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 554
2.7.4.2.1.5.10.1.2 日本申請用安全性併合解析 560

2.7.4.2.1.5.10.2 M14-663 試験 562
2.7.4.2.1.5.11 クレアチンホスホキナーゼ増加 562
2.7.4.2.1.5.11.1 併合解析 562
2.7.4.2.1.5.11.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 562
2.7.4.2.1.5.11.1.2 日本申請用安全性併合解析 567
2.7.4.2.1.5.11.2 M14-663 試験 569
2.7.4.2.1.5.12 腎機能障害 569
2.7.4.2.1.5.12.1 併合解析 569
2.7.4.2.1.5.12.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 569
2.7.4.2.1.5.12.1.2 日本申請用安全性併合解析 574
2.7.4.2.1.5.12.2 M14-663 試験 575
2.7.4.2.1.5.13 主要心血管事象 575
2.7.4.2.1.5.13.1 併合解析 575
2.7.4.2.1.5.13.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 575
2.7.4.2.1.5.13.1.2 日本申請用安全性併合解析 581
2.7.4.2.1.5.13.2 M14-663 試験 583
2.7.4.2.1.5.14 血栓症 584
2.7.4.2.1.5.14.1 併合解析 584
2.7.4.2.1.5.14.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 584
2.7.4.2.1.5.14.1.2 日本申請用安全性併合解析 590
2.7.4.2.1.5.14.2 M14-663 試験 591
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 591
2.7.4.3 臨床検査値の評価 592
2.7.4.3.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 592
2.7.4.3.2 日本申請用安全性併合解析 598
2.7.4.3.3 治験期間を通しての臨床検査値 600
2.7.4.3.3.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 600
2.7.4.3.3.1.1 M14-663 試験 600
2.7.4.3.3.1.2 M15-555 試験 603
2.7.4.3.3.1.3 M13-545 試験 605
2.7.4.3.3.1.4 M14-465 試験 606
2.7.4.3.3.1.5 M13-542 試験 608
2.7.4.3.3.1.6 M13-549 試験 610
2.7.4.3.3.2 第 II 相比較試験 612
2.7.4.3.3.2.1 M13-537 試験 612

2.7.4.3.3.2.2 M13-550 試験 612
2.7.4.3.4 個々の被験者の変化 613
2.7.4.3.4.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 613
2.7.4.3.4.1.1 M14-663 試験 613
2.7.4.3.4.1.2 M15-555 試験 613
2.7.4.3.4.1.3 M13-545 試験 614
2.7.4.3.4.1.4 M14-465 試験 615
2.7.4.3.4.1.5 M13-542 試験 616
2.7.4.3.4.1.6 M13-549 試験 616
2.7.4.3.4.2 第 II 相比較試験 617
2.7.4.3.4.2.1 M13-537 試験 617
2.7.4.3.4.2.2 M13-550 試験 618
2.7.4.3.5 個々の臨床的に重要な異常 618
2.7.4.3.5.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 618
2.7.4.3.5.1.1 M14-663 試験 618
2.7.4.3.5.1.2 M15-555 試験 620
2.7.4.3.5.1.3 M13-545 試験 623
2.7.4.3.5.1.4 M14-465 試験 625
2.7.4.3.5.1.5 M13-542 試験 628
2.7.4.3.5.1.6 M13-549 試験 630
2.7.4.3.5.2 第 II 相比較試験 632
2.7.4.3.5.2.1 M13-537 試験 632
2.7.4.3.5.2.2 M13-550 試験 633
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 634
2.7.4.4.1 バイタルサイン 634
2.7.4.4.1.1 併合解析 634
2.7.4.4.1.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 634
2.7.4.4.1.1.2 日本申請用安全性併合解析 636
2.7.4.4.1.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験 637
2.7.4.4.1.2.1 M14-663 試験 637
2.7.4.4.1.2.2 M15-555 試験 638
2.7.4.4.1.2.3 M13-545 試験 639
2.7.4.4.1.2.4 M14-465 試験 639
2.7.4.4.1.2.5 M13-542 試験 640
2.7.4.4.1.2.6 M13-549 試験 640

2.7.4.4.1.3 第 II 相比較試験 641
2.7.4.4.1.3.1 M13-537 試験 641
2.7.4.4.1.3.2 M13-550 試験 642
2.7.4.4.2 心電図 642
2.7.4.4.2.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 642
2.7.4.4.2.2 日本申請用安全性併合解析 643
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 644
2.7.4.5.1 日本人患者の結果 644
2.7.4.5.1.1 M15-555 試験 644
2.7.4.5.1.1.1 全般的な曝露状況 644
2.7.4.5.1.1.2 有害事象 645
2.7.4.5.1.1.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象 645
2.7.4.5.1.1.2.2 死亡 650
2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重篤な有害事象 651
2.7.4.5.1.1.2.4 その他の重要な有害事象 653
2.7.4.5.1.2 M13-545 試験 654
2.7.4.5.1.2.1 全般的な曝露状況 654
2.7.4.5.1.2.2 有害事象 656
2.7.4.5.1.2.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象 656
2.7.4.5.1.2.2.2 死亡 664
2.7.4.5.1.2.2.3 その他の重篤な有害事象 664
2.7.4.5.1.2.2.4 その他の重要な有害事象 668
2.7.4.5.2 部分集団における結果の比較 669
2.7.4.5.2.1 内因性要因 669
2.7.4.5.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 669
2.7.4.5.2.1.2 日本申請用安全性併合解析 672
2.7.4.5.2.2 外因性要因 675
2.7.4.5.2.2.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 675
2.7.4.5.3 薬物相互作用 676
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 676
2.7.4.5.5 過量投与 679
2.7.4.5.6 薬物乱用 679
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 679
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 679
2.7.4.5.9 更新時に追加されたその他のデータ 680

2.7.4.6 市販後データ 680
2.7.4.7 付録 692

表一覧

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 23
表 2.7.4-2. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義 27
表 2.7.4-3. 日本申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義 33
表 2.7.4-4. 安全性の臨床評価データパッケージとした各臨床試験の解析対象集団と定義 34
表 2.7.4-5. 特に注目すべき有害事象の定義 41
表 2.7.4-6. 各試験の有害事象の収集時期及び治験薬投与下で発現した有害事象の定義 43
表 2.7.4-7. 各試験の有害事象の重症度の定義 44
表 2.7.4-8. 各試験の有害事象の因果関係の定義 45
表 2.7.4-9. 各試験の重篤な有害事象の定義 46
表 2.7.4-10. 各試験の有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）及び有害事象和訳辞書 47
表 2.7.4-11. 各試験の臨床検査測定項目 48
表 2.7.4-12. 各試験の重要な異常の基準 51
表 2.7.4-13. 各試験のバイタルサイン及び心電図の測定項目 52
表 2.7.4-14. ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の曝露状況 53
表 2.7.4-15. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の曝露状況 54
表 2.7.4-16. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況 55
表 2.7.4-17. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況（更新時） 57
表 2.7.4-18. 投与 12 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 58
表 2.7.4-19. 投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 59
表 2.7.4-20. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 60
表 2.7.4-21. 投与 14 週時までの曝露状況：M15-555 試験 61
表 2.7.4-22. 投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 62
表 2.7.4-23. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 63

表 2.7.4-24. 投与 24 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 64
表 2.7.4-25. 投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 65
表 2.7.4-26. 投与 26 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 66
表 2.7.4-27. 投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 67
表 2.7.4-28. 投与 24 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 68
表 2.7.4-29. 投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 69
表 2.7.4-30. 投与 12 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 70
表 2.7.4-31. 投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 71
表 2.7.4-32. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 72
表 2.7.4-33. 曝露状況（mITT 集団）：M13-537 試験 73
表 2.7.4-34. 曝露状況（mITT 集団）：M13-550 試験 74
表 2.7.4-35. ウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性 79
表 2.7.4-36. 更新時のウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性 84
表 2.7.4-37. ウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性 89
表 2.7.4-38. 更新時のウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性 96
表 2.7.4-39. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの有害事象の概要 103
表 2.7.4-40. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの有害事象の概要 104
表 2.7.4-41. ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の 100 人年あたりの有害事象の概要 105
表 2.7.4-42. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要 107
表 2.7.4-43. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要 110
表 2.7.4-44. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 113
表 2.7.4-45. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 114

表 2.7.4-46. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 115
表 2.7.4-47. 投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 116
表 2.7.4-48. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 117
表 2.7.4-49. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 118
表 2.7.4-50. 投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 120
表 2.7.4-51. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 122
表 2.7.4-52. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 125
表 2.7.4-53. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 127
表 2.7.4-54. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 128
表 2.7.4-55. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 129
表 2.7.4-56. 投与 24 週時までの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 130
表 2.7.4-57. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 131
表 2.7.4-58. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 132
表 2.7.4-59. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 133
表 2.7.4-60. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 134
表 2.7.4-61. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-537 試験 136
表 2.7.4-62. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-550 試験 138
表 2.7.4-63 投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 144
表 2.7.4-64 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年超）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 146

表 2.7.4-65. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年超）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 148
表 2.7.4-66. 投与 14 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 149
表 2.7.4-67. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 150
表 2.7.4-68. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 152
表 2.7.4-69. 投与 24 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 154
表 2.7.4-70. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験..... 157
表 2.7.4-71. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 159
表 2.7.4-72. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 160
表 2.7.4-73. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験..... 162
表 2.7.4-74. 投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 164
表 2.7.4-75. 投与 24 週時までの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 20 件/100 人年超）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験..... 166
表 2.7.4-76. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験..... 167

表 2.7.4-77. 投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 170
表 2.7.4-78. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験..... 171
表 2.7.4-79. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験..... 173
表 2.7.4-80. 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-537 試験 176
表 2.7.4-81. 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-550 試験 178
表 2.7.4-82. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果 196
表 2.7.4-83. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果 202
表 2.7.4-84. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 207
表 2.7.4-85. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 208
表 2.7.4-86. 投与 14 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 209
表 2.7.4-87. 投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 209
表 2.7.4-88. 投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 210
表 2.7.4-89. 投与 84 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 211
表 2.7.4-90. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 212
表 2.7.4-91. 投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 213

表 2.7.4-92. 投与 24 週時までに死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 214
表 2.7.4-93. 投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 217
表 2.7.4-94. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 221
表 2.7.4-95. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 222
表 2.7.4-96. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 223
表 2.7.4-97. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 224
表 2.7.4-98. 投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 225
表 2.7.4-99. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 227
表 2.7.4-100. 投与 12 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 228
表 2.7.4-101. 投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 229
表 2.7.4-102. 投与 24 週時までに死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 230
表 2.7.4-103. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 231
表 2.7.4-104. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 232
表 2.7.4-105. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 233
表 2.7.4-106. 投与 60 週時データカットオフまでに死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 234
表 2.7.4-107. 投与 84 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 235

表 2.7.4-108. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 236
表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果 241
表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果 281
表 2.7.4-111. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 322
表 2.7.4-112. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 324
表 2.7.4-113. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 327
表 2.7.4-114. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 331
表 2.7.4-115. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 335
表 2.7.4-116. 投与 14 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 336
表 2.7.4-117. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 339
表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 345
表 2.7.4-119. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 353
表 2.7.4-120. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 359
表 2.7.4-121. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 362
表 2.7.4-122. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 366
表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 371
表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 385

表 2.7.4-125. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 392
表 2.7.4-126. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 396
表 2.7.4-127. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 400
表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 406
表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験 415
表 2.7.4-130. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 427
表 2.7.4-131. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 429
表 2.7.4-132. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 433
表 2.7.4-133. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 437
表 2.7.4-134. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験 443
表 2.7.4-135. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 449
表 2.7.4-136. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 452
表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 458
表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 468
表 2.7.4-139. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験 475
表 2.7.4-140. 重篤な有害事象の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-537 試験 478
表 2.7.4-141. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-537 試験 479

表 2.7.4-142. 重篤な有害事象の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-550 試験 480
表 2.7.4-143. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-550 試験..... 481
表 2.7.4-144. 投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験 644
表 2.7.4-145. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験 645
表 2.7.4-146. 投与 14 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 647
表 2.7.4-147. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 648
表 2.7.4-148. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 650
表 2.7.4-149. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験..... 651
表 2.7.4-150. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験..... 653
表 2.7.4-151. 投与 24 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験 654
表 2.7.4-152. 投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験 656
表 2.7.4-153. 投与 24 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 659
表 2.7.4-154. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 662
表 2.7.4-155. 投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験 664
表 2.7.4-156. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験..... 665
表 2.7.4-157. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験..... 667

図一覧

図 2.7.4-1. M14-465 試験（全曝露）解析のデザイン 38
図 2.7.4-2. M14-465 試験（長期投与時）解析のデザイン 39

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）
ABT-494	–	ウパダシチニブ
ADA	adalimumab	アダリムマブ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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_{inf}	AUC from time zero extrapolated to infinity	時間 0 から∞時間までの AUC
bDMARD	biologic disease-modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BID	twice a day	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAC	Cardiovascular Adjudication Committee	心血管事象判定委員会
CCP	cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CDC	center for disease control	米国疾病防疫センター
C_{max}	maximum blood concentration	最高血中濃度
CMQ	company MedDRA query	–
CORRONA	Consortium of Rheumatology Researchers of North America	北米リウマチ性疾患患者登録研究
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
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
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性規準
CYP	cytochrome	チトクロム
DMARD	disease modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dsDNA	double stranded deoxyribonucleic acid	2 本鎖デオキシリボ核酸
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	薬剤に関連する重篤な肝毒性
EMA	european medicines agency	欧州医薬品庁
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAERS	FDA's Adverse Event Reporting System	有害事象報告システム
FDA	food and drug administration	米国食品医薬品局
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率

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）
HBc Ab	hepatitis B core antibody	B 型肝炎ウイルスコア抗体
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL (-x)	interleukin (-x)	インターロイキン（-x）
INR	international normalized ratio	国際標準化比
ISS	Integrated Summary of Safety	–
JAK	janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
J-ISS	Japan integrated summary of safety	–
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管事象
MDRD	modification of diet in renal disease	糸球体濾過量を算出するための推定式
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat	修正 ITT
MRB	Minimal Residual B-cells	微小残存 B 細胞
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当なし
NCEP	National Cholesterol Education Program	全米コレステロール教育プログラム
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
OMERACT	Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials	–
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula	Fridericia 補正式を用いた心拍数で補正した QT 間隔

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）
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	–
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SMQ	standardized MedDRA query	–
SMR	standardized mortality ratio	標準化死亡比
SOC	system organ class	器官別大分類
TB	tuberculosis	結核
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VZV	varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

ABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の安全性の評価は，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。安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す（各臨床試験の要約を 2.7.3.2 項に示す）。

評価資料は，関節リウマチ患者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。

また，本概要では第 I 相試験である M13-543 試験（5.3.3.3-1 項），M15-878 試験（5.3.1.2-7 項），M19-952 試験（5.3.1.2-11 項），（いずれも評価資料），M13-845 試験（5.3.3.1-2 項），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），M16-552 試験（5.3.1.2-8 項），M16-094 試験（5.3.1.2-9 項），M15-868 試験（5.3.1.2-10 項），M13-548 試験（5.3.3.1-3 項），M13-539 試験（5.3.3.3-2 項），M13-551 試験（5.3.3.3-3 項），M15-558 試験（5.3.3.3-4 項），M13-540 試験（5.3.3.4-1 項），M13-541 試験（5.3.3.4-2 項），M14-624 試験（5.3.3.4-3 項），M14-625 試験（5.3.3.4-4 項），M17-221 試験（5.3.3.4-5 項）（いずれも参考資料）で報告された重篤な有害事象についても説明する。なお，M13-543 試験では日本人及び中国人健康成人被験者を対象とした。

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。

22

表 2.7.4-1. 安全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： 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 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： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日， 48 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）
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： 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	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）

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧（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	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

本概要では，M14-663 試験では投与 12 週時（第 1 ピリオド）まで，並びに投与 60 週時及び投与 84 週時データカットオフまでのデータを，M15-555 試験では投与 14 週時（第 1 ピリオド）まで，並びに投与 48 週時及び投与 84 週時データカットオフまでのデータを，M13-545 試験では投与 24 週時まで及び投与 72 週時データカットオフまでのデータを，M14-465 試験では投与 14 週時（救援治療切替え前），投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）まで及び投与 72 週時データカットオフまでのデータを，M13-542 試験では投与 12 週時及び投与 24 週時（第 1 ピリオド）まで，並びに投与 60 週時データカットオフまでのデータを，M13-549 試験では投与 12 週時（第 1 ピリオド）まで，並びに投与 60 週時及び投与 84 週時データカットオフまでのデータを，M13-537 試験及び M13-550 試験では全期間のデータを示した。なお，48 週時，60 週時，72 週時及び 84 週時データカットオフまでのデータには，各データカットオフまでに入手できたそれぞれ 48 週，60 週，72 週及び 84 週を超えるすべてのデータも含めた。

24

2.7.4.1.1.2 安全性に関する評価方法

2.7.4.1.1.2.1 解析対象

2.7.4.1.1.2.1.1 併合解析の解析対象集団

ウパダシチニブの安全性の評価では，個々の試験に加え，米国・欧州申請用安全性併合解析として 6 種類の併合解析対象集団を，日本申請用安全性併合解析として 4 種類の併合解析対象集団を設定した。米国・欧州申請用安全性併合解析の統計解析計画及び解析結果は，Integrated Summary of Safety（以下「ISS」）（5.3.5.3-2 項）に，申請時の日本申請用安全性併合解析の解析結果は Japan integrated summary of safety（以下「J-ISS」）（5.3.5.3-3 項）に示した。申請後の総括報告書の情報更新に基づき，J-ISS の情報を更新した。更新後の併合解析結果は Updated J-ISS（5.3.5.3-3-2 項）に示した。

米国・欧州申請用安全性併合解析には，長期継続投与期間が設定された 5 つの第 III 相試験（M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験，M13-549 試験）及び 3 つの第 II 相試験（M13-537 試験，M13-550 試験，M13-538 試験）を用いた。

併合解析に用いた第 II 相 M13-538 試験は，M13-537 試験又は M13-550 試験を完了した被験者を対象とした 264 週間の長期継続投与試験である。試験組入れ時に，すべての被験者が M13-537 試験又は M13-550 試験での用量に関係なくウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の経口投与を受け，12 mg（1 日 2 回）への増量を可とした。また，12 mg（1 日 2 回）に増量した被験者で安全性の懸念がある場合には，6 mg（1 日 2 回）に減量することを可とした。

ISS 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については，表 2.7.4-1 参照）。なお，いずれの試験もデータカットオフまでに入手できたデータカットオフを超えるデータを含めた。

- 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）
- M13-537 試験（全期間，最終報告書のデータカットオフ日と同日）
- M13-550 試験（全期間，最終報告書のデータカットオフ日と同日）
- M13-538 試験（投与 144 週時，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）

日本申請用安全性併合解析には，ISS に含めた試験に加え，国内第 IIb/III 相試験である M14-663 試験を含めた。申請時の J-ISS では，M14-663 試験のデータカットオフ日は投与 60 週時報告書のデータカットオフ日（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）と同一であり，その他の試験は ISS のデータカットオフ日と同一であった。更新時の J-ISS に含めた試験は申請時と同一であり，各試験のデータカットオフ日は，以下のとおりとした。

- M14-663 試験（投与 84 週時，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）
- M15-555 試験（投与 84 週時，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）

- M13-545 試験（投与 72 週時，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- M14-465 試験（投与 72 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 84 週時，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- M13-537 試験（全期間，最終報告書のデータカットオフ日と同日）
- M13-550 試験（全期間，最終報告書のデータカットオフ日と同日）
- M13-538 試験（投与 144 週時，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-2 に，日本申請用安全性解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-2. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較[k]
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団	一定用量の csDMARD の併用下でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの短期安全性をプラセボと比較して評価する。 投与群にウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を含むプラセボを対照群とする試験を併合した。	短期（3 ヵ月）[a]	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	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）とプラセボの比較
プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団	一定用量の csDMARD の併用下でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（1 日 1 回）を投与したときの短期安全性をプラセボと比較して評価する。 投与群にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の両方を含むプラセボを対照群とする試験を併合した。	短期（3 ヵ月）[a]	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	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）とプラセボの比較 及び ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）とプラセボの比較

27

表 2.7.4-2. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較[k]
MTX 対照併合解析集団	ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の短期安全性を MTX 単独療法と比較して評価する。 投与群にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法を含む盲検下 MTX 又は MTX 単独継続療法を対照群とする試験を併合した。	短期（3 ヵ月）[b]	M13-545 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群 MTX/MTX 継続群	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）と MTX/MTX 継続療法の比較 及び ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）と MTX の比較
		6 ヵ月[c]	M13-545 M15-555	MTX 併合群 ウパダシチニブ 15 mg 併合群（治療切替えなし）[d] ウパダシチニブ 30 mg 併合群（治療切替えなし）[d] MTX→ウパダシチニブ 15 mg 併合群[e] MTX→ウパダシチニブ 30 mg 併合群[e] ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群	ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）と MTX/MTX 継続療法の比較 及び ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）と MTX の比較

28

表 2.7.4-2. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較 [k]
第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団	単独療法としての使用，若しくは MTX 又はその他の csDMARD による基礎治療との併用療法としての使用に関係なく，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの長期安全性を評価する。 本解析集団には 5 つの海外第 III 相試験で，1 回以上ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。 補足的解析では，M14-465 試験でアダリムマブからウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）に治療を切り替えた被験者を除外した（前治療であるアダリムマブの潜在的交絡因子を回避するため）。 本解析集団では，全曝露に基づく解析と 1 年間の解析の 2 種類の解析を実施した。 ランダム化開始時に csDMARD を併用していた被験者を含む M13-542 試験，M13-549 試験及び M14-465 試験を併合し，長期安全性の追加部分集団解析を実施した。	全体集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-542 M13-545 M13-549 M14-465 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 15 mg 併合群（アダリムマブからウパダシチニブに切り替えた被験者は除く）[f]	NA
		部分集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-542 M13-549 M14-465	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 15 mg 併合群（アダリムマブからウパダシチニブに切り替えた被験者は除く）[f]	NA

29

表 2.7.4-2. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較 [k]
第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団	単独療法としての使用，あるいは MTX 又はその他の csDMARD による基礎治療との併用療法としての使用に関係なく，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの長期安全性の用量依存性を評価する。 本解析集団には，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の両用量について評価した 4 つの海外第 III 相試験で，1 回以上いずれかの投与を受けた被験者を含めた（M14-465 試験は 15 mg の評価しか行っていないため含まれていない）。 本解析集団では，全曝露に基づく解析と 1 年間の解析の 2 種類の解析を実施した。 基礎治療として csDMARD を併用していた場合の安全性を評価するために，ランダム化開始時に csDMARD を併用していた被験者を含む M13-542 試験及び M13-549 試験を併合した追加部分集団解析を実施した。また，ランダム化開始時にウパダシチニブ単独療法を行った場合の安全性を評価するために，ランダム化開始時にウパダシチニブ単独療法を受けていた被験者を含む M13-545 試験及び M15-555 試験を併合した追加部分集団解析を実施した。	全体集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-542 M13-545 M13-549 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群	NA
		部分集団（長期） ・全曝露 ・1 年 [m]	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	NA
		部分集団（長期，単独療法） ・全曝露 ・1 年 [m]	M13-545 M15-555	ウパダシチニブ 15 mg 単独併合群 [g] ウパダシチニブ 30 mg 単独併合群 [g] ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ウパダシチニブ 30 mg 併合群	NA

30

表 2.7.4-2. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義（続き）

解析対象集団	定義及び目的	解析	併合した試験	投与群	投与群の比較 [k]
ウパダシチニブ併合解析集団 [l]	本解析集団には，単独療法としての使用，若しくは MTX 又はその他の csDMARD による基礎治療との併用療法としての使用に関係なく，海外第 II 相及び第 III 相試験で，いずれかの用量のウパダシチニブの投与を受けた関節リウマチ患者を含めた。 本解析集団のデータは，あらゆるウパダシチニブ用量を含む最も広範な曝露データであり，発現割合の高くない有害事象の確認に用いる。また，第 III 相データセットにおける安全性解析結果を裏付けるため，関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び第 III 相開発プログラムの長期投与後の累積データを併合した本解析集団の結果を用いる。 ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群はウパダシチニブ用量の変更時に打ち切った被験者のデータを含むのに対し，全ウパダシチニブ併合群は用量変更の可能性に関係なくウパダシチニブの投与を受けた被験者のデータを含む（第 II 相試験のみ）。 用量変更の有無に関係なく，事象発現時の用量に基づき第 II 相で発現したすべての死亡，MACE，静脈血栓塞栓症，悪性腫瘍について，補足的解析を実施した。	長期 ・全曝露	M13-537 M13-550 M13-538 M13-542 M13-545 M13-549 M14-465 M15-555	ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 [h] ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 [i] 全ウパダシチニブ併合群 [j]	NA

BID = 1 日 2 回，csDMARD = 従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬，MACE = 主要心血管事象，MTX = メトトレキサート，NA = 該当なし，QD = 1 日 1 回

a. M13-542 試験及び M13-549 試験の投与 12 週時まで，並びに M14-465 試験の投与 14 週時までを含む。

31

b. M15-555 試験の投与 14 週時まで及び M13-545 試験の投与 12 週時までを含む。
c. M15-555 試験及び M13-545 試験の投与 26 週時までを含む。
d. 開始時にウパダシチニブ群にランダム化された被験者。
e. M15-555 試験のみ MTX からウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（1 日 1 回）に切替え後のデータを含む。
f. M14-465 試験では，アダリムマブからウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）に切り替えた被験者は除外した。
g. M15-555 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，csDMARD による基礎治療を追加した時点で打ち切りとした。M13-545 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，ウパダシチニブ投与に MTX 投与を追加した時点又は csDMARD による基礎治療を追加した時点で打ち切りとした。
h. MTX と併用でウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，及び単独療法又は MTX/csDMARD と併用でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）で投与を開始した被験者，プラセボからウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）に変更した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験の最初の用量漸増時までに打ち切った。
i. MTX と併用でウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，及び単独療法又は MTX/csDMARD と併用でウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）で投与を開始した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験に組み入れられ，6 mg（1 日 2 回）に変更するまでに打ち切った。
j. 1 回以上のウパダシチニブ投与を受けたすべての被験者を含めた（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 及び 12 mg BID/30 mg QD 以外の用量を含む）。M13-537 試験若しくは M13-550 試験から第 II 相長期継続投与試験である M13-538 試験に移行時又は M13-538 試験中に，異なる用量のウパダシチニブに切り替えた場合はデータは打ち切らなかった。
k. 投与群の比較には，治験薬投与下で発現した有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床的に重要な臨床検査値の異常を用いた。
l. 第 II 相及び第 III 相のすべての国際共同試験を併合した。
m. ウパダシチニブの初回投与から最長 1 年までのデータを含めた。

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

表 2.7.4-3. 日本申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	全体集団と日本人集団の比較	解析	併合した試験	投与群
第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団	日本人第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団	長期	M13-545（第 III 相）[a] M15-555（第 III 相）[a]	日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 単独併合群 [b] 日本人ウパダシチニブ 15 mg 単独併合群 [b] 日本人ウパダシチニブ 30 mg 単独併合群 [b]
	第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析部分集団	長期	M13-545（第 III 相）[g] M15-555（第 III 相）[g]	ウパダシチニブ 15 mg 単独併合群 [b] ウパダシチニブ 30 mg 単独併合群 [b]
ウパダシチニブ併合解析集団	日本人ウパダシチニブ併合解析集団	長期	M14-663（第 IIb/III 相）[a] M13-545（第 III 相）[a] M15-555（第 III 相）[a]	日本人ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 日本人ウパダシチニブ 15 mg 併合群 日本人ウパダシチニブ 30 mg 併合群
	ウパダシチニブ併合解析集団 [c]	長期	M13-537（第 II 相） M13-550（第 II 相） M13-538（第 II 相長期継続） M14-663（第 IIb/III 相） M13-542（第 III 相） M13-545（第 III 相） M13-549（第 III 相） M14-465（第 III 相） M15-555（第 III 相）	ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 [d] ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 [e] 全ウパダシチニブ併合群 [f]

a. 日本人被験者のみを含めた。

b. M15-555 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，csDMARD による基礎治療の調整を行った時点で打ち切りとした。M13-545 試験では，ウパダシチニブ単独療法を受けた被験者は，救援治療としてウパダシチニブ投与に MTX 投与を追加した時点又は csDMARD による基礎治療の調整を行った時点で打ち切りとした。

c. すべての第 II 相及び第 III 相試験を併合した。

d. MTX と併用でウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，M15-555 試験及び M13-545 試験で単独療法でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者，並びに MTX / csDMARD と併用でウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）で投与を開始した被験者，プラセボからウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）に変更した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験の最初の用量漸増時までに打ち切った。

e. MTX と併用でウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者，M15-555 試験及び M13-545 試験で単独療法でウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者，並びに MTX / csDMARD と併用でウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者を含めた。含まれた第 II 相の被験者は，ウパダシ

チニブ 12 mg（1 日 2 回）で投与を開始した被験者であり，これらの被験者のデータは M13-538 試験に組み入れられ，6 mg（1 日 2 回）に変更するまでに打ち切った。

f. ウパダシチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 及び 12 mg BID/30 mg QD 以外の用量を含む）。M13-537 試験若しくは M13-550 試験から第 II 相長期継続投与試験である M13-538 試験に移行時又は M13-538 試験中に，異なる用量のウパダシチニブに切り替えた場合はデータは打ち切らなかった。

g. すべての被験者を含めた。

2.7.4.1.1.2.1.2 個々の試験の解析対象集団

個々の試験の安全性の評価に用いた解析対象集団とその定義を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-4. 安全性の臨床評価データパッケージとした各臨床試験の解析対象集団と定義

試験番号	解析対象集団	定義
第 IIb/III 相比較試験		
M14-663	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	安全性解析対象集団	M14-663 試験と同一
M13-545	安全性解析対象集団	M14-663 試験と同一
M14-465	安全性解析対象集団	M14-663 試験と同一
M13-542	安全性解析対象集団	M14-663 試験と同一
M13-549	安全性解析対象集団	M14-663 試験と同一
第 II 相比較試験		
M13-537	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。
M13-550	安全性解析対象集団	M13-537 試験と同一

2.7.4.1.1.2.1.3 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，各試験に組み入れられた日本人被験者を対象に部分集団解析を実施した（M15-555 試験総括報告書［48 週時］16.1__9.2_ 項及び［84 週時］16.1__9.2_ 項，並びに M13-545 試験総括報告書［24 週時］16.1__9.2_ 項及び［72 週時］16.1__9.2_ 項）。なお，M13-545 試験のウパダシチニブ 7.5 mg 群の結果については，2.7.4.5.1 項に示す。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

本承認申請における有害事象の集計では，集計対象期間中に治験薬を切り替えた場合，新しい治験薬の投与開始後に発現した有害事象は，当該治験薬投与下での有害事象として取り扱い，切替え前の治験薬ではカウントしなかった。同様に，切替え前に発現した有害事象は，切替え後の治験薬ではカウントしなかった。

2.7.4.1.1.2.2.1 米国・欧州申請用安全性併合解析の有害事象

治験薬投与下の有害事象は，治験薬投与開始日以降かつ投与終了後 30 日まで（アダリムマブは 70 日まで）に発現した有害事象と定義し，特に記載の無い限り，治験薬投与下の有害事象を示した。有害事象は Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials（以下「OMERACT」）基準（リウマチ分野における共通毒性基準第 2.0 版）に基づいて分類した。

米国・欧州申請用安全性併合解析に用いた解析手法を以下に示す。なお，欠測値の補完は行わなかった。

プラセボ又は MTX 対照短期併合解析

短期の安全性併合解析には，M13-545 試験，M13-549 試験及び M13-542 試験の投与 12 週時までのデータ，並びに M14-465 試験及び M15-555 試験の投与 14 週時までのデータを用いた。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験），プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験），及び MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）を用いて，プラセボ又は MTX とウパダシチニブを比較した。試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 解析による調整を行った。ウパダシチニブの 2 用量間での統計学的な比較は行わなかった。

有害事象コーディング辞書として ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）version 19.1 を用い，器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語別の有害事象を投与群別に集計した。投与群別に，各来院時の臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量，並びに臨床検査値及びバイタルサインの重要な異常に該当した被験者数及びその割合を算出した。

また，有害事象の集計では，100 人年あたりの有害事象の発現率及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算）を算出した。100 人年あたりの有害事象の発現率の算出では，分母は総曝露期間，分子は有害事象発現件数とし，同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合，それぞれの発現をカウントした。100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算）の算出では，分母は最初の有害事象が発現するまでの総曝露期間，分子は有害事象発現被験者数とした。なお，死亡に関しては，100 人年あたりの有害事象の発現率及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算）が同一の値となる。

長期併合解析

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験），第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験），及びウパダシチニブ併合解析集団（長期）を用いて，ウパダシチニブの長期安全性を検討した。また，試験デザイン及び対照薬の設定にあわせた補足的解析を行った。さらに，ウパダシチニブの長期安全性を MTX と比較するため M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータを，ウパダシチニブの長期安全性をアダリムマブと比較するため M14-465 試験（全曝露）解析のデータを用いた。

第 III 相試験のウパダシチニブの長期安全性データは，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で別々に示し，用量間での統計学的比較は行わなかった。なお，第 III 相試験ではウパダシチニブの用量変更を許容しなかった。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）には，ウパダシチニブの用量変更を許容した第 II 相 M13-538 試験が含まれた。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の用量別データは，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群別に示し，用量変更の時点で打ち切りとした。さらに，ウパダシチニブの用量変更の有無にかかわらず，ウパダシチニブを投与されたすべての被験者の安全性データを検討するため，併合解析集団（長期）の全ウパダシチニブ併合群には，第 II 相及び第 III 相試験でウパダシチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。なお，死亡，悪性腫瘍，主要心血管事象，及び血栓症の解析では，事象発現時の用量別の解析で，用量変更による打ち切りを実施しない解析も行った。全曝露に基づく解析では，各試験のデータカットオフ日までのウパダシチニブ曝露量を用い，1 年間の解析では，365 日までの曝露量を用いた。

有害事象の集計では，100 人年あたりの有害事象の発現率及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算）を算出した。100 人年あたりの有害事象の発現率は，調査期間全体の事象発現の情報がすべて含まれるため，長期安全性の解析では主要な解析法となる。100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算）は，一般的に 1 度のみ生じる事象や相互に関連する事象の複合エンドポイント（すなわち，死亡，悪性腫瘍，主要心血管事象，及び血栓症）に対して用いた。

臨床検査値及びバイタルサインは事象発現時に実際に投与されていた治験薬に基づいて要約した。単変量及び多変量 Cox 回帰モデルを用いて，帯状疱疹のリスク因子を検討した。重篤な有害事象，重篤な感染症，日和見感染，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，帯状疱疹，判定された主要心血管事象，及び判定された血栓症に対して，初回発現までの期間の傾向を検討するため，6 ヵ月ごと（6 ヵ月まで，6～12 ヵ月，12 ヵ月以上）の 100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算）を算出した。また，補足的な解析として，Kaplan-Meier プロット，6 ヵ月ごとの事象発現率のプロット，及び薬剤に関連する重篤な肝毒性（以下「eDISH」）プロットなどを作成した。

M14-465 試験（全曝露）解析

M14-465 試験では，被験者が救援治療の基準に該当した場合，プラセボ群及びアダリムマブ群の被験者には救援治療としてウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）が，ウパダシチニブ 15 mg 群の被験者にはアダリムマブが投与された。また，プラセボ群の被験者は，救援治療基準への該当の有無にかかわらず，投与 26 週時にウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与に切り替えられた。ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群の被験者で，救援治療の基準に該当しなかった場合は，試験期間を通して，ランダム化された治療を継続した。このため，100 人年あたりの有害事象の発現率，100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算），臨床検査及びバイタルサインの異常値に該当した被験者数，及び肝機能検査値上昇について，事象発現時の実際に投与されていた治験薬に基づき，以下の 2 つの曝露グループ，「全曝露」及び「長期投与時」に対して算出した。

「全曝露」グループ（図 2.7.4-1）

1. アダリムマブ群（アダリムマブ 40 mg 隔週投与）
2. ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与）

「長期投与時」グループ（図 2.7.4-2）

1. プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群（プラセボ群からの切替えでウパダシチニブ 15 mg［1 日 1 回］を投与された被験者）
2. ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 群に割り付けられ，治療の切替えを行わなかった被験者）
3. アダリムマブ群（アダリムマブ群に割り付けられ，治療の切替えを行わなかった被験者）
4. アダリムマブ→ウパダシチニブ 15 mg 群（アダリムマブ群からの切替えでウパダシチニブ 15 mg［1 日 1 回］を投与された被験者）
5. ウパダシチニブ 15 mg→アダリムマブ群（ウパダシチニブ 15 mg 群からの切替えでアダリムマブを投与された被験者）

「長期投与時」の解析では，アダリムマブを対照とした比較検討には，上記の 2 及び 3（ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群にそれぞれランダム化され，治験薬の切替えを行わなかった被験者）の被験者の結果を用いた。

図 2.7.4-1. M14-465 試験（全曝露）解析のデザイン



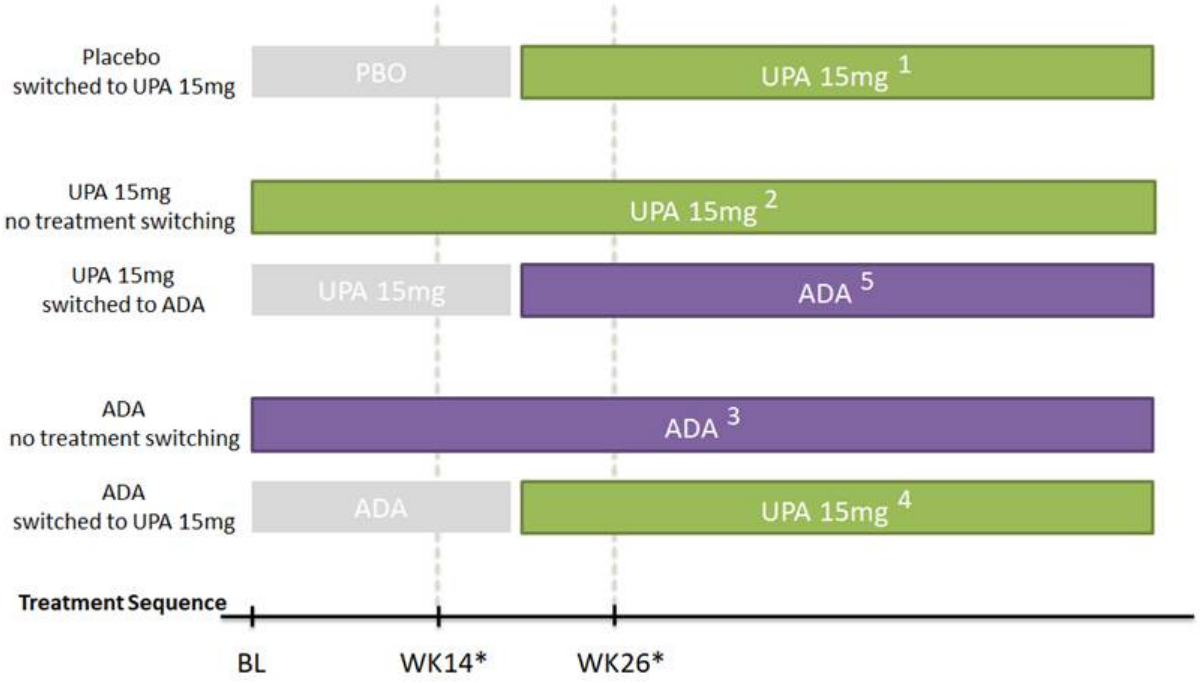
UPA = upadacitinib; ADA = adalimumab; PBO = placebo; WK = week

* Treatment switching may occur at Week 14, 18, 22 or 26. Treatment switching in the graph is positioned between Week 14 and Week 26 for illustration purposes.

Events occurring under the gray colored period are not included in this analysis.

1. Belongs to Group 1: Any ADA 40 mg EOW.
2. Belongs to Group 2: Any Upadacitinib 15 mg QD.

図 2.7.4-2. M14-465 試験（長期投与時）解析のデザイン



UPA = upadacitinib; ADA = adalimumab; PBO = placebo; WK = week

* Treatment switching may occur at Week 14, 18, 22 or 26. Treatment switching in the graph is positioned between Week 14 and Week 26 for illustration purposes.

Events occurring under the gray colored periods are not included in this analysis.

1. Belongs to Group 1: Upadacitinib 15 mg QD, switched from Placebo.
2. Belongs to Group 2: Upadacitinib 15 mg QD, no treatment switching.
3. Belongs to Group 3: ADA 40 mg EOW, no treatment switching.
4. Belongs to Group 4: Upadacitinib 15 mg QD, switched from ADA.
5. Belongs to Group 5: ADA 40 mg EOW, switched from Upadacitinib.

「全曝露」の解析には，ウパダシチニブ又はアダリムマブ投与下で発現したすべての有害事象が含まれた。あらゆるウパダシチニブ投与下での有害事象発現率（ウパダシチニブ 15 mg 群）及びあらゆるアダリムマブ投与下での有害事象発現率（アダリムマブ群）を算出し，投与群間差の 95%信頼区間を算出して比較した。

「長期投与時」の解析では，ウパダシチニブを継続して投与された被験者（ウパダシチニブ 15 mg 群）における有害事象発現率と，アダリムマブを継続して投与された被験者（アダリムマブ群）における有害事象発現率を算出した。アダリムマブ群の有害事象発現率を基準値として用い，他の投与群とアダリムマブ群との投与群間差の 95%信頼区間を算出して比較した。本解析では，治験薬の切替えを行った被験者の，切替え前に発現した有害事象の情報は含めなかった。

以下の「実際の治療順」に基づいて，各来院時の臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量の平均値を算出した。

1. プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群（プラセボ群からの切替えでウパダシチニブ 15 mg［1 日 1 回］を投与された被験者，プラセボ投与時に中止した被験者を含む）
2. アダリムマブ群（アダリムマブ群に割り付けられ，治療の切替えを行わなかった被験者）
3. アダリムマブ→ウパダシチニブ 15 mg 群（アダリムマブ群からの切替えでウパダシチニブ 15 mg［1 日 1 回］を投与された被験者）
4. ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 群に割り付けられ，治療の切替えを行わなかった被験者）
5. ウパダシチニブ 15 mg→アダリムマブ群（ウパダシチニブ 15 mg 群からの切替えでアダリムマブを投与された被験者）

M13-545 試験（長期全曝露）解析

100 人年あたりの有害事象の発現率，100 人年あたりの有害事象の発現率（被験者数換算），臨床検査及びバイタルサインの異常値に該当した被験者数，及び肝機能検査値上昇について，事象発現時の実際の治療に基づき，以下の曝露グループに対して算出した。

1. MTX 単独群（ウパダシチニブと MTX の併用療法に移行した時点で打ち切り）
2. ウパダシチニブ 15 mg 単独群（ウパダシチニブ 15 mg［1 日 1 回］と MTX/従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）の併用療法に移行した時点で打ち切り）
3. ウパダシチニブ 30 mg 単独群（ウパダシチニブ 30 mg［1 日 1 回］と MTX/csDMARD の併用療法に移行した時点で打ち切り）
4. 全ウパダシチニブ 15 mg 群
5. 全ウパダシチニブ 30 mg 群

MTX で未治療の被験者に対する長期投与時のウパダシチニブ単独療法と MTX の対照比較のため，MTX 群に対するウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の比較を行った。全ウパダシチニブ 15 mg 群及び全ウパダシチニブ 30 mg 群は MTX で未治療の被験者に対するあらゆるウパダシチニブ曝露時の有害事象発現率の検討に用いた。

以下の「実際の治療順」に基づいて，各来院時の臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量の平均値を算出した。

1. MTX 群（ウパダシチニブと MTX の併用療法に移行しなかった被験者）
2. ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg［1 日 1 回］と MTX/csDMARD の併用療法に移行しなかった被験者）
3. ウパダシチニブ 30 mg 群（ウパダシチニブ 30 mg［1 日 1 回］と MTX/csDMARD の併用療法に移行しなかった被験者）
4. MTX→ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）＋MTX 群

5. MTX→ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）＋MTX 群
6. ウパダシチニブ 15 mg QD→ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）＋MTX/csDMARD 群
7. ウパダシチニブ 30 mg QD→ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）＋MTX/csDMARD 群

また，特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-5 に示す。

表 2.7.4-5. 特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象	MedDRA 検索式	検索基準
重篤な感染症	CMQ	Infection「感染症」– Subset for SAEs
日和見感染	CMQ	Opportunistic Infection「日和見感染」
悪性腫瘍（可能性を含む）	SMQ（狭域）	Malignancies「悪性疾患」
悪性腫瘍	SMQ	Malignant Tumours「悪性腫瘍」
非黒色腫皮膚癌	SMQ（狭域）	Skin Malignant tumours「悪性皮膚腫瘍」 (Narrow SMQ) removing Melanoma「黒色腫」 CMQ
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍		Malignant Tumours「悪性腫瘍」 SMQ and removing NMSC output
リンパ腫	SMQ	Malignant Lymphomas「悪性リンパ腫」
肝障害	SMQ（狭域）	Drug Related Hepatic Disorders「薬剤に関連する肝障害」
消化管穿孔	SMQ（狭域）	Gastrointestinal Perforation「消化管穿孔」
貧血	CMQ	Non-Hemolytic and Non-Aplastic Anemias「非溶血性及び非再生不良性貧血」
好中球減少症	CMQ	Hematological Toxicity – Neutropenia「血液学的毒性 – 好中球減少症」
リンパ球減少症	CMQ	Hematological Toxicity – Lymphopenia (Veliparib Product Specific)「血液学的毒性 – リンパ球減少症（ベリパリブ特有）」
帯状疱疹	CMQ	Herpes Zoster「帯状疱疹」
クレアチンホスホキナーゼ増加	PT	Search only for the PT of Blood creatine phosphokinase increased「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」

41

表 2.7.4-5.　　特に注目すべき有害事象の定義（続き）

特に注目すべき有害事象	MedDRA 検索式	検索基準
腎機能障害	SMQ（狭域）	Acute Renal Failure「急性腎不全」
活動性 / 潜伏結核	CMQ	Tuberculosis「結核」
判定された心血管事象	Output from CAC	
主要心血管事象 [a]		
その他の判定された心血管事象		
死亡（原因未特定 / 不明）		
静脈血栓塞栓症 [b]		
その他の静脈血栓症		
動脈血栓塞栓症（非心臓性，非神経性）		

CAC =心血管事象判定委員会，CMQ = company MedDRA query，NMSC = 非黒色腫皮膚癌，PT = 基本語，SAE = 重篤な有害事象，SMQ = standardized MedDRA query

a. 主要心血管事象は，心血管事象による死亡，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義した。

b. 静脈血栓塞栓症には，深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死性及び非致死性）を含めた。

相互参照：ISS Statistical Analysis Plan Version 2.0 Table 5

2.7.4.1.1.2.2.2　　個々の試験の有害事象

個々の試験の有害事象の収集時期及び治験薬投与下で発現した有害事象の定義を表 2.7.4-6 に，重症度の定義を表 2.7.4-7 に，因果関係の定義を表 2.7.4-8 に，重篤な有害事象の定義を表 2.7.4-9 に，並びに有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）及び有害事象和訳辞書を表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-6.　　各試験の有害事象の収集時期及び治験薬投与下で発現した有害事象の定義

試験番号	有害事象の収集時期	治験薬投与下で発現した有害事象の定義
第 IIb/III 相比較試験		
M14-663	治験責任（担当）医師は，治験期間中，被験者の臨床症状及び検査結果から有害事象の発現の有無を観察する。すべての有害事象の調査は，本試験での治験薬投与開始から治験薬投与終了の 30 日後までとし，調査結果か，被験者の自発報告であるかにかかわらず調査を行う。また，重篤な有害事象及び治験実施計画書の手順と関連した非重篤な有害事象は，被験者の同意を文書で取得した時点から調査する。なお，治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した有害事象は，治験薬投与下で発現した有害事象の要約に含めない。	治験薬投与下で発現した有害事象は，治験薬投与開始以降に発現した又は重症度が悪化した有害事象と定義する。
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	治験責任（担当）医師は，治験期間中，被験者の臨床症状及び検査結果から有害事象の発現の有無を観察する。すべての有害事象の調査は，本試験での治験薬投与開始からアダリムマブ投与終了の 70 日後及び経口薬投与終了の 30 日後までとし，調査結果か，被験者の自発報告であるかにかかわらず調査を行う。また，重篤な有害事象及び治験実施計画書の手順と関連した非重篤な有害事象は，被験者の同意を文書で取得した時点から調査する。なお，アダリムマブ最終投与から 70 日及び経口薬最終投与から 30 日を超えて発現した有害事象は，治験薬投与下で発現した有害事象の要約に含めない。	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	治験責任（担当）医師は，治験期間中，被験者の臨床症状及び検査結果から有害事象の発現の有無を観察する。M13-538 試験に移行しない被験者では，すべての有害事象の調査は，本試験での治験薬投与開始から治験薬投与終了の 30 日後までとする。M13-538 試験に移行する場合は，治験薬投与開始から二重盲検治療期終了（投与 12 週時）までとする。また，重篤な有害事象は，被験者の同意を文書で取得した時点から調査する。なお，治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した有害事象は，治験薬投与下で発現した有害事象の要約に含めない。	M14-663 試験と同一
M13-550	M13-537 試験と同一	M14-663 試験と同一

表 2.7.4-7. 各試験の有害事象の重症度の定義

試験番号	重症度の定義
第 IIb/III 相比較試験	
M14-663	OMERACT によって策定されたリウマチ分野における CTC 第 2.0 版に従って評価した。重症度の選択肢は以下とした。 Grade 1：軽度（Mild） Grade 2：中等度（Moderate） Grade 3：高度（Severe） Grade 4：生命を脅かす又は活動不能となる（Life-threatening） なお，本概要で示す有害事象の概要表及び重症度別の有害事象の集計表では，Grade 3：高度（Severe），Grade 4：生命を脅かす又は活動不能となる（Life-threatening）及び Grade 不明の事象を Grade 3 以上の有害事象（Severe AE）として集計した。
第 III 相比較試験	
M15-555	M14-663 試験と同一
M13-545	M14-663 試験と同一
M14-465	M14-663 試験と同一
M13-542	M14-663 試験と同一
M13-549	M14-663 試験と同一
第 II 相比較試験	
M13-537	M14-663 試験と同一
M13-550	M14-663 試験と同一

AE = 有害事象，CTC = 共通毒性基準

表 2.7.4-8.　　各試験の有害事象の因果関係の定義

試験番号	因果関係の定義
第 IIb/III 相比較試験	
M14-663	治験薬との合理的な因果関係があると考えられる場合を「関連あり」，治験薬との合理的な因果関係がないと考えられる場合を「関連なし」と評価する。因果関係が報告されなかった有害事象又は評価不能と判定された有害事象は，治験薬との因果関係「関連あり」として扱う。 なお，重篤な有害事象を「関連なし」と評価する場合は，治験責任（担当）医師はその根拠を示す。 関連あり（Reasonable Possibility）：時間的関連性，生物学的妥当性，臨床的判断及び他の原因の可能性を考慮し，因果関係を示唆する根拠（情報）が十分である場合 関連なし（No reasonable possibility）：時間的関連性，生物学的妥当性，臨床的判断及び他の原因の可能性を考慮し，因果関係を示唆する根拠（情報）が不十分である場合
第 III 相比較試験	
M15-555	M14-663 試験と同一
M13-545	M14-663 試験と同一
M14-465	M14-663 試験と同一
M13-542	M14-663 試験と同一
M13-549	M14-663 試験と同一
第 II 相比較試験	
M13-537	治験薬との合理的な因果関係があると考えられる場合を「関連あり」，治験薬との合理的な因果関係がないと考えられる場合を「関連なし」と評価する。因果関係が報告されなかった有害事象又は評価不能と判定された有害事象は，治験薬との因果関係「関連あり」として扱う。 なお，重篤な有害事象を「関連なし」と評価する場合は，治験責任（担当）医師はその根拠を示す。 関連あり（Reasonable Possibility）：因果関係を示唆する根拠（情報）が十分である場合 関連なし（No reasonable possibility）：因果関係を示唆する根拠（情報）が不十分である場合
M13-550	M13-537 試験と同一

表 2.7.4-9.　　各試験の重篤な有害事象の定義

試験番号	重篤な有害事象の定義
第 IIb/III 相比較試験	
M14-663	・死亡：被験者が死亡した事象 ・生命を脅かすもの：適切な処置をしなければ患者を死の危険にさらしていたと判断される事象 ・入院又は入院期間の延長：期間の長短にかかわらず，被験者を入院又は入院中についてはその期間延長に至らしめた事象 ・先天性の異常：出産時若しくは出産後に認められた奇形，又は胎児死亡に至った事象 ・永続的又は顕著な障害 / 機能不全：被験者の日常生活の活動に支障をきたす永続的又は顕著な障害 / 機能不全 ・重篤な転帰を防ぐために内科的，又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象：直ちに生命を脅かす，あるいは死に至る，又は入院が必要とはならない場合でも，医学的判断から被験者を臨床上好ましくない状態に至らしめる事象，あるいは上記の転帰（死亡，生命を脅かすもの，入院又は入院期間の延長，先天性の異常，永続的又は顕著な障害 / 機能不全）に至らないように医学的又は外科的処置を必要とする事象。更に，自然流産，人工流産，死産はすべて医学的に重要な事象とする。
第 III 相比較試験	
M15-555	M14-663 試験と同一
M13-545	M14-663 試験と同一
M14-465	M14-663 試験と同一
M13-542	M14-663 試験と同一
M13-549	M14-663 試験と同一
第 II 相比較試験	
M13-537	M14-663 試験と同一
M13-550	M14-663 試験と同一

表 2.7.4-10. 各試験の有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）及び有害事象和訳辞書

試験番号	有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）	有害事象和訳辞書
第 IIb/III 相比較試験		
M14-663	MedDRA version 19.1	MedDRA/J
第 III 相比較試験		
M15-555	MedDRA version 19.1	MedDRA/J
M13-545	MedDRA version 19.1	MedDRA/J
M14-465	MedDRA version 19.1	MedDRA/J
M13-542	MedDRA version 19.1	MedDRA/J
M13-549	MedDRA version 19.1	MedDRA/J
第 II 相比較試験		
M13-537	MedDRA version 17.1	MedDRA/J
M13-550	MedDRA version 17.1	MedDRA/J

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

2.7.4.1.1.2.3.1 測定項目

各試験の臨床検査測定項目を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11. 各試験の臨床検査測定項目

試験番号	血液学的検査	血液生化学検査	尿検査	その他の臨床検査
第 IIb/III 相比較試験				
M14-663	ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，白血球数，好中球，桿状核球，リンパ球，単球，好塩基球，好酸球，血小板数	BUN，クレアチニン，総ビリルビン，INR（反映検査のみ），ALT，AST，ALP，CPK，Na，K，Cl，重炭酸塩，Ca，無機リン，尿酸，コレステロール，LDL-C，HDL-C，総蛋白，血糖，中性脂肪，アルブミン	比重，ケトン体，pH，蛋白，潜血，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，白血球，亜硝酸塩，顕微鏡検査（必要に応じて）	血清妊娠検査，MDRD 式に基づく GFR，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，hsCRP，IgG 及び IgM，VZV 特異 IgG，HIV 検査，β-D-グルカン，MRB パネル，FSH，尿妊娠検査，ESR
第 III 相比較試験				
M15-555	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	血清妊娠検査，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR，HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，hsCRP，IgG 及び IgM，VZV 特異 IgG，HIV 検査，β-D-グルカン，FSH，尿妊娠検査，ESR
M13-545	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	血清妊娠検査，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，hsCRP，IgG 及び IgM，VZV 特異 IgG，HIV 検査（必要に応じて），β-D-グルカン，FSH，尿妊娠検査，ESR

48

表 2.7.4-11. 各試験の臨床検査測定項目（続き）

試験番号	血液学的検査	血液生化学検査	尿検査	その他の臨床検査
M14-465	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	血清妊娠検査，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，抗核抗体及び dsDNA（反映検査のみ），hsCRP，IgG 及び IgM，MRB パネル，FSH，尿妊娠検査，ESR
M13-542	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	血清妊娠検査，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，hsCRP，IgG 及び IgM，FSH，MRB パネル，HIV 検査（必要に応じて），尿妊娠検査，ESR
M13-549	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一	血清妊娠検査，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR，HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，hsCRP，IgG 及び IgM，FSH，HIV 検査（必要に応じて），尿妊娠検査，ESR

表 2.7.4-11. 各試験の臨床検査測定項目（続き）

試験番号	血液学的検査	血液生化学検査	尿検査	その他の臨床検査
第 II 相比較試験				
M13-537	ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，白血球数，好中球，桿状核球，リンパ球，単球，好塩基球，好酸球，網状赤血球，血小板数	BUN，クレアチニン，総ビリルビン，ALT，AST，ALP，CPK，Na，K，Cl，重炭酸塩，Ca，無機リン，尿酸，コレステロール，LDL-C，HDL-C，総蛋白，血糖，中性脂肪，アルブミン	比重，ケトン体，pH，蛋白，潜血，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，顕微鏡検査（必要に応じて）	血清妊娠検査，hsCRP，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，アポリポ蛋白質 A1，アポリポ蛋白質 B
M13-550	M13-537 試験と同一	M13-537 試験と同一	比重，ケトン体，pH，蛋白，潜血，糖，顕微鏡検査	血清妊娠検査，尿妊娠検査，hsCRP，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン® TB ゴールド検査，薬物動態，薬理遺伝学（任意），リウマトイド因子，抗 CCP 自己抗体，アポリポ蛋白質 A1，アポリポ蛋白質 B

ALP = アルカリホスファターゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN =血中尿素窒素，CCP = 環状シトルリン化ペプチド，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，DNA =デオキシリボ核酸，dsDNA = 2 本鎖デオキシリボ核酸，ESR = 赤血球沈降速度，FSH = 卵胞刺激ホルモン，GFR = 糸球体濾過率，HBs = B 型肝炎ウイルス表面，HBc = B 型肝炎ウイルスコア，HBV = B 型肝炎ウイルス，HCV = C 型肝炎ウイルス，HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール，HIV = ヒト免疫不全ウイルス，hsCRP = 高感度 C-反応性蛋白，Ig = 免疫グロブリン，INR = 国際標準化比，LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール，MDRD = 糸球体濾過量を算出するための推定式，MRB = 微小残存 B 細胞，PCR = ポリメラーゼ連鎖反応，RNA =リボ核酸，TB = 結核，VZV = 水痘・帯状疱疹ウイルス

2.7.4.1.1.2.3.2 重要な異常の基準

各試験の重要な異常の基準を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12. 各試験の重要な異常の基準

試験番号	重要な異常の基準
第 IIb/III 相比較試験	
M14-663	臨床検査データについて OMERACT 基準（リウマチ分野における CTC 第 2.0 版）に基づき Grade 1～4 に分類し，Grade 3 以上に該当した場合を臨床的に重要な異常と判断した。また，クレアチンホスホキナーゼ及び血清クレアチニンについて National Cancer Institute の共通毒性規準を用いた。
第 III 相比較試験	
M15-555	M14-663 試験と同一
M13-545	M14-663 試験と同一
M14-465	M14-663 試験と同一
M13-542	M14-663 試験と同一
M13-549	M14-663 試験と同一
第 II 相比較試験	
M13-537	臨床検査データについて OMERACT 基準（リウマチ分野における CTC 第 2.0 版）に基づき Grade 1～4 に分類し，Grade 2 以上に該当した場合を臨床的に重要な異常と判断した。
M13-550	M13-537 試験と同一

CTC = 共通毒性基準，OMERACT = Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials

2.7.4.1.1.2.3.3 バイタルサイン及び心電図

各試験のバイタルサイン及び心電図の測定項目を表 2.7.4-13 に示す。

表 2.7.4-13. 各試験のバイタルサイン及び心電図の測定項目

試験番号	バイタルサイン	心電図
第 IIb/III 相比較試験		
M14-663	座位拡張期及び収縮期血圧，脈拍数，呼吸数，体温	12 誘導
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	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一
M13-550	M14-663 試験と同一	M14-663 試験と同一

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 併合解析

2.7.4.1.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の曝露状況を表 2.7.4-14 に，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の曝露状況を表 2.7.4-15 に示す。

安全性併合解析で用いた第 II 相及び第 III 相試験で 1 回以上ウパダシチニブの投与を受けた被験者は合計 4443 名であり，曝露期間の平均値は 432.7 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 2972 名（66.9%）であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，第 III 相試験に 2630 名が組み入れられ，1 回以上ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた。曝露期間の平均値は 368.7 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 1607 名（61.1%）であった。

52

表 2.7.4-14. ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の曝露状況

	UPA 6 mg BID/ 15 mg QD (N = 2819) n (%)		UPA 12 mg BID/ 30 mg QD (N = 1309) n (%)		Any UPA (N = 4443) n (%)	
Duration						
≥ 4 weeks (28 days)	2776	(98.5)	1286	(98.2)	4373	(98.4)
≥ 12 weeks (84 days)	2673	(94.8)	1206	(92.1)	4205	(94.6)
≥ 24 weeks (168 days)	2415	(85.7)	1057	(80.7)	3852	(86.7)
≥ 36 weeks (252 days)	2032	(72.1)	1013	(77.4)	3413	(76.8)
≥ 48 weeks (336 days)	1710	(60.7)	908	(69.4)	2972	(66.9)
≥ 72 weeks (504 days)	680	(24.1)	382	(29.2)	1361	(30.6)
≥ 96 weeks (672 days)	188	(6.7)	60	(4.6)	520	(11.7)
Mean duration (days)	382.6		387.5		432.7	

Notes: UPA 6 mg BID/15 mg QD: Subjects who started on upadacitinib 6 mg BID and who changed dose from placebo to 6 mg BID in Phase 2 (censored by the time of first dose titration in Study M13-538), and subjects who received upadacitinib 15 mg QD in Phase 3. UPA 12 mg BID/30 mg QD: Subjects who started on upadacitinib 12 mg BID in Phase 2 (up to the dose change to upadacitinib 6 mg BID in Phase 2 OLE), and subjects who received upadacitinib 30 mg QD in Phase 3. Any UPA: All subjects who received at least one dose of upadacitinib, including doses other than 6 mg BID/15 mg QD and 12 mg BID/30 mg QD. Data was not censored when subjects switched between different upadacitinib doses.

相互参照：ISS Table 2.3__6.1, Table 2.3__6.2

表 2.7.4-15. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の曝露状況

	UPA 15 mg QD (N = 2630) n (%)		UPA 15 mg QD No ADA Treatment Switching[a] (N = 2471) n (%)	
Duration				
≥ 4 Weeks (28 days)	2596	(98.7)	2438	(98.7)
≥ 12 Weeks (84 days)	2519	(95.8)	2366	(95.8)
≥ 24 Weeks (168 days)	2287	(87.0)	2149	(87.0)
≥ 36 Weeks (252 days)	1923	(73.1)	1816	(73.5)
≥ 48 Weeks (336 days)	1607	(61.1)	1544	(62.5)
≥ 72 Weeks (504 days)	589	(22.4)	575	(23.3)
≥ 96 Weeks (672 days)	102	(3.9)	101	(4.1)
Mean duration (days)	368.7		372.4	

a. Excludes events that occurred in subjects who were initially randomized to ADA in Study M14-465 and were subsequently rescued with UPA 15 mg QD.

相互参照：ISS Table 2.3__4.1，Table 2.3__4.2

2.7.4.1.2.1.2 日本申請用安全性併合解析

曝露状況について，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-16 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.3__1.1.1 及び Table 2.3__1.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期，全 8 試験）では，1 回以上ウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の投与又は 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者は合計 2883 名であり，曝露期間の平均値は 386.9 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 1768 名（61.3%）であった。1 回以上ウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）の投与又は 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者は合計 1375 名であり，曝露期間の平均値は 392.2 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 957 名（69.6%）であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，1 回以上ウパダシチニブ 7.5 mg の投与を受けた被験者は合計 121 名であり，曝露期間の平均値は 516.8 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 108 名（89.3%）であった。1 回以上ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者は合計 126 名であり，曝露期間の平均値は 511.0 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 113 名（89.7%）であった。1 回以上ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者は合計 124 名であり，曝露期間の平均値は 455.5 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 96 名（77.4%）であった。

表 2.7.4-16. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況

	JAPANESE ABT-494						OVERALL ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
DAYS	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>= 4 WEEKS (28 DAYS)	120	(99.2)	125	(99.2)	122	(98.4)	2839	(98.5)	1350	(98.2)	4565	(98.4)
>= 12 WEEKS (84 DAYS)	119	(98.3)	122	(96.8)	114	(91.9)	2735	(94.9)	1264	(91.9)	4390	(94.7)
>= 24 WEEKS (168 DAYS)	114	(94.2)	117	(92.9)	108	(87.1)	2473	(85.8)	1112	(80.9)	4027	(86.8)
>= 36 WEEKS (252 DAYS)	111	(91.7)	116	(92.1)	105	(84.7)	2090	(72.5)	1065	(77.5)	3584	(77.3)
>= 48 WEEKS (336 DAYS)	108	(89.3)	113	(89.7)	96	(77.4)	1768	(61.3)	957	(69.6)	3139	(67.7)
>= 72 WEEKS (504 DAYS)	65	(53.7)	68	(54.0)	52	(41.9)	728	(25.3)	420	(30.5)	1496	(32.3)
>= 96 WEEKS (672 DAYS)	27	(22.3)	26	(20.6)	21	(16.9)	211	(7.3)	78	(5.7)	584	(12.6)
MEAN DURATION (DAYS)	516.8		511.0		455.5		386.9		392.2		437.5	

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3. ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3. ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.

相互参照：J-ISS Table 2.3__1.1.2, Table 2.3__1.2.2

55

更新時

曝露状況について，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-17 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.3　1.1.1 及び Table 2.3　1.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期，全 8 試験）では，1 回以上ウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の投与又は 15 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者は合計 2883 名であり，曝露期間の平均値は 433.5 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 1941 名（67.3%）であった。1 回以上ウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）の投与又は 30 mg（1 日 1 回）の投与を受けた被験者は合計 1375 名であり，曝露期間の平均値は 447.1 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 1014 名（73.7%）であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，1 回以上ウパダシチニブ 7.5 mg の投与を受けた被験者は合計 121 名であり，曝露期間の平均値は 618.2 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 109 名（90.1%）であった。1 回以上ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者は合計 126 名であり，曝露期間の平均値は 619.1 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 115 名（91.3%）であった。1 回以上ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者は合計 124 名であり，曝露期間の平均値は 549.4 日であった。このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 48 週間以上であった被験者は 101 名（81.5%）であった。

表 2.7.4-17. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況（更新時）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
DAYS	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>= 4 WEEKS (28 DAYS)	120	(99.2)	125	(99.2)	122	(98.4)	2839	(98.5)	1350	(98.2)	4565	(98.4)
>= 12 WEEKS (84 DAYS)	119	(98.3)	122	(96.8)	114	(91.9)	2735	(94.9)	1264	(91.9)	4390	(94.7)
>= 24 WEEKS (168 DAYS)	114	(94.2)	117	(92.9)	108	(87.1)	2483	(86.1)	1113	(80.9)	4038	(87.1)
>= 36 WEEKS (252 DAYS)	112	(92.6)	117	(92.9)	105	(84.7)	2267	(78.6)	1078	(78.4)	3775	(81.4)
>= 48 WEEKS (336 DAYS)	109	(90.1)	115	(91.3)	101	(81.5)	1941	(67.3)	1014	(73.7)	3370	(72.7)
>= 72 WEEKS (504 DAYS)	101	(83.5)	103	(81.7)	82	(66.1)	1312	(45.5)	798	(58.0)	2494	(53.8)
>= 96 WEEKS (672 DAYS)	50	(41.3)	51	(40.5)	41	(33.1)	235	(8.2)	98	(7.1)	651	(14.0)
MEAN DURATION (DAYS)	618.2		619.1		549.4		433.5		447.1		485.5	

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3. ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3. ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.

相互参照：Updated J-ISS Table 2.3__1.1.2, Table 2.3__1.2.2

57

2.7.4.1.2.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.1.2.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの曝露状況を表 2.7.4-18 に，投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-19 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

投与 12 週時までの曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 3）と比較して 7.5 mg 群（グループ 1），15 mg 群（グループ 2）及びプラセボ群（グループ 4，5 及び 6）で高かった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 84.1 日，15 mg 群 82.4 日，30 mg 群 79.4 日及びプラセボ群 82.5 日）。

表 2.7.4-18. 投与 12 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：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)	
Days	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 7	49	(100)	49	(100)	48	(98.0)	50	(100)	147	(99.3)
≥ 14	49	(100)	49	(100)	48	(98.0)	50	(100)	147	(99.3)
≥ 21	49	(100)	49	(100)	48	(98.0)	48	(96.0)	145	(98.0)
≥ 28	49	(100)	49	(100)	48	(98.0)	48	(96.0)	145	(98.0)
≥ 35	49	(100)	49	(100)	48	(98.0)	48	(96.0)	145	(98.0)
≥ 42	49	(100)	49	(100)	48	(98.0)	48	(96.0)	145	(98.0)
≥ 49	48	(98.0)	49	(100)	48	(98.0)	48	(96.0)	145	(98.0)
≥ 56	48	(98.0)	49	(100)	48	(98.0)	48	(96.0)	145	(98.0)
≥ 63	47	(95.9)	49	(100)	48	(98.0)	46	(92.0)	143	(96.6)
≥ 70	47	(95.9)	49	(100)	48	(98.0)	46	(92.0)	143	(96.6)
≥ 77	47	(95.9)	49	(100)	48	(98.0)	44	(88.0)	141	(95.3)
≥ 84	39	(79.6)	40	(81.6)	42	(85.7)	33	(66.0)	115	(77.7)
Mean duration (days)	82.5		84.1		82.4		79.4		81.9	

Note: Exposure = date of last study medication in Period 1 - date of first study medication in double-blind period 1 + 1.
相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 7

投与 60 週時データカットオフ

第 1 ピリオドでプラセボ群であった被験者は事前に規定した割付けに従って，第 2 ピリオドではウパダシチニブの投与に切り替えた。投与 60 週時データカットオフの結果では，ウパダシ

チニブ 7.5 mg 群はウパダシチニブ 7.5 mg 群（グループ 1）及びプラセボ→ウパダシチニブ 7.5 mg 群（グループ 4）を，15 mg 群はウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 2）及びプラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 5）を，30 mg 群はウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 3）及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 6）を示す。

投与 60 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 7.5 mg 群及び 15 mg 群で高かった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 586.8 日，15 mg 群 572.9 日及び 30 mg 群 485.9 日）。なお，投与 60 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 60 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-19. 投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

	Upadacitinib 7.5 mg QD (n = 65)		Upadacitinib 15 mg QD (n = 64)		Upadacitinib 30 mg QD (n = 66)	
Duration	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2 Weeks (14 Days)	0		1	(1.6)	0	
≥ 2 Weeks (14 Days)	65	(100)	63	(98.4)	66	(100)
≥ 1 Months (30 Days)	65	(100)	63	(98.4)	64	(97.0)
≥ 3 Months (91 Days)	65	(100)	61	(95.3)	57	(86.4)
≥ 6 Months (182 Days)	62	(95.4)	58	(90.6)	55	(83.3)
≥ 9 Months (273 Days)	60	(92.3)	58	(90.6)	52	(78.8)
≥ 12 Months (365 Days)	59	(90.8)	55	(85.9)	47	(71.2)
≥ 18 Months (547 Days)	44	(67.7)	43	(67.2)	36	(54.5)
≥ 2 Years (730 Days)	15	(23.1)	15	(23.4)	9	(13.6)
≥ 2.5 Years (913 Days)	0		0		0	
≥ 3 Years (1095 Days)	0		0		0	
≥ 4 Years (1461 Days)	0		0		0	
Mean duration (days)	586.8		572.9		485.9	

Note: Period 1 and Period 2 combined exposure.
Exposure = date of last study medication (or cutoff date) - date of first study medication + 1.
相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 8

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-20 に示す。

投与 84 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 7.5 mg 群及び 15 mg 群で高かった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 729.1 日，15 mg 群 713.8 日及び

30 mg 群 597.1 日）。なお，投与 84 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 84 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-20. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

	Upadacitinib 7.5 mg QD (n = 65)		Upadacitinib 15 mg QD (n = 64)		Upadacitinib 30 mg QD (n = 66)	
Duration	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2 Weeks (14 Days)	0		1	(1.6)	0	
≥ 2 Weeks (14 Days)	65	(100)	63	(98.4)	66	(100)
≥ 1 Month (30 Days)	65	(100)	63	(98.4)	64	(97.0)
≥ 3 Months (91 Days)	65	(100)	61	(95.3)	57	(86.4)
≥ 6 Months (182 Days)	62	(95.4)	58	(90.6)	55	(83.3)
≥ 9 Months (273 Days)	60	(92.3)	58	(90.6)	52	(78.8)
≥ 12 Months (365 Days)	60	(92.3)	56	(87.5)	48	(72.7)
≥ 18 Months (547 Days)	57	(87.7)	54	(84.4)	44	(66.7)
≥ 2 Years (730 Days)	40	(61.5)	41	(64.1)	33	(50.0)
≥ 2.5 Years (913 Days)	10	(15.4)	11	(17.2)	6	(9.1)
Mean duration (days)	729.1		713.8		597.1	

Exposure = date of last study medication (or cutoff date) - date of first study medication + 1.
Note: Period 1 and Period 2 combined exposure.
相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Table 5

2.7.4.1.2.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの曝露状況を表 2.7.4-21 に，投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-22 に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

投与 14 週時までの曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 2］93.7 日，30 mg 群［グループ 1］95.8 日及び MTX 継続群［グループ 3 及び 4］89.7 日）。

表 2.7.4-21. 投与 14 週時までの曝露状況：M15-555 試験

	cMTX (N = 216)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 217)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 215)		Upadacitinib Total (N = 432)	
Days	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 1	216	(100)	217	(100)	215	(100)	432	(100)
≥ 14	210	(97.2)	214	(98.6)	213	(99.1)	427	(98.8)
≥ 28	205	(94.9)	209	(96.3)	212	(98.6)	421	(97.5)
≥ 42	199	(92.1)	205	(94.5)	211	(98.1)	416	(96.3)
≥ 56	195	(90.3)	203	(93.5)	208	(96.7)	411	(95.1)
≥ 70	185	(85.6)	201	(92.6)	206	(95.8)	407	(94.2)
≥ 84	181	(83.8)	200	(92.2)	206	(95.8)	406	(94.0)
≥ 98	167	(77.3)	161	(74.2)	173	(80.5)	334	(77.3)
≥ 112	1	(0.5)	5	(2.3)	0		5	(1.2)
≥ 126	0		2	(0.9)	0		2	(0.5)
≥ 140	0		2	(0.9)	0		2	(0.5)
Mean duration (days)	89.7		93.7		95.8		94.8	

cMTX = MTX 継続群

Note: Upadacitinib exposure = date of last study medication in Period 1 – date of first study medication in double-blind Period 1 + 1. MTX exposure = date of last study medication in Period 1 – date of first study medication in double-blind Period 1 + 7.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 6

投与 48 週時データカットオフ

第 1 ピリオドで MTX 群であった被験者は事前に規定した割付けに従って，第 2 ピリオドではウパダシチニブの投与に切り替えた。投与 48 週時データカットオフの結果では，ウパダシチニブ 15 mg 群はウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 2）及び MTX→ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 4）を，30 mg 群はウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 1）及び MTX→ウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 3）を示す。

投与 48 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 385.9 日及び 30 mg 群 395.9 日）。なお，投与 48 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 48 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-22. 投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 311)	
	n	(%)	n	(%)
≥ 14 days	314	(98.7)	308	(99.0)
≥ 30 days (about 1 month)	307	(96.5)	306	(98.4)
≥ 91 days (about 3 months)	295	(92.8)	296	(95.2)
≥ 182 days (about 6 months)	283	(89.0)	281	(90.4)
≥ 273 days (about 9 months)	254	(79.9)	261	(83.9)
≥ 365 days (about 12 months)	184	(57.9)	190	(61.1)
≥ 547 days (about 18 months)	47	(14.8)	47	(15.1)
≥ 730 days (about 2 years)	1	(0.3)	1	(0.3)
≥ 913 days (about 2.5 years)	0	--	0	--
Mean duration (days)	385.9		395.9	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Exposure is presented by treatment actually received. Exposure to upadacitinib 15 mg = date of last study medication of upadacitinib 15 mg – date of first study medication of upadacitinib 15 mg + 1. Exposure to upadacitinib 30 mg = date of last study medication of upadacitinib 30 mg – date of first study medication of upadacitinib 30 mg + 1.

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 6

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-23 に示す。

投与 84 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 484.1 日及び 30 mg 群 500.2 日）。なお，投与 84 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 84 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-23. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 311)	
	n	(%)	n	(%)
≥ 14 days	314	(98.7)	308	(99.0)
≥ 30 days (about 1 month)	307	(96.5)	306	(98.4)
≥ 91 days (about 3 months)	295	(92.8)	296	(95.2)
≥ 182 days (about 6 months)	282	(88.7)	281	(90.4)
≥ 273 days (about 9 months)	270	(84.9)	277	(89.1)
≥ 365 days (about 12 months)	256	(80.5)	262	(84.2)
≥ 547 days (about 18 months)	165	(51.9)	170	(54.7)
≥ 730 days (about 2 years)	1	(0.3)	1	(0.3)
≥ 913 days (about 2.5 years)	0		0	
Mean duration (days)	484.1		500.2	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Exposure is presented by treatment actually received. Exposure to upadacitinib 15 mg = date of last study medication of upadacitinib 15 mg – date of first study medication of upadacitinib 15 mg + 1. Exposure to upadacitinib 30 mg = date of last study medication of upadacitinib 30 mg – date of first study medication of upadacitinib 30 mg + 1.

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 6

2.7.4.1.2.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの曝露状況を表 2.7.4-24 に示す。なお，ウパダシチニブ 7.5 mg 群の曝露状況は 2.7.4.5.1.2.1 項に示す。

投与 24 週時

投与 24 週時までの曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 160.6 日，30 mg 群 159.2 日及び MTX 群 153.0 日）。

表 2.7.4-24. 投与 24 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

	MTX (N = 314)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 317)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 314)		Upadacitinib Total (N = 631)	
Weeks	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2 weeks	8	(2.5)	3	(0.9)	4	(1.3)	7	(1.1)
≥ 2 weeks	306	(97.5)	314	(99.1)	310	(98.7)	624	(98.9)
≥ 1 month	296	(94.3)	308	(97.2)	306	(97.5)	614	(97.3)
≥ 3 months	280	(89.2)	300	(94.6)	294	(93.6)	594	(94.1)
≥ 24 weeks	207	(65.9)	236	(74.4)	225	(71.7)	461	(73.1)
Mean duration (days)	153.0		160.6		159.2		159.9	

Note: 2 weeks = 14 days, 1 month = 30 days, 3 months = 91 days, 24 weeks = 168 days.
相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 6

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-25 に示す。なお，ウパダシチニブ 7.5 mg 群の曝露状況は 2.7.4.5.1.2.1 項に示す。

投与 72 週時データカットオフの結果では，MTX 単独群，ウパダシチニブ 15 mg 単独群，ウパダシチニブ 30 mg 単独群，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び全ウパダシチニブ 30 mg 群の 5 つの曝露グループを用いて結果を示す。なお，MTX 単独群は，ウパダシチニブと MTX の併用療法に移行した時点で打ち切りとし，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群はウパダシチニブと MTX/csDMARD の併用療法に移行した時点で打ち切りとした。

投与 72 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ単独群（15 mg 単独群 448.7 日及び 30 mg 単独群 446.5 日）及び各全ウパダシチニブ群（15 mg 群 472.6 日及び 30 mg 群 460.3 日）で同程度であり，MTX 単独群（407.8 日）と比較してウパダシチニブ単独群で高かった。なお，投与 72 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 72 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-25. 投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

Weeks	MTX Mono[a] (N = 314) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD Mono[a] (N = 317) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD Mono[a] (N = 314) n (%)	Upadacitinib Any 15 mg QD[b] (N = 335) n (%)	Upadacitinib Any 30 mg QD[b] (N = 332) n (%)
≥ 4 weeks (28 days)	303 (96.5)	312 (98.4)	308 (98.1)	329 (98.2)	326 (98.2)
≥ 12 weeks (84 days)	284 (90.4)	302 (95.3)	299 (95.2)	318 (94.9)	316 (95.2)
≥ 24 weeks (168 days)	269 (85.7)	291 (91.8)	284 (90.4)	306 (91.3)	301 (90.7)
≥ 36 weeks (252 days)	225 (71.7)	253 (79.8)	256 (81.5)	297 (88.7)	291 (87.7)
≥ 48 weeks (336 days)	213 (67.8)	245 (77.3)	244 (77.7)	280 (83.6)	265 (79.8)
≥ 72 weeks (504 days)	172 (54.8)	206 (65.0)	207 (65.9)	235 (70.1)	224 (67.5)
≥ 96 weeks (672 days)	19 (6.1)	17 (5.4)	16 (5.1)	19 (5.7)	19 (5.7)
Mean duration (days)	407.8	448.7	446.5	472.6	460.3

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

b. Subjects who started on original upadacitinib monotherapy treatment and subjects who started on MTX and stepped up to combination therapy (upadacitinib + MTX).

Upadacitinib mono exposure = date of last upadacitinib mono exposure - date of first upadacitinib mono exposure + 1.

Any upadacitinib exposure = date of last upadacitinib exposure - date of first upadacitinib exposure + 1.

MTX mono exposure = date of last MTX mono exposure - date of first MTX mono exposure + 7.

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 6

2.7.4.1.2.2.4 M14-465 試験

投与 26 週時までの曝露状況を表 2.7.4-26 に示す。

投与 26 週時

投与 26 週時までの曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ群 129.5 日，アダリムマブ群 129.8 日及びプラセボ群 140.2 日）。本試験では，救援治療のために投与 26 週時までに治験薬を切り替えた被験者は，それぞれの治験薬についてデータを集計に含めた。

表 2.7.4-26. 投与 26 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 452) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 1031) n (%)
< 2 weeks (14 days)	2 (0.3)	0	5 (0.5)
≥ 2 weeks (14 days)	650 (99.7)	452 (100)	1026 (99.5)
≥ 1 month (30 days)	646 (99.1)	430 (95.1)	991 (96.1)
≥ 3 months (91 days)	617 (94.6)	312 (69.0)	627 (60.8)
≥ 6 months (182 days)	259 (39.7)	170 (37.6)	382 (37.1)
Mean duration (days)	140.2	129.8	129.5

Note: Placebo or upadacitinib 15 mg exposure = date of last study medication – date of first study medication + 1. Adalimumab exposure = date of last study medication – date of first study medication + 14. For subjects who switched to a different study treatment due to rescue, the exposure under each treatment was accounted for and summarized under the respective treatment groups in this table.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 9

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-27 に示す。

投与 72 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった（ウパダシチニブ群 379.0 日及びアダリムマブ群 323.0 日）。本試験では，救援治療のためにウパダシチニブ又はアダリムマブから治験薬を切り替えた被験者は，切り替え前と切り替え後の 2 つの治験薬の曝露データを集計に含めた。プラセボ群にランダム化された被験者で，投与 26 週時以前にウパダシチニブ投与に切り替えていない被験者は，投与 26 週時にウパダシチニブ投与に切り替え，ウパダシチニブの曝露データを集計に含めた。治療切替え時に打ち切った場合の曝露期間の平均値もアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった（ウパダシチニブ群 348.2 日及びアダリムマブ群 294.6 日［M14-465 試験 CSR W72 Table 14.1__2.2.1］）。なお，投与 72 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 72 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-27. 投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

	Adalimumab 40 mg EOW (N = 579)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 1417)	
	n	(%)	n	(%)
< 4 weeks (28 days)	6	(1.0)	12	(0.8)
≥ 4 weeks (28 days)	573	(99.0)	1405	(99.2)
≥ 12 weeks (84 days)	552	(95.3)	1367	(96.5)
≥ 24 weeks (168 days)	446	(77.0)	1197	(84.5)
≥ 48 weeks (336 days)	269	(46.5)	776	(54.8)
≥ 72 weeks (504 days)	138	(23.8)	384	(27.1)
≥ 96 weeks (672 days)	20	(3.5)	36	(2.5)
Mean duration (days)	323.0		379.0	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Upadacitinib exposure = date of last study medication – date of first study medication + 1. Adalimumab exposure = date of last study medication – date of first study medication + 14. For subjects who were rescued from upadacitinib to adalimumab or adalimumab to upadacitinib, the exposure under each treatment was accounted for and summarized under the respective treatment groups in this table. Subjects randomized to the placebo group switched to upadacitinib at Week 26 (if not rescued to upadacitinib at an earlier visit), and their exposure to upadacitinib are included in this table.

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 6

2.7.4.1.2.2.5 M13-542 試験

投与 24 週時までの曝露状況を表 2.7.4-28 に示す。

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

本試験は，開始時にプラセボ群にランダム化された被験者は，第 1 ピリオドの投与 12 週時に事前に規定した割付けに従って，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えるデザインであったため（2.7.3.2 項），プラセボ群とウパダシチニブ群で曝露状況が異なった。

投与 24 週時までの曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 137.1 日及び 30 mg 群 130.6 日）。

表 2.7.4-28. 投与 24 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

	Placebo (N = 169)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 236)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 240)		Upadacitinib Total (N = 476)	
Weeks	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 1	169	(100)	235	(99.6)	240	(100)	475	(99.8)
≥ 2	166	(98.2)	235	(99.6)	240	(100)	475	(99.8)
≥ 4	160	(94.7)	235	(99.6)	236	(98.3)	471	(98.9)
≥ 8	152	(89.9)	228	(96.6)	231	(96.3)	459	(96.4)
≥ 12	119	(70.4)	206	(87.3)	208	(86.7)	414	(87.0)
≥ 16	0		155	(65.7)	144	(60.0)	299	(62.8)
≥ 20	0		152	(64.4)	138	(57.5)	290	(60.9)
≥ 24	0		112	(47.5)	103	(42.9)	215	(45.2)
Mean duration (days)	77.9		137.1		130.6		133.8	

Note: Exposure = date of last study medication in Period 1 - date of first study medication in double-blind Period 1 + 1.
相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 6

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-29 に示す。

本試験の第 2 ピリオドでは，第 1 ピリオド終了時の用量を継続投与したため，投与 60 週時データカットオフの結果では，ウパダシチニブ 15 mg 群はウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 2）及びプラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 4）を，30 mg 群はウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 1）及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 3）を示す。

投与 60 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 467.0 日及び 30 mg 群 442.4 日）。なお，投与 60 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 60 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-29. 投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 236)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 240)	
	n	(%)	n	(%)
≥ 14 days	235	(99.6)	240	(100)
≥ 30 days (about 1 month)	234	(99.2)	236	(98.3)
≥ 91 days (about 3 months)	224	(94.9)	219	(91.3)
≥ 182 days (about 6 months)	208	(88.1)	197	(82.1)
≥ 273 days (about 9 months)	195	(82.6)	185	(77.1)
≥ 365 days (about 12 months)	189	(80.1)	180	(75.0)
≥ 547 days (about 18 months)	84	(35.6)	82	(34.2)
≥ 730 days (about 2 years)	3	(1.3)	2	(0.8)
≥ 913 days (about 2.5 years)	0		0	
Mean duration (days)	467.0		442.4	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Exposure to upadacitinib 15 mg = date of last study medication of upadacitinib 15 mg – date of first study medication of upadacitinib 15 mg + 1. Exposure to upadacitinib 30 mg = date of last study medication of upadacitinib 30 mg – date of first study medication of upadacitinib 30 mg + 1.

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 6

2.7.4.1.2.2.6 M13-549 試験

投与 12 週時までの曝露状況を表 2.7.4-30 に，投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-31 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

投与 12 週時までの曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 2］81.8 日，30 mg 群［グループ 1］80.3 日及びプラセボ群［グループ 3 及び 4］81.7 日）。

表 2.7.4-30. 投与 12 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

	Placebo (n = 221)		Upadacitinib 15 mg QD (n = 221)		Upadacitinib 30 mg QD (n = 219)		Upadacitinib Total (n = 440)	
Days	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 1	221	(100)	221	(100)	219	(100)	440	(100)
≥ 14	220	(99.5)	217	(98.2)	216	(98.6)	433	(98.4)
≥ 21	219	(99.1)	217	(98.2)	216	(98.6)	433	(98.4)
≥ 28	219	(99.1)	216	(97.7)	215	(98.2)	431	(98.0)
≥ 35	214	(96.8)	216	(97.7)	210	(95.9)	426	(96.8)
≥ 42	214	(96.8)	214	(96.8)	208	(95.0)	422	(95.9)
≥ 49	212	(95.9)	213	(96.4)	207	(94.5)	420	(95.5)
≥ 56	212	(95.9)	212	(95.9)	207	(94.5)	419	(95.2)
≥ 63	211	(95.5)	210	(95.0)	202	(92.2)	412	(93.6)
≥ 70	210	(95.0)	210	(95.0)	201	(91.8)	411	(93.4)
≥ 77	209	(94.6)	210	(95.0)	199	(90.9)	409	(93.0)
≥ 84	165	(74.7)	174	(78.7)	156	(71.2)	330	(75.0)
≥ 91	3	(1.4)	3	(1.4)	4	(1.8)	7	(1.6)
≥ 98	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)
Mean duration (days)	81.7		81.8		80.3		81.1	

Note: Exposure = date of last study medication in Period 1 – date of first study medication in double-blind Period 1 + 1.
相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 6

投与 60 週時データカットオフ

第 1 ピリオドでプラセボ群であった被験者は事前に規定した割付けに従って，第 2 ピリオドではウパダシチニブの投与に切り替えた。投与 60 週時データカットオフの結果では，ウパダシチニブ 15 mg 群はウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 2）及びプラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 4）を，30 mg 群はウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 1）及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群（グループ 3）を示す。

投与 60 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 443.4 日及び 30 mg 群 423.7 日）。なお，投与 60 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 60 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-31. 投与 60 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

	Upadacitinib 15 mg QD N = 324		Upadacitinib 30 mg QD N = 321	
	n	(%)	n	(%)
≥ 14 days	320	(98.8)	315	(98.1)
≥ 30 days (about 1 month)	319	(98.5)	314	(97.8)
≥ 91 days (about 3 months)	310	(95.7)	294	(91.6)
≥ 182 days (about 6 months)	288	(88.9)	271	(84.4)
≥ 273 days (about 9 months)	275	(84.9)	257	(80.1)
≥ 365 days (about 12 months)	245	(75.6)	231	(72.0)
≥ 547 days (about 18 months)	76	(23.5)	75	(23.4)
≥ 730 days (about 2 years)	7	(2.2)	7	(2.2)
≥ 913 days (about 2.5 years)	0	--	0	--
Mean duration (days)	443.4		423.7	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Exposure is presented by treatment actually received. Exposure to upadacitinib 15 mg = date of last study medication of upadacitinib 15 mg – date of first study medication of upadacitinib 15 mg + 1. Exposure to upadacitinib 30 mg = date of last study medication of upadacitinib 30 mg – date of first study medication of upadacitinib 30 mg + 1.

相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 6

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-32 に示す。

投与 84 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，各ウパダシチニブ群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 500.3 日及び 30 mg 群 473.8 日）。なお，投与 84 週時データカットオフまでのデータには，データカットオフまでに入手できた投与 84 週時を超えるすべてのデータも含む。

表 2.7.4-32. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

	Upadacitinib 15 mg QD N = 324		Upadacitinib 30 mg QD N = 321	
	n	(%)	n	(%)
≥ 14 days	320	(98.8)	315	(98.1)
≥ 30 days (about 1 month)	319	(98.5)	314	(97.8)
≥ 91 days (about 3 months)	310	(95.7)	294	(91.6)
≥ 182 days (about 6 months)	288	(88.9)	271	(84.4)
≥ 273 days (about 9 months)	275	(84.9)	257	(80.1)
≥ 365 days (about 12 months)	262	(80.9)	243	(75.7)
≥ 547 days (about 18 months)	176	(54.3)	170	(53.0)
≥ 730 days (about 2 years)	7	(2.2)	7	(2.2)
Mean duration (days)	500.3		473.8	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Exposure is presented by treatment actually received. Exposure to upadacitinib 15 mg = date of last study medication of upadacitinib 15 mg – date of first study medication of upadacitinib 15 mg + 1. Exposure to upadacitinib 30 mg = date of last study medication of upadacitinib 30 mg – date of first study medication of upadacitinib 30 mg + 1.

相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Table 6

2.7.4.1.2.3 第 II 相比較試験

2.7.4.1.2.3.1 M13-537 試験

曝露状況を表 2.7.4-33 に示す。

本試験の曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群全体 80.3 日，プラセボ群 77.1 日であった。

表 2.7.4-33. 曝露状況（mITT 集団）：M13-537 試験

Variable	Number (%) of Subjects						
		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)
Exposure interval							
1 to 15 days	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	49 (100)	249 (100)
16 to 29 days	46 (92.0)	49 (98.0)	49 (98.0)	50 (100)	49 (98.0)	49 (100)	246 (98.8)
30 to 43 days	45 (90.0)	49 (98.0)	46 (92.0)	50 (100)	48 (96.0)	49 (100)	242 (97.2)
44 to 57 days	45 (90.0)	49 (98.0)	45 (90.0)	49 (98.0)	45 (90.0)	46 (93.9)	234 (94.0)
58 to 85 days	45 (90.0)	49 (98.0)	44 (88.0)	49 (98.0)	43 (86.0)	46 (93.9)	231 (92.8)
> 85 days	11 (22.0)	6 (12.0)	8 (16.0)	6 (12.0)	8 (16.0)	7 (14.3)	35 (14.1)
Mean duration (days)	77.1	82.8	77.6	83.5	77.1	80.8	80.3

相互参照：M13-537 試験 CSR Table 26

2.7.4.1.2.3.2 M13-550 試験

曝露状況を表 2.7.4-34 に示す。
本試験の曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群全体 79.7 日，プラセボ群 74.6 日であった。

表 2.7.4-34. 曝露状況（mITT 集団）：M13-550 試験

	Number (%) of Subjects					
		ABT-494				
Variable	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)
Exposure intervals						
1 to 15 days	56 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	220 (100)
16 to 29 days	53 (94.6)	54 (98.2)	52 (94.5)	55 (100)	55 (100)	216 (98.2)
30 to 43 days	51 (91.1)	54 (98.2)	50 (90.9)	54 (98.2)	54 (98.2)	212 (96.4)
44 to 57 days	48 (85.7)	52 (94.5)	48 (87.3)	52 (94.5)	53 (96.4)	205 (93.2)
58 to 85 days	46 (82.1)	51 (92.7)	47 (85.5)	52 (94.5)	52 (94.5)	202 (91.8)
> 85 days	8 (14.3)	6 (10.9)	11 (20.0)	10 (18.2)	11 (20.0)	38 (17.3)
Mean duration (days)	74.6	80.5	75.5	81.1	81.5	79.7

相互参照：M13-550 試験 CSR Table 25

2.7.4.1.3 試験対象集団

本項では，併合解析集団の人口統計学的特性及びその他の特性を説明する。個々の試験のデータは 2.7.3.3.1 項に示した。

2.7.4.1.3.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

被験者の内訳

各併合解析集団の被験者の内訳について，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）は ISS Table 2.1__1.1 に，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）は ISS Table 2.1__2.1 に，MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）は ISS Table 2.1__3.1 に，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）は付録 表 2.7.4.7-1 に，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）は付録 表 2.7.4.7-2 に，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）は付録 表 2.7.4.7-3 に示す。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1035 名，プラセボ

74

併合群 1042 名であった。プラセボ対照期間中に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.7%，プラセボ併合群で 6.5%であった。最も多かった中止理由は，いずれの投与群も有害事象であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してプラセボ併合群で高かった中止理由は効果不十分であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，データカットオフ日までに，継続中の関節リウマチを適応症とする海外第 III 相試験からウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた 2630 名の被験者のデータを入手した。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は 81.2%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 494 名であり，最も多かった中止理由は有害事象であった。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 385 名，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 384 名，プラセボ併合群 390 名であった。各投与群でプラセボ対照期間を完了した被験者の割合は，約 91%～95%であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群で低かった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，データカットオフ日までに，ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた 1213 名及びウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた 1204 名の被験者のデータを入手した。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は約 75%であった。治験薬の投与を中止した被験者で最も多かった中止理由はいずれの投与群も有害事象であった。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の各投与群の被験者の内訳はウパダシチニブ 15 mg 併合群 534 名，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 529 名，MTX/MTX 継続群 530 名であった。各投与群で 3 ヵ月間の投与を完了した被験者の割合は 90%～94%であった。3 ヵ月の投与期間中に治験薬の投与を中止した被験者で最も多かった中止理由は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では有害事象，MTX/MTX 継続群では同意撤回であった。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，データカットオフ日までに，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD の投与を受けた 2819 名，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD の投与を受けた 1309 名及びそれ以外のウパダシチニブ投与を受けた 4443 名の被験者のデータを入手した。治験薬の投与を中止した被験者で最も多かった中止理由はいずれの投与群も有害事象であった。

人口統計学的特性

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の人口統計学的特性を付録 表 2.7.4.7-4 に示す。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）及びプラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，人口統計学的特性は各ウパダシチニブ併合群とプラセボ併合群でおおむね均衡していた（ISS Table 2.2　2.1.1，Table 2.2　2.1.2）。いずれのプラセボ対照短期併合解析集団でも，大部分の被験者が女性，白人，年齢 40～64 歳であり，体格指数（以下

「BMI」）の平均値の範囲は 29～30 kg/m^2 であった。また大部分の被験者の地理的地域は北米及び東欧であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験），第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の人口統計学的特性は，短期併合解析集団の結果と同様であった（ISS Table 2.2__4.1.1，Table 2.2__4.1.2，Table 2.2_5.1.1，Table 2.2__5.1.2）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）及びウパダシチニブ併合解析集団（長期）の人口統計学的特性も短期併合解析集団の結果と同様であった（ISS Table 2.2.__3.1.1，Table 2.2__3.1.2，Table 2.1__6.1.1，Table 2.2__6.1.2）。

対照群を設定した併合解析集団及び長期併合解析集団で，解析集団間及び対照群間の人口統計学的特性に，安全性の結論に影響を及ぼす臨床的に意味のある差は認められなかった。

ベースライン疾患特性

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のベースライン時の疾患関連併用療法を付録 表 2.7.4.7-5 に示す。

帯状疱疹，静脈血栓塞栓症又は心血管事象の病歴，帯状疱疹ワクチン接種歴，ベースライン時の心血管事象のリスク因子，スクリーニング時の検査結果などのベースライン疾患特性については 2.7.4.2.1.5 項に示す。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ベースライン時に併用していた csDMARD は投与群間で同様であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）のベースライン時に csDMARD を併用していた被験者の割合は ISS Table 2.2__4.1.3 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（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，ベースライン時に併用していた csDMARD はウパダシチニブ 15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同様であった（ISS Table 2.2__2.1.3，Table 2.2__5.1.3）。

M14-465 試験では，すべての被験者が MTX を一定用量で併用しており，MTX 以外の csDMARD の投与をベースライン前に中止した。

MTX 対照併合解析集団に含めた M13-545 試験及び M15-555 試験では，規定されたウォッシュアウト手順に従って，被験者はベースライン前にすべての csDMARD の投与を中止した。

2.7.4.1.3.2 日本申請用安全性併合解析

被験者の内訳

被験者の内訳について，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-6 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.1__1.1 に示す。

76

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 2883 名，12 mg BID/30 mg QD 併合群 1375 名であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 20.2%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 26.3%であった。最も多かった中止理由は，いずれの投与群も有害事象であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 121 名，15 mg 併合群 126 名及び 30 mg 併合群 124 名であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 13.2%，15 mg 併合群 11.9%及び 30 mg 併合群 23.4%であった。最も多かった中止理由は，いずれの投与群も有害事象であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（8.3%）及び 15 mg 併合群（8.7%）と比較して，30 mg 併合群（15.3%）で高かった。

更新時

被験者の内訳について，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-7 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.1__1.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 2883 名，12 mg BID/30 mg QD 併合群 1375 名であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 23.4%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 29.7%であった。最も多かった中止理由は，いずれの投与群も有害事象であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の各投与群の被験者の内訳は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 121 名，15 mg 併合群 126 名及び 30 mg 併合群 124 名であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 15.7%，15 mg 併合群 12.7%及び 30 mg 併合群 30.6%であった。最も多かった中止理由は，いずれの投与群も有害事象であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（10.7%）及び 15 mg 併合群（8.7%）と比較して，30 mg 併合群（21.0%）で高かった。

人口統計学的特性

人口統計学的特性について，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-35 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.2__1.1.1 及び Table 2.2__1.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の人口統計学的特性は，いずれの投与群も大部分の被験者が女性，白人，年齢 40～64 歳であり，BMI の平均値は約 28 であった。地理的地域は東欧及び北米が多く，アジア人の割合はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 6.9%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 11.0%であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の人口統計学的特性は，いずれの投与群も大部分の被験者が女性，年齢 40～64 歳であり，BMI の平均値は 25 未満とおおむね均衡していた。

表 2.7.4-35. ウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性

	JAPANESE ABT-494						OVERALL ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEX												
MALE	37	(30.6)	34	(27.0)	28	(22.6)	587	(20.4)	285	(20.7)	959	(20.7)
FEMALE	84	(69.4)	92	(73.0)	96	(77.4)	2296	(79.6)	1090	(79.3)	3679	(79.3)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
AGE (YEARS)												
Mean ± SD	57.2 ± 13.07		56.7 ± 11.81		57.1 ± 11.63		54.2 ± 12.10		55.5 ± 11.87		54.8 ± 12.11	
< 40	14	(11.6)	13	(10.3)	6	(4.8)	369	(12.8)	139	(10.1)	553	(11.9)
40 - < 65	66	(54.5)	81	(64.3)	83	(66.9)	1936	(67.2)	915	(66.5)	3077	(66.3)
65 - < 75	32	(26.4)	26	(20.6)	29	(23.4)	486	(16.9)	277	(20.1)	844	(18.2)
75 - < 85	9	(7.4)	6	(4.8)	6	(4.8)	89	(3.1)	42	(3.1)	158	(3.4)
>= 85	0		0		0		3	(0.1)	2	(0.1)	6	(0.1)
MISSING	0		0		0		0		0		0	

79

表 2.7.4-35. ウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
RACE												
WHITE	0		0		0		2421	(84.0)	1109	(80.7)	3774	(81.4)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0		0		0		159	(5.5)	60	(4.4)	232	(5.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATI	0		0		0		19	(0.7)	17	(1.2)	36	(0.8)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0		0		0		4	(0.1)	3	(0.2)	7	(0.2)
ASIAN	121	(100)	126	(100)	124	(100)	245	(8.5)	169	(12.3)	535	(11.5)
OTHER	0		0		0		35	(1.2)	17	(1.2)	54	(1.2)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
GEOGRAPHIC REGION												
NORTH AMERICA	0		0		0		765	(26.5)	474	(34.5)	1326	(28.6)
SOUTH/CENTRAL AMERICA	0		0		0		548	(19.0)	168	(12.2)	735	(15.8)
WESTERN EUROPE	0		0		0		214	(7.4)	141	(10.3)	379	(8.2)
EASTERN EUROPE	0		0		0		1009	(35.0)	381	(27.7)	1514	(32.6)
ASIA	121	(100)	126	(100)	124	(100)	199	(6.9)	151	(11.0)	471	(10.2)

表 2.7.4-35. ウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性（続き）

	JAPANESE ABT-494						OVERALL ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
OTHER	0		0		0		148	(5.1)	60	(4.4)	213	(4.6)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
ETHNICITY												
HISPANIC OR LATINO	0		0		0		786	(27.3)	291	(21.2)	1126	(24.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	121	(100)	126	(100)	124	(100)	2097	(72.7)	1084	(78.8)	3512	(75.7)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
WEIGHT (KG)												
Mean ± SD	57.3 ± 11.50		58.4 ± 9.93		56.6 ± 12.08		77.1 ± 19.59		77.4 ± 20.64		76.6 ± 19.80	
< 60	78	(64.5)	74	(58.7)	83	(66.9)	509	(17.7)	277	(20.1)	902	(19.4)
60 - < 100	42	(34.7)	52	(41.3)	41	(33.1)	2023	(70.2)	907	(66.0)	3174	(68.4)
>= 100	1	(0.8)	0		0		351	(12.2)	191	(13.9)	562	(12.1)
MISSING	0		0		0		0		0		0	

表 2.7.4-35. ウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BODY MASS INDEX (BMI) (KG/M^2)												
Mean ± SD	22.5 ± 3.40		23.1 ± 3.62		22.8 ± 4.45		28.9 ± 6.70		28.9 ± 6.92		28.7 ± 6.70	
< 25	99	(81.8)	96	(76.2)	95	(76.6)	884	(30.7)	436	(31.9)	1503	(32.5)
25 - < 30	18	(14.9)	23	(18.3)	19	(15.3)	940	(32.7)	407	(29.8)	1457	(31.5)
>= 30	4	(3.3)	7	(5.6)	10	(8.1)	1054	(36.6)	525	(38.4)	1666	(36.0)
MISSING	0		0		0		5		7		12	

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

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

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

PERCENTAGES CALCULATED ON NON-MISSING VALUES.

相互参照：J-ISS Table 2.2__1.1.2, Table 2.2__1.2.2

更新時

人口統計学的特性について，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-36 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.2__1.1.1 及び Table 2.2__1.2.1 に示す。

更新時の人口統計学的特性は，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）及び日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）で申請時とおおむね同様であった。

表 2.7.4-36. 更新時のウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性

	JAPANESE / ABT-494						OVERALL / ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEX												
MALE	37	(30.6)	34	(27.0)	28	(22.6)	587	(20.4)	285	(20.7)	959	(20.7)
FEMALE	84	(69.4)	92	(73.0)	96	(77.4)	2296	(79.6)	1090	(79.3)	3679	(79.3)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
AGE (YEARS)												
Mean ± SD	57.2±13.07		56.7±11.81		57.1±11.63		54.2±12.10		55.5±11.88		54.8±12.10	
< 40	14	(11.6)	13	(10.3)	6	(4.8)	369	(12.8)	139	(10.1)	553	(11.9)
40 - < 65	66	(54.5)	81	(64.3)	83	(66.9)	1937	(67.2)	915	(66.5)	3078	(66.4)
65 - < 75	32	(26.4)	26	(20.6)	29	(23.4)	485	(16.8)	277	(20.1)	843	(18.2)
75 - < 85	9	(7.4)	6	(4.8)	6	(4.8)	89	(3.1)	42	(3.1)	158	(3.4)
>= 85	0		0		0		3	(0.1)	2	(0.1)	6	(0.1)
MISSING	0		0		0		0		0		0	

表 2.7.4-36. 更新時のウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
RACE												
WHITE	0		0		0		2421	(84.0)	1109	(80.7)	3774	(81.4)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0		0		0		159	(5.5)	60	(4.4)	232	(5.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0		0		0		19	(0.7)	17	(1.2)	36	(0.8)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0		0		0		4	(0.1)	3	(0.2)	7	(0.2)
ASIAN	121	(100)	126	(100)	124	(100)	245	(8.5)	169	(12.3)	535	(11.5)
OTHER	0		0		0		35	(1.2)	17	(1.2)	54	(1.2)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
GEOGRAPHIC REGION												
NORTH AMERICA	0		0		0		765	(26.5)	474	(34.5)	1326	(28.6)
SOUTH/CENTRAL AMERICA	0		0		0		548	(19.0)	168	(12.2)	735	(15.8)
WESTERN EUROPE	0		0		0		214	(7.4)	141	(10.3)	379	(8.2)
EASTERN EUROPE	0		0		0		1009	(35.0)	381	(27.7)	1514	(32.6)
ASIA	121	(100)	126	(100)	124	(100)	199	(6.9)	151	(11.0)	471	(10.2)

85

表 2.7.4-36. 更新時のウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性（続き）

	JAPANESE ABT-494						OVERALL ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
OTHER	0		0		0		148	(5.1)	60	(4.4)	213	(4.6)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
ETHNICITY												
HISPANIC OR LATINO	0		0		0		786	(27.3)	291	(21.2)	1126	(24.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	121	(100)	126	(100)	124	(100)	2097	(72.7)	1084	(78.8)	3512	(75.7)
MISSING	0		0		0		0		0		0	
WEIGHT (KG)												
Mean ± SD	57.3±11.50		58.4±9.93		56.6±12.08		77.1±19.59		77.4±20.68		76.6±19.82	
< 60	78	(64.5)	74	(58.7)	83	(66.9)	509	(17.7)	277	(20.1)	902	(19.4)
60 - < 100	42	(34.7)	52	(41.3)	41	(33.1)	2023	(70.2)	906	(65.9)	3173	(68.4)
>= 100	1	(0.8)	0		0		351	(12.2)	192	(14.0)	563	(12.1)
MISSING	0		0		0		0		0		0	

86

表 2.7.4-36. 更新時のウパダシチニブ併合解析の人口統計学的特性（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121)		15 MG QD (N=126)		30 MG QD (N=124)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375)		ANY ABT-494 (N=4638)	
VARIABLE	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BODY MASS INDEX (BMI) (KG/M^2)												
Mean ± SD	22.5±3.40		23.1±3.62		22.8±4.45		28.9±6.70		28.9±6.93		28.7±6.70	
< 25	99	(81.8)	96	(76.2)	95	(76.6)	883	(30.7)	436	(31.9)	1502	(32.5)
25 - < 30	18	(14.9)	23	(18.3)	19	(15.3)	941	(32.7)	407	(29.8)	1458	(31.5)
>= 30	4	(3.3)	7	(5.6)	10	(8.1)	1054	(36.6)	525	(38.4)	1666	(36.0)
MISSING	0		0		0		5		7		12	

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3. ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3. ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES. PERCENTAGES CALCULATED ON NON-MISSING VALUES.

相互参照：Updated J-ISS Table 2.2__1.1.2, Table 2.2__1.2.2

87

ベースライン疾患特性

ベースライン疾患特性について，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-37 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.2　1.3.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ベースライン時に csDMARD を併用していなかった被験者の割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 28.9%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 54.0%であった。ベースライン時に併用していた csDMARD は，いずれの投与群も「MTX のみ併用」が最も多かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，解析に使用した M13-545 試験及び M15-555 試験は規定されたウォッシュアウト手順に従って，被験者はベースライン前にすべての csDMARD の投与を中止する必要があり，いずれの投与群も約半数の被験者がベースライン時に csDMARD を併用していなかった。ベースライン時に併用していた csDMARD は，いずれの投与群も「MTX のみ併用」が最も多かった。

表 2.7.4-37. ウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性

VARIABLE	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) n (%)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) n (%)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) n (%)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n (%)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	OVERALL ABT-494 ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
CONCOMITANT CSDMARD AT BASELINE						
NONE	56 (46.7)	62 (49.6)	58 (46.8)	832 (28.9)	743 (54.0)	1869 (40.3)
MTX ALONE	34 (28.3)	36 (28.8)	46 (37.1)	1813 (62.9)	429 (31.2)	2297 (49.5)
MTX AND OTHER CSDMARD	17 (14.2)	15 (12.0)	12 (9.7)	118 (4.1)	93 (6.8)	228 (4.9)
CSDMARD OTHER THAN MTX	13 (10.8)	12 (9.6)	8 (6.5)	119 (4.1)	110 (8.0)	242 (5.2)
MISSING	1	1	0	1	0	2
SCREENING EGFR						
NORMAL (>90 ML/MIN/1.73M^2)	91 (75.2)	97 (77.0)	97 (78.2)	1592 (55.3)	715 (52.0)	2534 (54.7)
MILD ([60, 90] ML/MIN/1.73M^2)	27 (22.3)	29 (23.0)	27 (21.8)	1162 (40.3)	585 (42.5)	1878 (40.5)
MODERATE ([30, 60] ML/MIN/1.73M^2)	3 (2.5)	0	0	127 (4.4)	75 (5.5)	224 (4.8)
SEVERE (<30 ML/MIN/1.73M^2)	0	0	0	0	0	0
MISSING	0	0	0	2	0	2

表 2.7.4-37. ウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
VARIABLE	7.5 MG QD (N=121) n (%)	15 MG QD (N=126) n (%)	30 MG QD (N=124) n (%)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n (%)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
PRIOR HISTORY OF HERPES ZOSTER						
YES	17 (14.0)	10 (7.9)	18 (14.5)	115 (4.0)	100 (7.3)	240 (5.2)
NO	104 (86.0)	116 (92.1)	106 (85.5)	2749 (95.4)	1266 (92.1)	4339 (93.6)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)
PRIOR HISTORY OF ZOSTER VACCINATION						
YES	1 (0.8)	0	1 (0.8)	102 (3.5)	81 (5.9)	208 (4.5)
NO	111 (91.7)	116 (92.1)	114 (91.9)	2555 (88.6)	1216 (88.4)	4086 (88.1)
UNKNOWN*	9 (7.4)	10 (7.9)	9 (7.3)	226 (7.8)	78 (5.7)	344 (7.4)
PRIOR HISTORY OF VENOUS THROMBOSIS EVENTS (VTE)						
YES	6 (5.0)	4 (3.2)	4 (3.2)	146 (5.1)	69 (5.0)	240 (5.2)
NO	115 (95.0)	122 (96.8)	120 (96.8)	2718 (94.3)	1297 (94.3)	4339 (93.6)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)

90

表 2.7.4-37. ウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
VARIABLE	7.5 MG QD (N=121) n (%)	15 MG QD (N=126) n (%)	30 MG QD (N=124) n (%)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n (%)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
PRIOR HISTORY OF CARDIOVASCULAR EVENTS						
YES	2 (1.7)	0	0	67 (2.3)	30 (2.2)	106 (2.3)
NO	119 (98.3)	126 (100)	124 (100)	2797 (97.0)	1336 (97.2)	4473 (96.4)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)
CV RISK FACTORS AT BASELINE						
BASELINE MEDICAL HISTORY OF HYPERTENSION						
YES	44 (36.4)	34 (27.0)	35 (28.2)	1130 (39.2)	535 (38.9)	1799 (38.8)
NO	77 (63.6)	92 (73.0)	89 (71.8)	1734 (60.1)	831 (60.4)	2780 (59.9)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)
DIABETES MELLITUS						
YES	11 (9.1)	16 (12.7)	6 (4.8)	387 (13.4)	188 (13.7)	814 (17.6)
NO	110 (90.9)	110 (87.3)	118 (95.2)	2477 (85.9)	1178 (85.7)	3765 (81.2)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)

91

表 2.7.4-37. ウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

VARIABLE	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) n (%)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) n (%)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) n (%)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n (%)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	OVERALL ABT-494 ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
HISTORY OF TOBACCO/NICOTINE USE						
CURRENT	22 (18.2)	30 (23.8)	24 (19.4)	571 (19.8)	257 (18.7)	905 (19.5)
FORMER	41 (33.9)	39 (31.0)	33 (26.6)	538 (18.7)	327 (23.8)	961 (20.7)
NEVER	58 (47.9)	56 (44.4)	67 (54.0)	1771 (61.4)	789 (57.4)	2767 (59.7)
UNKNOWN	0	1 (0.8)	0	3 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.1)
MISSING	0	0	0	0	0	0
ELEVATED LDL-C						
YES (>= 3.36 MMOL/L)	19 (15.7)	23 (18.3)	30 (24.2)	801 (27.8)	382 (27.9)	1319 (28.5)
NO (< 3.36 MMOL/L)	102 (84.3)	103 (81.7)	94 (75.8)	2078 (72.2)	989 (72.1)	3311 (71.5)
MISSING	0	0	0	4	4	8
DEPRESSED HDL-C						
YES (<= 1.55 MMOL/L)	45 (37.2)	40 (31.7)	46 (37.1)	1641 (56.9)	791 (57.5)	2630 (56.7)
NO (> 1.55 MMOL/L)	76 (62.8)	86 (68.3)	78 (62.9)	1242 (43.1)	584 (42.5)	2008 (43.3)
MISSING	0	0	0	0	0	0

92

表 2.7.4-37. ウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

VARIABLE	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) n (%)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) n (%)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) n (%)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n (%)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	OVERALL ABT-494 ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
STATIN USE AT BASELINE						
YES	11 (9.1)	9 (7.1)	4 (3.2)	336 (11.7)	184 (13.4)	567 (12.2)
NO	110 (90.9)	117 (92.9)	120 (96.8)	2547 (88.3)	1191 (86.6)	4071 (87.8)
HEPATITIS B CORE ANTIBODY TESTING AT SCREENING						
POSITIVE	18 (14.9)	19 (15.1)	19 (15.3)	249 (8.6)	134 (9.8)	422 (9.1)
NEGATIVE	103 (85.1)	107 (84.9)	105 (84.7)	2631 (91.4)	1240 (90.2)	4211 (90.9)
MISSING	0	0	0	3	1	5
PPD SKIN TEST AT SCREENING						
POSITIVE	1 (25.0)	0	0	19 (6.8)	6 (5.1)	28 (6.3)
NEGATIVE	3 (75.0)	1 (100)	0	261 (93.2)	111 (94.9)	418 (93.7)
MISSING	117	125	124	2603	1258	4192
QUANTIFERON-TB GOLD TEST AT SCREENING						
POSITIVE	9 (7.7)	8 (6.4)	8 (6.5)	306 (11.6)	131 (10.4)	466 (11.1)
NEGATIVE	108 (92.3)	116 (92.8)	116 (93.5)	2300 (87.5)	1118 (88.9)	3703 (88.1)
INDETERMINATE	0	1 (0.8)	0	22 (0.8)	9 (0.7)	33 (0.8)

93

表 2.7.4-37. ウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

VARIABLE	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) n (%)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) n (%)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) n (%)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) n (%)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	OVERALL ABT-494 ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
MISSING	4	1	0	255	117	436
TB TEST RESULTS						
POSITIVE	14 (11.6)	8 (6.3)	10 (8.1)	319 (11.1)	138 (10.0)	493 (10.6)
NEGATIVE	107 (88.4)	117 (92.9)	114 (91.9)	2531 (87.8)	1212 (88.1)	4052 (87.4)
MISSING	0	1	0	33	25	93

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

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

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

PERCENTAGES CALCULATED ON NON-MISSING VALUES.

PRIOR HISTORY OF CARDIOVASCULAR EVENTS INCLUDING ANGINA, MYOCARDIAL INFARCTION, CONGESTIVE HEART FAILURE, CARDIAC ARRHYTHMIA, CONGENITAL HEART DISEASE, VALVULAR HEART DISEASE AND CORONARY ARTERY DISEASE. TB TEST: COMPOSITE ENDPOINT OF PPD SKIN AND QUANTIFERON-TB GOLD TEST.

* UNKNOWN CATEGORY INCLUDE THE SUBJECTS ENROLLED IN M13-537/M13-550 BUT NOT IN M13-538 SINCE NO MEDDRA CODED MEDICAL HISTORY AVAILABLE.

相互参照：J-ISS Table 2.2__1.3.2

94

更新時

ベースライン疾患特性について，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-38 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.2　1.3.1 に示す。

更新時のベースライン疾患特性は，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）及び日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）で申請時とおおむね同様であった。

表 2.7.4-38. 更新時のウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性

	JAPANESE ABT-494			OVERALL ABT-494		
VARIABLE	7.5 MG QD (N=121) n (%)	15 MG QD (N=126) n (%)	30 MG QD (N=124) n (%)	6 MG BID /15 MG QD N=2883) n (%)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
CONCOMITANT CSDMARD AT BASELINE						
NONE	56 (46.7)	62 (49.6)	58 (46.8)	831 (28.8)	742 (54.0)	1867 (40.3)
MTX ALONE	34 (28.3)	36 (28.8)	46 (37.1)	1814 (62.9)	430 (31.3)	2299 (49.6)
MTX AND OTHER CSDMARD	17 (14.2)	15 (12.0)	12 (9.7)	118 (4.1)	93 (6.8)	228 (4.9)
CSDMARD OTHER THAN MTX	13 (10.8)	12 (9.6)	8 (6.5)	119 (4.1)	110 (8.0)	242 (5.2)
MISSING	1	1	0	1	0	2
SCREENING EGFR						
NORMAL (>90 ML/MIN/1.73M^2)	91 (75.2)	97 (77.0)	97 (78.2)	1592 (55.3)	715 (52.0)	2534 (54.7)
MILD ([60, 90] ML/MIN/1.73M^2)	27 (22.3)	29 (23.0)	27 (21.8)	1162 (40.3)	585 (42.5)	1878 (40.5)
MODERATE ([30, 60] ML/MIN/1.73M^2)	3 (2.5)	0	0	127 (4.4)	75 (5.5)	224 (4.8)
SEVERE (<30 ML/MIN/1.73M^2)	0	0	0	0	0	0
MISSING	0	0	0	2	0	2

表 2.7.4-38. 更新時のウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
VARIABLE	7.5 MG QD (N=121) n (%)	15 MG QD (N=126) n (%)	30 MG QD (N=124) n (%)	6 MG BID /15 MG QD N=2883) n (%)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
PRIOR HISTORY OF HERPES ZOSTER						
YES	21 (17.4)	11 (8.7)	19 (15.3)	126 (4.4)	106 (7.7)	261 (5.6)
NO	100 (82.6)	115 (91.3)	105 (84.7)	2738 (95.0)	1260 (91.6)	4318 (93.1)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)
PRIOR HISTORY OF ZOSTER VACCINATION						
YES	1 (0.8)	0	1 (0.8)	102 (3.5)	80 (5.8)	207 (4.5)
NO	111 (91.7)	116 (92.1)	114 (91.9)	2555 (88.6)	1217 (88.5)	4087 (88.1)
UNKNOWN*	9 (7.4)	10 (7.9)	9 (7.3)	226 (7.8)	78 (5.7)	344 (7.4)
PRIOR HISTORY OF VENOUS THROMBOSIS EVENTS (VTE)						
YES	6 (5.0)	4 (3.2)	4 (3.2)	145 (5.0)	70 (5.1)	240 (5.2)
NO	115 (95.0)	122 (96.8)	120 (96.8)	2719 (94.3)	1296 (94.3)	4339 (93.6)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)

97

表 2.7.4-38. 更新時のウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

	JAPANESE ABT-494			OVERALL ABT-494		
VARIABLE	7.5 MG QD (N=121) n (%)	15 MG QD (N=126) n (%)	30 MG QD (N=124) n (%)	6 MG BID /15 MG QD N=2883) n (%)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
PRIOR HISTORY OF CARDIOVASCULAR EVENTS						
YES	2 (1.7)	0	0	66 (2.3)	30 (2.2)	105 (2.3)
NO	119 (98.3)	126 (100)	124 (100)	2798 (97.1)	1336 (97.2)	4474 (96.5)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)
CV RISK FACTORS AT BASELINE						
BASELINE MEDICAL HISTORY OF HYPERTENSION						
YES	44 (36.4)	35 (27.8)	35 (28.2)	1131 (39.2)	535 (38.9)	1800 (38.8)
NO	77 (63.6)	91 (72.2)	89 (71.8)	1733 (60.1)	831 (60.4)	2779 (59.9)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)
DIABETES MELLITUS						
YES	11 (9.1)	16 (12.7)	6 (4.8)	387 (13.4)	188 (13.7)	814 (17.6)
NO	110 (90.9)	110 (87.3)	118 (95.2)	2477 (85.9)	1178 (85.7)	3765 (81.2)
UNKNOWN*	0	0	0	19 (0.7)	9 (0.7)	59 (1.3)

98

表 2.7.4-38. 更新時のウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
VARIABLE	7.5 MG QD (N=121) n (%)	15 MG QD (N=126) n (%)	30 MG QD (N=124) n (%)	6 MG BID /15 MG QD N=2883) n (%)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
HISTORY OF TOBACCO/NICOTINE USE						
CURRENT	22 (18.2)	30 (23.8)	24 (19.4)	571 (19.8)	257 (18.7)	905 (19.5)
FORMER	41 (33.9)	39 (31.0)	33 (26.6)	539 (18.7)	327 (23.8)	962 (20.7)
NEVER	58 (47.9)	56 (44.4)	67 (54.0)	1770 (61.4)	789 (57.4)	2766 (59.6)
UNKNOWN	0	1 (0.8)	0	3 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.1)
MISSING	0	0	0	0	0	0
ELEVATED LDL-C						
YES (>= 3.36 MMOL/L)	19 (15.7)	23 (18.3)	30 (24.2)	801 (27.8)	382 (27.9)	1319 (28.5)
NO (< 3.36 MMOL/L)	102 (84.3)	103 (81.7)	94 (75.8)	2078 (72.2)	989 (72.1)	3311 (71.5)
MISSING	0	0	0	4	4	8
DEPRESSED HDL-C						
YES (<= 1.55 MMOL/L)	45 (37.2)	40 (31.7)	46 (37.1)	1641 (56.9)	791 (57.5)	2630 (56.7)
NO (> 1.55 MMOL/L)	76 (62.8)	86 (68.3)	78 (62.9)	1242 (43.1)	584 (42.5)	2008 (43.3)
MISSING	0	0	0	0	0	0

99

表 2.7.4-38. 更新時のウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

VARIABLE	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) n (%)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) n (%)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) n (%)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD N=2883) n (%)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	OVERALL ABT-494 ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
STATIN USE AT BASELINE						
YES	11 (9.1)	10 (7.9)	4 (3.2)	339 (11.8)	184 (13.4)	570 (12.3)
NO	110 (90.9)	116 (92.1)	120 (96.8)	2544 (88.2)	1191 (86.6)	4068 (87.7)
HEPATITIS B CORE ANTIBODY TESTING AT SCREENING						
POSITIVE	18 (14.9)	19 (15.1)	19 (15.3)	249 (8.6)	134 (9.8)	422 (9.1)
NEGATIVE	103 (85.1)	107 (84.9)	105 (84.7)	2631 (91.4)	1240 (90.2)	4211 (90.9)
MISSING	0	0	0	3	1	5
PPD SKIN TEST AT SCREENING						
POSITIVE	1 (25.0)	0	0	19 (6.8)	6 (5.1)	28 (6.3)
NEGATIVE	3 (75.0)	1 (100)	0	261 (93.2)	111 (94.9)	418 (93.7)
MISSING	117	125	124	2603	1258	4192
QUANTIFERON-TB GOLD TEST AT SCREENING						
POSITIVE	9 (7.7)	8 (6.4)	8 (6.5)	306 (11.6)	131 (10.4)	466 (11.1)
NEGATIVE	108 (92.3)	116 (92.8)	116 (93.5)	2300 (87.5)	1118 (88.9)	3703 (88.1)
INDETERMINATE	0	1 (0.8)	0	22 (0.8)	9 (0.7)	33 (0.8)

表 2.7.4-38. 更新時のウパダシチニブ併合解析のベースライン疾患特性（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
VARIABLE	7.5 MG QD (N=121) n (%)	15 MG QD (N=126) n (%)	30 MG QD (N=124) n (%)	6 MG BID /15 MG QD N=2883) n (%)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) n (%)	ANY ABT-494 (N=4638) n (%)
MISSING	4	1	0	255	117	436
TB TEST RESULTS						
POSITIVE	14 (11.6)	8 (6.3)	11 (8.9)	319 (11.1)	139 (10.1)	494 (10.7)
NEGATIVE	107 (88.4)	117 (92.9)	113 (91.1)	2531 (87.8)	1211 (88.1)	4051 (87.3)
MISSING	0	1	0	33	25	93

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3. ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3. ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES. PERCENTAGES CALCULATED ON NON-MISSING VALUES.

PRIOR HISTORY OF CARDIOVASCULAR EVENTS INCLUDING ANGINA, MYOCARDIAL INFARCTION, CONGESTIVE HEART FAILURE, CARDIAC ARRHYTHMIA, CONGENITAL HEART DISEASE, VALVULAR HEART DISEASE AND CORONARY ARTERY DISEASE.

TB TEST: COMPOSITE ENDPOINT OF PPD SKIN AND QUANTIFERON-TB GOLD TEST.

* UNKNOWN CATEGORY INCLUDE THE SUBJECTS ENROLLED IN M13-537/M13-550 BUT NOT IN M13-538 SINCE NO MEDDRA CODED MEDICAL HISTORY AVAILABLE.

相互参照：Updated J-ISS Table 2.2__1.3.2

101

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

併合解析

米国・欧州申請用安全性併合解析

有害事象の概要表を，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）は付録 表 2.7.4.7-8（発現割合）及び付録 表 2.7.4.7-9（100 人年あたりの発現率）に，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）は付録 表 2.7.4.7-10（発現割合）に，MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）は付録 表 2.7.4.7-11（発現割合）に，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）は表 2.7.4-39（100 人年あたりの発現率）に，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）は表 2.7.4-40（100 人年あたりの発現率）に，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）は表 2.7.4-41（100 人年あたりの発現率）に示した。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の有害事象の発現割合は，プラセボ併合群（48.4%，504/1042 名）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（56.0%，580/1035 名）で高かった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は低かったが，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった。死亡は，プラセボ併合群で 2 名報告されたが，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では報告されなかった。100 人年あたりの有害事象の発現率も同様の傾向が認められた。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，全体的にプラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して長期で高くなることはなかったが，死亡の発現率は長期で高かった（ISS Table 2.4　4.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 15.0 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 15 mg で 11 名の死亡が報告された（2.7.4.2.1.2.1.1 項）。100 人年あたりの有害事象の発現率は，全体的にプラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群で高くなることはなかったが，死亡の発現率のみ長期で高かった。

表 2.7.4-39. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの有害事象の概要

	UPA 15 mg QD (N = 2630) (PY = 2655.1) E (E/100 PY)	
Any AE	7852	(295.7)
Any SAE	399	(15.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	224	(8.4)
Any severe AE	397	(15.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	2676	(100.8)
Any AE leading to death	20	(0.8)
Deaths	11	(0.4)

相互参照：ISS Table 2.4__4.1.1.1.1

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.7%，18/385 名）と 30 mg 併合群（4.9%，19/384 名）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.9%，11/385 名）と比較して 30 mg 併合群（7.3%，28/384 名）で高かった。100 人年あたりの有害事象の発現率についても同様の傾向が認められた。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験及び M13-542 試験）の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，おおむねウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.4__5.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の全有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高かった。

表 2.7.4-40. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの有害事象の概要

	UPA 15 mg QD (N = 1213) (PY = 1410.6) E (E/100 PY)		UPA 30 mg QD (N = 1204) (PY = 1365.0) E (E/100 PY)	
Any AE	4540	(321.8)	5033	(368.7)
Any SAE	238	(16.9)	291	(21.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	132	(9.4)	182	(13.3)
Any severe AE	208	(14.7)	270	(19.8)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	1507	(106.8)	1755	(128.6)
Any AE leading to death	12	(0.9)	18	(1.3)
Deaths	6	(0.4)	11	(0.8)

相互参照：ISS Table 2.4__5.1.1.1.1

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験（全曝露）解析は，データカットオフまでのアダリムマブ曝露データ（ウパダシチニブ 15 mg からアダリムマブに治療を切り替えた被験者のデータを含む）及びウパダシチニブ曝露データ（プラセボ又はアダリムマブからウパダシチニブ 15 mg に治療を切り替えた被験者のデータを含む）に基づく解析であり，有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で低く，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，アダリムマブ群とウパダシチニブ 15 mg 群で同程度であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.1.1）。

M14-465 試験（長期投与時）解析では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率は，アダリムマブ群（治療切替えなし）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（治療切替えなし）で低かったが，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率はアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.1.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験［M15-555 試験は，MTX からウパダシチニブに治療を切り替える前まで］）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群，30 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群の約半数の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，各投与群で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事

104

象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.9%，10/534 名）と比較して 30 mg 併合群（4.3%，23/529 名）で高く，MTX/MTX 継続群（3.4%，18/530 名）と同程度であった。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験［試験デザイン上，M15-555 試験の MTX 曝露期間は 3 ヵ月に限定されているため，各ウパダシチニブ群と比較して MTX 群で曝露期間が短かった］）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，MTX 併合群と比較して低かったが，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，MTX 併合群と同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群の重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，MTX 併合群と比較して高かったが，有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は MTX 併合群と同程度であった（ISS Table 2.4　3.1.1.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの有害事象の発現率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ群で全体的に高かった。ウパダシチニブ 15 mg を単独又は MTX と併用投与した場合とウパダシチニブ 30 mg を単独又は MTX と併用投与した場合で 100 人年あたりの有害事象の発現率は同程度であった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では 100 人年あたりの有害事象の発現率は，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［全曝露］，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の結果と同程度であった。

表 2.7.4-41.　ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の 100 人年あたりの有害事象の概要

	UPA 6 mg BID/ 15 mg QD (N = 2819) (PY = 2953.3) E (E/100 PY)		UPA 12 mg BID/ 30 mg QD (N = 1309) (PY = 1388.7) E (E/100 PY)		Any UPA (N = 4443) (PY = 5263.5) E (E/100 PY)	
Any AE	8280	(280.4)	5164	(371.9)	15598	(296.3)
Any SAE	424	(14.4)	292	(21.0)	827	(15.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	243	(8.2)	185	(13.3)	502	(9.5)
Any severe AE	417	(14.1)	273	(19.7)	759	(14.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	2785	(94.3)	1801	(129.7)	5179	(98.4)
Any AE leading to death	21	(0.7)	18	(1.3)	43	(0.8)
Deaths	11	(0.4)	11	(0.8)	25	(0.5)

相互参照：ISS Table 2.4　6.1.1.1

日本申請用安全性併合解析

100 人年あたりの有害事象の概要表を，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-42 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__1.1.1 に示す。100 人年あたりの発現時期別の有害事象の概要表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-12 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__10.1.1 に示す。また，100 人年あたりの有害事象の概要表（被験者数換算）を，ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__1.2.2 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__1.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群で高かった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 21 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 19 件報告された。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も有害事象の発現率が経時的に増加することはなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でウパダシチニブ併合解析集団（長期）と同様の傾向が認められた。また，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では，これらの事象の発現率は 15 mg 併合群と同程度であった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 件報告された。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では死亡に至った有害事象は報告されなかった。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も 0～5 ヵ月と比較して 6～11 ヵ月で増加しなかった。12 ヵ月以上の期間では，6～11 ヵ月と比較して有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群を除く），治験薬と関連ありの有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群を除く）の発現率が増加することはなかった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群のみ），Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び死亡に至った有害事象（ウパダシチニブ 30 mg 併合群のみ）の発現率は増加の傾向が見られたが，死亡に至った有害事象を除き，95%信頼区間は重複していた。死亡に至った有害事象は，6～11 ヵ月で 0 件，12 ヵ月以上で 1 件報告された。

表 2.7.4-42. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS	(E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS	(E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS	(E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS	(E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS	(E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS	(E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT (AE)	645	(376.8)	627	(355.6)	797	(515.2)	8664	(283.7)	5592	(378.7)	16796	(302.3)
ANY SERIOUS AE	28	(16.4)	29	(16.4)	38	(24.6)	447	(14.6)	312	(21.1)	884	(15.9)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG	14	(8.2)	16	(9.1)	24	(15.5)	254	(8.3)	205	(13.9)	537	(9.7)
ANY SEVERE AE	29	(16.9)	26	(14.7)	33	(21.3)	438	(14.3)	290	(19.6)	811	(14.6)
ANY AE WITH REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RELATED TO STUDY DRUG$	278	(162.4)	270	(153.1)	278	(179.7)	2944	(96.4)	1942	(131.5)	5631	(101.3)
ANY AE LEADING TO DEATH	0		0		2	(1.3)	21	(0.7)	19	(1.3)	44	(0.8)
DEATHS#	0		0		3	(1.9)	15	(0.5)	16	(1.1)	35	(0.6)

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

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

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

107

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

EVENT WITH UNKNOWN OR LIFE THREATENING TOXICITY GRADE IS BEING COUNTED AS SEVERE. EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.

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

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR. # INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.

相互参照：J-ISS Table 2.4__1.1.2

更新時

100 人年あたりの有害事象の概要表を，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-43 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__1.1.1 に示す。100 人年あたりの発現時期別の有害事象の概要表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-13 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__10.1.1 に示す。また，100 人年あたりの有害事象の概要表（被験者数換算）を，ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__1.2.2 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__1.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群で高かった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 23 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 19 件報告された。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も有害事象の発現率が経時的に増加することはなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でウパダシチニブ併合解析集団（長期）と同様の傾向が認められた。また，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では，これらの事象の発現率は 15 mg 併合群と同程度であった。死亡に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 件報告された。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では死亡に至った有害事象は報告されなかった。6 ヵ月間隔の 100 人年あたりの有害事象の発現率では，いずれの投与群も 0～5 ヵ月と比較して 6～11 ヵ月で増加しなかった。12 ヵ月以上の期間では，6～11 ヵ月と比較して有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率が増加することはなかった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群を除く），Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）及び死亡に至った有害事象（ウパダシチニブ 30 mg 併合群のみ）の発現率は増加の傾向が見られたが，死亡に至った有害事象を除き，95%信頼区間は重複していた。死亡に至った有害事象は，6～11 ヵ月で 0 件，12 ヵ月以上で 1 件報告された。

表 2.7.4-43. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS	(E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS	(E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS	(E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS	(E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS	(E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS	(E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT (AE)	747	(364.7)	750	(351.1)	927	(497.1)	9649	(282.0)	6198	(368.2)	18489	(299.9)
ANY SERIOUS AE	35	(17.1)	34	(15.9)	43	(23.1)	487	(14.2)	344	(20.4)	963	(15.6)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG	17	(8.3)	16	(7.5)	30	(16.1)	277	(8.1)	223	(13.2)	581	(9.4)
ANY SEVERE AE	35	(17.1)	28	(13.1)	36	(19.3)	469	(13.7)	315	(18.7)	873	(14.2)
ANY AE WITH REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RELATED TO STUDY DRUG$	304	(148.4)	305	(142.8)	314	(168.4)	3267	(95.5)	2152	(127.8)	6190	(100.4)
ANY AE LEADING TO DEATH	0		0		2	(1.1)	23	(0.7)	19	(1.1)	46	(0.7)
DEATHS#	0		0		3	(1.6)	19	(0.6)	18	(1.1)	41	(0.7)

NOTE: ABT-494 6 MG BID/15 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 6 MG BID AND WHO SWITCHED FROM PLACEBO TO 6 MG BID IN PHASE 2 (CENSORED BY THE TIME OF FIRST DOSE TITRATION IN M13-538), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 15 MG QD IN PHASE 3. ABT-494 12 MG BID/30 MG QD: SUBJECTS WHO STARTED ON UPADACITINIB 12 MG BID IN PHASE 2 (UP TO THE SWITCH TO UPADACITINIB 6 MG BID IN PHASE 2 OLE), AND SUBJECTS WHO RECEIVED UPADACITINIB 30 MG QD IN PHASE 3. ANY ABT-494: ALL SUBJECTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF UPADACITINIB, INCLUDING DOSES OTHER THAN 6 MG BID/15 MG QD AND 12 MG BID/30 MG QD. DATA WAS NOT CENSORED WHEN SUBJECTS SWITCHED BETWEEN DIFFERENT UPADACITINIB DOSES.

110

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

EVENT WITH UNKNOWN OR LIFE THREATENING TOXICITY GRADE IS BEING COUNTED AS SEVERE. EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.

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

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.

INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.

相互参照：Updated J-ISS Table 2.4__1.1.2

第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

M14-663 試験

投与 12 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-44 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-45 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 59.2%（29/49 名），15 mg 群 57.1%（28/49 名），30 mg 群 74.0%（37/50 名）及びプラセボ群 49.0%（24/49 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 2.0%（1/49 名），15 mg 群 2.0%（1/49 名）及び 30 mg 群 10.0%（5/50 名）であった。プラセボ群では重篤な有害事象の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 2.0%（1/49 名）及び 30 mg 群 14.0%（7/50 名）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群及びプラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 4.1%（2/49 名），15 mg 群 4.1%（2/49 名）及び 30 mg 群 8.0%（4/50 名）であった。プラセボ群では Grade 3 以上の有害事象の報告はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 36.7%（18/49 名），15 mg 群 32.7%（16/49 名），30 mg 群 48.0%（24/50 名）及びプラセボ群 16.3%（8/49 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-44. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：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)	
Subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	24	(49.0)	29	(59.2)	28	(57.1)	37	(74.0)
Any SAE	0		1	(2.0)	1	(2.0)	5	(10.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0		0		1	(2.0)	7	(14.0)
Any severe AE	0		2	(4.1)	2	(4.1)	4	(8.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	8	(16.3)	18	(36.7)	16	(32.7)	24	(48.0)
Any AE leading to death	0		0		0		0	
Deaths[b]	0		0		0		0	

a. As assessed by investigator.

b. Included non treatment emergent deaths.

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

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 20

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 369.7 件/100 人年，15 mg 群 382.5 件/100 人年及び 30 mg 群 487.5 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 13.4 件/100 人年，15 mg 群 22.9 件/100 人年及び 30 mg 群 22.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3.8 件/100 人年，15 mg 群 11.0 件/100 人年及び 30 mg 群 22.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 13.4 件/100 人年，15 mg 群 20.9 件/100 人年及び 30 mg 群 19.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 145.6 件/100 人年，15 mg 群 158.4 件/100 人年及び 30 mg 群 160.6 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群 1.1 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-45. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 65) (PY = 104.4) E (E/100PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 64) (PY = 100.4) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 66) (PY = 87.8) E (E/100PY)
Any AE	386 (369.7)	384 (382.5)	428 (487.5)
Any SAE	14 (13.4)	23 (22.9)	20 (22.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (3.8)	11 (11.0)	20 (22.8)
Any severe AE	14 (13.4)	21 (20.9)	17 (19.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	152 (145.6)	159 (158.4)	141 (160.6)
Any AE leading to death	0	0	1 (1.1)
Deaths[b]	0	0	2 (2.3)

a. As assessed by investigator.

b. Included non treatment-emergent deaths.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Events with unknown or life-threatening toxicity grade were counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 21

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-46 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 352.9 件/100 人年，15 mg 群 366.1 件/100 人年及び 30 mg 群 464.3 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 16.2 件/100 人年，15 mg 群 20.8 件/100 人年及び 30 mg 群 20.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 5.4 件/100 人年，15 mg 群 8.8 件/100 人年及び 30 mg 群 20.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 15.4 件/100 人年，15 mg 群 18.4 件/100 人年及び 30 mg 群 17.6 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 131.7 件/100 人年，15 mg 群 144.7 件/100 人年及び 30 mg 群 144.6 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群 0.9 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-46. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

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

a. As assessed by investigator.

b. Included non treatment emergent deaths.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Events with unknown or life-threatening toxicity grade were counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.

相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Table 6

M15-555 試験

投与 14 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-47 に，投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-48 に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 47.5%（103/217 名），30 mg 群 48.8%（105/215 名）及び MTX 継続群 47.2%（102/216 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 5.1%（11/217 名），30 mg 群 2.8%（6/215 名）及び MTX 継続群 2.8%（6/216 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.7%（8/217 名），30 mg 群 2.8%（6/215 名）及び MTX 継続群 2.8%（6/216 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.2%（7/217 名），30 mg 群 4.2%（9/215 名）及び MTX 継続群 2.3%（5/216 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 22.6%（49/217 名），30 mg 群 26.0%（56/215 名）及び MTX 継続群 19.9%（43/216 名）であった。死

亡に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.5%（1/217 名）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群及び MTX 継続群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-47. 投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

Subjects with:	cMTX (N = 216) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215) n (%)
Any AE	102 (47.2)	103 (47.5)	105 (48.8)
Any SAE	6 (2.8)	11 (5.1)	6 (2.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	6 (2.8)	8 (3.7)	6 (2.8)
Any severe AE	5 (2.3)	7 (3.2)	9 (4.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	43 (19.9)	49 (22.6)	56 (26.0)
Any AE leading to death	0	1 (0.5)	0
Deaths[b]	0	1 (0.5)	0

a. As assessed by investigator.

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

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

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 26

投与 48 週時データカットオフ

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 254.2 件/100 人年及び 30 mg 群 319.2 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 19.6 件/100 人年及び 30 mg 群 17.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 8.9 件/100 人年及び 30 mg 群 10.1 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 14.3 件/100 人年及び 30 mg 群 16.6 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 85.7 件/100 人年及び 30 mg 群 124.0 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.9 件/100 人年及び 30 mg 群 0.3 件/100 人年であった。

表 2.7.4-48. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 336.0) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 337.1) E (E/100PY)
Any AE	854 (254.2)	1076 (319.2)
Any serious AE (SAE)	66 (19.6)	60 (17.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	30 (8.9)	34 (10.1)
Any severe AE	48 (14.3)	56 (16.6)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	288 (85.7)	418 (124.0)
Any AE leading to death	3 (0.9)	1 (0.3)
Deaths[b]	3 (0.9)	1 (0.3)

a. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: An event with unknown toxicity grade was counted as severe. An event with unknown relationship to study drug was counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 8

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-49 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 247.7 件/100 人年及び 30 mg 群 306.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 18.5 件/100 人年及び 30 mg 群 16.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 7.8 件/100 人年及び 30 mg 群 9.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 13.3 件/100 人年及び 30 mg 群 14.6 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 84.2 件/100 人年及び 30 mg 群 119.3 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.5 件/100 人年及び 30 mg 群 0.7 件/100 人年であった。

表 2.7.4-49. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 421.5) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 425.9) E (E/100 PY)	
TEAE	1044	(247.7)	1305	(306.4)
Any serious AE (SAE)	78	(18.5)	72	(16.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	33	(7.8)	42	(9.9)
Severe AE	56	(13.3)	62	(14.6)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[a]	355	(84.2)	508	(119.3)
Any AE leading to death	2	(0.5)	3	(0.7)
Deaths[b]	3	(0.7)	3	(0.7)

AE = adverse event; PY = patient-years; QD = once daily; SAEs = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. As assessed by investigator.

b. Includes: Subject [redacted] (15 mg) with a worsening of congestive cardiomyopathy on post treatment Day 165 and death post treatment Day 168; Subject [redacted] (30 mg) with a spinal compression fracture on treatment Day 332 and death post treatment Day 78. Deaths are fully explained in Section 12.2.1.1.

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: An event with unknown toxicity grade was counted as severe. An event with unknown relationship to study drug was counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 8

M13-545 試験

投与 24 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-50 に示す。

投与 24 週時

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 64.0%（203/317 名），30 mg 群 71.3%（224/314 名）及び MTX 群 65.3%（205/314 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 4.7%（15/317 名），30 mg 群 6.4%（20/314 名）及び MTX 群 4.1%（13/314 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 4.4%（14/317 名），30 mg 群 3.8%（12/314 名）及び MTX 群 5.1%（16/314 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.5%（11/317 名），30 mg 群 6.4%（20/314 名）及び MTX 群 6.7%（21/314 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 35.3%（112/317 名），

30 mg 群 42.7%（134/314 名）及び MTX 群 37.3%（117/314 名）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.6%（2/317 名），30 mg 群 1.0%（3/314 名）及び MTX 群 0.3%（1/314 名）であった。

表 2.7.4-50. 投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

	MTX (N = 314) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 317) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 314) n (%)	Upadacitinib vs MTX (95% CI)	
				Upadacitinib 15 mg QD - MTX	Upadacitinib 30 mg QD - MTX
Any AE	205 (65.3)	203 (64.0)	224 (71.3)	–1.2 (–8.7, 6.2)	6.1 (–1.2, 13.3)
Any SAE	13 (4.1)	15 (4.7)	20 (6.4)	0.6 (–2.6, 3.8)	2.2 (–1.3, 5.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	16 (5.1)	14 (4.4)	12 (3.8)	–0.7 (–4.0, 2.6)	–1.3 (–4.5, 2.0)
Any severe AE	21 (6.7)	11 (3.5)	20 (6.4)	–3.2 (–6.6, 0.2)	–0.3 (–4.2, 3.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	117 (37.3)	112 (35.3)	134 (42.7)	–1.9 (–9.4, 5.6)	5.4 (–2.2, 13.1)
Any AE leading to death	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (1.0)	0.3 (–0.8, 1.4)	0.6 (–0.6, 1.9)
Deaths[b]	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (1.0)	0.3 (–0.8, 1.4)	0.6 (–0.6, 1.9)

a. As assessed by investigator.

b. Incudes non treatment-emergent deaths.

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

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 13

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-51 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，MTX 単独群 301.2 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 339.7 件/100 人年，30 mg 単独群 351.1 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 337.5 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 351.1 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，MTX 単独群 11.7 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 13.9 件/100 人年，30 mg 単独群 15.1 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 13.6 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 14.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，MTX 単独群 8.6 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 10.3 件/100 人年，30 mg 単独群 10.9 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 9.5 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 11.0 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，MTX 単独群 12.8 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 11.6 件/100 人年，30 mg 単独群 14.6 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 11.5 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 15.1 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，MTX 単独群 120.1 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 142.7 件/100 人年，30 mg 単独群 152.4 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 138.9 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 152.0 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，MTX 単独群 0.3 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 1.8 件/100 人年，30 mg 単独群 1.8 件/100 人年，全ウパダシチニブ 15 mg 群 1.6 件/100 人年及び全ウパダシチニブ 30 mg 群 1.9 件/100 人年であった。

表 2.7.4-51. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

		Upadactinib				Difference (95% CI)	
	MTX Mono[c] (N = 314) (PY = 350.6) E (E/100 PY)	15 mg Mono[c] (N = 317) (PY = 389.5) E (E/100 PY)	30 mg Mono[c] (N = 314) (PY = 383.9) E (E/100 PY)	Any 15 mg[d] (N = 335) (PY = 433.5) E (E/100 PY)	Any 30 mg[d] (N = 332) (PY = 418.4) E (E/100 PY)	15 mg QD Mono - MTX	30 mg QD Mono - MTX
Any AE	1056 (301.2)	1323 (339.7)	1348 (351.1)	1463 (337.5)	1469 (351.1)	38.5 (12.7, 64.3)	49.9 (23.8, 76.0)
Any SAE	41 (11.7)	54 (13.9)	58 (15.1)	59 (13.6)	62 (14.8)	2.2 (–3.0, 7.3)	3.4 (–1.9, 8.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	30 (8.6)	40 (10.3)	42 (10.9)	41 (9.5)	46 (11.0)	1.7 (–2.7, 6.1)	2.4 (–2.1, 6.9)
Any severe AE	45 (12.8)	45 (11.6)	56 (14.6)	50 (11.5)	63 (15.1)	–1.3 (–6.3, 3.8)	1.8 (–3.6, 7.1)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	421 (120.1)	556 (142.7)	585 (152.4)	602 (138.9)	636 (152.0)	22.7 (6.2, 39.2)	32.3 (15.4, 49.2)
Any AE leading to death	1 (0.3)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.6)	8 (1.9)	1.5 (0.1, 3.0)	1.5 (0.1, 3.0)
Deaths[b]	1 (0.3)	4 (1.0)	6 (1.6)	4 (0.9)	7 (1.7)	0.7 (–0.4, 1.9)	1.3 (–0.1, 2.6)

a. As assessed by investigator.

b. Includes 3 nontreatment-emergent deaths: Subject [redacted] (upadacitinib 15 mg monotherapy) had metastatic malignant melanoma and malignant neoplasm progression on Day 110 and died on Day 142 (31 days post-treatment); Subject [redacted] (upadacitinib 15 mg monotherapy) had myocardial infarction and hypoxic-ischemic encephalopathy on Day 29 and died on Day

122

112 (84 days post-treatment) (post database lock, the site updated the event of hypoxic-ischemic encephalopathy as the only event leading to death and not myocardial infarction as was previously reported); Subject [redacted] (any upadacitinib 30 mg) had a death that was adjudicated as an unknown cause of death on Day 371 (34 days post-treatment).

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

d. Subjects who started on original upadacitinib monotherapy treatment and subjects who started on MTX and stepped up to combination therapy (upadacitinib + MTX).

Note: A TEAE is defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and up to 30 days after the last dose of study drug, if subject discontinued study drug prematurely.

Events with unknown or life-threatening toxicity grade are counted as severe.

Events with unknown relationship to study drug are counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 10

M14-465 試験

投与 14 週時（救援治療切替え前）までの有害事象の概要を表 2.7.4-52 に，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの有害事象の概要を表 2.7.4-53 に示す。

投与 14 週時（救援治療切替え前）

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 53.5%（348/650 名），アダリムマブ群 48.3%（158/327 名）及びプラセボ群 46.5%（303/652 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 2.8%（18/650 名），アダリムマブ群 2.4%（8/327 名）及びプラセボ群 2.1%（14/652 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 2.8%（18/650 名），アダリムマブ群 4.9%（16/327 名）及びプラセボ群 1.8%（12/652 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ群 3.1%（20/650 名），アダリムマブ群 3.1%（10/327 名）及びプラセボ群 3.4%（22/652 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 26.8%（174/650 名），アダリムマブ群 22.6%（74/327 名）及びプラセボ群で 18.3%（119/652 名）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，アダリムマブ群 0.3%（1/327 名）及びプラセボ群 0.3%（2/652 名）であった。ウパダシチニブ群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-52. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

Subjects with:	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 650) n (%)	Between Group Difference Upadacitinib vs Control (Point Estimate [95% CI])[a]	
				Upadacitinib – Placebo	Upadacitinib – Adalimumab
Any AE	303 (46.5)	158 (48.3)	348 (53.5)	7.1 (0.4, 13.7)	5.2 (–0.2, 10.6)
Any SAE	14 (2.1)	8 (2.4)	18 (2.8)	0.6 (–1.4, 2.6)	0.3 (–1.4, 2.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	12 (1.8)	16 (4.9)	18 (2.8)	0.9 (–1.0, 2.9)	–2.1 (–4.2, 0.0)
Any severe AE[b]	22 (3.4)	10 (3.1)	20 (3.1)	–0.3 (–2.7, 2.1)	0.0 (–1.9, 1.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[c]	119 (18.3)	74 (22.6)	174 (26.8)	8.5 (3.1, 13.9)	4.1 (–0.5, 8.8)
Any AE leading to death	2 (0.3)	1 (0.3)	0	–0.3 (–0.9, 0.3)	–0.3 (–0.7, 0.1)
Deaths[d]	2 (0.3)	1 (0.3)	0	–0.3 (–0.9, 0.3)	–0.3 (–0.7, 0.1)

a. The point estimate and 95% CI are using Poisson assumption and normal approximation.

b. Severe AEs were defined as events with Grade 3 or above based on the Rheumatology CTC for AEs.

c. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 14 dose date or up to 30 days after the last dose of placebo or upadacitinib, and 70 days for adalimumab, if subjects discontinued study drug prematurely before Week 14 dosing in the study.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 20

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 64.2%（417/650 名），アダリムマブ群 60.2%（197/327 名）及びプラセボ群 53.2%（347/652 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 3.7%（24/650 名），アダリムマブ群 4.3%（14/327 名）及びプラセボ群 2.9%（19/652 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 3.5%（23/650 名），アダリムマブ群 6.1%（20/327 名）及びプラセボ群 2.3%（15/652 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ群 4.5%（29/650 名），アダリムマブ群 4.6%（15/327 名）及びプラセボ群 4.0%（26/652 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 32.6%（212/650 名），アダリムマブ群 28.7%（94/327 名）及びプラセボ群 22.1%（144/652 名）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，アダリムマブ群 0.6%（2/327 名）及びプラセボ群 0.3%（2/652 名）であった。ウパダシチニブ群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-53. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

Subjects with:	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 650) n (%)	Between Group Difference Upadacitinib vs Control (Point Estimate [95% CI])[a]	
				Upadacitinib – Placebo	Upadacitinib – Adalimumab
Any AE	347 (53.2)	197 (60.2)	417 (64.2)	10.9 (4.4, 17.5)	3.9 (–1.4, 9.2)
Any SAE	19 (2.9)	14 (4.3)	24 (3.7)	0.8 (–1.5, 3.1)	–0.6 (–2.7, 1.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	15 (2.3)	20 (6.1)	23 (3.5)	1.2 (–0.9, 3.4)	–2.6 (–4.9, –0.3)
Any severe AE[b]	26 (4.0)	15 (4.6)	29 (4.5)	0.5 (–2.2, 3.1)	–0.1 (–2.4, 2.1)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[c]	144 (22.1)	94 (28.7)	212 (32.6)	10.5 (4.8, 16.3)	3.9 (–1.1, 8.9)
Any AE leading to death	2 (0.3)	2 (0.6)	0	–0.3 (–0.9, 0.3)	–0.6 (–1.2, 0.0)
Deaths[d]	2 (0.3)	2 (0.6)	0	–0.3 (–0.9, 0.3)	–0.6 (–1.2, 0.0)

a. The point estimate and 95% CI are using Poisson assumption and normal approximation.

b. Severe AEs were defined as events with Grade 3 or above based on the Rheumatology CTC for AEs.

c. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 26 dose date or up to 30 days after the last dose of placebo or upadacitinib, and 70 days for adalimumab, if subjects discontinued study drug prematurely before Week 26 dosing in the study.

Note: For subjects who were rescued to a different study drug prior to Week 26, data were censored at the time of treatment switching; i.e., events that occurred on or after the first dose of rescue study drug were excluded.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 23

127

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-54 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群 266.3 件/100 人年及びアダリムマブ群 299.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群 12.7 件/100 人年及びアダリムマブ群 15.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群 7.7 件/100 人年及びアダリムマブ群 11.1 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ群 14.7 件/100 人年及びアダリムマブ群 14.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群 93.9 件/100 人年及びアダリムマブ群 98.2 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群 0.7 件/100 人年及びアダリムマブ群 1.2 件/100 人年であった。

表 2.7.4-54. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

	Adalimumab 40 mg EOW (N = 579) (PY = 515.1) E (E/100 PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 1417) (PY = 1396.7) E (E/100 PY)	Between Group Difference Upadacitinib vs Adalimumab (Point Estimate [95% CI])[a]
Any AE	1542 (299.4)	3720 (266.3)	–33.0 (–50.2, –15.8)
Any SAE	82 (15.9)	177 (12.7)	–3.2 (–7.2, 0.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	57 (11.1)	107 (7.7)	–3.4 (–6.6, –0.2)
Any severe AE[b]	76 (14.8)	205 (14.7)	–0.1 (–4.0, 3.8)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[c]	506 (98.2)	1312 (93.9)	–4.3 (–14.3, 5.7)
Any AE leading to death	6 (1.2)	10 (0.7)	–0.4 (–1.5, 0.6)
Deaths[d]	6 (1.2)	8 (0.6)	–0.6 (–1.6, 0.4)

a. The point estimate and 95% CI are using Poisson assumption and normal approximation.

b. Severe AEs were defined as events with Grade 3 or above based on the Rheumatology CTC for AEs.

c. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days after the last dose of placebo or upadacitinib, and 70 days for adalimumab, if subjects discontinued study drug prematurely in the study.

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 13

M13-542 試験

投与 12 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-55 に，投与 24 週時までの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-56 に示す。

投与 12 週時

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 55.5%（91/164 名），30 mg 群 67.3%（111/165 名）及びプラセボ群 56.2%（95/169 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 4.9%（8/164 名）及び 30 mg 群 7.3%（12/165 名）であった。プラセボ群では重篤な有害事象の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 2.4%（4/164 名），30 mg 群 9.1%（15/165 名）及びプラセボ群 5.3%（9/169 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.7%（6/164 名），30 mg 群 4.8%（8/165 名）及びプラセボ群 1.8%（3/169 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 27.4%（45/164 名），30 mg 群 32.1%（53/165 名）及びプラセボ群 23.7%（40/169 名）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群 0.6%（1/165 名）であった。ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-55. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

	Placebo Baseline to Week 12 (N = 169)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 164)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 165)	
Subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	95	(56.2)	91	(55.5)	111	(67.3)
Any SAE	0		8	(4.9)	12	(7.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	9	(5.3)	4	(2.4)	15	(9.1)
Any severe AE	3	(1.8)	6	(3.7)	8	(4.8)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	40	(23.7)	45	(27.4)	53	(32.1)
Any AE leading to death	0		0		1	(0.6)
Deaths	0		0		1	(0.6)

a. As assessed by investigator.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 12 dose date in Period 1 or up to 30 days after the last dose of study drug if the subject discontinued study drug prematurely before Week 12 dosing in Period 1 of the study. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 23

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

投与 24 週時までの 100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 2］及びプラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群［グループ 4］）で 529.3 件/100 人年及び 30 mg 群（ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 1］及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 3］）で 712.1 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 28.2 件/100 人年及び 30 mg 群で 33.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 19.2 件/100 人年及び 30 mg 群で 31.5 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 31.6 件/100 人年及び 30 mg 群で 32.6 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 181.7 件/100 人年及び 30 mg 群で 224.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.1 件/100 人年及び 30 mg 群で 2.3 件/100 人年であった。

表 2.7.4-56. 投与 24 週時までの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

	Placebo Baseline to Week 12 (N = 169) (PY = 36) E (E/100 PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 236) (PY = 88.6) E (E/100 PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 240) (PY = 85.8) E (E/100 PY)	Upadacitinib Total (N = 476) (PY = 174.4) E (E/100 PY)
Any AE	239 (663.9)	469 (529.3)	611 (712.1)	1080 (619.3)
Any SAE	0	25 (28.2)	29 (33.8)	54 (31.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	12 (33.3)	17 (19.2)	27 (31.5)	44 (25.2)
Any severe AE	3 (8.3)	28 (31.6)	28 (32.6)	56 (32.1)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	81 (225.0)	161 (181.7)	193 (224.9)	354 (203.0)
Any AE leading to death	0	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.7)
Deaths[b]	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)

a. As assessed by investigator.

b. Through Week 12, 1 subject in the upadacitinib 30 mg group ([redacted]) had pulmonary embolism and cardiac failure which were reported by the investigator as the cause of death for this subject (Appendix 16.2__7.2).

Note: TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if the subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study. An event with an unknown relationship to study drug was counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 24

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-57 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 353.3 件/100 人年及び 30 mg 群 435.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 17.9 件/100 人年及び 30 mg 群 29.2 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 9.6 件/100 人年及び 30 mg 群 15.1 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 17.2 件/100 人年及び 30 mg 群 20.3 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 106.1 件/100 人年及び 30 mg 群 128.7 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.7 件/100 人年及び 30 mg 群 1.4 件/100 人年であった。

表 2.7.4-57. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 236) (PY = 301.7) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 240) (PY = 290.7) E (E/100 PY)	
Any AE	1066	353.3	1267	435.8
Any SAE	54	17.9	85	29.2
Any AE leading to discontinuation of study drug	29	9.6	44	15.1
Any severe AE	52	17.2	59	20.3
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	320	106.1	374	128.7
Any AE leading to death	2	0.7	4	1.4
Deaths	2	0.7	3	1

a. As assessed by investigator.

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: Events with unknown or life-threatening toxicity grade are counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 8

M13-549 試験

投与 12 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-58 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-59 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 56.6%（125/221 名），30 mg 群 53.9%（118/219 名）及びプラセボ群 48.9%（108/221 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 4.1%（9/221 名），30 mg 群 2.7%（6/219 名）及びプラセボ群 2.3%（5/221 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.2%（7/221 名），30 mg 群 5.9%（13/219 名）及びプラセボ群 3.2%（7/221 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.6%（8/221 名），30 mg 群 3.2%（7/219 名）及びプラセボ群 2.3%（5/221 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 21.3%（47/221 名），30 mg 群 23.7%（52/219 名）及びプラセボ群 20.4%（45/221 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-58. 投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

	Placebo (N = 221)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 221)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 219)	
Subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	108	(48.9)	125	(56.6)	118	(53.9)
Any SAE	5	(2.3)	9	(4.1)	6	(2.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	7	(3.2)	7	(3.2)	13	(5.9)
Any severe AE	5	(2.3)	8	(3.6)	7	(3.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	45	(20.4)	47	(21.3)	52	(23.7)
Any AE leading to death	0		0		0	
Deaths[b]	0		0		0	

AE = adverse event; QD = once daily; SAE = serious adverse event

a. As assessed by investigator.

b. Included non treatment emergent deaths.

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

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 28

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 334.6 件/100 人年及び 30 mg 群 371.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 16.3 件/100 人年及び 30 mg 群 24.2 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 8.4 件/100 人年及び 30 mg 群 17.2 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 15.3 件/100 人年及び 30 mg 群 25.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 87.5 件/100 人年及び 30 mg 群 105.3 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群 1.3 件/100 人年であった。ウパダシチニブ 15 mg 群では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-59. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 324) (PY = 393.3) E (E/100PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 321) (PY = 372.4) E (E/100PY)	
Any AE	1316	(334.6)	1385	(371.9)
Any SAE	64	(16.3)	90	(24.2)
Any AE leading to discontinuation of study drug	33	(8.4)	64	(17.2)
Any severe AE	60	(15.3)	96	(25.8)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	344	(87.5)	392	(105.3)
Any AE leading to death	0		5	(1.3)
Deaths[b,c]	0		3	(0.8)

a. As assessed by investigator.

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

c. 1 subject had 3 AEs leading to death.

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: Events with unknown or life-threatening toxicity grade are counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 8

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-60 に示す。

100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 331.2 件/100 人年及び 30 mg 群 366.2 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 15.3 件/100 人年及び 30 mg 群 24.5 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 8.3 件/100 人年及び 30 mg 群 15.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 14.0 件/100 人年及び 30 mg 群 26.2 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 87.4 件/100 人年及び 30 mg 群 103.7 件/100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.2 件/100 人年及び 30 mg 群 0.7 件/100 人年であった。

表 2.7.4-60. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 324) (PY = 443.8) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 321) (PY = 416.4) E (E/100 PY)	
Any AE	1470	(331.2)	1525	(366.2)
Any SAE	68	(15.3)	102	(24.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	37	(8.3)	66	(15.9)
Any severe AE	62	(14.0)	109	(26.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	388	(87.4)	432	(103.7)
Any AE leading to death	1	(0.2)	3	(0.7)
Deaths[b]	1	(0.2)	3	(0.7)

a. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: Events with unknown or life-threatening toxicity grade are counted as severe. Events with unknown relationship to study drug were counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Table 8

第 II 相比較試験

M13-537 試験

有害事象の概要を表 2.7.4-61 に示す。

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 45.8%（114/249 名）及びプラセボ群 26.0%（13/50 名）であった。各ウパダシチニブ群の有害事象の発現割合は，3 mg 群 40.0%（20/50

名），6 mg 群 46.0%（23/50 名），12 mg 群 58.0%（29/50 名），18 mg 群 50.0%（25/50 名）及び 24 mg 群 34.7%（17/49 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 3.2%（8/249 名）であった。ウパダシチニブ 3 mg 群及びプラセボ群では，重篤な有害事象の報告はなかった。各ウパダシチニブ群の重篤な有害事象の発現割合は，6 mg 群 4.0%（2/50 名），12 mg 群 2.0%（1/50 名），18 mg 群 6.0%（3/50 名）及び 24 mg 群 4.1%（2/49 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 3.6%（9/249 名）及びプラセボ群 2.0%（1/50 名）であった。各ウパダシチニブ群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，3 mg 群，6 mg 群及び 12 mg 群 2.0%（各 1/50 名），24 mg 群 2.0%（1/49 名），並びに 18 mg 群 10.0%（5/50 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 1.6%（4/249 名）であった。ウパダシチニブ 3 mg 群及びプラセボ群では，Grade 3 以上の有害事象の報告はなかった。各ウパダシチニブ群の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，6 mg 群，12 mg 群及び 18 mg 群 2.0%（各 1/50 名），並びに 24 mg 群 2.0%（1/49 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 17.7%（44/249 名）及びプラセボ群 12.0%（6/50 名）であった。各ウパダシチニブ群の治験薬と関連ありの有害事象は，3 mg 群 10.0%（5/50 名），6 mg 群 12.0%（6/50 名），12 mg 群 34.0%（17/50 名），18 mg 群 22.0%（11/50 名）及び 24 mg 群 10.2%（5/49 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-61. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-537 試験

	Number (%) of Subjects						
		ABT-494					
Subjects with:	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)
Any AE	13 (26.0)	20 (40.0)	23 (46.0)	29 (58.0)	25 (50.0)	17 (34.7)	114 (45.8)
Any SAE	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.1)	8 (3.2)
Any AE leading to death[a]	0	0	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of ABT-494	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	9 (3.6)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[b]	6 (12.0)	5 (10.0)	6 (12.0)	17 (34.0)	11 (22.0)	5 (10.2)	44 (17.7)
Any severe AE	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (1.6)
Any SAE with reasonable possibility of being related to study drug[b]	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (0.8)

a. One death from lung neoplasm malignant occurred 14 weeks after study completion (no reasonable possibility of being related to study drug, per investigator).

b. As assessed by the investigator.

Note: Event with unknown severity was counted as severe. Event with unknown relationship was counted as drug-related.

相互参照：M13-537 試験 CSR Table 27

M13-550 試験

有害事象の概要を表 2.7.4-62 に示す。

有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 60.5%（133/220 名）及びプラセボ群 44.6%（25/56 名）であった。各ウパダシチニブ群の有害事象の発現割合は，3 mg 群 47.3%（26/55 名），6 mg 群 56.4%（31/55 名），12 mg 群 67.3%（37/55 名）及び 18 mg 群 70.9%（39/55 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 2.3%（5/220 名）及びプラセボ群 1.8%（1/56 名）であった。ウパダシチニブ 12 mg 群では，重篤な有害事象の報告はなかった。各ウパダシチニブ群の重篤な有害事象の発現割合は，3 mg 群及び 6 mg 群 3.6%（各 2/55 名）並びに 18 mg 群 1.8%（1/55 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 4.5%（10/220 名）及びプラセボ群 3.6%（2/56 名）であった。ウパダシチニブ 3 mg 群では，治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。各ウパダシチニブ群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，6 mg 群 10.9%（6/55 名），12 mg 群及び 18 mg 群 3.6%（2/55 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 2.7%（6/220 名）及びプラセボ群 3.6%（2/56 名）であった。各ウパダシチニブ群の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，3 mg 群及び 18 mg 群 1.8%（各 1/55 名）並びに 6 mg 群及び 12 mg 群 3.6%（各 2/50 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体 27.7%（61/220 名）及びプラセボ群 12.5%（7/56 名）であった。各ウパダシチニブ群の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，3 mg 群 16.4%（9/55 名），6 mg 群 21.8%（12/55 名），12 mg 群 32.7%（18/55 名），18 mg 群 40.0%（22/55 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-62. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M13-550 試験

	Number (%) of Subjects					
		ABT-494				
AE Category	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)
Any AE	25 (44.6)	26 (47.3)	31 (56.4)	37 (67.3)	39 (70.9)	133 (60.5)
Any SAE	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	1 (1.8)	5 (2.3)
Any AEs leading to death	0	0	0	0	0	0
Any AE leading to study drug discontinuation	2 (3.6)	0	6 (10.9)	2 (3.6)	2 (3.6)	10 (4.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	7 (12.5)	9 (16.4)	12 (21.8)	18 (32.7)	22 (40.0)	61 (27.7)
Any severe AE	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	6 (2.7)
Any SAE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)

a. As assessed by the investigator.

Note: Event with unknown severity is counted as severe. Event with unknown relationship is counted as drug-related.

相互参照：M13-550 試験 CSR Table 26

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 発現割合が高い有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 併合解析

2.7.4.2.1.1.1.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）で発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の集計表（SOC 及び基本語別）を ISS Table 2.4__1.2.1.5 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現割合が高かった有害事象（発現割合 3%以上）は上気道感染，鼻咽頭炎，尿路感染，悪心，頭痛及び気管支炎であった。プラセボ併合群で発現割合が高かった有害事象は上気道感染，頭痛，関節リウマチ増悪，尿路感染及び鼻咽頭炎であった。いずれの投与群でも発現割合が 10%以上の有害事象は認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群でプラセボ併合群と比較して発現割合が 1%以上高かった有害事象は，上気道感染，悪心，咳嗽，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，鼻咽頭炎，気管支炎，好中球減少症，白血球減少症及び発熱であった。プラセボ併合群でウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して発現割合が高かった有害事象は関節リウマチ増悪であった。

ウパダシチニブ 15 mg 併合群で SOC 別で発現割合が高かった有害事象（発現割合 10%以上）は，「感染症および寄生虫症」（27.2%）であり，次いで「胃腸障害」（10.9%）及び「臨床検査」（10.0%）であった。プラセボ併合群で SOC 別で発現割合が高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」（20.6%）であり，次いで「筋骨格系および結合組織障害」（10.4%）及び「胃腸障害」（10.2%）であった（ISS Table 2.4__1.2.1.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は上気道感染（13.4 件/100 人年）であり，次いで鼻咽頭炎（10.7 件/100 人年）及び尿路感染（10.1 件/100 人年）であった。SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（91.6 件/100 人年）であり，次いで「臨床検査」（33.0 件/100 人年）及び「胃腸障害」（26.1 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__4.2.1.1）。本併合解析集団のウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象の全体的な傾向は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）と同様であった（ISS Table 2.4__1.2.1.1）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現割合が高かった有害事象（発現割合 5%以上）は上気道感染（6.5%），尿路感染（6.0%）及び悪心（5.7%）であった。ウパダシチニブ 30 mg

併合群で発現割合が高かった有害事象は上気道感染（6.0%）及び鼻咽頭炎（5.7%）であった。プラセボ併合群で発現割合が高かった有害事象は上気道感染及び頭痛（いずれも 5.6%），鼻咽頭炎及び関節リウマチ増悪（いずれも 5.1%）であった。いずれの投与群でも発現割合が 10%以上の有害事象は認められなかった。発現割合が 2%以上であった有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と 30 mg 併合群でおおむね同様であったが，副鼻腔炎，背部痛，浮動性めまい，尿路感染及び悪心の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群で高かった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加，好中球減少症及び発熱はウパダシチニブ併合群でのみ認められた（ISS Table 2.4__2.2.1.5）。

ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で SOC 別で発現割合が高かった有害事象（発現割合 10%以上）は，「感染症および寄生虫症」（30.1%及び 32.0%）であり，次いで「胃腸障害」（14.8%及び 13.0%）であった。SOC 別で発現割合が高かった有害事象の傾向は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と 30 mg 併合群間で同様であった。プラセボ併合群で SOC 別で発現割合が高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」（25.1%）であり，次いで「胃腸障害」（14.1%），「筋骨格系および結合組織障害」（12.3%）であった。「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合は，各ウパダシチニブ併合群（15 mg 併合群 7.8%，30 mg 併合群 8.6%）と比較してプラセボ併合群（12.3%）で高かった（ISS Table 2.4__2.2.1.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（SOC 及び基本語別）の全体的な傾向は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）と同様であった（ISS Table 2.4__5.2.1.1.1，ISS Table 2.4__2.2.1.1）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，ウパダシチニブ 15 mg 群で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（7.5 件/100 人年以上）は上気道感染（12.1 件/100 人年），尿路感染（8.8 件/100 人年），鼻咽頭炎（8.6 件/100 人年）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.0 件/100 人年）であった。アダリムマブ群で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象は尿路感染（9.6 件/100 人年）及び関節リウマチ（7.7 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__11.1.2.1.1）。アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象は上気道感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎であった。ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してアダリムマブ群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象は注射部位発疹，注射部位反応，関節痛及び関節リウマチの増悪であった。ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」であった（ISS Table 2.4__11.1.2.1.1）。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群の結果は M14-465 試験（全曝露）解析の結果と一致していた（ISS Table 2.4__11.1.2.2.2）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現割合が高かった有害事象（発現割合 3%以上）は尿路感染（4.3%），上気道感染及び悪心（いずれも 3.2%）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で発現割合が高かった有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.9%），尿路感染（4.2%），上気道感染（3.6%）及び頭痛（3.2%）であった。MTX/MTX 継続群で発現割合が高かった有害事象は上気道感染（4.3%），関節リウマチ増悪（3.4%）及び尿路感染（3.2%）であった。発現割合が 2%以上であった有害事象は，各ウパダシチニブ併合群と MTX/MTX 継続群でおおむね同様であったが，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，MTX/MTX 継続群と比較して各ウパダシチニブ併合群で高かった（ISS Table 2.4__3.2.1.5）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で SOC 別で発現割合が高かった有害事象（発現割合 10%以上）は，「感染症および寄生虫症」（19.1%及び 23.8%）であり，次いで「胃腸障害」（10.1%及び 12.5%）及び「臨床検査」（7.7%及び 10.4%）であった。MTX/MTX 継続群で SOC 別で発現割合が高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」（23.6%）であった（ISS Table 2.4__3.2.1.1）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，ウパダシチニブ 15 mg 単独群で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は上気道感染（14.6 件/100 人年）であり，次いで鼻咽頭炎（11.7 件/100 人年），及び尿路感染（10.8 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 30 mg 単独群で最も 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（22.0 件/100 人年）であり，次いで上気道感染（14.6 件/100 人年），尿路感染（13.1 件/100 人年）及び鼻咽頭炎（12.5 件/100 人年）であった。MTX 単独群で最も 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎（11.8 件/100 人年）であり，次いで尿路感染（10.8 件/100 人年）及び悪心（10.2 件/100 人年）であった。100 人年あたりの発現率が 2 件/100 人年以上であった有害事象は，ウパダシチニブ群と MTX 群でおおむね同様であったが，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，帯状疱疹及び高コレステロール血症の発現率は，MTX 群と比較して各ウパダシチニブ群で高く，関節リウマチの増悪の発現率は，各ウパダシチニブ群と比較して MTX 群で高かった（ISS Table 2.4__9.1.1.3）。ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群で SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（97.6 件/100 人年及び 97.1 件/100 人年）であり，次いで「臨床検査」（42.0 件/100 人年及び 54.6 件/100 人年）及び「胃腸障害」（37.3 件/100 人年及び 41.9 件/100 人年）であった。MTX 単独群で SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」（83.7 件/100 人年）であり，次いで「胃腸障害」（36.6 件/100 人年）及び「臨床検査」（32.4 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__9.1.1.2.1）。

141

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（SOC 及び基本語別）の全体的な傾向は，上述の他の解析集団の結果と同様であった（ISS Table 2.4__6.2.1.1）。

2.7.4.2.1.1.1.1.2 日本申請用安全性併合解析

100 人年あたりの全有害事象（SOC 及び基本語別）の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-14 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__3.1.1 に示す。100 人年あたりの全有害事象（SOC 及び基本語別）の発現時期別の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__10.2.2 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__10.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では上気道感染（12.2 件/100 人年）及び鼻咽頭炎（11.5 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では鼻咽頭炎（15.1 件/100 人年），上気道感染（14.6 件/100 人年），尿路感染（13.1 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.4 件/100 人年）であった。

いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 88.4 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 117.2 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（31.1 件/100 人年及び 41.4 件/100 人年）及び「胃腸障害」（25.3 件/100 人年及び 35.2 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では「筋骨格系および結合組織障害」（29.9 件/100 人年）の発現率も高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では鼻咽頭炎（54.3 件/100 人年），口内炎（13.4 件/100 人年）及び咽頭炎（10.5 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では鼻咽頭炎（45.4 件/100 人年），帯状疱疹（12.5 件/100 人年）及びインフルエンザ（10.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では鼻咽頭炎（58.2 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（18.7 件/100 人年），帯状疱疹（15.5 件/100 人年），便秘（13.6 件/100 人年），湿疹（11.6 件/100 人年）及び膀胱炎（10.3 件/100 人年）であった。

いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 143.7 件/100 人年，15 mg 併合群 133.3 件/100 人年，30 mg 併合群 163.5 件/100 人年，以下同順），「胃腸障害」（50.8 件/100 人年，36.3 件/100 人年，71.1 件/100 人年）及び「臨床検査」（30.4 件/100 人年，36.3 件/100 人年，59.5 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では「筋

骨格系および結合組織障害」（31.8 件/100 人年），30 mg 併合群では「皮膚および皮下組織障害」（47.2 件/100 人年）及び「血液およびリンパ系障害」（25.9 件/100 人年）の発現率も高かった。

更新時

100 人年あたりの全有害事象（SOC 及び基本語別）の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-15 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__3.1.1 に示す。100 人年あたりの全有害事象（SOC 及び基本語別）の発現時期別の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__10.2.2 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__10.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では鼻咽頭炎（11.5 件/100 人年）及び上気道感染（11.3 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では鼻咽頭炎（15.1 件/100 人年），上気道感染（13.8 件/100 人年），尿路感染（12.5 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.1 件/100 人年）であった。

いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 87.4 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 115.0 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（31.0 件/100 人年及び 40.5 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では「胃腸障害」（33.0 件/100 人年）及び「筋骨格系および結合組織障害」（29.8 件/100 人年）の発現率も高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 10 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では鼻咽頭炎（53.2 件/100 人年）及び口内炎（12.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では鼻咽頭炎（45.9 件/100 人年）及び帯状疱疹（11.7 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では鼻咽頭炎（59.0 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.5 件/100 人年），帯状疱疹（13.9 件/100 人年），便秘（11.3 件/100 人年）及び湿疹（10.2 件/100 人年）であった。

いずれの投与群も SOC 別で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（発現率 25 件/100 人年以上）は，「感染症および寄生虫症」（ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 135.7 件/100 人年，15 mg 併合群 131.1 件/100 人年，30 mg 併合群 165.1 件/100 人年，以下同順），「胃腸障害」（47.4 件/100 人年，35.6 件/100 人年，67.0 件/100 人年）及び「臨床検査」（28.8 件/100 人年，34.6 件/100 人年，53.1 件/100 人年）であった。この他，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では「筋骨格系および結合組織障害」（26.4 件/100 人年及び 31.8 件/100 人年），30 mg 併合群では「皮膚および皮下組織障害」（45.6 件/100 人年）の発現率も高かった。

2.7.4.2.1.1.1.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.2.1.1.1.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-63 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年超）の基本語別の集計表を表 2.7.4-64 に示す。また，M14-663 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

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

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

表 2.7.4-63　投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：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)	
MedDRA 19.1 Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻咽頭炎	5	(10.2)	5	(10.2)	6	(12.2)	9	(18.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(2.0)	3	(6.0)
帯状疱疹	1	(2.0)	1	(2.0)	0		3	(6.0)
頭痛	0		0		0		3	(6.0)
悪心	0		0		0		3	(6.0)
肝機能検査値上昇	0		1	(2.0)	3	(6.1)	1	(2.0)
口内炎	3	(6.1)	3	(6.1)	1	(2.0)	0	
高血圧	0		3	(6.1)	0		0	

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 22

144

投与 60 週時データカットオフ

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

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（143.7 件/100 人年）及び 15 mg 群（147.4 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（180.0 件/100 人年）で高かった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__1.2.3）。

表 2.7.4-64　投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年超）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 65) (PY = 104.4) (E/100 PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 64) (PY = 100.4) (E/100 PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 66) (PY = 87.8) (E/100 PY)
鼻咽頭炎	71 (68.0)	59 (58.8)	64 (72.9)
帯状疱疹	7 (6.7)	10 (10.0)	13 (14.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (3.8)	8 (8.0)	11 (12.5)
便秘	2 (1.9)	6 (6.0)	10 (11.4)
湿疹	4 (3.8)	6 (6.0)	10 (11.4)
膀胱炎	1 (1.0)	5 (5.0)	8 (9.1)
頭痛	3 (2.9)	3 (3.0)	8 (9.1)
白血球減少症	0	0	8 (9.1)
悪心	8 (7.7)	2 (2.0)	8 (9.1)
発熱	2 (1.9)	3 (3.0)	7 (8.0)
発疹	4 (3.8)	3 (3.0)	7 (8.0)
足部白癬	0	4 (4.0)	7 (8.0)
喘息	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (6.8)
インフルエンザ	8 (7.7)	10 (10.0)	6 (6.8)
好中球減少症	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (6.8)
ヘルペス後神経痛	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (6.8)
齲歯	2 (1.9)	3 (3.0)	5 (5.7)
胃腸炎	4 (3.8)	5 (5.0)	5 (5.7)
咽頭炎	6 (5.7)	6 (6.0)	5 (5.7)
口内炎	17 (16.3)	8 (8.0)	5 (5.7)
上気道感染	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (5.7)
気管支炎	7 (6.7)	5 (5.0)	4 (4.6)
高血圧	8 (7.7)	2 (2.0)	4 (4.6)
肝機能検査値上昇	3 (2.9)	8 (8.0)	4 (4.6)
口腔ヘルペス	7 (6.7)	1 (1.0)	3 (3.4)

E/100 PY = events per 100 PY

Note: A TEAE is defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 24

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年超）の基本語別の集計表を表 2.7.4-65 に示す。また，M14-663 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

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

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（134.1 件/100 人年）及び 15 mg 群（139.1 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（179.8 件/100 人年）で高かった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__1.2.3）。

表 2.7.4-65. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年超）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 65) (PY = 129.8) (E/100 PY)		Upadacitinib 15 mg QD (N = 64) (PY = 125.1) (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 66) (PY = 107.9) (E/100 PY)	
鼻咽頭炎	37	(28.5)	41	(32.8)	32	(29.7)
帯状疱疹	9	(6.9)	13	(10.4)	15	(13.9)
便秘	2	(1.5)	7	(5.6)	10	(9.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(3.9)	7	(5.6)	8	(7.4)
湿疹	3	(2.3)	6	(4.8)	8	(7.4)
足部白癬	2	(1.5)	5	(4.0)	8	(7.4)
悪心	8	(6.2)	3	(2.4)	7	(6.5)
発疹	4	(3.1)	3	(2.4)	7	(6.5)
頭痛	3	(2.3)	4	(3.2)	6	(5.6)
インフルエンザ	8	(6.2)	9	(7.2)	6	(5.6)
好中球減少症	1	(0.8)	2	(1.6)	6	(5.6)
咽頭炎	7	(5.4)	5	(4.0)	6	(5.6)
ヘルペス後神経痛	2	(1.5)	3	(2.4)	6	(5.6)
発熱	3	(2.3)	3	(2.4)	6	(5.6)
気管支炎	7	(5.4)	6	(4.8)	5	(4.6)
口内炎	14	(10.8)	6	(4.8)	5	(4.6)
高血圧	9	(6.9)	2	(1.6)	4	(3.7)

E/100 PY = events per 100 PY

Note: A TEAE is defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Table 7

2.7.4.2.1.1.1.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-66 に，投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-67 に示す。また，M15-555 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

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

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（24.7%，53/215 名）及び MTX 継続群（25.9%，56/216 名）で同程度であり，ウパダシチニブ 15 mg 群（19.4%，42/217 名）で低かった（M15-555 試験総括報告書［14 週時］Table 14.3__1.2.1）。

表 2.7.4-66. 投与 14 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	cMTX (N = 216) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 217) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 215) n (%)
尿路感染	5 (2.3)	9 (4.1)	10 (4.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (2.3)	8 (3.7)
上気道感染	13 (6.0)	9 (4.1)	6 (2.8)
帯状疱疹	1 (0.5)	3 (1.4)	6 (2.8)
関節リウマチ	10 (4.6)	2 (0.9)	6 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	3 (1.4)	5 (2.3)
白血球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)
気管支炎	7 (3.2)	4 (1.8)	4 (1.9)
鼻咽頭炎	7 (3.2)	3 (1.4)	4 (1.9)

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 27

投与 48 週時データカットオフ

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（10.7 件/100 人年），鼻咽頭炎（10.4 件/100 人年），気管支炎（8.6 件/100 人年），尿路感染（7.7 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.4 件/100 人年）及び関節リウマチ（6.8 件/100 人年），30 mg 群では尿路感染（15.7 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（14.2 件/100 人年），上気道感染（12.5 件/100 人

年），鼻咽頭炎（9.2 件/100 人年），関節リウマチ（7.1 件/100 人年），帯状疱疹（6.2 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び気管支炎（それぞれ 5.9 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率はウパダシチニブ 15 mg 群（81.5 件/100 人年）及び 30 mg 群（99.7 件/100 人年）で同程度であった（M15-555 試験総括報告書［48 週時］Table 14.3_1.2.1_G）。

表 2.7.4-67. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 336.0) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 337.1) E (E/100PY)
尿路感染	26 (7.7)	53 (15.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	25 (7.4)	48 (14.2)
上気道感染	36 (10.7)	42 (12.5)
鼻咽頭炎	35 (10.4)	31 (9.2)
関節リウマチ	23 (6.8)	24 (7.1)
帯状疱疹	10 (3.0)	21 (6.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.6)	20 (5.9)
気管支炎	29 (8.6)	20 (5.9)
インフルエンザ	8 (2.4)	13 (3.9)
白血球減少症	4 (1.2)	13 (3.9)
発疹	7 (2.1)	13 (3.9)
貧血	10 (3.0)	12 (3.6)
関節痛	6 (1.8)	12 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1)	12 (3.6)
好中球減少症	4 (1.2)	12 (3.6)
体重増加	6 (1.8)	12 (3.6)
下痢	4 (1.2)	11 (3.3)
胃腸炎	5 (1.5)	11 (3.3)
高血圧	15 (4.5)	10 (3.0)
インフルエンザ様疾患	9 (2.7)	10 (3.0)
便秘	7 (2.1)	9 (2.7)
咳嗽	7 (2.1)	9 (2.7)

表 2.7.4-67. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 336.0) E (E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 337.1) E (E/100PY)
頭痛	7 (2.1)	9 (2.7)
副鼻腔炎	8 (2.4)	9 (2.7)
蜂巣炎	4 (1.2)	8 (2.4)
高コレステロール血症	6 (1.8)	8 (2.4)
リンパ球減少症	2 (0.6)	8 (2.4)
口腔ヘルペス	4 (1.2)	8 (2.4)
潜伏結核	8 (2.4)	7 (2.1)
筋痙縮	3 (0.9)	7 (2.1)
悪心	9 (2.7)	7 (2.1)
発熱	8 (2.4)	7 (2.1)
胃食道逆流性疾患	7 (2.1)	4 (1.2)
高トリグリセリド血症	7 (2.1)	4 (1.2)
肺炎	13 (3.9)	3 (0.9)

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib 30 mg group and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 9

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-68 に示す。また，M15-555 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

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

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率はウパダシチニブ 15 mg 群（79.0 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（95.3 件/100 人年）で高かった（M15-555 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__1.2.1__G）。

表 2.7.4-68. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 421.5) (E/100 PYS)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 425.9) (E/100 PYS)
尿路感染	32 (7.6)	60 (14.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (6.2)	59 (13.9)
上気道感染	36 (8.5)	47 (11.0)
鼻咽頭炎	41 (9.7)	41 (9.6)
関節リウマチ	33 (7.8)	28 (6.6)
気管支炎	41 (9.7)	25 (5.9)
帯状疱疹	15 (3.6)	25 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (4.0)	22 (5.2)
好中球減少症	6 (1.4)	16 (3.8)
発疹	7 (1.7)	16 (3.8)
体重増加	9 (2.1)	16 (3.8)
貧血	11 (2.6)	15 (3.5)
高血圧	19 (4.5)	15 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.4)	14 (3.3)
関節痛	9 (2.1)	13 (3.1)
胃腸炎	7 (1.7)	13 (3.1)
インフルエンザ	8 (1.9)	13 (3.1)
白血球減少症	4 (0.9)	13 (3.1)
下痢	4 (0.9)	12 (2.8)
口腔ヘルペス	6 (1.4)	12 (2.8)
高コレステロール血症	7 (1.7)	11 (2.6)
インフルエンザ様疾患	9 (2.1)	11 (2.6)
咳嗽	8 (1.9)	10 (2.3)
頭痛	9 (2.1)	10 (2.3)
副鼻腔炎	8 (1.9)	10 (2.3)

表 2.7.4-68. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 318) (PY = 421.5) (E/100 PYS)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 311) (PY = 425.9) (E/100 PYS)
蜂巣炎	4 (0.9)	9 (2.1)
便秘	8 (1.9)	9 (2.1)
高トリグリセリド血症	10 (2.4)	9 (2.1)
リンパ球減少症	2 (0.5)	9 (2.1)
潜伏結核	11 (2.6)	8 (1.9)
悪心	12 (2.8)	8 (1.9)
肺炎	15 (3.6)	5 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PY = patient-years; QD = once daily

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib 30 mg group and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 9

2.7.4.2.1.1.1.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-69 に示す。また，M13-545 試験の全有害事象の基本語別の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 24 週時

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

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合はいずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 32.2%［102/317 名］，30 mg 群 36.3%［114/314 名］，MTX 群 32.5%［102/314 名］）（M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3__1.1.2.1__G）。

表 2.7.4-69. 投与 24 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	MTX (N = 314) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 317) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 314) n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.0)	9 (2.8)	35 (11.1)
上気道感染	13 (4.1)	20 (6.3)	22 (7.0)
尿路感染	20 (6.4)	17 (5.4)	18 (5.7)
鼻咽頭炎	13 (4.1)	18 (5.7)	17 (5.4)
頭痛	6 (1.9)	7 (2.2)	15 (4.8)
悪心	15 (4.8)	17 (5.4)	13 (4.1)
高血圧	8 (2.5)	12 (3.8)	13 (4.1)
便秘	2 (0.6)	0	13 (4.1)
咳嗽	4 (1.3)	10 (3.2)	10 (3.2)
ざ瘡	1 (0.3)	5 (1.6)	10 (3.2)
好中球減少症	2 (0.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
貧血	5 (1.6)	6 (1.9)	9 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.5)	15 (4.7)	8 (2.5)
高トリグリセリド血症	6 (1.9)	11 (3.5)	8 (2.5)
高コレステロール血症	0	6 (1.9)	8 (2.5)
咽頭炎	6 (1.9)	4 (1.3)	8 (2.5)
帯状疱疹	1 (0.3)	7 (2.2)	7 (2.2)
胃炎	1 (0.3)	0	7 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.2)	11 (3.5)	6 (1.9)

表 2.7.4-69. 投与 24 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	MTX (N = 314) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 317) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 314) n (%)
下痢	9 (2.9)	10 (3.2)	6 (1.9)
脱毛症	7 (2.2)	6 (1.9)	6 (1.9)
気管支炎	6 (1.9)	7 (2.2)	5 (1.6)
胃腸炎	7 (2.2)	5 (1.6)	5 (1.6)
消化不良	12 (3.8)	8 (2.5)	4 (1.3)
気道感染	7 (2.2)	1 (0.3)	4 (1.3)
疲労	1 (0.3)	7 (2.2)	2 (0.6)
関節リウマチ	14 (4.5)	6 (1.9)	1 (0.3)

Note: A TEAE is defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 24 dose date in Period 1 or up to 30 days after the last dose of study drug, if subject discontinued study drug prematurely before Week 24 dosing in Period 1 of the study.

Note: The MedDRA preferred terms were presented in decreasing order of frequency in arms of upadacitinib 30 mg, 15 mg groups, MTX and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.3__1.1.3.1_G

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-70 に示す。また，M13-545 試験の全有害事象の基本語別の集計表は 2.7.6 項に示す。

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

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

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

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

表 2.7.4-70. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

		Upadacitinib			
MedDRA 19.1 Preferred Term	MTX Mono[a] (N = 314) (PY = 350.6) E (E/100 PY)	15 mg Mono[a] (N = 317) (PY = 389.5) E (E/100 PY)	30 mg Mono[a] (N = 314) (PY = 383.9) E (E/100 PY)	Any 15 mg[b] (N = 335) (PY = 433.5) E (E/100 PY)	Any 30 mg[b] (N = 332) (PY = 418.4) E (E/100 PY)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (3.1)	35 (9.0)	83 (21.6)	39 (9.0)	86 (20.6)
上気道感染	28 (8.0)	51 (13.1)	55 (14.3)	55 (12.7)	60 (14.3)
尿路感染	35 (10.0)	40 (10.3)	47 (12.2)	42 (9.7)	50 (12.0)
鼻咽頭炎	44 (12.5)	47 (12.1)	46 (12.0)	53 (12.2)	50 (12.0)
高血圧	19 (5.4)	24 (6.2)	31 (8.1)	27 (6.2)	34 (8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (8.6)	32 (8.2)	30 (7.8)	33 (7.6)	32 (7.6)
好中球減少症	10 (2.9)	14 (3.6)	25 (6.5)	18 (4.2)	34 (8.1)
高トリグリセリド血症	10 (2.9)	20 (5.1)	24 (6.3)	20 (4.6)	26 (6.2)
気管支炎	21 (6.0)	20 (5.1)	22 (5.7)	25 (5.8)	22 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (6.0)	22 (5.6)	21 (5.5)	22 (5.1)	22 (5.3)
頭痛	6 (1.7)	9 (2.3)	21 (5.5)	10 (2.3)	21 (5.0)
帯状疱疹	4 (1.1)	21 (5.4)	18 (4.7)	22 (5.1)	18 (4.3)
下痢	13 (3.7)	25 (6.4)	17 (4.4)	26 (6.0)	17 (4.1)
貧血	9 (2.6)	22 (5.6)	16 (4.2)	23 (5.3)	19 (4.5)
悪心	35 (10.0)	25 (6.4)	16 (4.2)	25 (5.8)	16 (3.8)

表 2.7.4-70. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		Upadacitinib			
MedDRA 19.1 Preferred Term	MTX Mono[a] (N = 314) (PY = 350.6) E (E/100 PY)	15 mg Mono[a] (N = 317) (PY = 389.5) E (E/100 PY)	30 mg Mono[a] (N = 314) (PY = 383.9) E (E/100 PY)	Any 15 mg[b] (N = 335) (PY = 433.5) E (E/100 PY)	Any 30 mg[b] (N = 332) (PY = 418.4) E (E/100 PY)
咳嗽	10 (2.9)	20 (5.1)	15 (3.9)	24 (5.5)	17 (4.1)
関節リウマチ	30 (8.6)	14 (3.6)	10 (2.6)	19 (4.4)	10 (2.4)
消化不良	18 (5.1)	10 (2.6)	5 (1.3)	11 (2.5)	5 (1.2)

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

b. Subjects who started on original upadacitinib monotherapy treatment and subjects who started on MTX and stepped up to combination therapy (upadacitinib + MTX).

Note: A TEAE is defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and up to 30 days after the last dose of study drug, if subject discontinued study drug prematurely.

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 11

158

2.7.4.2.1.1.1.2.4 M14-465 試験

投与 14 週時（救援治療切替え前）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-71 に，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-72 に示す。また，M14-465 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時（救援治療切替え前）

発現割合が 5%以上であった有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった。ウパダシチニブ群で発現割合が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎及び上気道感染（いずれも 4.2%，27/650 名）であり，次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.5%，23/650 名）及び気管支炎（3.4%，22/650 名）であった。アダリムマブ群で発現割合が最も高かった有害事象は尿路感染（4.0%，13/327 名）であり，次いで下痢（3.1%，10/327 名），鼻咽頭炎，気管支炎及び悪心（いずれも 2.4%，8/327 名）であった。プラセボ群で発現割合が最も高かった有害事象は関節リウマチ（3.4%，22/652 名）であり，次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.8%，18/652 名），上気道感染，尿路感染及び頭痛（いずれも 2.5%，16/652 名）であった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合はアダリムマブ群（19.6%，64/327 名）及びプラセボ群（17.6%，115/652 名）と比較して，ウパダシチニブ群（25.4%，165/650 名）で高かった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__1.2.2.1）。

表 2.7.4-71. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 650) n (%)
鼻咽頭炎	15 (2.3)	8 (2.4)	27 (4.2)
上気道感染	16 (2.5)	6 (1.8)	27 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (2.8)	5 (1.5)	23 (3.5)
気管支炎	11 (1.7)	8 (2.4)	22 (3.4)
下痢	13 (2.0)	10 (3.1)	20 (3.1)
尿路感染	16 (2.5)	13 (4.0)	18 (2.8)
高血圧	11 (1.7)	4 (1.2)	18 (2.8)
頭痛	16 (2.5)	4 (1.2)	17 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (1.2)	1 (0.3)	17 (2.6)

表 2.7.4-71. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 650) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.5)	6 (1.8)	16 (2.5)
悪心	13 (2.0)	8 (2.4)	14 (2.2)
咽頭炎	7 (1.1)	7 (2.1)	13 (2.0)
関節リウマチ	22 (3.4)	5 (1.5)	3 (0.5)

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 14 dose date or up to 30 days after the last dose of placebo or upadacitinib, and 70 days for adalimumab, if subjects discontinued study drug prematurely before Week 14 dosing in the study.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib group and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 26

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）

発現割合の高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ群では上気道感染（5.7%，37/650 名）及び鼻咽頭炎（5.5%，36/650 名）であり，アダリムマブ群及びプラセボ群では認められなかった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合はウパダシチニブ群（34.6%，225/650 名）で最も高く，次いでアダリムマブ群（29.1%，95/327 名）及びプラセボ群（23.3%，152/652 名）であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__1.2.2.2）。

表 2.7.4-72. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 650) n (%)
上気道感染	24 (3.7)	7 (2.1)	37 (5.7)
鼻咽頭炎	19 (2.9)	9 (2.8)	36 (5.5)
気管支炎	15 (2.3)	14 (4.3)	30 (4.6)
尿路感染	23 (3.5)	16 (4.9)	29 (4.5)

表 2.7.4-72. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo (N = 652) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 327) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 650) n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (3.2)	5 (1.5)	28 (4.3)
高血圧	16 (2.5)	6 (1.8)	25 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.0)	7 (2.1)	22 (3.4)
下痢	15 (2.3)	12 (3.7)	21 (3.2)
咽頭炎	10 (1.5)	7 (2.1)	21 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (1.5)	2 (0.6)	20 (3.1)
頭痛	16 (2.5)	5 (1.5)	19 (2.9)
咳嗽	8 (1.2)	4 (1.2)	17 (2.6)
胃腸炎	8 (1.2)	2 (0.6)	17 (2.6)
背部痛	13 (2.0)	4 (1.2)	16 (2.5)
好中球減少症	2 (0.3)	2 (0.6)	16 (2.5)
悪心	14 (2.1)	9 (2.8)	14 (2.2)
インフルエンザ	3 (0.5)	3 (0.9)	14 (2.2)
白血球減少症	4 (0.6)	2 (0.6)	13 (2.0)
貧血	13 (2.0)	4 (1.2)	8 (1.2)
副鼻腔炎	4 (0.6)	9 (2.8)	7 (1.1)
口腔ヘルペス	4 (0.6)	7 (2.1)	7 (1.1)
関節リウマチ	27 (4.1)	6 (1.8)	6 (0.9)

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the Week 26 dose date or up to 30 days after the last dose of placebo or upadacitinib, and 70 days for adalimumab, if subjects discontinued study drug prematurely before Week 26 dosing in the study.

Note: For subjects who were rescued to a different study drug prior to Week 26, data were censored at the time of treatment switching; i.e., events that occurred on or after the first dose of rescue study drug were excluded.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib group and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 28

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-73 に示す。また，M14-465 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ群では上気道感染（11.5 件/100 人年），尿路感染（8.7 件/100 人年），鼻咽頭炎（8.5 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.7 件/100 人年），気管支炎（6.4 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.9 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.6 件/100 人年）及び高血圧（5.2 件/100 人年），アダリムマブ群では尿路感染（9.3 件/100 人年），関節リウマチ（7.8 件/100 人年），気管支炎（7.2 件/100 人年），上気道感染（6.8 件/100 人年），鼻咽頭炎（6.6 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.0 件/100 人年），高血圧（5.6 件/100 人年）及び注射部位反応（5.2 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現率はウパダシチニブ群（84.5 件/100 人年）とアダリムマブ群（80.4 件/100 人年）で同程度であった（M14-465 試験総括報告書［72 週時］Table 14.3__1.2.1.1）。

表 2.7.4-73. **投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験**

MedDRA 19.1 Preferred Term	Any Adalimumab 40 mg EOW (N = 579) (PY = 515.1) E (E/100 PY)	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 1417) (PY = 1396.7) E (E/100 PY)
上気道感染	35 (6.8)	160 (11.5)
尿路感染	48 (9.3)	121 (8.7)
鼻咽頭炎	34 (6.6)	119 (8.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (6.0)	108 (7.7)
気管支炎	37 (7.2)	90 (6.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (4.3)	83 (5.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (2.1)	78 (5.6)
高血圧	29 (5.6)	72 (5.2)
白血球減少症	10 (1.9)	52 (3.7)
胃腸炎	8 (1.6)	49 (3.5)
咳嗽	16 (3.1)	47 (3.4)
頭痛	21 (4.1)	45 (3.2)
関節リウマチ	40 (7.8)	44 (3.2)
咽頭炎	12 (2.3)	44 (3.2)
下痢	24 (4.7)	43 (3.1)

表 2.7.4-73. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Any Adalimumab 40 mg EOW (N = 579) (PY = 515.1) E (E/100 PY)	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 1417) (PY = 1396.7) E (E/100 PY)
体重増加	15 (2.9)	41 (2.9)
リンパ球減少症	9 (1.7)	40 (2.9)
背部痛	13 (2.5)	39 (2.8)
インフルエンザ	12 (2.3)	38 (2.7)
貧血	15 (2.9)	37 (2.6)
好中球減少症	15 (2.9)	37 (2.6)
帯状疱疹	5 (1.0)	37 (2.6)
口腔ヘルペス	18 (3.5)	30 (2.1)
悪心	14 (2.7)	30 (2.1)
発熱	5 (1.0)	30 (2.1)
副鼻腔炎	17 (3.3)	29 (2.1)
肺炎	11 (2.1)	29 (2.1)
高コレステロール血症	6 (1.2)	28 (2.0)
潜伏結核	11 (2.1)	25 (1.8)
転倒	12 (2.3)	23 (1.6)
関節痛	20 (3.9)	21 (1.5)
気道感染	11 (2.1)	19 (1.4)
注射部位反応	27 (5.2)	1 (< 0.1)
注射部位発疹	18 (3.5)	0

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days after the last dose of placebo or upadacitinib, and 70 days for adalimumab, if subjects discontinued study drug prematurely in the study.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib arm and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 14

2.7.4.2.1.1.1.2.5 M13-542 試験

投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-74 に，投与 24 週時までの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 20 件/100 人年超）の基本語別の集計表を表 2.7.4-75 に示す。また，M13-542 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時

各投与群で発現割合の高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では尿路感染（9.1%，15/164 名）及び上気道感染（7.9%，13/164 名），30 mg 群では上気道感染（6.1%，10/165 名），尿路感染及び鼻咽頭炎（それぞれ 5.5%，各 9/165 名），プラセボ群では上気道感染（7.7%，13/169 名），鼻咽頭炎（6.5%，11/169 名），尿路感染及び関節リウマチ（それぞれ 5.9%，各 10/169 名）であった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合はいずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 32.9%［54/164 名］，30 mg 群 32.7%［54/165 名］，プラセボ群 29.6%［50/169 名］）（M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3__1.2.1.1）。

表 2.7.4-74. 投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo (N = 169) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 164) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 165) n (%)
上気道感染	13 (7.7)	13 (7.9)	10 (6.1)
尿路感染	10 (5.9)	15 (9.1)	9 (5.5)
鼻咽頭炎	11 (6.5)	7 (4.3)	9 (5.5)
頭痛	8 (4.7)	7 (4.3)	8 (4.8)
悪心	4 (2.4)	6 (3.7)	7 (4.2)
疲労	3 (1.8)	0	7 (4.2)
関節リウマチ	10 (5.9)	4 (2.4)	6 (3.6)
下痢	6 (3.6)	4 (2.4)	5 (3.0)
嘔吐	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)
気管支炎	4 (2.4)	7 (4.3)	4 (2.4)
転倒	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.4)
うつ病	0	0	4 (2.4)

表 2.7.4-74. 投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo (N = 169) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 164) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 165) n (%)
口腔ヘルペス	0	0	4 (2.4)
咳嗽	2 (1.2)	4 (2.4)	3 (1.8)
便秘	0	4 (2.4)	3 (1.8)
高血圧	4 (2.4)	3 (1.8)	3 (1.8)
関節痛	5 (3.0)	1 (0.6)	2 (1.2)
副鼻腔炎	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)
浮動性めまい	5 (3.0)	2 (1.2)	0
背部痛	4 (2.4)	2 (1.2)	0
動悸	4 (2.4)	0	0

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 12 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 12 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__1.3.1

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 20 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（41.8 件/100 人年）及び尿路感染（31.6 件/100 人年），30 mg 群では上気道感染（35.0 件/100 人年），尿路感染（25.6 件/100 人年）及び鼻咽頭炎（23.3 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現率はウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者（174.9 件/100 人年）と比較して，ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者（209.8 件/100 人年）で高かった（M13-542 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3__1.2.1.2）。

表 2.7.4-75. 投与 24 週時までの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 20 件/100 人年超）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo Baseline to Week 12 (N = 169) (PY = 36) (E/100 PY)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 236) (PY = 88.6) (E/100 PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 240) (PY = 85.8) (E/100 PY)	Upadacitinib Total (N = 476) (PY = 174.4) (E/100 PY)
上気道感染	13 (36.1)	37 (41.8)	30 (35.0)	67 (38.4)
尿路感染	11 (30.6)	28 (31.6)	22 (25.6)	50 (28.7)
鼻咽頭炎	11 (30.6)	17 (19.2)	20 (23.3)	37 (21.2)
頭痛	8 (22.2)	8 (9.0)	10 (11.7)	18 (10.3)
関節リウマチ	10 (27.8)	9 (10.2)	9 (10.5)	18 (10.3)

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if the subject discontinued study drug prematurely through Week 24 of the study.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 27

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-76 に示す。また，M13-542 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（21.5 件/100 人年），尿路感染（16.9 件/100 人年），鼻咽頭炎（11.3 件/100 人年），関節リウマチ（10.6 件/100 人年），副鼻腔炎（8.0 件/100 人年），気管支炎（6.0 件/100 人年），咳嗽（5.6 件/100 人年）及び関節痛（5.3 件/100 人年），30 mg 群では上気道感染（23.4 件/100 人年），尿路感染（15.1 件/100 人年），関節リウマチ（11.4 件/100 人年），鼻咽頭炎（10.7 件/100 人年），気管支炎（8.9 件/100 人年），帯状疱疹（7.9 件/100 人年），関節痛（6.9 件/100 人年），悪心（6.5 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.2 件/100 人年），頭痛（5.5 件/100 人年）及び胃腸炎（5.2 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現率はウパダシチニブ 15 mg 群（110.4 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（142.8 件/100 人年）で高かった（M13-542 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3_1.1.3）。

表 2.7.4-76. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 236) (PYS = 301.7) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 240) (PYS = 290.7) E (E/100 PY)	
上気道感染	65	(21.5)	68	(23.4)
尿路感染	51	(16.9)	44	(15.1)
関節リウマチ	32	(10.6)	33	(11.4)
鼻咽頭炎	34	(11.3)	31	(10.7)
気管支炎	18	(6.0)	26	(8.9)
帯状疱疹	13	(4.3)	23	(7.9)
関節痛	16	(5.3)	20	(6.9)
悪心	13	(4.3)	19	(6.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14	(4.6)	18	(6.2)
頭痛	12	(4.0)	16	(5.5)
胃腸炎	11	(3.6)	15	(5.2)
咳嗽	17	(5.6)	14	(4.8)
下痢	8	(2.7)	14	(4.8)
高血圧	14	(4.6)	14	(4.8)
肺炎	9	(3.0)	14	(4.8)
副鼻腔炎	24	(8.0)	14	(4.8)
疲労	3	(1.0)	13	(4.5)
咽頭炎	1	(0.3)	13	(4.5)
発疹	9	(3.0)	13	(4.5)
転倒	8	(2.7)	12	(4.1)
口腔ヘルペス	6	(2.0)	12	(4.1)
嘔吐	11	(3.6)	11	(3.8)
背部痛	11	(3.6)	10	(3.4)
インフルエンザ	7	(2.3)	10	(3.4)
インフルエンザ様疾患	8	(2.7)	10	(3.4)
貧血	7	(2.3)	9	(3.1)
挫傷	5	(1.7)	9	(3.1)
膀胱炎	4	(1.3)	9	(3.1)
変形性関節症	5	(1.7)	9	(3.1)

表 2.7.4-76. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 236) (PYS = 301.7) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 240) (PYS = 290.7) E (E/100 PY)	
上腹部痛	4	(1.3)	8	(2.8)
滑液包炎	7	(2.3)	8	(2.8)
便秘	13	(4.3)	8	(2.8)
ヘモグロビン減少	4	(1.3)	8	(2.8)
高コレステロール血症	4	(1.3)	8	(2.8)
好中球減少症	7	(2.3)	8	(2.8)
うつ病	4	(1.3)	7	(2.4)
口腔咽頭痛	6	(2.0)	7	(2.4)
坐骨神経痛	9	(3.0)	7	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.3)	6	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	6	(2.1)
白内障	4	(1.3)	6	(2.1)
皮膚炎	0		6	(2.1)
胃食道逆流性疾患	5	(1.7)	6	(2.1)
血尿	0		6	(2.1)
単純ヘルペス	2	(0.7)	6	(2.1)
不眠症	8	(2.7)	6	(2.1)
筋痙縮	2	(0.7)	6	(2.1)
歯膿瘍	4	(1.3)	6	(2.1)
体重増加	8	(2.7)	6	(2.1)
発熱	8	(2.7)	5	(1.7)
耳感染	8	(2.7)	4	(1.4)
ウイルス性胃腸炎	8	(2.7)	4	(1.4)
高脂血症	8	(2.7)	3	(1.0)
肺塞栓症	6	(2.0)	3	(1.0)
四肢痛	7	(2.3)	2	(0.7)
皮膚擦過傷	7	(2.3)	2	(0.7)
低カリウム血症	6	(2.0)	1	(0.3)

表 2.7.4-76. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 236) (PYS = 301.7) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 240) (PYS = 290.7) E (E/100 PY)
筋骨格痛	6	(2.0)	0

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib 30 mg group and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 9

2.7.4.2.1.1.1.2.6 M13-549 試験

投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-77 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-78 に示す。また，M13-549 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

各投与群で発現割合の高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では悪心（7.2%，16/221 名），鼻咽頭炎及び上気道感染（それぞれ 5.4%，各 12/221 名），30 mg 群では鼻咽頭炎（5.9%，13/219 名）及び上気道感染（5.5%，12/219 名），プラセボ群では頭痛（5.4%，12/221 名）であった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現割合はプラセボ群（21.3%，47/221 名）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（28.1%，62/221 名）及び 30 mg 群（30.6%，67/219 名）で高かった（M13-549 試験総括報告書［12 週時］Table 14.3_1.2.1）。

表 2.7.4-77. 投与 12 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Placebo (N = 221) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 221) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 219) n (%)
鼻咽頭炎	9 (4.1)	12 (5.4)	13 (5.9)
上気道感染	9 (4.1)	12 (5.4)	12 (5.5)
頭痛	12 (5.4)	9 (4.1)	8 (3.7)
尿路感染	9 (4.1)	8 (3.6)	6 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (2.3)	6 (2.7)
好中球減少症	1 (0.5)	3 (1.4)	6 (2.7)
気管支炎	5 (2.3)	4 (1.8)	5 (2.3)
発熱	0	3 (1.4)	5 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.3)
胃腸炎	0	5 (2.3)	4 (1.8)
関節リウマチ	10 (4.5)	4 (1.8)	4 (1.8)
悪心	7 (3.2)	16 (7.2)	3 (1.4)
咳嗽	2 (0.9)	8 (3.6)	3 (1.4)
下痢	9 (4.1)	5 (2.3)	2 (0.9)
高血圧	5 (2.3)	3 (1.4)	2 (0.9)
背部痛	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.5)	6 (2.7)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.5)	6 (2.7)	1 (0.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily

Note: A treatment emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 14.3__1.3.1

投与 60 週時データカットオフ

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では鼻咽頭炎（15.8 件/100 人年），上気道感染（13.2 件/100 人年），尿路感染（11.2 件/100 人年），悪心（8.4 件/100 人年），気管支炎（7.4 件/100 人年），高血圧（6.1 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び関節リウマチ（それぞれ 5.8 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.6 件/100 人年）及び副鼻腔炎（5.3 件/100 人年），ウパダシチニブ 30 mg 群では鼻咽頭炎（13.2 件/100 人年），尿路感染（12.1 件/100

人年），上気道感染（11.8 件/100 人年），気管支炎（9.1 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.3 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び帯状疱疹（それぞれ 7.0 件/100 人年），好中球減少症（5.9 件/100 人年），関節リウマチ（5.6 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び白血球減少症（それぞれ 5.1 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 100.7 件/100 人年及び 30 mg 群 115.5 件/100 人年であった（M13-549 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3　1.1.3）。

表 2.7.4-78.　投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 324) (PY = 393.3) E	(E/100PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 321) (PY = 372.4) E	(E/100PY)
鼻咽頭炎	62	(15.8)	49	(13.2)
尿路感染	44	(11.2)	45	(12.1)
上気道感染	52	(13.2)	44	(11.8)
気管支炎	29	(7.4)	34	(9.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	(5.8)	27	(7.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19	(4.8)	26	(7.0)
帯状疱疹	12	(3.1)	26	(7.0)
好中球減少症	10	(2.5)	22	(5.9)
関節リウマチ	23	(5.8)	21	(5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	(5.6)	19	(5.1)
白血球減少症	8	(2.0)	19	(5.1)
咳嗽	13	(3.3)	18	(4.8)
頭痛	18	(4.6)	18	(4.8)
インフルエンザ	17	(4.3)	18	(4.8)
発疹	4	(1.0)	17	(4.6)
肺炎	3	(0.8)	16	(4.3)
高血圧	24	(6.1)	15	(4.0)
体重増加	5	(1.3)	15	(4.0)

表 2.7.4-78. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 324) (PY = 393.3) E (E/100PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 321) (PY = 372.4) E (E/100PY)	
背部痛	17	(4.3)	13	(3.5)
胃腸炎	10	(2.5)	13	(3.5)
末梢性浮腫	11	(2.8)	13	(3.5)
口腔ヘルペス	5	(1.3)	13	(3.5)
発熱	8	(2.0)	13	(3.5)
インフルエンザ様疾患	9	(2.3)	12	(3.2)
ヘモグロビン減少	7	(1.8)	11	(3.0)
リンパ球減少症	3	(0.8)	11	(3.0)
単純ヘルペス	2	(0.5)	10	(2.7)
悪心	33	(8.4)	10	(2.7)
浮動性めまい	10	(2.5)	9	(2.4)
転倒	8	(2.0)	9	(2.4)
副鼻腔炎	21	(5.3)	9	(2.4)
貧血	9	(2.3)	7	(1.9)
下痢	16	(4.1)	7	(1.9)
高脂血症	9	(2.3)	7	(1.9)
ウイルス性気道感染	10	(2.5)	7	(1.9)
滑液包炎	8	(2.0)	6	(1.6)
疲労	10	(2.5)	6	(1.6)
便秘	11	(2.8)	5	(1.3)
ウイルス性胃腸炎	9	(2.3)	5	(1.3)
変形性関節症	12	(3.1)	4	(1.1)
嘔吐	11	(2.8)	4	(1.1)
口腔咽頭痛	11	(2.8)	3	(0.8)
関節痛	12	(3.1)	2	(0.5)

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib 30 mg group and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 9

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-79 に示す。また，M13-549 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

各投与群で 100 人年あたりの発現率の高かった有害事象（発現率 5 件/100 人年超）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では鼻咽頭炎（14.6 件/100 人年），上気道感染（12.8 件/100 人年），尿路感染（11.0 件/100 人年），悪心（7.4 件/100 人年），気管支炎（7.2 件/100 人年），高血圧（6.5 件/100 人年），関節リウマチ（6.3 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.9 件/100 人年），副鼻腔炎（5.4 件/100 人年）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.2 件/100 人年），30 mg 群では尿路感染（12.2 件/100 人年），鼻咽頭炎（12.0 件/100 人年），上気道感染（11.3 件/100 人年），気管支炎（9.4 件/100 人年），帯状疱疹（7.4 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.7 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び関節リウマチ（それぞれ 6.5 件/100 人年）並びに好中球減少症（5.3 件/100 人年）であった。

SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 98.9 件/100 人年及び 30 mg 群 114.8 件/100 人年であった（M13-549 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3　1.1.3）。

表 2.7.4-79.　投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 324) (PY = 443.8) E	(E/100 PY)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 321) (PY = 416.4) E	(E/100 PY)
尿路感染	49	(11.0)	51	(12.2)
鼻咽頭炎	65	(14.6)	50	(12.0)
上気道感染	57	(12.8)	47	(11.3)
気管支炎	32	(7.2)	39	(9.4)
帯状疱疹	14	(3.2)	31	(7.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26	(5.9)	28	(6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22	(5.0)	27	(6.5)
関節リウマチ	28	(6.3)	27	(6.5)
好中球減少症	11	(2.5)	22	(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23	(5.2)	20	(4.8)
咳嗽	15	(3.4)	20	(4.8)

表 2.7.4-79. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 324) (PY = 443.8) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 321) (PY = 416.4) E (E/100 PY)	
頭痛	19	(4.3)	19	(4.6)
白血球減少症	9	(2.0)	19	(4.6)
インフルエンザ	17	(3.8)	18	(4.3)
口腔ヘルペス	9	(2.0)	18	(4.3)
肺炎	5	(1.1)	18	(4.3)
発疹	4	(0.9)	17	(4.1)
体重増加	6	(1.4)	17	(4.1)
高血圧	29	(6.5)	16	(3.8)
背部痛	20	(4.5)	15	(3.6)
インフルエンザ様疾患	12	(2.7)	14	(3.4)
胃腸炎	10	(2.3)	13	(3.1)
末梢性浮腫	11	(2.5)	13	(3.1)
発熱	8	(1.8)	13	(3.1)
リンパ球減少症	4	(0.9)	12	(2.9)
蜂巣炎	5	(1.1)	11	(2.6)
ヘモグロビン減少	7	(1.6)	11	(2.6)
悪心	33	(7.4)	11	(2.6)
浮動性めまい	10	(2.3)	10	(2.4)
転倒	11	(2.5)	10	(2.4)
高脂血症	11	(2.5)	10	(2.4)
副鼻腔炎	24	(5.4)	10	(2.4)
単純ヘルペス	1	(0.2)	9	(2.2)
下痢	17	(3.8)	8	(1.9)
貧血	12	(2.7)	7	(1.7)
ウイルス性気道感染	10	(2.3)	7	(1.7)
疲労	10	(2.3)	6	(1.4)
便秘	11	(2.5)	5	(1.2)
ウイルス性胃腸炎	9	(2.0)	5	(1.2)
変形性関節症	12	(2.7)	5	(1.2)

表 2.7.4-79. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

MedDRA 19.1 Preferred Term	Upadacitinib 15 mg QD (N = 324) (PY = 443.8) E (E/100 PY)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 321) (PY = 416.4) E (E/100 PY)	
咽頭炎	10	(2.3)	5	(1.2)
嘔吐	11	(2.5)	4	(1.0)
口腔咽頭痛	13	(2.9)	3	(0.7)
関節痛	14	(3.2)	2	(0.5)

Note: A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: The MedDRA PTs are presented in decreasing order of frequency in the upadacitinib 30 mg group and in alphabetical order if there was a tie.

相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Table 9

2.7.4.2.1.1.1.3 第 II 相比較試験

2.7.4.2.1.1.1.3.1 M13-537 試験

発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-80 に示す（全有害事象の集計表は M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__1.2.1 を参照）。

ウパダシチニブ群全体で最も発現割合が高かった有害事象は，鼻咽頭炎（4.8%，12/249 名）であった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，ウパダシチニブ群全体及びプラセボ群ともに「感染症および寄生虫症」であった。発現割合はウパダシチニブ群全体 19.3%（48/249 名）及びプラセボ群 12.0%（6/50 名）であった。各ウパダシチニブ群の発現割合は，3 mg 群 20.0%（10/50 名），6 mg 群 14.0%（7/50 名），12 mg 群 24.0%（12/50 名），18 mg 群 22.0%（11/50 名）及び 24 mg 群 16.3%（8/49 名）であり，いずれもプラセボ群と比較して数値的に高かった。

表 2.7.4-80. 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-537 試験

		Number (%) of Subjects					
		ABT-494					
Preferred Term	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)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	3 (6.1)	12 (4.8)
頭痛	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	0	1 (2.0)	7 (2.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	6 (2.4)
下痢	0	0	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	6 (2.4)
背部痛	0	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	6 (2.4)
咳嗽	0	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	6 (2.4)
インフルエンザ	0	0	0	4 (8.0)	1 (2.0)	0	5 (2.0)
白血球減少症	0	0	0	3 (6.0)	1 (2.0)	0	4 (1.6)
脂質異常症	0	1 (2.0)	0	3 (6.0)	0	0	4 (1.6)

Note: Presented by decreasing frequency in the ABT-494 (total) group.

相互参照：M13-537 試験 CSR Table 28

176

2.7.4.2.1.1.1.3.2 M13-550 試験

発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-81 に示す（全有害事象の集計表は M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__1.2.1 を参照）。

ウパダシチニブ群全体で最も発現割合が高かった有害事象は，尿路感染及び頭痛（いずれも 5.5%，12/220 名）であり，次いで上気道感染及び悪心（5.0%，11/220 名）であった。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，ウパダシチニブ群全体及びプラセボ群ともに「感染症および寄生虫症」であった。発現割合はウパダシチニブ群全体 29.5%（65/220 名）及びプラセボ群 21.4%（12/56 名）であった。各ウパダシチニブ群の発現割合は，3 mg 群 20.0%（11/55 名），6 mg 群 20.0%（11/55 名），12 mg 群 40.0%（22/55 名）及び 18 mg 群 38.2%（21/55 名）であり，いずれもプラセボ群と比較して 12 mg 群及び 18 mg 群で数値的に高かった。

表 2.7.4-81. 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-550 試験

	Number (%) of Subjects					
		ABT-494				
Preferred Term	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)
尿路感染	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	7 (12.7)	12 (5.5)
頭痛	1 (1.8)	3 (5.5)	3 (5.5)	3 (5.5)	3 (5.5)	12 (5.5)
上気道感染	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (7.3)	4 (7.3)	11 (5.0)
悪心	1 (1.8)	4 (7.3)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (7.3)	11 (5.0)
便秘	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	4 (7.3)	6 (2.7)
高脂血症	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.5)	6 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	5 (9.1)	5 (2.3)
発熱	0	1 (1.8)	0	0	4 (7.3)	5 (2.3)
副鼻腔炎	3 (5.4)	3 (5.5)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (2.3)
白血球減少症	0	0	0	3 (5.5)	1 (1.8)	4 (1.8)
そう痒症	1 (1.8)	3 (5.5)	0	0	1 (1.8)	4 (1.8)
関節痛	0	3 (5.5)	0	0	1 (1.8)	4 (1.8)
胃腸炎	1 (1.8)	0	0	0	3 (5.5)	3 (1.4)

Note: Presented by decreasing frequency in the ABT-494 (total) group.
相互参照：M13-550 試験 CSR Table 27

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連ありの有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 併合解析

2.7.4.2.1.1.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.4__1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 1%以上）は，白血球減少症，好中球減少症，下痢，悪心，気管支炎，鼻咽頭炎，上気道感染，尿路感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛であった。白血球減少症，好中球減少症，悪心及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった。その他の発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群で同様であった（ISS Table 2.4__1.2.1.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 1.0 件/100 人年以上）は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の結果と同様であり，貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症，悪心，気管支炎，帯状疱疹，インフルエンザ，潜伏結核，鼻咽頭炎，口腔ヘルペス，肺炎，副鼻腔炎，上気道感染，尿路感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，頭痛，咳嗽及び高血圧が認められた（ISS Table 2.4__4.2.1.4）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で最も高かった（ISS Table 2.4__2.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 1%以上）は，白血球減少症，好中球減少症，下痢，悪心，疲労，気管支炎，鼻咽頭炎，帯状疱疹，肺炎，副鼻腔炎，上気道感染，尿路感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，浮動性めまい及び頭痛であった（ISS Table 2.4__2.2.1.2）。このうち，白血球減少症，好中球減少症，疲労，肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高かった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の結果と同様であった。白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症，帯状疱

疹，口腔ヘルペス及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高かった。悪心及び副鼻腔炎の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.4__5.2.1.4.1）。

2.7.4.2.1.1.2.1.2　日本申請用安全性併合解析

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録表 2.7.4.7-16 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__3.4.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（96.4 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（131.5 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，尿路感染及び帯状疱疹であった。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では 100 人年あたりの発現率が 5 件/100 人年以上の有害事象は認められなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（179.7 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 併合群（162.4 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（153.1 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎，帯状疱疹，口腔ヘルペス，咽頭炎，インフルエンザ，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，好中球減少症，白血球減少症，口内炎及び膀胱炎であった。

更新時

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録表 2.7.4.7-17 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__3.4.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（95.5 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（127.8 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，尿路感染及び帯状疱疹であった。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では 100 人年あたりの発現率が 5 件/100 人年以上の有害事象は認められなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（168.4 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 併合群（148.4 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（142.8 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎，帯状疱疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，口内炎，口腔ヘルペス及び咽頭炎であった。

2.7.4.2.1.1.2.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.2.1.1.2.2.1 M14-663 試験

M14-663 試験の投与 60 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，プラセボ群（16.3%，8/49 名）と比較して，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（36.7%，18/49 名），15 mg 群（32.7%，16/49 名）及び 30 mg 群（48.0%，24/50 名）で高かった（表 2.7.4-44）。

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

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（145.6 件/100 人年）と比較して，15 mg 群（158.4 件/100 人年）及び 30 mg 群（160.6 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-45）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では鼻咽頭炎（36.4 件/100 人年），口内炎（7.7 件/100 人年），帯状疱疹（6.7 件/100 人年）及び口腔ヘルペス（5.7 件/100 人年）であった。15 mg 群では鼻咽頭炎（25.9 件/100 人年），帯状疱疹（9.0 件/100 人年），インフルエンザ，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査値上昇（いずれも 5.0 件/100 人年）であった。30 mg 群では鼻咽頭炎（19.4 件/100 人年），帯状疱疹（14.8 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナー

ゼ増加（8.0 件/100 人年），白血球減少症及び好中球減少症（いずれも 5.7 件/100 人年）であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

M14-663 試験の投与 84 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（131.7 件/100 人年）と比較して，15 mg 群（144.7 件/100 人年）及び 30 mg 群（144.6 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-46）。

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

2.7.4.2.1.1.2.2.2 M15-555 試験

M15-555 試験の投与 14 週時までの治験薬と関連ありの有害事象の集計表及び投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，MTX 継続群（19.9%，43/216 名）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（22.6%，49/217 名）及び 30 mg 群（26.0%，56/215 名）で高かった（表 2.7.4-47）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では尿路感染（2.8%，6/217 名），ウパダシチニブ 30 mg 群では尿路感染（2.8%，6/215 名），帯状疱疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球減少症（それぞれ 2.3%，各 5/215 名），MTX 継続群では上気道感染（3.7%，8/216 名）であった。

投与 48 週時データカットオフ

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（85.7 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（124.0 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-48）。

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

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

M15-555 試験の投与 84 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（84.2 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（119.3 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-49）。

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

2.7.4.2.1.1.2.2.3 M13-545 試験

M13-545 試験の投与 24 週時までの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 24 週時

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（42.7%，134/314 名）で高く，15 mg 群（35.3%，112/317 名）と MTX 群（37.3%，117/314 名）で同程度であった（表 2.7.4-50）。

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

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

M13-545 試験の投与 72 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，単独群では，MTX 単独群（120.1 件/100 人年）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 単独群（142.7 件/100 人年）及び 30 mg 単独群

（152.4 件/100 人年）で高かった。全ウパダシチニブ群では，15 mg 群（138.9 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（152.0 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-51）。

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

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

2.7.4.2.1.1.2.2.4 M14-465 試験

M14-465 試験の投与 14 週時（救援治療切替え前）までの治験薬と関連ありの有害事象の集計表及び投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時（救援治療切替え前）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（26.8%，174/650 名）で最も高く，次いでアダリムマブ群（22.6%，74/327 名）及びプラセボ群（18.3%，119/652 名）であった（表 2.7.4-52）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.5%，16/650 名）であり，アダリムマブ群及びプラセボ群では認められなかった。

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（32.6%，212/650 名）で最も高く，次いでアダリムマブ群（28.7%，94/327 名）及びプラセボ群（22.1%，144/652 名）であった（表 2.7.4-53）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.1%，20/650 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.5%，16/650 名），気管支炎（2.3%，15/650 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.0%，13/650 名），プラセボ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.0%，13/652 名）であった。アダリムマブ群では発現割合 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

M14-465 試験の投与 72 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群（93.9 件/100 人年）とアダリムマブ群（98.2 件/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4-54）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.7 件/100 人年），アダリムマブ群では注射部位反応（5.2 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.2.2.5 M13-542 試験

M13-542 試験の投与 12 週時までの治験薬と関連ありの有害事象の集計表及び投与 24 週時までの 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（32.1%，53/165 名）で最も高く，次いで 15 mg 群（27.4%，45/164 名）及びプラセボ群（23.7%，40/169 名）であった（表 2.7.4-55）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（3.7%，6/164 名），尿路感染及び悪心（それぞれ 3.0%，各 5/164 名），30 mg 群では上気道感染（3.0%，5/165 名），尿路感染及び疲労（それぞれ 2.4%，各 4/165 名），プラセボ群では尿路感染及び鼻咽頭炎（それぞれ 2.4%，各 4/169 名）であった。

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（181.7 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（224.9 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-56）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（21.4 件/100 人年），尿路感染（11.3 件/100 人年），気管支炎（6.8 件/100 人年），好中球減少症及び悪心（5.6 件/100 人年）であっ

た。30 mg 群では上気道感染（14.0 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.7 件/100 人年），尿路感染（10.5 件/100 人年），好中球減少症，気管支炎，帯状疱疹及び鼻咽頭炎（7.0 件/100 人年）並びに咳嗽（5.8 件/100 人年）であった。

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（106.1 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（128.7 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-57）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上気道感染（9.3 件/100 人年）及び尿路感染（7.0 件/100 人年）であった。30 mg 群では上気道感染（10.0 件/100 人年）及び帯状疱疹（7.2 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.2.2.6 M13-549 試験

M13-549 試験の投与 12 週時までの治験薬と関連ありの有害事象の集計表及び投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（21.3%，47/221 名），30 mg 群（23.7%，52/219 名）及びプラセボ群（20.4%，45/221 名）で同程度であった（表 2.7.4-58）。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では悪心（4.1%，9/221 名）及び頭痛（2.3%，5/221 名），30 mg 群では好中球減少症（2.7%，6/219 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.3%，5/219 名），プラセボ群では下痢（2.7%，6/221 名）及び上気道感染（2.3%，5/221 名）であった。

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（87.5 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（105.3 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-59）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では認められず，30 mg 群では尿路感染（6.4 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.4 件/100 人年）及び好中球減少症（5.1 件/100 人年）であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（87.4 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（103.7 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-60）。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では認められず，30 mg 群では尿路感染（6.0 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.2.3 第 II 相比較試験

2.7.4.2.1.1.2.3.1 M13-537 試験

ウパダシチニブ群全体で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は，頭痛（2.4%，6/249 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.0%，5/249 名）及び白血球減少症（1.6%，4/249 名）であった。各ウパダシチニブ群のうち，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合が最も高かった投与群は 12 mg 群であり，頭痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球減少症の発現割合がそれぞれ 6.0%（各 3 名）であった（治験薬と関連ありの有害事象の集計表は M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__2.1.2 を参照）。

2.7.4.2.1.1.2.3.2 M13-550 試験

ウパダシチニブ群全体で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は，悪心（3.6%，8/220 名），尿路感染（2.3%，5/220 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球減少症（それぞれ 1.8%，各 4/220 名）であった。各ウパダシチニブ群のうち，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合が最も高かった投与群は 18 mg 群であり，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿路感染の発現割合がそれぞれ 7.3%（各 4 名）であった（治験薬と関連ありの有害事象の集計表は M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__2.1.2 を参照）。

2.7.4.2.1.1.3 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1 併合解析

2.7.4.2.1.1.3.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は低く，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群で同程度であった。ウパダシ

チニブ 15 mg 併合群で 3 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球減少症，好中球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった（ISS Table 2.4__1.2.1.3）

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（発現率 0.3 件/100 人年以上）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，肺炎，肺塞栓症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，帯状疱疹，貧血，リンパ球減少症及び好中球減少症であった（ISS Table 2.4__4.2.1.3）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同程度であり，プラセボ併合群と比較して高かった。本併合解析集団のいずれの投与群でも，3 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった（ISS Table 2.4__2.2.1.3）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（19.8 件/100 人年）と比較して 15 mg 併合群（14.7 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__5.1.1.1.1）。100 人年あたりの発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（0.3 件/100 人年超）のうち，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で発現率が高かった有害事象は，リンパ球減少症，気管支炎，インフルエンザ，好中球減少症，肺炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び敗血症であった（ISS Table 2.4__5.2.1.3.1）。

2.7.4.2.1.1.3.1.2 日本申請用安全性併合解析

100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-18 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__3.3.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg 併合群（19.6 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（14.3 件/100 人年）で低かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（16.9 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（14.7 件/100 人年）と比較して 30 mg 併合群（21.3 件/100 人年）で高く，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群と 15 mg 併合群で同程度であった。

更新時

100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-19 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__3.3.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg 併合群（18.7 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（13.7 件/100 人年）で低かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（19.3 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 併合群（17.1 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（13.1 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.3.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.2.1.1.3.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-20 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-21 に，投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-22 に示す。

2.7.4.2.1.1.3.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-23 に，投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-24 に，投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-25 に示す。

2.7.4.2.1.1.3.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-26 に，投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-27 に示す。

2.7.4.2.1.1.3.2.4 M14-465 試験

投与 14 週時（救援治療切替え前）までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-28 に，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-29 に，投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-30 に示す。

2.7.4.2.1.1.3.2.5 M13-542 試験

投与 12 週時までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-31 に，投与 24 週時までの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-32 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-33 に示す。

2.7.4.2.1.1.3.2.6 M13-549 試験

投与 12 週時までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-34 に，投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-35 に，投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-36 に示す。

2.7.4.2.1.1.3.3 第 II 相比較試験

2.7.4.2.1.1.3.3.1 M13-537 試験

Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表は M13-537 試験総括報告書 Table 14.3 2.1.1 を参照。

2.7.4.2.1.1.3.3.2 M13-550 試験

Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表は M13-550 試験総括報告書 Table 14.3 2.1.1 を参照。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 併合解析

2.7.4.2.1.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

主な結果

- 関節リウマチを適応症とした海外第 II 相及び第 III 相臨床開発プログラムでは，ウパダシチニブ群で 25 件の死亡が報告された。このうち，11 件は心血管事象による死亡（心血管事象判定委員会［以下「CAC」］の判定に基づく）であり，潜在的リスク因子を有する被験者であった。
- 国，年齢及び性別で調整された一般集団から予想された死亡率と比較した標準化死亡比（以下「SMR」）の解析では，ウパダシチニブ臨床試験での死亡率は高くないことが示唆された。
- プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，死亡件数が少なく，投与群間での意味のある定量比較はできなかった（ウパダシチニブ 15 mg 併合群では 0 件，30 mg 併合群では 1 件，プラセボ併合群では 2 件の死亡が報告された）。
- MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，MTX/MTX 継続群で 1 件，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件及び 30 mg 併合群で 3 件の死亡が報告された。
- 長期投与下での 100 人年あたりの死亡の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者で 0.4 件/100 人年，アダリムマブの投与を受けた被験者で 0.9 件/100 人年，M13-545 試験で MTX の投与を受けた MTX による治療経験のない被験者で 0.3 件/100 人年であった。

背景

関節リウマチ患者は，年齢及び性別で調整した一般集団と比較して死亡リスクが高く，SMR は 1.27～2.7 である[1, 2, 3, 4]。20[redacted]年[redacted]月までのデータを含む文献及びメタアナリシスを体系的にレビューすることによって，過去 50 年間の関節リウマチ患者の死亡率が評価されている。この分析に含まれた縦断研究全体の関節リウマチ患者の平均死亡率は 2.7 件/100 人年（95%信頼区間：2.2, 3.3）であり，各縦断研究の死亡率の範囲は 1.0～5.2 件/100 人年であった[5]。関節リウマチの重症度や MTX に対する不応は，関節リウマチ患者の死亡率を増加させるリスク因子になるものと考えられる[1, 6, 7, 8]。関節リウマチ患者で最も発現頻度の高い死因は心血管系疾患であり[9, 10, 11, 4, 12]，米国及び欧州の研究では関節リウマチ患者の全死亡者の 49.7%～53%が心血管系疾患に起因することが報告されている[13, 14]。要約すると，関節リウマチ患者集団は関節リウマチでない集団と比較して死亡率が高く，関節リウマチ患者の全死亡者の約半数が心血管事象に起因している可能性がある。

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

海外第 III 相試験の短期投与時（3 ヵ月）及び長期投与時（全曝露）に認められた 100 人年あたりの死亡の発現率をそれぞれ ISS Table 2.4__7.1.1 及び付録 表 2.7.4.7-37 に示した。なお，これらの集計には非治験薬投与下での死亡も含めた。

死亡はウパダシチニブ群，プラセボ群，MTX 群，及びアダリムマブ群を含むすべての投与群で認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で死亡した被験者はおらず，プラセボ併合群で 2 名に死亡に至った有害事象（突然死及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎）が報告された（ISS Table 2.4__1.3.1.3）。プラセボ併合群の 100 人年あたりの死亡の発現率は 0.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__1.1.1.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの死亡の発現率は 0.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの死亡の発現率は 0.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.1.1）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で死亡した被験者はおらず，30 mg 併合群で 1 名に死亡（うっ血性心不全及び肺塞栓症［心血管事象による死亡ではないと判定された］）が報告された（ISS Table 2.4__2.1.1.1）。肺塞栓症は D ダイマー増加の結果に基づき診断され，画像や剖検による確認はされなかった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 100 人年あたりの死亡の発現率は 1.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__2.1.1.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，100 人年あたりの死亡の発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.2 件/100 人年及び 30 mg 併合群 0.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの死亡の発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4 件/100 人年及び 30 mg 併合群 0.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.1.1）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの死亡の発現率（治験薬投与下及び非治験薬投与下の死亡を含む）は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.4 件/100 人年及びアダリムマブ群 0.9 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.1.1）。治療切替

えなしの群での 100 人年あたりの死亡の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.9 件/100 人年及びアダリムマブ群 1.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.1.5）。治療を切替えた群での 100 人年あたりの死亡の発現率は，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群 0 件/100 人年及びアダリムマブ→ ウパダシチニブ 15 mg 群 0.7 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.1.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 名，30 mg 併合群で 3 名及び MTX/MTX 継続群で 1 名に死亡が報告された（ISS Table 2.4__3.1.1.1）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの死亡の発現率は，MTX 併合群 0.5 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4 件/100 人年及び 30 mg 併合群 1.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__3.1.1.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，単独療法を継続した被験者の 100 人年あたりの死亡の発現率（治験薬投与下及び非治験薬投与下での死亡を含む）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 1.2 件/100 人年，30 mg 単独群 2.1 件/100 人年及び MTX 単独群 0.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.2）。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの死亡の発現率はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.1.1.1）。

まとめ

関節リウマチを適応症とした海外第 II 相及び第 III 相試験を通して，すべての投与群（死亡時の投与群に基づいて集計）で合計 40 件の死亡が報告された。このうち，31 件は治験薬投与下での死亡であり，残り 9 件は非治験薬投与下での死亡であった。

- ウパダシチニブ群で 33 件の死亡（25 件は治験薬投与下）が報告された（ISS Table 2.4__6.6.1）。
  - ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者で 14 件の死亡（11 件は治験薬投与下，3 件は非治験薬投与下）が報告された。
  - ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者で 14 件の死亡（11 件は治験薬投与下，3 件は非治験薬投与下）が報告された。
  - ウパダシチニブ 6 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者で 4 件の死亡（2 件は治験薬投与下，2 件は非治験薬投与下）が報告された。
  - ウパダシチニブ 12 mg（1 日 2 回）の投与を受けた被験者で 1 件の死亡（治験薬投与下）が報告された。
- アダリムマブ群で 4 件の死亡（3 件は治験薬投与下，1 件は非治験薬投与下）が報告された。

- プラセボ群で 2 件の死亡（治験薬投与下）が報告された。
- MTX 群で 1 件の死亡（治験薬投与下）が報告された。

関節リウマチを適応症とした臨床開発プログラムで報告されたすべての治験薬投与下及び非治験薬投与下（ウパダシチニブ又は MTX の最終投与 30 日以降及びアダリムマブの最終投与 70 日以降に発現した有害事象）の死亡の一覧表を ISS Table 2.4__7.2.1 に示す。

31 件の治験薬投与下の死亡のうち 25 件はウパダシチニブの投与を受けた被験者で報告され，このうち 11 件（44%）は CAC により心血管事象による死亡と判定された。心血管事象による死亡と判定された被験者は，いずれも潜在的又は既存の心血管リスク因子を有していた。

また，ISS Table 2.4__7.2.1 に示した治験薬投与下及び非治験薬投与下の死亡以外に，データカットオフ以降に 1 件の死亡が報告された。当該被験者（被験者番号 [redacted]）は M14-465 試験でウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた 4[redacted] 歳の女性で，下気道感染を発現し投与 367 日目に入院した。投与 383 日目（当該被験者は試験開始時に 98 日間プラセボ投与を受け，その後治療を切り替えて 285 日間ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた），被験者は両側性肺炎，急性呼吸窮迫，及び敗血症性ショックを発現し死亡した。被験者には関節リウマチ，高血圧及び鉄欠乏性貧血の病歴があった。CAC は当該被験者の死亡は心血管事象による死亡ではないと判定した。

世界保健機関による国，年齢，性別で調整した一般集団の死亡データを用いた SMR 解析から，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で報告された 25 件の治験薬投与下の死亡の SMR 推定値は 0.58（95%信頼区間：0.37，0.85）と算出された。ウパダシチニブ投与を受けた被験者の実際の死亡数は 25 であったのに対し，予想された死亡数は 43.2 であった。一般集団で予想される死亡数と比較してウパダシチニブ投与を受けた被験者の死亡数が高くなることを示すエビデンスはない。

関節リウマチ適応症以外の死亡

クローン病を適応症とした第 II 相非盲検長期継続投与試験（M14-327 試験）でウパダシチニブの投与を受けた被験者 1 名に非治験投与下の死亡が報告された。

2.7.4.2.1.2.1.2 日本申請用安全性併合解析

100 人年あたりの死亡に至った有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-82 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__3.6.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で死亡に至った有害事象（突然死及び呼吸不全）が各 1 件（0.6 件/100 人年）報告された。これら 2 件のうち，1 件（呼吸不全）は M14-663 試験，他の 1

件（突然死）は M13-545 試験で報告された（2.7.4.2.1.2.2.1 項及び 2.7.4.5.1.2.2.1 項）。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では死亡に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4-82. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
ANY ADVERSE EVENT	0	0	2	(1.3)	21	(0.7)	19	(1.3)	44	(0.8)
心臓障害										
冠動脈硬化症	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
心停止	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
心不全	0	0	0		1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
うっ血性心筋症	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
高血圧性心疾患	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
心筋梗塞	0	0	0		3	(<0.1)	3	(0.2)	6	(0.1)
---	---	---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	0		8	(0.3)	6	(0.4)	15	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態										
心臓死	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
死亡	0	0	0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)

表 2.7.4-82. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
心突然死	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
突然死	0	0	1 (0.6)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.6)	5 (0.2)	2 (0.1)	8 (0.1)
感染症および寄生虫症						
髄膜炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺炎	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
敗血症	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)	5 (<0.1)

表 2.7.4-82. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
臨床検査						
肝酵素上昇	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
腺癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結腸腺癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ホジキン病	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺腺癌第 2 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
癌性リンパ管症	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
悪性新生物進行	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脊椎転移	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

198

表 2.7.4-82. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う直腸癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	3 (<0.1)	5 (0.3)	9 (0.2)
神経系障害						
出血性卒中	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺塞栓症	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
呼吸不全	0	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 2.7.4-82. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE					OVERALL				
	ABT-494					ABT-494				
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
---	---	---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	1	(0.6)	1	(<0.1)	2	(0.1)	4	(<0.1)

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

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

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

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

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

相互参照：J-ISS Table 2.4__3.6.2

更新時

100 人年あたりの死亡に至った有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-83 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__3.6.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，死亡に至った有害事象 2 件（1.1 件/100 人年）であり，新たに報告された死亡に至った有害事象はなかった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では死亡に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4-83. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果

	JAPANESE				OVERALL			
	ABT-494				ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
ANY ADVERSE EVENT	0	0	2	(1.1)	23	(0.7)	19	(1.1)	46	(0.7)
心臓障害										
冠動脈硬化症	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
心停止	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
心不全	0	0	0		1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
心肺停止	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
高血圧性心疾患	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
心筋梗塞	0	0	0		3	(<0.1)	3	(0.2)	6	(<0.1)
---	---	---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	0		7	(0.2)	7	(0.4)	15	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態										
心臓死	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
死亡	0	0	0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)

表 2.7.4-83. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
心突然死	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
突然死	0	0	1	(0.5)	1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
---	---	---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	1	(0.5)	5	(0.1)	2	(0.1)	8	(0.1)
感染症および寄生虫症										
髄膜炎	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腹膜炎	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
肺炎	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
敗血症	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
---	---	---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	0		1	(<0.1)	4	(0.2)	5	(<0.1)

表 2.7.4-83. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
傷害、中毒および処置合併症						
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
臨床検査						
肝酵素上昇	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
結腸腺癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ホジキン病	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

204

表 2.7.4-83. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE ABT-494			OVERALL ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
肺腺癌第 2 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
悪性新生物進行	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う新生物	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う直腸癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	5 (0.1)	3 (0.2)	9 (0.1)
神経系障害						
出血性卒中	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)

表 2.7.4-83. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
肺塞栓症	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
呼吸不全	0	0	1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
---	---	---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	1	(0.5)	2	(<0.1)	2	(0.1)	5	(<0.1)

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

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

相互参照：Updated J-ISS Table 2.4__3.6.2

206

2.7.4.2.1.2.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.2.1.2.2.1 M14-663 試験

M14-663 試験では，投与 12 週時までに死亡した被験者はいなかった。投与 60 週時データカットオフまでに 2 名の死亡が報告されたが，このうち 1 名は治験薬投与下の死亡ではなかった。投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-84 に，一覧表を表 2.7.4-85 に示す。また M14-663 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

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

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

表 2.7.4-84. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS (E/100PY)	
ANY ADVERSE EVENT	0	0	1	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	0	0	1	(1.1)
----------	---	---	---	
TOTAL EVENTS	0	0	1	(1.1)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

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

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__2.2.22

表 2.7.4-85. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	384	384	呼吸不全	Grade 4	関連あり	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__2.2.26.16，14.3__3 項

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60～84 週時データカットオフまでに新たな死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.2.2.2 M15-555 試験

M15-555 試験では，投与 14 週時（第 1 ピリオド）までに 1 名，投与 48 週時データカットオフまでに追加で 3 名の死亡が報告された。投与 14 週時までの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-86 に，投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-87 に，一覧表を表 2.7.4-88 に示す。また，M15-555 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時までにウパダシチニブ 15 mg 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，出血性卒中（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。治験責任（担当）医師は，本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

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

表 2.7.4-86. 投与 14 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	0	1 (0.5)	0
神経系障害			
出血性卒中	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.5)	0

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 14.3__2.16

表 2.7.4-87. 投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	3 (0.9)	1 (0.3)
心臓障害		
うっ血性心筋症	1 (0.3)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
心突然死	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0

表 2.7.4-87. 投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
神経系障害		
出血性卒中	1 (0.3)	0
----------	----------	----------
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 14.3__1.7_G

表 2.7.4-88. 投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	39	39	出血性卒中 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	179	179	心突然死	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	黒人	男性	5[redacted]	330	585	うっ血性心筋症	Grade 1	関連なし	変更なし
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	297	297	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 投与 14 週時までに発現した事象

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 14.3__2.1.4_G, 14.3__3 項

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

M15-555 試験では，投与 84 週時データカットオフまでに 6 名の死亡が報告された。このうち，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（MTX からの切替え）で，投与 48 週時データカットオフまでにうっ血性心筋症（発現日は投与 330 日目）が死亡に至った有害事象として報告されたが，その後，治験責任（担当）医師によりうっ血性心筋症の悪化（発現日は投与 583 日目，3 日後に死亡）が死亡に至った有害事象として追加報告され，当該被験者は投与 418 日目に事象とは関係のない理由で治験薬の投与を中止していたため，総括報告書［84 週時］では非治験薬投与下の死亡として取り扱った。

投与 84 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-89 に，投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-90 に示す。また，M15-555 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

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

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

表 2.7.4-89. 投与 84 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	2 (0.5)	3 (0.7)
心臓障害		
心肺停止	0	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
心突然死	1 (0.2)	0

表 2.7.4-89. 投与 84 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症		
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.2)
神経系障害		
出血性卒中	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 14.3__1.7_G

表 2.7.4-90. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	592	592	心肺停止	Grade 4	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	332	407	脊椎圧迫骨折	Grade 3	関連なし	変更なし

a. 治験薬投与開始からの日数

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 14.3__2.1.4_G, 14.3__3 項

2.7.4.2.1.2.2.3 M13-545 試験

M13-545 試験では，投与 24 週時までに 6 名の死亡が報告された。投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-91 に，一覧表を表 2.7.4-92 に示す。また，M13-545 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

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

表 2.7.4-91. 投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

			---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(1.0)
心臓障害						
急性心筋梗塞	1	(0.3)	0		0	
心筋梗塞	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
突然死	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.3)
肝胆道系障害						
肝静脈血栓症	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	
感染症および寄生虫症						
腹膜炎	0		0		1	(0.3)
肺炎	0		0		1	(0.3)
敗血症	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.6)

表 2.7.4-91. 投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

			---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	
神経系障害						
低酸素性虚血性脳症	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 24 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 24 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.3__2.1.17_G

表 2.7.4-92. 投与 24 週時までに死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	110	142	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	Grade 4	関連なし	投与中止
				110	142	肝静脈血栓症 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	29	112	心筋梗塞	Grade 4	関連あり	投与中止
				29	112	低酸素性虚血性脳症	Grade 4	関連あり	投与中止

表 2.7.4-92. 投与 24 週時までに死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	12	16	肺炎	Grade 4	関連なし	投与中止
				15	16	敗血症	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	73	88	腹膜炎	Grade 4	関連あり	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	51	51	突然死	Grade 4	関連なし	変更なし
MTX 群									
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	53	53	急性心筋梗塞	Grade 3	関連なし	変更なし

a. 治験薬投与開始からの日数
b. 本事象は投与 24 週時データベース固定後に CT 結果に基づき治験責任医師により肝静脈の腫瘍浸潤に訂正された

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.3__2.1.18.6_G，14.3__3 項，16.2__7.1.1 項

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

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

投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-93，投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-94 に示す。また，M13-545 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

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

また，投与 72 週時データカットオフ以降に，2 名の死亡が報告された。このうち 1 名はウパダシチニブ 15 mg 単独群の 6[redacted] 歳の男性被験者であり，喫煙習慣（0.5 箱／日を 50 年間）及び飲酒歴（4 杯以上／日）があった。関連する病歴として，慢性疾患に伴う貧血及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）を有しており，csDMARD の曝露歴（20[redacted]～20[redacted] 年）があった。死亡診断書によ

ると，直接の死因は心停止であった。もう 1 名は 5[redacted] 歳の男性被験者であり，スクリーニング期間中に死因不明で死亡した。本被験者は鉄欠乏性貧血，アテローム性血管疾患及び関節リウマチ（20[redacted] 年）の病歴を有しており，元喫煙者（0.5 箱／日を 50 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。

表 2.7.4-93. 投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：
M13-545 試験

		ABT-494				
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	1 (0.3)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.6)	8 (1.9)
心臓障害					
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心筋梗塞 [a]	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態					
心臓死	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
死亡	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
突然死	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)

表 2.7.4-93. 投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：
M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
感染症および寄生虫症					
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.2)
腹膜炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
敗血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	3 (0.8)	0	4 (1.0)
臨床検査					
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					

表 2.7.4-93. 投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：
M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
悪性新生物進行	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
神経系障害					
低酸素性虚血性脳症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

a. Post database lock, the site updated the event of hypoxic ischemic encephalopathy as the only event leading to death and not myocardial infarction as was previously reported.

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.

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

MTX MONO INCLUDES MTX EXPOSURE AS MONOTHERAPY FROM SUBJECTS STARTING ON MTX MONOTHERAPY CENSORED AT RESCUING TIME OF RESCUE TO ABT-494 + MTX.

ABT-494 15 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 15 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

ABT-494 30 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 30 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

ANY ABT-494 15 MG QD INCLUDES ABT-494 15 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 15 MG QD + MTX.

ANY ABT-494 30 MG QD INCLUDES ABT-494 30 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 30 MG QD + MTX.

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 14.3__1.1.8_G

表 2.7.4-94. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	110	142	悪性新生物進行 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	315	315	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	183	183	死亡	Grade 4	関連なし	変更なし
				183	183	肝酵素上昇	Grade 4	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	8[redacted]	267	267	心不全	Grade 1	関連なし	変更なし
				267	267	心筋梗塞	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	386	386	心臓死	Grade 4	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ 30 mg→ ウパダシチニブ 30 mg + MTX/csDMARD 群									
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	309	310	髄膜炎	Grade 4	関連なし	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数
b. 本事象は投与 24 週時データカットオフ時点では肝静脈血栓症と報告されたが，投与 24 週時データベース固定後に CT 結果に基づき治験責任医師により肝静脈の腫瘍浸潤（PT 名：悪性新生物進行）に訂正された

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 14.3__2.16.6_G，14.3__3 項

2.7.4.2.1.2.2.4 M14-465 試験

M14-465 試験では，投与 14 週時（救援治療切替え前）までに 3 名，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに追加で 1 名の死亡が報告された。投与 14 週時（救援治療切替え前）までの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-95 に，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-96 に，一覧表を表 2.7.4-97 に示す。また，M14-465 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時（救援治療切替え前）までにアダリムマブ群で 1 名及びプラセボ群で 2 名の死亡が報告された。ウパダシチニブ群で死亡した被験者はいなかった。死亡に至った有害事象は，アダリムマブ群の 1 名で頭蓋脳損傷，プラセボ群の 1 名でニューモシスチス・イロベチイ肺炎，他の 1 名で突然死（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。治験責

221

任（担当）医師は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断し，それ以外の事象は「関連なし」と判断した。

上記以外に，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までにアダリムマブ群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，左室不全（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。治験責任（担当）医師は，本事象と治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

表 2.7.4-95. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
突然死	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		0	
感染症および寄生虫症						
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症						
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 14 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 14 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__2.16.1

表 2.7.4-96. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	2	(0.3)	2	(0.6)	0	
心臓障害						
左室不全	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
突然死	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		0	
感染症および寄生虫症						
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症						
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 26 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 26 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY. FOR SUBJECTS WHO ARE RESCUED TO A DIFFERENT STUDY DRUG PRIOR TO WEEK 26, DATA ARE CENSORED AT THE TIME OF TREATMENT SWITCHING, I.E. EVENTS THAT OCCURRED ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF RESCUE STUDY DRUG ARE EXCLUDED.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__2.16.2

表 2.7.4-97. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
アダリムマブ群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	175	176	左室不全	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	87	90	頭蓋脳損傷 [b]	Grade 1	関連なし	投与中止
プラセボ→ウパダシチニブ群									
[redacted]	黒人	女性	6[redacted]	52	52	突然死 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	39	56	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 [b]	Grade 3	関連あり	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数
b. 投与 14 週時までに発現した事象
相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3　2.17.17.2，14.3　3 項

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

M14-465 試験では，投与 72 週時データカットオフまでに 16 名の死亡が報告された。

投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-98 に，投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-99 に示す。また，M14-465 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 26～72 週時までに新たにウパダシチニブ群で 8 名，アダリムマブ群で 4 名の死亡が報告された。ウパダシチニブ群で報告された死亡に至った有害事象は，1 名でリステリア菌性髄膜炎，1 名で冠動脈硬化症，高血圧性心疾患及び心筋梗塞（いずれも外部の CAC により死因不明確／不明と判定された），1 名で心不全，1 名で突然死（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された），1 名で死亡（外部の CAC により死因不明確／不明と判定された），アダリムマブからの切替えの 1 名で死亡（外部の CAC により死因不明確／不明と判定された），プラセボからの切替えの 1 名で急性呼吸窮迫症候群，プラセボからの切替えの 1 名で肺癌第 4 期、細胞タイプ不明であった。アダリムマブ群で報告された死亡に至った有害事象は，1 名で死亡（外部の CAC により不明確／不明と判定された），1 名で肺扁平上皮癌第 4 期，ウパダシチニブからの切替えの 1 名で遠隔転移を伴う結腸癌，ウパダシチニブからの切替えの 1 名で混合性結合組織病であった。治験責任（担当）医師は治験薬との因果関係について，リステリア菌性髄膜炎，肺扁平上皮癌第 4 期及び急性呼吸窮迫症候群は「関連あり」，それ以外の事象は「関連なし」と判断した。

224

また，投与 72 週時データカットオフ以降に，2 名の死亡が報告された。このうち 1 名はウパダシチニブ群の 6[redacted] 歳の男性被験者であり，脳脊髄液からの腸内微生物の分離（不確定だが消化管の状態に関連する）を含む，再発性の多菌性髄膜炎に伴う合併症が認められた。本被験者はウパダシチニブの投与中止の約 3.5 ヵ月後に死亡した。剖検によると，主な死因は肺炎，敗血症及び髄膜炎であった。もう 1 名はウパダシチニブ群の 7[redacted] 歳の女性被験者であり，元喫煙者（45 年間）で，肥満，高血圧，脂質異常症及び身体固定期間の延長の既往歴があった。本被験者は死亡までの 1 週間で転倒による身体固定，肺炎，肺塞栓症，多臓器不全及び肺水腫を含む複数の事象を発現した。死亡診断書によると，主な死因は多臓器不全であった。

表 2.7.4-98. 投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	6 (1.2)	10 (0.7)
心臓障害		
冠動脈硬化症	0	1 (<0.1)
心不全	0	1 (<0.1)
高血圧性心疾患	0	1 (<0.1)
左室不全	1 (0.2)	0
心筋梗塞	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	4 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
死亡	1 (0.2)	2 (0.1)
突然死	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	3 (0.2)
感染症および寄生虫症		
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-98. 投与 72 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
傷害、中毒および処置合併症		
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害		
混合性結合組織病	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
遠隔転移を伴う結腸癌	1 (0.2)	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0	1 (<0.1)
肺扁平上皮癌第 4 期	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.4)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECTS DISCONTINUED PREMATURELY FROM THE STUDY. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M14-465 W72 Table 14.3__2.15.1

表 2.7.4-99. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ群									
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	482	486	リステリア菌性髄膜炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	238	238	冠動脈硬化症	Grade 4	関連なし	治験薬最終投与は死亡日の前日
				238	238	高血圧性心疾患	Grade 4	関連なし	
				238	238	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	410	419	心不全	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	414	414	突然死	Grade 4	関連なし	試験中止
[redacted]	黒人	男性	6[redacted]	195	195	死亡	Grade 4	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ→ アダリムマブ群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	300	362	遠隔転移を伴う結腸癌	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	3[redacted]	279	445	混合性結合組織病	Grade 3	関連なし	変更なし
アダリムマブ群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	364	364	死亡	Grade 4	関連なし	不明
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	422	460	肺扁平上皮癌第 4 期	Grade 4	関連あり	変更なし
アダリムマブ→ ウパダシチニブ群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	496	496	死亡	Grade 4	関連なし	変更なし
プラセボ→ ウパダシチニブ群									
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	390	391	急性呼吸窮迫症候群	Grade 4	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	492	524	肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	NA	関連なし	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 14.3__2.16.17, 14.3__3 項

227

2.7.4.2.1.2.2.5 M13-542 試験

M13-542 試験では，投与 12 週時までに 1 名，投与 24 週時（第 1 ピリオド）までに追加で 1 名の死亡が報告された。投与 12 週時までの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-100 に，投与 24 週時（第 1 ピリオド）までの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-101 に，一覧表を表 2.7.4-102 に示す。また，M13-542 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時までにウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，肺塞栓症及び心不全（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定されず）であった。治験責任（担当）医師は，これらの事象と治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

上記以外に，投与 24 週時までにウパダシチニブ 15 mg 群で 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，心停止（外部の CAC により死因不明確／不明と判定された）であった。治験責任（担当）医師は，本事象と治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

表 2.7.4-100. 投与 12 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	0		0		1	(0.6)
心臓障害						
心不全	0		0		1	(0.6)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
肺塞栓症	0		0		1	(0.6)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.6)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 12 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 12 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__2.16.1

228

表 2.7.4-101. 投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS (E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	0	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.7)
心臓障害				
心停止	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
心不全	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
----------	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺塞栓症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
----------	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)

NOTE: TREATMENTEMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY. E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__2.16.2

表 2.7.4-102. 投与 24 週時までに死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	黒人	女性	8[redacted]	163	163	心停止	Grade 4	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	38	57	心不全 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
				38	57	肺塞栓症 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数
b. 投与 12 週時までに発現した事象
相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__2.17.17.2，14.3__3 項

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

M13-542 試験では，投与 60 週時データカットオフまでに 5 名の死亡が報告された。

投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-103 に，投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-104 に示す。また，M13-542 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 24～60 週時までに新たにウパダシチニブ 15 mg 群で 1 名，30 mg 群で 2 名の死亡が報告された。ウパダシチニブ 15 mg 群で報告された死亡に至った有害事象は肺塞栓症であり，30 mg 群で報告された死亡に至った有害事象は 1 名で遠隔転移を伴う直腸癌，プラセボからの切替えの 1 名で心筋梗塞（外部の CAC により死因不明確／不明と判定された）であった。治験責任（担当）医師は治験薬との因果関係について，遠隔転移を伴う直腸癌は「関連あり」，それ以外の事象は「関連なし」と判断した。

表 2.7.4-103. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	2 (0.7)	4 (1.4)
心臓障害		
心停止	1 (0.3)	0
心不全	0	1 (0.3)
心筋梗塞	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
遠隔転移を伴う直腸癌	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 14.3__2.16

表 2.7.4-104. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	436	436	肺塞栓症	Grade 4	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	217	250	遠隔転移を伴う直腸癌	Grade 3	関連あり	投与中止
プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	黒人	男性	6[redacted]	237	237	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 14.3__2.17.16, 14.3__3 項

2.7.4.2.1.2.2.6 M13-549 試験

M13-549 試験では，投与 12 週時までに死亡した被験者はいなかった。投与 60 週時データカットオフまでに 3 名の死亡が報告された。投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-105 に，一覧表を表 2.7.4-106 に示す。また M13-549 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 60 週時データカットオフまでにウパダシチニブ 30 mg 群で 3 名の死亡が報告された。ウパダシチニブ 15 mg 群で死亡した被験者はいなかった。死亡に至った有害事象は，1 名で結腸腺癌，他の 1 名（プラセボからの切替え）で腺癌，癌性リンパ管症及び脊椎転移，残りの 1 名（プラセボからの切替え）で心停止（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。治験責任（担当）医師は，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

この他に，データベース固定後にウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名が死亡した。本被験者は投与 463 日目に肛門癌の診断を受け治験薬の投与を中止した。その後肝転移の増悪のため入院し，投与 738 日目（最終投与後 256 日目）に死亡した。

表 2.7.4-105. 投与 60 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	0	5 (1.3)
心臓障害		
心停止	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
腺癌	0	1 (0.3)
結腸腺癌	0	1 (0.3)
癌性リンパ管症	0	1 (0.3)
脊椎転移	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	4 (1.1)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 14.3__2.16

表 2.7.4-106. 投与 60 週時データカットオフまでに死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	260[b]	365	結腸腺癌	Grade 4	関連なし	投与中止
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	437	517	腺癌	Grade 4	関連なし	投与中止
				437	517	癌性リンパ管症	Grade 4	関連なし	投与中止
				437	517	脊椎転移	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	355	355	心停止	Grade 4	関連なし	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数
b. 推定日
相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 14.3__2.17.16，14.3__3 項

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

M13-549 試験では，投与 84 週時データカットオフまでに 4 名の死亡が報告された。このうち，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（プラセボからの切替え）で，投与 60 週時データカットオフまでに腺癌，癌性リンパ管症及び脊椎転移（いずれも発現日は投与 437 日目）が死亡に至った有害事象として報告されたが，その後，死亡に至った有害事象は遠隔転移を伴う新生物に変更された。

投与 84 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-107 に，投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-108 に示す。また，M13-549 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 60～84 週時までにウパダシチニブ 15 mg 群で新たに 1 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は胃癌であった。治験責任（担当）医師は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

また，投与 84 週時データカットオフ以降に，2 名の死亡が報告された。このうち 1 名はウパダシチニブ 30 mg 群の 6[redacted] 歳の女性被験者であり，喫煙歴があった。本被験者は肛門癌と診断され，投与 463 日目に治験薬の投与を中止した。その後，本被験者は肝転移の悪化のため入院し，投与 738 日目（治験薬の最終投与後 256 日目）に死亡した。もう 1 名はウパダシチニブ 15 mg 群の 7[redacted] 歳の女性被験者であり，慢性閉塞性肺疾患増悪が継続しており，肺炎のため入院した。本被験者は呼吸困難及び湿性咳嗽の症状があった。血液培養は陰性で，喀痰培養で *Klebsiella*

234

oxytoca が確認された。胸部 X 線検査で肺浸潤が認められ，肺炎のため治験薬の投与が中止された。治験薬最終投与後，本被験者は肺膿瘍及び左肺の部分的な虚脱を伴う気胸を発現した。集中治療の効果なく，被験者は治験薬の最終投与後 69 日目に呼吸不全のため死亡した。

表 2.7.4-107. 投与 84 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	1 (0.2)	3 (0.7)
心臓障害		
心停止	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
結腸腺癌	0	1 (0.2)
胃癌	1 (0.2)	0
遠隔転移を伴う新生物	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	2 (0.5)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Table 14.3__2.16

表 2.7.4-108. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	547	639	胃癌	Grade 4	関連なし	投与中止
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	437	517	遠隔転移を伴う新生物 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 投与 60 週時データカットオフ時点では，本被験者の死亡に至った有害事象は腺癌，癌性リンパ管症及び脊椎転移と報告されたが，その後，遠隔転移を伴う新生物に変更された。

相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Table 14.3　2.17.16，14.3　3 項

2.7.4.2.1.2.3 第 II 相比較試験

2.7.4.2.1.2.3.1 M13-537 試験

M13-537 試験では，死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.2.3.2 M13-550 試験

M13-550 試験では，死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.2.4 第 I 相試験

M13-543 試験，M15-878 試験，M19-952 試験，M13-845 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，M16-552 試験，M16-094 試験，M15-868 試験，M13-548 試験，M13-539 試験，M13-551 試験，M15-558 試験，M13-540 試験，M13-541 試験，M14-624 試験，M14-625 試験，M17-221 試験では，死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 併合解析

2.7.4.2.1.3.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

主な結果

- プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ併合群（1.8%）

236

と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.4%）で高かった。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.7%）と 30 mg 併合群（4.9%）で同程度であった。

- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，肺炎が最も発現割合が高い重篤な有害事象であった。
- 長期投与時では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高かった。
- M14-465 試験では，長期投与時の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 12.9 件/100 人年及びアダリムマブ群で 15.6 件/100 人年であった。
- M13-545 試験では，長期投与時の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であり，MTX 群で低かった。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ併合群（1.8%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.4%）で高かった（ISS Table 2.4__1.1.1.1）。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率はプラセボ併合群（9.3 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（15.8 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__1.1.1.2）。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で虫垂炎，胃腸炎，ウイルス感染，手首関節骨折（各 2 名），プラセボ併合群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2 名）及び胃腸炎（3 名）であった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（ISS Table 2.4__1.3.1.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群と同程度であった（ISS Table 2.4__4.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 15.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な有害事象は肺炎（0.9 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__4.2.1.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）は一定であった。投与 24 ヵ月まで（6 ヵ月間隔）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）に経時的に高くなる傾向は認められなかった（投与 0～6 ヵ月：12.7 名/100 人年，投与 6～12 ヵ月：9.4 名/100 人年，投与 12 ヵ月以降：8.7 名/100 人年）（ISS Table 2.4__4.9.1.1.1）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.7%）と 30 mg 併合群（4.9%）で同程度であり，いずれもプラセボ併合群（1.3%）と比較して高かった（ISS Table 2.4__2.1.1.1）。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群 23.0 件/100 人年，30 mg 併合群 28.2 件/100 人年，プラセボ併合群 7.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__2.1.1.2）。各投与群の重篤な有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で手首関節骨折（2 名），30 mg 併合群で肺炎及び前立腺癌（各 2 名）であった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（ISS Table 2.4__2.3.1.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験及び M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群と同程度であった（ISS Table 2.4__5.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 16.9 件/100 人年及び 21.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な有害事象は肺炎（0.9 件/100 人年及び 1.7 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__5.2.1.2.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）は一定であった。投与 24 ヵ月まで（6 ヵ月間隔）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）に経時的に高くなる傾向は認められなかった（ISS Table 2.4__5.10.1.1.1）

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 12.9 件/100 人年及びアダリムマブ群 15.6 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.1.1）。100 人年あたりの発現率が高かった重篤な有害事象（発現率 0.5 件/100 人年以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 群では肺炎であり，アダリムマブ群では肺炎，変形性関節症，関節リウマチの増悪及び肺塞栓症であった（ISS Table 2.4__11.1.6.1）。M14-465 試験（長期投与時）の解析の治療切替えなしの群での結果も一致していた（ISS Table 2.4__11.1.6.2）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.0%），30 mg 併合群（3.6%）及び MTX/MTX 継続

群（2.3%）であり，いずれの投与群も同程度であった（ISS Table 2.4__3.1.1.1）。各投与群の重篤な有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，MTX/MTX 継続群で急性胆嚢炎（2 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で胆石症（2 名）及び肺炎（3 名）であった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（ISS Table 2.4__3.3.1）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率はウパダシチニブ 15 mg 単独群（14.3 件/100 人年）及び 30 mg 単独群（15.4 件/100 人年）で同程度であり，MTX 単独群（11.8 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.2）。いずれの投与群でも 100 人年あたりの発現率が 1.0 件/100 人年以上であった重篤な有害事象は肺炎であった（ウパダシチニブ 15 mg 単独群 1.2 件/100 人年，30 mg 単独群 1.8 件/100 人年，MTX 単独群 1.0 件/100 人年）（ISS Table 2.4__9.1.1.4）。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 14.4 件/100 人年，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 21.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.1.1.1）。この結果は第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の結果と一致していた。

2.7.4.2.1.3.1.2 日本申請用安全性併合解析

100 人年あたりの重篤な有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-109 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__3.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（14.6 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（21.1 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は，いずれも肺炎であった（それぞれ 0.8 件/100 人年及び 1.8 件/100 人年）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率はウパダシチニブ 30 mg 併合群（24.6 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（16.4 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（16.4 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は，帯状疱疹，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎であった（各 4 件，2.6 件/100 人年）。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹，肺炎，一過性脳虚血発作及び気縦隔症（各 2 件，1.2 件/100 人年）であったが，15 mg 併合群では 2 件以上発現した重篤

な有害事象はなく，帯状疱疹及び肺炎が各 1 件（0.6 件/100 人年）認められたが，一過性脳虚血発作及び気縦隔症の発現はなかった。

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
ANY ADVERSE EVENT	28	(16.4)	29	(16.4)	38	(24.6)	447	(14.6)	312	(21.1)	884	(15.9)
血液およびリンパ系障害												
貧血	0		0		0		2	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
鉄欠乏性貧血	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
リンパ節炎	0		0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
好中球減少症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
正色素性正球性貧血	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		0		1	(0.6)	4	(0.1)	3	(0.2)	7	(0.1)
心臓障害												
急性冠動脈症候群	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
急性心筋梗塞	0		0		0		7	(0.2)	3	(0.2)	11	(0.2)
冠動脈硬化症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
心房細動	0	0	0	6 (0.2)	1 (<0.1)	7 (0.1)
心房粗動	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心停止	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
心不全	0	0	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (<0.1)
急性心不全	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心タンポナーデ	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (<0.1)
うっ血性心筋症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
冠動脈疾患	0	0	0	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
冠動脈解離	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
高血圧性心疾患	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	0	5 (0.2)	5 (0.3)	11 (0.2)

242

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE					OVERALL				
	ABT-494					ABT-494				
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
心筋虚血	0		0		0	0		0		1	(<0.1)
心嚢液貯留	0		0		0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
心膜炎	1	(0.6)	0		0	0		0		1	(<0.1)
梗塞後狭心症	0		0		0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
洞性頻脈	0		0		0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
ストレス心筋症	0		0		0	0		0		1	(<0.1)
心室性頻脈	0		0		0	0		2	(0.1)	2	(<0.1)
---	---		---		---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(1.2)	0		0	34	(1.1)	18	(1.2)	61	(1.1)
耳および迷路障害											
耳痛	0		0		0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
混合性難聴	0		0		0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
突発性難聴	0		1	(0.6)	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
回転性めまい	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
---	---	---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	1	(0.6)	0		3	(<0.1)	2	(0.1)	5	(<0.1)
内分泌障害											
甲状腺腫	0	0		0		0		0		1	(<0.1)
---	---	---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0		0		0		0		1	(<0.1)
眼障害											
白内障	0	0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
緑内障	0	0		0		0		0		1	(<0.1)
黄斑円孔	0	0		2	(1.3)	0		2	(0.1)	3	(<0.1)
網膜剥離	0	0		1	(0.6)	1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)

244

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
ぶどう膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	3 (1.9)	4 (0.1)	3 (0.2)	9 (0.2)
胃腸障害						
上腹部痛	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腹壁血腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
裂肛	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
痔瘻	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腹水	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
虚血性大腸炎	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
便秘	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
下痢	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)

245

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
腸憩室	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
十二指腸狭窄	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
細菌叢異常症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
小腸炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
食中毒	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃潰瘍	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
出血性胃潰瘍	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (<0.1)
痔核	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
麻痺性イレウス	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嵌頓鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
単径ヘルニア	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
腸閉塞	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
腸管穿孔	0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
大腸穿孔	0		0		0		0		2	(0.1)	2	(<0.1)
大腸ポリープ	0		0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
食道炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
膵臓障害	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
膵炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
歯周病	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
後腹膜出血	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
唾液腺腫大	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
小腸閉塞	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
臍ヘルニア	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

247

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
嘔吐	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)	26	(0.9)	20	(1.4)	49	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態												
心臓死	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
胸痛	0		0		0		5	(0.2)	0		6	(0.1)
死亡	0		0		0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)
疲労	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
治癒不良	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
倦怠感	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腫瘤	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
非心臓性胸痛	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
末梢性浮腫	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

248

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL			
	ABT-494			ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
発熱	0	0	0	3 (<0.1)	3 (0.2)	7 (0.1)
心突然死	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
突然死	0	0	1 (0.6)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.6)	18 (0.6)	9 (0.6)	31 (0.6)
肝胆道系障害						
胆管狭窄	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胆管結石	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胆嚢炎	0	1 (0.6)	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (<0.1)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胆石症	0	0	0	3 (<0.1)	5 (0.3)	8 (0.1)
胆汁うっ滞	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

249

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
胆嚢穿孔	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
中毒性肝炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝毒性	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	3 (1.7)	0	12 (0.4)	8 (0.5)	21 (0.4)
感染症および寄生虫症						
四肢膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
虫垂炎	1 (0.6)	0	0	4 (0.1)	0	5 (<0.1)
穿孔性虫垂炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
異型肺炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌感染	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
バルトリン腺膿瘍	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
細気管支炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気管支炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (0.2)	5 (0.3)	10 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	7 (0.2)	4 (0.3)	14 (0.3)
胸壁膿瘍	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脈絡網膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
憩室炎	0	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)	5 (<0.1)
蓄膿	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
丹毒	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
卵管膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

251

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
女性生殖器結核	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胃腸炎	0		0		0		4	(0.1)	3	(0.2)	8	(0.1)
ウイルス性胃腸炎	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
陰部単純ヘルペス	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肛径部膿瘍	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
手足口病	0		0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
A 型肝炎	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
B 型肝炎	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
帯状疱疹	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.6)	4	(0.1)	8	(0.5)	15	(0.3)
播種性帯状疱疹	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
播種性ヒストプラスマ症	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
咬傷感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
感染性皮膚嚢腫	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

252

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染性大腸炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	0	0	0	3 (<0.1)	5 (0.3)	9 (0.2)
注射部位膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性角膜炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (<0.1)
腎感染	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
潜伏結核	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
下気道感染	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
肺感染	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
髄膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
骨髄炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

253

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
パラインフルエンザウイルス感染	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
結核性腹膜炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腹膜炎	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		4	(2.6)	0		4	(0.3)	4	(<0.1)
肺炎	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.6)	23	(0.8)	26	(1.8)	58	(1.0)
細菌性肺炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)	1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
大腸菌性肺炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肺炎球菌性肺炎	1	(0.6)	0		0		0		0		1	(<0.1)
処置後感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
術後創感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
腎盂腎炎	0		0		0		1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
急性腎盂腎炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)

254

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
Q 熱	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気道感染	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
鼻炎	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
敗血症	1 (0.6)	0	0	4 (0.1)	7 (0.5)	13 (0.2)
敗血症症候群	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
敗血症性ショック	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (<0.1)
軟部組織感染	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結核	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
上気道感染	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
尿路感染	0	0	0	3 (<0.1)	4 (0.3)	7 (0.1)
尿路性敗血症	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

255

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
水痘	0		0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
ウイルス感染	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
ウイルス性上気道感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
ブドウ球菌性創感染	0		0		0		0		4	(0.3)	4	(<0.1)
エルシニア感染	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	10	(5.8)	9	(5.1)	15	(9.7)	109	(3.6)	95	(6.4)	237	(4.3)
傷害、中毒および処置合併症												
寛骨臼骨折	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
麻酔による気道合併症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
足関節部骨折	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
頚椎骨折	1	(0.6)	0		0		0		0		1	(<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
胸部損傷	0		0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
挫傷	1	(0.6)	0	0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
転倒	0		0	0		2	(<0.1)	0		3	(<0.1)
大腿骨頚部骨折	0		0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
大腿骨骨折	1	(0.6)	0	0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)
腓骨骨折	0		0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
足骨折	0		0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
前腕骨折	0		0	0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
仙骨骨折	0		0	1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
手骨折	0		0	0		0		0		1	(<0.1)
頭部損傷	0		0	0		0		0		1	(<0.1)
股関節部骨折	0		0	0		3	(<0.1)	2	(0.1)	6	(0.1)
上腕骨骨折	0		0	1	(0.6)	0		3	(0.2)	5	(<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
瘢痕ヘルニア	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
関節脱臼	0	0	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (<0.1)
術後関節脱臼	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
関節損傷	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
裂傷	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
下肢骨折	0	1 (0.6)	0	2 (<0.1)	0	3 (<0.1)
半月板損傷	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
多発性外傷	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋断裂	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (<0.1)
過量投与	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
人工関節周囲骨折	0	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
外傷性気胸	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
処置後分泌物	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
処置後瘻孔	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
処置による疼痛	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
橈骨骨折	0		1	(0.6)	0		3	(<0.1)	1	(<0.1)	5	(<0.1)
肋骨骨折	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
交通事故	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
皮膚損傷	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
脊椎圧迫骨折	0		0		0		3	(<0.1)	1	(<0.1)	4	(<0.1)
脊椎骨折	1	(0.6)	0		0		0		0		1	(<0.1)
ストレス骨折	0		0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
硬膜下血腫	1	(0.6)	0		0		0		0		1	(<0.1)
縫合部離開	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腱断裂	0		0		1	(0.6)	5	(0.2)	1	(<0.1)	6	(0.1)

259

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
脛骨骨折	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
各種物質毒性	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
外傷性骨折	0		0		0		0		2	(0.1)	2	(<0.1)
尺骨骨折	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
上肢骨折	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
尿道損傷	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
血管偽動脈瘤	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
創傷	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
手首関節骨折	0		0		1	(0.6)	2	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(3.5)	2	(1.1)	6	(3.9)	49	(1.6)	28	(1.9)	95	(1.7)
臨床検査												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
フィラデルフィア染色体陽性	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
体重増加	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (0.2)	4 (0.3)	9 (0.2)
代謝および栄養障害						
異常体重増加	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
高血糖	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低カリウム血症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

261

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
血液量減少症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肥満	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	7 (0.2)	1 (<0.1)	8 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害						
後天性鉤爪趾	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
関節痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (<0.1)	2 (0.1)	5 (<0.1)
環軸椎不安定	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
背部痛	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肋軟骨炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
外骨腫	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
瘻孔	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
足変形	0	0	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
椎間板圧迫	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
椎間板変性症	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板障害	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板突出	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	2 (0.1)	3 (<0.1)
筋力低下	1 (0.6)	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
頚部痛	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
変形性関節症	0	0	0	11 (0.4)	8 (0.5)	20 (0.4)
骨壊死	0	0	0	3 (<0.1)	0	3 (<0.1)
骨粗鬆症性骨折	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
四肢痛	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
関節リウマチ	0		0		0		5	(0.2)	4	(0.3)	11	(0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0		1	(0.6)	0		2	(<0.1)	2	(0.1)	4	(<0.1)
脊柱管狭窄症	0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
脊椎すべり症	0		0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
椎間孔狭窄	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.6)	4	(2.3)	1	(0.6)	34	(1.1)	34	(2.3)	78	(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
急性リンパ性白血病	0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腺癌	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
胃腺癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
結腸腺癌	0		0		1	(0.6)	1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
肛門癌	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
基底細胞癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
膀胱癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳癌	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
子宮頚部癌第 0 期	0	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性リンパ性白血病	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結腸癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
子宮内膜腺癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ホジキン病	0	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
浸潤性乳癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
浸潤性乳管癌	0	0	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

265

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
浸潤性乳頭状乳癌	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
喉頭癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う肺腺癌	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺腺癌第 1 期	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺腺癌第 2 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
癌性リンパ管症	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
悪性黒色腫	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
表皮内悪性黒色腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
悪性新生物進行	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脊椎転移	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
非ホジキンリンパ腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
膵癌第 4 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
前立腺癌	1 (0.6)	0	0	0	2 (0.1)	4 (<0.1)
前立腺癌第 2 期	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
直腸腺癌	0	1 (0.6)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う直腸癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎癌第 1 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺扁平上皮癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
甲状腺 B 細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
舌の良性新生物	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
舌の悪性新生物、病期不明	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
子宮癌	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
子宮上皮内癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
子宮平滑筋腫	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.9)	28	(0.9)	23	(1.6)	60	(1.1)
神経系障害												
頚動脈硬化症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
頚動脈疾患	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
脳梗塞	1	(0.6)	0		0		2	(<0.1)	0		4	(<0.1)
脳血管発作	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
頚髄症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
浮動性めまい	0		0		0		2	(<0.1)	1	(<0.1)	4	(<0.1)
脳症	0		0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

268

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
顔面麻痺	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
出血性卒中	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頭痛	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ICU 関連筋力低下	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
意識消失	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経根圧迫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経毒性	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
後頭神経痛	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
不全対麻痺	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
坐骨神経痛	0		0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
痙攣発作	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
失神	0		0		0		3	(<0.1)	2	(0.1)	6	(0.1)
一過性全健忘	0		1	(0.6)	0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
一過性脳虚血発作	2	(1.2)	0		0		5	(0.2)	0		8	(0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	30	(1.0)	12	(0.8)	51	(0.9)
妊娠、産褥および周産期の状態												
自然流産	0		0		0		4	(0.1)	1	(<0.1)	5	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		0		0		4	(0.1)	1	(<0.1)	5	(<0.1)
製品の問題												
医療機器位置異常	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

270

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL					
	ABT-494			ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
医療機器の問題	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
医療機器のゆるみ	0	0	0	1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
---	---	---	---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	0	2	(<0.1)	1	(<0.1)	4	(<0.1)
精神障害									
急性精神病	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
不安	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
錯乱状態	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
うつ病	0	0	0	1	(<0.1)	3	(0.2)	5	(<0.1)
解離性障害	0	0	0	0		0		1	(<0.1)
精神状態変化	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
自殺企図	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---	---	---	---		---		---	

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
TOTAL EVENTS	0		0		0		4	(0.1)	5	(0.3)	11	(0.2)
腎および尿路障害												
急性腎障害	0		1	(0.6)	1	(0.6)	2	(<0.1)	5	(0.3)	7	(0.1)
膀胱脱	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
腎結石症	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
腎仙痛	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
腎不全	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
腎機能障害	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腹圧性尿失禁	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
尿管結石症	1	(0.6)	0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
尿閉	0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)	6	(0.2)	9	(0.6)	17	(0.3)

272

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE				OVERALL					
	ABT-494				ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
生殖系および乳房障害										
良性前立腺肥大症	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0		0		0		1	(<0.1)
子宮内膜増殖症	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
性器出血	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
卵巣嚢胞	0	0	0		0		0		1	(<0.1)
卵巣嚢胞破裂	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
骨盤痛	0	0	0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
会陰潰瘍	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
前立腺炎	0	0	1	(0.6)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
腟出血	0	0	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---	---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	1	(0.6)	4	(0.1)	4	(0.3)	10	(0.2)

273

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
急性呼吸窮迫症候群	0		0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
急性呼吸不全	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
喘息	0		0		0		3	(<0.1)	2	(0.1)	5	(<0.1)
気管支拡張症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
気管支痙攣	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0		0		0		8	(0.3)	2	(0.1)	10	(0.2)
呼吸困難	1	(0.6)	0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
労作性呼吸困難	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肺気腫	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
喉頭蓋嚢胞	0		1	(0.6)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胸水症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
低酸素症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

274

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
間質性肺疾患	0		0		2	(1.3)	1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
肺浸潤	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
胸水	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
気縦隔症	2	(1.2)	0		0		0		0		2	(<0.1)
肺臓炎	0		0		0		0		2	(0.1)	3	(<0.1)
肺塞栓症	0		0		0		15	(0.5)	3	(0.2)	22	(0.4)
肺線維症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肺腫瘤	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肺水腫	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
呼吸不全	0		0		1	(0.6)	0		3	(0.2)	3	(<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.9)	40	(1.3)	19	(1.3)	72	(1.3)

275

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL					
	ABT-494			ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
皮膚および皮下組織障害									
血管浮腫	0	0	0	2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
汗腺炎	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
触知可能紫斑病	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
皮膚潰瘍	0	0	0	0		1	(<0.1)	3	(<0.1)
---	---	---	---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	0	4	(0.1)	2	(0.1)	8	(0.1)
外科および内科処置									
人工流産	0	0	0	0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
乳房形成	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
形成手術	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
治療中断	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

276

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)
治療変更	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	3 (<0.1)	2 (0.1)	6 (0.1)
血管障害						
深部静脈血栓症	0	0	0	6 (0.2)	1 (<0.1)	10 (0.2)
血腫	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高血圧	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低血圧	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
マイ・トゥルナー症候群	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
起立性低血圧	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
骨盤静脈血栓症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

277

表 2.7.4-109. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL					
	ABT-494			ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=171.2) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=176.3) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=154.7) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3053.7) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1476.5) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=5556.1) EVENTS (E/100PYS)	
末梢動脈瘤	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
末梢動脈狭窄	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
末梢動脈血栓症	0	0	0	1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
ショック	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
出血性ショック	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
血栓性静脈炎	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
静脈血栓症	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---	---	---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	0	0	17	(0.6)	9	(0.6)	29	(0.5)

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

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

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

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

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

相互参照：J-ISS Table 2.4　3.2.2

更新時

100 人年あたりの重篤な有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は表 2.7.4-110 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__3.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率はウパダシチニブ 30 mg 併合群（23.1 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（17.1 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（15.9 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹及び肺炎（各 3 件，1.5 件/100 人年），一過性脳虚血発作及び気縦隔症（各 2 件，1.0 件/100 人年）であった。15 mg 併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，蜂巣炎及び帯状疱疹（各 2 件，0.9 件/100 人年）であった。30 mg 併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（5 件，2.7 件/100 人年），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎（各 4 件，2.1 件/100 人年），黄斑円孔，播種性帯状疱疹及び間質性肺疾患（各 2 件，1.1 件/100 人年）であった。

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
ANY ADVERSE EVENT	35	(17.1)	34	(15.9)	43	(23.1)	487	(14.2)	344	(20.4)	963	(15.6)
血液およびリンパ系障害												
貧血	0		0		0		2	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
鉄欠乏性貧血	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
リンパ節炎	0		0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
好中球減少症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
正色素性正球性貧血	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		0		1	(0.5)	4	(0.1)	3	(0.2)	7	(0.1)
心臓障害												
急性冠動脈症候群	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
急性心筋梗塞	0		0		0		7	(0.2)	3	(0.2)	11	(0.2)
狭心症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
冠動脈硬化症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心房細動	0	0	0	7 (0.2)	1 (<0.1)	8 (0.1)
心房粗動	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心停止	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
心不全	0	0	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (<0.1)
急性心不全	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心タンポナーデ	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (<0.1)
心肺停止	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
冠動脈疾患	0	0	0	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
冠動脈解離	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
冠動脈狭窄	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
高血圧性心疾患	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	0	5 (0.1)	5 (0.3)	11 (0.2)
心筋虚血	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (<0.1)
梗塞後狭心症	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
洞性頻脈	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心室性頻脈	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	3 (1.5)	0	0	35 (1.0)	20 (1.2)	65 (1.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
耳および迷路障害						
耳痛	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
混合性難聴	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
突発性難聴	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
回転性めまい	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (0.5)	0	3 (<0.1)	2 (0.1)	5 (<0.1)
内分泌障害						
甲状腺腫	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
眼障害						
白内障	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
緑内障	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
黄斑円孔	0		0		2	(1.1)	0		2	(0.1)	3	(<0.1)
網膜剥離	0		0		1	(0.5)	1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
網膜分離症	1	(0.5)	0		0		0		0		1	(<0.1)
ぶどう膜炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.5)	0		3	(1.6)	4	(0.1)	3	(0.2)	10	(0.2)
胃腸障害												
腹痛	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
上腹部痛	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
腹壁血腫	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
裂肛	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
痔瘻	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
腹水	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸炎	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
虚血性大腸炎	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
便秘	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
下痢	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
腸憩室	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
十二指腸狭窄	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
細菌叢異常症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
小腸炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
食中毒	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃潰瘍	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
出血性胃潰瘍	1	(0.5)	0		0		0		0		1	(<0.1)
痔核	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
裂孔ヘルニア	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
麻痺性イレウス	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
嵌頓臍径ヘルニア	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
臍径ヘルニア	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
腸閉塞	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
腸管穿孔	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
大腸穿孔	0		0		0		0		2	(0.1)	2	(<0.1)
大腸ポリープ	0		0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
食道炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
膵臓障害	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
膵炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
歯周病	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
後腹膜出血	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
小腸閉塞	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
臍ヘルニア	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
嘔吐	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	28	(0.8)	20	(1.2)	51	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態												
心臓死	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
胸痛	0		0		0		5	(0.1)	0		6	(<0.1)
死亡	0		0		0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)
疲労	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
治癒不良	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
倦怠感	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腫瘤	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
発熱	0	0	0	3 (<0.1)	3 (0.2)	7 (0.1)
心突然死	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
突然死	0	0	1 (0.5)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.5)	18 (0.5)	10 (0.6)	32 (0.5)
肝胆道系障害						
胆管狭窄	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

289

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE				OVERALL			
	ABT-494				ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
胆管結石	0	1 (0.5)	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胆嚢炎	0	1 (0.5)	0	2	(<0.1)	2	(0.1)	4	(<0.1)
急性胆嚢炎	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胆石症	0	0	0	3	(<0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
胆汁うっ滞	0	0	0	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
胆嚢穿孔	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肝炎	0	0	0	0		0		1	(<0.1)
中毒性肝炎	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肝毒性	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
過形成性胆嚢症	0	0	0	1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---	---	---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	3 (1.4)	0	13	(0.4)	7	(0.4)	21	(0.3)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
感染症および寄生虫症												
四肢膿瘍	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
虫垂炎	1	(0.5)	0		0		4	(0.1)	0		5	(<0.1)
穿孔性虫垂炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
細菌性関節炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
異型肺炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
細菌感染	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
バルトリン腺膿瘍	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
骨結核	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
細気管支炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
気管支炎	0		1	(0.5)	1	(0.5)	5	(0.1)	5	(0.3)	10	(0.2)
ウイルス性気管支炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
蜂巣炎	0	2	(0.9)	1	(0.5)	8	(0.2)	5	(0.3)	16	(0.3)
胸壁膿瘍	0	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
脈絡網膜炎	0	0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
憩室炎	0	0		0		1	(<0.1)	3	(0.2)	5	(<0.1)
感染性小腸結腸炎	0	0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
丹毒	0	0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
卵管膿瘍	0	0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
女性生殖器結核	0	0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胃腸炎	0	0		0		4	(0.1)	3	(0.2)	8	(0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0		0		0		0		1	(<0.1)
陰部単純ヘルペス	0	0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
鼠径部膿瘍	0	0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
手足口病	0	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

292

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
A 型肝炎	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
B 型肝炎	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
帯状疱疹	3	(1.5)	2	(0.9)	5	(2.7)	5	(0.1)	10	(0.6)	19	(0.3)
播種性帯状疱疹	0		0		2	(1.1)	1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
播種性ヒストプラスマ症	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
咬傷感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
感染性皮膚嚢腫	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
感染性皮膚潰瘍	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
感染性大腸炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
インフルエンザ	0		0		0		3	(<0.1)	5	(0.3)	9	(0.1)
注射部位膿瘍	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
細菌性角膜炎	1	(0.5)	0		0		0		0		1	(<0.1)
腎感染	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
潜伏結核	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
下気道感染	0	0	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
肺感染	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
髄膜炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
骨髄炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
結核性腹膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腹膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	4 (2.1)	0	4 (0.2)	4 (<0.1)
肺炎	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	25 (0.7)	27 (1.6)	62 (1.0)

294

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
細菌性肺炎	0		1	(0.5)	1	(0.5)	2	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
大腸菌性肺炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肺炎球菌性肺炎	1	(0.5)	0		0		0		0		1	(<0.1)
処置後感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
術後創感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
肺結核	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腎盂腎炎	0		0		0		1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
急性腎盂腎炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)
慢性腎盂腎炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
Q 熱	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
気道感染	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
ウイルス性気道感染	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
鼻炎	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
敗血症	1	(0.5)	0		0		4	(0.1)	8	(0.5)	14	(0.2)
敗血症症候群	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
敗血症性ショック	1	(0.5)	0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
軟部組織感染	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
ブドウ球菌感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
扁桃炎	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
結核	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
上気道感染	0		0		0		1	(<0.1)	3	(0.2)	4	(<0.1)
尿路感染	0		0		0		4	(0.1)	4	(0.2)	8	(0.1)
尿路性敗血症	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
水痘	0		0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		0		0		0		0		1	(<0.1)

296

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
ウイルス感染	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
ウイルス性上気道感染	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
ブドウ球菌性創感染	0		0		0		0		4	(0.2)	4	(<0.1)
エルシニア感染	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	12	(5.9)	11	(5.1)	19	(10.2)	117	(3.4)	106	(6.3)	258	(4.2)
傷害、中毒および処置合併症												
寛骨臼骨折	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
麻酔による気道合併症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
足関節部骨折	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
頚椎骨折	1	(0.5)	0		0		0		0		1	(<0.1)
胸部損傷	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
挫傷	1	(0.5)	0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
転倒	0		0		0		3	(<0.1)	0		4	(<0.1)
大腿骨頚部骨折	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
大腿骨骨折	1	(0.5)	1	(0.5)	0		4	(0.1)	0		5	(<0.1)
腓骨骨折	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
足骨折	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
前腕骨折	0		0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
仙骨骨折	0		0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
手骨折	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
頭部損傷	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
股関節部骨折	0		0		0		4	(0.1)	2	(0.1)	7	(0.1)
上腕骨骨折	0		0		1	(0.5)	0		4	(0.2)	6	(<0.1)
瘢痕ヘルニア	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
関節脱臼	0		0		0		2	(<0.1)	2	(0.1)	4	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
術後関節脱臼	0		0		0		0		2	(0.1)	2	(<0.1)
関節損傷	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
裂傷	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
靭帯捻挫	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
下肢骨折	0		1	(0.5)	0		2	(<0.1)	0		3	(<0.1)
半月板損傷	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
多発性外傷	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
筋断裂	1	(0.5)	0		0		0		0		1	(<0.1)
過量投与	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
人工関節周囲骨折	0		0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
外傷性気胸	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
処置後分泌物	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
処置後瘻孔	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

299

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
処置による疼痛	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.5)	0	3 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
肋骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
交通事故	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚損傷	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
脊椎骨折	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (<0.1)
ストレス骨折	0	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
硬膜下血腫	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (<0.1)
縫合部離開	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腱断裂	0	0	1 (0.5)	6 (0.2)	2 (0.1)	8 (0.1)
脛骨骨折	0	0	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
各種物質毒性	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
外傷性骨折	0		0		0		0		2	(0.1)	2	(<0.1)
尺骨骨折	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
上肢骨折	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
尿道損傷	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
血管偽動脈瘤	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
創傷	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
手首関節骨折	0		0		1	(0.5)	2	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(2.9)	3	(1.4)	6	(3.2)	53	(1.5)	33	(2.0)	104	(1.7)
臨床検査												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
全身健康状態異常	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
フィラデルフィア染色体陽性	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
体重増加	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (0.2)	3 (0.2)	9 (0.1)
代謝および栄養障害						
異常体重増加	0	0	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (<0.1)
脱水	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
高血糖	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低カリウム血症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血液量減少症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肥満	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	8 (0.2)	4 (0.2)	12 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害						
後天性鉤爪趾	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
関節痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (<0.1)	2 (0.1)	5 (<0.1)
環軸椎不安定	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
背部痛	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肋軟骨炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
外骨腫	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
瘻孔	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL			
	ABT-494			ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
足変形	0	0	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (<0.1)
椎間板圧迫	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
椎間板変性症	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
椎間板障害	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板突出	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	5 (<0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	2 (0.1)	3 (<0.1)
筋力低下	1 (0.5)	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
頚部痛	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
変形性関節症	0	0	0	15 (0.4)	9 (0.5)	25 (0.4)
骨壊死	0	0	0	3 (<0.1)	0	3 (<0.1)
骨粗鬆症性骨折	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
四肢痛	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)

304

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	JAPANESE ABT-494 7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		JAPANESE ABT-494 15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		JAPANESE ABT-494 30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		OVERALL ABT-494 6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		OVERALL ABT-494 12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		OVERALL ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
偽関節	1	(0.5)	0		0		0		0		1	(<0.1)
横紋筋融解症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
関節リウマチ	0		0		0		5	(0.1)	3	(0.2)	10	(0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0		1	(0.5)	0		3	(<0.1)	2	(0.1)	5	(<0.1)
脊柱管狭窄症	0		1	(0.5)	0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
脊椎すべり症	0		1	(0.5)	1	(0.5)	1	(<0.1)	2	(0.1)	4	(<0.1)
椎間孔狭窄	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(1.0)	5	(2.3)	2	(1.1)	42	(1.2)	36	(2.1)	89	(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
急性リンパ性白血病	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腺癌	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
胃腺癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
結腸腺癌	0		0		1	(0.5)	1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
肛門癌	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
基底細胞癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
唾液腺の良性新生物	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
膀胱癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
乳癌	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
子宮頚部癌第 0 期	0		0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
慢性リンパ性白血病	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
結腸癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
子宮内膜腺癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胃癌	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

306

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
血管腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ホジキン病	0	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
浸潤性乳癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
浸潤性乳管癌	0	0	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
浸潤性乳頭状乳癌	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
喉頭癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う肺腺癌	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺腺癌第 1 期	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺腺癌第 2 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
悪性黒色腫	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
表皮内悪性黒色腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

307

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
悪性新生物進行	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脊椎転移	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う新生物	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
非ホジキンリンパ腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
膵癌第 4 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
下垂体の良性腫瘍	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
前立腺癌	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.1)	4 (<0.1)
前立腺癌第 2 期	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
直腸腺癌	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
遠隔転移を伴う直腸癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎癌第 1 期	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺扁平上皮癌	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (<0.1)
外陰部扁平上皮癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
精巣（純粋）セミノーマ	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
甲状腺 B 細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
舌の良性新生物	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
舌の悪性新生物、病期不明	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
子宮癌	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
子宮上皮内癌	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
TOTAL EVENTS	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.6)	32	(0.9)	26	(1.5)	67	(1.1)
神経系障害												
頚動脈硬化症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
頚動脈疾患	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
脳梗塞	1	(0.5)	0		0		2	(<0.1)	0		4	(<0.1)
脳血管発作	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)
頚髄症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
浮動性めまい	0		0		0		2	(<0.1)	1	(<0.1)	4	(<0.1)
脳症	0		0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
顔面麻痺	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
出血性卒中	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
頭痛	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
低酸素性虚血性脳症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)

310

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
ICU 関連筋力低下	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
意識消失	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経根圧迫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
神経毒性	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
後頭神経痛	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
坐骨神経痛	0	0	0	2 (<0.1)	0	3 (<0.1)
痙攣発作	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
失神	0	0	0	3 (<0.1)	2 (0.1)	6 (<0.1)
一過性全健忘	0	1 (0.5)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
一過性脳虚血発作	2 (1.0)	0	0	6 (0.2)	0	9 (0.1)

311

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
TOTAL EVENTS	4	(2.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	32	(0.9)	11	(0.7)	53	(0.9)
妊娠、産褥および周産期の状態												
自然流産	0		0		0		5	(0.1)	2	(0.1)	7	(0.1)
TOTAL EVENTS	0		0		0		5	(0.1)	2	(0.1)	7	(0.1)
製品の問題												
医療機器バッテリー問題	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
医療機器破損	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
医療機器位置異常	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
医療機器の問題	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
医療機器のゆるみ	0		0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)

312

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	0	0	0	4 (0.1)	1 (<0.1)	6 (<0.1)
精神障害						
急性精神病	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
不安	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
錯乱状態	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
うつ病	0	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)	5 (<0.1)
解離性障害	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
精神状態変化	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
自殺企図	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	4 (0.1)	5 (0.3)	11 (0.2)
腎および尿路障害						
急性腎障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (<0.1)	5 (0.3)	7 (0.1)

313

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
膀胱脱	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
水腎症	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腎結石症	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
腎仙痛	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
腎不全	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
腎機能障害	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
腹圧性尿失禁	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
尿管結石症	1	(0.5)	0		0		0		1	(<0.1)	2	(<0.1)
尿道狭窄	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
尿閉	0		1	(0.5)	0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	7	(0.2)	10	(0.6)	19	(0.3)
生殖系および乳房障害												

314

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
性器出血	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
女性化乳房	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
卵巣嚢胞破裂	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨盤痛	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
前立腺炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
子宮ポリープ	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腟出血	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.5)	4 (0.1)	5 (0.3)	11 (0.2)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE				OVERALL			
	ABT-494				ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	2 (<0.1)	0	3 (<0.1)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
喘息	0	0	0	3 (<0.1)	2 (0.1)	5 (<0.1)
喘息クリーゼ	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気管支拡張症	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気管支痙攣	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	8 (0.2)	3 (0.2)	11 (0.2)
呼吸困難	1 (0.5)	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺気腫	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
喉頭蓋嚢胞	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胸水症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

316

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
低酸素症	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
間質性肺疾患	0		0		2	(1.1)	1	(<0.1)	2	(0.1)	3	(<0.1)
肺浸潤	0		0		0		0		0		1	(<0.1)
胸水	0		0		0		1	(<0.1)	2	(0.1)	4	(<0.1)
胸膜線維症	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
胸膜炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
気縦隔症	2	(1.0)	0		0		0		0		2	(<0.1)
肺臓炎	0		0		0		0		2	(0.1)	3	(<0.1)
気胸	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
肺塞栓症	0		0		0		15	(0.4)	3	(0.2)	22	(0.4)
肺線維症	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
肺腫瘤	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
肺水腫	0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(<0.1)

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE						OVERALL					
	ABT-494						ABT-494					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)		15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)		30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)		6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)		12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)		ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)	
呼吸不全	0		0		1	(0.5)	0		3	(0.2)	3	(<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		1	(<0.1)	0		2	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(1.5)	1	(0.5)	3	(1.6)	44	(1.3)	23	(1.4)	80	(1.3)
皮膚および皮下組織障害												
血管浮腫	0		0		0		2	(<0.1)	0		2	(<0.1)
アトピー性皮膚炎	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
薬疹	0		0		0		1	(<0.1)	0		1	(<0.1)
汗腺炎	0		0		0		0		1	(<0.1)	1	(<0.1)
皮膚潰瘍	0		0		0		0		1	(<0.1)	3	(<0.1)
---	---		---		---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		0		0		4	(0.1)	2	(0.1)	8	(0.1)
外科および内科処置												

318

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
人工流産	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
乳房形成	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
治療中断	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
治療変更	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	0	2 (<0.1)	2 (0.1)	5 (<0.1)
血管障害						
深部静脈血栓症	0	0	0	6 (0.2)	2 (0.1)	11 (0.2)
血腫	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高血圧	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低血圧	0	0	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
マイ・トゥルナー症候群	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

319

表 2.7.4-110. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（続き）

	JAPANESE			OVERALL		
	ABT-494			ABT-494		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=121) (PYS=204.8) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD (N=126) (PYS=213.6) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD (N=124) (PYS=186.5) EVENTS (E/100PYS)	6 MG BID /15 MG QD (N=2883) (PYS=3421.6) EVENTS (E/100PYS)	12 MG BID /30 MG QD (N=1375) (PYS=1683.3) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 (N=4638) (PYS=6164.5) EVENTS (E/100PYS)
起立性低血圧	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
骨盤静脈血栓症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.5)	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
末梢動脈瘤	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
末梢動脈狭窄	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
末梢動脈血栓症	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ショック	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
出血性ショック	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
静脈血栓症	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
---	---	---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	1 (0.5)	0	0	18 (0.5)	10 (0.6)	32 (0.5)

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

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

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

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

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

相互参照：Updated J-ISS Table 2.4__3.2.2

2.7.4.2.1.3.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.2.1.3.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-111 に，投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-112 に，一覧表を表 2.7.4-113 に示す。また，M14-663 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

重篤な有害事象はウパダシチニブ群のみで報告された。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（2.0%，1/49 名）及び 15 mg 群（2.0%，1/49 名）と比較して，30 mg 群（10.0%，5/50 名）で高かった。

いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-111. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	0		1	(2.0)	1	(2.0)	5	(10.0)
感染症および寄生虫症								
蜂巣炎	0		0		1	(2.0)	0	
手足口病	0		0		0		1	(2.0)
帯状疱疹	0		0		0		1	(2.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		0		1	(2.0)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(2.0)	3	(6.0)
傷害、中毒および処置合併症								
腱断裂	0		0		0		1	(2.0)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.0)
神経系障害								
脳症	0		0		0		1	(2.0)
一過性脳虚血発作	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.0)	0		1	(2.0)

表 2.7.4-111. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
間質性肺疾患	0		0		0		1	(2.0)
----------	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.0)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__2.1.1

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（13.4 件/100 人年）と比較して，15 mg 群（22.9 件/100 人年）及び 30 mg 群（22.8 件/100 人年）で高かった。

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

表 2.7.4-112. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	14	(13.4)	23	(22.9)	20	(22.8)
耳および迷路障害						
突発性難聴	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.0)	0	
胃腸障害						
虚血性大腸炎	0		1	(1.0)	0	
痔核	0		1	(1.0)	0	
腸管穿孔	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		3	(3.0)	0	
肝胆道系障害						
胆管狭窄	0		1	(1.0)	0	
胆管結石	0		1	(1.0)	0	
胆嚢炎	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		3	(3.0)	0	
感染症および寄生虫症						
虫垂炎	1	(1.0)	0		0	
細菌感染	0		1	(1.0)	0	
蜂巣炎	0		1	(1.0)	0	
手足口病	0		0		1	(1.1)
帯状疱疹	2	(1.9)	1	(1.0)	3	(3.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		4	(4.6)
肺炎	1	(1.0)	0		2	(2.3)
細菌性肺炎	0		1	(1.0)	1	(1.1)
急性腎盂腎炎	0		1	(1.0)	0	
鼻炎	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(3.8)	6	(6.0)	11	(12.5)

表 2.7.4-112. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS (E/100PY)	
傷害、中毒および処置合併症						
頚椎骨折	1	(1.0)	0		0	
大腿骨骨折	1	(1.0)	0		0	
仙骨骨折	0		0		1	(1.1)
下肢骨折	0		1	(1.0)	0	
筋断裂	1	(1.0)	0		0	
橈骨骨折	0		1	(1.0)	0	
脊椎骨折	1	(1.0)	0		0	
腱断裂	0		0		1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(3.8)	2	(2.0)	2	(2.3)
臨床検査						
リンパ球数減少	0		0		1	(1.1)
フィラデルフィア染色体陽性	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.0)	1	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0		1	(1.0)	1	(1.1)
椎間板突出	0		1	(1.0)	0	
筋力低下	1	(1.0)	0		0	
肩回旋筋腱板症候群	0		1	(1.0)	0	
脊柱管狭窄症	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	4	(4.0)	1	(1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
急性リンパ性白血病	0		1	(1.0)	0	
ホジキン病	0		0		1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.0)	1	(1.1)

表 2.7.4-112. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS (E/100PY)	
神経系障害						
脳梗塞	1	(1.0)	0		0	
脳症	0		0		1	(1.1)
一過性脳虚血発作	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(1.9)	0		1	(1.1)
腎および尿路障害						
尿閉	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1	(1.0)	0		0	
喉頭蓋嚢胞	0		1	(1.0)	0	
間質性肺疾患	0		0		2	(2.3)
気縦隔症	2	(1.9)	0		0	
呼吸不全	0		0		1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	1	(1.0)	3	(3.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__2.2.1

表 2.7.4-113. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 7.5 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	352	NA	大腿骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	2[redacted]	140	168	帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	男性	5[redacted]	160	NA	筋断裂	Grade1	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	アジア人	男性	4[redacted]	92	継続中	脳梗塞	Grade1	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	男性	5[redacted]	9	18	一過性脳虚血発作 [b]	Grade 2	関連あり	変更なし
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	86	133	帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中断 投与中止
プラセボ→ ウパダシチニブ 7.5 mg 群									
[redacted]	アジア人	男性	7[redacted]	505	NA	頚椎骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
				505	NA	脊椎骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	2[redacted]	104	107	呼吸困難	Grade1	関連なし	変更なし
				104	107	筋力低下	Grade1	関連なし	変更なし
				744	755	虫垂炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	男性	6[redacted]	454	継続中	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
				482	489	気縦隔症 [d]	Grade 1	関連なし	変更なし
				489	継続中	気縦隔症 [d]	Grade 2	関連なし	変更なし
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	155	211	急性腎盂腎炎	Grade 4	関連あり	投与中断

表 2.7.4-113. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	323	366	胆管結石	Grade 2	関連なし	投与中断
				346	NA	胆管狭窄	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	395	490	喉頭蓋嚢胞	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	3[redacted]	111	386	鼻炎	Grade 1	関連なし	投与中断
				179	262	痔核	Grade 3	関連なし	投与中断
				301	395	突発性難聴	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	425	499	橈骨骨折	Grade 4	関連なし	変更なし
				426	499	下肢骨折	Grade 4	関連なし	変更なし
				640	756	肩回旋筋腱板症候群	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	5[redacted]	85	継続中	蜂巣炎 [d]	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	487	512	帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	429	519	関節痛	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	354	442	腸管穿孔	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	145	172	細菌性肺炎 [d]	Grade 3	関連あり	投与中止
プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted] [c]	アジア人	女性	3[redacted]	222	継続中	細菌感染 [d]	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	アジア人	女性	4[redacted]	216	継続中	急性リンパ性白血病	Grade 4	関連あり	投与中止
				216	継続中	フィラデルフィア染色体陽性	Grade 4	関連あり	投与中止

表 2.7.4-113. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	262	NA	脊柱管狭窄症	Grade 2	関連なし	変更なし
				383	424	胆嚢炎	Grade 3	関連あり	投与中断
				499	523	尿閉	Grade 1	関連なし	変更なし
				672	NA	椎間板突出	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	404	419	虚血性大腸炎	Grade 3	関連なし	変更なし
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	88	継続中	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 [d]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	106	128	肺炎 [d]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	384	384	呼吸不全	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	38	140	腱断裂 [b]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	4[redacted]	85	99	リンパ球数減少	Grade 4	関連あり	投与中止
				90	継続中	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 [d]	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	アジア人	女性	4[redacted]	298	継続中	細菌性肺炎	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	53	204	間質性肺疾患 [b]	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	492	615	仙骨骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	アジア人	男性	6[redacted]	328	継続中	ホジキン病	Grade 3	関連あり	投与中止

表 2.7.4-113. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	アジア人	男性	4[redacted]	39	46	脳症 [b]	Grade 2	関連あり	投与中断
				39	49	手足口病 [b]	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	4[redacted]	70	継続中	帯状疱疹 [b]	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	570	NA	帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	5[redacted]	138	234	関節痛	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	395	463	間質性肺疾患	Grade 2	関連なし	投与中止
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	245	276	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	518	542	帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	134	継続中	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	アジア人	女性	6[redacted]	179	継続中	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中止

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 投与 12 週時までに発現した事象

c. 治験薬の投与を中止した被験者

d. 追跡調査期間中に発現した事象

相互参照： M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3 2.1.17.2, Table 14.3 2.2.26.2

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-114 に，投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-115 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（16.2 件/100 人年）と比較して，15 mg 群（20.8 件/100 人年）及び 30 mg 群（20.4 件/100 人年）で高かった。

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

表 2.7.4-114. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS (E/100PY)	
ANY ADVERSE EVENT	21	(16.2)	26	(20.8)	22	(20.4)
心臓障害						
冠動脈狭窄	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	0		0	
耳および迷路障害						
突発性難聴	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(0.8)	0	
眼障害						
網膜分離症	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	0		0	
胃腸障害						
虚血性大腸炎	0		1	(0.8)	0	
痔核	0		1	(0.8)	0	
腸管穿孔	0		1	(0.8)	0	

表 2.7.4-114. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS (E/100PY)	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		3	(2.4)	0	
肝胆道系障害						
胆管狭窄	0		1	(0.8)	0	
胆管結石	0		1	(0.8)	0	
胆嚢炎	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		3	(2.4)	0	
感染症および寄生虫症						
虫垂炎	1	(0.8)	0		0	
細菌感染	0		1	(0.8)	0	
蜂巣炎	0		2	(1.6)	0	
手足口病	0		0		1	(0.9)
帯状疱疹	3	(2.3)	2	(1.6)	4	(3.7)
播種性帯状疱疹	0		0		1	(0.9)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		4	(3.7)
肺炎	2	(1.5)	0		2	(1.9)
細菌性肺炎	0		1	(0.8)	1	(0.9)
急性腎盂腎炎	0		1	(0.8)	0	
鼻炎	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(4.6)	8	(6.4)	13	(12.0)
傷害、中毒および処置合併症						
頚椎骨折	1	(0.8)	0		0	
大腿骨骨折	1	(0.8)	0		0	
仙骨骨折	0		0		1	(0.9)
下肢骨折	0		1	(0.8)	0	
筋断裂	1	(0.8)	0		0	
橈骨骨折	0		1	(0.8)	0	

表 2.7.4-114. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS (E/100PY)	
脊椎骨折	1	(0.8)	0		0	
腱断裂	0		0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(3.1)	2	(1.6)	2	(1.9)
臨床検査						
リンパ球数減少	0		0		1	(0.9)
フィラデルフィア染色体陽性	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(0.8)	1	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0		1	(0.8)	1	(0.9)
椎間板突出	0		1	(0.8)	0	
筋力低下	1	(0.8)	0		0	
偽関節	1	(0.8)	0		0	
肩回旋筋腱板症候群	0		1	(0.8)	0	
脊柱管狭窄症	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(1.5)	4	(3.2)	1	(0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
急性リンパ性白血病	0		1	(0.8)	0	
ホジキン病	0		0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(0.8)	1	(0.9)
神経系障害						
脳梗塞	1	(0.8)	0		0	
脳症	0		0		1	(0.9)
末梢性ニューロパチー	1	(0.8)	0		0	
一過性脳虚血発作	1	(0.8)	0		0	

表 2.7.4-114. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS (E/100PY)	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	0		1	(0.9)
腎および尿路障害						
水腎症	0		1	(0.8)	0	
尿閉	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		2	(1.6)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1	(0.8)	0		0	
喉頭蓋嚢胞	0		1	(0.8)	0	
間質性肺疾患	0		0		2	(1.9)
気縦隔症	2	(1.5)	0		0	
呼吸不全	0		0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	1	(0.8)	3	(2.8)
血管障害						
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	0		0	

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照： M14-663 試験 CSR W84 Table 14.3__2.2.1

表 2.7.4-115. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 7.5 mg 群									
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	490	継続中	網膜分離症	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	アジア人	女性	6[redacted]	584	620	末梢性ニューロパチー	Grade 3	関連なし	投与中断
				669	NA	偽関節	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	781	808	帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	男性	5[redacted]	160	799[c]	筋断裂	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	864	902	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
プラセボ→ ウパダシチニブ 7.5 mg 群									
[redacted]	アジア人	男性	7[redacted]	505	675[c]	頚椎骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
				505	675[c]	脊椎骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][d]	アジア人	女性	6[redacted]	586	継続中	冠動脈狭窄	Grade 1	関連なし	投与中止
				587	継続中	末梢動脈閉塞性疾患	Grade 1	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	824	850	蜂巣炎	Grade 3	関連あり	投与中断
プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	499	522	帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	672	696	水腎症	Grade 2	関連あり	投与中断
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	553	600	帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	570	683[c]	帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中断

表 2.7.4-115. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-663 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	2[redacted]	725	754	播種性帯状疱疹	Grade 4	関連あり	投与中断

NA = 該当なし
a. 治験薬投与開始からの日数
b. 投与 60 週時データカットオフ時点までに報告された重篤な有害事象があった被験者
c. 投与 60 週時データカットオフ時点から有害事象の消失日が変更
d. 治験薬の投与を中止した被験者
相互参照： M14-663 試験 CSR W84 Table 14.3　2.2.19.1，14.3　3 項

2.7.4.2.1.3.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-116 に，投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-117 に，一覧表を表 2.7.4-118 に示す。また，M15-555 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（2.8%，6/215 名）及び MTX 継続群（2.8%，6/216 名）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（5.1%，11/217 名）で高かった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，胆石症（ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 名）及び急性胆嚢炎（MTX 継続群で 2 名）のみであった。

表 2.7.4-116. 投与 14 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	6 (2.8)	11 (5.1)	6 (2.8)
心臓障害			
心房細動	1 (0.5)	1 (0.5)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.5)
洞性頻脈	0	1 (0.5)	0

336

表 2.7.4-116. 投与 14 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
胸痛	0	1 (0.5)	0
発熱	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (0.9)	0
肝胆道系障害			
急性胆嚢炎	2 (0.9)	0	0
胆石症	0	0	2 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	0	2 (0.9)
感染症および寄生虫症			
四肢膿瘍	0	1 (0.5)	0
尿路性敗血症	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症			
上腕骨骨折	0	0	1 (0.5)
関節脱臼	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0
関節リウマチ	0	1 (0.5)	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
乳癌	0	1 (0.5)	0
非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.5)	0

表 2.7.4-116. 投与 14 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (0.9)	0
神経系障害			
出血性卒中	0	1 (0.5)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害			
腎結石症	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.5)	0
肺塞栓症	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (0.9)	0
血管障害			
高血圧	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.5)	0

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 14.3__2.1

投与 48 週時データカットオフ

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（19.6 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群（17.8 件/100 人年）で同程度であった。

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

表 2.7.4-117. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	66 (19.6)	60 (17.8)
血液およびリンパ系障害		
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0
リンパ節炎	0	1 (0.3)
好中球減少症	0	1 (0.3)
---	---	---
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.6)
心臓障害		
心房細動	3 (0.9)	0
心房粗動	1 (0.3)	0
うっ血性心不全	1 (0.3)	0
うっ血性心筋症	1 (0.3)	0
冠動脈疾患	1 (0.3)	0
心筋梗塞	0	3 (0.9)
洞性頻脈	1 (0.3)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	8 (2.4)	3 (0.9)
耳および迷路障害		
耳痛	0	1 (0.3)
混合性難聴	1 (0.3)	0
---	---	---

表 2.7.4-117. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害		
黄斑円孔	0	1 (0.3)
網膜剥離	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.6)
胃腸障害		
便秘	1 (0.3)	0
麻痺性イレウス	0	1 (0.3)
腸閉塞	1 (0.3)	0
腸管穿孔	0	1 (0.3)
食道炎	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	1 (0.3)	0
治癒不良	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)	0
心突然死	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.5)	1 (0.3)
肝胆道系障害		
急性胆嚢炎	0	0
胆石症	0	2 (0.6)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.6)
感染症および寄生虫症		
四肢膿瘍	1 (0.3)	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.3)	0

表 2.7.4-117. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
バルトリン腺膿瘍	2 (0.6)	0
気管支炎	2 (0.6)	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)	2 (0.6)
蓄膿	1 (0.3)	0
胃腸炎	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	2 (0.6)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.3)	0
インフルエンザ	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0
骨髄炎	0	1 (0.3)
肺炎	6 (1.8)	2 (0.6)
腎盂腎炎	0	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症症候群	0	1 (0.3)
尿路感染	0	2 (0.6)
尿路性敗血症	0	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	17 (5.1)	15 (4.4)
傷害、中毒および処置合併症		
胸部損傷	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
足骨折	1 (0.3)	0
上腕骨骨折	0	3 (0.9)
関節脱臼	0	1 (0.3)
下肢骨折	1 (0.3)	0
人工関節周囲骨折	0	1 (0.3)
外傷性気胸	1 (0.3)	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0
交通事故	1 (0.3)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)

表 2.7.4-117. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
ストレス骨折	0	1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.3)	0
各種物質毒性	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	9 (2.7)	8 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	1 (0.3)	0
肋軟骨炎	1 (0.3)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
関節リウマチ	2 (0.6)	3 (0.9)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	5 (1.5)	6 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
結腸腺癌	0	1 (0.3)
乳癌	1 (0.3)	1 (0.3)
浸潤性乳管癌	1 (0.3)	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	1 (0.3)
非ホジキンリンパ腫	1 (0.3)	0
直腸腺癌	1 (0.3)	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	4 (1.2)	5 (1.5)
神経系障害		
脳血管発作	0	1 (0.3)
出血性卒中	1 (0.3)	0
ICU 関連筋力低下	0	1 (0.3)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.3)	0

表 2.7.4-117. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)
不全対麻痺	0	1 (0.3)
一過性全健忘	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	4 (1.2)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
製品の問題		
医療機器位置異常	0	1 (0.3)
医療機器の問題	1 (0.3)	0
医療機器のゆるみ	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	1 (0.3)
精神障害		
精神状態変化	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	2 (0.6)
腎結石症	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	0	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)	0
胸水症	1 (0.3)	0

表 2.7.4-117. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
肺塞栓症	2 (0.6)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.5)	2 (0.6)
外科および内科処置		
人工流産	0	0
TOTAL EVENTS	0	0
血管障害		
高血圧	1 (0.3)	0
末梢動脈瘤	0	1 (0.3)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	3 (0.9)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 14.3　1.3_G

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	39	39	出血性卒中[b]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][c]	白人	男性	5[redacted]	338	413	心房細動	Grade 2	関連なし	変更なし
				338	413	心房粗動	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	38	41	胸痛[b]	Grade 2	関連あり	変更なし
				38	41	洞性頻脈[b]	Grade 2	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	411	433	鉄欠乏性貧血	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	184	189	肋骨骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
				184	189	脛骨骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
				184	189	下肢骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
				184	189	外傷性気胸	Grade 3	関連なし	変更なし
				184	189	交通事故	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	32	34	心房細動[b]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	370	375	肺炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	54	継続中	関節リウマチ[b]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	106	108	バルトリン腺膿瘍	Grade 1	関連なし	投与中断
				453	455	バルトリン腺膿瘍	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	417	437	心房細動	Grade 2	関連なし	変更なし

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	101	168	医療機器のゆるみ	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	35	54	発熱 [b]	Grade 2	関連あり	投与中断 投与中止
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	11	34	乳癌 [b]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	371	373	食道炎	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	370	382	冠動脈疾患	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	368	NA	肺塞栓症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	333	継続中	うっ血性心不全	Grade 2	関連なし	投与中断 投与中止
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	142	145	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][c]	黒人	女性	5[redacted]	27	32	肺塞栓症 [b]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	アメリカ先住民／アラスカ先住民	女性	7[redacted]	307	425	大腿骨骨折	Grade 2	関連なし	変更なし
				513	513	治癒不良	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	289	291	穿孔性虫垂炎	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	423	426	肋軟骨炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	46	56	四肢膿瘍 [b]	Grade 1	関連なし	投与中断
				293	304	肺炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	32	33	慢性閉塞性肺疾患 [b]	Grade 3	関連なし	投与中断
				181	182	便秘	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	365	372	一過性全健忘	Grade 3	関連あり	投与中断

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	98	継続中	非ホジキンリンパ腫 [b]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	191	209	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted] [c]	黒人	女性	7[redacted]	28	29	高血圧 [b]	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	245	265	敗血症	Grade 3	関連なし	投与中止
MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted] [c]	白人	女性	3[redacted]	141	148	自然流産	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	231	253	頭蓋内動脈瘤	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	男性	5[redacted]	3	6	筋骨格系胸痛 [b]	Grade 2	関連あり	変更なし
				271	346	肺炎	Grade 4	関連あり	投与中止
				271	273	腸閉塞	Grade 2	関連なし	投与中断
				271	276	腎機能障害	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	116	継続中	関節リウマチ	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	65	継続中	心房細動 [b]	Grade 2	関連あり	投与中断 投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	400	427	混合性難聴	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	179	179	心突然死	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	64	72	腎結石症 [b]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	411	継続中	浸潤性乳管癌	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	4	9	急性胆嚢炎 [b]	Grade 4	関連なし	投与中断

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	249	275	胸部損傷	Grade 3	関連なし	投与中断
				249	275	足骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
				249	275	脊椎圧迫骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
				249	275	胸水症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	混血	女性	4[redacted]	261	281	口腔ヘルペス	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][c]	アジア人	男性	6[redacted]	477	継続中	直腸腺癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	448	450	関節痛	Grade 1	関連なし	投与中断
				448	450	医療機器の問題	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	203	204	呼吸困難	Grade 3	関連あり	投与中断
				203	204	筋骨格系胸痛	Grade 3	関連あり	投与中断
				295	302	蜂巣炎	Grade 3	関連あり	変更なし
				295	302	感染性皮膚潰瘍	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	4[redacted]	151	154	気管支炎	Grade 1	関連あり	投与中断
				153	154	非心臓性胸痛	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	アジア人	女性	6[redacted]	114	134	気管支炎	Grade 2	関連あり	投与中断
				159	継続中	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中止
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	332	継続中	脊椎圧迫骨折	Grade 3	関連なし	変更なし

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
				336	341	麻痺性イレウス	Grade 3	関連なし	変更なし
				341	341	腸管穿孔	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	275	293	悪性黒色腫	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	418	429	肩回旋筋腱板症候群	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	59	60	関節脱臼 [b]	Grade 3	関連なし	変更なし
				99	126	上腕骨骨折 [b]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	450	継続中	好中球減少症	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	354	継続中	耳痛	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	305	315	帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	250	254	心筋梗塞	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	男性	5[redacted]	281	303	末梢動脈瘤	Grade 1	関連あり	投与中止
				281	303	末梢動脈血栓症	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	282	285	尿路感染	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	213	324	表在性血栓性静脈炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	3[redacted]	1	17	関節リウマチ [b]	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	297	297	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	171	177	骨髄炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	黒人	女性	5[redacted]	350	365	胃腸炎	Grade 1	関連あり	投与中断

349

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	295	312	肺炎	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	23	24	虚血性脳卒中 [b]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	47	50	心筋梗塞 [b]	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	132	166	敗血症症候群	Grade 3	関連あり	投与中止
				132	155	蜂巣炎	Grade 3	関連あり	投与中止
				152	209	ICU 関連筋力低下	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	3[redacted]	49	51	胆石症 [b]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	374	477	黄斑円孔	Grade 3	関連なし	投与中断
				374	477	網膜剥離	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	278	291	人工関節周囲骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	4[redacted]	254	338	乳癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	336	336	皮膚有棘細胞癌	Grade 2	関連なし	変更なし
				363	377	敗血症	Grade 2	関連あり	投与中止
				363	377	急性腎障害	Grade 2	関連あり	投与中止
				363	377	尿路感染	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	227	232	インフルエンザ	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	262	265	非心臓性胸痛	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	397	NA	上腕骨骨折	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted] [c]	アジア人	男性	7[redacted]	106	121	急性腎障害	Grade 2	関連なし	投与中止
				106	継続中	リンパ節炎	Grade 2	関連あり	投与中止
				136	136	結腸腺癌	Grade 3	関連なし	変更なし
MTX→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	328	338	気管支炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	220	288	上腕骨骨折	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	355	365	腰部脊柱管狭窄症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	126	135	喘息	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	393	継続中	慢性閉塞性肺疾患	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	4[redacted]	195	198	脳血管発作	Grade 3	関連あり	本事象発現前に投与終了
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	465	525	浸潤性乳管癌	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	4[redacted]	7	10	急性胆嚢炎 [b]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	163	171	医療機器位置異常	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	43	45	尿路性敗血症 [b]	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	386	419	蜂巣炎	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	235	245	腎盂腎炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	372	393	肺炎	Grade 1	関連あり	投与中断
				549	579	帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断

351

表 2.7.4-118. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	451	NA	ストレス骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	4[redacted]	161	165	精神状態変化	Grade 3	関連なし	投与中断
				161	165	各種物質毒性	Grade 3	関連なし	投与中断
				233	236	関節リウマチ	Grade 2	関連なし	投与中断
				258	259	筋骨格系胸痛	Grade 1	関連なし	変更なし

NA = 該当なし

Note: 申請時では，蓄膿（被験者番号 [redacted]），不全対麻痺（被験者番号 [redacted]），胆石症（被験者番号 [redacted]），関節リウマチ（被験者番号 [redacted]）を SAE として集計したが，更新時では SAE として集計しなかった

Note: 申請時では，MTX→ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に投与 330 日目に発現したうっ血性心筋症が重篤な有害事象として報告されたが，その後，当該事象は治験責任（担当）医師により非重篤と判断され，新たに投与 583 日目に発現したうっ血性心筋症の悪化（PT 名：うっ血性心筋症）が重篤な有害事象として追加報告された

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 投与 14 週時までに発現した事象

c. 治験薬の投与を中止した被験者

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 14.3__2.17.2，M15-555 試験 CSR W48 Table 14.3__2.1.2_G，M15-555 試験 CSR W84 Table 14.3__2.1.2_G

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-119 に，投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-120 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

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

表 2.7.4-119. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	78 (18.5)	72 (16.9)
血液およびリンパ系障害		
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0
リンパ節炎	0	1 (0.2)
好中球減少症	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	2 (0.5)
心臓障害		
狭心症	0	1 (0.2)
心房細動	3 (0.7)	0
心房粗動	1 (0.2)	0
うっ血性心不全	1 (0.2)	0
心肺停止	0	1 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0
心筋梗塞	0	3 (0.7)
洞性頻脈	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	7 (1.7)	5 (1.2)
耳および迷路障害		
耳痛	0	1 (0.2)
混合性難聴	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害		
黄斑円孔	0	1 (0.2)
網膜剥離	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)
胃腸障害		
大腸炎	1 (0.2)	0

表 2.7.4-119. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
便秘	1 (0.2)	0
腸憩室	1 (0.2)	0
麻痺性イレウス	0	1 (0.2)
腸閉塞	1 (0.2)	0
腸管穿孔	0	1 (0.2)
食道炎	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.2)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	1 (0.2)	0
治癒不良	1 (0.2)	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)	0
心突然死	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.2)	2 (0.5)
肝胆道系障害		
胆石症	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症		
四肢膿瘍	1 (0.2)	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.2)	0
細菌性関節炎	1 (0.2)	0
バルトリン腺膿瘍	2 (0.5)	0
気管支炎	2 (0.5)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)	3 (0.7)
胃腸炎	0	1 (0.2)
帯状疱疹	0	2 (0.5)

表 2.7.4-119. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	0
インフルエンザ	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0
骨髄炎	0	1 (0.2)
肺炎	7 (1.7)	3 (0.7)
腎盂腎炎	0	1 (0.2)
慢性腎盂腎炎	1 (0.2)	0
敗血症	1 (0.2)	2 (0.5)
敗血症症候群	0	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.2)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	20 (4.7)	18 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症		
胸部損傷	1 (0.2)	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0
腓骨骨折	0	1 (0.2)
足骨折	1 (0.2)	0
上腕骨骨折	0	4 (0.9)
関節脱臼	0	1 (0.2)
下肢骨折	1 (0.2)	0
人工関節周囲骨折	0	1 (0.2)
外傷性気胸	1 (0.2)	0
肋骨骨折	1 (0.2)	0
交通事故	1 (0.2)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
ストレス骨折	0	1 (0.2)
脛骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
各種物質毒性	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	9 (2.1)	12 (2.8)

表 2.7.4-119. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
代謝および栄養障害		
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	1 (0.2)	0
肋軟骨炎	1 (0.2)	0
椎間板突出	0	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.2)
関節リウマチ	2 (0.5)	2 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0
脊椎すべり症	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	8 (1.9)	8 (1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
結腸腺癌	0	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	1 (0.2)
悪性黒色腫	0	1 (0.2)
非ホジキンリンパ腫	1 (0.2)	0
直腸腺癌	1 (0.2)	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	4 (0.9)	5 (1.2)
神経系障害		
脳血管発作	0	1 (0.2)
出血性卒中	1 (0.2)	0

表 2.7.4-119. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ICU 関連筋力低下	0	1 (0.2)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.2)	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.2)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0
一過性全健忘	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	4 (0.9)	3 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	0
製品の問題		
医療機器位置異常	0	1 (0.2)
医療機器の問題	1 (0.2)	0
医療機器のゆるみ	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	1 (0.2)
精神障害		
精神状態変化	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.2)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	2 (0.5)
腎機能障害	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	0	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)	0

表 2.7.4-119. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
胸水症	1 (0.2)	0
胸膜炎	1 (0.2)	0
気胸	0	1 (0.2)
肺塞栓症	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	6 (1.4)	3 (0.7)
血管障害		
深部静脈血栓症	0	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)	0
低血圧	1 (0.2)	0
末梢動脈瘤	0	1 (0.2)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.2)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	4 (0.9)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 14.3__1.3_G

表 2.7.4-120. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	539	567	坐骨神経痛	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	411	447[b]	鉄欠乏性貧血	Grade 2	関連なし[c]	投与中断
[redacted][d]	白人	女性	7[redacted]	156	554	変形性関節症	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][d,e]	白人	女性	6[redacted]	528	539	胸膜炎	Grade 4	関連あり	投与中止
				528	539	肺炎	Grade 4	関連あり	投与中止
				557	573	低ナトリウム血症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	474	476	肩回旋筋腱板症候群	Grade 3	関連なし	変更なし
				601	615	細菌性関節炎	Grade 3	関連あり	投与中断
MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	524	529	脊柱管狭窄症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	583	589	大腸炎	Grade 2	関連なし	変更なし
				583	NA	腸憩室	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	589	594	慢性腎盂腎炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c,e]	黒人	男性	5[redacted]	583	586	うっ血性心筋症	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	462	470	尿路感染	Grade 2	関連あり	投与中断
				464	464	低血圧	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted][e]	白人	女性	3[redacted]	118	122	自然流産	Grade 1	関連なし	変更なし

359

表 2.7.4-120. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted][e]	白人	男性	4[redacted]	585	592	敗血症	Grade 3	関連あり	投与中断投与中止
				585	592	多臓器機能不全症候群	Grade 3	関連あり	投与中断投与中止
				590	592	気胸	Grade 3	関連あり	投与中止
				592	592	心肺停止	Grade 4	関連あり	変更なし
[redacted][e]	白人	男性	6[redacted]	332	407[b]	脊椎圧迫骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	580	589	深部静脈血栓症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	515	526	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][e]	白人	男性	5[redacted]	281	303	末梢動脈瘤	Grade 1	関連なし[c]	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	389	NA	腓骨骨折	Grade 1	関連なし	投与中断
				389	NA	上腕骨骨折	Grade 1	関連なし	投与中断
				389	NA	交通事故	Grade 1	関連なし	投与中断
				389	NA	脛骨骨折	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][e]	アジア人	男性	6[redacted]	412	継続中	脊椎すべり症	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][d]	白人	女性	7[redacted]	404	415	肺炎	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	397	594[b]	上腕骨骨折	Grade 2	関連なし	投与中断
MTX→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	406	468	狭心症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][e]	白人	女性	6[redacted]	465	継続中[b]	浸潤性乳管癌	Grade 3	関連なし	投与中止

表 2.7.4-120. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	451	785[b]	ストレス骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
				541	557	蜂巣炎	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	407	NA	椎間板突出	Grade 2	関連なし	変更なし

NA = 該当なし
a. 治験薬投与開始からの日数
b. 投与 48 週時データカットオフ時点から有害事象の消失日が変更
c. 投与 48 週時データカットオフ時点から因果関係の判断が変更
d. 投与 48 週時データカットオフ時点までに報告された重篤な有害事象があった被験者
e. 治験薬の投与を中止した被験者
相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 14.3__2.1.2_G, 14.3__3 項

2.7.4.2.1.3.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-121 に，一覧表を表 2.7.4-122 に示す。また，M13-545 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。なお，ウパダシチニブ 7.5 mg 群の重篤な有害事象については，2.7.4.5.1.2.2.3 項に示す。

投与 24 週時

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群で高く（6.4%，20/314 名），ウパダシチニブ 15 mg 群（4.7%，15/317 名）及び MTX 群（4.1%，13/314 名）は同程度であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，急性心筋梗塞（MTX 群で 2 名），肺炎（ウパダシチニブ 30 mg 群で 3 名及び MTX 群で 2 名）及び変形性関節症（ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 名）のみであった。

361

表 2.7.4-121. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

			---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	13	(4.1)	15	(4.7)	20	(6.4)
心臓障害						
急性心筋梗塞	2	(0.6)	0		1	(0.3)
心房細動	1	(0.3)	0		0	
心筋梗塞	0		1	(0.3)	0	
梗塞後狭心症	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
胃腸障害						
腹痛	1	(0.3)	0		0	
腹水	0		0		1	(0.3)
食中毒	0		0		1	(0.3)
胃潰瘍	0		0		1	(0.3)
単径ヘルニア	0		0		1	(0.3)
大腸穿孔	0		0		1	(0.3)
大腸ポリープ	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	0		6	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
突然死	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.3)
肝胆道系障害						
細胆管炎	1	(0.3)	0		0	
肝静脈血栓症	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
感染症および寄生虫症						
細菌性腎盂腎炎	1	(0.3)	0		0	
蜂巣炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)

表 2.7.4-121. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

			---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
憩室炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肺感染	0		1	(0.3)	0	
腹膜炎	0		0		1	(0.3)
肺炎	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
クリプトコッカス性肺炎	0		1	(0.3)	0	
敗血症	0		0		1	(0.3)
尿路感染	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.3)	5	(1.6)	7	(2.2)
傷害、中毒および処置合併症						
股関節部骨折	0		0		1	(0.3)
関節脱臼	1	(0.3)	0		0	
処置後瘻孔	1	(0.3)	0		0	
橈骨骨折	0		0		1	(0.3)
交通事故	1	(0.3)	0		0	
腱断裂	0		1	(0.3)	0	
手首関節骨折	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
代謝および栄養障害						
異常体重増加	0		1	(0.3)	0	
糖尿病性ケトアシドーシス	0		1	(0.3)	0	
低カリウム血症	1	(0.3)	0		0	
肥満	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.6)	2	(0.6)	0	
筋骨格系および結合組織障害						
変形性関節症	0		0		2	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.6)

表 2.7.4-121. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

			---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0		1	(0.3)	0	
卵巣癌	1	(0.3)	0		0	
扁平上皮癌	0		1	(0.3)	0	
子宮上皮内癌	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	3	(0.9)	0	
神経系障害						
低酸素性虚血性脳症	0		1	(0.3)	0	
一過性脳虚血発作	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(0.6)	0	
腎および尿路障害						
腎不全	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.3)
生殖系および乳房障害						
卵巣嚢胞	0		1	(0.3)	0	
卵巣嚢胞破裂	0		0		1	(0.3)
前立腺炎	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	2	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	0		0		1	(0.3)
胸膜炎	1	(0.3)	0		0	
肺塞栓症	1	(0.3)	0		0	
肺線維症	0		1	(0.3)	0	
呼吸不全	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)

表 2.7.4-121. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

			---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害						
血管浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血管障害						
末梢動脈閉塞性疾患	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.3)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 24 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 24 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.3__2.1.1_G

表 2.7.4-122. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	141	NA	異常体重増加	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	138	148	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中止
				139	継続中	肺線維症	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	79	NA	腱断裂	Grade 1	関連なし	投与中断
				84	91	腱断裂	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	9	40	蜂巣炎	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	154	172	子宮上皮内癌	Grade 4	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	23	51	肺感染	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	110	142	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	Grade 4	関連なし	投与中止
				110	142	肝静脈血栓症	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	91	NA	扁平上皮癌	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	150	154	糖尿病性ケトアシドーシス	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	29	112	心筋梗塞	Grade 4	関連あり	投与中止
				29	112	低酸素性虚血性脳症	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	88	96	一過性脳虚血発作	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	174	181	血管浮腫	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	166	171	憩室炎	Grade 4	関連あり	投与中断

表 2.7.4-122. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	アジア人	女性	7[redacted]	150	継続中	クリプトコッカス性肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	175	NA	卵巣嚢胞	Grade 3	関連あり	変更なし
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	92	154	末梢動脈閉塞性疾患	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	77	112	憩室炎	Grade 3	関連あり	投与中断 投与中止
				77	112	大腸穿孔	Grade 3	関連あり	投与中断 投与中止
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	113	NA	急性心筋梗塞	Grade 1	関連なし	投与中断
				116	120	梗塞後狭心症	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	4[redacted]	99	継続中	変形性関節症[c]	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	12	16	肺炎	Grade 4	関連なし	投与中止
				15	16	敗血症	Grade 4	関連なし	投与中止
				15	16	腎不全	Grade 4	関連なし	投与中止
				15	16	呼吸不全	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	81	86	腹水	Grade 2	関連なし	投与中断
				81	86	卵巣嚢胞破裂	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	50	54	食中毒	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	3	13	尿路感染	Grade 3	関連なし	投与中断

表 2.7.4-122. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	73	88	胃潰瘍	Grade 4	関連あり	変更なし
				73	88	腹膜炎	Grade 4	関連あり	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	149	191	橈骨骨折	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	68	73	肺炎	Grade 4	関連なし	投与中断
				68	73	喘息	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	67	198	単径ヘルニア	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	17	65	肺炎	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	7[redacted]	2	10	股関節部骨折	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	126	126	変形性関節症	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	アジア人	男性	6[redacted]	51	61	前立腺炎	Grade 3	関連あり	NA
[redacted][b]	アジア人	女性	7[redacted]	51	51	突然死	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	121	359	手首関節骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	混血	男性	6[redacted]	51	85	蜂巣炎	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	138	139	大腸ポリープ	Grade 1	関連なし	変更なし
MTX 群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	139	147	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	92	NA	肥満	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	53	53	急性心筋梗塞	Grade 3	関連なし	変更なし

表 2.7.4-122. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	127	149	細菌性腎盂腎炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	56	継続中	卵巣癌	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	73	78	胸膜炎	Grade 1	関連なし	変更なし
				73	78	肺炎	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	黒人	女性	4[redacted]	1	31	低カリウム血症	Grade 1	関連なし	変更なし
				8	10	腹痛	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	155	継続中	心房細動	Grade 3	関連なし	変更なし
				155	継続中	肺塞栓症	Grade 3	関連なし	変更なし
				155	162	急性心筋梗塞	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	82	継続中	関節脱臼	Grade 2	関連なし	投与中断
				82	継続中	交通事故	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	161	161	血管浮腫	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	138	184	蜂巣炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	161	継続中	処置後瘻孔	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	129	161	細胆管炎	Grade 3	関連あり	投与中止

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 治験薬の投与を中止した被験者

c. 申請時では，変形性関節症（LLT：変形性股関節症）及び変形性関節症（LLT：肩関節症）が SAE として集計されたが，更新時では変形性関節症（LLT：変形性股関節症）のみが SAE として集計された。

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.3__2.1.18.2_G，16.2_7.1.1，M13-545 試験 CSR W72 Table 14.3__2.16.2_G

369

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-123 に，投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-124 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

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

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

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	41 (11.7)	54 (13.9)	58 (15.1)	59 (13.6)	62 (14.8)
心臓障害					
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
急性心筋梗塞	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心房細動	1 (0.3)	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心筋梗塞	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
梗塞後狭心症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
洞結節機能不全	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.7)	4 (1.0)
眼障害					
黄斑円孔	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
胃腸障害					
腹痛	1 (0.3)	0	0	0	0
腹壁血腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腹水	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
食中毒	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
胃腸出血	1 (0.3)	0	0	0	0
歯肉退縮	1 (0.3)	0	0	0	0
嵌頓臍径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2)
臍径ヘルニア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
大腸穿孔	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膵臓障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	2 (0.5)	8 (2.1)	2 (0.5)	9 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態					
心臓死	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胸痛	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
死亡	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
突然死	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
肝胆道系障害					
細胆管炎	1 (0.3)	0	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0	0	0	0
胆石症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胆嚢穿孔	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

373

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症					
細菌性腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
女性生殖器結核	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胆嚢膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.2)	0

374

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
肺感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.2)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
結核性腹膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腹膜炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺炎	3 (0.9)	5 (1.3)	6 (1.6)	5 (1.2)	6 (1.4)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
大腸菌性肺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腎盂腎炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Q 熱	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
敗血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
尿路感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	10 (2.9)	16 (4.1)	19 (4.9)	18 (4.2)	20 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症					
大腿骨骨折	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
関節脱臼	1 (0.3)	0	0	0	0
処置後瘻孔	1 (0.3)	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
交通事故	1 (0.3)	0	0	0	0
腱断裂	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.7)

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
臨床検査					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
代謝および栄養障害					
異常体重増加	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0
肥満	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (0.9)	2 (0.5)

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
筋骨格系および結合組織障害					
滑液包炎	1 (0.3)	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
頚部痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
変形性関節症	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
骨壊死	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.2)
脊椎すべり症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
交感神経性後頚部症候群	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.2)	4 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
子宮頚部癌第 0 期	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
悪性新生物進行	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.3)	0	0	0	0
卵巣癌	1 (0.3)	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮癌	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
子宮上皮内癌	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	4 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.9)	3 (0.7)
神経系障害					
頚動脈硬化症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
頚動脈疾患	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
低酸素性虚血性脳症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
不全単麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0

379

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
失神	0	0	0	1 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	5 (1.3)	0	6 (1.4)	0
妊娠、産褥および周産期の状態					
自然流産	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神障害					
うつ病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害					
急性腎障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
腎仙痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害					
子宮内膜増殖症	1 (0.3)	0	0	0	0
過長過多不規則月経	1 (0.3)	0	0	0	0
卵巣嚢胞破裂	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
喘息クリーゼ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
胸膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0
肺塞栓症	2 (0.6)	0	0	0	0
肺線維症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
肺肉芽腫	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	5 (1.4)	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.7)	4 (1.0)
皮膚および皮下組織障害					
血管浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
薬疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)

382

表 2.7.4-123. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
血管障害					
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0
高血圧	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
末梢動脈狭窄	1 (0.3)	0	0	0	0
出血性ショック	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.

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

MTX MONO INCLUDES MTX EXPOSURE AS MONOTHERAPY FROM SUBJECTS STARTING ON MTX MONOTHERAPY CENSORED AT RESCUING TIME OF RESCUE TO ABT-494 + MTX.

ABT-494 15 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 15 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

383

ABT-494 30 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 30 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

ANY ABT-494 15 MG QD INCLUDES ABT-494 15 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 15 MG QD + MTX.

ANY ABT-494 30 MG QD INCLUDES ABT-494 30 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 30 MG QD + MTX.

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 14.3__1.1.4_G

表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	337	380	薬疹	Grade 1	関連あり	投与中止
				369	397	トランスアミナーゼ上昇	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	183	NA	異常体重増加	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	79	188[c]	腱断裂	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	420	448	細菌性肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	501	515	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	110	142	悪性新生物進行[d]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	91	継続中[c]	肺扁平上皮癌[d]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	436	466	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	235	248	頚部痛	Grade 1	関連なし	投与中断
				237	256	陰部単純ヘルペス	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	202	242	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	263	302	胆嚢穿孔	Grade 2	関連なし	投与中止
				263	302	膵臓障害	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][e]	白人	女性	3[redacted]	252	254	糖尿病性ケトアシドーシス	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	336	350	急性冠動脈症候群	Grade 4	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	141	521	骨壊死	Grade 2	関連なし	変更なし
				286	304	頚動脈硬化症	Grade 1	関連なし	投与中断

表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	404	415	気管支炎	Grade 3	関連あり	投与中断
				404	415	パラインフルエンザウイルス感染	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	317	793	変形性関節症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	アメリカ先住民／アラスカ先住民	女性	4[redacted]	244	262	肺炎	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	315	315	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	319	継続中	頚動脈疾患	Grade 3	関連なし	投与中断
				319	319	一過性脳虚血発作	Grade 3	関連なし	投与中止
				319	333	出血性ショック	Grade 4	関連なし	投与中止
				319	330	腹壁血腫	Grade 3	関連なし	投与中止
				321	333	慢性閉塞性肺疾患	Grade 4	関連なし	投与中止
				327	336	大腸菌性肺炎	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	286	287	胸痛	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	179	268	肺炎	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	531	536	急性腎障害	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	8[redacted]	375	427	大腿骨骨折	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	3[redacted]	183	183	死亡	Grade 4	関連なし	変更なし
				183	183	肝酵素上昇	Grade 4	関連なし	投与中止

表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	161	継続中	女性生殖器結核[d]	Grade 3	関連あり	投与中止
				161	継続中	結核性腹膜炎[d]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	245	248	喘息	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	330	496	脊椎すべり症	Grade 1	関連なし	投与中断
ウパダシチニブ 15 mg→ ウパダシチニブ 15 mg + MTX/csDMARD 群									
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	373	444	肛径部膿瘍	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	233	253	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	黒人	男性	6[redacted]	242	244	インフルエンザ	Grade 3	関連なし	変更なし
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	503	512	喘息クリーゼ	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	167	NA	異常体重増加	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	337	NA	異常体重増加	Grade 1	関連あり	変更なし
				346	362	腎盂腎炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	334	367	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	468	481	帯状疱疹	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	280	継続中	椎間板突出	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	81	86	腹水	Grade 2	関連なし	投与中断
				81	86	卵巣嚢胞破裂	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	白人	男性	3[redacted]	235	246	Q 熱	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	8[redacted]	250	継続中	胃潰瘍	Grade 1	関連なし	投与中止
				267	267	心不全	Grade 1	関連なし	変更なし
				267	267	心筋梗塞	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	49[c]	54	食中毒	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b,e]	白人	女性	5[redacted]	285	継続中	十二指腸潰瘍	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	256	継続中	皮膚潰瘍	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	231	273	子宮癌	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	505	継続中	肺扁平上皮癌	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted][e]	アジア人	女性	4[redacted]	245	622	うつ病	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][e]	白人	男性	7[redacted]	211	218	上気道感染	Grade 2	関連あり	投与中断
				438	464	上気道感染	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	219	232	腎仙痛	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	386	386	心臓死	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	304	305	慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	黒人	女性	6[redacted]	475	477	胆石症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	650	678	肺炎	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	223	230	憩室炎	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	アジア人	男性	6[redacted]	50[c]	61	前立腺炎	Grade 3	関連あり	NA
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	224	265	黄斑円孔	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	386	393	気管支炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アメリカ先住民／アラスカ先住民	女性	2[redacted]	486	496	自然流産	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	アジア人	男性	6[redacted]	138	139	大腸ポリープ	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	アジア人	男性	7[redacted]	319	338	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][b]	アジア人	女性	6[redacted]	446	継続中	播種性帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	2[redacted]	260	295	子宮頚部癌第 0 期	Grade 3	関連あり	投与中断
ウパダシチニブ 30 mg→ ウパダシチニブ 30 mg + MTX/csDMARD 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	385	428	四肢痛	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	309	310	髄膜炎	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][b]	黒人	女性	5[redacted]	225	継続中	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Grade 2	関連あり	投与中止
MTX 群									
[redacted]	白人	女性	8[redacted]	570	576	不全単麻痺	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	92	継続中[c]	肥満	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b,e]	白人	女性	5[redacted]	353	360	腎盂腎炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	189	継続中	遠隔転移を伴う新生物	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	313	514	末梢動脈狭窄	Grade 2	関連あり	投与中断

表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	193	205	気管支炎	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	355	362	胃腸出血	Grade 3	関連なし	投与中断
				355	366	洞結節機能不全	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	443	452	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
				452	467	肺線維症	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	482	継続中	肺肉芽腫	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	451	455	子宮内膜増殖症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	208	220	急性胆嚢炎	Grade 2	関連なし	投与中断
				208	220	胆嚢膿瘍	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	212	217	交感神経性後頚部症候群	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	400	458	滑液包炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	男性	5[redacted]	328	428	腎盂腎炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	353	414	歯膿瘍	Grade 1	関連なし	変更なし
				388	414	歯肉退縮	Grade 1	関連なし	投与中断
				471	NA	過長過多不規則月経	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	男性	8[redacted]	474	483	一過性脳虚血発作	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	722	NA	肺塞栓症	Grade 4	関連あり	投与中断
				729	NA	深部静脈血栓症	Grade 2	関連あり	投与中断

表 2.7.4-124. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	254	265	高血圧	Grade 3	関連なし	投与中断
MTX→ ウパダシチニブ 15 mg + MTX 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	232	232	失神	Grade 1	関連なし	変更なし
				427	427	胸痛	Grade 2	関連なし	変更なし
MTX→ ウパダシチニブ 30 mg + MTX 群									
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	212	213	嵌頓鼠径ヘルニア	Grade 3	関連なし	投与中断

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 治験薬の投与を中止した被験者。なお，ウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）及び MTX 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は投与 24 週時の時点では治験薬の投与を中止していなかったが，それ以降で中止に至った。

c. 投与 24 週時から有害事象の発現日又は消失日が変更

d. ウパダシチニブ 15 mg 群の 3 名（被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted]）に発現した重篤な有害事象の事象名が投与 24～72 週時データカットオフまでに変更された。投与 24 週時データカットオフ時点までに，被験者番号 [redacted] に重篤な有害事象として肝静脈血栓症と報告されたが，投与 24 週時データベース固定後に CT 結果に基づき治験責任医師により肝静脈の腫瘍浸潤（PT 名：悪性新生物進行）に訂正された。被験者番号 [redacted] は扁平上皮癌から肺扁平上皮癌に，被験者番号 [redacted] は卵巣嚢胞から女性生殖器結核及び結核性腹膜炎にそれぞれ変更された。

e. 投与 24 週時までに報告された重篤な有害事象があった被験者

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 14.3__2.16.2_G

2.7.4.2.1.3.2.4 M14-465 試験

投与 14 週時（救援治療切替え前）までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-125 に，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-126 に，投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-127 に示す。また，M14-465 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 14 週時（救援治療切替え前）

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（2.8%，18/650 名），アダリムマブ群（2.4%，8/327 名）及びプラセボ群（2.1%，14/652 名）で同程度であった。

391

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，虫垂炎（ウパダシチニブ群で 2 名に発現），蜂巣炎（アダリムマブ群で 2 名に発現），胃腸炎（ウパダシチニブ群で 2 名，プラセボ群で 3 名に発現），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（プラセボ群で 2 名に発現）及び肺塞栓症（アダリムマブ群で 3 名に発現）であった。

表 2.7.4-125. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	14	(2.1)	8	(2.4)	18	(2.8)
心臓障害						
心不全	1	(0.2)	0		0	
心原性ショック	1	(0.2)	0		0	
心筋梗塞	1	(0.2)	0		0	
右室拡張	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
眼障害						
白内障	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
胃腸障害						
下痢	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
突然死	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		0	
肝胆道系障害						
中毒性肝炎	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
感染症および寄生虫症						
虫垂炎	0		0		2	(0.3)

表 2.7.4-125. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
細気管支炎	0		0		1	(0.2)
細菌性気管支炎	1	(0.2)	0		0	
蜂巣炎	0		2	(0.6)	0	
卵管膿瘍	0		0		1	(0.2)
胃腸炎	3	(0.5)	0		2	(0.3)
インフルエンザ	0		0		1	(0.2)
腎感染	0		0		1	(0.2)
下気道感染	0		0		1	(0.2)
肺感染	0		0		1	(0.2)
腹膜炎	0		0		1	(0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	(0.3)	0		0	
敗血症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
軟部組織感染	0		1	(0.3)	0	
尿路性敗血症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
ウイルス感染	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(0.8)	4	(1.2)	10	(1.5)
傷害、中毒および処置合併症						
麻酔による気道合併症	0		0		1	(0.2)
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)	0	
転倒	0		1	(0.3)	0	
頭部損傷	0		1	(0.3)	0	
股関節部骨折	0		0		1	(0.2)
上肢骨折	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	2	(0.6)	2	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害						
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(0.3)	0	
頚部痛	0		1	(0.3)	0	
変形性関節症	1	(0.2)	0		0	
椎骨病変	0		1	(0.3)	0	

表 2.7.4-125. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
基底細胞癌	1	(0.2)	0		0	
子宮頚部癌	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	0		0	
神経系障害						
脱髄	0		1	(0.3)	0	
対麻痺	0		1	(0.3)	0	
脊髄出血	0		1	(0.3)	0	
失神	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
妊娠、産褥および周産期の状態						
自然流産	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
腎および尿路障害						
腎不全	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	
生殖系および乳房障害						
子宮内膜増殖症	0		0		1	(0.2)
卵巣嚢胞破裂	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	0		0		1	(0.2)
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)

表 2.7.4-125. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺塞栓症	1	(0.2)	3	(0.9)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	3	(0.9)	2	(0.3)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 14 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 14 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__2.1.1

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（3.7%，24/650 名），アダリムマブ群（4.3%，14/327 名）及びプラセボ群（2.9%，19/652 名）で同程度であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，虫垂炎（ウパダシチニブ群で 2 名に発現），蜂巣炎（アダリムマブ群で 2 名に発現），胃腸炎（ウパダシチニブ群で 2 名，プラセボ群で 3 名に発現），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（プラセボ群で 2 名に発現），自然流産（ウパダシチニブ群で 2 名に発現），肺塞栓症（アダリムマブ群で 3 名に発現）であった。

表 2.7.4-126. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	19	(2.9)	14	(4.3)	24	(3.7)
心臓障害						
心房粗動	1	(0.2)	0		0	
心不全	1	(0.2)	0		0	
心原性ショック	1	(0.2)	0		0	
左室不全	0		1	(0.3)	0	
心筋梗塞	1	(0.2)	0		0	
右室拡張	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(0.5)	2	(0.6)	0	
眼障害						
白内障	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
胃腸障害						
下痢	0		0		1	(0.2)
胃ポリープ	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	0		1	(0.3)	0	
突然死	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
肝胆道系障害						
胆石症	0		0		1	(0.2)
中毒性肝炎	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.3)
感染症および寄生虫症						
虫垂炎	0		0		2	(0.3)

表 2.7.4-126. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
細気管支炎	0		0		1	(0.2)
細菌性気管支炎	1	(0.2)	0		0	
蜂巣炎	0		2	(0.6)	0	
卵管膿瘍	0		0		1	(0.2)
胃腸炎	3	(0.5)	0		2	(0.3)
咬傷感染	0		1	(0.3)	0	
感染性大腸炎	0		0		1	(0.2)
インフルエンザ	0		0		1	(0.2)
腎感染	0		0		1	(0.2)
下気道感染	0		0		1	(0.2)
肺感染	0		0		1	(0.2)
腹膜炎	0		0		1	(0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	(0.3)	0		0	
急性腎盂腎炎	0		0		1	(0.2)
敗血症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
軟部組織感染	0		1	(0.3)	0	
尿路性敗血症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
ウイルス感染	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(0.8)	5	(1.5)	12	(1.8)
傷害、中毒および処置合併症						
麻酔による気道合併症	0		0		1	(0.2)
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)	0	
転倒	0		1	(0.3)	0	
腓骨骨折	0		0		1	(0.2)
頭部損傷	0		1	(0.3)	0	
股関節部骨折	0		0		1	(0.2)
脊椎圧迫骨折	1	(0.2)	0		0	
脛骨骨折	0		0		1	(0.2)
各種物質毒性	0		0		1	(0.2)
上肢骨折	1	(0.2)	0		0	

表 2.7.4-126. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	2	(0.6)	4	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害						
関節炎	1	(0.2)	0		0	
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
頚部痛	0		1	(0.3)	0	
変形性関節症	1	(0.2)	0		0	
関節リウマチ	1	(0.2)	0		0	
椎骨病変	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	2	(0.6)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
基底細胞癌	1	(0.2)	0		0	
子宮頚部癌	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	0		0	
神経系障害						
脱髄	0		1	(0.3)	0	
神経毒性	0		0		1	(0.2)
対麻痺	0		1	(0.3)	0	
痙攣発作	0		0		1	(0.2)
脊髄出血	0		1	(0.3)	0	
失神	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態						
自然流産	0		0		2	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.3)
精神障害						

表 2.7.4-126. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
錯乱状態	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
腎および尿路障害						
膀胱脱	0		1	(0.3)	0	
腎不全	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(0.6)	0	
生殖系および乳房障害						
子宮内膜増殖症	0		0		1	(0.2)
月経過多	0		1	(0.3)	0	
卵巣嚢胞破裂	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	0		0		1	(0.2)
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)
特発性肺線維症	0		1	(0.3)	0	
肺塞栓症	1	(0.2)	3	(0.9)	1	(0.2)
肺線維症	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	5	(1.5)	3	(0.5)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 26 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 26 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY. FOR SUBJECTS WHO ARE RESCUED TO A DIFFERENT STUDY DRUG PRIOR TO WEEK 26, DATA ARE CENSORED AT THE TIME OF TREATMENT SWITCHING, I.E. EVENTS THAT OCCURRED ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF RESCUE STUDY DRUG ARE EXCLUDED.

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__2.1.2

表 2.7.4-127. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ群									
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	105	105	自然流産[c]	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	180	186	感染性大腸炎	Grade 1	関連あり	投与中止
				186	203	錯乱状態	Grade 1	関連あり	投与中止
				186	203	各種物質毒性	Grade 1	関連あり	投与中止
				186	203	神経毒性	Grade 1	関連あり	投与中止
				186	203	痙攣発作	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	167	168	胆石症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][d]	白人	女性	2[redacted]	142	143	自然流産	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	15	24	腹膜炎[c]	Grade 1	関連なし	投与中断
				15	18	卵管膿瘍[c]	Grade 2	関連なし	投与中断
				15	18	虫垂炎[c]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	72	73	子宮内膜増殖症[c]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	75	86	肺感染[c]	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	22	30	下痢[c]	Grade 2	関連あり	変更なし
				40	46	下痢[c]	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	91	95	ウイルス感染[c]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	44	64	中毒性肝炎[c]	Grade 2	関連あり	投与中断

表 2.7.4-127. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][d]	白人	女性	5[redacted]	43	46	細気管支炎[c]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	167	NA	腓骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
				167	NA	脛骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	3	7	下気道感染[c]	Grade 3	関連あり	変更なし
				83	87	胃腸炎[c]	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][d]	白人	男性	7[redacted]	50	54	腎感染[c]	Grade 3	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ→ アダリムマブ群									
[redacted][d]	白人	女性	5[redacted]	131	133	膣出血[b]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	71	71	麻酔による気道合併症[c]	Grade 3	関連あり	投与中断
				71	71	気管支痙攣[c]	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	47	50	胃腸炎[c]	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	71	78	喘息[c]	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	15	208	白内障[c]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	3[redacted]	87	102	インフルエンザ[c]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	108	119	急性腎盂腎炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	90	99	虫垂炎[c]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	154	157	肺塞栓症	Grade 4	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	35	38	股関節部骨折[c]	Grade 1	関連なし	投与中断

表 2.7.4-127. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	73	90	尿路性敗血症[c]	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	154	168	肺炎[b]	Grade 2	関連なし	投与中断
アダリムマブ群									
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	72	83	蜂巣炎[c]	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][d]	白人	女性	5[redacted]	132	155	発熱	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	58	63	蜂巣炎[c]	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][d]	白人	女性	5[redacted]	85	122	肺塞栓症[c]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	150	162	特発性肺線維症	Grade 2	関連なし	変更なし
				175	176	左室不全	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted][d]	白人	女性	3[redacted]	87	90	頭蓋脳損傷[c]	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted][d]	黒人	男性	5[redacted]	88	継続中	椎骨病変[c]	Grade 3	関連あり	投与中止
				88	121	尿路性敗血症[c]	Grade 4	関連あり	変更なし
				88	106	腎不全[c]	Grade 4	関連なし	変更なし
				88	106	敗血症[c]	Grade 4	関連なし	変更なし
				98	NA	肺塞栓症[c]	Grade 4	関連なし	変更なし
				99	継続中	対麻痺[c]	Grade 3	関連なし	変更なし
				101	NA	脊髄出血[c]	Grade 3	関連なし	変更なし
				120	継続中	脱髄[c]	Grade 3	関連あり	変更なし

表 2.7.4-127. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	24	継続中	肺塞栓症[c]	Grade 3	関連なし	投与中止
				24	継続中	右室拡張[c]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted][d]	白人	女性	7[redacted]	10	12	転倒[c]	Grade 1	関連なし	投与中断
				10	12	頭部損傷[c]	Grade 1	関連なし	投与中断
				10	12	頚部痛[c]	Grade 1	関連なし	投与中断
				15	17	腰部脊柱管狭窄症[c]	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	119	131	咬傷感染	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][d]	白人	女性	7[redacted]	148	152	肺線維症	Grade 2	関連なし	投与中止
アダリムマブ→ ウパダシチニブ群									
[redacted][d]	白人	女性	4[redacted]	138	139	月経過多	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][d]	白人	女性	5[redacted]	32	継続中	軟部組織感染[c]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	112	116	膀胱脱	Grade 1	関連なし	投与中断
プラセボ→ ウパダシチニブ群									
[redacted][d]	白人	女性	5[redacted]	82	継続中	子宮頚部癌[c]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	48	66	基底細胞癌[c]	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	男性	5[redacted]	173	183	関節炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	28	201	変形性関節症[c]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	89	109	胃腸炎[c]	Grade 3	関連なし	投与中断

403

表 2.7.4-127. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	111	128	関節リウマチ[b]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	91	107	細菌性気管支炎[c]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	163	199	胃ポリープ	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][d]	黒人	女性	6[redacted]	52	52	突然死[c]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	黒人	女性	6[redacted]	70	93	心筋梗塞[c]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	2[redacted]	84	100	肺塞栓症[c]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	混血	男性	4[redacted]	41	42	失神[c]	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	男性	7[redacted]	128	140	腰部脊柱管狭窄症	Grade 3	関連なし	投与中断
				128	140	脊椎圧迫骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][d]	アジア人	男性	6[redacted]	39	56	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎[c]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	32	35	胃腸炎[c]	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	180	182	食中毒[b]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][d]	白人	男性	5[redacted]	113	141	蜂巣炎[b]	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted][d]	黒人	女性	4[redacted]	52	55	卵巣嚢胞破裂[c]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted][d]	アジア人	女性	3[redacted]	130	継続中	敗血症[b]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][d]	白人	女性	6[redacted]	70	87	胃腸炎[c]	Grade 3	関連なし	投与中止
				70	121	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎[c]	Grade 4	関連あり	投与中止

表 2.7.4-127. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
				70	87	敗血症 [c]	Grade 4	関連なし	投与中止
				78	83	心不全 [c]	Grade 3	関連なし	変更なし
				84	87	心原性ショック [c]	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	黒人	女性	5[redacted]	143	144	痙攣発作 [b]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [d]	白人	女性	7[redacted]	186	191	浮動性めまい [b]	Grade 3	関連なし	変更なし
				186	191	転倒 [b]	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	171	177	関節リウマチ	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	104	110	急性心筋梗塞 [b]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [d]	白人	男性	6[redacted]	187	197	心房粗動	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	36	39	上肢骨折 [c]	Grade 1	関連なし	変更なし

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 投与 26 週（治療切替え後）に発現した事象

c. 投与 14 週時（救援治療切替え前）までに発現した事象

d. 治験薬の投与を中止した被験者

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__2.17.2.1，Table 14.3__2.17.2.2，Table 14.3__2.17.2.3

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-128 に，投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-129 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群（12.7 件/100 人年）と比較してアダリムマブ群（15.9 件/100 人年）で高かった。

ウパダシチニブ群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（10 件），変形性関節症及び肺塞栓症（各 5 件），急性心筋梗塞，虫垂炎，胃腸炎及び股関節部骨折（各 4 件），蜂巣炎，

帯状疱疹，敗血症，転倒，関節リウマチ及び自然流産（各 3 件），心不全，白内障，下痢，死亡，下気道感染，関節脱臼，半月板損傷，橈骨骨折，腱断裂，足変形，痙攣発作，急性呼吸窮迫症候群及び深部静脈血栓症（各 2 件）であった。アダリムマブ群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，変形性関節症（6 件），肺炎及び肺塞栓症（各 4 件），蜂巣炎及び関節リウマチ（各 3 件），白内障，急性胆嚢炎及び尿路性敗血症（各 2 件）であった。

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	82 (15.9)	177 (12.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	0	1 (<0.1)
白血球減少症	1 (0.2)	0
正色素性正球性貧血	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	2 (0.1)
心臓障害		
急性心筋梗塞	0	4 (0.3)
冠動脈硬化症	0	1 (<0.1)
心房細動	1 (0.2)	0
心不全	0	2 (0.1)
急性心不全	0	1 (<0.1)
高血圧性心疾患	0	1 (<0.1)
左室不全	1 (0.2)	0
心筋梗塞	0	1 (<0.1)
右室拡張	1 (0.2)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	10 (0.7)
耳および迷路障害		
回転性めまい	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
眼障害		
白内障	2 (0.4)	2 (0.1)
ぶどう膜炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	3 (0.2)
胃腸障害		
腹痛	0	1 (<0.1)
痔瘻	0	1 (<0.1)
下痢	0	2 (0.1)
腸憩室	0	1 (<0.1)
十二指腸潰瘍	0	1 (<0.1)
腸ヘルニア	1 (0.2)	0
食中毒	0	1 (<0.1)
裂孔ヘルニア	0	1 (<0.1)
鼠径ヘルニア	0	1 (<0.1)
虚血性小腸炎	1 (0.2)	0
歯周病	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	2 (0.4)	10 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	0	1 (<0.1)
死亡	1 (0.2)	2 (0.1)
疲労	0	1 (<0.1)
発熱	1 (0.2)	0
突然死	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	2 (0.4)	5 (0.4)
肝胆道系障害		
急性胆嚢炎	2 (0.4)	1 (<0.1)

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
胆石症	1 (0.2)	1 (<0.1)
胆嚢ポリープ	1 (0.2)	0
中毒性肝炎	0	1 (<0.1)
過形成性胆嚢症	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	4 (0.8)	4 (0.3)
免疫系障害		
サルコイドーシス	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症		
虫垂炎	0	4 (0.3)
異型肺炎	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	1 (0.2)	0
細気管支炎	0	1 (<0.1)
気管支炎	1 (0.2)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	3 (0.6)	3 (0.2)
憩室炎	1 (0.2)	0
丹毒	1 (0.2)	1 (<0.1)
大腸菌性腎盂腎炎	1 (0.2)	0
卵管膿瘍	0	1 (<0.1)
胃腸炎	0	4 (0.3)
帯状疱疹	0	3 (0.2)
播種性帯状疱疹	0	1 (<0.1)
咬傷感染	1 (0.2)	0
感染性大腸炎	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	0	1 (<0.1)
注射部位膿瘍	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
腎感染	0	1 (<0.1)
潜伏結核	0	1 (<0.1)
下気道感染	1 (0.2)	2 (0.1)
肺感染	0	1 (<0.1)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	0	1 (<0.1)
腹膜炎	0	1 (<0.1)
肺炎	4 (0.8)	10 (0.7)
肺結核	0	1 (<0.1)
腎盂腎炎	1 (0.2)	0
急性腎盂腎炎	0	1 (<0.1)
敗血症	1 (0.2)	3 (0.2)
敗血症性ショック	0	1 (<0.1)
軟部組織感染	1 (0.2)	0
扁桃炎	1 (0.2)	0
結核	1 (0.2)	0
上気道感染	0	1 (<0.1)
尿路感染	0	1 (<0.1)
尿路性敗血症	2 (0.4)	1 (<0.1)
ウイルス感染	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	21 (4.1)	51 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症		
麻酔による気道合併症	0	1 (<0.1)
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	0
転倒	1 (0.2)	3 (0.2)
大腿骨頚部骨折	0	1 (<0.1)
腓骨骨折	0	1 (<0.1)
頭部損傷	1 (0.2)	0

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
股関節部骨折	0	4 (0.3)
関節脱臼	0	2 (0.1)
関節損傷	0	1 (<0.1)
靭帯捻挫	0	1 (<0.1)
半月板損傷	0	2 (0.1)
肉離れ	1 (0.2)	0
橈骨骨折	1 (0.2)	2 (0.1)
皮膚損傷	0	1 (<0.1)
縫合部離開	0	1 (<0.1)
腱断裂	0	2 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.2)	1 (<0.1)
各種物質毒性	0	1 (<0.1)
尺骨骨折	0	1 (<0.1)
上肢骨折	1 (0.2)	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	7 (1.4)	26 (1.9)
臨床検査		
全身健康状態異常	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害		
高血糖	0	1 (<0.1)
低カリウム血症	1 (0.2)	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害		
後天性鉤爪趾	0	1 (<0.1)
環軸椎不安定	0	1 (<0.1)
足変形	1 (0.2)	2 (0.1)

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
椎間板変性症	0	1 (<0.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0
混合性結合組織病	1 (0.2)	0
頚部痛	1 (0.2)	0
変形性関節症	6 (1.2)	5 (0.4)
関節リウマチ	3 (0.6)	3 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (<0.1)
椎骨病変	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	14 (2.7)	14 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
胃腺癌	0	1 (<0.1)
結腸腺癌	0	1 (<0.1)
基底細胞癌	0	1 (<0.1)
唾液腺の良性新生物	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う結腸癌	1 (0.2)	0
子宮内膜腺癌	0	1 (<0.1)
肺大細胞癌	1 (0.2)	0
喉頭癌	0	1 (<0.1)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0	1 (<0.1)
肺扁平上皮癌第 4 期	1 (0.2)	0
悪性黒色腫	1 (0.2)	0
外陰部扁平上皮癌	0	1 (<0.1)
舌の良性新生物	0	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	5 (1.0)	10 (0.7)
神経系障害		

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
脳出血	1 (0.2)	0
脳梗塞	0	1 (<0.1)
脱髄	1 (0.2)	0
浮動性めまい	0	1 (<0.1)
神経根圧迫	0	1 (<0.1)
神経毒性	0	1 (<0.1)
対麻痺	1 (0.2)	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	0
痙攣発作	0	2 (0.1)
脊髄出血	1 (0.2)	0
失神	0	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	5 (1.0)	8 (0.6)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	0	3 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	3 (0.2)
製品の問題		
医療機器バッテリー問題	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)
精神障害		
錯乱状態	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害		
膀胱頚部硬化症	1 (0.2)	0
膀胱脱	1 (0.2)	0

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
腎不全	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	0
生殖系および乳房障害		
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0
子宮内膜増殖症	0	1 (<0.1)
月経過多	1 (0.2)	0
子宮ポリープ	0	1 (<0.1)
腟出血	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性呼吸窮迫症候群	0	2 (0.1)
喘息	0	1 (<0.1)
気管支痙攣	0	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<0.1)
労作性呼吸困難	0	1 (<0.1)
特発性肺線維症	1 (0.2)	0
胸水	0	1 (<0.1)
胸膜線維症	0	1 (<0.1)
肺塞栓症	4 (0.8)	5 (0.4)
肺線維症	1 (0.2)	1 (<0.1)
肺腫瘤	0	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	6 (1.2)	16 (1.1)
皮膚および皮下組織障害		
アトピー性皮膚炎	0	1 (<0.1)

表 2.7.4-128. 投与 72 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)
外科および内科処置		
人工流産	1 (0.2)	0
乳房形成	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	1 (<0.1)
血管障害		
深部静脈血栓症	0	2 (0.1)
高血圧クリーゼ	0	1 (<0.1)
起立性低血圧	0	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	5 (0.4)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECTS DISCONTINUED PREMATURELY FROM THE STUDY. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 14.3__1.6.1

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ群									
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	504	553	股関節部骨折	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	435	436	裂孔ヘルニア	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	2[redacted]	105	105	自然流産	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	323	323	靭帯捻挫	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	482	486	リステリア菌性髄膜炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	238	238	冠動脈硬化症	Grade 4	関連なし	NA
				238	238	高血圧性心疾患	Grade 4	関連なし	NA
				238	238	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	NA
[redacted][b,c]	白人	女性	6[redacted]	180	203[e]	感染性大腸炎	Grade 1	関連あり	投与中止
				186	203	錯乱状態	Grade 1	関連あり	変更なし[d]
				186	203	各種物質毒性	Grade 1	関連あり	変更なし[d]
				186	203	神経毒性	Grade 1	関連あり	変更なし[d]
				186	203	痙攣発作	Grade 1	関連あり	変更なし[d]
[redacted][c]	白人	女性	4[redacted]	256	266	尿路感染	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	507	継続中	腱断裂	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	188	196	アトピー性皮膚炎	Grade 2	関連あり	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	410	419	心不全	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	409	414	丹毒	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	72	73	子宮内膜増殖症	Grade 2	関連なし	投与中断[d]
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	282	継続中	肺腫瘤	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	612	613	乳房形成	Grade 1	関連なし	変更なし
				612	613	全身健康状態異常	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	男性	4[redacted]	499	502	高血糖	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	7[redacted]	414	414	突然死	Grade 4	関連なし	試験中止
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	228	311	気管支肺アスペルギルス症	Grade 3	関連あり	投与中止
				234	370	蜂巣炎	Grade 3	関連あり	投与中止
				237	370	正色素性正球性貧血	Grade 2	関連なし	投与中止
				239	255	ぶどう膜炎	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	220	223	虫垂炎	Grade 3	関連なし	投与中断 投与中止
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	381	継続中	胃腺癌	Grade 4	関連あり	投与中断 投与中止
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	370	403	変形性関節症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	167	310[e]	腓骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
				167	310[e]	脛骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	218	235	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
				422	492	単径ヘルニア	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	328	330	変形性関節症	Grade 1	関連なし	変更なし

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	黒人	男性	6[redacted]	195	195	死亡	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	403	419	椎間板変性症	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	混血	女性	5[redacted]	261	261	関節リウマチ	Grade 4	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	306	332	肺塞栓症	Grade 3	関連あり	投与中断
				306	332	血栓性静脈炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	582	641	橈骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
				582	641	尺骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	213	321	股関節部骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	481	482	一過性脳虚血発作	Grade 1	関連なし	変更なし
ウパダシチニブ→ アダリムマブ群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	284	343	ぶどう膜炎	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	466	継続中	蜂巣炎	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	386	472	子宮平滑筋腫	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	418	NA	肺大細胞癌	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	353	387	上肢骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	アジア人	男性	5[redacted]	295	354	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	252	252	人工流産	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	392	継続中	丹毒	Grade 2	関連あり	投与中止

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	324	331	急性胆嚢炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	黒人	女性	6[redacted]	294	297	憩室炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	342	352	関節リウマチ	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	黒人	女性	5[redacted]	402	407	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	300	362	遠隔転移を伴う結腸癌	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted][b]	アジア人	女性	3[redacted]	279	445	混合性結合組織病	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	混血	女性	6[redacted]	380	395	気管支炎	Grade 3	関連なし	投与中止
				382	700	肺塞栓症	Grade 3	関連なし	投与中断
				382	NA	心房細動	Grade 3	関連なし	投与中断
				382	395	下気道感染	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	210	211	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	477	489	足変形	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	黒人	女性	5[redacted]	429	466	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
				511	557	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	348	370	腎盂腎炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	黒人	女性	4[redacted]	214	256	低カリウム血症	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	492	505	胆嚢ポリープ	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	黒人	女性	5[redacted]	362	NA	サルコイドーシス	Grade 1	関連なし	変更なし

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	462	477	坐骨神経痛	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	アジア人	男性	6[redacted]	289	295	良性前立腺肥大症	Grade 3	関連なし	投与中断
				317	404	虚血性小腸炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][b]	黒人	女性	5[redacted]	286	319	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	黒人	女性	7[redacted]	451	457	脳出血	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	3[redacted]	192	211	扁桃炎	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted][b]	アジア人	女性	2[redacted]	303	305	関節リウマチ	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	329	334	関節リウマチ	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	335	341	白血球減少症	Grade 3	関連あり	投与中止
アダリムマブ群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	476	476	白内障	Grade 1	関連なし	変更なし
				562	562	白内障	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	322	337	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	254	343	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	373	389	脛骨骨折	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	360	継続中	結核	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	285	288	肉離れ	Grade 1	関連なし	投与中断

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	458	476	膀胱頚部硬化症	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	364	364	死亡	Grade 4	関連なし	NA
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	331	338	急性胆嚢炎	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	202	206	大腸菌性腎盂腎炎	Grade 3	関連あり	投与中断
				202	206	尿路性敗血症	Grade 3	関連あり	投与中断
				422	460	肺扁平上皮癌第 4 期	Grade 4	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	491	NA	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	451	461	橈骨骨折	Grade 2	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	476	537	乳房膿瘍	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	475	476	腸ヘルニア	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	620	646	胆石症	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	234	294	悪性黒色腫	Grade 1	関連なし	投与中止
アダリムマブ→ ウパダシチニブ群									
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	212	継続中	結腸腺癌	Grade 1	関連あり	投与中断 投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	398	440	心不全	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	270	337	足変形	Grade 2	関連なし	変更なし
				270	337	関節脱臼	Grade 2	関連なし	変更なし
				270	337	半月板損傷	Grade 2	関連なし	変更なし

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
				270	337	変形性関節症	Grade 2	関連なし	変更なし
				340	341	後天性鉤爪趾	Grade 3	関連なし	投与中断
				340	341	足変形	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	226	継続中	蜂巣炎	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	242	261	帯状疱疹	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	317	継続中	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	209	234	急性呼吸窮迫症候群	Grade 4	関連なし	投与中止
				209	234	肺塞栓症	Grade 4	関連なし	投与中止
				232	234	深部静脈血栓症	Grade 4	関連なし	NA
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	295	309	脳梗塞	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	380	390	帯状疱疹	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	201	204	潜伏結核	Grade 2	関連あり	投与中断 投与中止
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	271	273	痔瘻	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	261	268	上気道感染	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	351	継続中	慢性閉塞性肺疾患	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	459	463	環軸椎不安定	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	496	496	死亡	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	259	287	肺炎	Grade 3	関連あり	変更なし

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	黒人	女性	6[redacted]	509	513	十二指腸潰瘍	Grade 1	関連なし	投与中断
				776	780	肺塞栓症	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	196	205	口腔ヘルペス	Grade 3	関連あり	投与中断
				209	213	敗血症	Grade 3	関連あり	変更なし
				216	227	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	246	253	睡眠時無呼吸症候群	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	548	549	虫垂炎	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	250	260	転倒	Grade 3	関連なし	投与中断
				250	260	上肢骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	アジア人	女性	4[redacted]	338	継続中	胸膜線維症	Grade 1	関連あり	投与中止
				338	継続中	肺線維症	Grade 1	関連あり	投与中止
プラセボ→ ウパダシチニブ群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	221	238	股関節部骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	435	513	転倒	Grade 2	関連なし	投与中止
				435	513	関節損傷	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	2[redacted]	382	382	自然流産	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	247	257	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	265	276	胃腸炎	Grade 3	関連あり	投与中止

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	521	524	舌の良性新生物	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	4[redacted]	309	324	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	349	355	腸憩室	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	492	496	急性心筋梗塞	Grade 4	関連あり	投与中止
				501	514	急性胆嚢炎	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	212	継続中	回転性めまい	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	238	継続中	歯周病	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	400	405	胃腸炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	206	216	大腿骨頚部骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	294	325	縫合部離開	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	320	332	帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	2[redacted]	438	473	異型肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	243	258	肺炎	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	28	228[e]	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	266	継続中	喉頭癌	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	309	354	橈骨骨折	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	434	498	基底細胞癌	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	290	299	高血圧クリーゼ	Grade 2	関連なし	変更なし

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	362	364	半月板損傷	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	黒人	女性	6[redacted]	295	337	急性心筋梗塞	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	157	157	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	混血	女性	6[redacted]	527	NA	肺結核	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted][b]	アジア人	女性	4[redacted]	368	372	下気道感染	Grade 4	関連あり	変更なし
				383	391	肺炎	Grade 4	関連あり	投与中止
				390	391	急性呼吸窮迫症候群	Grade 4	関連あり	投与中断
				390	391	敗血症性ショック	Grade 4	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	333	382	播種性帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	258	330	皮膚損傷	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	492	524	肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	NA	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	469	継続中	過形成性胆嚢症	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][b]	アジア人	女性	7[redacted]	327	359	外陰部扁平上皮癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	259	278	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	341	352	肺炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	489	492	腹痛	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b,c]	白人	女性	6[redacted]	355	370	深部静脈血栓症	Grade 1	関連なし	投与中断
				355	370	肺塞栓症	Grade 1	関連なし	投与中断

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	484	486	医療機器バッテリー問題	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	490	598	貧血	Grade 4	関連なし	投与中断
				493	553	子宮内膜腺癌	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	301	308	腱断裂	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	黒人	女性	7[redacted]	641	643	急性心不全	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b,c]	黒人	女性	5[redacted]	317	継続中	神経根圧迫	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	390	403	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
				390	397	敗血症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	黒人	男性	4[redacted]	789	791	急性心筋梗塞	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	黒人	女性	4[redacted]	297	299	起立性低血圧	Grade 3	関連なし	投与中断
				297	299	失神	Grade 3	関連なし	投与中断
				300	303	胸水	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	449	484	関節リウマチ	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	806	810	胸痛	Grade 2	関連なし	変更なし
				806	810	疲労	Grade 2	関連なし	変更なし
				806	810	低カリウム血症	Grade 2	関連なし	変更なし
				806	810	労作性呼吸困難	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	3[redacted]	206	NA	関節脱臼	Grade 3	関連なし	変更なし

表 2.7.4-129. 投与 26～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M14-465 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	355	355	白内障	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	381	継続中	唾液腺の良性新生物	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	230	230	子宮平滑筋腫	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	483	498	注射部位膿瘍	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	353	454	子宮ポリープ	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	248	249	肩回旋筋腱板症候群	Grade 2	関連なし	投与中断

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 治験薬の投与を中止した被験者。なお，ウパダシチニブ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は投与 26 週時データカットオフ時点では治験薬の投与を中止していなかったが，それ以降で中止に至った。

c. 投与 26 週時データカットオフ時点までに報告された重篤な有害事象があった被験者

d. 投与 26 週時データカットオフ時点から治験薬の処置が変更

e. 投与 26 週時データカットオフ時点から有害事象の消失日が変更

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 14.3__2.16.2

2.7.4.2.1.3.2.5 M13-542 試験

投与 12 週時までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-130 に，投与 24 週時（第 1 ピリオド）までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-131 に，一覧表を表 2.7.4-132 に示す。また，M13-542 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（7.3%，12/165 名）で最も高く，次いで 15 mg 群（4.9%，8/164 名）であった。プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎及び前立腺癌（いずれもウパダシチニブ 30 mg 群で 2 名）のみであった。

表 2.7.4-130. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	0		8	(4.9)	12	(7.3)
心臓障害						
心不全	0		0		1	(0.6)
心嚢液貯留	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(1.2)
胃腸障害						
小腸炎	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸痛	0		1	(0.6)	0	
疲労	0		0		1	(0.6)
発熱	0		0		1	(0.6)
全身性炎症反応症候群	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.6)	3	(1.8)
感染症および寄生虫症						
帯状疱疹	0		0		1	(0.6)
眼帯状疱疹	0		0		1	(0.6)
肺炎	0		0		2	(1.2)
ウイルス感染	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.6)	4	(2.4)
傷害、中毒および処置合併症						
前腕骨折	0		0		1	(0.6)
外傷性骨折	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						

表 2.7.4-130. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
表皮内悪性黒色腫	0		1	(0.6)	0	
前立腺癌	0		0		2	(1.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.6)	2	(1.2)
神経系障害						
脳血管発作	0		1	(0.6)	0	
顔面麻痺	0		1	(0.6)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(1.2)	0	
生殖系および乳房障害						
腟出血	0		1	(0.6)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.6)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	0		1	(0.6)	0	
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.6)	0	
肺臓炎	0		0		1	(0.6)
肺塞栓症	0		1	(0.6)	1	(0.6)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(1.2)	2	(1.2)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 12 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 12 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__2.1.1

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（28.2 件/100 人年）と 30 mg 群（33.8 件/100 人年）で同程度であった。

ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺塞栓症（4 件）及び慢性閉塞性肺疾患（2 件）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（3 件），前立腺癌及び肺塞栓症（各 2 件）であった。

表 2.7.4-131. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	0		25	(28.2)	29	(33.8)	54	(31.0)
心臓障害								
急性心筋梗塞	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
心停止	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
心不全	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
心嚢液貯留	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
心室性頻脈	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.1)	4	(4.7)	5	(2.9)
胃腸障害								
小腸炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
大腸穿孔	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
膵炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態								
胸痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
疲労	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
発熱	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
全身性炎症反応症候群	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		2	(2.3)	3	(3.5)	5	(2.9)

429

表 2.7.4-131. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS (E/100PY)
肝胆道系障害				
胆嚢炎	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
胆石症	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	2 (2.3)	0	2 (1.1)
感染症および寄生虫症				
帯状疱疹	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
インフルエンザ	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
眼帯状疱疹	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
肺炎	0	0	3 (3.5)	3 (1.7)
気道感染	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
敗血症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
尿路感染	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
ウイルス感染	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	4 (4.5)	7 (8.2)	11 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症				
前腕骨折	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
股関節部骨折	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
上腕骨骨折	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
外傷性骨折	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	4 (4.7)	4 (2.3)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)

表 2.7.4-131. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS (E/100PY)
筋骨格系および結合組織障害				
筋力低下	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
膀胱癌	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
表皮内悪性黒色腫	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
前立腺癌	0	0	2 (2.3)	2 (1.1)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (2.3)
神経系障害				
脳血管発作	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
頚髄症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
顔面麻痺	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (1.7)
精神障害				
急性精神病	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害				
急性腎障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害				
腟出血	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)
---	---	---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)

表 2.7.4-131. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS (E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS (E/100PY)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
喘息	0	1	(1.1)	0		1	(0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0	2	(2.3)	0		2	(1.1)
肺臓炎	0	0		1	(1.2)	1	(0.6)
肺塞栓症	0	4	(4.5)	2	(2.3)	6	(3.4)
呼吸不全	0	1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	8	(9.0)	3	(3.5)	11	(6.3)
血管障害							
深部静脈血栓症	0	1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0	1	(1.1)	0		1	(0.6)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY. E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__2.1.2

表 2.7.4-132. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	93	137	胆石症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	82	継続中	表皮内悪性黒色腫 [b]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	74	84	肺塞栓症 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	17	37	腟出血 [b]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	男性	7[redacted]	113	継続中	膀胱癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	48	52	喘息 [b]	Grade 3	関連なし	投与中止
				48	52	慢性閉塞性肺疾患 [b]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	39	42	ウイルス感染 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	黒人	女性	8[redacted]	163	163	心停止	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	黒人	女性	6[redacted]	59	89	顔面麻痺 [b]	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	104	105	肺塞栓症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	86	89	脳血管発作 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	85	88	胸痛 [b]	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	男性	6[redacted]	119	127	ウイルス性気道感染	Grade 3	関連なし	変更なし
プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted] [c]	白人	男性	5[redacted]	124	129	気道感染	Grade 3	関連あり	投与中断
				134	継続中	慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	関連なし	投与中止

433

表 2.7.4-132. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	黒人	女性	5[redacted]	148	151	急性精神病	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	171	178	尿路感染	Grade 3	関連あり	投与中止
				171	190	発熱	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	121	126	胆嚢炎	Grade 3	関連なし	変更なし
				146	157	膵炎	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	149	152	肺塞栓症	Grade 3	関連なし	変更なし
				151	152	深部静脈血栓症	Grade 3	関連なし	変更なし
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	17	24	前腕骨折 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	170	継続中	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	148	継続中	筋力低下	Grade 2	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	41	54	外傷性骨折 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	男性	7[redacted]	34	57	疲労 [b]	Grade 2	関連なし	変更なし
				38	57	心不全 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
				38	57	肺塞栓症 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	男性	6[redacted]	84	継続中	前立腺癌 [b]	Grade 3	関連なし	投与中止

表 2.7.4-132. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	81	継続中	眼帯状疱疹 [b]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	15	30	帯状疱疹 [b]	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	25	34	小腸炎 [b]	Grade 2	関連あり	投与中止
				31	48	全身性炎症反応症候群 [b]	Grade 2	関連あり	投与中断
				31	85	肺臓炎 [b]	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	40	49	発熱 [b]	Grade 1	関連あり	変更なし
[redacted] [c]	白人	男性	6[redacted]	85	104	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	4[redacted]	65	75	肺炎 [b]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	男性	8[redacted]	73	95	肺炎 [b]	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	113	113	大腸穿孔	Grade 4	関連あり	投与中止
				113	120	急性腎障害	Grade 4	関連あり	投与中止
				113	149	敗血症	Grade 4	関連なし	投与中止
				114	114	心室性頻脈	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	44	50	心嚢液貯留 [b]	Grade 2	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	109	421	頚髄症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	アジア人	男性	7[redacted]	8	継続中	前立腺癌 [b]	Grade 2	関連なし	投与中止
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	168	NA	股関節部骨折	Grade 3	関連なし	変更なし

表 2.7.4-132. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	115	122	上腕骨骨折	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	黒人	女性	5[redacted]	153	155	肺塞栓症	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	150	151	インフルエンザ	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	167	172	急性心筋梗塞	Grade 1	関連なし	NA

NA = 該当なし

Note: 申請時では，肺塞栓症及び呼吸不全（いずれも被験者番号 [redacted]）を SAE として集計したが，更新時では SAE として集計しなかった

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 投与 12 週時までに発現した事象

c. 治験薬の投与を中止した被験者

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3　2.17.2.1，Table 14.3　2.17.2.2，M13-542 試験 CSR W60 Table 14.3　2.17.1

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-133 に，投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-134 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（17.9 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（29.2 件/100 人年）で高かった。

ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺塞栓症（6 件），肺炎及び慢性閉塞性肺疾患（各 3 件），深部静脈血栓症，発熱及び腱断裂（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（8 件），変形性関節症（4 件），インフルエンザ及び肺塞栓症（各 3 件），急性腎障害，帯状疱疹，前立腺癌及び外傷性骨折（各 2 件）であった。

表 2.7.4-133. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	54 (17.9)	85 (29.2)
血液およびリンパ系障害		
貧血	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
心臓障害		
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
心房細動	0	1 (0.3)
心停止	1 (0.3)	0
心不全	0	1 (0.3)
うっ血性心不全	0	1 (0.3)
冠動脈疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
心嚢液貯留	0	1 (0.3)
心室性頻脈	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	4 (1.3)	8 (2.8)
耳および迷路障害		
回転性めまい	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
胃腸障害		
上腹部痛	0	1 (0.3)
虚血性大腸炎	0	1 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.3)	0
大腸穿孔	0	1 (0.3)
膵炎	1 (0.3)	0
嘔吐	0	1 (0.3)

表 2.7.4-133. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	2 (0.7)	5 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	1 (0.3)	0
疲労	0	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)	0
発熱	2 (0.7)	1 (0.3)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.3)
---	---	---
TOTAL EVENTS	4 (1.3)	3 (1.0)
肝胆道系障害		
胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)
胆石症	1 (0.3)	0
胆汁うっ滞	0	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	1 (0.3)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	3 (1.0)	2 (0.7)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)
蜂巣炎	0	1 (0.3)
胸壁膿瘍	0	1 (0.3)
胃腸炎	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	2 (0.7)
咬傷感染	0	1 (0.3)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.3)	3 (1.0)
眼帯状疱疹	0	1 (0.3)
肺炎	3 (1.0)	8 (2.8)
術後創感染	0	1 (0.3)
気道感染	1 (0.3)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0

表 2.7.4-133. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
敗血症	0	1 (0.3)
上気道感染	0	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)	0
尿路性敗血症	0	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	9 (3.0)	24 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症		
前腕骨折	0	1 (0.3)
股関節部骨折	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0
腱断裂	2 (0.7)	0
外傷性骨折	0	2 (0.7)
TOTAL EVENTS	3 (1.0)	4 (1.4)
代謝および栄養障害		
血液量減少症	1 (0.3)	0
肥満	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)	0
外骨腫	0	1 (0.3)
足変形	0	1 (0.3)
椎間板障害	0	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)
筋力低下	0	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3)
変形性関節症	1 (0.3)	4 (1.4)

表 2.7.4-133. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
横紋筋融解症	0	1 (0.3)
関節リウマチ	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	2 (0.7)	13 (4.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
膀胱癌	1 (0.3)	0
結腸癌	1 (0.3)	0
血管腫	1 (0.3)	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3)	0
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1 (0.3)	0
膵癌第 4 期	1 (0.3)	0
前立腺癌	0	2 (0.7)
遠隔転移を伴う直腸癌	0	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	6 (2.0)	4 (1.4)
神経系障害		
脳血管発作	1 (0.3)	0
頚髄症	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (0.3)
顔面麻痺	1 (0.3)	0
失神	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	4 (1.3)	2 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	0	1 (0.3)

表 2.7.4-133. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
精神障害		
急性精神病	1 (0.3)	0
不安	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.7)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	2 (0.7)
尿管結石症	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	3 (1.0)
生殖系および乳房障害		
性器出血	0	1 (0.3)
腟出血	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	1 (0.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.0)	0
肺臓炎	0	1 (0.3)
肺塞栓症	6 (2.0)	3 (1.0)
肺水腫	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	10 (3.3)	5 (1.7)
皮膚および皮下組織障害		
汗腺炎	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)

表 2.7.4-133. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
外科および内科処置		
治療中断	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
血管障害		
深部静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.3)
血腫	0	1 (0.3)
高血圧	0	1 (0.3)
マイ・トゥルナー症候群	1 (0.3)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	4 (1.3)	3 (1.0)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 14.3__2.1

表 2.7.4-134. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	440	443	背部痛	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	4[redacted]	360	410	腱断裂	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	417	NA	腱断裂	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	男性	7[redacted]	113	NA[d]	膀胱癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	436	436	肺塞栓症	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	406	421	インフルエンザ	Grade 1	関連なし	変更なし
				413	421	気管支炎	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	黒人	女性	5[redacted]	199	203	胃潰瘍	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	620	665	骨盤静脈血栓症	Grade 3	関連あり	投与中止
				620	665	マイ・トゥルナー症候群	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted]	黒人	女性	4[redacted]	132	332	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b,c]	白人	女性	7[redacted]	185	継続中	肺塞栓症	Grade 4	関連なし	投与中止
				191	継続中	深部静脈血栓症	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	337	339	一過性脳虚血発作	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	85	88	胸痛	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][c]	黒人	女性	5[redacted]	649	継続中	結腸癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	484	継続中	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	Grade 3	関連なし	投与中止

表 2.7.4-134. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	372	376	肺塞栓症	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	287	290	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	365	367	慢性閉塞性肺疾患	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	390	391	倦怠感	Grade 2	関連なし	投与中断
				390	391	発熱	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	151	NA	冠動脈疾患	Grade 1	関連なし	投与中断
プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	441	NA	血管腫	Grade 2	関連なし	変更なし
				441	NA	脊椎圧迫骨折	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	306	NA	心筋梗塞	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][c]	アジア人	女性	5[redacted]	525	継続中	膵癌第 4 期	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	247	249	胆嚢ポリープ	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	608	610	失神	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][c]	黒人	女性	5[redacted]	148	151	急性精神病	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	168[d]	178	尿路感染	Grade 3	関連あり	投与中止
				168[d]	190	発熱	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted][c]	白人	男性	8[redacted]	341	345	肺炎	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	206	207	血液量減少症	Grade 1	関連あり	投与中断

表 2.7.4-134. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	212	継続中	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	8[redacted]	575	578	急性心筋梗塞	Grade 2	関連なし	投与中断
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted][c]	白人	女性	4[redacted]	17	24	前腕骨折	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	368	380	帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	330	333	尿管結石症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	170	継続中	胆汁うっ滞[e]	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	350	352	心房細動	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	147	475	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	402	414	子宮平滑筋腫	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	298	330	外骨腫	Grade 1	関連なし	投与中断
				329	381	関節痛	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	363	393	性器出血	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	171	188	上腹部痛	Grade 3	関連なし	投与中断
				307	326	感染性皮膚嚢腫	Grade 3	関連なし	投与中断
				327	333	汗腺炎	Grade 3	関連なし	投与中断
				434	448	血腫	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	474	493	術後創感染	Grade 2	関連あり	投与中断

表 2.7.4-134. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted][c]	アメリカ先住民／アラスカ先住民	女性	6[redacted]	340	継続中	うっ血性心不全	Grade 3	関連あり	投与中断
				340	367	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
				473	493	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	285	292	気管支炎	Grade 2	関連なし	変更なし
				285	292	上気道感染	Grade 2	関連なし	変更なし
				496	498	筋骨格系胸痛	Grade 1	関連なし	投与中断
				496	498	不安	Grade 1	関連なし	変更なし
				686	690	虚血性大腸炎	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	339	341	深部静脈血栓症	Grade 1	関連なし	変更なし
				339	341	肺塞栓症	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	3[redacted]	347	372	咬傷感染	Grade 2	関連なし	投与中断
				413	439	胸壁膿瘍	Grade 2	関連なし	投与中断
				413	439	蜂巣炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	25	35[d]	小腸炎	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	417	419	肥満	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	403	411	貧血	Grade 2	関連なし	投与中断
				403	411	嘔吐	Grade 2	関連なし	投与中断
				403	411	浮動性めまい	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-134. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
				403	411	高血圧	Grade 2	関連なし	投与中断
				403	411	回転性めまい	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	217	250	遠隔転移を伴う直腸癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	463	527	腰部脊柱管狭窄症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	228	234	肺炎	Grade 1	関連なし	投与中断
				229	234	急性腎障害	Grade 2	関連なし	投与中断
				229	234	横紋筋融解症	Grade 2	関連なし	投与中断
				229	234	インフルエンザ	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	200	217	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
				200	217	インフルエンザ	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	456	516	変形性関節症	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	191	192	変形性関節症	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	203	206	胆嚢炎	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	561	564	胃腸炎	Grade 3	関連あり	変更なし
				563	564	肺水腫	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][c]	黒人	女性	3[redacted]	322	322	自然流産	Grade 3	関連あり	変更なし
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	168	277[d]	股関節部骨折	Grade 3	関連なし	変更なし

表 2.7.4-134. 投与 24～60 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-542 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	187	202	うつ病	Grade 1	関連なし	変更なし
				187	202	治療中断	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	510	518	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	115	122	外傷性骨折 [e]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	599	631	足変形	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	485	505	尿路性敗血症	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	225	NA	椎間板障害	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	489	継続中	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted] [b,c]	黒人	女性	5[redacted]	308	339	関節リウマチ	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	黒人	男性	6[redacted]	237	237	心筋梗塞	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	203	継続中	冠動脈疾患	Grade 1	関連なし	変更なし

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 投与 24 週時データカットオフ時点までに報告された重篤な有害事象があった被験者

c. 治験薬の投与を中止した被験者。なお，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]），プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）及びウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は投与 24 週時データカットオフ時点では治験薬の投与を中止していなかったが，それ以降で中止に至った。

d. 投与 24 週時データカットオフ時点から有害事象の発現日又は消失日が変更

e. ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に発現した重篤な有害事象の事象名が投与 24～60 週時データカットオフまでに変更された。被験者番号 [redacted] はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加から胆汁うっ滞に，被験者番号 [redacted] は上腕骨骨折から外傷性骨折にそれぞれ変更された。

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 14.3__2.17.1

2.7.4.2.1.3.2.6 M13-549 試験

投与 12 週時（第 1 ピリオド）までの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-135 に，投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-136 に，一覧表を表 2.7.4-137 に示す。また，M13-549 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（2.7%，6/219 名）及びプラセボ群（2.3%，5/221 名）と比較して，15 mg 群（4.1%，9/221 名）で高かった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，手首関節骨折（ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 名）のみであった。

表 2.7.4-135. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	5	(2.3)	9	(4.1)	6	(2.7)
血液およびリンパ系障害						
リンパ節炎	1	(0.5)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	0		0	
心臓障害						
心房細動	1	(0.5)	0		0	
冠動脈疾患	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
非心臓性胸痛	1	(0.5)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	0		0	
感染症および寄生虫症						
感染性小腸結腸炎	0		1	(0.5)	0	
肺炎	1	(0.5)	0		0	
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		0		1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(0.5)

表 2.7.4-135. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ブドウ球菌性創感染	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.4)
傷害、中毒および処置合併症						
脊椎圧迫骨折	0		1	(0.5)	0	
手首関節骨折	0		2	(0.9)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		3	(1.4)	0	
筋骨格系および結合組織障害						
変形性関節症	0		1	(0.5)	1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	1	(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	0		0		1	(0.5)
慢性リンパ性白血病	0		0		1	(0.5)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	1	(0.5)
神経系障害						
虚血性脳卒中	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.5)
精神障害						
自殺企図	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	0	
腎および尿路障害						
腎結石症	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	0	

表 2.7.4-135. 投与 12 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害						
卵巣嚢胞	1	(0.5)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
器質化肺炎	1	(0.5)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	0		0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 14.3__2.1

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（16.3 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（24.2 件/100 人年）で高かった。

ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，変形性関節症（4 件），心房細動（3 件），慢性閉塞性肺疾患，腎結石症及び手首関節骨折（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（7 件），敗血症及びブドウ球菌性創感染（各 4 件），気管支炎，胆石症，術後関節脱臼，変形性関節症，発熱及び失神（各 2 件）であった。

表 2.7.4-136. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	64 (16.3)	90 (24.2)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
心臓障害		
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
心房細動	3 (0.8)	0
心停止	0	1 (0.3)
冠動脈疾患	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0
心室性頻脈	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	6 (1.5)	3 (0.8)
眼障害		
網膜剥離	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
胃腸障害		
裂肛	0	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.3)	0
十二指腸狭窄	0	1 (0.3)
細菌叢異常症	1 (0.3)	0
腸閉塞	0	1 (0.3)
後腹膜出血	1 (0.3)	0
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)
臍ヘルニア	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.3)	4 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		

表 2.7.4-136. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
末梢性浮腫	1 (0.3)	0
発熱	0	2 (0.5)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	3 (0.8)
肝胆道系障害		
胆嚢炎	0	1 (0.3)
胆石症	1 (0.3)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	3 (0.8)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	0	2 (0.5)
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0
脈絡網膜炎	1 (0.3)	0
憩室炎	0	1 (0.3)
感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0
丹毒	1 (0.3)	0
胃腸炎	0	1 (0.3)
B 型肝炎	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	1 (0.3)
肺炎	0	7 (1.9)
処置後感染	0	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (0.3)	0
敗血症	0	4 (1.1)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.3)
結核	1 (0.3)	0
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)
水痘	0	1 (0.3)

表 2.7.4-136. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3)
ブドウ球菌性創感染	0	4 (1.1)
エルシニア感染	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	9 (2.3)	27 (7.3)
傷害、中毒および処置合併症		
寛骨臼骨折	0	1 (0.3)
足関節部骨折	1 (0.3)	0
挫傷	0	1 (0.3)
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
関節脱臼	0	1 (0.3)
術後関節脱臼	0	2 (0.5)
多発性外傷	0	1 (0.3)
処置後分泌物	0	1 (0.3)
処置後瘻孔	0	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.3)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0
尺骨骨折	0	1 (0.3)
上肢骨折	0	1 (0.3)
尿道損傷	0	1 (0.3)
創傷	1 (0.3)	0
手首関節骨折	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	7 (1.8)	11 (3.0)
臨床検査		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	0	1 (0.3)

表 2.7.4-136. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
瘻孔	1 (0.3)	0
足変形	0	1 (0.3)
椎間板変性症	0	1 (0.3)
変形性関節症	4 (1.0)	2 (0.5)
骨壊死	1 (0.3)	0
骨粗鬆症性骨折	0	1 (0.3)
四肢痛	0	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.3)
脊椎すべり症	0	1 (0.3)
椎間孔狭窄	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	6 (1.5)	10 (2.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
腺癌	0	1 (0.3)
結腸腺癌	0	1 (0.3)
肛門癌	0	1 (0.3)
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	0	1 (0.3)
慢性リンパ性白血病	0	1 (0.3)
浸潤性乳癌	0	1 (0.3)
浸潤性乳管癌	1 (0.3)	0
癌性リンパ管症	0	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	1 (0.3)
脊椎転移	0	1 (0.3)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.3)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.3)	0
前立腺癌第 2 期	0	1 (0.3)
腎癌第 1 期	1 (0.3)	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3)
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.3)	0

表 2.7.4-136. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	5 (1.3)	11 (3.0)
神経系障害		
脳梗塞	1 (0.3)	0
頭痛	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)
意識消失	0	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3)
失神	0	2 (0.5)
一過性全健忘	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.3)	5 (1.3)
精神障害		
うつ病	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	1 (0.3)
腎および尿路障害		
急性腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)
腎結石症	2 (0.5)	0
腹圧性尿失禁	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	3 (0.8)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害		
骨盤痛	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
気管支拡張症	0	1 (0.3)

表 2.7.4-136. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.5)	0
肺気腫	1 (0.3)	0
低酸素症	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.3)	0
胸水	0	1 (0.3)
肺臓炎	0	1 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.3)	0
肺水腫	1 (0.3)	0
呼吸不全	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	7 (1.8)	6 (1.6)
皮膚および皮下組織障害		
血管浮腫	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
外科および内科処置		
人工流産	0	1 (0.3)
治療変更	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害		
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0
低血圧	1 (0.3)	1 (0.3)
ショック	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	2 (0.5)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 14.3__2.1

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted] [c]	白人	男性	6[redacted]	260	継続中	乳頭様甲状腺癌	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	30	77	手首関節骨折 [b]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	189	継続中	舌の悪性新生物、病期不明	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	168	継続中	蜂巣炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	4[redacted]	288	306	貧血	Grade 2	関連なし	投与中断
				339	351	処置による疼痛	Grade 3	関連なし	投与中断
				414	423	尿路感染	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	70	74	卵巣胚細胞良性奇形腫 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	50	51	自殺企図 [b]	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	386	436	うつ病	Grade 1	関連なし	投与中止
				386	436	治療変更	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	612	613	大腿骨骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	4[redacted]	103	継続中	結核	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	32	54	脊椎圧迫骨折 [b]	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	266	290	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	141	147	血管浮腫	Grade 4	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	91	132	間質性肺疾患	Grade 3	関連なし	変更なし

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	38	78	手首関節骨折 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	165	176	丹毒	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted] [c]	白人	男性	5[redacted]	330	344	虚血性脳卒中	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	68	78	感染性小腸結腸炎 [b]	Grade 1	関連なし	投与中断
				87	98	エルシニア感染	Grade 1	関連なし	変更なし
				111	115	細菌叢異常症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	7[redacted]	343	346	網膜剥離	Grade 1	関連なし	投与中断
				344	346	脈絡網膜炎	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	123	125	頭痛	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	43	51	腎結石症 [b]	Grade 2	関連なし	変更なし
				51	55	腎結石症 [b]	Grade 3	関連なし	変更なし
				422	424	小腸閉塞	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	男性	7[redacted]	322	340	肺水腫	Grade 4	関連なし	変更なし
				322	353	心房細動	Grade 4	関連なし	投与中止
				326	326	低血圧	Grade 3	関連なし	変更なし
				326	327	後腹膜出血	Grade 4	関連なし	変更なし
				341	355	慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	関連なし	変更なし
				341	355	肺気腫	Grade 3	関連なし	変更なし

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
				341	353	急性呼吸不全	Grade 3	関連なし	変更なし
				341	350	末梢性浮腫	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	545	553	心筋梗塞	Grade 3	関連なし	投与中断
				546	継続中	肺塞栓症	Grade 3	関連なし	投与中断
				547	継続中	深部静脈血栓症	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	73[d]	216	変形性関節症 [b]	Grade 4	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	35	57	冠動脈疾患 [b]	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	183	193	大腸炎	Grade 2	関連なし	投与中断
プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	123	124	一過性全健忘	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	316	継続中	足関節部骨折	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	男性	7[redacted]	100	103	急性心筋梗塞	Grade 2	関連なし	投与中断
				114	231	腎癌第 1 期	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	368	426	胆石症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	146	157	臍ヘルニア	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	311	445	変形性関節症	Grade 1	関連なし	投与中断
				444	451	慢性閉塞性肺疾患	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	1	37	リンパ節炎 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	81	96	卵巣嚢胞 [b]	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	266	278	ウイルス性気管支炎	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	397	継続中	浸潤性乳管癌	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	65	86	器質化肺炎 [b]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	253	256	心房細動	Grade 2	関連なし	投与中断
				301	304	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
				352	353	変形性関節症	Grade 2	関連なし	投与中断
				443	446	心房細動	Grade 2	関連なし	投与中断
				457	459	急性腎障害	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted] [c]	白人	女性	6[redacted]	414	417	瘻孔	Grade 3	関連なし	投与中止
				414	417	創傷	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted] [c]	白人	女性	5[redacted]	86	99	腎盂腎炎	Grade 2	関連なし	変更なし
				397	400	一過性脳虚血発作	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	40	41	非心臓性胸痛 [b]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	8[redacted]	398	401	脳梗塞	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	113	392	骨壊死	Grade 2	関連なし	投与中断
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	223	337	変形性関節症	Grade 3	関連なし	投与中断

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
				323	337	術後関節脱臼	Grade 3	関連なし	投与中断
				326	337	術後関節脱臼	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	316	330	胃腸炎	Grade 3	関連なし	投与中断
				316	330	敗血症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	273	276	急性心筋梗塞	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	246	267	失神	Grade 2	関連なし	変更なし
				246	267	心室性頻脈	Grade 2	関連なし	変更なし
				421	431	尿路感染	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	89	139	上肢骨折	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	145	155	ブドウ球菌性創感染	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	男性	4[redacted]	26	38	水痘帯状疱疹ウイルス感染 [b]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	275	277	胆石症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	14	45	ウイルス性上気道感染 [b]	Grade 1	関連あり	投与中断
				260[d]	365	結腸腺癌	Grade 4	関連なし	投与中止
				291	365	腸閉塞	Grade 1	関連なし	変更なし
				302	336	十二指腸狭窄	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	481	485	骨粗鬆症性骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	91	継続中	悪性黒色腫	Grade 4	関連なし	投与中止

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	421	継続中	B 型肝炎	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	449	継続中	裂肛	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	92	111	低酸素症	Grade 1	関連なし	投与中止
				92	111	発熱	Grade 1	関連なし	投与中止
				92	111	意識消失	Grade 1	関連なし	投与中止
				106	継続中	浸潤性乳癌	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	男性	4[redacted]	307	314	敗血症	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted][c]	アジア人	男性	4[redacted]	96	163	肺炎	Grade 2	関連なし	投与中断
				113	163	胸水	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	215	219	肺炎	Grade 4	関連あり	投与中止
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	54	継続中	虚血性脳卒中 [b]	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	男性	4[redacted]	57	59	ブドウ球菌性創感染 [b]	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	293	295	胆嚢炎	Grade 3	関連なし	投与中断
				293	295	胆石症	Grade 3	関連なし	投与中断
				402	403	失神	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	264	264	椎間板変性症	Grade 2	関連なし	投与中断
				323	356	ブドウ球菌性創感染	Grade 2	関連なし	投与中断
				406	485	ブドウ球菌性創感染	Grade 2	関連なし	投与中止

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	185	186	腹圧性尿失禁	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	146	継続中	憩室炎	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted][c]	黒人	女性	5[redacted]	125	148	うつ病	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][c]	黒人	女性	5[redacted]	104	106	低血圧	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	463	NA	肛門癌	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	107	110	変形性関節症 [b]	Grade 1	関連なし	予定していた手術のため投与中止
[redacted][c]	アジア人	女性	3[redacted]	270	270	人工流産	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	36	継続中	慢性リンパ性白血病 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
				36	継続中	B 細胞性小リンパ球性リンパ腫 [b]	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	52	422	皮膚有棘細胞癌 [b]	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	694	734	背部痛	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	228	232	気管支炎	Grade 3	関連なし	投与中断
				228	232	インフルエンザ	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	5[redacted]	150	151	小腸閉塞	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	413	NA	尿道損傷	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	185	189	椎間孔狭窄	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	156	179	骨盤痛	Grade 3	関連なし	投与中断

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	355	355	心停止	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	267	360	脊椎すべり症	Grade 3	関連なし	投与中断
				366	380	四肢痛	Grade 3	関連なし	変更なし
				402	継続中	処置後分泌物	Grade 3	関連あり	投与中止
				402	継続中	処置後感染	Grade 3	関連あり	投与中止
				402	継続中	ブドウ球菌感染	Grade 3	関連あり	投与中止
				402	継続中	処置後瘻孔	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	555	564	気管支炎	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	173	217	挫傷	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	315	336	帯状疱疹	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	アジア人	女性	6[redacted]	180	259	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][c]	アジア人	女性	6[redacted]	176	184	発熱	Grade 1	関連あり	投与中止
[redacted][c]	白人	男性	7[redacted]	437	517	腺癌	Grade 4	関連なし	投与中止
				437	517	癌性リンパ管症	Grade 4	関連なし	投与中止
				437	517	脊椎転移	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	391	394	気管支拡張症	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	477	477	足変形	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	319	332	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中断
				320	332	呼吸不全	Grade 3	関連あり	投与中断
				322	324	急性腎障害	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	440	継続中	前立腺癌第 2 期	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	250	260	肺炎	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	201	205	肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
				206	213	肺炎	Grade 4	関連あり	変更なし
				206	213	急性呼吸不全	Grade 4	関連なし	変更なし
				206	213	敗血症	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	116	316	肩回旋筋腱板症候群	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	男性	5[redacted]	74	97	肺炎 [b]	Grade 3	関連あり	投与中断
				81	83	心房細動 [b]	Grade 3	関連あり	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	429	継続中	肺臓炎	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][c]	アジア人	女性	5[redacted]	101	103	敗血症	Grade 3	関連なし	投与中断
				101	103	全身性炎症反応症候群	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	110	155	寛骨臼骨折	Grade 1	関連なし	変更なし
				110	155	関節脱臼	Grade 1	関連なし	変更なし
				110	155	多発性外傷	Grade 1	関連なし	変更なし

表 2.7.4-137. 投与 60 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
				110	155	尺骨骨折	Grade 1	関連なし	変更なし
				110	155	末梢性ニューロパチー	Grade 1	関連なし	変更なし
				110	155	ショック	Grade 1	関連なし	変更なし

NA = 該当なし
a. 治験薬投与開始からの日数
b. 投与 12 週時までに発現した事象
c. 治験薬の投与を中止した被験者
d. 推定日
相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 14.3__2.17.2，M13-549 試験 CSR W60 Table 14.3__2.17.1

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-138 に，投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-139 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（15.3 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（24.5 件/100 人年）で高かった。

ウパダシチニブ 15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，変形性関節症及び心房細動（各 4 件），慢性閉塞性肺疾患，腎結石症及び手首関節骨折（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（7 件），敗血症及びブドウ球菌性創感染（各 4 件），気管支炎，胆石症，術後関節脱臼，変形性関節症，胸水，発熱及び失神（各 2 件）であった。

467

表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	68 (15.3)	102 (24.5)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
心臓障害		
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
心房細動	4 (0.9)	0
心停止	0	1 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0
心筋梗塞	1 (0.2)	0
心室性頻脈	0	1 (0.2)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	8 (1.8)	3 (0.7)
眼障害		
網膜剥離	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
胃腸障害		
裂肛	0	1 (0.2)
大腸炎	1 (0.2)	0
十二指腸狭窄	0	1 (0.2)
細菌叢異常症	1 (0.2)	0
腸閉塞	0	1 (0.2)
後腹膜出血	1 (0.2)	0
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
臍ヘルニア	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.1)	4 (1.0)

表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	1 (0.2)	0
発熱	0	2 (0.5)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	3 (0.7)
肝胆道系障害		
胆嚢炎	0	1 (0.2)
胆石症	1 (0.2)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	3 (0.7)
感染症および寄生虫症		
骨結核	0	1 (0.2)
気管支炎	0	2 (0.5)
ウイルス性気管支炎	1 (0.2)	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0
脈絡網膜炎	1 (0.2)	0
憩室炎	0	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	1 (0.2)	0
丹毒	1 (0.2)	0
胃腸炎	0	1 (0.2)
B 型肝炎	0	1 (0.2)
帯状疱疹	0	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (0.2)
肺炎	0	7 (1.7)
処置後感染	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	1 (0.2)	0
敗血症	0	4 (1.0)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.2)

表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
扁桃炎	0	1 (0.2)
結核	1 (0.2)	0
尿路感染	1 (0.2)	1 (0.2)
水痘	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	4 (1.0)
エルシニア感染	1 (0.2)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	9 (2.0)	30 (7.2)
傷害、中毒および処置合併症		
寛骨臼骨折	0	1 (0.2)
足関節部骨折	1 (0.2)	0
挫傷	0	1 (0.2)
大腿骨骨折	1 (0.2)	0
関節脱臼	0	1 (0.2)
術後関節脱臼	0	2 (0.5)
多発性外傷	0	1 (0.2)
処置後分泌物	0	1 (0.2)
処置後瘻孔	0	1 (0.2)
処置による疼痛	1 (0.2)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0
腱断裂	0	1 (0.2)
尺骨骨折	0	1 (0.2)
上肢骨折	0	1 (0.2)
尿道損傷	0	1 (0.2)
創傷	1 (0.2)	0
手首関節骨折	2 (0.5)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	7 (1.6)	12 (2.9)
臨床検査		

表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0
体重増加	0	1 (0.2)
---	---	---
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害		
脱水	0	1 (0.2)
---	---	---
TOTAL EVENTS	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	0	1 (0.2)
瘻孔	1 (0.2)	0
足変形	0	1 (0.2)
椎間板変性症	0	1 (0.2)
変形性関節症	4 (0.9)	2 (0.5)
骨壊死	1 (0.2)	0
骨粗鬆症性骨折	0	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2)
脊椎すべり症	0	1 (0.2)
椎間孔狭窄	0	1 (0.2)
---	---	---
TOTAL EVENTS	6 (1.4)	10 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
腺癌	0	1 (0.2)
結腸腺癌	0	1 (0.2)
肛門癌	0	1 (0.2)
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	0	1 (0.2)
慢性リンパ性白血病	0	1 (0.2)
胃癌	1 (0.2)	0

表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
浸潤性乳癌	0	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	0
悪性黒色腫	0	1 (0.2)
脊椎転移	0	1 (0.2)
遠隔転移を伴う新生物	0	1 (0.2)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.2)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)	0
下垂体の良性腫瘍	0	1 (0.2)
前立腺癌第 2 期	0	1 (0.2)
腎癌第 1 期	1 (0.2)	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.2)
精巣（純粋）セミノーマ	0	1 (0.2)
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.2)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	6 (1.4)	13 (3.1)
神経系障害		
脳梗塞	1 (0.2)	0
頭痛	1 (0.2)	0
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)
意識消失	0	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.2)
失神	0	2 (0.5)
一過性全健忘	1 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	5 (1.1)	5 (1.2)
製品の問題		
医療機器破損	1 (0.2)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0

表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
精神障害		
うつ病	1 (0.2)	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	1 (0.2)
腎および尿路障害		
急性腎障害	1 (0.2)	1 (0.2)
腎結石症	2 (0.5)	0
腹圧性尿失禁	0	1 (0.2)
尿道狭窄	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	3 (0.7)	3 (0.7)
生殖系および乳房障害		
女性化乳房	0	1 (0.2)
骨盤痛	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性呼吸不全	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支拡張症	0	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.5)	1 (0.2)
肺気腫	1 (0.2)	0
低酸素症	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	1 (0.2)	0
胸水	0	2 (0.5)
肺臓炎	0	1 (0.2)
肺塞栓症	1 (0.2)	0
肺水腫	1 (0.2)	0
呼吸不全	0	1 (0.2)

表 2.7.4-138. 投与 84 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=443.8) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=416.4) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	7 (1.6)	8 (1.9)
皮膚および皮下組織障害		
血管浮腫	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
外科および内科処置		
人工流産	0	1 (0.2)
治療変更	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害		
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0
低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)
ショック	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	2 (0.5)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Table 14.3 2.1

表 2.7.4-139. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted][b,c]	白人	男性	7[redacted]	547	639	胃癌	Grade 4	関連なし	投与中止
[redacted][c]	白人	女性	6[redacted]	91	134[e]	間質性肺疾患	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	43	51	腎結石症	Grade 2	関連なし	変更なし
				51	55	腎結石症	Grade 3	関連なし	変更なし
				422	424	小腸閉塞	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][b,c]	白人	女性	6[redacted]	556	558	心房細動	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	531	569	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Grade 3	関連なし	変更なし
プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	316	388[e]	足関節部骨折	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted][c]	白人	女性	7[redacted]	561	602	医療機器破損	Grade 1	関連なし	投与中断
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted][c]	白人	男性	6[redacted]	332[d]	451	下垂体の良性腫瘍	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	89	139	上肢骨折	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	6[redacted]	512	継続中	精巣（純粋）セミノーマ	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	548	NA	慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	関連なし	投与中断
[redacted][b]	白人	男性	4[redacted]	26	38	水痘[f]	Grade 3	関連なし	投与中止
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	275	283[e]	胆石症	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	6[redacted]	421	継続中	B 型肝炎	Grade 3	関連あり	投与中止

表 2.7.4-139. 投与 60～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-549 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	533	継続中	女性化乳房	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	562	579	扁桃炎	Grade 2	関連あり	投与中断
				569	579	下気道感染	Grade 2	関連あり	投与中断
				569	579	胸水	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted] [b]	白人	女性	6[redacted]	463	継続中 [e]	肛門癌	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	604	620	脱水	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted] [b]	白人	女性	6[redacted]	228	232	気管支炎	Grade 3	関連なし	投与中断
				228	232	インフルエンザ	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	544	547	体重増加	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	413	684[e]	尿道損傷	Grade 3	関連なし	投与中断
				452	684	尿道狭窄	Grade 3	関連なし	投与中断
プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted] [b]	白人	女性	5[redacted]	534	継続中	骨結核	Grade 2	関連なし	投与中止
[redacted] [b]	白人	男性	7[redacted]	437	517	腺癌	Grade 4	関連なし	変更なし [g]
				437	517	遠隔転移を伴う新生物 [f]	Grade 4	関連なし	投与中止
				437	517	脊椎転移	Grade 4	関連なし	変更なし [g]
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	503	508	腱断裂	Grade 3	関連なし	投与中断

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 治験薬の投与を中止した被験者。なお，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]），ウパダシチニブ 30 mg 群の 3 名（被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted]）は投与 60 週時データカットオフ時点では治験薬の投与を中止していなかったが，それ以降で中止に至った。
c. 投与 60 週時データカットオフ時点までに報告された重篤な有害事象があった被験者
d. 推定日
e. 投与 60 週時データカットオフ時点から有害事象の消失日が変更
f. ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に発現した重篤な有害事象の事象名が投与 60～84 週時データカットオフまでに変更された。被験者番号 [redacted] は水痘帯状疱疹ウイルス感染から水痘に，被験者番号 [redacted] は癌性リンパ管症から遠隔転移を伴う新生物にそれぞれ変更された。
g. 投与 60 週時データカットオフ時点から治験薬の処置が変更

相互参照：M13-549 試験 CSR W84 Table 14.3__2.17.1

2.7.4.2.1.3.3 第 II 相比較試験

2.7.4.2.1.3.3.1 M13-537 試験

重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-140 に，一覧表を表 2.7.4-141 に示す。

ウパダシチニブ群全体で 8 名に重篤な有害事象が認められた。ウパダシチニブ 3 mg 群及びプラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。各ウパダシチニブ群で，重篤な有害事象の発現割合が最も高かった投与群は，ウパダシチニブ 18 mg 群であった。

ウパダシチニブ 24 mg 群の 1 名に複数の重篤な有害事象が認められた（失神及び頭部損傷）。全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-140. 重篤な有害事象の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-537 試験

		Number (%) of Subjects					
		ABT-494					
Preferred Term	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)
Any SAE	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.1)	8 (3.2)
前腕骨折	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.4)
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.4)
肺の悪性新生物	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)
骨壊死	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.4)
肺炎	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.4)
発熱	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.4)
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.4)
失神	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.4)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

相互参照：M13-537 試験 CSR Table 29

478

表 2.7.4-141. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-537 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 6 mg 群									
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	29	36	骨壊死	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	95	継続中	肺の悪性新生物	Grade 4	関連なし	変更なし
ウパダシチニブ 12 mg 群									
[redacted] [b]	白人	女性	7[redacted]	72	83	肺炎	Grade 1	関連あり	投与中止
ウパダシチニブ 18 mg 群									
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	53	58	卵巣嚢胞	Grade 1	関連なし	投与中断
[redacted] [b]	白人	女性	7[redacted]	43	64	坐骨神経痛	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [b]	白人	女性	7[redacted]	28	45	発熱	Grade 2	関連なし	投与中止
ウパダシチニブ 24 mg 群									
[redacted] [b]	白人	女性	5[redacted]	16	16	頭部損傷	Grade 3	関連なし	変更なし
				16	16	失神	Grade 3	関連あり	変更なし
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	79	継続中	前腕骨折	Grade 1	関連なし	変更なし

a. 治験薬投与開始からの日数
b. 治験薬の投与を中止した被験者
相互参照：M13-537 試験 CSR Table 14.3__2.4

2.7.4.2.1.3.3.2 M13-550 試験

重篤な有害事象の集計表を表 2.7.4-142 に，一覧表を表 2.7.4-143 に示す。

ウパダシチニブ群全体で 5 名及びプラセボ群で 1 名に重篤な有害事象が認められた。ウパダシチニブ 12 mg 群では重篤な有害事象は認められなかった。

ウパダシチニブ 6 mg の 2 名に複数の重篤な有害事象が認められた（1 名は深部静脈血栓症及び肺塞栓症，他の 1 名は一過性脳虚血発作及び良性前立腺肥大症）。全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は肺塞栓症（ウパダシチニブ 3 mg 群及び 6 mg 群で各 1 名）のみであった。

表 2.7.4-142. 重篤な有害事象の基本語別の集計結果（安全性解析対象集団）：M13-550 試験

	Number (%) of Subjects					
		ABT-494				
Preferred Term	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)
Any SAE	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	1 (1.8)	5 (2.3)
膵炎	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.5)
気管支拡張症	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (0.9)
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

相互参照：M13-550 試験 CSR Table 28

表 2.7.4-143. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M13-550 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 3 mg 群									
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	23	26	肺塞栓症	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	35	39	膵炎	Grade 2	関連なし	投与中断
ウパダシチニブ 6 mg 群									
[redacted][b]	白人	男性	5[redacted]	22	28	良性前立腺肥大症	Grade 1	関連なし	変更なし
				26	28	一過性脳虚血発作	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted][b]	白人	女性	5[redacted]	12	継続中	深部静脈血栓症	Grade 2	関連あり	投与中止
				12	59	肺塞栓症	Grade 2	関連あり	投与中止
ウパダシチニブ 18 mg 群									
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	64	75	急性呼吸不全	Grade 3	関連なし	変更なし
プラセボ群									
[redacted][b]	白人	女性	7[redacted]	23	38	気管支拡張症	Grade 3	関連あり	投与中止

a. 治験薬投与開始からの日数
b. 治験薬の投与を中止した被験者
相互参照：M13-550 試験 CSR Table 14.3__2.4

2.7.4.2.1.3.4 第 I 相試験

M13-543 試験，M15-878 試験，M19-952 試験，M13-845 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，M16-552 試験，M16-094 試験，M15-868 試験，M13-548 試験，M13-539 試験，M13-551 試験，M15-558 試験，M13-540 試験，M13-541 試験，M14-624 試験，M14-625 試験，M17-221 試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

481

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 併合解析

2.7.4.2.1.4.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

主な結果

- プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.8%）及びプラセボ併合群（2.0%）で同程度であった。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.9%）と比較して 30 mg 併合群（7.3%）で高かった。各ウパダシチニブ併合群とプラセボ併合群間で，治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。
- ウパダシチニブ長期投与時の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎であった。
- M14-465 試験では，長期投与時の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で低かった。
- M13-545 試験では，長期投与時の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群で同程度であった。
- ウパダシチニブ投与時の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は一定であり，長期間投与した場合でも増加しなかった。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.8%）とプラセボ併合群（2.0%）で同程度であった（ISS Table 2.4__1.1.1.1）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群（16.2 件/100 人年）及びプラセボ併合群（10.9 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__1.1.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群間で，治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で貧血，回転性めまい，気管支炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，頭痛（各 2 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 名），プラセボ併合群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び関節リウマチ増悪（各 2 名）であった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（ISS Table 2.4__1.3.1.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 8.6 件/100 人年であり，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して低かった（ISS Table 2.4__4.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 8.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が最も高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎（0.5 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__4.2.1.5）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群（7.3%）及びプラセボ併合群（4.1%）と比較して 15 mg 併合群（2.9%）で低かった（ISS Table 2.4__2.1.1.1）。同様に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率もウパダシチニブ 30 mg 併合群（40.0 件/100 人年）及びプラセボ併合群（23.4 件/100 人年）と比較して 15 mg 併合群（17.3 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__2.1.1.2）。各投与群間で治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で肺炎（4 名），前立腺癌及びうつ病（各 2 名），プラセボ併合群で関節リウマチ増悪（6 名）であった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（ISS Table 2.4__2.3.1.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験及び M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）のウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群と比較して増加の傾向は認められなかった（ISS Table 2.4__5.1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 9.4 件/100 人年及び 13.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 100 人年あたりの発現率が最も高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎であり，それぞれ 0.5 件/100 人年及び 0.9 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.2.1.5.1）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，アダリムマブ群（11.1 件/100 人年）と比較してウパ

ダシチニブ 15 mg 群（7.4 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__11.1.7.1）。ウパダシチニブ群とアダリムマブ群間で治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。M14-465 試験（長期投与時）の解析の治療切替えなしの群での結果も一致していた（ISS Table 2.4__11.1.7.2）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.4%），30 mg 併合群（2.6%）及び MTX/MTX 継続群（2.6%）であり，いずれの投与群も同程度であった（ISS Table 2.4__3.1.1.1）。各投与群の治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，各投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名），MTX/MTX 継続群で関節リウマチ増悪（2 名）であった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（ISS Table 2.4__3.3.2）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでのデータでは，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はウパダシチニブ 15 mg 単独群（11.4 件/100 人年），30 mg 単独群（10.7 件/100 人年）及び MTX 単独群（8.9 件/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.2）。各投与群の治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。100 人年あたりの発現率が 1.0 件/100 人年以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査値上昇（いずれも MTX 単独群で各 1.0 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ群では 100 人年あたりの発現率が 1.0 件/100 人年以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（ISS Table 2.4__9.1.1.7）。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 8.2 件/100 人年，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 13.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.1.1.1）。この結果は第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の結果と一致していた。

2.7.4.2.1.4.1.2 日本申請用安全性併合解析

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-38 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は J-ISS Table 2.4__3.5.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（8.3 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（13.9 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎（それぞれ 0.4 件/100 人年及び 1.1 件/100 人年）であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はウパダシチニブ 30 mg 併合群（15.5 件/100 人年）で最も高く，7.5 mg 併合群（8.2 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（9.1 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で最も多く発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は帯状疱疹（4 件，2.6 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，7.5 mg 併合群の帯状疱疹（2 件，1.2 件/100 人年）のみであった。

更新時

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を，ウパダシチニブ併合解析は付録 表 2.7.4.7-39 に，第 III 相ウパダシチニブ併合解析は Updated J-ISS Table 2.4__3.5.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（8.1 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（13.2 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎（それぞれ 0.4 件/100 人年及び 1.0 件/100 人年）であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はウパダシチニブ 30 mg 併合群（16.1 件/100 人年）で最も高く，7.5 mg 併合群（8.3 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（7.5 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は帯状疱疹（4 件，2.1 件/100 人年），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び間質性肺疾患（各 3 件，1.6 件/100 人年），リンパ球数減少（2 件，1.1 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は帯状疱疹（2 件，1.0 件/100 人年）のみであり，15 mg 併合群では 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.2.1.4.2.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-40 に，投与 60 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-41 に示す。

投与 12 週時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（2.0%，1/49 名）と比較して 30 mg 群（14.0%，7/50 名）で高かった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群及びプラセボ群では投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4-44）。

2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 群の帯状疱疹及び間質性肺疾患（各 2 名）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 2 又は Grade 3 であった。

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群（22.8 件/100 人年）で最も高く，次いで 15 mg 群（11.0 件/100 人年）及び 7.5 mg 群（3.8 件/100 人年）であり用量依存性がみられた（表 2.7.4-45）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では帯状疱疹（2 件）のみであった。ウパダシチニブ 30 mg 群では帯状疱疹（4 件），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び間質性肺疾患（各 3 件），リンパ球数減少（2 件）であった。ウパダシチニブ 15 mg 群では 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 2 又は Grade 3 であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-42 に示す。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群（20.4 件/100 人年）で最も高く，次いで 15 mg 群（8.8 件/100 人年）及び 7.5 mg 群（5.4 件/100 人年）であり用量依存性がみられた（表 2.7.4-46）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれの投与群も投与 60 週時データカットオフ時点から変わらなかった。

2.7.4.2.1.4.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-43 に，投与 48 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-44 に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.7%，8/217 名），30 mg 群（2.8%，6/215 名）及び MTX 継続群（2.8%，6/216 名）のいずれでも低かった（表 2.7.4-47）。

2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，MTX 継続群の関節リウマチ（2 名）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

投与 48 週時データカットオフ

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（8.9 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 群（10.1 件/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4-48）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では肺炎，関節リウマチ，浸潤性乳管癌及び高血圧（各 2 件），ウパダシチニブ 30 mg 群では急性腎障害（3 件），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び脳症（各 2 件）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-45 に示す。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（7.8 件/100 人年）及び 30 mg 群（9.9 件/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4-49）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では肺炎（3 件），浸潤性乳管癌，関節リウマチ及び高血圧（各 2 件），ウパダシチニブ 30 mg 群では急性腎障害（3 件），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，帯状疱疹，敗血症及び脳症（各 2 件）であった。

2.7.4.2.1.4.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-46 に示す。

投与 24 週時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，MTX 群（5.1%，16/314 名）で最も高く，次いでウパダシチニブ 15 mg 群（4.4%，14/317 名）及び 30 mg 群（3.8%，12/314 名）であった（表 2.7.4-50）。

2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，MTX 群の胃腸炎及び肝機能検査値上昇（各 2 名）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録表 2.7.4.7-47 に示す。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，単独群では，MTX 単独群（8.6 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群（10.3 件/100 人年）及び 30 mg 単独群（10.9 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-51）。全ウパダシチニブ群では，15 mg 群（9.5 件/100 人年）及び 30 mg 群（11.0 件/100 人年）で同程度であった。

単独群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群では腹痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，心筋梗塞，肺炎及び一過性脳虚血発作（各 2 件），30 mg 単独群では血中クレアチニン増加，帯状疱疹及び肺炎（各 2 件），MTX 単独群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 件）並びに肝機能検査値上昇（3 件）であった。全ウパダシチニブ群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，15 mg 群及び 30 mg 群ともに，それぞれ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群の結果と同様であった。

2.7.4.2.1.4.2.4 M14-465 試験

投与 14 週時（救援治療切替え前）までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録表 2.7.4.7-48 に，投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-49 に示す。

投与 14 週時（救援治療切替え前）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アダリムマブ群（4.9%，16/327 名）で最も高く，次いでウパダシチニブ群（2.8%，18/650 名）及びプラセボ群（1.8%，12/652 名）であった（表 2.7.4-52）。

2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ群では貧血及び血中クレアチニン増加（各 2 名），アダリムマブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肺塞栓症（各 2 名），プラセボ群ではニュ

ーモシスチス・イロベチイ肺炎（2 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アダリムマブ群（6.1%，20/327 名）で最も高く，次いでウパダシチニブ群（3.5%，23/650 名）及びプラセボ群（2.3%，15/652 名）であった（表 2.7.4-53）。

2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ群では貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加（各 2 名），アダリムマブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肺塞栓症（各 2 名），プラセボ群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録表 2.7.4.7-50 に示す。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ群（7.7 件/100 人年）と比較してアダリムマブ群（11.1 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-54）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ群では肺炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 6 件），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 件），貧血及び血中クレアチニン増加（各 3 件），好中球減少症，正色素性正球性貧血，心不全，回転性めまい，蜂巣炎，潜伏結核，尿路感染，肝機能検査値上昇，変形性関節症，関節リウマチ及び肺塞栓症（各 2 件），アダリムマブ群では潜伏結核（3 件），丹毒，肺炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肺塞栓症及び結節性紅斑（各 2 件）であった。ウパダシチニブ群とアダリムマブ群で治験薬の投与中止に至った有害事象に意味のある差は認められなかった。なお，治療切替えなしの被験者の長期投与時の解析結果も同様であった。

2.7.4.2.1.4.2.5 M13-542 試験

投与 12 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-51 に，投与 24 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-52 に示す。

投与 12 週時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（9.1%，15/165 名）で最も高く，次いでプラセボ群（5.3%，9/169 名）及び 15 mg 群（2.4%，4/164 名）であった（表 2.7.4-55）。

2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 群では肺炎及び前立腺癌（各 2 名），プラセボ群では関節リウマチ（4 名）であった。ウパダシチニブ 15 mg 群では 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（19.2 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（31.5 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-56）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では肺塞栓症，発熱及び慢性閉塞性肺疾患（各 2 件），ウパダシチニブ 30 mg 群では肺炎（3 件）及び前立腺癌（2 件），プラセボ群では関節リウマチ（4 件）であった。

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録表 2.7.4.7-53 に示す。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（9.6 件/100 人年）と比較して，30 mg 群（15.1 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-57）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では肺塞栓症（4 件），肺炎，発熱及び慢性閉塞性肺疾患（各 2 件），ウパダシチニブ 30 mg 群では肺炎（5 件），帯状疱疹（3 件），前立腺癌及び上気道感染（各 2 件）であった。

2.7.4.2.1.4.2.6 M13-549 試験

投与 12 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-54 に，投与 60 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-55 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.2%，7/221 名）及びプラセボ群（3.2%，7/221 名）と比較して，30 mg 群（5.9%，13/219 名）で高かった（表 2.7.4-58）。

2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 群では肺炎（2 名），プラセボ群では関節リウマチ（2 名）であった。ウパダシチニブ 15 mg 群では 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

投与 60 週時データカットオフ

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（8.4 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（17.2 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-59）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 群の肺炎（6 件），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，帯状疱疹及び発熱（各 3 件），ヘモグロビン減少，関節リウマチ及びブドウ球菌性創感染（各 2 件）であった。ウパダシチニブ 15 mg 群では 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録表 2.7.4.7-56 に示す。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（8.3 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（15.9 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-60）。

2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれの投与群も投与 60 週時データカットオフ時点から変わらなかった。

2.7.4.2.1.4.3 第 II 相比較試験

2.7.4.2.1.4.3.1 M13-537 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象が，ウパダシチニブ群全体で 9 名及びプラセボ群で 1 名に認められた。各ウパダシチニブ群では，3 mg 群，6 mg 群，12 mg 群及び 24 mg 群で各 1 名，18 mg 群で 5 名であった（表 2.7.4-61）。

各投与群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 3 mg 群で頭痛，6 mg 群で気分動揺，12 mg 群で肺炎（重篤な有害事象），24 mg 群で腹痛，プラセボ群で消化不良であった。このうち，気分動揺を除いたすべての事象が，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

ウパダシチニブ 18 mg 群で 5 名に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，発熱（重篤な有害事象），高ビリルビン血症，ヘモグロビン減少，白血球数減少（各 1 名），好中

球数減少及び白血球数減少（1 名）であった。このうち，発熱を除いたすべての事象が，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

ウパダシチニブ 12 mg 群の 1 名及び 18 mg 群の 3 名が MTX の投与中止に至った有害事象を発現した。これらの被験者は MTX の投与を中止するとともに，ウパダシチニブの投与も中止した（治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表は M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__2.1.7 を参照）。

2.7.4.2.1.4.3.2 M13-550 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象が，ウパダシチニブ群全体で 10 名及びプラセボ群で 2 名に認められた。各ウパダシチニブ群では，6 mg 群で 6 名，12 mg 群及び 18 mg 群で各 2 名であり，発現割合は 6 mg 群で最も高かった。ウパダシチニブ 3 mg 群では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（表 2.7.4-62）。

ウパダシチニブ 6 mg 群で 6 名に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，ダニ皮膚炎，関節リウマチ，口内炎（各 1 名），深部静脈血栓症及び肺塞栓症（1 名），頭痛，不安及び食欲障害（1 名），緊張性頭痛及び悪心（1 名）であった。このうち，ダニ皮膚炎及び関節リウマチを除いたすべての事象が，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

ウパダシチニブ 12 mg 群で 2 名に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，上気道感染及び白血球減少症（各 1 名），18 mg 群で 2 名に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，胃腸炎及びヘモグロビン減少（各 1 名）であった。

ウパダシチニブ 12 mg 群の 1 名及び 18 mg 群の 1 名，並びにプラセボ群の 1 名が MTX の投与中止に至った有害事象を発現した。これらの被験者は MTX の投与を中止するとともに，ウパダシチニブの投与も中止した（治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表は M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__2.1.7 を参照）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 重篤な感染症

2.7.4.2.1.5.1.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.1.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の重篤な感染症の発現割合を ISS Table 2.4__1.3.1.5 及び Table 2.4__1.1.2.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの発現率が高かった重篤な感染症（発現率 0.1 件/100 人年以上）を付録 表 2.7.4.7-57 に，重篤な感染症の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あ

たりの発現率が高かった重篤な感染症（発現率 0.1 件/100 人年以上）を付録 表 2.7.4.7-58 に，重篤な感染症の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-2 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで）の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.3.2.2 及び Table 14.3__1.1.3.2.3 に示す。M14-465 試験（全曝露）解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率を ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の重篤な感染症の発現割合を ISS Table 2.4__3.1.2.1 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率を ISS Table 2.4__9.1.1.1.4 に示す。

主要な結果

- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，重篤な感染症の発現割合は，プラセボ投与を受けた被験者と比較して，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で高かった。また，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。
- 長期曝露での 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群でおおむね高かった。
- M14-465 試験のデータカットオフまでででは，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。
- MTX 対照併合解析集団（短期）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群で同程度であった。
- M13-545 試験のデータカットオフまでででは，長期での 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。
- 報告された重篤な感染症の種類は中等症～重症の活動性関節リウマチを有する患者集団で予測されるものとおおむね一致していた。
- ウパダシチニブ 15 mg 併合群での 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，長期間投与した場合でも増加しなかった。

背景

ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）1 阻害剤は複数のサイトカインのシグナル伝達を阻害するが，このうちの一部はリンパ球の活性化，機能，及び増殖において重要である [15]。したがって，JAK 阻害剤は感染のリスクを高める可能性がある。

関節リウマチ患者での感染のリスクは，一般集団と比較して約 1.5 倍高いことが示されている [16]。関節リウマチの患者のなかでも，免疫調節剤の投与を受けている患者は，重篤な感染の発現率が約 2 倍高いことが報告されている [17]。また，いくつかの臨床試験及び登録観察研究では，生物製剤及び JAK 阻害剤で治療された関節リウマチ患者の重篤な感染の発現率は 1.86～4.21 件/100 人年であることが報告されている（AAC 2018，CDER 2014，CDER 2017，BSRBR 2017，ARTIS 2017，及び CORRONA 2018）。

感染症に関する有害事象を MedDRA 検索基準「感染症」company MedDRA query（以下「CMQ」）によって同定し，その後，重篤度分類基準で重篤に合致する感染を特定した。なお，

MedDRA 検索基準「感染症」CMQ は，MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」のみならず「臨床検査」に含まれる MedDRA 基本語も含まれており，より包括的な MedDRA 基本語のリストである。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，重篤な感染症の発現割合はプラセボ併合群（0.6%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.2%）で高かった。重篤な感染症の事象の大部分は 1 名でのみ認められた。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な感染症は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では虫垂炎，胃腸炎及びウイルス感染であり，プラセボ併合群では胃腸炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症が発現した被験者は 4 名であった（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2 名［0.2%］及びプラセボ併合群 2 名［0.2%］）（ISS Table 2.4__1.1.5.1）。治験薬と関連ありの重篤な感染症はウパダシチニブ 15 mg 併合群 3 名及びプラセボ併合群 4 名に認められた（ISS Table 2.4__1.8.1.5）。

100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 5.8 件/100 人年及びプラセボ併合群 3.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，発現率 0.2 件/100 人年以上の重篤な感染症は，肺炎（最も多く発現），虫垂炎，気管支炎，蜂巣炎，胃腸炎及び敗血症であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は 32 件であり，100 人年あたりの発現率は 1.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.15）。死亡に至った重篤な感染症は 1 件であった（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］，肺炎，投与 48 週時以降に死亡）（ISS Table 2.4__4.10.1.5）。

重篤な感染症では，各投与期間別での 100 人年あたりの発現率に明確なパターンは認められなかった（ISS Figure 2.4_4.12.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団での重篤な感染症の Kaplan-Meier 曲線から，被験者に重篤な感染症が発現するリスクは 24 ヵ月の投与期間を通して一定であることが示唆された。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（1.8%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.5%）で低かった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。いずれかの投与群で

494

2 名以上に発現した重篤な感染症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の肺炎のみであった（ISS Table 2.4__2.3.1.5）。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症が発現した被験者は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 6 名（1.6%）（肺炎 2 件，並びに眼帯状疱疹，帯状疱疹，水痘及びブドウ球菌性創感染各 1 件）であった（ISS Table 2.4__2.1.5.1，Table 2.4__2.8.1.5）。この 6 名のうち，水痘を除くいずれの事象も治験薬との関連ありと判断された。

100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，短期と同様にウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低く，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.3 件/100 人年及び 30 mg 併合群 8.2 件/100 人年であったのに対し（ISS Table 2.4__2.1.2.2），長期（1 年曝露，M13-549 試験及び M13-542 試験）ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 3.0 件/100 人年及び 30 mg 併合群 8.4 件/100 人年（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では肺炎であり，次いで気管支炎及び蜂巣炎であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では，100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は肺炎であり，次いで敗血症，帯状疱疹，気管支炎及びインフルエンザであった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.1 件/100 人年及び 30 mg 併合群 2.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.15）。

感染症による死亡がウパダシチニブ 30 mg 併合群の 3 名に報告された（ISS Table 2.4__5.11.1.5）（事象の詳細は 2.7.4.2.1.2 項に示す）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団での重篤な感染症の Kaplan-Meier 曲線から，被験者に重篤な感染症が発現するリスクはウパダシチニブ 15 mg 併合群で 24 ヵ月の投与期間を通して一定であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高いことが示唆された。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群又はアダリムマブ群で同程度であった。治療切替えなしの群での 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.7 件/100 人年及びアダリムマブ群 6.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）

では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，MTX 併合群（2.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.4 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（4.8 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，MTX 単独群 2.9 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 4.1 件/100 人年及び 30 mg 単独群 5.0 件/100 人年であった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及びウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で報告された重篤な感染症の種類は（ISS Table 2.4__6.5.1.5），中等症～重症の活動性関節リウマチを有する患者集団で予測されるものとおおむね一致しており，肺炎が最も多く報告された。

B 型肝炎の再活性化

関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験では，スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス（HBV）コア抗体（HBc Ab）陽性の場合，活動性 HBV のエビデンスがなければ組入れを可とした。HBc Ab 陽性の場合，HBV デオキシリボ核酸（以下「DNA」）定性検査（ポリメラーゼ連鎖反応［以下「PCR」］）で陰性であることを組入れの条件とした。第 II 相及び第 III 相試験では，被験者 4443 名中，395 名（8.9%）がスクリーニング時に HBc Ab 陽性であった（ISS Table 2.2__6.1.3）。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の 1 名（被験者番号 [redacted]）に重篤な B 型肝炎再活性化（B 型肝炎，0.1 件/100 人年未満）が報告された（ISS Table 2.4__6.2.1.1，Table 2.4__6.5.1.1）。

その他に，ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，2 名の被験者に B 型肝炎検査陽性を含む非重篤な有害事象が報告された。

2.7.4.2.1.5.1.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの感染関連事象の発現率（SOC 及び基本語別）を J-ISS Table 2.4__4.1.2 及び Table 2.4__4.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-59 及び J-ISS Table 2.4__4.2.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.6 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.6 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では肺炎（23 件，0.8 件/100 人年）であり，次いで蜂巣炎（7 件，0.2 件/100 人年）及び気管支炎（5 件，0.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ

12 mg BID/30 mg QD 併合群では肺炎（26 件，1.8 件/100 人年）であり，次いで帯状疱疹（8 件，0.5 件/100 人年），敗血症（7 件，0.5 件/100 人年），気管支炎及びインフルエンザ（各 5 件，0.3 件/100 人年），蜂巣炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，尿路感染及びブドウ球菌性創感染（各 4 件，0.3 件/100 人年）であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.1 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 2.4 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（10.3 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（5.8 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（5.1 件/100 人年）で同程度であった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では帯状疱疹，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎（各 4 件，2.6 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では，7.5 mg 併合群で発現した帯状疱疹及び肺炎（各 2 件，1.2 件/100 人年）を除き，いずれも 1 件の発現であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 3.5 件/100 人年，15 mg 併合群 2.8 件/100 人年及び 30 mg 併合群 4.5 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの感染関連事象の発現率（SOC 及び基本語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.1.2 及び Table 2.4__4.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-60 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.2.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を Updated J-ISS Table 2.4__11.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.4 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.4 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群では肺炎（25 件，0.7 件/100 人年）であり，次いで蜂巣炎（8 件，0.2 件/100 人年），気管支炎及び帯状疱疹（各 5 件，0.1 件/100 人年），虫垂炎，胃腸炎，敗血症及び尿路感染（各 4 件，0.1 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群では肺炎（27 件，1.6 件/100 人年）であり，次いで帯状疱疹（10 件，0.6 件/100 人年），敗血症（8 件，0.5 件/100 人年）であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.0 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 2.3 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（10.7 件/100 人年）

で高く，7.5 mg 併合群（5.9 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（5.1 件/100 人年）で同程度であった。100 人年あたりの発現率が最も高かった重篤な感染症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では帯状疱疹（5 件，2.7 件/100 人年）であり，次いでニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎（各 4 件，2.1 件/100 人年），播種性帯状疱疹（2 件，1.1 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では，7.5 mg 併合群で発現した帯状疱疹及び肺炎（各 3 件，1.5 件/100 人年）並びに 15 mg 併合群で発現した蜂巣炎及び帯状疱疹（各 2 件，0.9 件/100 人年）を除き，いずれも 1 件の発現であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 2.9 件/100 人年，15 mg 併合群 2.3 件/100 人年及び 30 mg 併合群 4.3 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

2.7.4.2.1.5.1.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率に用量依存的な傾向（ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群）が認められた。M14-663 試験の結果は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 15 mg 群で 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率が低いことを示した海外第 III 相臨床試験プログラムの結果と一致していた。M14-663 試験では，21 件の重篤な感染症が発現した（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 4 件［3.8 件/100 人年］，15 mg 群 6 件［6.0 件/100 人年］及び 30 mg 群 11 件［12.5 件/100 人年］）（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__1.2.1.2）。いずれかの投与群で 2 件以上報告された重篤な感染症は，帯状疱疹（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 2 件［1.9 件/100 人年］，15 mg 群 1 件［1.0 件/100 人年］，30 mg 群 3 件［3.4 件/100 人年］），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群 0 件，30 mg 群 4 件［4.6 件/100 人年］），肺炎（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 1 件［1.0 件/100 人年］，15 mg 群 0 件，30 mg 群 2 件［2.3 件/100 人年］）であった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.11.1.2）。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症が発現した被験者は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3 名，15 mg 群 3 名及び 30 mg 群 7 名であった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.3）。M14-663 試験では死亡に至った感染症の事象は報告されなかった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.16）。また，1 名（被験者番号 [redacted]，M14-663 試験総括報告書［60 週時］叙述）に B 型肝炎再活性化（B 型肝炎 DNA 増加）が報告された。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率に用量依存的な傾向（ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群）が認められた。投与 84 週時データカットオフまでに 27 件の重篤な感染症が発現した（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 6 件［4.6 件/100 人年］，15 mg 群 8 件［6.4 件/100 人年］及び 30 mg 群 13 件［12.0 件/100 人年］）（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.5.1.2）。いずれかの投与群で 2 件以上報告された重篤な感染症は，帯状疱疹（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3 件［2.3 件/100 人年］，15 mg 群 2 件［1.6 件/100 人年］，30 mg 群 4 件［3.7 件/100 人年］），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（ウパダ

498

シチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群 0 件，30 mg 群 4 件［3.7 件/100 人年］），肺炎（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 2 件［1.5 件/100 人年］，15 mg 群 0 件，30 mg 群 2 件［1.9 件/100 人年］）及び蜂巣炎（ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 30 mg 群 0 件，15 mg 群 2 件［1.6 件/100 人年］）であった。重篤な感染症のほとんどが治験薬の投与中止に至った。死亡に至った重篤な感染症は認められなかった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.19.3.2）。

2.7.4.2.1.5.2 日和見感染

2.7.4.2.1.5.2.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の日和見感染の発現割合を ISS Table 2.4__1.1.2.1 及び Table 2.4__1.3.1.6 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの日和見感染の発現率をそれぞれ付録 表 2.7.4.7-61 及び付録 表 2.7.4.7-62 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで）の 100 人年あたりの日和見感染の発現率を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.3.2.2 及び Table 14.3__1.1.3.2.3 に示す。M14-465 試験（全曝露）の 100 人年あたりの日和見感染の発現率を ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の日和見感染の発現割合を ISS Table 2.4__3.1.2.1 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）の 100 人年あたりの日和見感染の発現率を ISS Table 2.4__9.1.1.1.4 に示す。

主要な結果

- いずれの併合解析集団でも，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で報告された日和見感染の大部分は非重篤な粘膜カンジダ感染であった。
- 関節リウマチを適応症とした臨床開発プログラムでは，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で，死亡に至った日和見感染は発現しなかった。
- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，日和見感染の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。
- 同様に，長期曝露での 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。
- MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群で同程度であった。
- 海外第 III 相試験 5 試験全体では，ウパダシチニブ 15 mg 投与期間中に重篤な日和見感染（気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹及びクリプトコッカス性肺炎）が 3 名に発現した。

499

- M14-465 試験のデータカットオフまででは，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。
- M13-545 試験のデータカットオフまででは，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 群で同程度であった。

すべての日和見感染は，非重篤及び重篤な口腔カンジダ症及び播種性帯状疱疹の事象及び症例を含む MedDRA 検索基準「日和見感染」CMQ を用いて特定した。また，異なる CMQ で特定された帯状疱疹のすべての事象及び結核の事象は，それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.3 項で検討する。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，日和見感染の発現割合はプラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で同程度であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現した日和見感染はいずれも非重篤な粘膜カンジダ症の事象であった（口腔カンジダ症 4 件，食道カンジダ症 1 件）（ISS Table 2.4__1.8.1.6）。プラセボ併合群で，非重篤な口腔カンジダ症が 1 件，及び重篤なニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 2 件報告された。この 2 件のニューモシスチス・イロベチイ肺炎のうちの 1 件は治験薬の投与中止に至った事象であり，他の 1 件は死亡に至った事象であった（ISS Table 2.4__1.8.1.6）。短期での 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，プラセボ併合群 1.2 件/100 人年及びウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.9 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年であった。長期曝露で最も多く報告された日和見感染は口腔カンジダ症であり，次いで食道カンジダ症であった。重篤な日和見感染は 3 件（0.1 件/100 人年）発現した（クリプトコッカス性肺炎，気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹）。このうち 2 件（0.1 件/100 人年未満）は，治験薬の投与中止に至った事象であった（クリプトコッカス性肺炎及び気管支肺アスペルギルス症）（ISS Table 2.4__4.1.1.11，Table 2.4__4.1.1.15，Table 2.4__4.10.1.6）。ウパダシチニブ投与を受けた被験者では日和見感染により死亡した被験者はいなかった（ISS Table 2.4__4.10.1.6）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，日和見感染の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群で最も高く，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった（ウパダシチニブ 30 mg 併合群 6 名［1.6%］，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2 名［0.5%］及びプラセボ併合群 1 名［0.3%］）（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。プラセボ併合群及びウパダシチニブ併合群で報告された事象は，ウパダシ

チニブ 30 mg 併合群の 4[redacted] 歳の被験者に発現した 1 件の水痘帯状疱疹性肺炎を除いて，いずれも口腔カンジダ症であった（ISS Table 2.4__2.3.1.6）。当該の被験者では，同じ水痘感染のエピソードが 2 件としてコードされていた（水痘に感染した家族への曝露後の水痘帯状疱疹性肺炎及び水痘初感染）（ISS Table 2.4__2.8.1.6）。重篤又は治験薬の投与中止に至った日和見感染が発現した被験者はいなかった（ISS Table 2.4__2.1.3.1，Table 2.4__2.1.5.1）。水痘初感染は入院が必要となるものであったため重篤であると報告され，被験者は治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__2.8.1.17）。水痘初感染は「日和見感染」CMQ に含まれないため，この治験薬の投与中止に至った事象は，治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の項にのみ含めた。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.3 件/100 人年及び 30 mg 併合群 7.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__2.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.8 件/100 人年及び 30 mg 併合群 2.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）。

件数が少なかったため，アンカードラッグとして異なる種類の csDMARD の投与を受けた被験者で，100 人年あたりの日和見感染の発現率について結論を導くことはできなかった（ISS Table 2.4__2.4.1.8）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，30 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低かった。100 人年あたりの発現率の違いは，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で口腔カンジダ症の事象の 100 人年あたりの発現率が高いことが主な要因であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では，重篤な日和見感染が発現した被験者はおらず，治験薬の投与中止に至った日和見感染が発現した被験者は 1 名（播種性帯状疱疹）であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，重篤かつ治験薬の投与中止に至った日和見感染が 1 名（クリプトコッカス性肺炎）に発現した（ISS Table 2.4__5.1.1.11，Table 2.4__5.1.1.16，Table 2.4__5.11.1.6）。ウパダシチニブ投与を受けた被験者では，100 人年あたりの日和見感染の発現率の経時的な増加は認められなかった（ISS Table 2.4__5.10.1.8.1）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）の 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，プラセボ群，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群又はアダリムマブ群で同程度であった。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.6 件/100 人年及びアダリムマブ群 1.7 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。

501

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月又は 6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，日和見感染の発現割合及び 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群間で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまででは，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，MTX 単独群（0 名）で最も低く，次いでウパダシチニブ 15 mg 単独群（0.6 件/100 人年）であり，ウパダシチニブ 30 mg 単独群（1.8 件/100 人年）で最も高かった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群と比較してウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で低かった（ISS Table 2.4__6.3.1.1）。海外第 II 相及び第 III 相試験で発現した日和見感染の一覧表を ISS Table 2.4__7.2.6 に示す。なお，日本の 1 名の治験責任（担当）医師が，臨床症状のない被験者に対してサイトメガロウイルス検査を定期的（12 週ごと）に実施していた。これにより，サイトメガロウイルス検査陽性が 2 名に 5 件報告された（ISS Table 2.4__7.2.6）。

2.7.4.2.1.5.2.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-63 及び J-ISS Table 2.4__4.3.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.7 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.2 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった日和見感染は，いずれの併合群でも口腔カンジダ症であった。重篤な日和見感染はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 3 件（気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹，クリプトコッカス性肺炎），12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 件（いずれもニューモシスチス・イロベチイ肺炎）報告された（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年未満及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.3 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率が最も高かったのは，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（11.0 件/100 人年）であり，次いで 15 mg 併合群（2.3 件/100 人年）及び 7.5 mg 併合群（1.2 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で日和見感染の発現率が高かった主な原因は，30 mg 併合群でのみ発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎とサイトメガロウイルス検査陽性によるものであった。最も多く発現した日和見感染症はニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4 件）であり，いずれも 30 mg 併合群であった。重篤な日和見感染は 15 mg 併合群で 1 件

（クリプトコッカス性肺炎），30 mg 併合群で 4 件（いずれもニューモシスチス・イロベチイ肺炎）報告され，7.5 mg 併合群での報告はなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。100 人年あたりの投与中止に至った日和見感染の発現率は，15 mg 併合群 0.6 件/100 人年及び 30 mg 併合群 1.9 件/100 人年であり，7.5 mg 併合群では日和見感染の発現は認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-64 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.3.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を Updated J-ISS Table 2.4__11.2 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.8 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.3 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの発現率が最も高かった日和見感染は，いずれの併合群でも口腔カンジダ症であった。重篤な日和見感染はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件（気管支肺アスペルギルス症，播種性帯状疱疹，リステリア菌性髄膜炎，クリプトコッカス性肺炎），12 mg BID/30 mg QD 併合群で 6 件（播種性帯状疱疹 2 件及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 4 件）報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2，Table 2.4__3.2.2）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年未満及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.4 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの日和見感染の発現率が最も高かったのは，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（12.3 件/100 人年）であり，次いで 15 mg 併合群（2.3 件/100 人年）及び 7.5 mg 併合群（1.0 件/100 人年）であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では 2 件以上発現した日和見感染は認められなかった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では，100 人年あたりの発現率が最も高かった日和見感染は，サイトメガロウイルス検査陽性（7 件）であり，次いでニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び口腔カンジダ症（各 4 件），播種性帯状疱疹及び食道カンジダ症（各 2 件）であった。重篤な日和見感染は 15 mg 併合群で 1 件（クリプトコッカス性肺炎），30 mg 併合群で 6 件（播種性帯状疱疹 2 件及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 4 件）報告され，7.5 mg 併合群での報告はなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2，Table 2.4__3.2.2）。100 人年あたりの投与中止に至った日和見感染の発現率は，15 mg 併合群 0.5 件/100 人年及び 30 mg 併合群 2.7 件/100 人年であり，7.5 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

2.7.4.2.1.5.2.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，ウパダシチニブの用量が高くなるにつれて，日和見感染の 100 人年あたりの発現率が増加した（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 1 件［1.0 件/100 人年］，ウパダシチニブ 15 mg 群 3 件［3.0 件/100 人年］及びウパダシチニブ 30 mg 群 7 件［8.0 件/100 人年］）（M14-663 試験総括報告書 Table 14.3__2.2.11.2）。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 4 件報告された（いずれもウパダシチニブ 30 mg 群）。いずれも重篤であり，3 名が治験薬の投与を中止した（M14-663 試験総括報告書 Table 14.3__2.2.26.5）。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の事象のうちの 3 件は喀痰 PCR／遺伝子検査により，1 件は胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査により診断された。重篤な日和見感染は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 7.5 mg 群では報告されなかった（M14-663 試験総括報告書 Table 14.3__2.2.26.5）。非重篤な日和見感染が報告された被験者のうちの 2 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 1 名及びウパダシチニブ 30 mg 群 1 名）で食道カンジダ症が，2 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名及びウパダシチニブ 30 mg 群 1 名）で口腔カンジダ症が，1 名（ウパダシチニブ 15 mg 群）では播種性帯状疱疹が発現した（M14-663 試験総括報告書 Table 14.3__2.2.26.5）。また，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に非重篤なアスペルギルス検査陽性が，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名にサイトメガロウイルス感染が発現した。いずれの事象も他の有害事象の診断的精密検査で特定された（アスペルギルス検査陽性は，特定の試験実施施設で慣例的に実施されるルーチンの β-D-グルカン検査のフォローアップで特定されたものであり，サイトメガロウイルス感染は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の診断につながった精密検査で特定されたものであった）。アスペルギルス検査陽性が発現した被験者は無症候性であり，治療は行われなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの日和見感染の発現率に用量依存的な傾向が認められた（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 0.8 件/100 人年［1 件］，15 mg 群 3.2 件/100 人年［4 件］及び 30 mg 群 8.3 件/100 人年［9 件］）（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.5.2）。

2.7.4.2.1.5.3 活動性 / 潜伏結核

2.7.4.2.1.5.3.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.3.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）での安全性のカテゴリカル変数のベースライン特性を ISS Table 2.2__6.1.3 に示す。

主要な結果

- 報告された結核の事象の大部分は潜伏結核であった。

- 第 II 相及び第 III 相関節リウマチ試験の短期のプラセボ対照期間では，活動性結核は特定されなかった。
- 治験薬の長期曝露では，活動性結核が 6 件特定された（ウパダシチニブ投与を受けた被験者で 5 件，アダリムマブ投与を受けた被験者で 1 件）。
- ウパダシチニブ投与を受けた被験者で活動性結核が特定された 5 名（0.1 件/100 人年未満）のうち，3 名ではスクリーニングの時点で潜伏結核が認められており，2 名では肺外疾患が認められた。
- 活動性結核が特定された被験者では，1 名を除く全員が csDMARD 及び／又は副腎皮質ステロイドを併用していた。1 名は，結核高負担国に居住していた。別の 1 名は，結核の既往歴のある家族への曝露があった。

背景

結核は世界中で毎年 1000 万人以上に発病している [18]。米国などの発病率の低い国では，発病率は 10 万人あたり約 3.2 人（CDC 2012）であるが，対照的に南アフリカなどの発病率の高い地域では，10 万人あたり約 392 人である [19]。

関節リウマチ患者は結核を含む感染のリスクが高い。この結核に対するリスクが高いことについては，治療に使用される免疫抑制剤のみならず，疾患そのものも関連していると考えられている [20]。スウェーデンでの研究では，関節リウマチ患者の結核による入院率は関節リウマチ患者以外の患者と比較して 2 倍高かった（相対リスク = 2.0［95%信頼区間：1.2，3.4］）[21]。また，韓国の研究では，結核感染のリスクは，韓国の一般集団と比較して，韓国の関節リウマチ患者では 8.9 倍高く，特にインフリキシマブが投与された関節リウマチ患者では 30.1 倍高かった [22]。米国で行われた研究では，csDMARD 及び副腎皮質ステロイドで治療された関節リウマチ患者の結核発病率は，治療を受けていない関節リウマチ患者の結核発病率と比較して有意に高かった（相対リスクは，それぞれ 1.2［95%信頼区間：1.0，1.5］及び 1.7［95%信頼区間：1.3，2.2］）[23]。

ウパダシチニブの第 III 相試験では，被験者スクリーニングの際にクォンティフェロン® TB ゴールド検査が実施され，クォンティフェロン® TB ゴールド検査が不可能な特定の試験実施施設のみ精製ツベルクリン蛋白皮膚検査が行われた。活動性結核の所見（胸部 X 線検査結果も含む）が認められた患者又は結核に関する除外基準に合致した患者は臨床試験から除外した。潜在性結核が認められた場合は，治験薬初回投与の 2 週間以上前（当該地域のガイドラインで規定されている場合には，より長期間前）から適切な予防的処置を開始したあと，試験に登録することを可能とした。被験者スクリーニング時，又はその後の結核検査が陰性であった被験者に対しては毎年結核検査が行われた。活動性結核 / 潜伏結核に該当する有害事象は，すべて MedDRA 検索式「結核」CMQ を用いて同定され，CMQ によって同定された場合には，治験依頼者によって，活動性結核であるか否かを医学的に評価された。

関連する試験集団の人口統計学的特性

海外第 II 相及び第 III 相試験全体では，被験者の約 11%でスクリーニング時の結核検査結果が陽性であった。

まとめ

海外第 II 相及び第 III 相試験をすべて含むウパダシチニブ併合解析集団では，ウパダシチニブのすべての用量での活動性 / 潜伏結核の 100 人年あたりの発現率は 1.8 件/100 人年であり（ISS Table 2.4__6.3.1.1），治験薬の投与中止に至った活動性 / 潜伏結核は 8 件（0.2 件/100 人年）報告された（ISS Table 2.4__6.3.1.8）。

CMQ 検索で特定された事象の大部分は，スクリーニング時又は直近の評価時に結核陰性とされた被験者で，結核の年次の再検査により診断された潜伏結核の症例であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で潜伏結核が 1 件発現した（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験総括報告書叙述］，結核菌群検査陽性の事象）。この事象は，第 II 相及び第 III 相関節リウマチ試験の短期の対照期間に診断されたものであった。当該の被験者では，スクリーニング時のクォンティフェロン® TB ゴールド検査で陰性であり，胃潰瘍により治験参加を中止した。治験担当（責任）医師は，結核感染の有無を確認するため治験参加の中止時に当該の被験者で再検査を実施したところ，クォンティフェロン® TB ゴールド検査で陽性となったが，活動性結核の徴候又は症状は認められなかった。

全解析集団での CMQ 検索で特定された症例の詳細なレビューの結果，治験依頼者は 6 件の活動性結核を特定した（ウパダシチニブ投与を受けた被験者で 5 件，アダリムマブ投与を受けた被験者で 1 件）（ISS Table 2.4__6.5.1.20，Table 2.4__11.2.17.15）。ウパダシチニブ投与を受けた被験者での活動性結核の発現率は 5 件/5263.5 人年，100 人年あたりの発現率は 0.1 件/100 人年未満であった。

活動性結核を発現した 5 名が事象発現時に投与されていた用量は，3 名がウパダシチニブ 15 mg，2 名がウパダシチニブ 30 mg であった。当該の 5 名のうち，3 名ではスクリーニング時の結核検査結果が陽性であった。スクリーニング時に潜伏結核と診断された当該の 3 名のうち，1 名は 6 ヵ月以上のイソニアジド投与を受け，2 名は 6 ヵ月未満のイソニアジド投与を受けた（うち 1 名では 1 ヵ月）。

ウパダシチニブ投与を受けた被験者で活動性結核を発現した 5 名のうち，2 名では肺外結核の徴候又は症状（女性生殖器及び腹膜［2 件とも 1 名に発現］，並びに縦隔リンパ節）が認められた。アダリムマブ投与を受けた被験者の 1 名では肺結核が認められた。活動性結核の事象の発現までの時間はウパダシチニブ投与 103～427 日目の範囲であった。活動性結核が認められた 6 名のうち，1 名は結核高負担国（南アフリカ）に居住しており，1 名は結核の既往歴のある複数の家族と居住していた（チュニジア）。活動性結核が認められた他の被験者は，ハンガリー，日本，グアテマラ及びエストニア（アダリムマブ投与を受けた被験者）に居住していた。当該

の 6 名のうち，5 名は csDMARD 及び／又は副腎皮質ステロイドを併用していた。結核感染により死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.3.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-65 及び J-ISS Table 2.4__4.17.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率（国別）を付録 表 2.7.4.7-66 及び J-ISS Table 2.4__8.1.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 2.0 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.4 件/100 人年であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 件，15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年及び 30 mg 併合群で 0.6 件/100 人年であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件報告された。このうち，30 mg 併合群の 1 件は，2.7.4.2.1.5.3.1.1 項の「まとめ」に示した日本からの報告（M13-545 試験）の活動性結核であった。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-67 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.17.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率（国別）を付録 表 2.7.4.7-68 及び Updated J-ISS Table 2.4__8.1.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの活動性 / 潜伏結核の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 件，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（1 件）及び 30 mg 併合群で 1.1 件/100 人年（2 件）であり，このうち，活動性結核は 30 mg 併合群の 1 件のみであった。

2.7.4.2.1.5.3.2　M14-663 試験

M14-663 試験では活動性 / 潜伏結核は認められなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名で，投与 96 週時に潜伏結核が発現した（クォンティフェロン検査陽性，胸部 X 線検査陰性）（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.15）。スクリーニング時のクォンティフェロン検査及び胸部 X 線検査はいずれも陰性であった。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され，被験者は結核の予防療法を開始した。

2.7.4.2.1.5.4 帯状疱疹

2.7.4.2.1.5.4.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.4.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）での帯状疱疹のカテゴリカル変数のベースライン特性を ISS Table 2.2__6.1.3 に示す。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の帯状疱疹の発現割合を ISS Table 2.4__1.1.2.1 及び Table 2.4__1.3.1.17 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率を付録 表 2.7.4.7-69 に，帯状疱疹の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-3 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率を付録 表 2.7.4.7-70 に，帯状疱疹の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-4 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで）の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.3.2.2 及び Table 14.3__1.1.3.2.3 に示す。M14-465 試験（全曝露）の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率を ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の帯状疱疹の発現割合を ISS Table 2.4__3.1.2.1 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率を ISS Table 2.4__9.1.1.1.4 に示す。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の帯状疱疹を発現した被験者での帯状疱疹の関与範囲の要約を付録 表 2.7.4.7-71 に示す。

主要な結果

- プラセボ対照期間では，いずれの併合解析集団でも，帯状疱疹の発現割合はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群で高く，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。
- M14-465 試験のデータカットオフまでの 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，プラセボ対照期間及び長期曝露のいずれでも，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。
- 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，短期及び長期のいずれでも，MTX 群と比較してウパダシチニブ群で高かった。

- 帯状疱疹の事象の大部分は単一の皮膚分節に関与するもので，非重篤であった。播種性帯状疱疹（皮膚症状のみ）及び眼帯状疱疹の症例がウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で報告された。中枢神経系症状の症例は報告されなかった。
- 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高く，他の地域と比較してアジア地域で高かった。

背景

帯状疱疹は，感覚神経節内の内在性潜伏性水痘帯状疱疹ウイルス感染の再活性化から生じる[24]。米国では毎年約 100 万人が発病する一般的な疾患である。帯状疱疹の発症の最も重要なリスク因子は年齢である[25]。更に，関節リウマチのような自己免疫疾患の患者において，特に副腎皮質ステロイド，非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「DMARD」），及び腫瘍壊死因子（以下「TNF」）α 阻害剤などの免疫抑制剤の使用に起因して帯状疱疹のリスクが高くなることが認められている[26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]。米国内の特定の地域住民を対象とした研究では，一般集団での帯状疱疹の発症率は 100 人年あたり 0.54 であったのに対し，関節リウマチ患者集団では 100 人年あたり 1.21 であったことが示されている[35]。

再発性 / 播種性帯状疱疹，又は播種性単純ヘルペスの既往を有する被験者はウパダシチニブの第 III 相試験からは除外された。

帯状疱疹は，重篤性にかかわらず，すべて MedDRA 検索式「帯状疱疹」CMQ を用いて同定された。この CMQ には，水痘帯状疱疹ウイルス感染が含まれる。水痘帯状疱疹ウイルス感染は，帯状疱疹として症状が現れる水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化以外に，水痘の初感染も含まれる。また，ウパダシチニブの第 III 相試験では，帯状疱疹が発現した被験者に対し，帯状疱疹の関与範囲を補足症例報告書にて報告（選択肢から選ぶ方式）することとした。この情報も以下に要約されている。

帯状疱疹に対するリスク因子について，単変量解析及び多変量解析を用いて評価した。

ウパダシチニブの安全性プロファイルに影響を与えるリスクになるかどうかを評価するために，リスク因子になる可能性のある 5 つのカテゴリーについて部分集団解析を行った。カテゴリー（部分集団）として，地域（北米，中南米，欧州，アジア及び他の地域），年齢（50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満，65 歳以上），帯状疱疹ワクチン接種歴（あり，なし），ベースライン時の併用 DMARD（MTX 単独，他の csDMARD，MTX と他の csDMARD の併用），ベースライン時の副腎皮質ステロイドの併用（あり，なし）を設定した。ウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験で，帯状疱疹の既往歴のある被験者は全体で 4.9%であり，帯状疱疹のワクチン接種歴のある被験者は全体で 4.7%であった。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，帯状疱疹の発現は少なかった。帯状疱疹の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった。重篤な有害事象と判断された帯状疱疹はなかった（ISS Table 2.4__1.1.3.1）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹がプラセボ併合群の 1 名

に 1 件発現した（ISS Table 2.4__1.1.5.1）。治験依頼者による医学的レビューの結果，帯状疱疹の事象のうちの 1 件（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験総括報告書叙述］，水痘）は水痘初感染（水痘）であった。

100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，プラセボ併合群 1.2 件/100 人年及びウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.7 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は 3.7 件/100 人年であり，100 人年あたりの発現率（被験者数換算）は 3.5 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.8.1）。全体で，90 名に 99 件の帯状疱疹が発現した（ISS Table 2.4__4.1.1.8.1，ISS Table 2.4__4.4.1.14）。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであった（74.4%）（ISS Table 2.4__4.8.1.2）。播種性帯状疱疹が 1 件，眼帯状疱疹が 2 件，及びヘルペス後神経痛が 5 件認められた。中枢神経系症状は発現しなかった（ISS Table 2.4__4.4.1.14）。重篤な有害事象は 4 件であった（播種性帯状疱疹の事象を含む）（ISS Table 2.4__4.1.1.11，Table 2.4__4.10.1.17）。3 名（0.1 件/100 人年）が帯状疱疹により治験薬の投与を中止し，帯状疱疹により死亡した被験者はいなかった（ISS Table 2.4__4.1.1.15，Table 2.4__4.2.1.6）。

帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，地域による部分集団解析では他の地域と比較してアジア地域で高く（ISS Table 2.4__4.7.1.1），年齢による部分集団解析では加齢に伴って増加した（ISS Table 2.4__4.7.1.2）。

一変量コックス回帰分析モデルの結果，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で帯状疱疹の発現と有意に関連していたリスク因子は，一般集団で帯状疱疹のよく知られたリスク因子である帯状疱疹の既往歴及び高齢，並びに他の JAK 阻害剤でこれまでに報告されている人種及び地域（アジア）であった（ISS Table 2.4__4.9.2.1）。他の因子を調整した多変量コックス回帰の結果，地域及び帯状疱疹の既往歴が帯状疱疹の発現の有意なリスク因子であることが示唆された（ISS Table 2.4__4.9.2.2）。

帯状疱疹では，各投与期間別での 100 人年あたりの発現率に明確なパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__4.9.1.5.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）での帯状疱疹の Kaplan-Meier 曲線では，被験者に帯状疱疹が発現するリスクは 24 ヵ月の投与期間を通して一定であることが示唆された。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，帯状疱疹の発現割合はプラセボ併合群（0.5%）及びウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.5%）で等しかった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。

帯状疱疹の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（1.6%）で高く，眼帯状疱疹が 1 名に，水痘初感染（水痘）に伴う水痘帯状疱疹性肺炎が 1 名に発現した（ISS Table 2.4__2.3.1.17）。

ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 3 名で重篤な有害事象が発現し（ISS Table 2.4__2.1.3.2），このうちの 2 件は帯状疱疹（眼帯状疱疹及び帯状疱疹），1 件は水痘に感染した家族への曝露後まもなく発現した水痘初感染（ISS Table 2.4__2.8.1.17）であった。3 名とも重篤な有害事象により治験薬の投与を中止し，2 件の帯状疱疹が治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 2.4__2.1.5.1, Table 2.4__2.8.1.1）。プラセボ併合群の別の 1 名が非重篤な帯状疱疹により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__2.1.5.1，Table 2.4__2.8.1.17）。

100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.3 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群（8.2 件/100 人年）で高く（ISS Table 2.4__2.1.2.2），長期（1 年曝露，M13-549 試験及び M13-542 試験）でもウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群（9.2 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低かった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の Kaplan-Meier 曲線から，被験者に帯状疱疹が発現するリスクは 24 ヵ月の投与期間を通して一定であり，ウパダシチニブ 15 mg と比較してウパダシチニブ 30 mg でリスクが高いことが示唆された。

7 件の重篤な帯状疱疹はいずれもウパダシチニブ 30 mg 併合群で発現した（ISS Table 2.4__5.1.1.11）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹が発現した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2 名（0.1 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 12 名（0.9 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__5.1.1.15，Table 2.4__5.1.1.16）。いずれの併合群でも死亡に至った帯状疱疹は発現しなかった（ISS Table 2.4__5.2.1.6.1）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 2.6 件/100 人年又はアダリムマブ群 0.6 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，帯状疱疹の発現割合及び 100 人年あたりの発現率は，MTX/MTX 継続群と比較してウパダシチニブ併合群で高かった（ISS Table 2.4__3.1.2.2）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（5.2 件/100 人年）と比較して MTX 併合群（1.0 件/100 人年）で低く，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（6.8 件/100 人年）で最も高かった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，MTX 単独群と比較してウパダシチニブ単独群で高かった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群と比較して，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で低かった（ISS Table 2.4__6.3.1.1）。海外第 II 相及び第 III 相試験全体で，いずれかの用量のウパダシチニブ投与の中止に至った帯状疱疹が 19 件（0.4 件/100 人年）発現した（ISS Table 2.4__6.3.1.8）。

ウパダシチニブのすべての用量で発現した帯状疱疹の大部分は，単一の皮膚分節に関与するものであることが確認され，その次に多く報告された症状は複数の皮膚分節に関与する片側性の皮膚症状であった。帯状疱疹用の補足症例報告書で報告された 221 名のうち，13 名（5.9%）で皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹が報告され，眼帯状疱疹が 8 名（3.6%）に，耳帯状疱疹が 2 名（0.9%）に報告された。中枢神経系症状は報告されなかった。

帯状疱疹感染の多くは副腎皮質ステロイドを併用していた被験者で発現した（ISS Table 2.4__6.2.2.1）。帯状疱疹のリスク因子は，一般集団で帯状疱疹のよく知られたリスク因子である帯状疱疹の既往歴及び高齢，並びに他の JAK 阻害剤でこれまでに報告されている地域（アジア）であった（ISS Table 2.4__4.9.2.1，Table 2.4__4.9.2.2，Table 2.4__5.10.2.1，Table 2.4__5.10.2.2）。

2.7.4.2.1.5.4.1.2 日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率の概要を J-ISS Table 2.4__2.3.2 及び Table 2.4__2.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率の概要を J-ISS Table 2.4__2.7.2 及び Table 2.4__2.7.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-72 及び J-ISS Table 2.4__4.14.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の帯状疱疹を発現した被験者の副腎皮質ホルモン用量の概要を J-ISS Table 2.4__9.1.2 及び Table 2.4__9.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の帯状疱疹を発現した被験者での帯状疱疹の関与範囲の要約を付録 表 2.7.4.7-73 及び J-ISS Table 2.4__9.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（地域別）を付録 表 2.7.4.7-74 及び J-ISS Table 2.4__7.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合

解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（年齢区分別）を付録 表 2.7.4.7-75 及び J-ISS Table 2.4__7.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（帯状疱疹既往歴の有無別）を付録 表 2.7.4.7-76 及び J-ISS Table 2.4__7.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（帯状疱疹ワクチン接種歴の有無別）を付録 表 2.7.4.7-77 及び J-ISS Table 2.4__7.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（ベースライン時に併用していた csDMARD 別）を付録 表 2.7.4.7-78 及び J-ISS Table 2.4__7.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（ベースライン時に併用していた副腎皮質ステロイド別）を付録 表 2.7.4.7-79 及び J-ISS Table 2.4__7.6.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.9 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（7.9 件/100 人年）で高かった。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 名（5.6%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 9 名（9.4%）に報告され，また眼帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 名（3.7%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 名（4.2%）に報告された。中枢神経系症状は報告されなかった。重篤な帯状疱疹は 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 5 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 10 件（0.7 件/100 人年）報告された。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件（0.1 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 16 件（1.1 件/100 人年）であった。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高く，また帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブの投与量の増加に伴って増加し，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，15 mg 併合群で 14.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 21.3 件/100 人年であった。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（9.5%）及び 30 mg 併合群で 2 名（8.3%）報告されたが，7.5 mg 併合群では報告はなく，また眼帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名（7.7%）及び 30 mg 併合群で 1 名（4.2%）報告されたが，15 mg 併合群では報告されなかった。中枢神経系症状は報告されなかった。重篤な帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件（1.2 件/100 人年），15 mg 併合群で 1 件（0.6 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 4 件（2.6 件/100 人年）報告された。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件（1.2 件/100 人年），15 mg 併合群で 1 件（0.6 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 4 件（2.6 件/100 人年）であった。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高く，また帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率の概要を Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2 及び Table 2.4__2.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率の概要を Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2 及び Table 2.4__2.7.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-80 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.14.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の帯状疱疹を発現した被験者の副腎皮質ホルモン用量の概要を Updated J-ISS Table 2.4__9.1.2 及び Table 2.4__9.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の帯状疱疹を発現した被験者での帯状疱疹の関与範囲の要約を付録 表 2.7.4.7-81 及び Updated J-ISS Table 2.4__9.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（地域別）を付録 表 2.7.4.7-82 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（年齢区分別）を付録 表 2.7.4.7-83 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（帯状疱疹既往歴の有無別）を付録 表 2.7.4.7-84 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（帯状疱疹ワクチン接種歴の有無別）を付録 表 2.7.4.7-85 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（ベースライン時に併用していた csDMARD 別）を付録 表 2.7.4.7-86 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（ベースライン時に併用していた副腎皮質ステロイド別）を付録 表 2.7.4.7-87 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.6.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を Updated J-ISS Table 2.4__11.3 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（4.0 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（7.8 件/100 人年）で高かった。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 8 名（6.5%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 9 名（8.0%）に報告され，また眼帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 5 名（4.0%）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 名（3.5%）に報告された。中枢神経系症状は報告されなかった。重篤な帯状疱疹は 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 14 件（0.8 件/100 人年）報告された。治験薬の投与中止に至

514

った帯状疱疹は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 18 件（1.1 件/100 人年）であった。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高かったが，帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブの投与量の増加に伴って増加し，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 8.3 件/100 人年，15 mg 併合群で 13.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 20.4 件/100 人年であった。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節に関与するものであり，皮膚症状のみを伴う播種性帯状疱疹は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4 名（16.7%）及び 30 mg 併合群で 3 名（10.7%）報告されたが，7.5 mg 併合群では報告されなかった。また，眼帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名（6.7%）及び 30 mg 併合群で 1 名（3.6%）報告されたが，15 mg 併合群では報告されなかった。中枢神経系症状は報告されなかった。重篤な帯状疱疹はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 3 件（1.5 件/100 人年），15 mg 併合群で 2 件（0.9 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 7 件（3.8 件/100 人年）報告された。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2 件（1.0 件/100 人年），15 mg 併合群で 1 件（0.5 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 5 件（2.7 件/100 人年）であった。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，若齢被験者（50 歳未満）と比較して高齢被験者で高かったが，帯状疱疹の既往歴のない被験者と比較して既往歴のある被験者で高かった。

2.7.4.2.1.5.4.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，ウパダシチニブの用量が高くなるにつれて，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率が増加した（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 7.7 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 群 12.9 件/100 人年及びウパダシチニブ 30 mg 群 21.6 件/100 人年）（M14-663 試験総括報告書 Table 14.3__1.2.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 群で播種性帯状疱疹 1 件，ウパダシチニブ 7.5 mg 群で眼部単純ヘルペス 1 件が発現した（M14-663 試験総括報告書 Table 14.3__1.2.3）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率に用量依存的な傾向が認められた（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 8.5 件/100 人年［11 件］，15 mg 群 13.6 件/100 人年［17 件］及び 30 mg 群 20.4 件/100 人年［22 件］）（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.12.1）。帯状疱疹の大部分は非重篤であった。重篤な帯状疱疹は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3 件［2.3 件/100 人年］，15 mg 群 2 件［1.6 件/100 人年］及び 30 mg 群 5 件［4.6 件/100 人年］発現した。中枢神経系への影響が認められた帯状疱疹は報告されなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名は，皮膚科医により，眼への影響が認められる重篤な帯状疱疹と診断された。帯状疱疹の大部分は重症度が軽度又は中等度であり，単一の皮膚分節に発現した。6 名（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の各 3 名）に播種性帯状疱疹が発現し，重篤及び非重

篤が各 3 名であった。このうち 5 名は皮膚に播種性帯状疱疹の発現が認められ，1 名は皮膚以外の口腔内に播種性帯状疱疹の発現が認められた。帯状疱疹のほとんどは，治験責任（担当）医師により，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。ウパダシチニブ 7.5 mg 群の 2 名，15 mg 群の 1 名及び 30 mg 群の 4 名が，帯状疱疹のため治験薬の投与を中止した。帯状疱疹が発現した被験者はいずれもベースライン前に帯状疱疹ワクチンの接種歴がなく（2 名は接種歴不明），大部分の被験者は 50 歳以上で，帯状疱疹の病歴がなかった。

2.7.4.2.1.5.5 悪性腫瘍

2.7.4.2.1.5.5.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.5.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

悪性腫瘍の検索基準及び目的を付録 表 2.7.4.7-88 に示す。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の悪性腫瘍の発現割合を ISS Table 2.4__1.1.2.1 及び Table 2.4__1.3.1.8 に，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）を ISS Table 2.4__1.1.2.3 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-5 に，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率を付録 表 2.7.4.7-89 に，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の年齢及び性別で調整した標準化罹患比を付録 表 2.7.4.7-90 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率を付録 表 2.7.4.7-91 に，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ付録 図 2.7.4.7-6 及び付録 図 2.7.4.7-7 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで，治療切替え時に打ち切り）及び M14-465 試験（全曝露）の 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）をそれぞれ M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.4.2.2 及び ISS Table 2.4__11.1.1.2.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の悪性腫瘍の発現割合を ISS Table 2.4__3.1.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の併合群別の悪性腫瘍の種類を付録 表 2.7.4.7-92 に示す。

主要な結果

- 非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の年齢及び性別で調整した標準化罹患比（以下「SIR」）では，ウパダシチニブ 15 mg 投与による悪性腫瘍リスクは，一般集団で予測される範囲内であることが示された。
- 非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では，悪性腫瘍の種類に特定のパターンは認められず，中等症～重症の活動性関節リウマチを有する患者の試験集団で予測されるものとおおむね一致していた。
- プラセボ対照期間では，悪性腫瘍の症例はほとんど報告されなかった。

- M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は両群で等しかった。
- M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ群及び MTX 群で同程度であった。
- ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与した海外第 III 相試験 4 試験の長期曝露では 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。非黒色腫皮膚癌を除く 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で等しかった。
- 長期曝露では，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で安定しており，経時的に増加することはなかった。

背景

慢性炎症状態及び自己免疫疾患は，悪性腫瘍のリスクと関連している[36]。関節リウマチ患者は一般集団と比較して，特定の悪性腫瘍の発現率が高いことが示されている[37]。この原因として，関節リウマチ患者における免疫調節不全及び／又は慢性的な免疫機能の活性化などが考えられている[38]。関節リウマチ患者では，リンパ増殖性疾患の発現頻度が高いことが報告されている[39]。また，リンパ腫の発現率について，活動性関節リウマチが持続するにつれて，疾患活動性の重症度に相関して高くなることが報告されている[40]。関節リウマチ患者は，リンパ腫のほかに肺癌のリスクも高い[37, 41]。関節リウマチ患者で発現リスクの上昇が示されていない悪性腫瘍としては，子宮頚部癌，前立腺癌，黒色腫などがある[37]。更に，結腸直腸癌及び乳癌は，関節リウマチ患者では一般集団と比較してリスクが低下することが報告されている[37]。非黒色腫皮膚癌については，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）による治療経験がない関節リウマチ患者の基底細胞癌及び扁平上皮癌のハザード比（一般集団との比較）は，それぞれ 1.22 及び 1.88 であった[42]。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の年齢及び性別の標準化罹患比は，関節リウマチの登録研究間で異なっており，0.46～0.87/100 人年であることが報告されている[43]。関節リウマチ患者を対象とした bDMARD 又は JAK 阻害剤の長期投与試験では，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は 0.51～1.44/100 人年であった[44, 45, 46, 47]。

非黒色腫皮膚癌は一般集団においてよくみられる事象であり，2012 年に米国では 540 万人以上に非黒色腫皮膚癌が認められ，330 万人以上が治療された[48]。世界各国での非黒色腫皮膚癌の発現率は様々であり，最も発現率の高い豪州では基底細胞癌は 2448/10 万人年であり，次いで高いのは欧州（男性 129.3/10 万人年，女性 90.8/10 万人年），米国（450/10 万人年）[49] である。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験での非黒色腫皮膚癌の発現率は 0.25～0.6/100 人年である[50, 51, 52, 41]。

ウパダシチニブの第 III 相試験では，悪性腫瘍の既往歴を有する患者は除外し（完治した非黒色腫皮膚癌又は局所性の子宮頸部上皮内癌は組入れ可能），試験期間中に悪性腫瘍が認められた場合には試験を中止した（非黒色腫皮膚癌又は局所性の子宮頸部上皮内癌は除く）。

ウパダシチニブ投与による悪性腫瘍の発現の可能性を調べるために，悪性腫瘍関連事象の検索を行った。悪性腫瘍の可能性のある事象はすべて MedDRA 標準検索式「悪性疾患」standardized MedDRA query（以下「SMQ」）（狭域）を用いて検索された。悪性腫瘍であることを示す MedDRA の基本語が同定された場合は，MedDRA 標準検索式「悪性腫瘍」SMQ のより狭い基準で同定した。非黒色腫皮膚癌は MedDRA 検索式「黒色腫」CMQ によって同定される用語以外は，MedDRA 標準検索式「悪性皮膚腫瘍」SMQ を用いて同定した。悪性疾患は次の 2 つのカテゴリーで評価された（1．非黒色腫皮膚癌を除く悪性疾患，2．非黒色腫皮膚癌）。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では悪性腫瘍の報告はごく少数であった。悪性腫瘍は 3 名に報告された（プラセボ併合群 2 名［子宮頚部癌及び基底細胞癌］及びウパダシチニブ 15 mg 併合群 1 名［表皮内悪性黒色腫］）。それ以外にプラセボ併合群の 1 名に肝新生物が報告されたが，これは良性の肝小結節であると判断された（ISS Table 2.4__1.3.1.7）。

短期での 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，それぞれウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.4 名/100 人年及び 0 名/100 人年，並びにプラセボ併合群で 0.4 名/100 人年及び 0.4 名/100 人年であった。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，それぞれウパダシチニブ 15 mg 群で 0.6 名/100 人年及び 0.4 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.9.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が 22 名（0.8 名/100 人年）に，非黒色腫皮膚癌が 8 名（0.3 名/100 人年）に報告された（ISS Table 2.4__4.1.1.8.1）。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が報告された被験者のうち，リンパ腫は 1 名（0.1 名/100 人年未満）であった。基本語コーディングに基づく各悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌及び浸潤性乳管癌を除いて，0.1 件/100 人年未満であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍のうち 10 名の報告はウパダシチニブ 15 mg 投与開始から 6 ヵ月以内にされたことから，これらの悪性腫瘍がウパダシチニブ投与開始以前から存在していた可能性が示唆された（ISS Table 2.4__4.9.1.3.1）。

第 III 相試験のウパダシチニブ 15 mg 併合群では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，経時的に増加しないと考えられた（ISS Table 2.4__4.9.1.3.1，Table 2.4__4.9.1.4.1，Figure 2.4__4.12.2 及び Figure 2.4__4.12.3）。

各期間での 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は安定していた（ISS Figure 2.4_4.12.2）。

518

Kaplan-Meier 曲線では，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現までの時間に明確なパターンは認められなかった。

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

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，悪性腫瘍の報告はごく少数であった。いずれの悪性腫瘍もウパダシチニブ併合群で発現した事象であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1 名（0.3%）（前述の表皮内悪性黒色腫）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 3 名（0.8%）（前立腺癌が 2 名，B 細胞性小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ性白血病が 1 名）に報告された（ISS Table 2.4__2.3.1.10，Table 2.4__2.3.1.11）。非黒色腫皮膚癌は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 2 名（0.5%）に報告された（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌）（ISS Table 2.4__2.3.1.9）。

100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.2 名/100 人年及び 30 mg 併合群 3.5 名/100 人年であり（ISS Table 2.4__2.1.2.3），長期（1 年曝露，M13-549 試験及び M13-542 試験）ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.2 名/100 人年及び 30 mg 併合群 1.9 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.9.2）。

100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 0 名/100 人年及び 30 mg 併合群 2.4 名/100 人年であり（ISS Table 2.4__2.1.2.3），長期（1 年曝露，M13-549 試験及び M13-542 試験）ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.6 名/100 人年及び 30 mg 併合群 1.0 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.9.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.2 名/100 人年）及び 30 mg 併合群（1.2 名/100 人年）で等しかった（ISS Table 2.4__5.1.1.8.1）。

基本語コーディングに基づく非黒色腫皮膚癌を除く各悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の浸潤性乳管癌及びウパダシチニブ 30 mg 併合群の結腸腺癌，悪性黒色腫及び前立腺癌を除いて，0.1 件/100 人年未満であった（ISS Table 2.4__5.4.1.7.1）。非黒色腫皮膚癌では，基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.4__5.4.1.6.1）。

第 III 相試験でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与を受けた被験者で非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が発現するリスクは，経時的に増加しないと考えられた。6 ヵ月ごとの 100 人年あたりの発現率を検討したところ，同様の傾向が認められた（ISS Figure 2.4__5.13.2）。

同様に，第 III 相試験でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与したときに被験者に非黒色腫皮膚癌が発現するリスクは，経時的に増加しないと考えられた（ISS Figure 2.4__5.13.3）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの悪性腫瘍の報告はごく少数であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg 群又はアダリムマブ群のいずれでも報告されず，プラセボ群で 1 名に報告された（0.4 名/100 人年）。非黒色腫皮膚癌はウパダシチニブ 15 mg 群で報告されず，プラセボ群及びアダリムマブ群で各 1 名に報告された（100 人年あたりの発現率［被験者数換算］はそれぞれ 0.4 名/100 人年及び 0.7 名/100 人年）。

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

M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群（0.2 名/100 人年）と比較してアダリムマブ群（0.6 名/100 人年）で高かった。同様に，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群（0.2 名/100 人年）と比較してアダリムマブ群（0.6 名/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__11.1.1.2.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，悪性腫瘍は 5 名に報告された（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 3 名［0.6%］，30 mg 併合群 0 名及び MTX/MTX 継続群 2 名［0.4%］）。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 3 名（0.6%）に，MTX/MTX 継続群 1 名（0.2%）に報告されたが，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では報告されなかった。非黒色腫皮膚癌は MTX/MTX 継続群の 1 名（0.2%）に報告された（基底細胞癌）が，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では報告されなかった（ISS Table 2.4__3.3.9）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.0 名/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 0.4 名/100 人年及び MTX 併合群 1.0 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__3.1.2.5）。治療切替えなしの群での 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，MTX 併合群 0.5 名/100 人年であったが，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では非黒色腫皮膚癌は報告されなかった（ISS Table 2.4__3.1.2.5）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフの 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ単独群及び MTX 単独群で明らかな差はなかった。100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg

単独群 0.9 名/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 単独群 0.6 名/100 人年及び MTX 単独群 0.6 名/100 人年であった。非黒色腫皮膚癌はウパダシチニブ群のそれぞれで 1 名に報告された（各 0.3 名/100 人年）。非黒色腫皮膚癌は MTX 単独群では報告されなかった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.8）。

ウパダシチニブ併合解析

海外第 II 相及び第 III 相試験全体で，悪性腫瘍の事象を発現した被験者の大部分は，悪性腫瘍の発現のリスク因子を有していた。報告された悪性腫瘍の種類は中等症～重症の活動性関節リウマチを有する患者の試験集団で予測されるものと一致しており [37]，報告された悪性腫瘍の種類に特筆すべきパターンは認められなかった。また，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 又はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD への曝露期間が 6 ヵ月に満たずに悪性腫瘍と診断された被験者もおり，悪性腫瘍が既に存在していた可能性が示唆された（ISS Table 2.4__7.2.5）。

非黒色腫皮膚癌が発現した被験者で，ウパダシチニブ投与を受けた被験者での基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌の症例数は同程度であった（ISS Table 2.4__7.2.5）。一般集団と比較して，生物学的製剤投与を受けたことがない患者，及び TNF 阻害剤投与を受けた関節リウマチ患者では，非黒色腫皮膚癌，特に皮膚有棘細胞癌のリスクの増加が認められている [42]。

まとめ

関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では，全投与群で，79 名に悪性腫瘍が発現した（悪性腫瘍は事象発現時の投与群に基づいて集計した［ISS Table 2.4__7.2.5］）。

- 全ウパダシチニブ群で合計 71 名に悪性腫瘍が発現した（ISS Table 2.4__6.6.1）。
  - ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 40 名に悪性腫瘍が発現した（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍 28 名及び非黒色腫皮膚癌 12 名）。
  - ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 31 名に悪性腫瘍が発現した（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍 19 名及び非黒色腫皮膚癌 12 名）。
  - M13-545 試験において，ウパダシチニブ 7.5 mg 投与時に 1 名に非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が発現した。
- アダリムマブ群で 3 名に悪性腫瘍が発現した（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍 2 名及び非黒色腫皮膚癌／非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍 1 名）。
- MTX 群で 3 名に悪性腫瘍が発現した（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍 2 名及び非黒色腫皮膚癌 1 名）。
- プラセボ群で 2 名に悪性腫瘍が発現した（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍 1 名及び非黒色腫皮膚癌 1 名）。

また，このほかに，非治験薬投与下の悪性腫瘍が 2 名に報告された。1 名はウパダシチニブの最終投与後 35 日に前立腺癌を発現し，1 名はウパダシチニブの最終投与後 56 日に舌の悪性新生物，病期不明を発現した。別の 1 名が投与−14 日目（治験薬投与開始前）に浸潤性乳管癌と診断され，非治験薬投与下で発現したと判断された。

悪性腫瘍による死亡は 7 名に報告された。詳細は 2.7.4.2.1.2 項に示す。

悪性腫瘍の種類に特定のパターンは認められず，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の種類は，関節リウマチ患者集団で予測されたものと一致していた。

リンパ腫

リウマチ患者では，一般の集団と比較してリンパ腫のリスクが約 2 倍であり [53]，関節リウマチ患者の大規模コホート研究では，標準化したリンパ腫の発現率は（0.6～0.9 件/100 人年）と報告されている [43]。第 II 相及び第 III 相試験全体では，4 名にリンパ増殖性障害が報告された（0.1 名/100 人年未満）（ISS Table 2.4__6.3.1.2，ISS Table 2.4__7.2.5）。報告されたリンパ腫の種類は，関節リウマチ患者で報告されているリンパ腫と一致していた（ISS Table 2.4__7.2.5）。関節リウマチを対象としたウパダシチニブの開発プログラムでのリンパ腫の発現率は，関節リウマチ患者の集団で予想される発現率の範囲内であった。

2.7.4.2.1.5.5.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-93 及び J-ISS Table 2.4__2.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-94 及び J-ISS Table 2.4__2.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-95 及び J-ISS Table 2.4__2.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの悪性腫瘍（可能性を含む）の発現率（SOC 及び基本語別）を J-ISS Table 2.4__4.4.2 及び Table 2.4__4.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（SOC 及び基本語別）を J-ISS Table 2.4__4.5.2 及び Table 2.4__4.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（SOC 及び基本語別）を J-ISS Table 2.4__4.6.2 及び Table 2.4__4.6.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（SOC 及び基本語別）を J-ISS Table 2.4__4.7.2 及び Table 2.4__4.7.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりのリンパ腫の発現率（SOC 及び基本語別）を J-ISS Table 2.4__4.8.2 及び Table 2.4__4.8.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.9 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.2 名/100 人年であった。このうち，6 mg BID/15 mg QD 併合群の 1 名（0.1 名/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 2 名（0.1 名/100 人年）はリンパ腫

であった。100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.3 名/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.7 名/100 人年であった。100 人年あたりの皮膚有棘細胞癌の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.1 件/100 人年未満）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.5 件/100 人年）で高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.6 名/100 人年（1 名），15 mg 併合群 1.1 名/100 人年（2 名）及び 30 mg 併合群 1.9 名/100 人年（3 名）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名でリンパ腫が報告されたが，他の併合群での報告はなかった。いずれの併合群でも非黒色腫皮膚癌の報告はなかった。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-96 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-97 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-98 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの悪性腫瘍（可能性を含む）の発現率（SOC 及び基本語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.4.2 及び Table 2.4__4.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（SOC 及び基本語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.5.2 及び Table 2.4__4.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（SOC 及び基本語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.6.2 及び Table 2.4__4.6.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（SOC 及び基本語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.7.2 及び Table 2.4__4.7.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりのリンパ腫の発現率（SOC 及び基本語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.8.2 及び Table 2.4__4.8.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を Updated J-ISS Table 2.4__11.4 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を Updated J-ISS Table 2.4__11.5 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.8 名/100 人年及び

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.5 名/100 人年（1 名），15 mg 併合群 0.9 名/100 人年（2 名）及び 30 mg 併合群 1.6 名/100 人年（3 名）であった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名でリンパ腫が報告されたが，他の併合群での報告はなかった。いずれの併合群でも非黒色腫皮膚癌の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5.5.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が 2 名に報告された（ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に急性リンパ性白血病，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名にホジキン病）（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.12.2）。いずれの事象も M14-663 試験の長期延長期間に発現した（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.6.1.2）。M14-663 試験では，非黒色腫皮膚癌は報告されなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフ以降に，新たな悪性腫瘍の報告はなかった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.6.2）。

2.7.4.2.1.5.6 薬剤に関連する肝障害

2.7.4.2.1.5.6.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.6.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の肝機能関連検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__1.4.1 に，肝障害の発現割合を ISS Table 2.4__1.3.1.12 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の肝機能関連検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を付録表 2.7.4.7-99 に，100 人年あたりの発現率が高かった肝障害（0.1 件/100 人年超）を付録表 2.7.4.7-100 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（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の肝機能関連検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__2.4.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の肝機能関連検査値上昇の基準に該当した被

験者の割合を付録 表 2.7.4.7-101 に，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が最初に基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍以上となるまでの時間及び ALT が最初に ULN の 5 倍以上となるまでの時間の Kaplan-Meier 推定をそれぞれ付録 図 2.7.4.7-8 及び付録 図 2.7.4.7-9 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで）の 100 人年あたりの肝障害の発現率（被験者数換算）を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3 1.1.3.2.2 及び Table 14.3 1.1.3.2.3 に示す。M14-465 試験（全曝露）の 100 人年あたりの肝障害の発現率を ISS Table 2.4 11.1.1.1.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の肝機能関連検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5 3.4.3 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）での肝障害の発現割合を ISS Table 2.4 3.1.2.1 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）の 100 人年あたりの肝障害の発現率を ISS Table 2.4 9.1.1.1.4 に示す。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の肝機能関連検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を付録 表 2.7.4.7-102 に，投与開始後の総ビリルビン最大値及び投与開始後の ALT 最大値の eDISH プロットを付録 図 2.7.4.7-10 に示す。

主要な結果

- 無症候性のトランスアミナーゼ増加がウパダシチニブ投与を受けた被験者で認められ，その発現割合又は発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群及びウパダシチニブ 30 mg 併合群で同程度であり，プラセボ併合群と比較して高かった。
- 海外第 II 相及び第 III 相試験では，ウパダシチニブ投与を受けた被験者での ULN の 5 倍以上の ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）を 1 回以上発現した被験者の割合はそれぞれ 1.1%及び 0.7%であった。トランスアミナーゼ増加の大部分は治験薬の投与中止に至らず，ウパダシチニブ投与を中止したか否かにかかわらず，回復した又は回復中であった。
- ウパダシチニブに起因する薬剤に関連する肝障害の可能性に該当する症例は特定されなかった。

背景

トランスアミナーゼの増加は，治療とは関係なく関節リウマチの発病で生じる可能性があるが [54]，免疫抑制剤の投与でもよく認められる。例えば，関節リウマチ患者の大規模なコホート研究である北米リウマチ性疾患患者登録研究（CORRONA）では，csDMARD で治療された患者の 14%～31%で ALT 又は AST の増加が認められ，MTX では 22%である [55]。また，同じコホート研究では，TNF 阻害剤で治療された患者（アンカードラッグとしての DMARD の投与なし）の 6%で ALT 又は AST の増加が認められている [56]。最近，関節リウマチ治療薬として承認された JAK 阻害剤であるバリシチニブ及びトファシチニブについてもトランスアミナーゼ増加が報告されている [44, 57]。

ウパダシチニブの第 III 相試験でのトランスアミナーゼに関するスクリーニング時の組入れ基準は，AST 及び ALT とも ULN の 2 倍未満とした。試験期間中に ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍を上回り，かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍若しくは国際標準化比（以下「INR」）の 1.5

倍を上回った場合，又は関連する臨床症状若しくは好酸球増加症（5%を上回る）が認められた場合，ALT 若しくは AST が 2 週間を超えて ULN の 5 倍を上回った場合，又は ALT 若しくは AST が ULN の 8 倍を上回った場合には，いずれも治験薬の投与を中断するとともに，その被験者に対しては他の病因を評価して，適切な医学的管理を行うこととした。

本項では，ウパダシチニブが投与されている被験者における ALT，AST，及び総ビリルビンの増加について報告する。更に，有害事象のうち MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害」SMQ（狭域）によって同定された肝障害についても言及する。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までの ALT 及び AST の平均変化量は，プラセボ併合群（それぞれ 0.8 U/L 及び 0.6 U/L）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（それぞれ 5.4 U/L 及び 5.0 U/L）で上回っていた（ISS Table 2.5__1.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，ALT 及び AST は投与開始の 4 週間で増加し，投与 8～12 週時で一定であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，ビリルビンにも同様の増加（1.1 µmol/L）が認められたが，プラセボ併合群では認められなかった（−0.1 µmol/L）（ISS Table 2.5__1.1.2）。

トランスアミナーゼ又はビリルビン増加は，概して Grade 2 の増加であり，プラセボ併合群（ALT：5.6%，AST：4.7%，ビリルビン：0.1%未満）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（ALT：8.6%，AST：5.2%，ビリルビン：0.5%）で高い頻度で認められた（ISS Table 2.5__1.2.1.2）。頻度は高くないが，ULN の 3 倍又は 5 倍以上の ALT 及び AST 増加の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった（ISS Table 2.5__1.4.1）。ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった。ULN の 10 倍以上の ALT 増加を発現した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 4 名（0.4%）及びプラセボ併合群 1 名（0.1%未満）であった。ULN の 10 倍以上の AST 増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1 名（0.1%未満）であった。

ULN の 8 倍を上回る ALT 若しくは AST 増加，又は ULN の 3 倍を上回るビリルビン増加（OMERACT 基準での ALT，AST 及びビリルビンの Grade 4 の基準）が発現した被験者の要約を ISS Table 2.5__6.2.2.1，Table 2.4__6.5.1.12 に示す。

当該の解析集団では，Hy's Law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，肝障害の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であり，大部分はトランスアミナーゼ増加であった。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，被験者番号 [redacted]（M14-465 試験，ウパダシチニブ 15 mg QD）が，ウパダシチニブ 15 mg 投与 44 日目に重篤な肝炎（基本語：中毒性肝炎）を発現した（ULN の 10 倍を上回る ALT）。投与 45～62 日目に治験薬が中断され，以降，肝障害は発現しなかった。再開後，ULN の 2 倍未満の単発での上昇を除いて，トランスアミナーゼ上昇は徐々に基準値範囲内

に戻った（ISS Table 2.4__1.1.3.1，Table 2.4__1.8.1.12，Table 2.5__1.2.2.2）。別の 3 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］，[redacted]［M13-549 試験］，及び [redacted]［M14-465 試験］）がプラセボ対照期間に肝障害のためウパダシチニブ 15 mg 投与を中止した（ISS Table 2.4__1.1.5.1，Table 2.4__1.8.1.12）。報告時点では，1 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］）で事象が継続しており，2 名（被験者番号 [redacted]［M13-549 試験］及び [redacted]［M14-465 試験］）ではそれぞれ最終投与後 4 日及び 127 日に回復した。詳細は ISS Table 2.5__6.2.2.1，Table 2.4__6.5.1.12 を参照。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（25.1 件/100 人年）及びプラセボ併合群（23.0 件/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 16.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，投与 84 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，それぞれ 5.9 U/L 及び 6.6 U/L であった。ALT 及び AST は，長期投与期間で依然として安定していた（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，それぞれ 3.4%及び 2.1%であり，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.2%であった。ULN の 10 倍以上の ALT 増加が 7 名（0.3%）に，ULN の 10 倍以上の AST 増加が 4 名（0.2%）に認められた（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。ULN の 8 倍を上回る ALT 若しくは AST 増加，又は ULN の 3 倍を上回るビリルビン増加が発現した被験者の要約を ISS Table 2.5__6.2.2.1 及び Table 2.4__6.5.1.12 に示す。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，2 名（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］及び被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）が Hy's Law の生化学検査値基準に該当した（ISS Table 2.5__4.4.2.1）。両被験者とも，トランスアミナーゼ及びビリルビン増加の他の病因を有していた（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］では悪性黒色腫，被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］ではイソニアジド併用）。Hy's Law の生化学検査値基準に該当する被験者は，ウパダシチニブ併合解析集団で考察する。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの肝障害の発現率は，14.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。プラセボ対照期間と同様に，ウパダシチニブ 15 mg 併合群での肝障害の大部分はトランスアミナーゼ増加であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，肝障害の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率は，0.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.11）。この発現率は以下の 4 件の重篤な有害事象に基づくものであった。すなわち，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（被験者番号 [redacted]［M13-549 試験］），トランスアミナーゼ上昇（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］），プラセボ対照期間に報告された前述の中毒性肝炎（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］）及び死亡に至った 1 件の肝酵素上昇（被験者

番号 [redacted] ［M13-545 試験］）（ISS Table 2.4__4.10.1.12）であった。死亡に至った被験者でのアミノトランスフェラーゼ増加について，治験依頼者は心肺疾患による低潅流に続発したものであると判断した（投与 183 日目に死亡した当該の被験者についての詳細はウパダシチニブ併合解析集団での肝疾患及び 2.7.4.2.1.2 項を参照）。4 件の肝障害の重篤な有害事象の発現までの時間は，44～369 日（中央値：224.5 日）の範囲であった。死亡に至らなかった 3 名のうち 2 名（被験者番号 [redacted] ［M13-549 試験］及び被験者番号 [redacted] ［M14-465 試験］）では，治験薬の投与が継続され，事象は回復したと判断された。残りの 1 名（被験者番号 [redacted] ［M13-545 試験］）では，肝障害以外の有害事象により 11 日前にウパダシチニブ 15 mg 投与を中止していたが，当該の肝障害の事象は回復した（ISS Table 2.5__6.2.2.1，Table 2.4__6.5.1.12）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った肝障害の発現率は，0.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.15）。ALT 増加，AST 増加及びトランスアミナーゼ上昇によるウパダシチニブ 15 mg 投与中止の 100 人年あたりの発現率は，それぞれ 0.3 件/100 人年，0.3 件/100 人年及び 0.1 件/100 人年未満であった（ISS Table 2.4__4.2.1.5）。前述のとおり，死亡に至った肝酵素上昇が 1 件発現した（被験者番号 [redacted] ［M13-545 試験］）。死亡に至らなかった残りの被験者では，ウパダシチニブ 15 mg 投与を中止した被験者の 46%（6/13 名）で事象が回復したと判断された。ウパダシチニブ 15 mg 投与を中止した後も，被験者の 54%（7/13 名）では入手可能な追跡調査時点で事象が継続していた。併用薬については，被験者の大部分が MTX，非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）及び／又はイソニアジド投与を受けていた（ISS Table 2.5__6.2.2.1，Table 2.4__6.5.1.12）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

ベースラインから投与 12 週時までの ALT，AST 及びビリルビンの平均変化量は，プラセボ併合群（ALT：1.2 U/L，AST：1.0 U/L，ビリルビン：−0.3 µmol/L）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（ALT：4.6 U/L，AST：4.6 U/L，ビリルビン：0.9 µmol/L）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群（ALT：5.6 U/L，AST：5.0 U/L，ビリルビン：1.2 µmol/L）で上回っていた（ISS Table 2.5__2.1.2）。3 つの投与群全体で，ULN の 3 倍以上の ALT 増加が 12 名に，ULN の 3 倍以上の AST 増加が 8 名に，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加が 1 名に認められた。ULN の 3 倍以上の ALT 増加，ULN の 3 倍以上の AST 増加又は ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合に明らかな差は認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群のいずれでも，M13-542 試験及び M13-549 試験のプラセボ対照期間に Hy's Law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群のいずれかで ULN の 8 倍を上回る ALT 若しくは AST 増加，又は ULN の 3 倍を上回るビリルビン増加が発現した被験者の要約を ISS Table 2.5__6.2.2.1 及び Table 2.4__6.5.1.12 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（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，肝障害（主にトランスアミナーゼ増加）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.3%），30 mg 併合群（2.3%）及びプラセボ併合群（2.3%）で同程度であった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。重篤な肝障害は本解析集団では報告されなかった（ISS Table 2.4__2.1.3.1）。

治験薬の投与中止に至った肝障害は，ウパダシチニブ併合群でのみ発現した（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.5%，30 mg 併合群 0.3%）（ISS Table 2.4__2.1.5.1）。治験薬の投与を中止した被験者 3 名では事象が回復した（ISS Table 2.4__2.8.1.12）。

いずれかの肝障害の 100 人年あたりの発現率は，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 5.8 件/100 人年及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 16.5 件/100 人年であり（ISS Table 2.4__2.1.2.2），長期（1 年曝露，M13-549 試験，M13-542 試験）ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 12.2 件/100 人年及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 13.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 84 週時までの ALT のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 7.3 U/L 及び 30 mg 併合群 6.0 U/L であった。投与 84 週時までの AST のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 7.4 U/L 及び 30 mg 併合群 7.4 U/L であった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。ULN の 3 倍以上の ALT 若しくは AST 増加，又は ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であった。

前述のウパダシチニブ 15 mg 併合群の 2 名（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］及び被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）が Hy's Law の生化学検査値基準に該当した（他の病因として悪性黒色腫及びイソニアジド併用）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，その他に Hy's Law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれかで ULN の 8 倍を上回る ALT 若しくは AST 増加，又は ULN の 3 倍を上回るビリルビン増加が発現した被験者の要約を ISS Table 2.5__6.2.2.1 及び Table 2.4__6.5.1.12 に示す。

ULN の 3 倍以上の ALT 増加の経時的な発現は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で多かった。しかし，ULN の 5 倍以上の ALT 増加の発現の Kaplan-Meier 曲線では，投与群間差は認められなかった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 11.5 件/100 人年及び 30 mg 併合群 12.7 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.6.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，これらの事象の大部分はトランスアミナーゼ増加であった（ISS Table 2.4__5.4.1.9.1）。長期での重篤な肝障害及び治験薬の投与中止に至った肝障害の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群でそれぞれ 0.2 件/100 人年及び 0.7 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（それぞれ 0.1 件/100 人年及び 1.1 件/100 人年）と同程度であった（ISS Table 2.4__5.1.1.11，Table 2.4__5.1.1.15）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの ALT，AST 及びビリルビンのベースラインからの平均変化量は，アダリムマブ群（ALT：1.4 U/L，AST：2.1 U/L，ビリルビン：1.1 µmol/L）及びプラセボ群（ALT：0.4 U/L，AST：0.4 U/L，ビリルビン：0.2 µmol/L）と

比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（ALT：6.7 U/L，AST：6.4 U/L，ビリルビン：1.2 µmol/L）で上回っていた（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.1.2）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST 増加の発現割合は，アダリムマブ群（ALT：1.8%，AST：1.5%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（ALT：4.3%，AST：2.3%）で高かった。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，プラセボ群でそれぞれ 2.5%及び 0.6%であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.4.2）。3 つの投与群のいずれでも ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合に特に差は認められなかった（ウパダシチニブ 15 mg 群 0.2%，アダリムマブ群 0.3%及びプラセボ群 0.2%）（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.4.2）。投与 26 週時まででは，Hy's Law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.4.2）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）まででは，いずれかの肝障害の 100 人年あたりの発現率はアダリムマブ群（17.4 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（24.9 件/100 人年）で高かった。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，アダリムマブ群（ALT：2.3%，AST：1.7%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（ALT：3.7%，AST：2.2%）で高かった（ISS Table 2.5__11.4.1.1）。ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合に，ウパダシチニブ 15 mg 群（0.2%）とアダリムマブ群（0.3%）の間で顕著な差は認められなかった（ISS Table 2.5__11.4.1.1）。データカットオフまででは，ウパダシチニブ 15 mg 群に Hy's Law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった（ISS Table 2.5__11.4.1.1）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまででは，いずれかの肝障害の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 17.7 件/100 人年及びアダリムマブ群 13.9 件/100 人年あり，その大部分はトランスアミナーゼ増加であった（ISS Table 2.4__11.2.5.1）。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 19.1 件/100 人年及びアダリムマブ群 15.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，投与 12/14 週時までの ALT，AST 及びビリルビンのベースラインからの平均変化量は，MTX/MTX 継続群（ALT：2.4 U/L，AST：1.5 U/L，ビリルビン：0.1 µmol/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（ALT：3.0 U/L，AST：4.3 U/L，ビリルビン：1.1 µmol/L）及び 30 mg 併合群（ALT：4.9 U/L，AST：6.1 U/L，ビリルビン：1.4 µmol/L）で上回っていた（ISS Table 2.5__3.1.2）。

ULN の 3 倍以上の ALT 増加の発現割合は，3 ヵ月解析集団では MTX/MTX 継続群（1.9%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.8%）で低く，6 ヵ月解析集団でも MTX 併合群（3.6%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.7%）で低かった（ISS Table 2.5__3.4.1）。AST でも，3 ヵ月解析集団（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4%，MTX/MTX 継続群 0.9%）及び 6 ヵ月解析

集団（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.9%，MTX 併合群 1.7%）で同様のパターンが認められた（ISS Table 2.5__3.4.1）。全体として，3 ヵ月解析集団及び 6 ヵ月解析集団での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群及び MTX 併合群で同程度であった（ISS Table 2.5__3.4.1）。3 ヵ月解析集団及び 6 ヵ月解析集団でのいずれでも，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加が発現した被験者はごく少数であり，その発現割合は 3 併合群（ウパダシチニブ 15 mg 併合群，30 mg 併合群及び MTX 併合群）で同程度であった（ISS Table 2.5__3.4.1）。

前述のウパダシチニブ 15 mg 併合群の 2 名（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］及び被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）が Hy's Law の生化学検査値基準に該当した。いずれの被験者も，ウパダシチニブ 15 mg 併合解析の項（長期）に記載したとおり，臨床検査値異常の他の病因を有していた。当該の 2 名の詳細は，Hy's Law の生化学検査値基準に該当した被験者の考察を参照。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，肝障害の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であり，MTX/MTX 継続群と比較して高かった。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの肝障害の発現率は，MTX 併合群 23.4 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 18.7 件/100 人年及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 14.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの肝障害の発現率は，いずれの単独投与群でも同程度であった。

ウパダシチニブ併合解析

全体的な ALT 又は AST 及びビリルビンの増加

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現は少なく，いずれの投与群でも同程度であった。ULN の 2 倍以上のビリルビン増加はウパダシチニブ投与を受けた被験者の 0.5%で認められた。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の合計 4443 名中 78 名（1.8%）に，ウパダシチニブ投与中に ULN の 5 倍以上の ALT 増加（50 名），ULN の 5 倍以上の AST 増加（31 名），又は ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加（20 名）が発現した（ISS Table 2.5__6.2.1.1）。ISS Table 2.5__6.2.2.1 では上記とは別の 1 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］）が，アダリムマブ投与を受けているときに ULN の 5 倍以上の ALT 及び AST 増加並びに ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加を発現した。最初の増加は，ウパダシチニブ 15 mg からの切替えから 126 日後に発現した（ISS Table 2.5__6.2.2.1，Table 2.5__11.4.2）。ULN の 5 倍以上の ALT 若しくは AST 増加，又は ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であり，用量関係は認められなかった（ISS Table 2.5__6.2.1.1）。ULN の 5 倍以上の ALT 又は AST 増加を発現した 60 名について検討した結果，トランスアミナーゼの

531

最大値までの時間に特定のパターンは認められなかった（ISS Table 2.5__6.2.2.1）。治験依頼者による検討の結果，トランスアミナーゼ増加は治験薬を継続（32 名中 27 名，84%）したか中止（28 名中 21 名，75%）したかにかかわらず回復した又は回復中であった（ISS Table 2.5__6.2.2.1）。78 名の大部分は，トランスアミナーゼ又はビリルビン増加の時点で MTX，NSAID，又はイソニアジドを併用していた。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれかで ULN の 8 倍を上回る ALT 若しくは AST 増加，又は ULN の 3 倍を上回るビリルビン増加が発現した被験者の要約を ISS Table 2.5__6.2.2.1 及び Table 2.4__6.5.1.12 に示す。

ULN の 5 倍以上の ALT 若しくは AST 増加又は ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加が発現した被験者のうち，60%（78 名中 47 名）で肝障害が報告された。これらの肝障害の大部分は軽度又は中等度（すべての肝障害の 80%［80 名中 64 名］）及び非重篤（94%［80 名中 75 名］）であった（ISS Table 2.4__6.5.1.12）。また，肝障害は主にトランスアミナーゼ及び／又はビリルビン増加（90%［80 名中 72 名］）であり，83%（47 名中 39 名）はトランスアミナーゼ又はビリルビン増加に特有の事象名（基本語に基づく）のみであった（ISS Table 2.5__6.2.2.1 及び Table 2.4__6.5.1.12）。

ウパダシチニブによる治療期間中に ULN の 5 倍以上の ALT 又は AST 増加又は ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加が発現した 78 名のうち，肝障害により治験薬の投与を中止した被験者は 12 名（15%）であった（ISS Table 2.5__6.2.2.1，Table 2.4__6.5.1.12）。前述の肝酵素上昇は死亡に至った（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）。本被験者に関するコメントは，死亡に至った肝障害に関する検討の項に記載する。残りの 11 名のうちの 7 名では，治験薬の投与中止後に事象が回復したが，4 名では事象が継続した。

Hy's Law の生化学検査値基準に該当した症例

ウパダシチニブ併合解析集団での薬剤に関連する重篤な肝毒性を eDISH プロットにより評価した。

3 名が Hy's Law の生化学検査値基準に該当した（ISS Table 2.5__6.2.1.1，Table 2.5__6.2.2.1）。利用可能な情報によれば，これらのいずれの症例もウパダシチニブによる薬剤誘発性肝障害（DILI）の可能性と一貫するものではなかった。

被験者番号 [redacted]（M13-549 試験）は，投与 466 日目（データベースロックの 29 日後）に初めて Hy's Law の生化学検査値基準に該当した。本被験者（被験者番号 [redacted]，ウパダシチニブ 30 mg）は 6[redacted] 歳の女性で投与 421 日目に B 型肝炎が報告された。そのため，本被験者は ISS Table 2.5__6.2.1.1 に含まれていなかった。ALT 及び AST の最大値はそれぞれ 1556 U/L 及び 1355 U/L であり，ビリルビンの最大値は 225 µmol/L であった。B 型肝炎の再活性化は，トランスアミナーゼ及びビリルビン増加の別の病因と考えられた。詳細は 2.7.4.2.1.5.1 項を参照。

肝障害

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では 100 人年あたりの肝障害の発現率は各群全体で 11.2 件/100 人年であり（ISS Table 2.4__6.3.1.3），大部分は ALT 増加（5.0 件/100 人年）及び AST 増加（3.8 件/100 人年）として報告されたものであった（ISS Table 2.4__6.2.1.1）。重篤な肝

障害及び治験薬の投与中止に至った肝障害の 100 人年あたりの発現率は低く，それぞれ 0.2 件/100 人年及び 0.7 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.3.1.4，Table 2.4__6.3.1.8）。

全体では，海外第 II 相及び第 III 相関節リウマチ試験に組み入れられた 4443 名中 26 名が肝障害により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__6.3.1.9）。前述の死亡に至った肝酵素上昇（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）を除いて，ウパダシチニブ投与を中止した被験者の 48%（25 名中 12 名）で事象が回復したと判断された。52%（25 名中 13 名）では，ウパダシチニブ投与を中止しても事象が継続した。肝障害により治験薬の投与を中止した 26 名のうち，約 54%（26 名中 14 名）は MTX を併用していた。ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg による治療中に重篤な肝障害又は治験薬の投与中止に至った肝障害が発現したすべての被験者の要約を ISS Table 2.5__6.2.2.1 及び Table 2.4__6.5.1.12 に示す。

死亡に至った肝関連事象

1 名が肝酵素上昇により死亡した。

2.7.4.2.1.5.6.1.2 日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの肝障害の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-103 及び J-ISS Table 2.4__4.9.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 3.3%及び 2.1%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.4%であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 3.8%及び 2.0%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.5%であった（J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 13.2 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 12.4 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.1.2）。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であった（J-ISS Table 2.4__4.9.2）。100 人年あたりの重篤な肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.2 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.7 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.2 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 48 週時の ALT のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 3.1 U/L，7.2 U/L 及び 5.5 U/L であった。投与 48 週時の AST のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 4.3 U/L，7.1 U/L 及び 7.8 U/L であった（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群ではそれぞれ

0.8%及び 1.7%，15 mg 併合群ではそれぞれ 2.4%及び 2.4%，30 mg 併合群ではそれぞれ 4.0%及び 1.6%であった。いずれの併合群でも，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加はなかった（J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（13.6 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（8.8 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（9.0 件/100 人年）で同程度であった（J-ISS Table 2.4__2.1.2）。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であり，重篤な肝障害の報告はなかった（J-ISS Table 2.4__4.9.2，Table 2.4__2.3.2）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った肝障害の発現率は，30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年であり，7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群での発現はなかった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの肝障害の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-104 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.9.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 3.6%及び 2.2%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.4%であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群での ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合はそれぞれ 4.4%及び 2.4%，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加の発現割合は 0.6%であった（Updated J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 13.1 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 12.4 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.1.2）。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であった（Updated J-ISS Table 2.4__4.9.2）。100 人年あたりの重篤な肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.1 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った肝障害の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.7 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.0 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 72 週時の ALT のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 3.4 U/L，8.5 U/L 及び 6.4 U/L であった。投与 72 週時の AST のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 3.9 U/L，8.9 U/L 及び 8.8 U/L であった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群ではそれぞれ 0.8%及び 1.7%，15 mg 併合群ではそれぞれ 3.2%及び 2.4%，30 mg 併合群ではそれぞれ 5.6%及び 2.4%であった。いずれの併合群でも，ULN の 2 倍以上のビリルビン増加はなかった（Updated J-ISS Table 2.5__4.2）。100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併

合群（13.6 件/100 人年）で高く，7.5 mg 併合群（8.3 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（8.6 件/100 人年）で同程度であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.1.2）。いずれの併合群でも，発現した肝障害の大部分はトランスアミナーゼ上昇であり，重篤な肝障害の報告はなかった（Updated J-ISS Table 2.4__4.9.2，Table 2.4__2.3.2）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った肝障害の発現率は，30 mg 併合群で 1.1 件/100 人年であり，7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群での発現はなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

2.7.4.2.1.5.6.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では 100 人年あたりの肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 7.7 件/100 人年，15mg 群 12.0 件/100 人年及び 30 mg 群 10.3 件/100 人年であった。いずれの事象も重篤ではなく，1 名のみが AST 及び ALT 増加により治験薬の投与を中止した（被験者番号 [redacted]，M14-663 試験総括報告書［60 週時］叙述，ウパダシチニブ 30 mg 群）。当該の解析集団では，Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでに報告された薬剤に関連する肝障害の多くは，肝酵素上昇であった。100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率に用量依存的な傾向は認められず，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 7.7 件/100 人年（10 件），ウパダシチニブ 15 mg 群 10.4 件/100 人年（13 件）及びウパダシチニブ 30 mg 群 9.3 件/100 人年（10 件）であった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.7）。薬剤に関連する肝障害の大部分は，治験責任（担当）医師により，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。重篤と判断された薬剤に関連する肝障害はなかった。投与 60 週時データカットオフまでに報告されたウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名以外に，新たに肝機能関連検査値上昇により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.7 消化管穿孔

2.7.4.2.1.5.7.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.7.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

主要な結果

- SMQ 検索で特定された事象の医学的レビューの結果，ウパダシチニブ 15 mg 併合群での 100 人年あたりの消化管穿孔の発現率は 0.075 件/100 人年であった。
- 消化管穿孔の発現はまれであったが，ウパダシチニブ臨床プログラムでの 100 人年あたりの消化管穿孔の発現率は，他の関節リウマチ臨床プログラム及び関節リウマチ患者の観察研究で報告されている発現率と同程度であった。

背景

消化管穿孔は，関節リウマチ患者において，まれではあるが重篤な事象である[58]。消化管穿孔のうち下部消化管穿孔は最も発現頻度が高い[58, 59]。米国の健康保険請求データベースで，143000

人を超える関節リウマチ患者を分析したところ，消化管穿孔の発現率は 0.17 件/100 人年（95%信頼区間：0.16，0.18）であり，年齢及び憩室炎の既往歴が最も強いリスク要因であった [58]。MTX 以外の DMARD（生物学的製剤を除く）と副腎皮質ステロイドが併用された場合は，MTX 単剤療法と比較して消化管穿孔のリスクが高く，種々の治療法の中で最もリスクが高かった。生物学的製剤（副腎皮質ステロイドが併用されていない場合）の場合は，MTX 単剤療法と比較してリスクが高くなることはなかった。また，NSAID がそれぞれの治療に追加されたときに，消化管穿孔の発現率が高くなった [58]。更に，抗インターロイキン（以下「IL」）-6 受容体の投与について，消化管穿孔のリスク上昇と関連性が認められた [59, 60]。このことは，IL-6 が炎症性損傷時の腸上皮穿孔及び修復において重要な役割を果たすことを示唆している [61]。2006～2014 年の米国の健康計画データを用いた研究では，関節リウマチ治療薬投与開始後の 100 人年あたりの下部消化管穿孔の発現率は，0.09（トファシチニブ），0.13（トシリズマブ），0.08（アバタセプト），0.05（リツキシマブ），及び 0.05（TNF 阻害剤）であったことが報告されている [59, 62]。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では，トファシチニブが投与された被験者での判定された消化管穿孔の発現率は 0.11/100 人年であった。

ウパダシチニブの第 III 相試験では，消化管穿孔（虫垂炎及び穿通傷以外）の既往歴，憩室炎，又は医師の判断で消化管穿孔のリスクとなる疾患の既往がある患者は除外された。憩室炎を伴わない憩室症の既往がある患者は組み入れ可とした。

消化管穿孔は MedDRA 標準検索式「消化管穿孔」SMQ（狭域）（腹膜炎，膿瘍，瘻などを含む）を用いて同定，評価された。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，消化管穿孔の SMQ 検索で特定された事象が発現した被験者は 9 名 9 件（0.2 件/100 人年）であった（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 5 名，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 4 名）（ISS Table 2.4__7.2.4，ISS Table 2.4__6.3.1.1，Table 2.4__6.3.1.2）。他の併合解析集団でプラセボ，MTX 又はアダリムマブの投与を受けた被験者に消化管穿孔の事象は発現しなかった。

SMQ 検索で特定された 9 件に対する総合的医学的レビューの結果，6 件が消化管穿孔であると判断された（0.1 件/100 人年［全ウパダシチニブ併合群の曝露量は 6 件/5263.5 人年］）。6 件のうちの 3 件では被験者が csDMARD を，2 件ではステロイドを併用していた。

SMQ 検索で特定された 9 件のうち，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けていた被験者で報告された 5 件に対する治験依頼者による医学的レビューの結果，3 件は消化管穿孔ではないと判断された（卵管膿瘍に関連する腹膜炎［被験者番号 [redacted]，M14-465 試験］，肛門周囲膿瘍の既往歴のある被験者での肛門膿瘍［被験者番号 [redacted]，M14-465 試験総括報告書［26 週時］叙述］，2 回の痔瘻修復術の既往歴のある被験者での痔瘻［被験者番号 [redacted]，M13-545 試験］）。消化管穿孔と判断された 2 件はいずれも重篤であった。1 件（被験者番号 [redacted]，M15-555 試験総括報告書［48 週時］叙述）は虫垂炎に併発した穿孔性虫垂であり，他の 1 件（被験者番号 [redacted]，M14-465 試験）は修復術を要した痔瘻であった（ISS Table 2.4__4.10.1.13）。ウパダシチニブ

15 mg 併合群での 100 人年あたりの消化管穿孔の発現率は，0.075 件/100 人年（第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団の曝露量は 2 件/2655.1 人年）であった。

SMQ 検索で特定された 9 件のうち，治験依頼者による医学的レビューの結果，ウパダシチニブ 30 mg 投与を受けていた被験者で報告された 4 件はいずれも消化管穿孔であると判断された。腸管穿孔が発現した被験者（被験者番号 [redacted]，M15-555 試験）では，腰背部の脊椎に腫瘍性病変の疑いによる脊椎圧迫骨折，及び麻痺性イレウスが発現した。大腸穿孔が発現した被験者（被験者番号 [redacted]，M13-545 試験総括報告書［24 週時］叙述）では，憩室症の既往歴があり，当該の事象は憩室炎の発現時に報告された。大腸穿孔が発現した被験者（被験者番号 [redacted]，M13-542 試験総括報告書［24 週時］叙述）では，関連のある既往歴はなかったが，csDMARD の併用を受けていた。当該の事象は急性腎障害，吐血，心室性頻脈及び敗血症の発現時に報告された（事象に関する更なる詳細情報はない）。腹膜炎が発現した被験者（被験者番号 [redacted]，M13-545 試験総括報告書［24 週時］叙述）では，出血性胃潰瘍の既往歴があり，穿孔性胃潰瘍に起因する可能性があると判断された。いずれの事象も重篤であった。

M14-663 試験を含む関節リウマチ臨床開発プログラム全体で，SMQ 検索により特定された 11 名（12 件）のうちの 6 名が csDMARD を，4 名が副腎皮質ステロイド（用量範囲：4 mg～10 mg QD）を，3 名が NSAID を事象発現時に併用していた。

2.7.4.2.1.5.7.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの消化管穿孔の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-105 及び J-ISS Table 2.4__4.10.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 6 件（0.4 件/100 人年）であった。このうち，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群の 5 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 4 件は，2.7.4.2.1.5.7.1.1 項に示したウパダシチニブ併合解析の 9 件と同一である。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 件，15 mg 併合群で 1 件（0.6 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 2 件（1.3 件/100 人年）であった。これらの 3 件は，2.7.4.2.1.5.7.2 項に示した 3 件と同一である。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの消化管穿孔の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-106 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.10.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 件（0.2 件/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 7 件（0.4 件/100 人年）であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，消化管穿孔の発現はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0 件，15 mg 併合群で 1 件（0.5 件/100 人年）及び 30 mg 併合群で 2 件（1.1 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.5.7.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，SMQ 検索により特定された 3 件の消化管穿孔の事象が 2 名に発現した（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 件［被験者番号 [redacted]，腸管穿孔］，ウパダシチニブ 30 mg 群 2 件［痔瘻及び直腸周囲膿瘍，いずれも被験者番号 [redacted] に発現］）（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.14）。腸管穿孔の事象は重篤であり，治験薬の投与中止に至る事象であった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.25）。SMQ 検索で特定された 3 件に対する総合的医学的レビューの結果，腸管穿孔（非重篤な十二指腸潰瘍が継続する被験者）及び痔瘻（直腸周囲膿瘍が併存する被験者）の 2 件が消化管穿孔であると判断された。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフ以降に，新たな消化管穿孔の報告はなかった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.8）。

2.7.4.2.1.5.8 貧血

2.7.4.2.1.5.8.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.8.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断するヘモグロビンの基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__1.2.1.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）のヘモグロビン値のベースラインからの変化のクロス表を付録 表 2.7.4.7-107 に，ヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量の経時的プロットを付録 図 2.7.4.7-11 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（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断するヘモグロビンの基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__2.2.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の臨床的な意義があるものと判断するヘモグロビンの基準に該当した被験者の割合を付録 表 2.7.4.7-108 に示す。

主要な結果

- 他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与を受けた被験者ではヘモグロビンの減少が認められた。
- 海外第 II 相及び第 III 相試験全体（全用量）で，貧血により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 0.3%であった。
- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，ヘモグロビンの変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であり，投与 12 週時まで安定していた。ヘモグロビンの平均変化量はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で小さく（−0.53 g/dL），経時的に安定していた。
- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，Grade 2 又は 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で同程度であったが，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合は，プラセボ併合群，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であった。
- 100 人年あたりの貧血の発現率は，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で数値的に高かった。
- M14-465 試験の投与 26 週時までのベースラインからのヘモグロビンの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。
- MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの貧血の発現率は，MTX 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で高かった。M13-545 試験のデータカットオフまでの 100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 群で同程度であった。

背景

貧血は，慢性的な炎症状態にある活動性関節リウマチ患者では一般的に認められる [63]。関節リウマチに対する効果的な治療を行い，炎症を解消することは，ヘモグロビンの上昇に繋がる。JAK 阻害剤は，JAK 阻害による抗炎症作用を介する潜在的なベネフィットがある一方で，JAK2/ホモダイマーを介するエリスロポエチンのシグナル伝達抑制作用もあることから，JAK 阻害による貧血に対する影響は複雑である。JAK1 選択的阻害剤は，JAK2 よりも JAK1 に対して選択性が高いことから，エリスロポエチンのシグナル伝達よりも炎症に対してより大きな作用を及ぼす可能性があると考えられる。したがって，JAK1 に対して選択性の高い阻害剤は，選択性の低い JAK 阻害剤と比較して，より貧血のリスクを低減できる可能性がある。

ウパダシチニブ第 III 相試験では，試験開始時のヘモグロビンが 10 g/dL 以下の患者は除外した。また，試験期間中にヘモグロビン（再検査によって確認された値）が 8.0 g/dL 未満となった場合，又はベースラインから 3.0 g/dL 以上減少し他の病因がない場合は，ヘモグロビンが基準範囲又はベースライン値に回復するまで，治験薬の投与を中断することとした。

本項では，OMERACT 基準の Grade 2〜4 に該当するヘモグロビンの変化について報告する。Grade 3 の基準は，ヘモグロビン（絶対値）が 7.0 g/dL 超 8.0 g/dL 未満，又は投与開始前からの

変化量が 2.1 g/dL 以上 3.0 g/dL 未満とした。また，Grade 4 の基準は，ヘモグロビン（絶対値）が 7.0 g/dL 未満，又はベースラインからの変化量が 3.0 g/dL 以上とした。

以下には，治験担当医師により有害事象として報告された貧血以外に，MedDRA 検索式「非溶血性及び非再生不良性貧血」CMQ を用いて同定された事象もまとめた。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までのヘモグロビンの平均変化量はウパダシチニブ 15 mg 併合群（−0.11 g/dL）及びプラセボ併合群（−0.15 g/dL）で同程度であった（ISS Table 2.5__1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群でのヘモグロビンの平均変化量はベースラインから投与 12 週時まで安定していた。ヘモグロビンの Grade 3 及び Grade 4 の減少の発現も，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった。貧血が報告されたのは，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群の被験者の 2%以下であった（ISS Table 2.4__1.1.2.1）。いずれの併合群でも貧血の事象は非重篤であった（ISS Table 2.4__1.1.3.1）。治験薬の投与中止に至った貧血が発現した被験者は，プラセボ併合群 1 名及びウパダシチニブ 15 mg 併合群 2 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］及び被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］）であった（ISS Table 2.4__1.1.5.1，Table 2.4__1.8.1.2）。

100 人年あたりの貧血の発現率は，プラセボ併合群（8.6 件/100 人年）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.2 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.7 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ベースラインから投与 84 週時までのヘモグロビンの平均変化量は−0.18 g/dL であった（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。ヘモグロビンは被験者の大部分で 8.0 g/dL 超であった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での Grade 3 及び Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合は，それぞれ 5.7%及び 1.5%であった（ISS Table 2.5__4.3.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で Grade 4 のヘモグロビン減少が発現した被験者は 39 名であり（ISS Table 2.5__4.3.1.1.1），うち 4 名はヘモグロビンが 7.0 g/dL 未満に減少した（ISS Table 2.5__4.2.3.1）。

- 39 名中 21 名（54%）の Grade 4 のヘモグロビン減少は一過性（1 回の測定値のみ）であり，多くの被験者で治験薬の投与中止にいたらなかった。
- ウパダシチニブ投与開始から Grade 4 のヘモグロビン減少発現までの期間は，39 名中 8 名では 3 ヵ月未満，9 名では 3 ヵ月～6 ヵ月未満，22 名では 6 ヵ月以上であった。
- 39 名中 35 名（90%）の被験者は，ベースラインからの 3.0 g/dL 以上の減少に該当し，ヘモグロビン 7.0 g/dL 未満への減少には至らなかった。特に，35 名中 21 名（60%）は Grade 4 のヘモグロビン減少発現時もヘモグロビンが 10.0 g/dL 超であり，8 名（23%）は基準範囲内であった。

- 39 名中 4 名（10%）は，ヘモグロビン 7.0 g/dL 未満への減少に該当し，Grade 4 のヘモグロビン減少とされた。これらのすべての被験者で他の病因が存在した。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの貧血の発現率は 4.6 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。重篤な貧血は 4 件であり（ISS Table 2.4__4.1.1.11），治験薬の投与中止に至った貧血は 7 件であった（ISS Table 2.4__4.1.1.15）。

ヘモグロビンの平均値はウパダシチニブ 15 mg 投与 4～12 週時にかけて減少し（−0.05 g/dL），その後，ウパダシチニブの継続投与に対して投与 60 週時まで一定であった。投与 60 週時から投与 84 週時では，ヘモグロビンの減少量は−0.17 g/dL であった。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までのヘモグロビンの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（−0.19 g/dL）ではプラセボ併合群（−0.12 g/dL）と同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（−0.53 g/dL）より低かった（ISS Table 2.5__2.1.1）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現頻度は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群ではプラセボ併合群より高く，ウパダシチニブ 30 mg 併合群より低かった。しかし，Grade 4 のヘモグロビン減少はウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められず，プラセボ併合群では 4 名に，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では 5 名に発現した。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，貧血の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.3%）及びプラセボ併合群（0.5%）で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（1.0%）で高かった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。いずれの併合群でも，重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は報告されなかった（ISS Table 2.4__2.1.3.1，Table 2.4__2.1.5.1）。

100 人年あたりの貧血の発現率は，プラセボ併合群（2.3 件/100 人年）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群（5.9 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.2 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__2.1.2.2）。長期（1 年曝露，M13-549 試験及び M13-542 試験）での 100 人年あたりの貧血の発現率は，依然としてウパダシチニブ 30 mg 併合群（7.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.6 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，ベースラインから投与 84 週時までのヘモグロビンの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ−0.16 g/dL 及び−0.31 g/dL であった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（11.1%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（6.9%）で低かった。Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合も，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（4.1%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.7%）で低かった（ISS Table 2.5__5.3.1.1.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg

併合群（5.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.7 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__5.1.1.6.1）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに，ウパダシチニブ 15 mg 群（0.12 g/dL）及びアダリムマブ群（0.30 g/dL）ではプラセボ群（–0.08 g/dL）と比較してベースラインからのヘモグロビンの増加が認められた（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.1.1）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群（3.7%）及びプラセボ群（2.9%）で同程度であり，いずれもアダリムマブ群（1.8%）と比較して高かった。Grade 4 のヘモグロビン減少は，各投与群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 0.8%，アダリムマブ群 0.6%，プラセボ群 0.9%）（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.3.1.2）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの 100 人年あたりの貧血の発現率は，プラセボ群（7.2 件/100 人年）及びアダリムマブ群（5.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で低かった（3.1 件/100 人年）（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__1.1.3.2.2）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（4.4 件/100 人年）及びアダリムマブ群（3.8 件/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1）。

アダリムマブ投与からウパダシチニブ 15 mg 投与に切替えた 1 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］）に，投与 422 日目（ウパダシチニブ投与 236 日目）Grade 3 のヘモグロビン減少が発現し，正球性貧血により治験薬の投与を中止した。当該の被験者には，糖尿病，高血圧及びビタミン D 欠乏の既往歴があった。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，投与 12/14 週時までのヘモグロビンの平均変化量はウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.06 g/dL，30 mg 併合群 −0.26 g/dL 及び MTX/MTX 継続群−0.07 g/dL であった（ISS Table 2.5__3.1.1）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.3%）では MTX/MTX 継続群（2.5%）と同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（4.8%）と比較して低かった。Grade 4 のヘモグロビン減少が発現した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群ではいなかったが，MTX/MTX 継続群 2 名（0.4%）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 6 名（1.1%）であった（ISS Table 2.5__3.2.1.1）。

100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.9 件/100 人年）では，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（5.5 件/100 人年）と比較して低く，MTX/MTX 継続群（4.9 件/100 人年）と同程度であった（ISS Table 2.4__3.1.2.2）。いずれの併合群でも，重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（ISS Table 2.4__3.1.3.1，Table 2.4__3.1.5.1）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの貧血の発現率は，MTX 併合群（5.1 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（6.4 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（8.0 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 6.4 件/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 単独群 5.9 件/100 人年及び MTX 単独群 4.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.4）。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，重篤な貧血及び治験薬の投与中止に至った貧血の 100 人年あたりの発現率は低かった（ISS Table 2.4__6.3.1.4，Table 2.4__6.3.1.8）。

ヘモグロビン 7.0 g/dL 未満への減少に該当する Grade 4 のヘモグロビン減少が 4 名に発現した。

重篤な貧血が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］，被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］，被験者番号 [redacted]［M13-549 試験］及び被験者番号 [redacted]［M15-555 試験］），ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件（被験者番号 [redacted]［M13-542 試験］）認められた。

関節リウマチを適応症とした海外第 II 相及び第 III 相試験に組み入れられた 4443 名中 15 名が貧血により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__6.3.1.9）。

2.7.4.2.1.5.8.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの貧血の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-109 及び J-ISS Table 2.4__4.11.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（11.1%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.5%）で低かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合もウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（4.0%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.6%）で低かった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（5.6 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（4.2 件/100 人年）で低かった。重篤な貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告された（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 8 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 48 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 4.6 G/L，2.3 G/L 及び–3.3 G/L であった（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群

（1.7%）及び 15 mg 併合群（0.8%）と比較して 30 mg 併合群（12.1%）で高かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現率もウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0%）と比較して 30 mg 併合群（4.0%）で高かった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（2.3 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（1.7 件/100 人年）と比較して 30 mg 併合群（8.4 件/100 人年）で高かった。重篤な貧血及び治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの併合群でも報告されなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2，Table 2.4__2.7.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの貧血の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-110 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.11.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（11.7%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.9%）で低かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現割合もウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（4.3%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.8%）で低かった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（5.6 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（4.3 件/100 人年）で低かった。重篤な貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 4 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った貧血は，6 mg BID/15 mg QD 併合群で 9 件，12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 72 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 6.5 G/L，1.8 G/L 及び–2.1 G/L であった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（1.7%）及び 15 mg 併合群（1.6%）と比較して 30 mg 併合群（12.9%）で高かった。また，Grade 4 のヘモグロビン減少の発現率もウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0%）と比較して 30 mg 併合群（7.3%）で高かった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（2.0 件/100 人年）及び 15 mg 併合群（1.9 件/100 人年）と比較して 30 mg 併合群（9.7 件/100 人年）で高かった。重篤な貧血及び治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの併合群でも報告されなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2，Table 2.4__2.7.2）。

2.7.4.2.1.5.8.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，貧血の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 2.0 件/100 人年（2 件）及び 30 mg 群 4.6 件/100 人年（4 件）であった。このうち 2 件は治験薬との関連ありと判断された。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。また，いずれも非重篤であり，治験薬の投与は中止されなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフ以降に，ウパダシチニブ 30 mg 群で新たに 1 件の貧血が発現した。重症度は中等度，非重篤であり，治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与は中止されなかった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.19.8）。投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの貧血の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 1.6 件/100 人年（2 件）及び 30 mg 群 4.6 件/100 人年（5 件）であった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.9）。

2.7.4.2.1.5.9 好中球減少症

2.7.4.2.1.5.9.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.9.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断する好中球数の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__1.2.1.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の好中球数のベースラインからの平均変化量の経時的プロットを付録 図 2.7.4.7-12 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（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断する好中球数の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__2.2.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の臨床的な意義があるものと判断する好中球数の基準に該当した被験者の割合を付録 表 2.7.4.7-111 に示す。

主要な結果

- 他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与を受けた被験者では好中球数減少が認められた。
- ベースラインから投与 12 週時までの好中球数の平均減少量は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で大きかった。
- 好中球数はウパダシチニブ投与 4～8 週時にかけて減少し，その後，ウパダシチニブ投与の継続に伴い一定となった。
- プラセボ対照期間及び長期投与の解析では，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間の関連を示すエビデンスは認められなかった。

- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の好中球数減少の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で高かった。Grade 4 の好中球数減少はウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（0.5%）に発現し，プラセボ併合群又はウパダシチニブ 30 mg 併合群で発現しなかった。
- 長期投与の解析では，100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（6.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.1 件/100 人年）で低かった。
- M14-465 試験の投与 26 週時までのベースラインからの好中球数の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。M14-465 試験のデータカットオフまでの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.1 件/100 人年）及びアダリムマブ群（3.4 件/100 人年）で同程度であった。
- M13-545 試験のデータカットオフまでの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（4.4 件/100 人年）及び MTX 群（3.2 件/100 人年）で同程度であった。
- 海外第 II 相及び第 III 相試験でウパダシチニブ投与を受けた被験者では，好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者は 0.1%未満であった。Grade 4（0.5×10^9/L 未満）の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 0.3%及びウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 0.2%であった。

背景

関節リウマチ患者に発現する好中球減少症の大部分は，MTX 及び他の免疫抑制剤を含む薬物療法が関係している [64]。好中球数の減少は，bDMARD（リツキシマブ，トシリズマブなど）や最近では JAK 阻害剤でも報告されている [44, 57]。特に，Grade 4（500 個/μL 未満）の好中球減少症は感染症のリスクを上昇させるため実臨床での懸念事項となる。

好中球数については，血液学的検査の結果で評価した。試験期間中の好中球数（絶対値）が再検査をしても 1000 個/μL 未満であった場合には，好中球数（絶対値）が基準範囲又はベースライン値に回復するまで，治験薬の投与を中断することとした。また，好中球数（絶対値）が再検査をしても 500 個/μL 未満であった場合には，治験薬の投与を中止することとした。

本項では，ウパダシチニブ投与による好中球数の減少について示す。投与群別の好中球数の平均変化量を示すとともに，好中球数の減少が OMERACT 基準の Grade 2～4 の基準に該当した個々の被験者についても示す。また，MedDRA 検索式「血液学的毒性 - 好中球減少症」CMQ を用いて同定された好中球減少症（重症度に関係なく治験担当医師の判断に基づく有害事象）を示す。最後に，好中球数（絶対値）の減少と感染症発現件数との潜在的な関連性を評価する。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までの好中球数の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（-0.943×10^9/L）では小さく，プラセボ併合群では好中球数は一定であっ

た（ISS Table 2.5__1.1.1）。Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の好中球数減少の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった。好中球数のベースラインでの Grade 3 以下から投与後の Grade 4 への変化の発現割合は，プラセボ併合群（0 名）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（5 名）で高かった（ISS Table 2.5__1.3.1）。

好中球減少症の発現割合はプラセボ併合群（0.2%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（2.2%）で高かった（ISS Table 2.4__1.1.2.1）。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症は発現せず，治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件発現した（ISS Table 2.4__1.1.3.1，Table 2.4__1.1.5.1）。

100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，プラセボ併合群（0.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（8.9 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3.7 件/100 人年であり（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2），短期での結果よりも低かった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ベースラインから投与 84 週時までの好中球数の平均変化量は−0.822 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。Grade 3 及び Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群でそれぞれ 0.8%及び 0.3%であった（ISS Table 2.5__4.3.1.1.1）。

ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，好中球数のベースラインでの Grade 3 以下から投与後の Grade 4 への変化が 7 名に認められた（6 名ではベースラインでの Grade 0 から投与後に Grade 4 に変化，1 名ではベースラインでの Grade 1 から投与後に Grade 4 に変化）（ISS Table 2.5__4.2.3.1）。いずれの被験者でも，Grade 4 への変化はウパダシチニブ初回投与後 3 週間～3 ヵ月以内に発現し，その後，好中球数は基準範囲内に戻った（ISS Table 2.5__4.3.2.1）。2 名ではそれぞれ関連する感染症が 1 件認められた（非重篤な歯膿瘍が 1 件，及び別の病因による重篤な尿路性敗血症が 1 件）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりの好中球減少症の発現率は 3.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。重篤な好中球減少症は発現せず，治験薬の投与中止に至った好中球減少症は 2 件であった（被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]（ISS Table 2.4__4.1.1.11，Table 2.4__4.1.1.15，Table 2.4__4.10.1.2）。

好中球数はウパダシチニブ投与 4～8 週時にかけて減少し，その後，ウパダシチニブ投与の継続に伴い一定となった。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までの好中球数の平均変化量は，プラセボ併合群（−0.029 × 10^9/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（−0.889 × 10^9/L）及び 30 mg 併合群（−1.023 × 10^9/L）で大きかった（ISS Table 2.5__2.1.1）。Grade 2 及び Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で高か

547

った。Grade 4 の好中球数減少がウパダシチニブ 15 mg 併合群の 2 名（0.5%）に認められたが，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 30 mg 併合群では認められなかった。好中球数のベースラインでの Grade 3 以下から投与後の Grade 4 への変化の発現割合は低く，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（Grade 4 への変化が各 1 件）であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（ISS Table 2.5__2.3.1，Table 2.5__2.2.2.1）。

好中球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.6%，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 3.1%であったが，プラセボ併合群では好中球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。重篤な好中球減少症及び治験薬の投与中止に至った好中球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__2.1.3.1，Table 2.4__2.1.5.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，短期ではウパダシチニブ 30 mg 併合群（16.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（11.5 件/100 人年）で低く，長期でもウパダシチニブ 30 mg 併合群（7.3 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.2 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__2.1.2.2，Table 2.4__5.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，ベースラインから投与 84 週時までの好中球数の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群−0.787 × 10^9/L 及び 30 mg 併合群−1.244 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（2.3%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.7%）で低かった。Grade 4 の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.2%）及び 30 mg 併合群（0.2%）で同程度であった（ISS Table 2.5__5.3.1.1.1）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，30 mg 併合群（6.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.1 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__5.1.1.6.1）。好中球数のベースラインでの Grade 3 以下から投与後の Grade 4 への変化が発現した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 3 名，30 mg 併合群 2 名であった（ISS Table 2.5__5.2.1.1）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのベースラインからの好中球数の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群（–1.174 × 10^9/L）及びアダリムマブ群（–1.240 × 10^9/L）と比較してプラセボ群（–0.048 × 10^9/L）で小さかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.1.1）。M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.6%及びアダリムマブ群 0.3%であった（M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__4.3.1.2）。M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの Grade 4 の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.5%であったが，アダリムマブ群では発現しなかった（M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__4.3.1.2）。M14-465 試験（全曝露）のデータカットオフまででは，好中球数のベースラインでの Grade 3 以下から投与後の Grade 4 への変化が発現した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群 4 名，アダリムマブ群 1 名であった（ISS Table 2.5__11.2.1）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，アダリムマブ群（2.2 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（6.2 件/100 人年）で高かった（M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__1.1.3.2.2）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.1 件/100 人年）及びアダリムマブ群（3.4 件/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1）。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.2 件/100 人年及びアダリムマブ群 2.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，投与 12/14 週時までの好中球数の平均変化量は，MTX/MTX 継続群（-0.581×10^9/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（-1.294×10^9/L）及び 30 mg 併合群（-1.196×10^9/L）で大きかった（ISS Table 2.5__3.1.1）。Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.2%）及び MTX/MTX 継続群（0.2%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群（1.1%）で高かった（ISS Table 2.5__3.2.1.1）。Grade 4 の好中球数減少は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（0.2%）でのみ発現し，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群では発現しなかった（ISS Table 2.5__3.2.1.1）。好中球数のベースラインでの Grade 3 以下から投与後の Grade 4 への変化は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名に発現したが，MTX/MTX 継続群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現しなかった（ISS Table 2.5__3.3.1）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，好中球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（2.6%）で最も高く，次いでウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.5%）であり，MTX/MTX 継続群（0.6%）で最も低かった（ISS Table 2.4__3.1.2.1）。いずれの併合群でも，重篤な好中球減少症及び治験薬の投与中止に至った好中球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__3.1.3.1，Table 2.4__3.1.5.1）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（8.0 件/100 人年）で最も高く，次いでウパダシチニブ 15 mg 併合群（5.2 件/100 人年）であり，MTX 併合群（2.0 件/100 人年）で最も低かった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群（4.4 件/100 人年）及び MTX 単独群（3.2 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 単独群（8.6 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__9.1.1.1.4）。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群と比較してウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で低かった。同様に，Grade 4 の好中球数減少の発現割合はいずれの群でも低かった。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）で Grade 4 の好中球数減少が発現した 13 名中 10 名では関連する感染症は認められず，3 名では Grade 4 の好中球減少症の発現前後 30 日以内に発現した関連する感染症が認められた。

100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.0 件/100 人年）と比較して 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.8 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__6.3.1.1）。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件の重篤な好中球減少症が発現した（ISS Table 2.4__6.3.1.4）。

関節リウマチを適応症とした海外第 II 相及び第 III 相試験に組み入れられた 4443 名中 4 名（0.1%未満）が好中球減少症により治験薬の投与を中止し，このうち関連する感染症が認められたのは 1 名のみであった（ISS Table 2.4__6.3.1.9，Table 2.4__6.5.1.2）。

感染と好中球数の関係に関する解析

好中球減少症と感染症事象の発現割合又は発現率との関係を評価するため，部分集団解析をプラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験），第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験），プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験），第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）及び MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）で実施した。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった（ISS Table 2.4__1.6.1.4，Table 2.4__1.6.1.6，Table 2.4__1.6.1.8，Table 2.4__4.7.1.11，Table 2.4__4.7.1.12，Table 2.4__4.7.1.13，Table 2.4__4.7.1.14）。プラセボ併合群で Grade 3 又は 4 の好中球数減少が発現した被験者の部分集団では重篤な感染症は報告されず，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で Grade 4 の好中球数減少が発現した被験者の部分集団では重篤な感染症が 1 件報告された（ISS Table 2.4__1.6.1.4）。プラセボ併合群又はウパダシチニブ 15 mg 併合群のいずれでも，Grade 3 及び 4 の好中球数減少が発現した被験者の部分集団で日和見感染又は帯状疱疹は報告されなかった（ISS Table 2.4__1.6.1.6，Table 2.4__1.6.1.8）。好中球数の減少に伴って感染症（重篤及び非重篤）の発現割合又は発現率が増加することを示す明確なエビデンスは認められなかった（ISS Table 2.4__1.6.1.2，Table 2.4__1.6.1.4）。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数の減少との間の関連を示す明確なエビデンスは認められなかった（ISS Table 2.4__2.6.1.5，Table 2.4__2.6.1.8，Table 2.4__2.6.1.11，Table 2.4__5.7.1.12.1，Table 2.4__5.7.1.13.1，Table 2.4__5.7.1.14.1）。いずれの併合群でも，Grade 3（好中球数 0.5×10^9/L 以上 1.0×10^9/L 未満）及

び Grade 4（0.5 × 10^9/L 未満）の好中球数減少が発現した被験者の部分集団で，重篤な感染症，日和見感染又は帯状疱疹は報告されなかった（ISS Table 2.4__2.6.1.5，Table 2.4__2.6.1.8，Table 2.4__2.6.1.11）。好中球数の減少に伴って感染症（重篤及び非重篤）の発現割合又は発現率が増加することを示す明確なエビデンスは認められなかった（ISS Table 2.4__2.6.1.2，Table 2.4__2.6.1.5）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，いずれの併合群でも，重篤な感染症，日和見感染又は帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率に好中球数の減少に伴う明確な増加は認められなかった（ISS Table 2.4__3.6.1.4，Table 2.4__3.6.1.6，Table 2.4__3.6.1.8）。

2.7.4.2.1.5.9.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-112 及び J-ISS Table 2.4__4.12.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの感染症の発現率（好中球数別）を J-ISS Table 2.4__7.11.2 及び Table 2.4__7.11.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（好中球数別）を付録 表 2.7.4.7-113 及び J-ISS Table 2.4__7.12.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（好中球数別）を付録 表 2.7.4.7-114 及び J-ISS Table 2.4__7.13.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（好中球数別）を付録 表 2.7.4.7-115 及び J-ISS Table 2.4__7.14.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.4%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.0%）で低かった。また，Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.2%）と 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.2%）で同じであった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.8 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（2.9 件/100 人年）で低かった。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 名及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 名であった（J-ISS Table 2.5__2.2）。重篤な好中球減少症は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告され，6 mg BID/15 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 件報告され，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 48 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ–1.387 × 10^9/L，–1.409 × 10^9/L 及び–1.705 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群（3.2%）と比較して 7.5 mg 併合群（1.7%）及び 15 mg 併合群（0.8%）で低かった。Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.8%であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では発現は認められなかった（J-ISS Table 2.5__3.2）。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5__2.2）。重篤な好中球減少症はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 件報告されたが，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-116 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.12.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの感染症の発現率（好中球数別）を Updated J-ISS Table 2.4__7.11.2 及び Table 2.4__7.11.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（好中球数別）を付録 表 2.7.4.7-117 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.12.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（好中球数別）を付録 表 2.7.4.7-118 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.13.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（好中球数別）を付録 表 2.7.4.7-119 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.14.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（2.5%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（1.0%）で低かった。また，Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.2%）と 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.2%）で同じであった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（6.4 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（3.0 件/100 人年）で低かった。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 名及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 名であった（Updated J-ISS Table 2.5__2.2）。重篤な好中球減少症は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD

併合群で 1 件報告され，6 mg BID/15 mg QD 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 件報告され，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 72 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ–1.381 × 10^9/L，–1.420 × 10^9/L 及び–1.528 × 10^9/L であった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群（3.2%）と比較して 7.5 mg 併合群（1.7%）及び 15 mg 併合群（0.8%）で低かった。Grade 4 の好中球数減少の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.8%であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では発現は認められなかった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。好中球数のベースラインから投与後の推移で，Grade 3 以下から Grade 4 への変化が認められた被験者は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.5__2.2）。重篤な好中球減少症はいずれの併合群でも認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 件報告されたが，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数減少との間に関連を示す明確なエビデンスは認められなかった。

2.7.4.2.1.5.9.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，重篤な好中球減少症及び治験薬の投与中止に至った好中球減少症は発現しなかった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.10）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの好中球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（1.5 件/100 人年，2 件）及び 15 mg 群（1.6 件/100 人年，2 件）と比較して 30 mg 群（6.5 件/100 人年，7 件）で高かった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.10）。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 件を除き，いずれの好中球減少症も重症度は軽度又は中等度であった。いずれの好中球減少症も非重篤で，大部分が治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。好中球減少症のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.10 リンパ球減少症

2.7.4.2.1.5.10.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.10.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断するリンパ球数の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__1.2.1.1 に，リンパ球減少症の発現割合を ISS Table 2.4__1.1.2.1 及び Table 2.4__1.3.1.16 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）のリンパ球数のベースラインからの平均変化量の経時的プロットを付録 図 2.7.4.7-13 に，臨床的な意義があるものと判断するリンパ球数の基準に該当した被験者の割合を付録 表 2.7.4.7-120 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（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断するリンパ球数の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__2.2.1.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）の臨床的な意義があるものと判断するリンパ球数の基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__3.2.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の臨床的な意義があるものと判断するリンパ球数の基準に該当した被験者の割合を付録 表 2.7.4.7-121 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験及び M13-542 試験）のナチュラルキラー（以下「NK」）細胞数のベースラインからの平均変化量の経時的プロットを付録 図 2.7.4.7-14 に示す。

主要な結果

- ベースラインから投与 36 週時までのリンパ球の一過性のわずかな増加は，ウパダシチニブ投与と関連しており，投与継続に伴いベースライン値又はその付近に戻った。
- Grade 3 又は 4 のリンパ球数減少の発現割合は，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で同程度であった。
- プラセボ対照期間及び長期投与期間では，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。
- リンパ球減少症の発現はまれであり，発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であり，ウパダシチニブ 15 mg と比較してウパダシチニブ 30 mg で高かった。
- M14-465 試験のデータカットオフまでの Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。
- MTX 対照試験では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，MTX 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で低かった。
- 海外臨床試験では，リンパ球減少症によるウパダシチニブ投与の中止はまれであった（ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びウパダシチニブ 30 mg 併合群でそれぞれ 1 名）。

554

- リンパ球数又はリンパ球サブセット（CD4+，CD8+，NK 細胞，CD19+）の減少と，感染症（重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹を含む）の発現割合又は発現率との間に，明確な関連は認められなかった。

背景

リンパ球減少症は関節リウマチを含む自己免疫疾患でよく見られる有害事象である[65, 66]。関節リウマチ患者では，CD4+及び CD8+ T 細胞は減少するが，循環血液中の B 細胞数は正常である[65]。遺伝的な JAK 遺伝子の欠損では，様々なサイトカインシグナル伝達経路の阻害によるリンパ球数の変動を生じる。同様に，関節リウマチ患者にトファシチニブ及びバリシチニブを投与した際にもリンパ球数の減少が認められている[67, 57, 44]。

ウパダシチニブの関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験の試験実施計画書では，リンパ球数（絶対値）が 800 個/μL 未満の患者は除外することとした。また，試験期間中のリンパ球数が再検査をしても 500 個/μL 未満であった場合には，リンパ球数（絶対値）が基準範囲又はベースライン値に回復するまで，治験薬の投与を中断することとした。

本項では，ウパダシチニブ投与時のリンパ球の減少について示す。投与群別のリンパ球数の平均変化量を示すとともに，治験薬投与後のリンパ球数の減少が OMERACT 基準の Grade 2～4 の基準に該当した個々の被験者についても示す。また，MedDRA 検索式「血液学的毒性 - リンパ球減少症」CMQ を用いて同定されたリンパ球減少症（重症度に関係なく治験担当医師の判断に基づく有害事象）を示す。最後に，リンパ球数（絶対数）又はリンパ球サブセット（例：CD4+，CD8+，CD19+，NK 細胞）の減少と感染症発現件数との潜在的な関連性を評価する。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で，リンパ球数の平均値がベースラインから投与 12 週時までに増加した（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.067×10^9/L，プラセボ併合群 0.01×10^9/L）（ISS Table 2.5__1.1.1）。リンパ球数の平均値が増加した一方で，併合群全体では一部の被験者でリンパ球数が減少した。リンパ球数減少の多くは，軽度又は中等度であった（Grade 2 以下）。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，リンパ球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった。重篤な事象はなかった（ISS Table 2.4__1.1.3.1）。リンパ球減少症の Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）は少なかった（プラセボ併合群 0.3%及びウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.5%）（ISS Table 2.4__1.1.4.1）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症が発現した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群でそれぞれ 1 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］，被験者番号 [redacted]［M14-465 試験）であった（ISS Table 2.4__1.1.5.1，Table 2.4__1.8.1.2）。

100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（5.4 件/100 人年）及びプラセボ併合群（5.1 件/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。長期（1 年曝露）での 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，リンパ球数はベースラインから投与 36 週時にかけて増加したが，投与 36 週時以降は次第に減少し，ベースラインよりもわずかに低い値で安定した（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，それぞれ 17.2%及び 1.1%であった。全被験者の約 35%はベースラインのリンパ球数が Grade 2 又は Grade 3 であった（ISS Table 2.5__4.2.3.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は 1.9 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。重篤なリンパ球減少症は発現せず（ISS Table 2.4__4.1.1.11），Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は 0.9 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.13）。1 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］）がリンパ球減少症により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__4.1.1.15，Table 2.4__4.10.1.16，Table 2.5__4.3.2.1）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までのリンパ球数の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.097 × 10^9/L）で最も大きく，次いでウパダシチニブ 30 mg 併合群（0.058 × 10^9/L）及びプラセボ併合群（0.003 × 10^9/L）であった（ISS Table 2.5__2.1.1）。Grade 3 のリンパ球数減少の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でわずかに高かった。Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，リンパ球減少症を発現した被験者はウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で各 3 名（各 0.8%），及びウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7 名（1.8%）であった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。重篤なリンパ球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__2.1.3.1）。Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）は，プラセボ併合群及びウパダシチニブ 15 mg 併合群で各 1 名，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3 名に報告された（ISS Table 2.4__2.1.4.1）。ウパダシチニブ 30 mg 併合群で治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症が 1 名（被験者番号 [redacted]［M13-549 試験］）に発現した（ISS Table 2.4__2.1.5.1，Table 2.4__2.8.1.16）。

100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（3.5 件/100 人年）及びプラセボ併合群（4.7 件/100 人年）で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（8.2 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__2.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，発現率はウパダシチニブ

556

30 mg 併合群（3.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低かった（2.2 件/100 人年）（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群でのリンパ球数のベースラインからの変動のパターンは，前述の第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）での結果と同様であった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。ウパダシチニブ 30 mg 併合群でも，リンパ球数はベースラインから投与 36 週時にかけて増加したが，その後は次第に減少しベースラインよりもわずかに低い値となった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。リンパ球数の平均値はウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群でわずかに減少したが，いずれのウパダシチニブ併合群でもリンパ球数のベースラインからの変化はほとんどなかった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群でそれぞれ 16.7%及び 0.8%，ウパダシチニブ 30 mg 併合群でそれぞれ 21.0%及び 2.4%であった（ISS Table 2.5__5.3.1.1.1）。

100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.5 件/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 3.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.6.1）。いずれの併合群でも重篤なリンパ球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__5.1.1.11）。Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.6 件/100 人年及び 30 mg 併合群 1.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.13）。1 名がリンパ球減少症により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__5.1.1.16）。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのベースラインから投与 26 週時までのリンパ球数の平均変化量は，アダリムマブ群（0.337×10^9/L）で最も大きく，次いでウパダシチニブ 15 mg 群（0.063×10^9/L）及びプラセボ群（0.022×10^9/L）であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.1.1）。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（17.8%及び 1.2%）では，アダリムマブ群（5.5%及び 0%）と比較して高く，プラセボ群（14.6%及び 0.9%）と同程度であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.3.1.2）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.8 件/100 人年），アダリムマブ群（4.4 件/100 人年）及びプラセボ群（4.0 件/100 人年）で同程度であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__1.1.3.2.2）。

M14-465 試験（長期投与時）解析のデータカットオフまででは，いずれの投与群でもリンパ球数の平均値がベースラインからおおむね増加した（ただし，ウパダシチニブ 15 mg 群で投与 48 週時に治験薬を切替えなかった被験者を除く）（ISS Table 2.5__11.1.1）。リンパ球数の平均値が増加した一方で，一部の被験者では試験期間中の 1 時点又は複数時点でリンパ球数が減少した。M14-465 試験（全曝露）解析の Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，アダリムマブ群（それぞれ 7.6%及び 0.3%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（それぞれ 17.7%及び 1.4%）で高かった（ISS Table 2.5__11.3.1.1.1）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（2.3 件/100 人年）及びアダリムマブ群（1.9 件/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1）。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 3.4 件/100 人年及びアダリムマブ群 0.6 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまででは，重篤なリンパ球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__11.1.6.1）。Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，アダリムマブ投与群（0.4 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（1.2 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__11.1.4.1）。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名が治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__11.1.7.1）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低かった。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，MTX/MTX 継続群（5.8 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.6 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（3.9 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__3.1.2.2）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__3.1.5.1）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 9.2%及び 0%，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 13.4%及び 0.6%，並びに MTX 併合群 12.7%及び 0.8%であった（ISS Table 2.5__3.2.3.1）。治療切替えなしの群での 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.0 件/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 3.6 件/100 人年及び MTX 併合群 5.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 単独群（Grade 3 以上 20.6%）及び MTX 単独群（Grade 3 以上 19.9%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群（Grade 3 以上 14.9%）で最も低かった（ISS Table 2.5__9.3.1.1）。Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 単独群（1.6%）及び MTX 単独群（1.6%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群（0.3%）で低かった（ISS Table 2.5__9.3.1.1）。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，全ウパダシチニブ併合群での 1 時点又は複数時点での Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は 2.1%であった。海外第 II 相及び第 III 相試験全体で，いずれのウパダシチニブ併合群でも重篤なリンパ球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4__6.3.1.5）。ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及びウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群の各 1 名がリンパ球減少症により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__6.3.1.9）。

リンパ球減少症と感染症事象の関係に関する解析

リンパ球数減少と感染症事象の発現割合又は発現率との関係を評価するため，部分集団解析を実施した。曝露量で調整した感染症事象の発現割合又は発現率を OMERACT 基準に基づくリンパ球数区分（1.5×10^9/L 以上，1.0 以上 1.5×10^9/L 未満，0.5 以上 1.0×10^9/L 未満，及び 0.5×10^9/L 未満）間で比較した。投与後に発現した感染症事象として，短期及び長期の様々な第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でのすべての感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹を評価した。これらの解析の結果，リンパ球数 500/μL 未満の被験者数が少なかったため，このリンパ球数区分では他の区分との比較や発現割合又は発現率の解釈が困難であった。このような制約もあり，ウパダシチニブ併合群では感染症事象とリンパ球数との間に明確な関連は認められなかった（ISS Table 2.4__1.6.1.1，Table 2.4__1.6.1.3，Table 2.4__1.6.1.5，Table 2.4__1.6.1.7，Table 2.4__4.7.1.7，Table 2.4__4.7.1.8，Table 2.4__4.7.1.9，Table 2.4__4.7.1.10，Table 2.4__2.6.1.1，Table 2.4__5.7.1.7.1，Table 2.4__2.6.1.4，Table 2.4__2.6.1.7，Table 2.4__2.6.1.10，Table 2.4__5.7.1.8.1，Table 2.4__5.7.1.9.1，Table 2.4__5.7.1.10.1，Table 2.4__3.6.1.1，Table 2.4__3.6.1.3，Table 2.4__3.6.1.5，Table 2.4__3.6.1.7）。

リンパ球サブセット

ウパダシチニブの第 II 相用量設定試験では，用量依存的な NK 細胞の減少及び B 細胞の増加が認められた（M13-537 試験総括報告書 12.4.2.1.1 項及び M13-550 試験総括報告書 12.4.2.1.1 項）。CD4+細胞及び CD8+細胞には大きな変化は認められなかった。第 III 相試験では，M13-549 試験及び M13-542 試験において，循環リンパ球のサブセットの測定，特に CD4+細胞，CD8+細胞，NK 細胞，及び CD19+細胞の細胞数測定を実施した。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までの細胞数は，プラセボ併合群と比較して，いずれのウパダシチニブ併合群でも，CD4+細胞及び CD19+細胞は増加し，NK 細胞及び CD8+細胞は減少した（ISS Table 2.5__2.1.1）。しかし，変化量は小さく，変動（標準偏差）が大きかった。本事象の臨床的意義は不明である。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，NK 細胞数は投与開始後にベースラインからやや減少し，その後，徐々に増加したが，投与 48 週時ではベースライン値を下回った。

リンパ球数の部分集団別の感染症の部分集団解析と同様に，リンパ球サブセットと感染症の関連性を検討した。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）を対象に，CD4+細胞，CD8+細胞，CD19+細胞，及び NK 細胞の異なるカットオフ範囲の部分集団別の部分集団解析を実施した結果，いずれのウパダシチニブ併合群でも，CD4+細胞，CD8+細胞，CD19+細胞，及び NK 細胞のリンパ球サブセットの減少は，感染症，重篤な感染症，日和見感染，及び帯状疱疹の発現率の上昇を伴わなかった（ISS Table 2.4__2.6.1.3，Table 2.4__2.6.1.6，Table 2.4__2.6.1.9，Table 2.4__2.6.1.12，Tables 2.4__5.8.1.1～2.4__5.8.1.4）。

2.7.4.2.1.5.10.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-122 及び J-ISS Table 2.4__4.13.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの感染症の発現率（リンパ球数別）を J-ISS Table 2.4__7.7.2 及び Table 2.4__7.7.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（リンパ球数別）を付録 表 2.7.4.7-123 及び J-ISS Table 2.4__7.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（リンパ球数別）を付録 表 2.7.4.7-124 及び J-ISS Table 2.4__7.9.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（リンパ球数別）を付録 表 2.7.4.7-125 及び J-ISS Table 2.4__7.10.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群でそれぞれ 18.2%及び 1.4%であり，12 mg BID/30 mg QD 併合群でそれぞれ 22.2%及び 2.5%であった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 1.9 件/100 人年及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3.3 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群でそれぞれ 0.9 件/100 人年及び 1.0 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.5.2）。重篤なリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1 件報告されたが，6 mg BID/15 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。感染症事象とリンパ球数との間に明確な関連は認められなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，いずれの併合群においてもリンパ球数の平均値はベースラインから投与 36 週時にかけて増加したが，投与 36 週時以降は次第に減少し，ベースラインよりもわずかに低い値で安定した（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群でそれぞれ 33.1%及び 3.3%，15 mg 併合群でそれぞれ 23.0%及び 1.6%，30 mg 併合群でそれぞれ 37.1%及び 4.0%であった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2.9 件/100 人年，15 mg 併合群で 3.4 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 4.5 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 2.3 件/100 人年，0.6 件/100 人年及び 1.3 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__2.5.2）。重篤なリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1

件報告されたが，7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件及び 30 mg 併合群で 2 件報告されたが，7.5 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。感染症事象とリンパ球数との間に明確な関連は認められなかった。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-126 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.13.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの感染症の発現率（リンパ球数別）を Updated J-ISS Table 2.4__7.7.2 及び Table 2.4__7.7.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（リンパ球数別）を付録 表 2.7.4.7-127 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（リンパ球数別）を付録 表 2.7.4.7-128 及び Updated J-ISS Table 2.4__7.9.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（リンパ球数別）を付録 表 2.7.4.7-129 及び J-ISS Table 2.4__7.10.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，いずれの併合群においてもリンパ球数の平均値はベースラインから投与 36 週時にかけて増加したが，投与 36 週時以降は次第に減少し，ベースラインよりもわずかに低い値で安定した（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群でそれぞれ 39.7%及び 5.0%，15 mg 併合群でそれぞれ 31.7%及び 1.6%，30 mg 併合群でそれぞれ 45.2%及び 4.8%であった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あた

りのリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 3.9 件/100 人年，15 mg 併合群で 4.2 件/100 人年及び 30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 2.4 件/100 人年（5 件），0.5 件/100 人年（1 件）及び 1.1 件/100 人年（2 件）であった（Updated J-ISS Table 2.4__2.5.2）。重篤なリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 件報告されたが，7.5 mg 併合群及び 15 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件及び 30 mg 併合群で 2 件報告されたが，7.5 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。感染症事象とリンパ球数との間に明確な関連は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.10.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，1 名（被験者番号 [redacted]）に重篤なリンパ球減少症が発現し，5 日後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎が発現した（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.11，Table 14.3__2.2.26.4.1）。3 名がリンパ球減少症により治験薬の投与を中止したが，いずれもベースライン時に Grade 3 のリンパ球数減少（0.9×10^9/L 未満）を有しており，csDMARD 投与を併用していた（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__4.1.3.1.2）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率はウパダシチニブ 7.5 mg 群 4.6 件/100 人年［6 件］，15 mg 群 5.6 件/100 人年［7 件］及び 30 mg 群 7.4 件/100 人年［8 件］であった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.11）。投与 60 週時データカットオフまでに重篤なリンパ球減少症を発現した 1 名を除き，重篤なリンパ球減少症を発現した被験者はいなかった。リンパ球減少症の大部分は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

2.7.4.2.1.5.11 クレアチンホスホキナーゼ増加

2.7.4.2.1.5.11.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.11.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断するクレアチンホスホキナーゼの基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__1.2.1.2 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量の経時的プロットを付録 図 2.7.4.7-15 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（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断するクレア

チンホスホキナーゼの基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__2.2.1.2 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで）の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.3.2.2 及び Table 14.3__1.1.3.2.3 に示す。M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率を ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合を ISS Table 2.4__3.1.2.1 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）のデータカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率を ISS Table 2.4__9.1.1.1.4 に示す。

主要な結果

- 他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与を受けた被験者ではクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。
- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，クレアチンホスホキナーゼ増加がプラセボ投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ投与を受けた被験者で多く報告された。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で低かった。
- ウパダシチニブ 15 mg 併合群でのベースラインからのクレアチンホスホキナーゼの平均増加量は，投与 2～4 週時に最大に達し，その後，投与の継続に伴い一定となった。
- 海外第 II 相及び第 III 相試験全体で，血中クレアチンホスホキナーゼ増加はおおむね無症候性であり，クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 0.1%のみであった。
- M14-465 試験のデータカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。
- M13-545 試験のデータカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，MTX 群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群で高かった。

背景

クレアチンホスホキナーゼの増加は，他の JAK 阻害剤（トファシチニブ及びバリシチニブ）で観察されている [57, 44]。バリシチニブの臨床試験では，未特定で非重篤な横紋筋融解症が 1 名に認められている。一方，他の臨床試験で認められたクレアチンホスホキナーゼの変動は大部分が軽度であり，横紋筋融解症，腎不全又は他の重篤な有害事象とは関連性がなかった [68]。

ウパダシチニブの第 III 相試験では，被験者の血中クレアチンホスホキナーゼが ULN の 4 倍以上で，筋炎又は横紋筋融解症を示唆する症状を伴う場合には，試験実施計画書の毒性管理ガイドラインに従って治験薬の投与を中断した。

本項では，クレアチンホスホキナーゼの変動及び有害事象共通用語規準の Grade 2～4 に該当するクレアチンホスホキナーゼの増加について報告する。また，治験担当医師によって報告された「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」（MedDRA 基本語によって同定）についても示す。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は，プラセボ併合群（1.9 U/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（59.7 U/L）で大きかった（ISS Table 2.5__1.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群のベースラインからのクレアチンホスホキナーゼの平均増加量は，投与 2～4 週時に最大に達し，その後一定となり，投与 12 週時まで安定していた（ISS Figure 2.5_1.1.6）。プラセボ併合群では，クレアチンホスホキナーゼはベースラインから変化しなかった（ISS Figure 2.5__1.1.6）。

Grade 2 及び Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で高かった。無症候性の Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（0.2%）に発現したが，プラセボ併合群では発現しなかった。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2.5%，プラセボ併合群 0.9%であった（ISS Table 2.4__1.1.2.1）。いずれの併合群でも，重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加及び治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は発現しなかった（ISS Table 2.4__1.1.3.1，Table 2.4__1.1.5.1）。

100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，プラセボ併合群（3.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（11.6 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ベースラインから投与 84 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は 100.8 U/L であった（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。長期曝露では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はそれぞれウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.5%及び 0.4%であった（ISS Table 2.5__4.3.1.2.1）。この併合解析集団では，100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.6.1）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 2）が 1 件発現した（ISS Table 2.4__4.1.1.11，Table 2.4__4.10.1.18，Table 2.5__4.3.2.2）。治験薬の投与中止に至った非重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加が 2 件発現した（ISS Table 2.4__4.1.1.15，Table 2.4__4.10.1.18）。

投与 12 週時以降は，投与 60 週時に 1 名に高値（35458 U/L）が認められたが（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）（ISS Table 2.5__4.3.2.2），ベースラインからのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は安定していた。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は，プラセボ併合群（11.3 U/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（60.5 U/L）及び 30 mg 併合群（64.8 U/L）で大きかった（ISS Table 2.5__2.1.2）。Grade 2 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ併合群で高かった。しかし，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現は少なく，発現割合に併合群間で意味のある差は認められなかった。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（1.8%）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群（2.3%）で同程度であった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。クレアチンホスホキナーゼ増加は，プラセボ併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。いずれの併合群でも，重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加及び治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は発現しなかった（ISS Table 2.4__2.1.3.1，Table 2.4__2.1.5.1）。

100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，短期ではウパダシチニブ 30 mg 併合群（10.6 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（8.1 件/100 人年）で低く（ISS Table 2.4__2.1.2.2），長期（1 年曝露）でもウパダシチニブ 30 mg 併合群（7.9 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（6.6 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，ベースラインから投与 84 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（101.7 U/L）と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群（133.1 U/L）で大きかった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。長期曝露では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（それぞれ 1.6%及び 0.5%）及び 30 mg 併合群（それぞれ 1.8%及び 0.9%）で同程度であった（ISS Table 2.5__5.3.1.2.1）。この併合解析集団では，100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（12.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（6.8 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__5.1.1.6.1）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加が 2 件発現し（ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件）（ISS Table 2.4__5.1.1.11），治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加が 5 件発現した（ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 件，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3 件）（ISS Table 2.4__5.1.1.15）。

アダリムマブ対照解析

ベースラインから投与 26 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均変化量は，アダリムマブ群（24.2 U/L）及びプラセボ群（0.9 U/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（83.9 U/L）で

大きかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.1.2）。Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（それぞれ 0.8%及び 0.3%），アダリムマブ群（それぞれ 0.3%及び 0.3%）及びプラセボ群（それぞれ 0.5%及び 0%）で同程度であった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__4.3.2.2）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，アダリムマブ群（1.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（9.0 件/100 人年）で高かった。投与 26 週時まででは，重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加及び治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は発現しなかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__2.1.2，Table 14.3__2.2.2）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，アダリムマブ群（1.7 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（5.4 件/100 人年）で高かった。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 4.5 件/100 人年及びアダリムマブ群 1.7 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，ベースラインから投与 12/14 週時までのクレアチンホスホキナーゼの平均増加量は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（113.7 U/L）で最も大きく，次いでウパダシチニブ 15 mg 併合群（74.6 U/L）であり，MTX/MTX 継続群（2.6 U/L）で最も小さかった（ISS Table 2.5__3.1.2）。MTX/MTX 継続群では Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は報告されなかった（ISS Table 2.5__3.2.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では，Grade 3（それぞれ 0.8%及び 0.6%）及び Grade 4（それぞれ 0%及び 0.6%）のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合に意味のある差は認められなかった（ISS Table 2.5__3.2.1.2）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，MTX/MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で高かった。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，MTX 併合群（2.0 件/100 人年）で最も低く，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（8.0 件/100 人年）及び 30 mg 併合群（24.0 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，MTX 単独群と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群で高かった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，関節リウマチを適応症とした海外第 II 相及び第 III 相試験に組み入れられウパダシチニブ投与を受けた 4443 名のうち，5 名がクレアチンホスホ

キナーゼ増加により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__6.3.1.9）。Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及びウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で同程度であった（ISS Table 2.5__6.1.1.1）。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 1 名（被験者番号 [redacted]［M13-542 試験］）に，治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象として横紋筋融解症，急性腎障害，インフルエンザ及び肺炎が発現した（ISS Table 2.4__6.5.1.1）。

2.7.4.2.1.5.11.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-130 及び J-ISS Table 2.4__4.15.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（それぞれ 2.0%及び 1.1%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（それぞれ 1.6%及び 0.5%）でわずかに低かった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（12.4 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.9 件/100 人年）で低かった。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で各 1 件報告された（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で各 3 件報告された（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 48 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 88.1 U/L，108.9 U/L 及び 162.0 U/L であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って増加した（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 1.7%，2.4%及び 4.0%であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0.8%）と比較して 30 mg 併合群（3.2%）で高かった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率も，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 4.7 件/100 人年，9.6 件/100 人年及び 18.7 件/100 人年であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった。いずれの併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は報告されず，横紋筋融解症の報告もなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.2，表 2.7.4-109）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナー

ゼ増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件報告され，7.5 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-131 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.15.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（それぞれ 2.1%及び 1.2%）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（それぞれ 1.7%及び 0.5%）でわずかに低かった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（12.1 件/100 人年）と比較して 6 mg BID/15 mg QD 併合群（5.8 件/100 人年）で低かった。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で各 1 件報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で各 3 件報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 72 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 74.5 U/L，135.0 U/L 及び 194.1 U/L であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って増加した（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 2.5%，2.4%及び 4.0%であった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群（0.8%）及び 15 mg 併合群（0.8%）と比較して 30 mg 併合群（3.2%）で高かった（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でそれぞれ 5.4 件/100 人年，8.4 件/100 人年及び 15.5 件/100 人年であり，ウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった。いずれの併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は報告されず，横紋筋融解症の報告もなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2，表 2.7.4-110）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件報告され，7.5 mg 併合群では認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

2.7.4.2.1.5.11.2 M14-663 試験

M14-663 試験の長期解析集団（投与 60 週時解析対象集団）では，日本人ウパダシチニブ併合解析集団で認められた傾向と同様に，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率はウパダシチニブ投与量の増加に伴って高くなった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群［3.8 件/100 人年］，ウパダシチニブ 15 mg 群［8.0 件/100 人年］及びウパダシチニブ 30 mg 群［12.5 件/100 人年］）（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3_1.2.1.2）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は報告されなかった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.13）。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名が軽度のクレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.13）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率に用量依存的な傾向が認められた（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 5.4 件/100 人年［7 件］，ウパダシチニブ 15 mg 群 6.4 件/100 人年［8 件］及びウパダシチニブ 30 mg 群 10.2 件/100 人年［11 件］）（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.13）。ほとんどのクレアチンホスホキナーゼ増加は重症度が軽度又は中等度であり，いずれも非重篤で，約半数は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。3 名にクレアチンホスホキナーゼ増加に伴う筋肉痛の症状が認められた。いずれも治験責任（担当）医師により，運動及び活発な身体活動に関連したクレアチンホスホキナーゼ増加と判断された。横紋筋融解症が認められた被験者はいなかった。投与 60 週時データカットオフまでに報告されたウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名以外に，クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.12 腎機能障害

2.7.4.2.1.5.12.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.12.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の臨床的な意義があるものと判断するクレアチニンの基準に該当した被験者の割合を ISS Table 2.5__1.2.1.2 に，腎機能障害の発現割合を ISS Table 2.4__1.3.1.19 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）のクレアチニン値のベースラインからの平均変化量の経時的プロットを付録 図 2.7.4.7-16 に，100 人年あたりの腎機能障害の発現率を付録 表 2.7.4.7-132 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで）の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.3.2.2 及び Table 14.3__1.1.3.2.3 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率を ISS Table 2.4__9.1.1.1.4 に示す。

569

主要な結果

- ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者のクレアチニンの平均増加量は小さかった。クレアチニンの Grade 3 及び Grade 4 の増加の発現割合は，いずれの投与を受けた被験者でも低く，同程度であった。
- 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg，プラセボ，MTX 又はアダリムマブ投与を受けた被験者で低く，同程度であった。
- 長期の併合解析集団では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群に，重篤な腎機能障害が 3 名に，治験薬の投与中止に至った腎機能障害が 1 名に発現した。いずれの事象も，ウパダシチニブ投与に起因するものではなかった。
- ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群では，ベースラインからの血清クレアチニンの増加量がわずかに大きく，腎機能障害の発現率が高かった。
- 特定された重篤な腎機能障害では，既存のリスク因子，感染症の併存，又は腎毒性の可能性のある薬剤の併用などの別の病因が寄与していた。

背景

他の JAK 阻害剤を用いた臨床試験では，用量依存的かつ可逆的な変動の小さい血清クレアチニンの増加が認められている [69, 70]。健康被験者に JAK 阻害剤を投与した際に血清クレアチニンの増加が認められたが，腎機能の低下とは関連していなかったことが報告されている [71, 72]。一方で，活動性関節リウマチ患者にトファシチニブが投与されたランダム化プラセボ対照第 I 相試験では，糸球体濾過率の可逆的な低下が観察されている [73]。

ウパダシチニブの第 III 相試験では，糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 未満であった患者は除外した。試験実施計画書の毒性管理ガイドラインでは，試験期間中の血清クレアチニンが再検査をしてもベースラインの 1.5 倍超かつ ULN を上回る場合には，ベースラインの 1.5 倍以下かつ ULN 以下に回復するまで治験薬の投与を中断することとした。また，血清クレアチニンが再検査をしても 2 mg/dL 超であった場合には，血清クレアチニンが基準値又はベースラインに回復するまで治験薬の投与を中断することとした。

本項では，OMERACT 基準の Grade 2～4 に該当するクレアチニンの変動について報告する。また，治験担当医師によって報告された腎機能障害関連のうち，MedDRA 標準検索式「急性腎不全」SMQ（狭域）を用いて同定された有害事象を示す。

ウパダシチニブの関節リウマチ患者を対象とした長期投与解析対象集団について，ベースライン検査時に軽度（推定糸球体濾過率 60～90 mL/min/1.73 m^2）及び中等度（推定糸球体濾過率 30～60 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害が認められた被験者の割合はそれぞれ 41.3%及び 5.0%であった（ISS Table 2.2__6.1.3）。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までのクレアチニンの平均変化量は，プラ

セボ併合群（0.9 µmol/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.7 µmol/L）で大きかったが，増加量はいずれの併合群でも小さかった（ISS Table 2.5__1.1.2）。Grade 2 のクレアチニン増加の発現割合は両群で同程度であった。Grade 3 のクレアチニン増加は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名に発現したが，プラセボ併合群では発現しなかった。

腎機能障害がウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名（0.1%未満），及びプラセボ併合群の 2 名（0.2%）に発現したが，いずれも重篤な有害事象ではなかった（ISS Table 2.4__1.1.3.1）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現せず，プラセボ併合群の 1 名に発現した（ISS Table 2.4__1.1.5.1）。

100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4 件/100 人年及びプラセボ併合群 0.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__1.1.2.2）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，クレアチニンは投与 4 週時まで増加し，その後投与 8 週時から投与 36 週時にかけて一定であった。投与 84 週時では，クレアチニンの平均変化量はウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.1 µmol/L であった（ISS Table 2.5__4.1.1.1）。長期曝露では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加を発現した被験者はそれぞれ 1 名（0.1%未満）及び 2 名（0.1%未満）であった（ISS Table 2.5__4.3.1.2.1）。Grade 4 のクレアチニン増加が認められたのは 2 名とも 1 時点のみであり，その後の来院時には基準値範囲内に戻った（ISS Table 2.5__4.3.2.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現率は，0.4 件/100 人年であった。重篤な腎機能障害が 3 件発現した。内訳は，急性腎障害の 2 名（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］，被験者番号 [redacted]［M13-549 試験］）及び腎機能障害の 1 名（被験者番号 [redacted]［M15-555 試験］）であった（ISS Table 2.4__4.1.1.11，Table 2.4__4.10.1.1）。これらの被験者では，当該有害事象により一時的に治験薬の投与を中断した。重篤な腎機能障害が発現した 3 名の詳細を ISS Table 2.4__6.5.1.19 に示す。治験薬の投与中止に至った非重篤な急性腎障害が 1 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］）に発現した（ISS Table 2.4__4.10.1.2）。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ベースラインから投与 12 週時までのクレアチニンの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.4 µmol/L）及び 30 mg 併合群（4.7 µmol/L）で小さかったが，プラセボ併合群（0.9 µmol/L）と比較して数値的に大きかった（ISS Table 2.5__2.1.2）。いずれの併合群でも，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加は発現しなかった（ISS Table 2.5__2.2.1.2）。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，腎機能障害がプラセボ併合群で 2 名（0.5%）に発現したが，ウパダシチニブ併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，100 人年あたりの腎機能障害の発現率はウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4 件/100 人年及び 30 mg 併合群 1.3 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.7.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）ではベースラインから投与 84 週時までのクレアチニンの平均変化量はウパダシチニブ 15 mg 併合群（5.4 µmol/L）及び 30 mg 併合群（6.5 µmol/L）で小さかった（ISS Table 2.5__5.1.1.1）。Grade 4 のクレアチニン増加がウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名（0.1%未満）に，Grade 3 のクレアチニン増加がウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名（0.1%未満）に発現した（ISS Table 2.5__5.3.1.2.1）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，重篤な腎機能障害がウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3 件，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6 件発現した（ISS Table 2.4__5.1.1.11）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現せず，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では 7 件（4 件が重篤，3 件が非重篤）発現した（ISS Table 2.4__5.1.1.15，Table 2.4__5.11.1.19）。これらの被験者の詳細を ISS Table 2.4__6.5.1.19 に示す。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのクレアチニンの平均変化量は，プラセボ群（0.6 µmol/L）及びアダリムマブ群（2.0 µmol/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（5.6 µmol/L）で大きかった（M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__4.1.2）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの腎機能障害は，プラセボ群及びウパダシチニブ 15 mg 群で発現せず，アダリムマブ群で 1 件発現した。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまででは，ウパダシチニブ 15 mg 群で Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加が各 1 名（各 0.1%未満）に発現し，アダリムマブ群で Grade 3 のクレアチニン増加が 1 名（0.2%）に発現したが Grade 4 のクレアチニン増加は発現しなかった（ISS Table 2.5__11.3.2.1.1）。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，アダリムマブ群（0.9 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（0.4 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.1）。同様に，M14-465 試験（長期投与時）の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，アダリムマブ群（0.6 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（0.2 件/100 人年）で低かった（ISS Table 2.4__11.1.1.1.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，ベースラインから投与 12/14 週時までのクレアチニンの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（4.1 µmol/L）及び 30 mg 併合群（5.2 µmol/L）で小さく，MTX/MTX 継続群（0.7 µmol/L）ではわずかであった（ISS Table 2.5__3.1.2）。いずれの併合群でも，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加は発現しなかった（ISS Table 2.5__3.2.1.2）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，腎機能障害はウパダシチニブ 15 mg 併合群及び MTX/MTX 継続群では発現せず，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では 1 件（0.8 件/100 人年）であった（ISS Table 2.4__3.1.2.2）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害（重篤）がウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 件（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）発現し，ウパダシチニブ投与との関連はなしと判断された（ISS Table 2.4__3.1.3.2，Table 2.4__3.1.5.1，Table 2.4__3.8.1.19）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0 件，ウパダシチニブ 30 mg 併合群 1.2 件/100 人年及び MTX 併合群 0.5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__3.1.2.4）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 0.6 件/100 人年，30 mg 単独群 1.5 件/100 人年及び MTX 単独群 0.3 件/100 人年であった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加は，全ウパダシチニブ併合群で各 2 名（0.1%未満）に発現した（ISS Table 2.5__6.1.1.1）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，全ウパダシチニブ併合群で 0.5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.3.1.1）。重篤な腎機能障害は 9 名に発現した（ISS Table 2.4__6.3.1.5）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，4 名に重篤な有害事象として 4 件発現し（被験者番号 [redacted]［M15-555 試験］，被験者番号 [redacted]［M15-555 試験］，被験者番号 [redacted]［M13-545 試験総括報告書叙述］，被験者番号 [redacted]［M13-542 試験総括報告書叙述］），非重篤な有害事象として 4 件発現した（ISS Table 2.4__6.5.1.19）。治験薬の投与中止に至った非重篤な腎機能障害が発現した 4 名中 2 名（被験者番号 [redacted]［M14-465 試験］及び被験者番号 [redacted]［M15-555 試験］）では，治験薬の投与中止時に感染症が併存していた（播種性帯状疱疹が 1 名及び蜂巣炎／敗血症症候群が 1 名）（ISS Table 2.4__6.5.1.4）。残りの 2 名（被験者番号 [redacted]［M13-542 試験］及び被験者番号 [redacted]［M13-545 試験］）では，それぞれ腎機能障害及び急性腎障害で，治験責任（担当）医師により治験薬の投与が中止された（ISS Table 2.4__6.5.1.19）。2 名ともクレアチニンが増加していた（それぞれ 1.1 mg/dL 及び 0.9 mg/dL［ベースライン値は各 0.7 mg/dL］）。

重篤な腎機能障害は，急性の感染症（すなわちインフルエンザ，ヘルペス，肺炎）の併存下で発現した。重篤な腎機能障害を発現した 9 名の詳細を ISS Table 2.4__6.5.1.19 に示す。発現までの時間に特定のパターンは認められなかった（治験薬投与開始の 15～531 日後）。いずれの被験者でも 1 つ以上のリスク因子が特定された。

2.7.4.2.1.5.12.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-133 及び J-ISS Table 2.4__4.16.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 のクレアチニン増加の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で各 1 名（いずれも 0.1%未満）に認められた。Grade 4 のクレアチニン増加の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 名（0.1%未満）に認められ，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 件/100 人年（11 件）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.0 件/100 人年（15 件）であった。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 3 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 6 件（0.4 件/100 人年）報告された（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 1 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 7 件（0.5 件/100 人年）報告された（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 48 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 6.0 µmol/L，15 mg 併合群で 6.6 µmol/L，30 mg 併合群で 8.2 µmol/L であった（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。いずれの併合群でも Grade 3 のクレアチニン増加は認められず，Grade 4 のクレアチニン増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名（0.8%）のみに認められた（J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.6 件/100 人年（1 件），15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年（1 件）及び 30 mg 併合群で 1.9 件/100 人年（3 件）であった。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件（いずれも 0.6 件/100 人年）報告された（J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 件（0.6 件/100 人年）のみであった（J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-134 及び Updated J-ISS Table 2.4__4.16.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，Grade 3 のクレアチニン増加の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で各 1 名（いずれも 0.1%未満）に認められた。Grade 4 のクレアチニン増加の発現はウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 2 名（0.1%未満）に認められ，12 mg BID/30 mg QD 併合群では認められなかった（Updated J-

ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 件/100 人年（13 件）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.0 件/100 人年（16 件）であった。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 3 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 6 件（0.4 件/100 人年）報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 1 件（0.1 件/100 人年未満）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 7 件（0.4 件/100 人年）報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 72 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 7.5 µmol/L，15 mg 併合群で 8.5 µmol/L，30 mg 併合群で 9.3 µmol/L であった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。いずれの併合群でも Grade 3 のクレアチニン増加は認められず，Grade 4 のクレアチニン増加はウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名（0.8%）のみに認められた（Updated J-ISS Table 2.5__3.2）。100 人年あたりの腎機能障害の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（1 件），15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（1 件）及び 30 mg 併合群で 2.1 件/100 人年（4 件）であった。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件（いずれも 0.5 件/100 人年）報告された（Updated J-ISS Table 2.4__2.3.2）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 件（0.5 件/100 人年）のみであった（Updated J-ISS Table 2.4__2.7.2）。

2.7.4.2.1.5.12.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，腎機能障害を発現したのは 1 名のみであった（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 14.3__2.2.26.14）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフ以降に，新たな腎機能障害の報告はなかった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.14）。

2.7.4.2.1.5.13 主要心血管事象

2.7.4.2.1.5.13.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.13.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団の心血管系カテゴリカル変数のベースライン特性を ISS Table 2.2__6.1.3 に示す。海外第 III 相試験（短期）及び海外第 III 相試験（長期）の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象の発現率（被験者数換算）をそれぞれ ISS Table 2.4__7.1.2 及び付録表 2.7.4.7-135 に示す。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）での判定された主要心血管事象の発現割合を ISS Table 2.4__1.1.2.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）

の判定された主要心血管事象の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-17 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象の発現率（被験者数換算）を付録 表 2.7.4.7-136 に，判定された主要心血管事象の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-18 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで，治療切替え時に打ち切り）の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象の発現率（被験者数換算）を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.4.2.2 に示す。M14-465 試験（全曝露）の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象の発現率（被験者数換算）を ISS Table 2.4__11.1.1.2.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）での判定された主要心血管事象の発現割合を ISS Table 2.4__3.1.2.1 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）の判定された主要心血管事象の 100 人年あたりの発現率（被験者数換算）を ISS Table 2.4__9.1.1.1.8 に示す。海外第 II 相及び第 III 相試験の判定された主要心血管事象の発現被験者数を付録 表 2.7.4.7-137 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」）のベースラインからの変化及び判定された主要心血管事象のウォーターフォールプロットを付録 図 2.7.4.7-19 に示す。海外第 II 相及び第 III 相試験のその他の判定された心血管事象の発現数を付録 表 2.7.4.7-138 に示す。

主要な結果

- 第 III 相試験のプラセボ対照期間では，判定された主要心血管事象を発現した被験者はごく少数であった。
- 長期での 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者で 0.6 名/100 人年であり，アダリムマブ又は MTX 投与を受けた被験者と同程度であった。
- 海外第 III 相試験では，100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であった。
- 脂質検査値の上昇が主要心血管事象の発現と関連することを示唆するエビデンスは認められなかった。

背景

関節リウマチ患者は，一般集団と比較して心血管系疾患のリスクが有意に高い[74, 75, 76]。関節リウマチ患者の死亡原因のうち心血管系疾患は約 33%～50%を占める[13, 4, 77, 12, 78]。主要心血管事象の調整されていない発現率は，関節リウマチ患者集団において，0.27～0.65/100 人年と報告されている[79, 80]。一般集団と比較して，関節リウマチ患者における心筋梗塞の相対リスクは，1.52（95%信頼区間：1.37，1.69）[81] と推定され，心血管系疾患の罹患及び死亡のリスクは約 2 倍高いことが報告されている[82]。高血圧，脂質異常症，喫煙，糖尿病といった心血管リスク因子に加えて，関節リウマチ患者の慢性的な炎症はすべての心血管系疾患のリスクを高める可能性がある[83, 84]。

トシリズマブ及びサリルマブなどのサイトカイン IL-6 を標的とする特定の生物学的製剤，並びにトファシチニブ及びバリシチニブなどの JAK 阻害剤は，LDL-C 及び高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）の上昇と関連していることが示されている[85, 86]。また，未治療の関節リウマチは，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C の低下と関連している[87]。LDL-C などの脂質パラメータは，炎症を低下させる有効な関節リウマチの治療によって，上昇又は正常に戻ることが頻繁に報告されている。炎症の低下は，関節リウマチにおける心血管系疾患のリスクを低下させるベネフィットをもたらす可能性がある。結果として，JAK 阻害剤による脂質の変動が心血管系疾患の罹患率及び死亡率に及ぼす全般的な効果は不明である。

心血管事象判定委員会（CAC）

ウパダシチニブの臨床開発プログラムでは，CAC の設置要綱に基づき，すべての死亡及び心血管事象の可能性のある事象について盲検下で判定するために，ウパダシチニブの第 II 相試験実施中に，外部主導の独立した CAC が設置された。

委員会判定が必要とされる心血管事象の可能性のある事象は，以下のいずれかの方法によって同定された。ひとつは特定の SMQ セットに該当する有害事象に関する臨床データの検索により同定され，もうひとつは，試験実施施設によって，主要心血管事象の可能性のある心臓，中枢神経，又は血栓関連事象が同定された。

関節リウマチの第 II 相試験及び第 III 相試験（M14-663 試験を含む）のすべての臨床試験及び投与群より，合計 41 件の死亡及び 508 件の死亡には至らなかった心血管事象の可能性のある事象（非心臓性，非神経性，非血栓性の有害事象を含む）が同定され，CAC で評価された。このうち 130 件が，CAC の設置要綱（ISS Table 2.4__7.5）にあらかじめ定義されている評価項目，及び記載されている定義に該当するものと判定された。

本項では，判定された心血管事象をカテゴリー別に分類して示す。分類されたカテゴリーのうち血栓イベントは 2.7.4.2.1.5.14 項に示した。

- 主要心血管事象（死亡に至った心血管事象，死亡に至らなかった心筋梗塞，及び死亡に至らなかった脳卒中と定義）
- 死亡（原因未特定／不明）
- その他の判定された心血管事象（心血管手術，入院を必要とする不安定狭心症，心不全のための入院治療，及び一過性脳虚血発作）

ベースラインの心血管リスク因子

ウパダシチニブの臨床開発計画の種々の解析対象集団の投与群について，ベースライン時の心血管リスク因子に関する被験者背景や割合に偏りはなかった。ウパダシチニブの臨床試験の対象集団では，ベースラインでの心血管リスク因子として，高血圧，糖尿病，脂質異常症などが多かった（ISS Table 2.2__6.1.3）。

過去 6 ヵ月以内の脳血管障害の発作，心筋梗塞，冠動脈ステント留置の既往歴，若しくはコントロールされていない高血圧を有する患者，又は試験担当医師の見解として当該試験への参

加により被験者を危険にさらす可能性があると判断された患者は，海外第 III 相試験から除外された。

主要心血管事象の複合エンドポイントは相互に関連する事象で構成されているため，本項では治験薬投与下で発現した主要心血管事象及びその他の委員会判定された心血管事象の 100 人年あたりの発現率（名/100 人年）を示す。

ウパダシチニブに曝露されていないプラセボ群，MTX 群，及びアダリムマブ群を含むすべての投与群で，委員会判定された主要心血管事象が認められた（ISS Table 2.4__7.1.2 及び付録表 2.7.4.7-135）。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，主要心血管事象が発現した被験者はウパダシチニブ 15 mg 併合群 1 名（死亡に至らなかった脳卒中）及びプラセボ併合群 3 名（死亡に至った心血管事象 1 名，死亡に至らなかった心筋梗塞 2 名）であったが，発現した被験者数が少ないため，発現割合の群間差について結論を導くことはできなかった（ISS Table 2.4__1.3.1.21.1）。治験薬の投与中止に至った主要心血管事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では報告されず，プラセボ併合群では 1 名に報告された（ISS Table 2.4__1.1.5.1）。

100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4 名/100 人年及びプラセボ併合群 1.2 名/100 人年であり（ISS Table 2.4__1.1.2.3），長期（1 年曝露）ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.4 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.9.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，主要心血管事象が 16 名に発現し，100 人年あたりの発現率（被験者数換算）は 0.6 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.8.1）。主要心血管事象はいずれも重篤であり，5 名（0.2 名/100 人年）が主要心血管事象により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__4.1.1.12，Table 2.4__4.1.1.16）。

主要心血管事象では，投与期間別の 100 人年あたりの発現率は一定であった（ISS Figure 2.4__4.12.4）。Kaplan-Meier 曲線では，主要心血管事象の発現までの時間に明確なパターンは認められなかった。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，主要心血管事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1 名（死亡に至らなかった脳卒中［前述した事象］）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 1 名（死亡に至らなかった脳卒中）に発現したが，プラセボ併合群では報告されなかった（ISS Table 2.4__2.3.1.21.1）。発現した被験者数が少ないため，発現割合の群間差について結論を導くことはできなかった（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。

100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.2 名/100 人年及び 30 mg 併合群 1.2 名/100 人年であり（ISS Table 2.4__2.1.2.3），長期（1 年曝露）でも同程度でウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.8 名/100 人年及び 30 mg 併合群 0.8 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.9.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-549 試験，M13-542 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）での主要心血管事象の Kaplan-Meier 曲線では，被験者に主要心血管事象が発現するリスクは，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 24 ヵ月にわたり同程度であることが示された。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 14 週時まででは，主要心血管事象がプラセボ群で 3 名（死亡に至った心血管事象 1 名，死亡に至らなかった心筋梗塞 2 名）に，アダリムマブ群で 1 名（死亡に至らなかった脳卒中）に発現したが，ウパダシチニブ 15 mg 群では発現しなかった（M14-465 試験総括報告書［26 週時］Table 14.3__1.1.4.2.1，Table 14.3__2.15.1）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，プラセボ群及びアダリムマブ群で同程度であった。主要心血管事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では発現しなかった。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.2 名/100 人年及びアダリムマブ群 1.1 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.2.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，主要心血管事象が，MTX/MTX 継続群 1 名（死亡に至った心血管事象），ウパダシチニブ 15 mg 併合群 2 名（死亡に至らなかった心筋梗塞，死亡に至った心血管事象），及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 3 名（死亡に至った心血管事象，死亡に至らなかった脳卒中，死亡に至らなかった心筋梗塞）に発現した（ISS Table 2.4__3.3.21.1，Table 2.4__3.8.1.21.1）。100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，MTX/MTX 継続群 0.8 名/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.6 名/100 人年及びウパダシチニブ 30 mg 併合群 2.4 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__3.1.2.3）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，治療切替えなしの群での 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，MTX 併合群 0.5 名/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.8 名/100 人年及び 30 mg 併合群 1.6 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__3.1.2.5）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまでの 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 0.6 名/100 人年，MTX 単独群 0.6 名/100 人年及びウパダシチニブ 30 mg 単独群 1.2 名/100 人年であった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，全ウパダシチニブ併合群で 0.7 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.3.1.2）。ウパダシチニブ併合解析の全ウパダシチニブ併合群で，4443 名中 12 名（0.2 名/100 人年）が主要心血管事象により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__6.3.1.9）。

まとめ

第 II 相及び第 III 相試験全体で，ウパダシチニブを投与された合計 38 名の被験者に 39 件の判定された主要心血管事象が報告された（付録 表 2.7.4.7-137，ISS Table 2.4__6.3.1.1，Table 2.4__6.6.1）。

- ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 21 名
- ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 17 名

このほかに，ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名に，非治験薬投与下の主要心血管事象（ウパダシチニブの最終投与後 56 日に発現した，死亡に至らなかった心筋梗塞）が報告され，プラセボ，MTX，又はアダリムマブ投与を受けた被験者では合計 7 件の主要心血管事象が報告された。関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験での，発現時用量別の主要心血管事象を付録 表 2.7.4.7-137 に示す。

ウパダシチニブ投与下で主要心血管事象を発現した 38 名（女性 23 名及び男性 15 名）の年齢（試験組入れ時）は 42～83 歳であり，63%が 60 歳以上であった。ウパダシチニブ投与開始から事象発現までの期間（範囲：16～1181 日）に明確な傾向は認められなかった。すべての被験者が，基礎疾患である関節リウマチ以外に心血管事象のリスク因子を 1 つ以上有していた（ISS Table 2.4__7.2.1，Table 2.4__7.2.3）。

38 名中 13 名（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 7 名及びウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 6 名）が心血管事象のために死亡した。死亡した 13 名のうち，11 名は試験期間中の死亡（治験薬投与下の死亡）であり，2 名（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験総括報告書叙述］及び [redacted]［M15-555 試験］）は主要心血管事象を発現後，試験終了後に死亡した（非治験薬投与下の死亡：それぞれ治験薬最終投与後 84 日及び 167 日に死亡）。

ウパダシチニブ投与を受け，主要心血管事象により死亡した 13 名のうち，9 名は 60 歳以上であり，残り 4 名も 54 歳以上であった。13 名全員が，関節リウマチ以外の心血管事象のリスク因子（高血圧の既往，高脂血症，糖尿病，肥満，喫煙，心筋梗塞，他の心血管障害など）を複数有していた（ISS Table 2.4__7.2.3 及び 2.7.4.2.1.2 項）。文献報告では，心血管事象による死亡は，関節リウマチ患者で最も多い死因である。

主要心血管事象により死亡した 13 名での詳細を 2.7.4.2.1.2 項に示す。主要心血管事象により死亡しなかった他の被験者を，対照薬群での報告された被験者と共に，以下に詳述する（ISS Table 2.4　7.2.3）。

脂質と主要心血管事象の相関

脂質パラメータに対するウパダシチニブの影響は 2.7.4.3.1 項に示す。ウパダシチニブの第 II 相臨床開発プログラムでは，他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与により，用量依存的な総コレステロール，LDL-C，及び HDL-C の増加が認められた[88, 89]。同様に，第 III 相試験においても，ウパダシチニブ投与により，総コレステロール，LDL-C，及び HDL-C が急速かつ用量依存的に増加し，その後，長期投与時の投与期間を通して一定であった。これらの脂質が増加した一方，アテローム形成の指標となる総コレステロール：HDL-C 比，LDL-C：HDL-C 比，及びアポリポタンパク質 B（以下「apoB」）：アポリポタンパク質 A-1（以下「apoA1」）比の変化は認められなかった。

LDL-C の増加に関して，LDL-C の増加と主要心血管事象の間に相関は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-19）。

その他の判定された心血管事象の発現

海外第 II 相及び第 III 相関節リウマチ試験でウパダシチニブ投与を受けた被験者のうち 19 名に 20 件のその他の判定された心血管事象が発現した（心血管手技，入院を必要とする不安定狭心症，病院での心不全の治療，及び一過性脳虚血性発作）。

- ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 16 件
- ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件
- 全ウパダシチニブ併合群で 1 件。本被験者（M13-538 試験）は，事象発現時にウパダシチニブ 6 mg BID 投与を受けていた。

MTX 投与を受けた 1 名にも 1 件のその他の判定された心血管事象が報告されたが，プラセボ又はアダリムマブ投与を受けた被験者には報告されなかった。その他の判定された心血管事象の内訳を付録 表 2.7.4.7-138 に示す。19 名の大部分（60%超）は 60 歳以上であった。事象発現までの時間は 7～563 日であった。その他の心血管事象が報告された被験者の全員が，試験参加時点で基礎疾患である関節リウマチ以外に心血管リスクを伴っていた。

2.7.4.2.1.5.13.1.2　日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-93 及び J-ISS Table 2.4　2.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-94 及び J-ISS Table 2.4　2.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人

年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-95 及び J-ISS Table 2.4__2.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率（判定語別）を J-ISS Table 2.4__4.18.2 及び Table 2.4__4.18.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.6 名/100 人年（17 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 1.0 名/100 人年（15 名）であった。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 1 名を除き，すべての主要心血管事象が重篤であった。治験薬の投与中止に至った主要心血管事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 6 名（0.2 名/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 4 名（0.3 名/100 人年）に認められた。また，その他の判定された心血管事象（心血管手技，入院を必要とする不安定狭心症，病院での心不全の治療及び一過性虚血性発作）が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 16 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された。いずれの併合群でも，100 人年あたりの発現率が 0.5 件/100 人年以上の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象はなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）及び 30 mg 併合群で 1.3 名/100 人年（2 名）であり，15 mg 併合群では発現は認められなかった。すべての主要心血管事象は重篤であり，またウパダシチニブ 30 mg 併合群の 2 名は死亡に至った心血管事象であった。治験薬の投与中止に至った主要心血管事象はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 名（0.6 名/100 人年）及び 30 mg 併合群で 1 名（0.6 名/100 人年）に認められた。これら 2 名に発現した治験薬の投与中止に至った主要血管事象は，2.7.4.2.1.5.13.2 項に示した M14-663 試験の 2 件と同一である。また，その他の判定された心血管事象（心血管手技）がウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 1 件報告された。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-96 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-97 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-98 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率（判定語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.18.2 及び Table 2.4__4.18.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された主要心

血管事象の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を Updated J-ISS Table 2.4__11.6 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.5 名/100 人年（16 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.9 名/100 人年（15 名）であった。M15-555 試験の MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に投与 330 日目にうっ血性心筋症が認められ，心血管事象による死亡と判定されたが（M15-555 試験総括報告書［48 週時］Table 17），投与 586 日目（治験薬最終投与後 168 日目）にうっ血性心筋症の悪化が認められ，心血管事象による死亡と判定された（M15-555 試験総括報告書［84 週時］Table 18）。その結果，330 日目に認められたうっ血性心筋症は，主要心血管事象から除外され，更新時のデータでは，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群の主要心血管事象を発現した被験者数が申請時のデータから 1 名減少した。ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群の 1 名を除き，すべての主要心血管事象が重篤であった。治験薬の投与中止に至った主要心血管事象は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 7 名（0.2 名/100 人年）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 5 名（0.3 名/100 人年）に認められた。また，その他の判定された心血管事象（心血管手技，入院を必要とする不安定狭心症，病院での心不全の治療及び一過性虚血性発作）が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 17 件及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 3 件報告された。いずれの併合群でも，100 人年あたりの発現率が 0.5 件/100 人年以上の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象はなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，申請時のデータカットオフ以降に，新たな主要心血管事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5.13.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，ウパダシチニブ 15 mg 群で主要心血管事象は報告されなかった。主要心血管事象がウパダシチニブ 7.5 mg 群で 1 件（死亡に至らなかった脳卒中［脳梗塞］），ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 件（死亡に至った心血管事象）報告された（M14-663 試験総括報告書［60 週時］Table 29）。判定された心血管事象による死亡は，心血管事象の既知のリスク因子のない 6[redacted] 歳の女性被験者での，投与 384 日目の気胸による呼吸不全として報告されたものであった（被験者番号 [redacted]，M14-663 試験総括報告書［60 週時］叙述）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフ以降に，新たな主要心血管事象の報告はなかった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.17）。

583

2.7.4.2.1.5.14 血栓症

2.7.4.2.1.5.14.1 併合解析

2.7.4.2.1.5.14.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団の静脈血栓塞栓症カテゴリカル変数のベースライン特性を ISS Table 2.2__6.1.3 に示す。海外第 III 相試験（短期）及び海外第 III 相試験（長期）の 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）をそれぞれ ISS Table 2.4__7.1.2 及び付録 表 2.7.4.7-139 に示す。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の判定された静脈血栓塞栓症の発現割合を ISS Table 2.4__1.1.2.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の判定された静脈血栓塞栓症の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-20 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）の 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）を付録 表 2.7.4.7-140 に，判定された静脈血栓塞栓症の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-21 に示す。M14-465 試験（投与 26 週時まで，治療切替え時に打ち切り）の 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）を M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__1.1.4.2.2 に示す。M14-465 試験（全曝露）のデータカットオフまでの 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）を ISS Table 2.4__11.1.1.2.2.1 に示す。MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験，M15-555 試験）での判定された静脈血栓塞栓症の発現割合を ISS Table 2.4__3.1.2.1 に示す。M13-545 試験（長期全曝露）のデータカットオフまでの判定された静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現率（被験者数換算）を ISS Table 2.4__9.1.1.1.8 に示す。海外第 II 相及び第 III 相関節リウマチ試験での判定された静脈血栓塞栓症を付録 表 2.7.4.7-141 に示す。

静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症は，深部静脈血栓症及び致死性／非致死性の肺塞栓症と定義した。

主要な結果

- 関節リウマチを適応症としたウパダシチニブの臨床試験では，判定された静脈血栓塞栓症の発現割合又は発現率は，ウパダシチニブ投与を受けた被験者並びにプラセボ投与及び／又は実薬対照（MTX 及びアダリムマブ）投与を受けた被験者で同程度であった。
- 静脈血栓塞栓症の発現割合又は発現率が，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 併合群で高くなることを示すエビデンスは認められなかった。
- 血小板の変化量と静脈血栓塞栓症との間に関連はなかった。投与 4 週時では，ウパダシチニブ投与は，ベースラインからの血小板の平均変化量と関連していた。

- 動脈血栓塞栓症（非心臓性，非神経性）の事象が 3 名（ウパダシチニブ 6 mg BID 投与を受けた被験者で 1 名，ウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた被験者で 2 名）に発現した。いずれの症例でも既存の動脈疾患のエビデンスが認められた。

背景

静脈血栓塞栓症の既往歴のある患者は，その約 30%が 10 年以内に再発することから，静脈血栓塞栓症の既往歴はその後の血栓塞栓症の重要なリスク因子である [90]。一般集団での静脈血栓塞栓症の発現リスクは，静脈血栓塞栓症の既往歴 [91] のほかに，加齢 [92, 93]，不動状態 [94]，BMI ≥ 30 kg/m^2 [90]，喫煙歴 [95, 96]，高血圧 [97]，慢性閉塞性肺疾患 [92, 98]，感染症 [99, 100]，炎症性腸疾患を含む他の慢性炎症状態 [101] などで高くなることが報告されている。また，血清 C-反応性蛋白の上昇も静脈血栓塞栓症及び心血管事象のリスク上昇と関連していることが報告されている [102]。

2002 年から 2006 年までの 5 年間の米国における医療費請求データのレトロスペクティブ分析では，静脈血栓塞栓症の年間有病率は 2002 年では 10 万人あたり 317 人であったのに対して 2006 年には 10 万人あたり 422 人と 33.1%増加したことが報告されている [103]。

肺塞栓症及び／又は深部静脈血栓症の初回発現率と再発率の傾向を監視している米国の人口に基づく調査研究では，2001 年から 2009 年にかけて静脈血栓塞栓症の発現率は大幅に上昇したが，その原因の大部分は肺塞栓症の発現率上昇に起因していると報告されている [104]。最近の静脈血栓塞栓症，及び肺塞栓症又は深部静脈血栓症発現率の上昇については，非侵襲的診断画像，特に CT 検査及び磁気共鳴画像の利用率の上昇及び解像度の改善が反映されている可能性がある [90, 104]。

最近の研究で，関節リウマチ患者は活動性の全身的な炎症，及び TNF-α 及び IL-1 などのサイトカインの産生による凝固能亢進の可能性があるため，静脈血栓塞栓症のリスクが高いことが報告されている [105]。西側諸国では，関節リウマチ患者は関節リウマチでない集団と比較して静脈血栓塞栓症リスクが約 2 倍高く [106]，静脈血栓塞栓症の発現率は，関節リウマチ患者集団では 0.3～0.8/100 人年，関節リウマチでない集団では 0.1～0.4/100 人年と報告されている [107, 108, 109]。また，商業的な米国保健計画のデータに基づく静脈血栓塞栓症発現患者の入院率については 1000 人年あたり 6.1 人であることが報告されている [105]。

バリシチニブ（JAK1 及び JAK2 阻害剤）については，関節リウマチに関する臨床試験データに基づく静脈血栓塞栓症のリスクに関して懸念が生じている。バリシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験（投与 0～52 週時）における静脈血栓塞栓症の発現率（100 人年あたり）は，プラセボ群（N = 1070，406 人年），バリシチニブ 2 mg（N = 479，335 人年）及びバリシチニブ 4 mg（N = 1833，1665 人年）において，それぞれ 0，0.6，及び 0.7 であった [47]。更に拡張した関節リウマチ患者のデータセット（N = 3492，6637 人年）での発現率は 4.6/1000 人年（深部静脈血栓症又は肺塞栓症については 31 件/6726 人年）[107, 110] であった。バリシチニブでは血小板数の増加も認められ，投与開始後約 2 週間で最大となり，その後は回復傾向ではあったものの，継続的な投与ではベースラインと比較すると増加したままであった。FDA は，バリシチニブによる血小板数の増加は用量依存的に血栓症に関連する可能性があるとの懸念を提起した [111]。

FDA の有害事象報告システム（以下「FAERS」）における市販後の評価では，JAK 阻害剤であるトファシチニブ及びルキソリチニブの深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は，予想された発現率を超えることはなかった。しかしながら，トファシチニブ及びルキソリチニブの肺血栓症の発現率（FAERS）は，予想された発現率より高かった。また，FAERS の評価では，ルキソリチニブの門脈血栓症は予想していた発現率よりも高かったことが報告されている [112]。最近の新規ユーザーコホート研究によると，トファシチニブ及び TNF 阻害剤の静脈血栓塞栓症発現率について，米国の Truven Marketscan データベース（2012～2016 年）ではそれぞれ 0.60/100 人年及び 0.34/100 人年であり，Medicare データベース（2012～2015 年）ではそれぞれ 1.12/100 人年及び 0.92/100 人年であったことが報告されている [113]。傾向スコアを調整したハザード比は，いずれのデータベースにおいても，トファシチニブと TNF 阻害剤の静脈血栓塞栓症のリスクに有意な差は認められなかった。

ウパダシチニブの臨床開発プログラムでは，心臓及び神経学的事象の可能性のある事象について判定するために，ウパダシチニブの第 II 相試験実施中に，外部主導の独立した CAC が設置された。20[redacted] 年 [redacted] 月からは，それまでの心臓及び神経学小委員会に加えて，静脈及び動脈の血栓症事象の可能性のある事象（ISS Table 2.4__7.5）を判定するために，CAC 内に血栓小委員会が追加で設置された。現在の CAC の設置要綱には，この追加が反映されている。血栓小委員会の設置前に報告された静脈血栓塞栓症は，すべて盲検下でレトロスペクティブに判定し，CAC の設置要綱の定義に基づき，静脈又は動脈の血栓関連事象として示した。複合エンドポイントである静脈血栓塞栓症（相互に関連する事象である肺塞栓症及び深部静脈血栓症から構成）の 100 人年あたりの発現率（被験者数換算）を以下に示す。

ウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験において，ウパダシチニブが投与された被験者の約 5.2%の被験者は，試験開始時に静脈血栓塞栓事象の既往歴があった（ISS Table 2.2__6.1.3）。

海外第 III 相試験で集積された短期投与及び長期投与時の静脈血栓塞栓症に関するデータをそれぞれ ISS Table 2.4__7.1.2 及び付録 表 2.7.4.7-139 に示す。ウパダシチニブに曝露されていないプラセボ群，MTX 群，及びアダリムマブ群を含むすべての投与群で，委員会判定された静脈血栓塞栓症が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，判定された静脈血栓塞栓症がウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（肺塞栓症 1 名及び深部静脈血栓症 1 名）及びプラセボ併合群で 1 名（肺塞栓症）に発現した。肺塞栓症の事象はいずれも重篤な有害事象として報告された（ISS Table 2.4__1.1.3.1，Table 2.4__1.8.1.21.2）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群で肺塞栓症が発現した 1 名は，肺塞栓症の事象により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__1.1.5.1，Table 2.4__1.8.1.21.2）。

100 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 0.8 名/100 人年及びプラセボ併合群 0.4 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__1.1.2.3）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期［1 年曝露］，M13-549 試験，M14-465 試験，

M13-542 試験）では，100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.4 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__4.1.1.9.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群での 100 人年あたりの全静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は 0.6 名/100 人年（ISS Table 2.4__4.1.1.8.1），100 人年あたりの重篤な静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は 0.5 名/100 人年（ISS Table 2.4__4.1.1.12），及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は 0.4 名/100 人年（ISS Table 2.4__4.1.1.16）であった。

投与期間別の 100 人年あたりの発現率に明確なパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__4.9.1.7.1）。

Kaplan-Meier 曲線では，静脈血栓塞栓症の発現までの時間に明確なパターンは認められなかった。

ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，判定された静脈血栓塞栓症が発現した被験者が少ないため，発現割合の群間差について結論を導くことはできなかった（ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名［肺塞栓症］に発現したが，プラセボ併合群又はウパダシチニブ 30 mg 併合群では発現せず）（ISS Table 2.4__2.1.2.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群での肺塞栓症の事象は重篤であり，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4__2.1.5.1，Table 2.4__2.8.1.21.2）。

100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，短期ではウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.2 名/100 人年及び 30 mg 併合群 0 名/100 人年であり（ISS Table 2.4__2.1.2.3），長期（1 年曝露）では 0.8 名/100 人年及び 0.6 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__5.1.1.9.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では，100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）がウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群で高くなることを示すエビデンスは認められなかった。

ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群での判定された静脈血栓塞栓症の Kaplan-Meier 曲線では，静脈血栓塞栓症の発現までの時間に明確なパターンは認められなかった。投与 18 ヵ月時以降にウパダシチニブ 15 mg の曲線がウパダシチニブ 30 mg の曲線と離れているのは，被験者数が少ないことによる。

アダリムマブ対照解析

M14-465 試験の投与 14 週時まででは，ウパダシチニブ 15 mg 群で深部静脈血栓症が 1 名（0.2%）に，アダリムマブ群で肺塞栓症が 3 名（0.9%）に，及びプラセボ群で肺塞栓症が 1 名（0.2%）に発現した（M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__1.1.2.2.1，Table 14.3__2.15.1）。

M14-465 試験の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）まででは，100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.7 名/100 人年及びアダリムマブ群 2.2 名/100 人年であった。

M14-465 試験（全曝露）解析のデータカットオフまででは，100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0.3 名/100 人年及びアダリムマブ群 1.1 名/100 人年であった。M14-465 試験（長期投与時）解析の治療切替えなしの群での 100 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 群 0 名/100 人年及びアダリムマブ群 1.7 名/100 人年であった（ISS Table 2.4__11.1.1.2.2.5）。

MTX 対照解析

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，判定された静脈血栓塞栓症はウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 名（0.2%）（肺塞栓症）及び 30 mg 併合群で 1 名（0.2%）（深部静脈血栓症）に発現したが，MTX/MTX 継続群では発現しなかった（ISS Table 2.4__3.8.1.21.2）。

MTX 対照併合解析集団（6 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，単剤療法継続の被験者での 100 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，MTX 併合群（0.5 名/100 人年），ウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.4 名/100 人年）及び 30 mg 併合群（0.4 名/100 人年）で同程度であった（ISS Table 2.4__3.1.2.5）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまででは，100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 0 名/100 人年，30 mg 単独群 0.3 名/100 人年及び MTX 単独群 0.6 名/100 人年であった。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）が，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群（0.6 名/100 人年）と比較して，ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群（0.3 名/100 人年）で高くなることを示すエビデンスは認められなかった（ISS Table 2.4__6.3.1.2）。本併合解析に含められた 4443 名のうち 13 名（0.2 名/100 人年）が静脈血栓塞栓症により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4__6.3.1.9）。

まとめ

関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験で，静脈血栓塞栓症が発現した被験者（ウパダシチニブ投与時 30 名及び対照薬投与時 8 名）について，事象発現時の用量別の内訳を付録 表 2.7.4.7-141 に示す（事象の詳細を ISS Table 2.4__7.2.2 に示す）。

第 II 相及び第 III 相試験全体で 38 名の被験者に判定された静脈血栓塞栓症が発現した（静脈血栓塞栓症は事象発現時の投与群に基づいて集計した）。

- ウパダシチニブ投与を受けた被験者で 30 名

- ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 21 名
- ウパダシチニブ 12 mg BID/30 mg QD 併合群 8 名
- その他の用量（M13-550 試験のウパダシチニブ 3 mg BID 群）1 名

- アダリムマブ投与を受けた被験者で 5 名
- MTX 投与を受けた被験者で 2 名
- プラセボ投与を受けた被験者で 1 名

このほかに，ウパダシチニブ投与を受けた被験者で以下の 2 名が非治験薬投与下の静脈血栓塞栓症を発現した。

- 被験者番号 [redacted]（M13-538 試験のウパダシチニブ 6 mg BID 群）：治験薬最終投与後 91 日目に発現
- 被験者番号 [redacted]（M13-545 試験のウパダシチニブ 7.5 mg 群）：治験薬最終投与後 56 日目に発現

死亡に至った判定された静脈血栓塞栓症は 2 件発現した。

このほかに，治験責任（担当）医師により，肺塞栓症及びうっ血性心不全のために死亡したと報告された 1 名（被験者番号 [redacted]［M13-542 試験総括報告書叙述］）は，CAC により非心血管事象による死亡であり，静脈血栓塞栓症ではないと判定された。当該被験者は 7[redacted] 歳男性で，ウパダシチニブ 30 mg を投与されていた。肺塞栓症の診断は D-ダイマーの上昇に基づいており，確認できる画像はなかった（ISS Table 2.4__7.2.1）。

これらの被験者は，いずれも静脈血栓塞栓症のリスク因子（以前の血栓症の既往，肥満，ホルモン治療，高血圧，最近の手術など）を 1 つ以上有していた（ISS Table 2.4__7.2.2）。

ウパダシチニブ投与開始から静脈血栓塞栓症発現までの期間（範囲：23～1127 日）に明確な傾向は認められなかった。

ウパダシチニブを投与された被験者で，静脈血栓塞栓症発現時の血小板数が 600×10^9/L を超える被験者はいなかった（2.7.4.3.1 項）。M15-555 試験の女性被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）は，投与約 72 週時に血小板数が 644×10^9/L であり，投与約 80 週時に静脈血栓塞栓症を発現したが，発現時の血小板数は 575×10^9/L と推定された（ISS Figure 2.5__6.4）。

その他の静脈血栓塞栓症

ウパダシチニブ併合解析集団において，判定されたその他の静脈血栓塞栓症（肺塞栓症及び深部静脈血栓症以外の事象）を発現した被験者はいなかった（ISS Table 2.4__6.4.2.2）。

ウパダシチニブを投与された被験者で，治験責任（担当）医師により，静脈血栓塞栓症として報告された 5 件の事象（肺塞栓症 1 件，肺塞栓症／深部静脈血栓症 1 件，深部静脈血栓症 1 件，及び血栓性静脈炎 2 件）が，CAC により静脈血栓塞栓症として判定されなかった（上記の死亡 1 名を含む）。判定されなかった主な理由は，静脈血栓塞栓症の診断を確認できる画像又はその他の情報の不足であった。

動脈血栓塞栓症

ウパダシチニブ併合解析集団において，CAC により非心臓性，非神経性の動脈血栓塞栓症と判定された事象が，3 名（ウパダシチニブ 6 mg BID 投与時 1 名及び 30 mg QD 投与時 2 名）に発現した。

動脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者で，0.1 件/100 人年未満，ウパダシチニブ投与を受けた被験者全体で 0.1 件/100 人年未満であった（ISS Table 2.4__6.4.2.2）。

2.7.4.2.1.5.14.1.2 日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-93 及び J-ISS Table 2.4__2.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-94 及び J-ISS Table 2.4__2.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-95 及び J-ISS Table 2.4__2.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（判定語別）を J-ISS Table 2.4__4.19.2 及び Table 2.4__4.19.1 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.6 名/100 人年（17 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.3 名/100 人年（5 名）であった。100 人年あたりの重篤な静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.5 名/100 人年（14 名）及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で 0.1 名/100 人年（2 名）であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群で 0.4 名/100 人年（11 名）であり，12 mg BID/30 mg QD 併合群では発現は認められなかった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）及び 30 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）であり，7.5 mg 併合群では発現は認められなかった。なお，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名は，2.7.4.2.1.5.14.2 項に示す M14-663 試験の 30 mg 群の 1 件と同一である。いずれの併合群でも重篤な静脈血栓塞栓症は認められなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（1 名）であり，7.5 mg 併合群及び 30 mg 併合群では発現は認められなかった。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-96 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき重篤な有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-97 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（被験者数換算）の概要を付録 表 2.7.4.7-98 及び Updated J-ISS Table 2.4__2.8.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（判定語別）を Updated J-ISS Table 2.4__4.19.2 及び Table 2.4__4.19.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を Updated J-ISS Table 2.4__11.7 に示す。

ウパダシチニブ併合解析

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，申請時のデータカットオフ以降に，新たな静脈血栓塞栓症の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5.14.2 M14-663 試験

M14-663 試験（投与 60 週時解析対象集団）では，ウパダシチニブ 30 mg 群で投与 218 日目に非重篤な静脈血栓塞栓症として深部静脈血栓症が 1 件報告された（M14-663 試験総括報告書 Table 14.3__2.2.26.18）。本事象は人工膝関節置換術後の合併症として生じたものであった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフ以降に，新たな静脈血栓塞栓症の報告はなかった（M14-663 試験総括報告書［84 週時］Table 14.3__2.2.17）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

有害事象ごとの文章による説明（叙述）は 5.3.5 項に含めた。このうち，試験総括報告書に含まれていない叙述の一覧を付録 2.7.4.7.1 項に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

米国・欧州申請用安全性併合解析及び日本申請用安全性併合解析の成績をそれぞれ 2.7.4.3.1 項及び 2.7.4.3.2 項に示し，個々の試験の成績を 2.7.4.3.3 項以降に示す。

2.7.4.3.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）での血小板のベースラインからの経時的変化を ISS Figure 2.5__1.1.6 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）での血小板のベースラインからの経時的変化を ISS Figure 2.5__4.5.1 に示す。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）での HDL-C，LDL-C 及び LDL-C：HDL-C 比のベースラインからの経時的変化を ISS Figure 2.5__1.1.6 に示す。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）での HDL-C，LDL-C 及び LDL-C：HDL-C 比のベースラインからの経時的変化を ISS Figure 2.5__4.5.1 に示す。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団でのコレステロール，HDL-C，LDL-C 及びトリグリセリドのベースラインからの経時的変化を ISS Table 2.5__1.3.1 に示す。

血液学的検査（血小板）

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，投与 4 週時の血小板数の平均変化量はプラセボ併合群（-0.5×10^9/L）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（-27.4×10^9/L）で大きかったが，その後，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では血小板数のベースライン値方向へのわずかな増加が投与 12 週時まで認められた（ISS Table 2.5__1.1.1）。

同様に，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，血小板数のベースラインから投与 4 週時までの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（-25.7×10^9/L）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群（-30.0×10^9/L）で同程度であり，プラセボ併合群（-0.9×10^9/L）と比較して大きかった（ISS Table 2.5__2.1.1）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では血小板数のベースライン値方向へのわずかな増加が投与 12 週時まで認められた。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）でも同様の傾向が認められた。投与 4 週時では，血小板数がウパダシチニブ 15 mg 併合群（-34.5×10^9/L）及びウパダシチニブ 30 mg 併合群（-45.3×10^9/L）で減少し，MTX 併合群（1.7×10^9/L）で増加した。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では血小板数のベースライン値方向へのわずかな増加が投与 12 週又は 14 週時まで認められた（ISS Table 2.5__3.1.1）。

全体として，いずれの対照解析集団でも，ウパダシチニブ投与での血小板数のベースラインからの変化量は，プラセボ投与，アダリムマブ投与又は MTX 投与と比較して，臨床的に意味のある変化ではなく，ウパダシチニブ投与とアダリムマブ投与との間で差は認められなかった。同様に，ウパダシチニブ長期投与では，血小板数のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，M13-545 試験では，投与 24 週時までの血小板数はすべての投与群で経時的に安定しており，長期投与では MTX 群とウパダシチニブ群との間で差は認められなかった。血小板数は，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期，M13-545 試験，M13-549 試験，M15-555 試験，M13-542 試験）では投与 60 週時までに，M14-465 試験（全曝露）ではデータカットオフまでにベースライン値に戻り，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群の各投与順序間で差は認められなかった（ISS Table 2.5__4.1.1.1，ISS Table 2.5__5.1.1.1，ISS Table 2.5__11.1.4）。M13-545 試験でも同様に，血小板数は各群でデータカットオフまで安定しており，ウパダシチニブ長期投与と MTX 長期投与との間で差は認められなかった（ISS Table 2.5__9.1.1）。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）及びプラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，ウパダシチニブ群のいずれでも Grade 2，Grade 3 又は Grade 4 の血小板数減少は認められなかった（ISS Table 2.5__1.2.1.1，Table 2.5__2.2.1.1）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，Grade 2 の血小板数減少がウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に，Grade 4 の血小板数減少（20×10^9/L 未満）がウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に認められた（ISS Table 2.5__3.2.1.1）。Grade 4 の血小板数の異常が認められた被験者（被験者番号 [redacted]［M13-545 試験総括報告書叙述］）の試験組入れ時のベースライン値は 212×10^9/L であり，その後投与 2 週時（投与 15 日目）で 97×10^9/L に，投与 16 日目で 12×10^9/L に低下した。本被験者は併発する有害事象として投与 12 日目に肺炎，投与 15 日目に敗血症，腎機能不全及び呼吸不全を発現し，主要な死因として報告された敗血症性ショックにより投与 16 日目に死亡した（2.7.4.2.1.2 項）。

全体では，Grade 2，Grade 3 又は Grade 4 の血小板数減少は，ウパダシチニブ長期投与の被験者ではほとんど認められず，Grade 4 の血小板数減少（20×10^9/L 未満）が第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（第 III 相試験全 5 試験）のウパダシチニブ 15 mg 群で 1 件認められたのみであった（ISS Table 2.5__4.3.1.1.1）。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験），プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験），及び MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，血小板数がベースラインで 600×10^9/L 以下からベースライン後に 600×10^9/L 超に変化した被験者の割合は低く，プラセボ群，MTX 群及びウパダシチニブ群の間で同程度であった（ISS Table 2.5__1.3.1，Table 2.5__2.3.1，Table 2.5__3.3.1）。長期投与の各併合解析集団での当該の被験者の割合は，プラセボ対照併合解析集団及び MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験

及び M15-555 試験）と同様であった（ISS Table 2.5__4.2.3.1，Table 2.5__5.2.1.1）。M14-465 試験（全曝露）でのデータカットオフまでの当該の被験者の割合は，アダリムマブ群とウパダシチニブ群との間で同程度であった（ISS Table 2.5__11.2.1）。M13-545 試験（長期全曝露）でのデータカットオフまでの当該の被験者の割合に，ウパダシチニブ群と MTX 群との間で差は認められなかった（ISS Table 2.5__9.2）。プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験），プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験），及び MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加はごく少数の被験者に報告され，その発現割合はプラセボ群，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であった（ISS Table 2.4__1.2.1.1，Table 2.4__2.2.1.1）。同様に，第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期）（ISS Table 2.4__4.2.1.1）及びウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（長期）（ISS Table 2.4__5.2.1.1.1）では，当該の有害事象の 100 人年あたりの発現率は低かった。M14-465 試験（全曝露）のデータカットオフまでは，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で当該の有害事象の 100 人年あたりの発現率は同程度であった（ISS Table 2.4__11.1.2.1.1）。M13-545 試験（長期全曝露）のデータカットオフまでは，血小板減少症の 100 人年あたりの発現率はウパダシチニブ 15 mg 単独群（0 件/100 人年）又は MTX 単独群（0.3 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 単独群（0.9 件/100 人年）で高かった（ISS Table 2.4__9.1.1.2.1）。本試験では，血小板数減少，血小板増加症又は血小板数増加は報告されなかった。

血液生化学検査（脂質）

主要な結果

- プラセボ対照期間では，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で総コレステロール，LDL-C，HDL-C，及びトリグリセリドの平均値の上昇が認められた。
- LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時までに最大となり，投与 84 週時まで一定であった。
- ウパダシチニブ 30 mg 投与は 15 mg 投与と比較して，血中脂質を用量依存的に上昇させた。
- ウパダシチニブ投与による血中脂質の上昇作用は，スタチンの投与で抑制された。
- ウパダシチニブ投与によって，総コレステロール，LDL-C，及び HDL-C は上昇するが，総コレステロール：HDL-C 比，LDL-C：HDL-C 比，及び apoB：apoA1 比は維持されることから，アテローム形成性負荷は増加しないことが示唆された。

背景

関節リウマチ患者は一般集団と比較して心血管系疾患のリスクが高い[74, 75, 76]。特に，関節リウマチ患者の心血管事象の罹患及び死亡のリスクは一般集団と比較して約 2 倍高い[82]。

一般集団では，総コレステロール及び LDL-C 高値は，心血管リスクの上昇と関連している。しかし，関節リウマチ患者では，血中脂質が低くても心血管リスクが高くなるという「脂質パラドックス」が認められている [114]。

血中脂質の低下は他の炎症状態でも認められることから，全身性の炎症は血中脂質を低下させる要因である可能性を示唆している。関節リウマチに対する csDMARD 及び bDMARD による効果的な治療によって，血中脂質は上昇又は正常化することが認められている。血中脂質の上昇の程度は，関節リウマチに対する治療法で異なり，JAK 阻害剤及び抗 IL-6 阻害剤は最も血中脂質上昇作用が強いとされている。トファシチニブ（汎 JAK 阻害剤）のメタアナリシスでは，トファシチニブは他の関節リウマチ治療よりも LDL-C を上昇させるが，心血管事象の発現リスクを上昇させることはなかった [115]。血中脂質の上昇が主要心血管事象の発現率を高めるかどうかを評価するトシリズマブ（抗 IL-6 受容体抗体）の第 IV 相試験では，トシリズマブは血中脂質を 12%上昇させるが，抗 TNF 阻害剤であるエタネルセプトと比較して主要心血管事象の発現率が有意に高くなることはなかった [116]。

ウパダシチニブの第 II 相試験では，ウパダシチニブの用量に依存した血中脂質の上昇が認められた。しかし，JAK 阻害剤による血中脂質の上昇が心血管系疾患の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は現在のところ不明である。

ウパダシチニブの第 III 相試験では，総コレステロール，LDL-C，HDL-C，apoB，及び apoA1 を測定し，血中脂質に対するウパダシチニブの影響を評価した。トリグリセリドも測定したが，これらの臨床試験では採血前の絶食を義務付けなかったため，トリグリセリドの血中濃度は直近の食事から採血までの時間的な影響を受けている可能性がある。

ウパダシチニブの臨床開発プログラムにおけるベースライン時の検査では，被験者の 28.8%が LDL-C 高値（3.36 mmol/L 以上）であり，被験者の 57.8%が HDL-C 低値（1.55 mmol/L 以下）であった（ISS Table 2.2__6.1.3）。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，脂質パラメータのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群で大きかった（ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群での平均変化量は，総コレステロールではそれぞれ 0.661 mmol/L 及び-0.037 mmol/L，HDL-C ではそれぞれ 0.211 mmol/L 及び 0.015 mmol/L，LDL-C ではそれぞれ 0.383 mmol/L 及び–0.028 mmol/L，並びにトリグリセリドではそれぞれ 0.153 mmol/L 及び-0.046 mmol/L）（ISS Table 2.5__1.1.2）。

投与 12 週時での総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（それぞれ 3.512 及び 1.984）とプラセボ併合群（それぞれ 3.511 及び 1.991）との間で同程度であった（ISS Table 2.5__1.1.2）。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は投与 8 週時までに最大となり，その後投与 84 週時まで一定であった。

ウパダシチニブ 15 mg 群での LDL-C：HDL-C 比は，おおむね経時的に安定していた。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，全米コレステロール教育プログラム（NCEP）成人治療第 3 委員会（ATP III）脂質カテゴリーを用いてクロス表による解析を行った（ISS Table 2.5__1.3.1）。総コレステロールでは，ベースラインで 5.17 mmol/L 未満（正常）から 6.21 mmol/L 以上（高い）に変化した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 10.4%，プラセボ併合群 2.0%であった。HDL-C では，ベースラインで 1.03 mmol/L 以上（良好）をそのまま保持した被験者が大部分を占めた（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 89.6%，及びプラセボ併合群 88.4%）。ベースラインで 1.03 mmol/L 未満（不良）から 1.03 mmol/L 以上（良好）に変化した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 9.0%，プラセボ併合群 6.8%であった。LDL-C では，ベースラインで 3.36 mmol/L 未満（適正及びほぼ適正）から 4.14 mmol/L 以上（高い及び非常に高い）に変化した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 8.5%，プラセボ併合群 1.7%であった。トリグリセリドでは，ベースラインで 1.69 mmol/L 未満（正常）から 2.26 mmol/L 以上（高い及び非常に高い）に変化した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 11.6%，プラセボ併合群 5.5%であった。

第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，約 11%の被験者がベースライン時にスタチンを使用していた（ISS Table 2.2__4.1.3）。スタチンを使用していた被験者では総コレステロール及び LDL-C の平均増加量が小さい傾向があったが，HDL-C では明確な傾向は認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg 併合群でのベースライン時にスタチンを使用していた被験者及び使用していなかった被験者のベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，総コレステロールでそれぞれ 0.537 mmol/L 及び 0.681 mmol/L，HDL-C でそれぞれ 0.176 mmol/L 及び 0.207 mmol/L，並びに LDL-C でそれぞれ 0.286 mmol/L 及び 0.398 mmol/L であった（ISS Table 2.5__4.2.1.1，Table 2.5__4.2.1.2）。

また，第 III 相試験のプラセボ対照期間では，治験薬投与開始後にウパダシチニブ 15 mg 併合群の 9 名，及びプラセボ併合群の 5 名がスタチンを開始した。被験者数は少ないものの，スタチン投与開始により，LDL-C が減少し，ベースライン値に戻る傾向が認められた（ISS Figure 2.5__1.1.5）。この結果から，ウパダシチニブ投与を受けた被験者では，脂質検査値の変化によりスタチン開始を必要とした被験者がごく少数であったこと，及びスタチンをウパダシチニブと併用することで LDL-C を効果的に減少させることが示唆された。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）では，総コレステロール，LDL-C，HDL-C 及びトリグリセリドは，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同程度であり，プラセボ併合群と比較して大きかった。いずれのウパダシチニブ併合群でも，投与 12 週時での総コレステロール：HDL-C 比，LDL-C：HDL-C 比，及び apoB：apoA1 比は同程度であった。

プラセボ併合群，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群での脂質パラメータのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，総コレステロールでそれぞれ−0.036 mmol/L，0.652 mmol/L 及び 0.765 mmol/L，HDL-C でそれぞれ 0.010 mmol/L，0.252 mmol/L 及び 0.233 mmol/L，LDL-C でそれぞれ−0.035 mmol/L，0.353 mmol/L 及び 0.444 mmol/L，並びにトリ

グリセリドでそれぞれ−0.020 mmol/L，0.127 mmol/L 及び 0.163 mmol/L であった（ISS Table 2.5__2.1.2）。

プラセボ併合群，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群での投与 12 週時の総コレステロール：HDL-C 比はそれぞれ 3.363，3.437 及び 3.576，並びに LDL-C：HDL-C 比はそれぞれ 1.874，1.901 及び 2.047 であった（ISS Table 2.5__2.1.2）。プラセボ投与と比較してウパダシチニブ投与では総コレステロール，HDL-C，LDL-C 及びトリグリセリドが増加したが，総コレステロール：HDL-C 比又は LDL-C：HDL-C 比が増加することはなかった。

脂質検査値によるアテローム効果の可能性を検討するため，apoB，apoA1 及び apoB：apoA1 比を M13-549 試験及び M13-542 試験で評価した。ApoB 及び apoA1 は，2 つの主要なアポリポタンパク質である。ApoB はアテローム形成性リポタンパク質（LDL，超低比重リポ蛋白）中に存在する。ApoA1 は HDL-C 中に存在し，抗アテローム発生性状態を示すマーカーである。ApoB：apoA1 比は，心筋梗塞，脳卒中及びその他の心血管系症状の将来的なリスクと強く関連していることが示されている [117, 118, 119]。M13-549 試験及び M13-542 試験の両方で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で apoB 及び apoA1 の平均値がいずれも増加した。しかし，apoB：apoA1 比は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で同程度かそれ以下であった（Effect on ApoB-ApoA1）。長期解析集団では，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の両方で，総コレステロール，HDL-C，LDL-C，トリグリセリドは投与 8 週時までに最大に達し，ウパダシチニブ投与の継続によりプラトーを維持し，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（ISS Figure 2.5__5.5.1）。

総コレステロール，HDL-C，LDL-C 及びトリグリセリドの平均増加量は，アダリムマブ群及び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，総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比は同程度であった。M14-465 試験では，プラセボ群，アダリムマブ群及びウパダシチニブ 15 mg 群での脂質パラメータのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，総コレステロールでそれぞれ−0.037 mmol/L，0.160 mmol/L 及び 0.666 mmol/L，HDL-C でそれぞれ 0.017 mmol/L，0.032 mmol/L 及び 0.187 mmol/L，LDL-C でそれぞれ−0.025 mmol/L，0.079 mmol/L 及び 0.400 mmol/L，並びにトリグリセリドでそれぞれ−0.061 mmol/L，0.106 mmol/L 及び 0.168 mmol/L であった（M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__4.1.2）。

プラセボ群，アダリムマブ群及びウパダシチニブ 15 mg 群での投与 12 週時の総コレステロール：HDL-C 比はそれぞれ 3.596，3.570 及び 3.557 であった（M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__4.1.2）。

データカットオフまでの当該の脂質検査値の変化及び比は，アダリムマブ群及びウパダシチニブ 15 mg 群で同様であった（ISS Table 2.5__11.1.2）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月，M13-545 試験及び M15-555 試験）では，総コレステロール，LDL-C，HDL-C 及びトリグリセリドの平均増加量は，MTX/MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で大きかったが，総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比は同程度であった。MTX/MTX 継続群，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群での脂質パラメータのベースラインから投与 12 週又は 14 週時までの平均変化量は，

総コレステロールでそれぞれ 0.054 mmol/L，0.729 mmol/L 及び 0.894 mmol/L，HDL-C でそれぞれ 0.021 mmol/L，0.264 mmol/L 及び 0.270 mmol/L，LDL-C でそれぞれ 0.029 mmol/L，0.403 mmol/L 及び 0.507 mmol/L，並びにトリグリセリドでそれぞれ−0.015 mmol/L，0.149 mmol/L 及び 0.268 mmol/L であった（ISS Table 2.5__3.1.2）。

ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では総コレステロール，HDL-C，LDL-C 及びトリグリセリドが増加したが，コレステロール比に差を生じさせることはなかった。MTX/MTX 継続群，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群での投与 12 週又は 14 週時の総コレステロール：HDL-C 比はそれぞれ 3.600，3.481 及び 3.688，並びに LDL-C：HDL-C 比はそれぞれ 2.063，1.986 及び 2.073 であった（ISS Table 2.5__3.1.2）。

M13-545 試験（長期全曝露）解析のデータカットオフまででは，MTX 単独群，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群での脂質パラメータのベースラインから投与 48 週時までの平均変化量は，総コレステロールでそれぞれ 0.128 mmol/L，0.754 mmol/L 及び 1.027 mmol/L，HDL-C でそれぞれ 0.041 mmol/L，0.206 mmol/L 及び 0.245 mmol/L，LDL-C でそれぞれ 0.075 mmol/L，0.447 mmol/L 及び 0.636 mmol/L，並びにトリグリセリドでそれぞれ 0.034 mmol/L，0.226 mmol/L 及び 0.288 mmol/L であった（ISS Table 2.5__9.1.2）。

2.7.4.3.2 日本申請用安全性併合解析

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床検査値のベースラインからの平均変化量の解析結果を J-ISS Table 2.5__1.1.2 及び Table 2.5__1.1.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）の臨床検査値のベースラインからの平均変化率の解析結果を J-ISS Table 2.5__1.2.2 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の特定の臨床検査値のベースラインからの変化のクロス表を J-ISS Table 2.5__2.2 及び Table 2.5__2.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断する血液学的検査値の異常の基準に該当した被験者数及び割合を J-ISS Table 2.5__3.1.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断する血液生化学検査値の異常の基準に該当した被験者数及び割合を J-ISS Table 2.5__3.1.2 に示す。ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断する特定の臨床検査値の異常の基準に該当した被験者数及び割合を J-ISS Table 2.5__3.2 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を J-ISS Table 2.5__4.2 及び Table 2.5__4.1 に示す。

血液学的検査（血小板）

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ベースラインの血小板数が 600×10^9/L 以下でベースライン後に 600×10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.2%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.7%であり，いずれの併合群でも低かった（J-ISS

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，いずれの併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，平均値のベースラインからの変化量はウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で–38.9 × 10^9/L，15 mg 併合群で–38.0 × 10^9/L，30 mg 併合群で–44.3 × 10^9/L であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群では，投与 4 週以降は投与 48 週まで一定となった。15 mg 併合群では，投与 4 週時から投与 12 週時にわずかに増加し，その後投与 48 週まで一定となった。30 mg 併合群では，投与 4 週時から投与 12 週時にかけて増加し，その後ベースラインに近い値に回復した（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ベースラインの血小板数が 600 × 10^9/L 以下でベースライン後に 600 × 10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.8%，15 mg 併合群 0%及び 30 mg 併合群 2.4%であり，いずれの併合群でも低かった（J-ISS Table 2.5__2.2）。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率は，いずれの併合群でも低かった（J-ISS Table 2.4__3.1.2）。

血液生化学検査（脂質）

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 48 週時の総コレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与量の増加に伴って増加する傾向が見られた。LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与期間中，おおむね一定で維持された。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された（J-ISS Table 2.5__1.1.2）。

更新時

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床検査値のベースラインからの平均変化量の解析結果を Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2 及び Table 2.5__1.1.1 に示す。日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床検査値のベースラインからの平均変化率の解析結果を Updated J-ISS Table 2.5__1.2.2 及び Table 2.5__1.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の特定の臨床検査値のベースラインからの変化のクロス表を Updated J-ISS Table 2.5__2.2 及び Table 2.5__2.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断する血液学的検査値の異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated J-ISS Table 2.5__3.1.1 に示す。第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断する血液生化学検査値の異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated J-ISS Table 2.5__3.1.2 に示す。ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断する特定の臨床検査値の異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated J-ISS Table 2.5__3.2 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシ

599

チニブ併合解析の肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を Updated J-ISS Table 2.5__4.2 及び Table 2.5__4.1 に示す。

血液学的検査（血小板）

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ベースラインの血小板数が 600×10^9/L 以下でベースライン後に 600×10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群 1.3%及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群 1.9%であり，いずれの併合群でも低かった（Updated J-ISS Table 2.5__2.2）。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率は，いずれの併合群でも低かった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，いずれの併合群でも投与 48 週以降の血小板数の平均値に大きな変化は無かった（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。ベースラインの血小板数が 600×10^9/L 以下でベースライン後に 600×10^9/L を上回った被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 0.8%，15 mg 併合群 0%及び 30 mg 併合群 3.2%であり，いずれの併合群でも低かった（Updated J-ISS Table 2.5__2.2）。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率は，いずれの併合群でも低かった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。

血液生化学検査（脂質）

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，投与 72 週時の総コレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与量の増加に伴って増加する傾向が見られた。LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与期間中おおむね一定で維持された。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された（Updated J-ISS Table 2.5__1.1.2）。

2.7.4.3.3 治験期間を通しての臨床検査値

2.7.4.3.3.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.3.3.1.1 M14-663 試験

投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.2.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.2.1.4（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.1.5（血液生化学検査）に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群では数値的に上回っていたが，ウパダシチニブ 15 mg 群では下回っていた。ウパダシチニブ 7.5 mg 群では，ベースラインから投与 12 週時までに，ヘモグロビンの増加が認められた。ヘマトクリットのベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でのみ数値的に上回っていた。リンパ球のベースラインから投与 12 週時までの平均増加量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群では数値的に上回っていたが，ウパダシチニブ 7.5 mg 群では下回っていた。ウパダシチニブ 30 mg 群では，ベースラインから投与 12 週時までに，リンパ球の減少が認められた。好中球のベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，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 群では数値的に上回っていたが，ウパダシチニブ 30 mg 群では下回っていた。血小板では，ウパダシチニブ 30 mg 群でのみ，ベースラインから投与 12 週時までに増加が認められた。

血液生化学検査

アルブミン，ALT，アルカリホスファターゼ（以下「ALP」），AST，ビリルビンのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に上回っていた。クレアチニン及びクレアチンホスホキナーゼのベースラインから投与 12 週時までの平均増加量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に上回っていた。ALT，AST，クレアチニン及びクレアチンホスホキナーゼの平均増加量は，臨床的に意味のある変化ではなかった。LDL-C，HDL-C 及びコレステロールのベースラインから投与 12 週時までの平均増加量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に上回っていた。しかし，総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比は，いずれでの投与群でも，ベースラインから投与 12 週時まで変化しなかった。

投与 60 週時データカットオフ

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの変化は，ウパダシチニブ 30 mg 群，プラセボ→ ウパダシチニブ 7.5 mg 群，及びプラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群では減少が認められたが，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群，及びプラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群では増加が認められた。ヘマトクリットのベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの平均減少量は，ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）及び 7.5 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）で数値的に上回っていた。総リンパ球，好中球及び血小板では，ベースラインから投与 60 週時データカッ

トオフまでに，ほぼすべての投与順で減少が認められた（ただし，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群での総リンパ球，及びウパダシチニブ 30 mg 群での血小板を除く）。

血液生化学検査

ALT，AST，ビリルビン及び血清クレアチニンでは，ベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの増加はいずれの投与順でも認められたが，臨床的に意味のある変化ではなかった。クレアチニン及びクレアチンホスホキナーゼのベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの平均増加量は，ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）及び 7.5 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）で上回っていた。コレステロール，LDL-C，HDL-C 及びトリグリセリドのベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの平均変化量は，ウパダシチニブ群とプラセボ→ ウパダシチニブ群との間でおおむね同程度であった。総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比では，各投与順で増加又は減少が認められたが，明確な用量依存的パターンは認められず，ベースラインから投与 60 週時データカットオフまでおおむね安定しており，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M14-663 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M14-663 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.1.4（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.5（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインから投与 84 週時データカットオフまでの変化は，ウパダシチニブ 30 mg 群，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群，及びプラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群では減少が認められたが，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群，及びプラセボ→ ウパダシチニブ 7.5 mg 群では増加が認められた。ヘマトクリットのベースラインから投与 84 週時データカットオフまでの平均減少量は，ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）及び 7.5 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）で数値的に上回っていた。総リンパ球，好中球及び血小板では，ベースラインから投与 84 週時データカットオフまでに，ほぼすべての投与順で減少が認められた（ただし，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群での総リンパ球，及びウパダシチニブ 30 mg 群での血小板を除く）。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群では，血液生化学検査の各パラメータの平均値は，投与 12～84 週時データカットオフまでおおむね一定であった。プラセボ→ ウパダシチニブ群では，投与 12 週時以降，ALT，AST，クレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，LDL-C 及びトリグリセリドの平均値にベースラインからの増加が認められた。これはウパダシチニブ群で認められた増加と一貫するものであった。

2.7.4.3.3.1.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 14 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__4.1.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.4.2（血液生化学検査）に示す。

投与 48 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M15-555 試験総括報告書（48 週時）Table 14.3__4.1.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2_G（血液生化学検査）に示す。投与 48 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M15-555 試験総括報告書（48 週時）Table 14.3__4.1.4_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.5_G（血液生化学検査）に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

ヘマトクリット及び血小板のベースラインから投与 14 週時までの平均減少量は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でのみ統計学的に有意に大きかった。総リンパ球及び好中球のベースラインから投与 14 週時までの平均変化（それぞれ増加及び減少）量は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の両方で統計学的に有意に大きかった。それ以外の血液学的検査項目では統計学的な有意差は認められなかった。

血液生化学検査

トリグリセリドのベースラインから投与 14 週時までの平均増加量は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でのみ統計学的に有意に大きかった。AST 及び血清クレアチニンのベースラインから投与 14 週時までの平均増加量は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかったが，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。MTX 継続群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれも，ALT のベースラインから投与 14 週時までの平均変化量に統計学的に有意な差は認められなかった。

LDL-C，HDL-C 及び総コレステロールの平均増加量は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きく，かつ臨床的に意味のあるものであった。

しかし，総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比は，ウパダシチニブ群及び MTX 継続群のいずれも，投与 14 週時まで統計学的に有意な変化は認められなかった。

投与 48 週時データカットオフ

血液学的検査

ヘモグロビン，ヘマトクリット，好中球及び血小板のベースラインから投与 48 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれの投与順でもわずかであった。総リンパ球については，ウパダシチニブ群では投与 20 週時までに，及び MTX→ ウパダシチニブ群では切替え後に，ベースラインからのわずかな増加が認められたが，その後は投与 48 週時データカットオフまでにベースラインに近い値へと戻った。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群では，投与 14 週時以降，血液生化学検査値に，意味のあるベースラインからの更なる増加は認められなかった。ウパダシチニブ群では，投与 14 週時以降，LDL-C，HDL-C，総コレステロール及びトリグリセリドに，臨床的に意味のあるベースラインからの更なる増加は認められなかった。MTX→ ウパダシチニブ群では切替え後に，LDL-C，HDL-C，総コレステロール，トリグリセリドにベースラインからの増加が認められたが，これはウパダシチニブ群で認められた増加と一貫するものであった。しかし，総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比は，いずれの投与順でも，投与 48 週時データカットオフまで変化しなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M15-555 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.1.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2_G（血液生化学検査）に示す。投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M15-555 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.1.4_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.5_G（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ヘモグロビン，ヘマトクリット，好中球及び血小板のベースラインから投与 84 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれの投与順でもわずかであった。総リンパ球については，投与 36 週時までにベースラインからのわずかな増加が認められた。その後は投与 48 週時までにベースラインに近い値へと戻り，投与 84 週時データカットオフまで維持した。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群及び MTX→ ウパダシチニブ群のいずれでも，ALT，AST，クレアチニン及びクレアチンホスホキナーゼのベースラインから投与 84 週時まで平均変化量に増加が認められた。投与 84 週時まで LDL-C，HDL-C 及びトリグリセリドにベースラインからの増加が認められたが，LDL-C：HDL-C の比は，いずれの投与順でも，投与 84 週時データカットオフまで変化しなかった。

2.7.4.3.3.1.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.1.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.1.2_G（血液生化学検査）に示す。投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M13-545 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3__4.1.1.4.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.1.4.2_G（血液生化学検査）に示す。

投与 24 週時

血液学的検査

ヘモグロビン及びヘマトクリットのベースラインから投与 24 週時までの平均変化量は，いずれの投与群でもわずかであった。総リンパ球及び好中球のベースラインから投与 24 週時までの平均変化（それぞれ増加及び減少）量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きかった。血小板のベースラインから投与 24 週時までの平均変化量は，いずれの投与群でも同程度であり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

血液生化学検査

AST，アルブミン及びビリルビンのベースラインから投与 24 週時までの平均変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に上回っていた。ALT のベースラインから投与 24 週時までの平均変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でのみ数値的に上回っていた。AST 及び ALT の平均増加量は，臨床的に意味のある変化ではなかった。クレアチニン，血中尿素窒素及びクレアチンホスホキナーゼのベースラインから投与 24 週時までの平均変化量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に上回っていた。クレアチニンの平均増加量は，臨床的に意味のある変化ではなかった。LDL-C，HDL-C 及びコレステロールのベースラインから投与 24 週時までの平均増加量は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に上回っていた。しかし，総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比は，ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群のいずれも，ベースラインから投与 24 週時まで変化しなかった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

血液学的検査

ヘモグロビン，ヘマトクリット，総リンパ球，好中球及び血小板のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量は，いずれの投与順でもわずかであった。

血液生化学検査

ウパダシチニブ 15 mg 単独群，30 mg 単独群及び MTX 単独群では，血液生化学検査の肝臓，腎臓，クレアチンホスホキナーゼ，脂質の各パラメータの平均値は，投与 12～72 週時データカットオフまでおおむね一定であった。MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg + MTX 群及びウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg→ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg + MTX/csDMARD 群でも同様の結果が認められた。

2.7.4.3.3.1.4 M14-465 試験

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__4.1.1（血液学的検査），Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査），及び Figure 14.3__4.1.5.1（血液学的検査及び血液生化学検査）に示す。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__4.1.4 に示す。

投与 26 週時

血液学的検査

ヘモグロビンでは，ベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均変化量は，ウパダシチニブ群とプラセボ群では同程度の減少が認められたが，アダリムマブ群では増加が認められた。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果では，ウパダシチニブ群と比較してアダリムマブ群で大きな増加が認められ，プラセボ群では減少が認められた。ヘマトクリットでは，ベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均変化量は，いずれの投与群でもわずかであった。総リンパ球では，ベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均変化量は，ウパダシチニブ群とプラセボ群とで同程度であり，アダリムマブ群で大きかった。好中球では，ベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均変化量はウパダシチニブ群とアダリムマブ群とで同程度であり，プラセボ群で小さかった。血小板では，ベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均減少量は，アダリムマブ群で最も大きく，次いでウパダシチニブ群，プラセボ群の順であった。ヘマトクリット，総リンパ球，好中球及び血小板の投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果は，投与 14 週時（救援治療切替え前）までの結果と同様であった。

血液生化学検査

ALT，AST 及び血清クレアチニンのベースラインから投与 14 週時までの平均増加量は，プラセボ群及びアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に上回っていた。ALT，AST 及び血清クレアチニンの平均増加量は，臨床的に意味のある変化ではなかった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も同様であった。血中クレアチンホスホキナーゼ，LDL-C，HDL-C 及び総コレステロールのベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均増加量は，プラセボ群及びアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に上回っていた。しかし，総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比は，いずれの投与群でも，ベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）まで変化しなかった。トリグリセリドのベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均増加量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に上回っていた。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も同様であった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M14-465 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3　4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 72 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M14-465 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3　4.1.4 に示す。

血液学的検査

ヘモグロビン，ヘマトクリット，好中球及び血小板のベースラインから投与 72 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれの投与順でもわずかであった。ウパダシチニブ群及びアダリムマブ群（治療切替えなし）では，総リンパ球のベースラインからの平均変化量に投与 26 週時以降，増加は認められなかった。投与 72 週時の総リンパ球のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ群（治療切替えなし），プラセボ→ ウパダシチニブ群及びアダリムマブ群→ ウパダシチニブ群と比較して，アダリムマブ群（治療切替えなし）及びウパダシチニブ→アダリムマブ群で高かった。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群及びアダリムマブ群（治療切替えなし）では，血液生化学検査の各パラメータのベースラインからの平均変化量に，投与 26 週時以降，臨床的に意味のある増加は認められなかった。

プラセボ又はアダリムマブ投与からウパダシチニブ投与に切り替えた被験者では，治験薬切替え後に LDL-C，HDL-C，総コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの平均変化量の増加が認められた。この結果は，ウパダシチニブ群（治療切替えなし）の結果と一致した。ウパダシチニブ投与からアダリムマブ投与に切り替えた被験者では，治験薬切替え後に

LDL-C，HDL-C，総コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの平均変化量に減少が認められた。これらの被験者の投与 42 週時までの各パラメータのベースラインからの平均変化量はアダリムマブ群（治療切替えなし）の結果と同様であった。LDL-C：HDL-C の比は，いずれの投与順でも，ベースラインから投与 72 週時データカットオフまで変化しなかった。

2.7.4.3.3.1.5 M13-542 試験

投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2.2（血液生化学検査），Figure 14.3__4.1.5.1，Figure 14.3__4.1.5.2 及び Figure 14.3__4.1.5.3（血液学的検査），並びに Figure 14.3__4.1.5.4 及び Figure 14.3__4.1.5.5（血液生化学検査）に示す。投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.4.2（血液生化学検査），Table 14.3__4.1.4.2.1（血液学的検査），及び Table 14.3__4.1.4.2.2（血液生化学検査）に示す。

投与 12 週時

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でのみ統計学的に有意に大きかった。ヘマトクリット及び好中球のベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の両方で統計学的に有意に大きかった。総リンパ球及び血小板のベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなかった。

血液生化学検査

ALT，AST，ALP，ビリルビン，クレアチニン及び血中クレアチンホスホキナーゼのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，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。ALT，AST，ALP 及びクレアチニンの平均増加量は，臨床的に意味のある変化ではなかった。LDL-C，HDL-C，トリグリセリド及びコレステロールのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，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。しかし，総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比は，ウパダシチニブ群及びプラセボ群のいずれも，ベースラインから投与 12 週時まで変化しなかった。

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

投与 24 週時までの結果では，いくつかの検査項目に投与群間で数値的な差が認められたものの，統計学的に有意な差ではなかった。

血液生化学検査

投与 24 週時までの結果では，ALT，AST，ビリルビン及びクレアチニンのベースラインからの増加がウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で認められた。ALT，AST，ビリルビン及びクレアチニンの平均増加量は，臨床的に意味のある変化ではなかった。HDL-C，LDL-C，トリグリセリド及びコレステロールのベースラインからの投与 24 週時までの平均変化量は，ウパダシチニブ群と，プラセボ→ ウパダシチニブ群との間で同程度であった。血中クレアチンホスホキナーゼのベースラインから投与 24 週時までの平均増加量は，ウパダシチニブ 15 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（ウパダシチニブ群又はプラセボ→ ウパダシチニブ群）で大きかった。

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-542 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に，ベースラインからの平均変化率は，M13-542 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.1.4（血液生化学検査），Table 14.3__4.1.5（血液学的検査），及び Table 14.3__4.1.6（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ヘモグロビン，ヘマトクリット，好中球及び血小板のベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれの投与順でもわずかであった。ウパダシチニブ群では，投与開始から投与 12 週時までヘモグロビンの減少が認められ，ヘモグロビンのベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で大きかった。投与継続に従ってヘモグロビンは増加したが，ベースライン値までは回復しなかった。投与 60 週時データカットオフのヘモグロビンのベースラインからの減少量は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で大きかった。リンパ球はベースラインから投与 60 週時データカットオフまでにいずれの投与順でも減少したが，減少量はわずかであった。投与 12 週時にウパダシチニブ投与に切り替えた被験者では，リンパ球が増加し，ベースライン値に近い値まで回復した。好中球は，ウパダシチニブの投与開始後 4～8 週間に減少したが，その後は一定を維持した。血小板の変化量と静脈血栓塞栓症の関連は認められなかった。

609

血液生化学検査

ウパダシチニブ群では，血液生化学検査値にベースラインからの意味のある更なる増加は認められなかった。プラセボ→ ウパダシチニブ群では，投与 12 週時以降，ALT，AST，LDL-C，コレステロール，トリグリセリド，クレアチニン及びクレアチンホスホキナーゼに増加が認められたが，第 2 ピリオドでは更なる変化は認められなかった。これはウパダシチニブ群で認められた増加と一貫するものであった。

2.7.4.3.3.1.6 M13-549 試験

投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__4.1.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.4.2（血液生化学検査）に示す。

投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-549 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M13-549 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.1.4（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.5（血液生化学検査）に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

ヘモグロビン及びヘマトクリットのベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でのみ統計学的に有意に大きかった。総リンパ球のベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなかった。好中球のベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は用量依存的であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の両方で統計学的に有意に大きかった。血小板のベースラインから投与 12 週時までの平均減少量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群でのみ統計学的に有意に大きかった。

血液生化学検査

ALT，AST 及び血清クレアチニンのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きかった（ただし，ウパダシチニブ 15 mg 群の ALT を除く）。ALT，AST 及び血清クレアチニンの平均増加量は，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。LDL-C，HDL-C 及びコレステロールの平均変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きく，かつ臨床的に意味のあるものであった。しかし，総コレステロール：HDL-C 及び

LDL-C：HDL-C の比は，ウパダシチニブ群及びプラセボ群のいずれも，投与 12 週時まで変化せず，統計学的に有意ではなかった。トリグリセリドのベースラインから投与 12 週時までの平均増加量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でのみ統計学的に有意に大きかった。

投与 60 週時データカットオフ

血液学的検査

ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球，好中球及び血小板のベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれの投与順でもわずかであった。リンパ球では，投与 12 週時以降，ベースラインからの更なる増加は認められなかった。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群では，投与 12 週時以降，血液生化学検査値にベースラインからの意味のある更なる増加は認められなかった。プラセボ→ ウパダシチニブ群では，投与 12 週時以降，ALT，AST，クレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，LDL-C 及びトリグリセリドに増加が認められたが，これはウパダシチニブ群で認められた増加と一貫するものであった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-549 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M13-549 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.1.4（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.5（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球，好中球及び血小板のベースラインから投与 84 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれの投与順でもわずかであった。ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ 30 mg 群でより大きかった。リンパ球では，投与 12 週時以降，ベースラインからの更なる増加は認められなかった。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群では，投与 12 週時以降，血液生化学検査値にベースラインからの意味のある更なる増加は認められなかった。プラセボ→ ウパダシチニブ群では，投与 12 週時以降，ALT，AST，クレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，LDL-C 及びトリグリセリドに増加が認められたが，これはウパダシチニブ群で認められた増加と一貫するものであった。

2.7.4.3.3.2 第 II 相比較試験

2.7.4.3.3.2.1 M13-537 試験

血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ヘモグロビン及びヘマトクリットのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ群と比較して主に高用量群（ウパダシチニブ 12 mg 群，18 mg 群及び 24 mg 群）で統計学的に有意に大きかった。総リンパ球，好中球，及び血小板のベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ群と比較していずれのウパダシチニブ群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群では，治療期間中に血液生化学検査に関連する有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 名（ウパダシチニブ 18 mg 群）に，血中コレステロール増加が 1 名（ウパダシチニブ 6 mg 群）に，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 6 名（ウパダシチニブ 12 mg 群 3 名，18 mg 群 2 名及び 24 mg 群 1 名）に認められた。軽度の LDL-C 増加及び HDL-C 増加がウパダシチニブ群で認められ，この増加はウパダシチニブ 6 mg 以上の用量を投与したときに到達した曝露量で頭打ちとなったと考えられた。しかし，LDL-C：HDL-C の比は投与 12 週時まで変化しなかった。また，クレアチンホスホキナーゼは用量依存的に増加する傾向があると考えられた。しかし，いずれのウパダシチニブ群でも平均値は試験期間を通じて基準値範囲内であった。

2.7.4.3.3.2.2 M13-550 試験

血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ヘモグロビン及びヘマトクリットのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ群と比較して主に高用量群（ウパダシチニブ 6 mg 群，12 mg 群及び 18 mg 群）で統計学的に有意に大きかった。総リンパ球のベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 18 mg 群でのみ統計学的に有意に大きかった。好中球及び血小板のベースラインから投与 12 週時までの平均変化量は，プラセボ群と比較していずれのウパダシチニブ群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

血液生化学検査

ウパダシチニブ群では，治療期間中に血液生化学検査に関連する有害事象として，血中コレステロール増加が 2 名（ウパダシチニブ 6 mg 群），高コレステロール血症が 5 名（ウパダシチニブ 3 mg 群 2 名，6 mg 群 1 名及び 12 mg 群 2 名），低比重リポ蛋白増加が 1 名（ウパダシチニブ 6 mg 群），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 5 名（ウパダシチニブ 18 mg 群），血中ビリルビン増加が 1 名（ウパダシチニブ 18 mg 群），及びトランスアミナーゼ上昇が 1 名（ウパダシチニブ 18 mg 群）に認められた。軽度の LDL-C 増加及び HDL-C 増加がウパダシチニブ群で認められ，この増加はウパダシチニブ 6 mg 以上の用量を投与したときに到達した曝露量で頭打ちとなったと考えられた。しかし，LDL-C：HDL-C の比は投与 12 週時まで変化しなかった。また，クレアチンホスホキナーゼは用量依存的に増加する傾向があると考えられた。しかし，いずれのウパダシチニブ群でも平均値は試験期間を通じて基準値範囲内であった。

2.7.4.3.4 個々の被験者の変化

2.7.4.3.4.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.3.4.1.1 M14-663 試験

投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.1.2.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2.2.1（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.1.2.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2.2.2（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.1.2.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2.2.3（血液生化学検査）に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合の範囲は 2.0%～24.0%であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合は 2.0%以下であった。

2.7.4.3.4.1.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__4.2.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.1

（血液生化学検査）に示す。投与 14 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__4.2.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.2（血液生化学検査）に示す。投与 14 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表については，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__4.2.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.3（血液生化学検査）に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

2.7.4.3.4.1.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.2.1.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2.2.1_G（血液生化学検査）に示す。投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.2.1.2_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2.2.2_G（血液生化学検査）に示す。投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表は，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.2.1.3_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.2.2.3_G（血液生化学検査）に示す。投与 72 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のクロス表は，M13-545 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__4.2_G に示す。

投与 24 週時

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合の範囲は 0.3%～9.9%であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合の範囲は 0.3%～3.2%であった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

血液学的検査

ウパダシチニブ単独群及び MTX 単独群の血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合の範囲は 0.3%～11.8%であった。

全ウパダシチニブ群の血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合の範囲は 0.3%～10.8%であった。

血液生化学検査

ウパダシチニブ単独群及び MTX 単独群の血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合の範囲は 0.3%～5.4%であった。

全ウパダシチニブ群の血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合の範囲は 0.3%～3.3%であった。

2.7.4.3.4.1.4 M14-465 試験

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__4.2.1.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__4.2.1.2.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.2.2（血液生化学検査）に示す。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__4.2.1.3.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.3.2（血液生化学検査）に示す。投与 72 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のクロス表は，M14-465 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__4.2.1 に示す。

投与 26 週時

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

2.7.4.3.4.1.5 M13-542 試験

投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.2.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.1（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.2.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.2（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.2.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.3（血液生化学検査）に示す。

投与 12 週時

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

2.7.4.3.4.1.6 M13-549 試験

投与 12 週時の血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__4.2.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.1（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時の血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__4.2.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.2（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時の血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__4.2.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.2.3（血液生化学検査）に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，試験期間中のいずれの時点でも，Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はごく少数であった。

2.7.4.3.4.2 第 II 相比較試験

2.7.4.3.4.2.1 M13-537 試験

血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__4.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.1（血液生化学検査）に示す。血液学的検査，血液生化学検査及び肝機能検査（最大グレード）のクロス表は，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__4.2.2（血液学的検査），Table 14.3__4.3.2（血液生化学検査）及び Table 14.3__4.6.1（肝機能検査）に示す。血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表は，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__4.2.3（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.3（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ベースラインで正常値又は高値から低値（最終時）への変化が 10%超の被験者で認められた投与群を検査項目別に以下に示す。ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球では，ウパダシチニブ 12 mg 以上の用量群，リンパ球ではウパダシチニブ 6 mg 以上の用量群，並びに白血球ではウパダシチニブ 12 mg 群であった。その他の検査項目では，低値又は高値への変化が認められた被験者は少なかった。

血液生化学検査

AST，ALT 及び総ビリルビンでは，ベースラインで正常又は低値から高値（最終時）への変化が，ほぼすべてのウパダシチニブ群で認められた（ただし，ウパダシチニブ 6 mg 群の ALT，及び 3 mg 群の総ビリルビンを除く）。AST 及び ALT では，当該の変化がプラセボ群でも認められた。ALP では，ウパダシチニブ群及びプラセボ群のいずれでも当該の変化は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼでは，ベースラインで正常又は低値から高値（最終時）への変化が，ウパダシチニブ群全体の 13%超に認められた。総コレステロール及び LDL-C では，当該の変化が認められた被験者の割合が，プラセボ群（それぞれ 15%及び 18%）と比較して各ウパダシチニブ群（それぞれ 36%～55%及び 33%～65%）で高かった。トリグリセリドでは，当該

の変化が認められた被験者の割合が，各ウパダシチニブ群（14%～29%）と比較してプラセボ群（32%）で高かった。その他の検査項目では，変化が認められた被験者は少なかった。

2.7.4.3.4.2.2 M13-550 試験

血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__4.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.1（血液生化学検査）に示す。血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__4.2.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.2（血液生化学検査）に示す。血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表は，M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__4.2.3（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.3（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

ベースラインで正常値又は高値から低値（最終時）への変化のうち，高頻度に認められた変化を検査項目別及び投与群別に以下に示す。当該の変化が，リンパ球では全ウパダシチニブ群の 10%超の被験者に，赤血球ではウパダシチニブ 6 mg 群，12 mg 群及び 18 mg 群の 10%超の被験者に，ヘモグロビンではウパダシチニブ 3 mg 群，12 mg 群及び 18 mg 群の 10%超の被験者に，並びにヘマトクリットではウパダシチニブ 12 mg 群及びウパダシチニブ 18 mg 群の 15%超の被験者に認められた。その他の検査項目では，低値又は高値への変化が認められた被験者は少なかった。

血液生化学検査

AST 及び ALT では，ベースラインで正常又は低値から高値（最終時）への変化がすべてのウパダシチニブ群で認められた。総ビリルビンでは，当該の変化がウパダシチニブ 12 mg 群及び 18 mg 群で認められた。クレアチンホスホキナーゼでは，ベースラインで正常又は低値から高値（最終時）への変化が，各ウパダシチニブ群の 7%超に認められた。総コレステロール，LDL-C，及びトリグリセリドでは，当該の変化が認められた被験者の割合が，プラセボ群（それぞれ 16.7%，22.2%及び 16.2%）と比較して各ウパダシチニブ群（それぞれ 32.0%～55.2%，33.3%～56.5%及び 10.3%～21.4%）で高かった。

2.7.4.3.5 個々の臨床的に重要な異常

2.7.4.3.5.1 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.3.5.1.1 M14-663 試験

投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（共通毒性基準［以下「CTC」］ Grade 3 以上）の集計表は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.2.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.2.3.1（血液生化学検査）に示す。投

与 60 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3　4.2.4.1 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

投与 12 週時までに，Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少又はリンパ球減少が認められた被験者の割合は，他の投与群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。Grade 4 のヘモグロビン減少は認められなかった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少は認められなかった。投与 12 週時までに，Grade 4 の好中球減少が認められた被験者はいなかった。投与 12 週時までに，Grade 4 のリンパ球減少が認められた 3 名のうち，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名ではリンパ球減少により治験薬の投与を中止し，ウパダシチニブ 30 mg 群の別の 1 名ではリンパ球減少症の発現の約 5 日後に感染症（ニューモシスチス肺炎）が認められた。

血液生化学検査

投与 12 週時までに，Grade 3 又は Grade 4 の ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者はごく少数であった。同様に，Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者はごく少数であった。横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

投与 60 週時データカットオフ

血液学的検査

投与 60 週時データカットオフまでに，Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少又はリンパ球減少が認められた被験者の割合は，他の投与群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少は単発のものであり，投与 60 週時データカットオフまでの 1 時点でのみ認められ投与 60 週時データカットオフまでに，Grade 4 の好中球減少がウパダシチニブ 7.5 mg 群の 1 名に認められた。当該の 1 名では，好中球減少症の発現の約 5 日前に鼻咽頭炎が認められ，好中球減少が認められた後も治験薬の投与が継続された。投与 60 週時データカットオフまでに，Grade 4 のリンパ球減少が認められた 9 名のうち，3 名ではリンパ球減少により治験薬の投与を中止し，3 名ではリンパ球減少症の発現前後（約 16 日前～5 日後）に感染症（肺炎，感染性腸炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎［各 1 件］）が認められた。

血液生化学検査

投与 60 週時データカットオフまでに，Grade 3 又は Grade 4 の ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者はごく少数であった。同様に，Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者はごく少数であった。横紋筋融解症を発現した被験者はいなかっ

た。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名では追跡調査期間中に血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M14-663 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.1（血液生化学検査）に示す。投与 84 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M14-663 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.4.1 に示す。

血液学的検査

投与 84 週時データカットオフまでに，Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少又はリンパ球減少が認められた被験者の割合は，他の投与群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少は認められなかった。投与 84 週時データカットオフまでに，Grade 4 のリンパ球減少が認められた 10 名のうち，3 名ではリンパ球減少により治験薬の投与を中止した。Grade 4 の好中球減少がウパダシチニブ 7.5 mg 群の 1 名に認められたが，治験薬の投与が中止されることはなかった。

血液生化学検査

投与 84 週時データカットオフまでに，Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は小さかった。横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は，追跡調査期間中に血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.3.5.1.2 M15-555 試験

投与 14 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__4.3.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.2.1（血液生化学検査）に示す。投与 14 週時までの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__4.4.1 に示す。

投与 48 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M15-555 試験総括報告書（48 週時）Table 14.3__4.2.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.1_G（血液生化学検査）に示す。投与 48 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M15-555 試験総括報告書（48 週時）Table 14.3__4.4.1_G に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少，好中球減少又はリンパ球減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。治療期間中の複数時点（2 時点以上）で Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた被験者は 3 名（各群 1 名）であった。Grade 4 の好中球減少が認められた被験者はいなかった。治療期間中の 1 時点で Grade 4 のリンパ球減少が認められた被験者は 1 名（ウパダシチニブ 30 mg 群）のみであった。本被験者に，感染症の報告はなかった。

血液生化学検査

Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ群でのみ認められた（各群 2 名）。当該 4 名のうち血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者はおらず，横紋筋融解症を発現した被験者もいなかった。また，いずれも無症候性であった。Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。Grade 3 の ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者はごく少数であった。また，Grade 4 の ALT 増加又は AST 増加は報告されなかった。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

投与 48 週時データカットオフ

血液学的検査

Grade 3 のヘモグロビン減少，好中球減少又はリンパ球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。当該の Grade 4 の好中球減少の発現前後に感染症の報告はなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 3 名及び 15 mg 群の 1 名に Grade 4 のリンパ球減少が認められた。当該の 4 名のうち 2 名で，リンパ球減少症の発現前後に感染症が認められた。1 名はウパダシチニブ 30 mg 群の被験者で，Grade 4 のリンパ球減少の発現の 3 日前に帯状疱疹を発現した。もう 1 名はウパダシチニブ 15 mg 群の被験者で，鼻炎及び急性の中耳炎を発現したが，いずれも Grade 4 のリンパ球減少の発現の 5 日前に回復していた。

血液生化学検査

Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。当該被験者のうち横紋筋融解症を発現した被験者はおらず，Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった。また，2 件の Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除いて，いずれも無症候性であった。当該の 2 件の Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の約 2 ヵ月後に筋肉痛［原因に関する報告なし］を発現）及び 30 mg 群の 1 名（1 回の Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛［激しい身体活動による］を発現）

で報告された。Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群（6 名，1.9%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（10 名，3.2%）で多かった。Grade 3 の AST 増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と 30 mg 群との間で同じであった（各 4 名，1.3%）。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に Grade 4 の ALT 増加及び AST 増加が認められた。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M15-555 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.2.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.1_G（血液生化学検査）に示す。投与 84 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M15-555 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.4.1_G に示す。

血液学的検査

投与 84 週時データカットオフまでに，Grade 3 のヘモグロビン減少，好中球減少又はリンパ球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。同様に，Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。ウパダシチニブ 30 mg 最終投与の 30 日後，1 名に Grade 4 の好中球減少が認められた。当該の Grade 4 の好中球減少の発現前後に感染症の報告はなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 4 名及び 15 mg 群の 1 名に Grade 4 のリンパ球減少が認められた。当該の 5 名のうち 3 名で，リンパ球減少の発現前後に感染症が認められた。

血液生化学検査

投与 84 週時データカットオフまでに，Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。当該被験者のうち横紋筋融解症を発現した被験者はおらず，Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった。Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者のうち 2 名は，筋肉痛の症状があった。Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群（8 名，2.5%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（14 名，4.5%）で多かった。Grade 3 の AST 増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4 名（1.3%）及び 30 mg 群で 5 名（1.6%）であり，おおむね同程度であった。Grade 3 の AST 増加が認められたすべての被験者は Grade 3 の ALT 増加も認められた。Grade 3 の ALT 増加のみが認められた被験者のうち，ウパダシチニブ 30 mg 群の 4 名は治療期間中に 2 時点以上で Grade 3 の ALT 増加が認められた。ウパダシチニブ 30 mg

群の 1 名に Grade 4 の ALT 増加及び AST 増加が認められ，治験薬の投与を中断した。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.3.5.1.3 M13-545 試験

投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.4.1.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.1.4.2.1_G（血液生化学検査）に示す。投与 24 週時までの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.5.1.1_G に示す。

投与 24 週時

血液学的検査

Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少，好中球減少，白血球減少又は血小板減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた 67 名のうちの大部分では，当該の減少は一過性であり，治療期間中の 1 時点でのみ認められた。治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少は認められなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に Grade 4 の好中球減少，リンパ球減少及び白血球減少が認められ，当該の減少の発現前後（約 4 日前）に感染症として肺炎及び敗血症が報告された。本被験者は肺炎及び敗血症により死亡した。本被験者では，Grade 3 及び Grade 4 の白血球減少が 2 時点以上（3 時点）で認められていた。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に，1 時点でのみ発現した Grade 4 の血小板減少が認められた。

血液生化学検査

投与 24 週までに，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でのみ，Grade 3 及び Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者のうち，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。また，筋肉痛を発現した 1 名を除いて，いずれも無症候性であった。当該の 1 名では，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 時点でのみ認められた。Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者の割合は MTX 群（3.5%，11 名）で高かったが，ウパダシチニブ 15 mg 群（1.3%，4 名）とウパダシチニブ 30 mg 群（1.6%，5 名）との間で同程度であった。Grade 4 の ALT 増加が認められた被験者はごく少数であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名［0.6%］，ウパダシチニブ 30 mg 群 0 名及び MTX 群 3 名［1.0%］）。Grade 3 の AST 増加が認められた被験者の割合は MTX 群（2.6%，8 名）で最も高く，次いでウパダシチニブ 30 mg 群（1.3%，4 名）で高く，ウパダシチニブ 15 mg 群（0.3%，1 名）で最も低かった。Grade 4 の AST 増加はウパダシチニブ 15 mg 群の 2 名（0.6%）でのみ認められた。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-545 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__4.3.1.1_G（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.2.1_G（血液生化学検査）に示す。投与 72 週時までの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-545 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__4.4.1_G に示す。

血液学的検査

投与 72 週時データカットオフまでに，単独群では，Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び MTX 単独群と比較して 30 mg 単独群で高かった。Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群と比較して 30 mg 単独群及び MTX 単独群で高かった。Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の約半数は，一過性の減少であり，治療期間中の 1 時点でのみ認められた。全ウパダシチニブ群では，Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，15 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。単独群では，Grade 3 の好中球減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び MTX 単独群と比較して 30 mg 単独群で高かった。Grade 4 の好中球減少がウパダシチニブ 30 mg 単独群の 1 名に認められた。Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少が認められた被験者の大部分は，一過性の減少であり，治療期間中の 1 時点でのみ認められた。全ウパダシチニブ群では，Grade 3 の好中球減少が認められた被験者の割合は，15 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。単独群では，Grade 3 のリンパ球減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び MTX 単独群と比較して 30 mg 単独群で高かった。Grade 4 のリンパ球減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群と比較して 30 mg 単独群及び MTX 単独群で高かった。Grade 3 又は Grade 4 のリンパ球減少が認められた被験者の大部分は，治療期間中に複数回認められ，投与 72 週時データカットオフまでに正常に復した。Grade 4 のリンパ球減少が認められた被験者のうち 5 名は有害事象として報告され，3 名はリンパ球減少の発現前後に感染症を発現していた。全ウパダシチニブ群では，Grade 3 のリンパ球減少が認められた被験者の割合は，15 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。Grade 3 又は Grade 4 の白血球減少が認められた被験者は，ウパダシチニブ 30 mg 単独群でのみ報告された。Grade 3 の血小板数減少は認められなかった。Grade 4 の血小板数減少はウパダシチニブ 30 mg 単独群の 1 名に 1 時点でのみ認められ，無症候性であった。

血液生化学検査

投与 72 週時データカットオフまでに，単独群では，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，MTX 単独群と比較してウパダシチニブ単独群で高く，ウパダシチニブ 15 mg 単独群と 30 mg 単独群で同程度であった。全ウパダシチニブ群では，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 群と比較して 30 mg

群で高かった。Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ単独群でのみ報告され，15 mg 単独群で 2 名，30 mg 単独群で 7 名であった。Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者のうち，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。また，筋肉痛を発現した 2 名を除いて，いずれも無症候性であった。当該の 2 名では，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 時点でのみ認められた。単独群では，Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者の割合は，MTX 単独群（7.1%，22 名）で高く，ウパダシチニブ 15 mg 単独群と 30 mg 単独群で同じ（いずれも 3.5%，各 11 名）であった。全ウパダシチニブ群では，Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者の割合は，15 mg 群（4.2%，14 名）及び 30 mg 群（4.0%，13 名）で同程度であった。Grade 4 の ALT 増加が認められた被験者は少数であり，いずれも単独群で認められた（ウパダシチニブ 15 mg 単独群 3 名［1.0%］，30 mg 単独群 1 名［0.3%］及び MTX 単独群 5 名［1.6%］）。このうち，MTX 単独群の 4 名を除く計 5 名が Grade 4 の AST 増加も認められた。単独群では，Grade 3 の AST 増加が認められた被験者の割合は，MTX 単独群（4.2%，13 名）で最も高く，次いでウパダシチニブ 30 mg 単独群（2.3%，7 名）で高く，15 mg 単独群（1.0%，3 名）で最も低かった。全ウパダシチニブ群では，Grade 3 の AST 増加が認められた被験者の割合は，15 mg 群（1.2%，4 名）と比較して 30 mg 群（2.1%，7 名）で高かった。Grade 4 の AST 増加が認められた被験者は少数であり，いずれも単独群で認められた（ウパダシチニブ 15 mg 単独群 3 名［1.0%］，30 mg 単独群 1 名［0.3%］及び MTX 単独群 1 名［0.3%］）。Grade 4 の ALT 増加及び AST 増加の大部分は一過性の増加であり，ほとんどがデータカットオフまでに正常に復した。投与 72 週時データカットオフまでに，Grade 3 の血清クレアチニン増加が全ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に認められ，Grade 4 の血清クレアチニン増加がウパダシチニブ 15 mg 単独群の 1 名に認められた。いずれも 1 時点でのみ認められた。

2.7.4.3.5.1.4 M14-465 試験

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__4.3.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.2.2（血液生化学検査）に示す。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__4.4.2 に示す。

投与 26 週時

血液学的検査

投与 14 週時（救援治療切替え前）までに，Grade 3 の好中球減少が認められた被験者の割合は，いずれの投与群でも同程度であった（ウパダシチニブ群 0.6%［4/650 名］，アダリムマブ群 0.3%［1/325 名］，プラセボ群 0.2%［1/650 名］）。Grade 4 の好中球減少はウパダシチニブ群（0.5%，3/650 名）でのみ認められた（いずれも投与 14 週時［救援治療切替え前］までに発

現）。当該の 3 名中 2 名に感染症（歯膿瘍，尿路性敗血症）が報告されたが，いずれも好中球減少症の発現直前に回復していた。Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ群（2.5%，16/650 名）及びプラセボ群（2.8%，18/650 名）で同程度であったが，アダリムマブ群（1.2%，4/325 名）ではわずかに低かった。投与 14 週時（救援治療切替え前）までの Grade 4 のヘモグロビン減少（ウパダシチニブ群及びプラセボ群各 0.6%［4/650 名］，アダリムマブ群 0.3%［1/325 名］）及び投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの Grade 3 のヘモグロビン減少（ウパダシチニブ群 3.7%［24/650 名］，プラセボ群 2.9%［19/650 名］に対して，アダリムマブ群 1.8%［6/325 名］）についても同様の結果であった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった（ウパダシチニブ群 0.8%［5/650 名］，アダリムマブ群 0.6%［2/325 名］，プラセボ群 0.9%［6/650 名］）。

血液生化学検査

投与 14 週時（救援治療切替え前）までに，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ群及びプラセボ群でのみ認められ，発現した被験者の割合は同程度であった（ウパダシチニブ群 0.5%［3/650 名］及びプラセボ群 0.3%［2/651 名］）。Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ群の 1 名及びアダリムマブ群の 1 名に認められた。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ群の 0.8%（5/650 名），プラセボ群の 0.5%（3/651 名）及びアダリムマブ群の 0.3%（1/326 名）に認められた。投与 14～26 週時にかけて，新たに 1 名（ウパダシチニブ群）が，当初ランダム化された治療を受けていた際に Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者のうち，クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者はおらず，横紋筋融解症を発現した被験者もいなかった。また，ウパダシチニブ群の 1 名を除いて，いずれも無症候性であった。当該の 1 名では，投与 14 週時（救援治療切替え前）までに，一過性の筋力低下を伴う Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を 1 回発現した。投与 14 週時（救援治療切替え前）までに Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群（1.2%，4 名）及びプラセボ群（1.4%，9 名）と比較してウパダシチニブ群（2.5%，16 名）で高かった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も同様であった（ウパダシチニブ群 3.8%［25 名］，アダリムマブ群 1.2%［4 名］，及びプラセボ群 2.0%［13 名］）。投与 14 週時（救援治療切替え前）までに Grade 3 の AST 増加が認められた被験者の割合は，各投与群で同程度であった（ウパダシチニブ群 1.5%［10 名］，アダリムマブ群 1.2%［4 名］，及びプラセボ群 0.5%［3 名］）。26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに Grade 3 の AST 増加が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ群（2.0%，13 名）で最も高く，次いでアダリムマブ群（1.2%，4 名）及びプラセボ群（0.6%，4 名）であった。投与 14 週時（救援治療切替え前）までに Grade 4 の ALT 増加が認められた被験者の割合は，各投与群で同程度であった（ウパダシチニブ群 0.5%［3 名］，アダリムマブ群 0.6%［2 名］，及びプラセボ群 0.2%［1 名］）。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も同様であった（ウパダシチニブ群 0.5%［3

名］，アダリムマブ群 0.6%［2 名］，及びプラセボ群 0.3%［2 名］）。Grade 4 の AST 増加が，ウパダシチニブ群の 2 名（0.3%），及びアダリムマブ群の 1 名（0.3%）で報告された（いずれも投与 14 週時までに発現）。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに Grade 3 の血清クレアチニン増加はほとんど発現せず，ウパダシチニブ群の 1 名及びアダリムマブ群の 1 名にのみ認められた（いずれも投与 14 週時［救援治療切替え前］までに発現）。Grade 4 の血清クレアチニン増加を発現した被験者は，いずれの投与群にもいなかった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M14-465 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__4.3.1.1.1（血液学的検査）Table 14.3__4.3.2.1.1（血液生化学検査）に示す。投与 72 週時までの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M14-465 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__4.4.1.1 に示す。

血液学的検査

投与 72 週時データカットオフまでに，Grade 3 の好中球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ群で 14 名（1.0%），アダリムマブ群で 2 名（0.3%）であった。Grade 4 の好中球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ群で 4 名（0.3%），アダリムマブ群で 1 名（0.2%）であった。Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少の大部分は一過性の減少であり，いずれの投与群でも 1 時点でのみ認められた。Grade 4 の好中球減少が認められた 5 名中 2 名に感染症（歯膿瘍，尿路性敗血症）が報告されたが，いずれも好中球減少の発現直前に消失していた。Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群（3.0%，17 名）と比較してウパダシチニブ群（5.2%，74 名）で高かった。Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ群（1.3%，19 名）とアダリムマブ群（1.6%，9 名）で同程度であった。Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少の大部分は一過性の減少であり，いずれの投与群でも 1 時点でのみ認められた。Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球減少が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。Grade 3 又は Grade 4 のリンパ球減少の大部分は一過性の減少であり，いずれの投与群でも 1 時点でのみ認められた。Grade 4 のリンパ球減少が認められた被験者の半数弱で，Grade 4 のリンパ球減少の発現前後に感染症の発現が報告された。Grade 3 の白血球減少は，ウパダシチニブ群で 5 名（0.4%），アダリムマブ群で 1 名（0.2%）に認められた。当該の 6 名中 2 名では，治験薬の投与中止後 30 日以内に Grade 3 の白血球減少が複数回認められた。Grade 4 の白血球減少が認められた被験者はいなかった。Grade 3 の血小板減少がウパダシチニブ群の 1 名に 1 時点のみ報告された。Grade 4 の血小板減少が認められた被験者はいなかった。

血液生化学検査

投与 72 週時データカットオフまでに，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。Grade 4 の血中

クレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ群で 6 名（0.4%）及びアダリムマブ群で 1 名（0.2%）に認められた。横紋筋融解症を発現した被験者はおらず，血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった。Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者は，2 名を除き，いずれも無症候性であった。Grade 3 の ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群（ALT 増加 1.7%［10 名］及び AST 増加 1.2%［7 名］）と比較してウパダシチニブ群（ALT 増加 3.6%［51 名］及び AST 増加 2.1%［30 名］）で数値的に高かった。Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加の大部分は一過性の増加であり，いずれの投与群でも 1 時点でのみ認められた。Grade 4 の ALT 増加が認められた被験者はウパダシチニブ群で 5 名（0.4%）及びアダリムマブ群で 3 名（0.5%）であり，Grade 4 の AST 増加が認められた被験者はウパダシチニブ群で 3 名（0.2%）及びアダリムマブ群で 4 名（0.7%）であった。Grade 4 の ALT 増加の大部分及び AST 増加の半数強は一過性の増加であり，いずれの投与群でも 1 時点でのみ認められた。Grade 4 の ALT 増加と AST 増加の両方が認められた被験者は 3 名であり，いずれの被験者も Grade 3 又は Grade 4 のビリルビン増加は認められなかった。Grade 4 の ALT 増加又は AST 増加が認められた 12 名のうち 3 名は，Grade 4 の増加発現時に有害事象の発現が認められた。投与 72 週時データカットオフまでに，Grade 3 の血清クレアチニン増加がウパダシチニブ群及びアダリムマブ群の各 1 名に，Grade 4 の血清クレアチニン増加がウパダシチニブ群の 1 名に認められた。Grade 3 の血清クレアチニン増加が認められたアダリムマブ群の 1 名は，椎骨病変のため治験薬の投与を中止した後に複数回の血清クレアチニン増加が認められた。

2.7.4.3.5.1.5 M13-542 試験

投与 24 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.3.1.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.2.1.2（血液生化学検査）に示す。投与 24 週時までの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.4.1.2 に示す。

投与 12 週時

血液学的検査

投与 12 週時までに，4 名（ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ群各 1 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 2 名）で，Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少が治療期間中の 2 時点以上で認められた。

血液生化学検査

投与 12 週時までに，血液生化学検査に臨床的に重要な異常は認められなかった。

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

投与 24 週時までに，Grade 3 の好中球減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（2.1%，5/240 名）及び 15 mg 群（1.3%，3/234 名）で同程度であった。ウパダシチニブ 15 mg 群の 2 名にそれぞれ Grade 4 の好中球減少が認められた。Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少が認められた 10 名のうち，ウパダシチニブ 15 mg 群の 3 名では，Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少が治療期間中の 2 時点以上で認められた。

血液生化学検査

投与 24 週時までに，ウパダシチニブ群の 3 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名及び 30 mg 群 2 名）に Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった。Grade 3 又は Grade 4 の ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者はごく少数であった。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-542 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.1（血液生化学検査）に示す。投与 60 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-542 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.4.1 に示す。

血液学的検査

主な血液学的検査値（ヘモグロビン，白血球，リンパ球，好中球及び血小板）について，Grade 3 のヘモグロビン減少及び好中球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。Grade 4 のヘモグロビン減少及びリンパ球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。Grade 4 の好中球減少は，ウパダシチニブ 15 mg 群の 2 名にのみ認められた。

血液生化学検査

Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ群の 7 名に認められた（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名，30 mg 群 5 名）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に認められた。横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった。Grade 3 又は Grade 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者は少なかった。Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者は 11 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 4 名，30 mg 群 7 名）であり，Grade 3 の AST 増加が認められた被験者は 9 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 6 名，30 mg 群 3 名）であった。Grade 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者は 3 名（ALT 及び AST 増加がウパダシチニブ

15 mg 群及び 30 mg 群の各 1 名，ALT 増加がウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名）であった。Grade 3 のビリルビン増加が認められた被験者はウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名であった。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.3.5.1.6 M13-549 試験

投与 12 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__4.3.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.2.1（血液生化学検査）に示す。投与 12 週時までの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__4.4.1 に示す。

投与 60 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-549 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.3.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.2.1（血液生化学検査）に示す。投与 60 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-549 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.4.1 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

血液学的検査

Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少，好中球減少又はリンパ球減少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高かった。Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者のうち，約半数ではヘモグロビンが基準値の範囲内であった。4 名（ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 名）では，Grade 3 又は Grade 4 のヘモグロビン減少が治療期間中の 2 時点以上で認められた。1 名（ウパダシチニブ 15 mg 群）でのみ，Grade 4 の好中球減少が認められた。好中球減少症の発現前後に関連する臨床的事象（感染）は報告されなかった。Grade 4 のリンパ球減少が認められたウパダシチニブ群の被験者のうち，3 名ではリンパ球減少症の発現前後に感染症（単純ヘルペス，上気道感染及びウイルス感染）が認められた。

血液生化学検査

血中クレアチンホスホキナーゼ増加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高かった。Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者のうち，横紋筋融解症を発現した被験者又は筋毒性の徴候・症状を発現した被験者はおらず，クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった。1 名（ウパダシチニブ 30 mg 群）では Day 85 に筋肉痛及び筋力低下を伴う Grade 2 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。治験責任（担当）医師により，クレアチンホスホキナーゼ増加の原因は，同じく Day 85 に発現した急性疾患（ウイルス性気道感染）であると判断

された。Grade 3 又は Grade 4 の ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者はごく少数であった。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

投与 60 週時データカットオフ

血液学的検査

主な血液学的検査値（ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球，好中球及び血小板）について，Grade 3 のヘモグロビン減少，好中球減少又はリンパ球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。Grade 4 のヘモグロビン減少及びリンパ球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。Grade 4 の好中球減少は，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名にのみ認められた。

血液生化学検査

臨床的に重要である可能性のある Grade 3 の血液生化学検査値（ALT，AST，ALP，ビリルビン，クレアチンホスホキナーゼ及びクレアチニン）異常は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であった。Grade 4 の ALT 増加が 4 名（ウパダシチニブ 30 mg 群 3 名，15 mg 群 1 名）に，Grade 4 の AST 増加が 2 名（いずれもウパダシチニブ 30 mg 群）に，及びクレアチンホスホキナーゼ増加が 3 名（いずれもウパダシチニブ 15 mg 群）に認められた。横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者は，2 名を除いて，いずれも無症候性であった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-549 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.3.1（血液生化学検査）に示す。投与 84 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-549 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.4.1 に示す。

血液学的検査

主な血液学的検査値（ヘモグロビン，リンパ球，白血球，好中球及び血小板）について，Grade 3 のヘモグロビン減少，好中球減少又はリンパ球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。Grade 3 の白血球減少は，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名にのみ認められた。Grade 4 のヘモグロビン減少及びリンパ球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。Grade 4 の好中球減少は，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名にのみ認められた。

血液生化学検査

Grade 3 の ALT 増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。Grade 3 の AST 増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であった。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で多かった。Grade 4 の ALT 増加が 4 名（ウパダシチニブ 30 mg 群 3 名，15 mg 群 1 名）に，AST 増加が 2 名（いずれもウパダシチニブ 30 mg 群）に，及びクレアチンホスホキナーゼ増加が 3 名（いずれもウパダシチニブ 15 mg 群）に認められた。横紋筋融解症を発現した被験者はいなかったが，Grade 2 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた 3 名を除き，クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者はいずれも無症候性であった。Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.3.5.2 第 II 相比較試験

2.7.4.3.5.2.1 M13-537 試験

血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__4.5.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.5.3（血液生化学検査）に示す。肝機能検査での重要な異常値のデータは，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__4.6.2 に示す。

血液学的検査

試験期間中に Grade 3 以上の異常が最も多く（被験者の 5%超）認められた血液学的検査項目は，リンパ球（28.8%，71/246 名），白血球（9.3%，23/246 名）及びヘモグロビン（8.5%，21/246 名）であった。ウパダシチニブ群全体で Grade 4 の異常が認められた血液学的検査項目は，リンパ球（0.8%，2/246 名），白血球（7.7%，19/246 名），及びヘモグロビン（2.0%，5/246 名）であった。プラセボ群又は各ウパダシチニブ群のいずれでも好中球又は血小板に Grade 4 の異常は認められなかった。プラセボ群で Grade 4 の異常が認められた血液学的検査項目は白血球のみであった（10.2%，5/49 名）。ウパダシチニブ群では，有害事象として貧血（ウパダシチニブ 18 mg 群 1 名）及び白血球減少症（ウパダシチニブ 12 mg 群 3 名及び 18 mg 群 1 名）と報告されるに至ったヘモグロビン，好中球及びリンパ球の変化が認められた。更に，1 名（ウパダシチニブ 24 mg 群）にリンパ球数減少と報告された有害事象が発現し，1 名（ウパダシチニブ 18 mg 群）に好中球数減少と報告された有害事象が発現した。投与 12 週時の来院では，いずれのウパダシチニブ群でも好中球減少症は報告されず，プラセボ群では 1 件発現した。

血液生化学検査

クレアチンホスホキナーゼが ULN の 4 倍を超えた 7 名（ウパダシチニブ群全体で 6 名及びプラセボ群で 1 名）では，生命を脅かすクレアチンホスホキナーゼ増加，脱力を伴うクレアチン

ホスホキナーゼ増加，又は横紋筋融解症の徴候・症状を伴うクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告された 6 名のうち，ULN の 4 倍を上回るクレアチンホスホキナーゼ増加が認められたのは 1 名（ウパダシチニブ 18 mg 群）のみであった。クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者（有害事象が報告された被験者を含む）はいずれも無症候性であった。クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。ウパダシチニブ群では ALT，AST 及び総ビリルビンに単発の変化が数件認められた（4 名に Grade 3 の ALT 増加，1 名に Grade 4 の ALT 増加，3 名に Grade 3 の AST 増加，2 名に Grade 3 の総ビリルビン増加，及び 1 名に Grade 4 の総ビリルビン増加）。しかし，用量-反応関係はないと考えられ，また Hy's law に該当する症例もなかった。プラセボ群では，Grade 3 又は Grade 4 の AST 増加，ALT 増加又は総ビリルビン増加は認められなかった。

2.7.4.3.5.2.2 M13-550 試験

血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は，M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__4.5.1（血液学的検査）及び Table 14.3__4.5.3（血液生化学検査）に示す。

血液学的検査

試験期間中に Grade 3 以上の異常が最も多く（被験者の 5%超）認められた血液学的検査項目は，リンパ球（18.3%，40/218 名）及びヘモグロビン（10.0%，22/219 名）であった。ウパダシチニブ群全体で Grade 4 の異常が認められた血液学的検査項目は，リンパ球（1.8%，4/218 名），ヘモグロビン（3.7%，8/219 名），及び好中球（0.5%，1/218 名）であった。プラセボ群又は各ウパダシチニブ群のいずれでも血小板又は白血球に Grade 4 の異常は認められなかった。

血液生化学検査

クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者（有害事象が報告された被験者を含む）はいずれも無症候性であった。クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。ウパダシチニブ群全体で肝機能検査値に単発の増加が数件認められた（1 名に Grade 3 の ALT 増加，及び 1 名に Grade 3 の総ビリルビン増加）。しかし，用量-反応関係はないと考えられ，また Hy's law に該当する症例もなかった。プラセボ群では，Grade 3 の ALT 増加が 1 名に，Grade 3 の AST 増加が 1 名に認められた。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 併合解析

2.7.4.4.1.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

いずれの併合解析集団でも，ウパダシチニブ投与期間中のバイタルサインのベースラインからの平均変化量は最小限であり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。ウパダシチニブ群でのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，プラセボ併合群（ISS Table 2.6__1.1.1，Table 2.6__2.1.1），MTX 併合群（ISS Table 2.6__3.1.1）及びアダリムマブ群（ISS Table 2.6__9.1）と同程度であった。また，ウパダシチニブ群では，心拍数（脈拍数），呼吸数，体温及び血圧低下に臨床的に重要である可能性のある異常が認められた被験者の割合は低く，対照薬群と同程度であった（ISS Table 2.6__1.2.1，Table 2.6__2.2.1，Table 2.6__3.2.1，Table 2.6__4.1.1.1，Table 2.6__5.1.1.1，Table 2.6__8.2.1，Table 2.6__9.2.1.1）。

いくつかの併合解析集団では，体重及び血圧上昇に臨床的に重要である可能性のある異常が比較的多く認められた。詳細を以下に示す。また，海外第 II 相及び第 III 相試験で得られた QT/QTc 間隔のデータは，2.7.4.4.2.1 項に示す。

収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，臨床的な意義があるものと判断する臨床検査値異常（上昇）の基準（収縮期血圧［160 mmHg 以上，変化量が 20 mmHg 以上］及び拡張期血圧［105 mmHg 以上，変化量が 15 mmHg 以上］）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 15 mg 併合群 3.6%及び 0.8%，プラセボ併合群 2.8%及び 0.7%であり，両群間に差は認められなかった（ISS Table 2.6__1.2.1）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，臨床的な意義があるものと判断する上昇に該当した被験者の割合は，収縮期血圧が 5.4%，拡張期血圧が 1.6%であった（ISS Table 2.6__4.1.1.1）。

収縮期血圧及び拡張期血圧が臨床的な意義があるものと判断する上昇の基準に該当した被験者の割合は，短期投与解析集団（ISS Table 2.6__3.2.1，M14-465 試験総括報告書 Table 14.3__5.2.1）及び長期曝露解析集団（ISS Table 2.6__8.2.1，Table 2.6__9.2.1.1）のいずれでも，ウパダシチニブ 15 mg 投与を受けた被験者とその他の実薬（MTX 及びアダリムマブ）投与を受けた被験者との間に差はなかった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群では，プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して，臨床的な意義があるものと判断する上昇の基準に該当した被験者の割合が増加することはなかった（ISS Table 2.6__2.2.1，Table 2.6__5.1.1.1）。

ウパダシチニブ投与を受けた被験者での高血圧の 100 人年あたりの発現率は，約 5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.2.1.1）。治験薬の投与中止に至った高血圧が 2 名に発現した（ISS Table 2.4__6.5.1.2）。

体重

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）では，体重増加（7%を上回る増加）が認められた被験者の割合は，プラセボ群（2.9%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（5.5%）で高かった。体重減少（7%を上回る減少）が認められた被験者の割合は両併合群で同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 併合群 1.9%，プラセボ併合群 2.1%）（ISS Table 2.6__1.2.1）。第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）では，体重増加及び体重減少が認められた被験者の割合はそれぞれ 22.4%及び 6.3%であった（ISS Table 2.6__4.1.1.1）。体重増加又は体重減少が認められた被験者の割合は，短期投与及び長期曝露のいずれでも，ウパダシチニブ 15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同程度であった（ISS Table 2.6__2.2.1，Table 2.6__5.1.1.1）。

MTX 対照併合解析集団（3 ヵ月）では，体重増加が認められた被験者の割合は，MTX/MTX 継続群（4.6%）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 併合群（6.4%）及び 30 mg 併合群（8.0%）でわずかに高かった（ISS Table 2.6__3.2.1）。体重減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群（2.1%）及び MTX/MTX 継続群（2.8%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群（0.9%）で低かった（ISS Table 2.6__3.2.1）。

M13-545 試験（長期全曝露）では，体重増加が認められた被験者の割合に，ウパダシチニブ単独群（15 mg 群 34.0%，30 mg 群 36.5%）及び MTX 単独群（24.4%）で同様の傾向が認められた。体重減少が認められた被験者の割合は，MTX 群（9.6%）と比較してウパダシチニブ群（両投与群とも 4.8%）で低かった（ISS Table 2.6__8.2.1）。

M14-465 試験（長期投与時）では，体重増加の認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（26.4%）及びアダリムマブ群（19.0%）で曝露期間が長くなるほど高くなる傾向が続いた（ISS Table 2.6__9.2.1.2）。

体重増加の発現割合は，プラセボ投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブ，MTX，又はアダリムマブ投与を受けた被験者で高かった。ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，体重増加の 100 人年あたりの発現率は 2.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4__6.2.1.1）。ウパダシチニブ投与では，明確な用量依存性は認められなかった（ISS Table 2.6__5.1.1.1，Table 2.6__2.2.1）。

関節リウマチを適応症としたウパダシチニブの開発プログラムでは，重篤な体重増加（基本語：異常体重増加又は体重増加のいずれか）が 4 名（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の各 2 名）に 4 件発現した（ISS Table 2.4__6.5.1.1）。これら重篤な体重増加はいずれも M13-545 試験での同一の試験実施施設から報告された。いずれの被験者でもベースラインから約 10 kg の体重増加であり，おおむねウパダシチニブ投与 141～337 日目に発現した。また，これらの重篤な体重増加によって，治験薬の投与が変更されることはなかった。その他に 2 名が非重篤な体重増加によって治験薬の投与を中止した。

2.7.4.4.1.1.2 日本申請用安全性併合解析

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断するバイタルサインの異常の基準に該当した被験者数及び割合を J-ISS Table 2.6__1.2 及び Table 2.6__1.1 に示す。

収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上，変化量が 20 mmHg 以上）及び拡張期血圧の上昇（105 mmHg 以上，変化量が 15 mmHg 以上）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 9.1%及び 5.0%，15 mg 併合群 7.1%及び 3.2%，及び 30 mg 併合群 7.3%及び 3.2%であり，併合群間で大きな差は認められず，投与量に依存する傾向はなかった。100 人年あたりの高血圧症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，15 mg 併合群で 4.5 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 5.8 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.1.2）。また，治験薬の投与中止に至った高血圧症の発現はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.5.2）。

体重

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，体重増加（7%を上回る増加）及び体重減少（7%を上回る減少）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 30.6%及び 3.3%，15 mg 併合群 37.3%及び 4.8%，及び 30 mg 併合群 46.0%及び 0.8%であった。100 人年あたりの体重増加の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2.3 件/100 人年，15 mg 併合群で 1.1 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 5.8 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.1.2）。重篤な体重増加及び治験薬の投与中止に至った体重増加の発現はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.2，Table 2.4__3.5.2）。

更新時

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の臨床的な意義があるものと判断するバイタルサインの異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated J-ISS Table 2.6__1.2 及び Table 2.6__1.1 に示す。

収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上，変化量が 20 mmHg 以上）及び拡張期血圧の上昇（105 mmHg 以上，変化量が 15 mmHg 以上）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 9.1%及び 5.0%，15 mg 併合群 10.3%及び 3.2%，及び 30 mg 併合群 7.3%及び

3.2%であり，併合群間で大きな差は認められず，投与量に依存する傾向はなかった。100 人年あたりの高血圧症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 7.3 件/100 人年，15 mg 併合群で 3.7 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。また，治験薬の投与中止に至った高血圧症の発現はいずれの併合群でも認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__3.5.2）。

体重

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，体重増加（7%を上回る増加）及び体重減少（7%を上回る減少）に該当した被験者の割合はそれぞれ，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 34.7%及び 4.1%，15 mg 併合群 39.7%及び 7.1%，及び 30 mg 併合群 47.6%及び 1.6%であった。100 人年あたりの体重増加の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群で 2.0 件/100 人年，15 mg 併合群で 1.4 件/100 人年，及び 30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった（Updated J-ISS Table 2.4__3.1.2）。重篤な体重増加及び治験薬の投与中止に至った体重増加の発現はいずれの併合群でも認められなかった（Updated J-ISS Table 2.4__3.2.2，Table 2.4__3.5.2）。

2.7.4.4.1.2 第 IIb/III 相及び第 III 相比較試験

2.7.4.4.1.2.1 M14-663 試験

投与 60 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.2.5 に示す。投与 60 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M14-663 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__4.2.6.1 に示す。

投与 60 週時データカットオフ

プラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 群及び 30 mg 群ではバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）のベースラインから投与 12 週時までの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。同様に，いずれの投与群でもバイタルサインの投与 60 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M14-663 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.5 に示す。投与 84 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M14-663 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__4.6.1 に示す。

いずれの投与順でもバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）のベースラインから投与 84 週時までの平均変化量に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインの臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は，体重の増加（7%超）を除き，おおむね低く，いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.4.4.1.2.2 M15-555 試験

投与 14 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__5.1 に示す。投与 14 週時までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M15-555 試験総括報告書（14 週時）Table 14.3__5.2.1 に示す。

投与 48 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M15-555 試験総括報告書（48 週時）Table 14.3__5.1_G に示す。投与 48 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M15-555 試験総括報告書（48 週時）Table 14.3__5.2.1_G に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

MTX 群と比較してウパダシチニブ群ではバイタルサインのベースラインから投与 14 週時までの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

投与 48 週時データカットオフ

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）のベースラインから投与 48 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M15-555 試験総括報告書（84 週時）Table 4.3__5.1_G に示す。投与 84 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M15-555 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__5.2.1_G に示す。

いずれの投与群でもバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）のベースラインから投与 84 週時までの平均変化量に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインの臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は，おおむね低く，いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.4.4.1.2.3 M13-545 試験

投与 24 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.6.1_G に示す。投与 24 週時までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-545 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__4.1.6.2.1_G に示す。

投与 24 週時

ウパダシチニブ群ではバイタルサインのベースラインから投与 24 週時までの平均変化量に MTX 群と比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-545 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__5.1_G に示す。投与 72 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-545 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__5.2.1_G に示す。

いずれの投与群でもバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。単独群では，バイタルサインの臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は，体重の増加（7%超）を除き，おおむね低く，いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.4.4.1.2.4 M14-465 試験

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__5.1.1 に示す。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M14-465 試験総括報告書（26 週時）Table 14.3__5.2.2 に示す。

投与 26 週時

ウパダシチニブ群でのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）のベースラインから投与 14 週時（救援治療切替え前）までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も同様であった。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M14-465 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__5.1 に示す。投与 72 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M14-465 試験総括報告書（72 週時）Table 14.3__5.2.1.1 に示す。

いずれの投与群でもバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインの臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は，おおむね低く，いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.4.4.1.2.5 M13-542 試験

投与 24 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__5.1.2 に示す。投与 24 週時までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-542 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3__5.2.1.2 に示す。

投与 24 週時（第 1 ピリオド）

ウパダシチニブ群ではバイタルサインのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量及び投与 24 週時までの平均変化量にプラセボ群と比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

更新時（投与 60 週時データカットオフ）

投与 60 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-542 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__5.1 に示す。投与 60 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-542 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__5.2.1 に示す。

バイタルサインのベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2.6 M13-549 試験

投与 12 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__5.1 に示す。投与 12 週時までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-549 試験総括報告書（12 週時）Table 14.3__5.2.1 に示す。

投与 60 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-549 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__5.1 に示す。投与 60 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-549 試験総括報告書（60 週時）Table 14.3__5.2.1 に示す。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）

いずれのウパダシチニブ群でもバイタルサインのベースラインから投与 12 週時までの平均変化量にプラセボ群と比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

投与 60 週時データカットオフ

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重）のベースラインから投与 60 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-549 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__5.1 に示す。投与 84 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-549 試験総括報告書（84 週時）Table 14.3__5.2.1 に示す。

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重）のベースラインから投与 84 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.3 第 II 相比較試験

2.7.4.4.1.3.1 M13-537 試験

バイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__5.1 に示す。バイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-537 試験総括報告書 Table 14.3__5.2.1 に示す。

いずれのウパダシチニブ群でもバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）のベースラインから投与 12 週時までの変化量はプラセボ群と比較して小さく，臨床的に重要でも統計学的に有意でもなかった。

2.7.4.4.1.3.2 M13-550 試験

バイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__5.1 に示す。バイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M13-550 試験総括報告書 Table 14.3__5.2 に示す。

いずれのウパダシチニブ群でもバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）のベースラインから投与 12 週時までの変化量はプラセボ群と比較して小さく，臨床的に重要でも統計学的に有意でもなかった。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

QT/QTc 間隔

ウパダシチニブ第 I 相試験実施期間中に，曝露反応分析を含む心電図パラメータのモニタリング及び評価を行ったところ，ウパダシチニブは QT/QTc 間隔も含めた心臓伝導系に対して影響を及ぼさなかった。これら第 I 相試験の集積データに基づいて，FDA，EMA 及び PMDA は，ウパダシチニブについて thorough QT 試験（QT 試験）は必要としないことに合意した。ウパダシチニブの催不整脈作用を評価することを目的とした第 I 相試験データの詳細な曝露反応分析は，2.7.2.3.8.1 項に示した。

第 II 相試験及び第 III 相試験では，すべての被験者について，被験者スクリーニング時，及び試験期間中の事前に設定した時間（48 週ごと）に 12 誘導心電図検査（安静時）を実施し，更に試験担当医師が妥当と判断した場合には随時検査を実施した。異常所見の臨床的な重要性については，資格のある医師が評価した。心電図に関連する除外基準として，心電図所見（QTcF が男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超）を含む臨床的に重要な心電図異常を設定した。ただし，海外第 III 相試験 5 試験では男女ともに QTcF が 500 msec 超に変更した。

心電図検査にて異常な QT 所見が認められた場合には，Fridericia 補正式を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）を算出し，当該被験者のベースライン時の QTcF とともに，電子症例報告書で報告することとした。第 III 相試験では QTcF が 500 msec 超の場合には，当該被験者に対する治験薬の投与を中止した。

関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの QT/QTc 間隔に対する影響を評価するために，すべての有害事象を対象として，MedDRA 標準検索式「トルサード ド ポアント/QT 延長」SMQ（広域）を用いて検索した。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，上記 SMQ を用いて 34 件の有害事象が同定された（ISS Table 2.4__6.4.1.1）。これらの有害事象には，非重篤な有害事象として 2 名 4 件（ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名）の心電図 QT 延長が含まれていた（ISS Table 2.4__4.2.1.1，Table 2.4__5.2.1.1.1）。2 名ともベースライン時に心電図異常が報告されていたが QTc 延長については記載がなかった。これらの事象により治験薬の投与は中止されず，そ

の後の心電図測定では QT の延長は報告されなかった。上記 SMQ 検索で同定されたその他の事象について，ウパダシチニブに起因する QT/QTc 間隔延長との因果関係を示唆する事象はなかった。

アダリムマブ投与を受けた被験者のうち 1 名で非重篤な心電図 QT 延長が報告されたが，当該事象によって治験薬の投与が中止となることはなかった（ISS Table 2.4__11.1.2.1.1）。心電図 QT 延長は，プラセボ又は MTX 投与を受けた被験者では認められなかった。

電子症例報告書では，QTcF 延長の判断基準（女性で 450 msec 以上，男性で 430 msec 以上）に基づく QTcF の延長が 5 名に報告された（ISS Table 2.6__6.1.1）。これらはいずれも有害事象としては報告されなかった。5 名のうち 2 名は女性，3 名は男性であり，5[redacted] 歳の 1 名以外は 60 歳以上であった。また，4 名はウパダシチニブ 15 mg 併合群，1 名は 30 mg 併合群であった。ベースライン時の心電図について，4 名は正常であったが，1 名は「voltage criteria for left ventricular hypertrophy」として心電図異常所見が記載されていた。試験期間中に 500 msec 以上の QTcF 間隔が記録された被験者はいなかった。QT 延長によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.2 日本申請用安全性併合解析

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

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，QT 延長を認めた被験者はいなかった（J-ISS Table 2.4__3.7.1）。

更新時

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

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

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名（0.5 件/100 人年）に QT 延長が認められた（Updated J-ISS Table 2.4__3.7.1）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 日本人患者の結果

本項では，日本人を含む国際共同試験である M15-555 試験及び M13-545 試験について，日本人部分集団解析結果を示す。

2.7.4.5.1.1 M15-555 試験

人口統計学的及びその他の基準値の特性と被験者内訳は 2.7.3.3.4.1.1.1 項に示す。

2.7.4.5.1.1.1 全般的な曝露状況

投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-144 に示す。全体の試験対象集団での，投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-22 に示す。

表 2.7.4-144. 投与 48 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 33)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 29)	
Days	n	(%)	n	(%)
≥ 14	33	(100)	29	(100)
≥ 30	33	(100)	29	(100)
≥ 91	31	(93.9)	29	(100)
≥ 182	31	(93.9)	27	(93.1)
≥ 273	30	(90.9)	27	(93.1)
≥ 365	25	(75.8)	22	(75.9)
≥ 547	7	(21.2)	6	(20.7)
≥ 730	0		0	
Mean duration (days) – long-term	433.1		436.5	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Exposure is presented by treatment actually received. Exposure to upadacitinib 15 mg = date of last study medication of upadacitinib 15 mg – date of first study medication of upadacitinib 15 mg + 1. Exposure to upadacitinib 30 mg = date of last study medication of upadacitinib 30 mg – date of first study medication of upadacitinib 30 mg + 1.

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 16.1__9.2 Japan Study Data Table 5

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 95.1 日，30 mg 群 98.0 日及び MTX 継続群 89.7 日）。

投与 48 週時データカットオフ

曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 433.1 日，及び 30 mg 群 436.5 日）。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-145 に示す。全体の試験対象集団での，投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-23 に示す。

曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 15 mg 群 520.1 日，及び 30 mg 群 529.3 日）。

表 2.7.4-145. 投与 84 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 33)		Upadacitinib 30 mg QD (N = 29)	
Days	n	(%)	n	(%)
≥ 14 days	33	(100)	29	(100)
≥ 30 days (about 1 month)	33	(100)	29	(100)
≥ 91 days (about 3 months)	31	(93.9)	29	(100)
≥ 182 days (about 6 months)	31	(93.9)	27	(93.1)
≥ 273 days (about 9 months)	30	(90.9)	27	(93.1)
≥ 365 days (about 12 months)	29	(87.9)	27	(93.1)
≥ 547 days (about 18 months)	20	(60.6)	18	(62.1)
Mean duration (days)	520.1		529.3	

Note: Duration of exposure to study drug in this analysis is Period 1 and Period 2 combined exposure. Exposure is presented by treatment actually received. Exposure to upadacitinib 15 mg = date of last study medication of upadacitinib 15 mg – date of first study medication of upadacitinib 15 mg + 1. Exposure to upadacitinib 30 mg = date of last study medication of upadacitinib 30 mg – date of first study medication of upadacitinib 30 mg + 1.

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 16.1__9.2 Japan Study Data Table 4

2.7.4.5.1.1.2 有害事象

2.7.4.5.1.1.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象

日本人部分集団での，投与 14 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-146 に，投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-147 に示す。全体の試験対象集団での，投与 14 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-47 に，投与 48 週時データカットオフまで

の 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-48 に示す。全体の試験対象集団での，全有害事象の集計表を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 14 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-66 に，投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-67 に示す。全体の試験対象集団での，治験薬と関連ありの有害事象の集計表を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 14 週時までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-23 に，投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-24 に示す。

投与 14 週時（第 1 ピリオド）

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

日本人部分集団では，発現割合が最も高かった有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）は，口内炎（ウパダシチニブ 15 mg 群 0%，30 mg 群 14.3%［3/21 名］，MTX 継続群 4.5%［1/22 名］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.5%［1/22 名］，9.5%［2/21 名］，0%），脂質異常症（4.5%［1/22 名］，9.5%［2/21 名］，0%），白血球減少症（0%，9.5%［2/21 名］，0%），便秘（9.1%［2/22 名］，4.8%［1/21 名］，0%），鼻咽頭炎（4.5%［1/22 名］，4.8%［1/21 名］，9.1%［2/22 名］），浮動性めまい（9.1%［2/22 名］，0%，0%），及び関節リウマチ（4.5%［1/22 名］，0%，9.1%［2/22 名］）であった（付録 表 2.7.4.7-142）。

日本人部分集団では，SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 群及び MTX 継続群で「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はそれぞれ 23.8%（5/21 名）及び 18.2%（4/22 名）と同程度であった。ウパダシチニブ 15 mg 群では，「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合が最も高く，13.6%（3/22 名）であった（付録 表 2.7.4.7-143）。

日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，MTX 継続群（13.6%，3/22 名）と比較してウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 15 mg 群 31.8%［7/22 名］，30 mg 群 42.9%［9/21 名］）で高かった。日本人部分集団の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合の集計表は付録 表 2.7.4.7-144 に示す。

日本人部分集団では，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の報告はなかった。日本人部分集団の重症度別の有害事象の集計表は付録 表 2.7.4.7-145 に示す。

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

646

表 2.7.4-146. 投与 14 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

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

a. As assessed by investigator.

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

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

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

投与 48 週時データカットオフ

日本人部分集団では，100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 276.2 件/100 人年及び 30 mg 群 530.3 件/100 人年であった。

日本人部分集団では，100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 15 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎（ウパダシチニブ 15 mg 群 25.6 件/100 人年，30 mg 群 34.6 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.1 件/100 人年，28.8 件/100 人年），インフルエンザ（15.3 件/100 人年，17.3 件/100 人年），帯状疱疹（7.7 件/100 人年，20.2 件/100 人年），及び口内炎（2.6 件/100 人年，17.3 件/100 人年）であった（付録 表 2.7.4.7-146）。

日本人部分集団では，SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（125.3 件/100 人年）及び 30 mg 群（135.4 件/100 人年）で同程度であった（付録 表 2.7.4.7-146）。

日本人部分集団では，100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（140.7 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（204.6 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-147）。

日本人部分集団では，100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 7.7 件/100 人年及び 30 mg 群 20.2 件/100 人年であった（表 2.7.4-147）。

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

表 2.7.4-147. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

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

a. As assessed by investigator.

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

Note: A TEAE is defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown toxicity grade is being counted as severe. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug related. E/100PY = events per 100 patient-years.

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

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

日本人部分集団での，投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-148 に示す。全体の試験対象集団での，投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-49 に示す。全体の試験対象集団での，全有害事象の集計表を

648

2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 2 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-68 に示す。全体の試験対象集団での，治験薬と関連ありの有害事象の集計表を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-25 に示す。

日本人部分集団では，100 人年あたりの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 291.5 件/100 人年及び 30 mg 群 528.6 件/100 人年であった。

日本人部分集団では，100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で発現率 15 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎（ウパダシチニブ 15 mg 群 25.5 件/100 人年，30 mg 群 38.1 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.3 件/100 人年，23.8 件/100 人年），帯状疱疹（6.4 件/100 人年，16.7 件/100 人年），口内炎（2.1 件/100 人年，16.7 件/100 人年）及び貧血（0 件，16.7 件/100 人年）であった（付録 表 2.7.4.7-147）。

日本人部分集団では，SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（129.8 件/100 人年）及び 30 mg 群（145.2 件/100 人年）で同程度であった（付録 表 2.7.4.7-147）。

日本人部分集団では，100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（140.4 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（202.4 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-148）。

日本人部分集団では，100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 6.4 件/100 人年及び 30 mg 群 16.7 件/100 人年であった（表 2.7.4-148）。

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

表 2.7.4-148. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験

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

a. As assessed by investigator.

b. Any death including nontreatment-emergent deaths.

Note: A TEAE is defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.

Note: An event with unknown toxicity grade was counted as severe. An event with unknown relationship to study drug was counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

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

2.7.4.5.1.1.2.2 死亡

日本人部分集団では，投与 48 週時データカットオフまでに死亡に至った有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-147）。全体の試験対象集団の投与 48 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-88 に示す。

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

日本人部分集団では，投与 84 週時データカットオフまでに死亡に至った有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-148）。全体の試験対象集団の投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-90 に示す。

2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重篤な有害事象

日本人部分集団での，投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-149 に示す。また，重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-118 に示す。

投与 48 週時データカットオフ

日本人部分集団では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 10.2 件/100 人年及び 30 mg 群 28.8 件/100 人年であった（表 2.7.4-147）。

2 名に発現した肺炎以外に，2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象の半数は治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が 3 名に発現した。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（急性腎障害及びリンパ節炎［同一被験者］，肺炎，並びに直腸腺癌）は，いずれも 2 名以上には発現しなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，多くが中等度であったと報告された。

表 2.7.4-149. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	365	372	一過性全健忘	Grade 3	関連あり	投与中断
MTX→ ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted] [b]	アジア人	男性	6[redacted]	477	継続中	直腸腺癌	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted] [b]	アジア人	女性	6[redacted]	114	134	気管支炎	Grade 2	関連あり	投与中断
				159	継続中	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中止
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	374	477	黄斑円孔	Grade 3	関連なし	投与中断
				374	477	網膜剥離	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	278	291	人工関節周囲骨折	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	397	NA	上腕骨骨折	Grade 2	関連なし	投与中断

表 2.7.4-149. 投与 48 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted] [b]	アジア人	男性	7[redacted]	106	121	急性腎障害	Grade 2	関連なし	投与中止
				106	継続中	リンパ節炎	Grade 2	関連あり	投与中止
				136	136	結腸腺癌	Grade 3	関連なし	変更なし
MTX→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	372	393	肺炎	Grade 1	関連あり	投与中断
				549	579	帯状疱疹	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	451	NA	ストレス骨折	Grade 3	関連なし	変更なし

NA = 該当なし
a. 治験薬投与開始からの日数
b. 治験薬の投与を中止した被験者
相互参照：M15-555 試験 CSR W48 16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.3__2.3_J

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

日本人部分集団での，投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-150 に示す。また，重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-120 に示す。

日本人部分集団では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（8.5 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（28.6 件/100 人年）で高かった（表 2.7.4-148）。

投与 84 週時データカットオフまでに，いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として 2 件の肺炎（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の各 1 名）が報告され，このうちの 1 件が治験薬の投与中止に至った有害事象であった。2 名に重篤な結腸直腸癌が認められた（ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は直腸腺癌を発現，30 mg 群の 1 名は結腸腺癌を発現）。いずれの被験者も 65 歳超であり 40 年以上にわたる喫煙歴があった。治験責任（担当）医師は治験薬との因果関係について，直腸腺癌は「関連あり」，結腸腺癌は「関連なし」と判断し，結腸腺癌の他の病因として結腸ポリープを挙げた。

652

投与 84 週時データカットオフまでに報告された 16 件の重篤な有害事象のうち，半数は治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与 60 週時データカットオフ以降に，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-150. 投与 48～84 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M15-555 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted] [b]	アジア人	男性	6[redacted]	412	継続中	脊椎すべり症	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	397	594[c]	上腕骨骨折	Grade 2	関連なし	投与中断
MTX→ ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	451	785[c]	ストレス骨折	Grade 3	関連なし	変更なし
				541	557	蜂巣炎	Grade 1	関連あり	投与中断

NA = 該当なし
a. 治験薬投与開始からの日数
b. 治験薬の投与を中止した被験者
c. 投与 48 週時データカットオフ時点から有害事象の消失日が変更
相互参照：M15-555 試験 CSR W84 16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.3__2.3_J

2.7.4.5.1.1.2.4 その他の重要な有害事象

全体の試験対象集団での，投与 48 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-44 に示す。

投与 48 週時データカットオフ

日本人部分集団では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 10.2 件/100 人年及び 30 mg 群 8.6 件/100 人年であった（表 2.7.4-147）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれも 2 名以上には発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，また中等度であると判断された。

653

更新時（投与 84 週時データカットオフ）

全体の試験対象集団での，投与 84 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-45 に示す。

日本人部分集団では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群 8.5 件/100 人年及び 30 mg 群 9.5 件/100 人年であった（表 2.7.4-148）。

投与 84 週時データカットオフまでに，いずれの投与群でも 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に発現した直腸腺癌を除き，すべての治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は軽度～中等度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象 8 件のうち，4 件が重篤な有害事象（肺炎，直腸腺癌，急性腎障害及びリンパ節炎）と判断され，急性腎障害以外は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

2.7.4.5.1.2 M13-545 試験

人口統計学的及びその他の基準値の特性と被験者内訳を 2.7.3.3.4.1.2.1 項に示す。

2.7.4.5.1.2.1 全般的な曝露状況

投与 24 週時までの曝露状況を表 2.7.4-151 に示す。全体の試験対象集団での，投与 24 週時までの曝露状況を表 2.7.4-24 に示す。

表 2.7.4-151. 投与 24 週時までの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験

	MTX (N = 28)	Upadacitinib 7.5 mg QD (N = 55)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 27)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 28)	Upadacitinib Total (N = 110)
Duration Intervals	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 2 weeks	0	0	0	0	0
≥ 2 weeks	28 (100)	55 (100)	27 (100)	28 (100)	110 (100)
≥ 1 month	28 (100)	54 (98.2)	27 (100)	28 (100)	109 (99.1)
≥ 3 months	26 (92.9)	53 (96.4)	27 (100)	25 (89.3)	105 (95.5)
≥ 24 weeks	20 (71.4)	43 (78.2)	22 (81.5)	23 (82.1)	88 (80.0)
Mean duration (days)	161.7	161.5	167.3	156.1	161.6

Note: 2 weeks = 14 days, 1 month = 30 days, 3 months = 91 days, 24 weeks = 168 days.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 16.1__9.2 Japan Study Data Table 4

投与 24 週時

曝露期間の平均値は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 161.5 日，15 mg 群 167.3 日，30 mg 群 156.1 日，MTX 群 161.7 日）。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-152 に示す。全体の試験対象集団での，投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況を表 2.7.4-25 に示す。

単独群での曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群（507.9 日）で最も高く，次いで 7.5 mg 単独群（471.0 日），30 mg 単独群（443.2 日）及び MTX 単独群（419.4 日）の順であった。全ウパダシチニブ群での曝露期間の平均値にも同様の傾向が認められた（7.5 mg 群 489.5 日，15 mg 群 522.8 日及び 30 mg 群 460.9 日）。

表 2.7.4-152. 投与 72 週時データカットオフまでの曝露状況（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験

Duration Intervals	MTX Mono[a] (N = 28) n (%)	Upadacitinib 7.5 mg QD Mono[b] (N = 55) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD Mono[b] (N = 27) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD Mono[b] (N = 28) n (%)	Upadacitinib Any 7.5 mg QD[c] (N = 56) n (%)	Upadacitinib Any 15 mg QD[c] (N = 29) n (%)	Upadacitinib Any 30 mg QD[c] (N = 29) n (%)
< 4 weeks (28 days)	28 (100)	54 (98.2)	27 (100)	28 (100)	55 (98.2)	29 (100)	29 (100)
≥ 12 weeks (84 days)	27 (96.4)	53 (96.4)	27 (100)	26 (92.9)	54 (96.4)	29 (100)	27 (93.1)
≥ 24 weeks (168 days)	26 (92.9)	51 (92.7)	26 (96.3)	25 (89.3)	52 (92.9)	28 (96.6)	26 (89.7)
≥ 36 weeks (252 days)	21 (75.0)	46 (83.6)	25 (92.6)	23 (82.1)	51 (91.1)	28 (96.6)	26 (89.7)
≥ 48 weeks (336 days)	19 (67.9)	45 (81.8)	25 (92.6)	23 (82.1)	49 (87.5)	27 (93.1)	25 (86.2)
≥ 72 weeks (504 days)	16 (57.1)	39 (70.9)	22 (81.5)	17 (60.7)	42 (75.0)	25 (86.2)	18 (62.1)
≥ 96 weeks (672 days)	2 (7.1)	4 (7.3)	3 (11.1)	3 (10.7)	4 (7.1)	3 (10.3)	3 (10.3)
Mean duration (days)	419.4	471.0	507.9	443.2	489.5	522.8	460.9

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

b. Upadacitinib monotherapy; includes exposure from subjects who started on original randomized upadacitinib treatment with data censored at time of step up to combination therapy (upadacitinib + MTX or addition of background conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug [csDMARD]).

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

Note: MTX monotherapy exposure = date of last MTX monotherapy exposure – date of first MTX monotherapy exposure + 7. Upadacitinib monotherapy exposure = date of last upadacitinib monotherapy exposure – date of first upadacitinib monotherapy exposure + 1. Any upadacitinib exposure = date of last upadacitinib exposure – date of first upadacitinib exposure + 1.

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 16.1__9.2 Japan Study Data Table 4

2.7.4.5.1.2.2 有害事象

2.7.4.5.1.2.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象

日本人部分集団での，投与 24 週時までの有害事象の概要を表 2.7.4-153 に示す。全体の試験対象集団での，投与 24 週時までの有害事象の概要は表 2.7.4-50 に示す。全体の試験対象集団での，全有害事象の集計表を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 24 週時までの発現割合

が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-69 に示す。全体の試験対象集団での，治験薬と関連ありの有害事象の集計表を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 24 週時までの重症度別の有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-26 に示す。

投与 24 週時

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

日本人部分集団では，発現割合が最も高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3.6%［2/55 名］，15 mg 群 7.4%［2/27 名］，30 mg 群 21.4%［6/28 名］，MTX 群 0%，以下同順），便秘（5.5%［3/55 名］，0%，17.9%［5/28 名］，3.6%［1/28 名］），鼻咽頭炎（9.1%［5/55 名］，14.8%［4/27 名］，14.3%［4/28 名］，17.9%［5/28 名］），口内炎（7.3%［4/55 名］，0%，10.7%［3/28 名］，3.6%［1/28 名］），貧血（5.5%［3/55 名］，0%，7.1%［2/28 名］，3.6%［1/28 名］），高血圧（5.5%［3/55 名］，7.4%［2/27 名］，3.6%［1/28 名］，0%），脂質異常症（5.5%［3/55 名］，0%，3.6%［1/28 名］，0%），上気道感染（5.5%［3/55 名］，0%，3.6%［1/28 名］，0%），咽頭炎（9.1%［5/55 名］，3.7%［1/27 名］，0%，0%），口腔ヘルペス（5.5%［3/55 名］，3.7%［1/27 名］，0%，3.6%［1/28 名］），及び関節リウマチ（0%，3.7%［1/27 名］，0%，10.7%［3/28 名］）であった（付録 表 2.7.4.7-148）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，用量依存的であると考えられた（発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3.6%［2/55 名］，15 mg 群 7.4%［2/27 名］，30 mg 群 21.4%［6/28 名］及び MTX 群 0%）。その他の発現割合が高かった有害事象については，いずれも用量と発現割合との間に関係性は認められなかった。

日本人部分集団では，SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」，「傷害、中毒および処置合併症」，「臨床検査」，「筋骨格系および結合組織障害」，及び「皮膚および皮下組織障害」であった（付録 表 2.7.4.7-149）。「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は用量依存的であると考えられた（「臨床検査」の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 18.2%［10/55 名］，15 mg 群 25.9%［7/27 名］，30 mg 群 35.7%［10/28 名］，及び MTX 群 7.1%［2/28 名］，「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 7.3%［4/55 名］，15 mg 群 14.8%［4/27 名］，30 mg 群 25.0%［7/28 名］，及び MTX 群 21.4%［6/28 名］）。その他の発現割合が高かった SOC については，いずれも用量と発現割合との間に関係性は認められなかった。

日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，MTX 群（32.1%，9/28 名）と比較してウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 7.5 mg 群 58.2%［32/55 名］，15 mg 群 44.4%［12/27 名］，及び 30 mg 群 57.1%［16/28 名］）で高かった（付録 表 2.7.4.7-150）。

日本人部分集団では，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，MTX 群（3.6%，1/28 名）及びウパダシチニブ 15 mg 群（3.7%，1/27 名）で最も低く，次いでウパダシチニブ 7.5 mg 群（9.1%，5/55 名）であり，ウパダシチニブ 30 mg 群（17.9%，5/28 名）で最も高かった（付録 表 2.7.4.7-151）。

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

表 2.7.4-153. 投与 24 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

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

a. As assessed by investigator.

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

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

659

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

日本人部分集団での，投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-154 に示す。全体の試験対象集団での，投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4-51 に示す。全体の試験対象集団での，全有害事象の集計表を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件/100 人年以上）の基本語別の集計表を表 2.7.4-70 に示す。全体の試験対象集団での，治験薬と関連ありの有害事象の集計表を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の集計表を付録 表 2.7.4.7-27 に示す。

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

日本人部分集団では，単独群の 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 15 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎（ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群 33.9 件/100 人年，15 mg 単独群 40.0 件/100 人年，30 mg 単独群 47.1 件/100 人年，MTX 単独群 43.6 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.2 件/100 人年，18.7 件/100 人年，23.5 件/100 人年，3.1 件/100 人年），上気道の炎症（0 件，0 件，29.4 件/100 人年，3.1 件/100 人年），帯状疱疹（7.1 件/100 人年，24.0 件/100 人年，11.8 件/100 人年，0 件），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.8 件/100 人年，8.0 件/100 人年，5.9 件/100 人年，18.7 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0 件，10.7 件/100 人年，5.9 件/100 人年，18.7 件/100 人年），咽頭炎（18.3 件/100 人年，2.7 件/100 人年，2.9 件/100 人年，3.1 件/100 人年）及び便秘（4.2 件/100 人年，5.3 件/100 人年，17.6 件/100 人年，6.2 件/100 人年）であった。全ウパダシチニブ群の 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 15 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎（7.5 mg 群 33.3 件/100 人年，15 mg 群 36.1 件/100 人年，30 mg 群 46.4 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.3 件/100 人年，19.3 件/100 人年，21.9 件/100 人年），上気道の炎症（0 件，0 件，27.3 件/100 人年），帯状疱疹（6.7 件/100 人年，21.7 件/100 人年，10.9 件/100 人年），咽頭炎（17.3 件/100 人年，2.4 件/100 人年，2.7 件/100 人年）及び便秘（4.0 件/100 人年，4.8 件/100 人年，16.4 件/100 人年）であった。（付録 表 2.7.4.7-152）。

日本人部分集団では，SOC 別で 100 人年あたりの発現率が最も高かった有害事象は，単独群及び全ウパダシチニブ群のいずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群 141.0 件/100 人年，15 mg 単独群 117.3 件/100 人年，30 mg 単独群 150.0 件/100 人年及び MTX 単独群 124.6 件/100 人年であった。また，全ウパダシチニブ群では，

7.5 mg 群 138.5 件/100 人年，15 mg 群 108.4 件/100 人年及び 30 mg 群 144.8 件/100 人年であった（付録 表 2.7.4.7-152）。

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

日本人部分集団では，単独群の 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 単独群（29.4 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 単独群（21.2 件/100 人年），MTX 単独群（9.3 件/100 人年）及び 15 mg 単独群（5.3 件/100 人年）の順であった。全ウパダシチニブ群の 100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率でも同様の傾向が認められ，30 mg 群（27.3 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 群（20.0 件/100 人年）及び 15 mg 群（4.8 件/100 人年）の順であった。

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

表 2.7.4-154. 投与 72 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験

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

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

662

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

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

d. As assessed by investigator.

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

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

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 10, M13-545 試験 CSR W72 16.1__9.2 Japan Study Data Table 12

2.7.4.5.1.2.2.2 死亡

日本人部分集団での，投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-155 に示す。また，死亡の詳細を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-92 に示す。

投与 24 週時

日本人部分集団では，ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名の死亡が報告された。被験者番号 [redacted] は，7[redacted] 歳の女性で，高血圧及び高脂血症の既往歴があり，36 日間のウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた後に突然死を発現した。本事象は CAC により心血管事象と判定され，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。診断検査，臨床的介入，又は治療は報告されなかった。剖検は実施されず，死亡証明書は得られなかった。直近の感染の既往歴はなく，被験者の娘は，被験者について前日の晩まで変わった様子はなく，死亡は突然で偶発的な事象であったと報告した。

表 2.7.4-155. 投与 24 週時までの死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	51	51	突然死	Grade 4	関連なし	変更なし

a. 治験薬投与開始からの日数

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.3__1.4.3_J，16.2__7.1.1 項

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

日本人部分集団では，投与 24 週時以降，新たに死亡に至った有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-154）。全体の試験対象集団の投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-94 に示す。

2.7.4.5.1.2.2.3 その他の重篤な有害事象

日本人部分集団での，投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-156 に示す。また，重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表は表 2.7.4-122 に示す。

投与 24 週時

日本人部分集団では，重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.7%，1/27 名）及び MTX 群（0%，0/28 名）と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群（9.1%，5/55 名）及び 30 mg 群（14.3%，4/28 名）で高かった（表 2.7.4-153）。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-156. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 7.5 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	70	133	挫傷	Grade 3	関連なし	変更なし
[redacted][b]	アジア人	女性	7[redacted]	18	31	出血性胃潰瘍	Grade 2	関連あり	投与中止
[redacted][b]	アジア人	女性	6[redacted]	98	108	急性腎盂腎炎	Grade 3	関連あり	投与中止
				98	108	敗血症性ショック	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	男性	7[redacted]	72	85	尿管結石症	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted][b]	アジア人	女性	6[redacted]	137	NA	肺炎球菌性肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
				141	NA	敗血症	Grade 3	関連あり	NA
				141	NA	心膜炎	Grade 3	関連あり	NA
				141	NA	心タンポナーデ	Grade 3	関連あり	NA
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted][b]	アジア人	女性	7[redacted]	150	継続中	クリプトコッカス性肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	51	61	前立腺炎	Grade 3	関連あり	NA
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	51	51	突然死	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	121	359	手首関節骨折	Grade 3	関連なし	変更なし

665

表 2.7.4-156. 投与 24 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted]	アジア人	男性	6[redacted]	138	139	大腸ポリープ	Grade 1	関連なし	変更なし

NA = 該当なし
a. 治験薬投与開始からの日数
b. 治験薬の投与を中止した被験者
相互参照：M13-545 試験 CSR W24 16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.3__1.4.1_J，16.2__7.1.1 項

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

日本人部分集団での，投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-157 に示す。また，重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 項に示す。全体の試験対象集団での，投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4-124 に示す。

日本人部分集団では，単独群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群（19.7 件/100 人年），15 mg 単独群（10.7 件/100 人年）及び MTX 単独群（12.5 件/100 人年）と比較して 30 mg 単独群（26.5 件/100 人年）で高かった。全ウパダシチニブ群の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，30 mg 群（24.6 件/100 人年）で最も高く，次いで 7.5 mg 群（18.6 件/100 人年）及び 15 mg 群（9.6 件/100 人年）の順であった（表 2.7.4-154）。ウパダシチニブ併用療法（すなわち，ウパダシチニブ + MTX/csDMARD）を受けた被験者に重篤な有害事象の発現は認められなかった。

投与 72 週時データカットオフまでに，いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として 2 件の肺炎（ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群及び 30 mg 単独群の各 1 名），1 件のクリプトコッカス性肺炎（ウパダシチニブ 15 mg 単独群の 1 名）及び 1 件の肺炎球菌性肺炎（ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群の 1 名）が報告され，クリプトコッカス性肺炎及び肺炎球菌性肺炎は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。2 件の一過性脳虚血発作（ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群及び MTX 単独群の各 1 名）が報告され，いずれも外部の CAC により心血管事象ではないと判断された。

666

表 2.7.4-157. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
ウパダシチニブ 7.5 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	489	517	細菌性角膜炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted][b]	アジア人	男性	6[redacted]	406	継続中	前立腺癌	Grade 1	関連なし	投与中止
[redacted]	アジア人	男性	7[redacted]	349	399	肺炎	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	男性	8[redacted]	249	257	硬膜下血腫	Grade 4	関連なし	投与中断
				278	284	一過性脳虚血発作	Grade 4	関連なし	投与中断
[redacted][b]	アジア人	女性	6[redacted]	137	継続中[c]	肺炎球菌性肺炎	Grade 3	関連あり	投与中止
				141	継続中[c]	敗血症	Grade 3	関連あり	NA
				141	継続中[c]	心膜炎	Grade 3	関連あり	NA
				141	継続中[c]	心タンポナーデ	Grade 3	関連あり	NA
ウパダシチニブ 15 mg 群									
[redacted]	アジア人	女性	7[redacted]	531	536	急性腎障害	Grade 3	関連なし	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	8[redacted]	375	427	大腿骨骨折	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	330	496	脊椎すべり症	Grade 1	関連なし	投与中断
ウパダシチニブ 30 mg 群									
[redacted][b]	アジア人	男性	6[redacted]	50[c]	61	前立腺炎	Grade 3	関連あり	NA
[redacted][b]	アジア人	女性	7[redacted]	51	51	突然死	Grade 4	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	224	265	黄斑円孔	Grade 1	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	386	393	気管支炎	Grade 2	関連あり	投与中断

表 2.7.4-157. 投与 24～72 週時データカットオフまでに更新された重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M13-545 試験（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢	発現日 [a]	消失日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
[redacted] [b]	アジア人	男性	6[redacted]	138	139	大腸ポリープ	Grade 1	関連なし	変更なし
[redacted] [b]	アジア人	男性	7[redacted]	319	338	肺炎	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted] [b]	アジア人	女性	6[redacted]	446	継続中	播種性帯状疱疹	Grade 3	関連あり	投与中止
[redacted]	アジア人	女性	2[redacted]	260	295	子宮頚部癌第 0 期	Grade 3	関連あり	投与中断
MTX 群									
[redacted]	アジア人	男性	8[redacted]	474	483	一過性脳虚血発作	Grade 2	関連なし	変更なし
[redacted]	アジア人	女性	6[redacted]	722	NA	肺塞栓症	Grade 4	関連あり	投与中断
				729	NA	深部静脈血栓症	Grade 2	関連あり	投与中断
[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	254	265	高血圧	Grade 3	関連なし	投与中断

NA = 該当なし

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 治験薬の投与を中止した被験者。なお，ウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名（被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted]）は投与 24 週時データカットオフ時点では治験薬の投与を中止していなかったが，それ以降で中止に至った。

c. 投与 24 週時データカットオフ時点から有害事象の発現日又は消失日が変更

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 16.1__9.2 Japan Study Data Table 14.3__1.2.3.1_J

2.7.4.5.1.2.2.4 その他の重要な有害事象

全体の試験対象集団での，投与 24 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-46 に示す。

投与 24 週時

日本人部分集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.7%，1/27 名），30 mg 群（0%，0/28 名），及び MTX 群（3.6%，1/28 名）と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群（9.1%，5/55 名）で高かった（表 2.7.4-153）。2 名以上に発現した

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

更新時（投与 72 週時データカットオフ）

全体の試験対象集団での，投与 72 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を付録 表 2.7.4.7-47 に示す。

日本人部分集団では，単独群の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ単独群と比較して MTX 単独群（18.7 件/100 人年）で高かった。ウパダシチニブ単独群では 7.5 mg 単独群（14.1 件/100 人年）で最も高く，次いで 30 mg 単独群（11.8 件/100 人年）及び 15 mg 単独群（2.7 件/100 人年）の順であった。全ウパダシチニブ群の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はウパダシチニブ単独群の傾向と同様であり，7.5 mg 群（13.3 件/100 人年）で最も高く，次いで 30 mg 群（10.9 件/100 人年）及び 15 mg 群（2.4 件/100 人年）の順であった（表 2.7.4-154）。ウパダシチニブ併用療法（すなわち，ウパダシチニブ＋MTX/csDMARD）を受けた被験者に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

投与 72 週時データカットオフまでに，MTX 単独群の 2 名にそれぞれ認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を除き，いずれの投与群でも 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分（MTX 単独群ではすべて）は重症度が軽度～中等度であった。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象のうち，ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群の 4 件（急性腎盂腎炎及び敗血症性ショック［同一被験者］，出血性胃潰瘍，肺炎球菌性肺炎），15 mg 単独群の 1 件（クリプトコッカス性肺炎）及び 30 mg 単独群の 1 件（播種性帯状疱疹）が治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

2.7.4.5.2 部分集団における結果の比較

2.7.4.5.2.1 内因性要因

2.7.4.5.2.1.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

人種別（白人，白人以外）の部分集団

有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合又は 100 人年あたりの発現率は，いずれの併合解析集団及び投与群でも，おおむね白人の被験者と比較して白人以外の被験者で高かった（ISS Table 2.4 1.4.1.1，Table 2.4 2.4.1.1，Table 2.4 3.4.1.1，Table 2.4 4.5.1.1，Table 2.4 5.5.1.1）。重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合又は 100 人年あたりの発現率は，いずれの併合解析集団でも，白人の被験者と白人以外の被験者との間で同程度であった。いず

れの併合解析集団でも有害事象の種類に顕著な差は認められなかった（ISS Table 2.4__1.5.1.1，Table 2.4__2.5.1.1，Table 2.4__3.5.1.1，Table 2.4__4.6.1.1，Table 2.4__5.6.1.1.1）。

年齢別（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）の部分集団

短期併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの年齢区分でもおおむね同程度であった（ISS Table 2.4__1.4.1.2，Table 2.4__2.4.1.2，Table 2.4__3.4.1.2）。長期併合解析集団では，これらの有害事象の 100 人年あたりの発現率は最も低い年齢区分（65 歳未満）で最も低く，最も高い年齢区分（75 歳以上）で最も高かった（ISS Table 2.4__4.5.1.2，Table 2.4__5.5.1.2）。

長期併合解析集団では，ウパダシチニブ 30 mg 群の 75 歳未満の被験者と比較して，75 歳以上の被験者で感染症の発現率が全体的に高かった。75 歳以上の被験者の高い感染症発現率は，DMARD 治療を受けている高齢関節リウマチ患者の特徴に一致していた。ウパダシチニブ 15 mg 投与時の感染症の発現率は，いずれの年齢区分でもおおむね同程度であった（ISS Table 2.4__1.5.1.2，Table 2.4__2.5.1.2，Table 2.4__3.5.1.2，Table 2.4__4.6.1.2，Table 2.4__5.6.1.2.1）。

男女別（男性，女性）の部分集団

短期併合解析集団のいずれでも，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，男性と女性との間でおおむね同程度であった（ISS Table 2.4__1.4.1.3，Table 2.4__2.4.1.3，Table 2.4__3.4.1.3）。長期併合解析集団では，有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，ウパダシチニブのいずれの用量群でも女性で高い傾向が認められた（ISS Table 2.4__4.5.1.3，Table 2.4__5.5.1.3）。長期併合解析集団では，尿路感染の 100 人年あたりの発現率は女性で高い傾向が認められた（ISS Table 2.4__4.6.1.3，Table 2.4__5.6.1.3.1）。

体重別（60 kg 未満，60 kg 以上 100 kg 未満，100 kg 以上）の部分集団

短期併合解析集団のいずれでも，有害事象の各分類（重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象［Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む］及び治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合に，体重に関係する明確なパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__1.4.1.4，Table 2.4__2.4.1.4，Table 2.4__3.4.1.4）。長期併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率は，最も高い体重区分（100 kg 以上）で高かった（ISS Table 2.4__4.5.1.4，Table 2.4__5.5.1.4）。長期併合解析集団のウパダシチニブ 30 mg 群では，体重が 60 kg 未満の被験者で好中球減少症及び帯状疱疹の発現率が他の体重区分の被験者よりも高かった。それ以外は，いずれの併合解析集団でも体重別の有害事象の種類に一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__1.5.1.4，Table 2.4__2.5.1.4，Table 2.4__3.5.1.4，Table 2.4__4.6.1.4，Table 2.4__5.6.1.4.1）。

BMI 別（18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 未満，30 以上）の部分集団

短期併合解析集団のいずれでも，有害事象の各分類（有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象［Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む］，及び治験薬の投与中止に至った有害事象）で，BMI に関係する明確なパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__1.4.1.5，Table 2.4__2.4.1.5，Table 2.4__3.4.1.5）。長期併合解析集団では，体重で認められたパターンと同様に，有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率は，最も高い BMI 区分（30 以上）でおおむね高かった（ISS Table 2.4__4.5.1.5，Table 2.4__5.5.1.5）。

18.5 kg/m^2 未満の BMI 区分では曝露量（人年）が限定的であったため本部分集団（BMI 別）で意味のある結論を導くことはできなかった。他の BMI 区分では，いずれの併合解析対象集団でも，有害事象の種類に顕著な差は認められなかった（ISS Table 2.4__1.5.1.5，Table 2.4__2.5.1.5，Table 2.4__3.5.1.5，Table 2.4__4.6.1.5，Table 2.4__5.6.1.5.1）。

スクリーニング時の推定糸球体濾過率別（90 mL/min/1.73 m^2 以上，60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満，30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の部分集団

短期併合解析集団のいずれでも，有害事象の各分類（有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象［Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む］，及び治験薬の投与中止に至った有害事象）で，スクリーニング時の推定糸球体濾過率に関係する明確なパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__1.4.1.6，Table 2.4__2.4.1.6，Table 2.4__3.4.1.6）。長期併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率は，おおむねスクリーニング時の推定糸球体濾過率が正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）な被験者で最も低く，中等度低下（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の被験者で最も高かった。臨床試験では，スクリーニング時の推定糸球体濾過率区分が 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者は組み入れなかった（ISS Table 2.4__4.5.1.6，Table 2.4__5.5.1.6）。いずれの併合解析集団でもスクリーニング時の推定糸球体濾過率区分により有害事象の種類に顕著な差は認められなかった（ISS Table 2.4__1.5.1.6，Table 2.4__2.5.1.6，Table 2.4__3.5.1.6，Table 2.4__4.6.1.6，Table 2.4__5.6.1.6.1）。

以上から，人種，BMI 又はスクリーニング時の推定糸球体濾過率の部分集団では，ウパダシチニブ投与による臨床的に重要な有害事象のリスク上昇は認められなかった。高齢者集団での有害事象全般及び女性集団での尿路感染の発現割合又は発現率の増加は，これらの集団で一貫して見られる内因的な違いであり，ウパダシチニブとの関連はないと考えられる。ウパダシチニブ 30 mg 投与を受けた軽い体重区分（60 kg 未満）の被験者では，帯状疱疹及び好中球減少症の発現割合又は発現率が高かった。この発現割合又は発現率の差は，ウパダシチニブ 15 mg では認められなかった。利用できるデータに基づいて，ウパダシチニブ 15 mg 投与では，年齢，人種，性別，体重，BMI 及び腎機能による特記事項は不要と考えられる。

帯状疱疹の部分集団

詳細は 2.7.4.2.1.5.4.1.1 項「帯状疱疹の米国・欧州申請用安全性併合解析」に示す。

感染症の部分集団

感染症（すべての感染症，日和見感染，重篤な感染症，及び帯状疱疹を含む）のリスク因子を評価するため，以下の部分集団に対して部分集団解析を実施した。

- リンパ球数（絶対値）（1500 個/mm^3 以上，1000 個/mm^3 以上 1500 個/mm^3 未満，500 個/mm^3 以上 1000 個/mm^3 未満，500 個/mm^3 未満）
- 好中球数（絶対値）（500 個/mm^3 未満，500 個/mm^3 以上 1000 個/mm^3 未満，1000 個/mm^3 以上）
- リンパ球サブセット数：
  - CD3+/CD4+（0.48 × 10^3 個/μL 未満，0.48 × 10^3 個/μL 以上 1.67 × 10^3 個/μL 未満，1.67 × 10^3 個/μL 以上）
  - CD3+/CD8+（0.12 × 10^3 個/μL 未満，0.12 × 10^3 個/μL 以上 0.83 × 10^3 個/μL 未満，0.83 × 10^3 個/μL 以上）
  - NK 細胞（0.07 × 10^3 個/μL 未満，0.07 × 10^3 個/μL 以上 0.68 × 10^3 個/μL 未満，0.68 × 10^3 個/μL 以上）
  - CD19+（0.03 × 10^3 個/μL 未満，0.03 × 10^3 個/μL 以上 0.45 × 10^3 個/μL 未満，0.45 × 10^3 個/μL 以上）

リンパ球サブセットは M13-549 試験及び M13-542 試験でしか測定されていないため，LSC に対する部分集団解析は，プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団でのみ実施した。

詳細は 2.7.4.2.1.5.9.1.1 項「好中球減少症の米国・欧州申請用安全性併合解析」及び 2.7.4.2.1.5.10.1.1 項「リンパ球減少症の米国・欧州申請用安全性併合解析」に示す。

2.7.4.5.2.1.2 日本申請用安全性併合解析

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（人種別）を J-ISS Table 2.4__5.1.2 及び Table 2.4__5.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，人種別）を J-ISS Table 2.4__6.1.2 及び Table 2.4__6.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（年齢別）を J-ISS Table 2.4__5.2.2 及び Table 2.4__5.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，年齢別）を J-ISS Table 2.4__6.2.2 及び Table 2.4__6.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（男女別）を J-ISS Table 2.4__5.3.2 及び Table 2.4__5.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，男女別）を J-ISS Table 2.4__6.3.2 及び Table 2.4__6.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（体重別）を J-ISS Table 2.4__5.4.2 及び Table 2.4__5.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，体重別）を J-ISS Table 2.4__6.4.2 及び Table 2.4__6.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（BMI 別）を J-ISS Table

2.4__5.5.2 及び Table 2.4__5.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，BMI 別）を J-ISS Table 2.4__6.5.2 及び Table 2.4__6.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）を J-ISS Table 2.4__5.6.2 及び Table 2.4__5.6.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）を J-ISS Table 2.4__6.6.2 及び Table 2.4__6.6.1 に示す。

年齢別（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）の部分集団

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群で最も低い年齢区分（65 歳未満）で最も低く，最も高い年齢区分（75 歳以上）で最も高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，いずれの併合群でも，おおむね 65 歳未満で低く，65 歳以上 75 歳未満で高かった。なお，75 歳以上の被験者数は少ないため，他の年齢区分と比較することは困難であった。

男女別（男性，女性）の部分集団

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 併合群及び 12 mg BID/30 mg QD 併合群では女性で高い傾向であった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では女性で高い傾向であったが，30 mg 併合群では男性と女性で同程度であった。

体重別（60 kg 未満，60 kg 以上 100 kg 未満，100 kg 以上）の部分集団

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，最も高い体重区分（100 kg 以上）で他の体重区分に比較して高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群において体重 60 kg 未満と比較して体重 60 kg 以上 100 kg 未満で高い傾向がみ

られたことを除き，明らかなパターンはなかった。なお，体重 100 kg 以上の被験者は 1 名のみであった。

BMI 別（18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 未満，30 以上）の部分集団

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，最も高い BMI 区分（30 以上）でおおむね高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群において BMI 18.5 以上 25 未満と比較して BMI 25 以上 30 未満で高い傾向がみられたことを除き，明らかなパターンはなかった。なお，BMI 18.5 未満及び BMI 30 以上の被験者数は少ないため，他の BMI 区分と比較することは困難であった。

スクリーニング時の推定糸球体濾過率別（90 mL/min/1.73 m^2 以上，60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満，30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の部分集団

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，おおむねスクリーニング時の推定糸球体濾過率が正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）な被験者で最も低く，中等度低下（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の被験者で最も高かった。

日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）では，100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群においてスクリーニング時の推定糸球体濾過率区分が正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）な被験者と比較して軽度低下（60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）の被験者で高い傾向がみられた。なお，スクリーニング時の推定糸球体濾過率区分が中等度低下（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の被験者は 3 名のみであった。

更新時

ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（人種別）を Updated J-ISS Table 2.4__5.1.2 及び Table 2.4__5.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，人種別）を Updated J-ISS Table 2.4__6.1.2 及び Table 2.4__6.1.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（年齢別）を Updated J-ISS Table 2.4__5.2.2 及び Table 2.4__5.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，年齢別）を Updated J-ISS Table 2.4__6.2.2 及び Table 2.4__6.2.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害

事象の概要（男女別）を Updated J-ISS Table 2.4__5.3.2 及び Table 2.4__5.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，男女別）を Updated J-ISS Table 2.4__6.3.2 及び Table 2.4__6.3.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（体重別）を Updated J-ISS Table 2.4__5.4.2 及び Table 2.4__5.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，体重別）を Updated J-ISS Table 2.4__6.4.2 及び Table 2.4__6.4.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（BMI 別）を Updated J-ISS Table 2.4__5.5.2 及び Table 2.4__5.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，BMI 別）を Updated J-ISS Table 2.4__6.5.2 及び Table 2.4__6.5.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の有害事象の概要（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）を Updated J-ISS Table 2.4__5.6.2 及び Table 2.4__5.6.1 に示す。ウパダシチニブ併合解析及び第 III 相ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別，スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）を Updated J-ISS Table 2.4__6.6.2 及び Table 2.4__6.6.1 に示す。

年齢別，男女別，体重別，BMI 別，スクリーニング時の推定糸球体濾過率別のいずれの部分集団でも，申請時とおおむね同様であったが，日本人ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M14-663 試験，M13-545 試験，M15-555 試験）のウパダシチニブ 30 mg 併合群では，100 人年あたりの有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率が男性で高い傾向であった。

2.7.4.5.2.2 外因性要因

2.7.4.5.2.2.1 米国・欧州申請用安全性併合解析

第 I 相試験で MTX 併用下でのウパダシチニブの薬物相互作用を評価した結果，ウパダシチニブと MTX の併用投与は互いの曝露量に影響を与えないことが示された（2.7.2.3.6 項）。

プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg/30 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験及び M13-542 試験）で csDMARD の使用（MTX［他の csDMARD の使用を問わない］，他の csDMARD［MTX の使用なし］，スルファサラジン［MTX の使用なし］，ヒドロキシクロロキン［MTX の使用なし］，レフルノミド［MTX の使用なし］）別に有害事象の発現例数及び発現割合を集計した。有害事象の各分類及び種類（有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象［Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む］，及び治験薬の投与中止に至った有害事象）で，csDMARD の使用に関係する明確なパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__2.4.1.7，Table 2.4__2.5.1.7）。

MTX を併用していた被験者と他の csDMARD を併用していた被験者で特に注目すべき有害事象の発現割合に顕著な差は認められず，csDMARD の種類別で集計した特に注目すべき有害事象の種類に一貫性のあるパターンは認められなかった（ISS Table 2.4__2.4.1.8）

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ウパダシチニブと一般に用いられる併用薬及びチトクロム（以下「CYP」）450 酵素のプローブ基質との薬物相互作用の可能性を第 I 相試験で評価した。これらの試験結果から，以下が示された。CYP3A の強力な誘導剤（リファンピン）は，ウパダシチニブの血漿中曝露量を約半分に減少させる。CYP3A の強力な阻害剤（ケトコナゾール）は，ウパダシチニブの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「AUC」）を 75%，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）を 70%増加させる。強力な CYP2D6 阻害剤，OATP1B 阻害剤，MTX，pH 調整効果を有する薬剤，又はスタチンを併用しても，ウパダシチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさない。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，スタチン，又は CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9 若しくは CYP3A の基質として代謝される薬剤の血漿中曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

主要な結果

- ウパダシチニブは，ラット（骨格奇形）及びウサギ（心奇形）で催奇形性を有する
- ウパダシチニブの妊娠女性での使用に関するデータは限定的である
- 現在までに，妊娠第 1 期にウパダシチニブ曝露を受けた女性で，生児の出産が 4 件報告されており，先天性異常は報告されていない

背景

関節リウマチのある女性では，関節リウマチのない女性と比較して，早産及び在胎不当過小児を出産するリスクが増加することが一貫して報告されている[120, 121, 122]。一方，自然流産のリスクに関する報告は一貫性に欠いている。関節リウマチのある女性では，関節リウマチと診断されていない女性と比較して，自然流産のリスクが増加しないとする複数の報告[121, 123, 124]もあれば，関節リウマチのある女性では自然流産のリスクが増加するとする報告[125]もある。ただし，受胎時の MTX の使用については不明であった[126]。受胎時の MTX の使用は，自然流産のリスクの増加と関連している[127]。

ウパダシチニブと妊娠

非臨床の胚・胎児発生試験では，ウパダシチニブがラット及びウサギの両方で催奇形性を有することが示されている。ウパダシチニブ投与により，ラットでは母体毒性を伴わない骨格奇形が現れ，ウサギでは母体毒性を伴う心奇形が現れた。ラットの出生前及び出生後の発生試験では，ウパダシチニブは，母体パラメータ若しくは生殖パラメータ，又は出生後の出生児の発育に影響を及ぼさなかった。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，授乳中及び妊娠中の女性は試験から除外され，妊娠可能な女性被験者は全員が治験実施計画書で規定された避妊法を使用しなければならないこ

676

ととした。試験中に妊娠が判明した女性被験者では，治験薬の投与を直ちに中止した。試験中に発生し報告されたすべての妊娠症例について，妊娠及び胎児の転帰に関するデータを要求した。

2018 年 8 月 16 日時点で，ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，女性被験者に 19 件の妊娠が報告された（関節リウマチを適応症とした試験で 17 件，クローン病を適応症とした試験で 1 件，潰瘍性大腸炎を適応症とした試験で 1 件）。妊娠の叙述は各試験の総括報告書に示す。関節リウマチ試験で妊娠した被験者のうち 3 名は，妊娠時にウパダシチニブ投与を受けていなかった。3 名のうちの 2 名は M15-555 試験で MTX 群にランダム化された被験者であり，このうち 1 名は先天性異常のない生児を出産し，他の 1 名は選択的中絶（理由不明）を受けた。3 名のうちの残りの 1 名は M14-465 試験に組入れられた被験者であり，当初ウパダシチニブ投与を受けていたが，アダリムマブによる救援治療後に妊娠した（最後の月経はウパダシチニブからアダリムマブへの切替えから 17 日後であったと報告された）。当該の被験者は，選択的中絶（理由不明）を受けた。

妊娠時にウパダシチニブ曝露を受けていた 16 名の妊娠の転帰を付録 表 2.7.4.7-153 に示す（妊娠時にウパダシチニブ投与を受けていなかった上記の 3 名を除く）。転帰は，先天性異常のない生児の出産が 4 件，選択的中絶が 2 件（胎児欠損症なし又は不明），自然流産が 6 件，妊娠継続中が 3 件，及び追跡不能が 1 件であった。16 名の全員が受胎時及び妊娠第 1 期にウパダシチニブ曝露を受けていた。出生児 4 名に先天性異常はなかった。被験者 3 名は合併症のない満期産児を出産し，1 名は合併症の報告のない在胎週齢 28 週の早産児を出産した。生児を出産した 4 件の妊娠では，女性被験者が妊娠約 4～8 週までの期間にウパダシチニブ曝露を受けた。妊娠，出産又は産後期に母体での重要な医学的問題又は合併症は報告されなかった。

ウパダシチニブ母体内曝露妊娠 16 件のうち 6 件（38%）の転帰は自然流産であった。自然流産を経験した 6 名は全員が受胎前の 1 ヵ月以内に MTX を併用又は使用していた。6 名のうちの 5 名がウパダシチニブ 15 mg 投与を，1 名がウパダシチニブ 30 mg 投与を受けていた。米国の一般集団では，女性の年齢により，自然流産の発生頻度は妊娠の約 14%～27%とされており，35 歳以上の女性で自然流産が発生する割合が最も高いとされている [128]。MTX 又はレフルノミド併用下で TNF 阻害剤の投与を受けた関節リウマチ患者では自然流産の発生頻度は 33%であったが，MTX 又はレフルノミド非併用下で TNF 阻害剤の投与を受けた関節リウマチ患者では 24%であったことが報告されている [129]。

ウパダシチニブには遺伝毒性がないため，生殖細胞への影響を伴う雄性介在の発生リスクは低いと考えられる。また，実験動物モデルのデータから，化学物質が精液中に移行しても，受胎産物が臨床的に意味のある曝露を受けることはないと考えられる [130]。精液中に分泌されたウパダシチニブの移行及び膣吸収を介した胚・胎児曝露の可能性を評価するため，AbbVie 社が文献で記述された方法に基づいて曝露量を算出したところ，妊娠可能な女性パートナー又は妊娠中の女性パートナーを有する男性被験者へのウパダシチニブ投与に伴う受胎産物又は胎児へのリスクは無視できることが示された [131, 132]。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，男性被験者のパートナーに 4 件の父性曝露妊娠が報告された（関節リウマチを適応症とした試験で 1 件，クローン病を適応症とした試験で 3 件）。妊娠の叙述は各試験の総括報告書に示す。いずれの男性被験者も，女性パートナーの妊娠時にウパダシチニブ曝露を受けていた。父性曝露妊娠の転帰を付録 表 2.7.4.7-154 に示す。転帰は，先天性異常のない生児の出産が 1 件，妊娠継続中が 1 件，追跡不能が 1 件，及び自然流産が 1 件であった。

ヒトでの母乳移行，授乳中の乳児に対する影響，又は母乳分泌に対する影響についてのデータは存在しない。ウパダシチニブ又はその代謝産物が母乳中に分泌されるかについては不明である。動物での利用可能な薬力学又は毒物学的データでは，ウパダシチニブの乳汁排泄が示されている。

利用可能な臨床試験のデータは，ヒトの妊娠中のウパダシチニブの使用について結論を出すには不十分である。

M15-555 試験及び M13-545 試験に組入れられた日本人集団では，各試験のデータカットオフ日までに妊娠は報告されなかった。

更新時

M15-555 試験では，投与 84 週時データカットオフまでに新たに 2 名の妊娠が報告された（日本人集団では報告なし）。妊娠の転帰は，自然流産 1 件及び妊娠継続中 1 件であった。妊娠転帰が自然流産であった 1 名は 2[redacted] 歳であり，喫煙者（4 年間）であった。被験者本人が妊娠を希望したため，投与 337 日目に治験薬（ウパダシチニブ 30 mg）の投与を中止したが，試験は継続した。約 1 年後（投与 672 日目），およそ妊娠 7 週時点で被験者は自然流産した。また，申請時のデータでは妊娠継続中であった 1 名（被験者番号 [redacted]）の転帰が先天性異常のない生児の出産に，追跡不能であった 1 名（被験者番号 [redacted]）の転帰が自然流産に更新された。

M13-545 試験では，投与 72 週時データカットオフまでに新たに 4 名の妊娠が報告された（日本人集団では報告なし）。妊娠の転帰は，妊娠継続中 3 件，自然流産 1 件であった。自然流産 1 件を発現した 1 名（被験者番号 [redacted]）の叙述は 2.7.6 に示す。

M14-465 試験では，投与 72 週時データカットオフまでに新たに 2 名の妊娠が報告された。妊娠の転帰は，妊娠継続中 1 件及び先天性異常のない生児の出産 1 件（父性曝露妊娠，被験者番号 [redacted]）であった。その他に，申請時に妊娠（転帰は自然流産）が報告された 1 名（被験者番号 [redacted]）に再妊娠が報告された。投与 72 週時データカットオフ時点で，被験者の妊娠の転帰は妊娠継続中であった。また，申請時のデータでは妊娠継続中であった 1 名（被験者番号 [redacted]）の転帰が先天性異常のない生児の出産に更新された。

なお，M14-663 試験，M13-542 試験及び M13-549 試験では新たな妊娠の報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，過量投与の発生はまれであった（0.1%未満）。第 II 相非盲検継続投与試験で 2 名（ウパダシチニブ 6 mg BID/15 mg QD 群 1 名及び 12 mg BID/30 mg QD 群 1 名）が誤った用量でウパダシチニブ投与を受けた。1 名（M13-538 試験，被験者番号 [redacted]）では，6 mg（1 日 2 回）から 12 mg（1 日 2 回）に増量されたが，誤って 24 mg（1 日 2 回）が 47 日間投与された。他の 1 名（M13-538 試験，被験者番号 [redacted]）では，12 mg（1 日 2 回）が投与されるべきところ 1 日 48 mg が 29 日間投与された。いずれの被験者でも有害事象は報告されず，有害事象としての過量投与は軽度であり，治験薬投与は継続された。臨床試験において用量制限毒性は認められなかった。

ヒトに投与された最高用量は，第 1 相 M13-401 試験で即時放出製剤を用いた 48 mg の単回投与であった（C_{max} は 120 mg 徐放性製剤と同程度であり，時間 0 から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［以下「AUC_{inf}」］は 60 mg 徐放性製剤と同程度であると予測される）。ウパダシチニブの忍容性は良好であり，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。サブスタディ 1 及び 2 では，有害事象の大部分は軽度であった。

過量投与が起きた場合，副作用の徴候及び症状がないか患者をモニタリングすることが推奨される。副作用を発現した患者には適切な治療を行う必要がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

臨床試験では，薬物乱用若しくは依存性の報告も薬物乱用に関連するその他の情報は報告もされていない。ウパダシチニブ臨床試験（第 I 相～第 III 相），すべての適応症，及びウパダシチニブの市販予定用法・用量（15 mg を 1 日 1 回）又はその付近の用法・用量に対して，薬物乱用傾向の可能性に関連する事象を特定できるように設計した薬物乱用 CMQ 検索を活用して，包括的な解析を実施した。解析の結果，ウパダシチニブによる治療は乱用の可能性を伴わないことが示された。ウパダシチニブによる治療が薬物乱用を生じさせる根拠及び予測はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

関節リウマチを適応症としたウパダシチニブ臨床開発プログラムのいずれの臨床試験でも離脱症状及び反跳現象の報告はない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

マウス，ラット及びイヌを用いたウパダシチニブの反復投与一般毒性試験で，一般状態を観察した。ウパダシチニブを 3 種の動物に反復投与したときの平均血漿 C_{max} は，0.0103～13.5 μg/mL であった。これは，関節リウマチ患者での推奨用量である 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの定常状態 C_{max} である 0.0413 μg/mL の 0.25～330 倍である（又は，関節リウマチ患者に 30 mg（1 日 1 回）を投与したときの定常状態 C_{max} である 0.0834 μg/mL の 0.12～160 倍）。い

ずれの試験でも，観察された一般状態所見は中枢神経系作用と関連しないと考えられるもの，及び，致死量若しくは致死量に近い用量を投与したときにのみ，高用量ウパダシチニブに伴う一般的な病的状態の一環として生じたものであった。

SOC 別で「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象を検討したところ，投与 12 週時までの発現割合にウパダシチニブ 15 mg とプラセボとの間で差は認められなかった。

ウパダシチニブが自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす又は精神機能に障害を生じさせる根拠及び予測はない。

2.7.4.5.9 更新時に追加されたその他のデータ

更新時の日本申請用安全性併合解析（Updated J-ISS）のウパダシチニブ併合解析における治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-155 に示す。100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を付録 表 2.7.4.7-156 及び付録 表 2.7.4.7-157，付録 図 2.7.4.7-22 及び付録 図 2.7.4.7-23，100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を付録 表 2.7.4.7-158 及び付録 表 2.7.4.7-159，付録 図 2.7.4.7-24 及び付録 図 2.7.4.7-25，100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（発現時期別［6 ヵ月間隔］，被験者数換算）を付録 表 2.7.4.7-160 及び付録 表 2.7.4.7-161，付録 図 2.7.4.7-26 及び付録 図 2.7.4.7-27 に示す。

治験継続中の被験者の概要を付録 表 2.7.4.7-162（M14-663 試験），付録 表 2.7.4.7-163（M15-555 試験），付録 表 2.7.4.7-164（M13-545 試験）に示す。

2.7.4.6 市販後データ

ウパダシチニブはいずれの国でも承認されていない。

参考文献

1. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum. 2003;48(1):54-8.
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37(4):481-94.
3. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, et al. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol. 1998;25(6):1072-7.
4. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol. 2008;26 (5 Suppl 51):S35-61.
5. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2013;80(1):29‐33.
6. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. J Rheumatol. 1999;26(12):2562-71.
7. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. Ann Rheum Dis. 2004;63(8):952-5.
8. Krause D, Schleusser B, Herborn G, et al. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(1):14-21.
9. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum. 2008;59(12):1690-7.
10. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;65(12):1608-12.
11. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK general practice research database. J Rheumatol. 2003;30:1196-202.
12. Avouac J, Amrouche F, Meune C, et al. Mortality profile of patients with rheumatoid arthritis in France and its change in 10 years. Semin Arthritis Rheum. 2017;46(5):537‐43.

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

14. Wallberg-Jonsson S, Ohman M-L, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. J Rheumatol. 1997;24(3):445-51.

15. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009;228(1):273-87.

16. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum. 2002;46(9):2287-93.

17. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2007;46(7):1157-60.

18. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control. WHO Report. Communicable diseases. 2000; Geneva.

19. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Global burden of tuberculosis estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA. 1999;282(7):677-86.

20. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003;30(7):1436-9.

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

22. Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol. 2007;34(4):706-11.

23. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. Clin Infect Dis. 2006;43(6):717-22.

24. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. Neurology. 1995;45 (12 Suppl 8):S41-6.

25. Harpaz R, Ortega-Sanchez, Seward J F, et al. Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008;57(05):1-30.

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

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

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

29. Choi HJ, Kim MY, Kim HO, et al. An atypical varicella exanthem associated with the use of infliximab. Int J Dermatol. 2006;45(8):999-1000.

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

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

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

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

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

35. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(6):854-61.

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

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

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

39. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2008;10(2):R45.

40. Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). Curr Opin Rheumatol. 2008;20(1):100-05.

41. Raheel S, Crowson CS, Wright K, et al. Risk of malignant neoplasm in patients with incident rheumatoid arthritis 1980-2007 in relation to a comparator cohort: a population‐based study. Int J Rheumatol. 2016;2016:4609486.

42. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. BMJ. 2016;352:1‐8.

43. Askling J, Bergling N, Franzen S, et al. How comparable are rates of malignancies in patients with rheumatoid arthritis across the world? A comparison of cancer rates, and means to optimise their comparability, in five RA registries. Ann Rheum Dis. 2016;75(10):1789-96.

44. Olumiant [package insert]. Indianapolis, IN; Eli Lilly, 2018.

45. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Tocilizumab Medical Review. Application Number 125276. 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000MedR.pdf. Accessed on: 06 November 2018.（添付せず）

46. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Tofacitinib Medical Review. Application Number 203214Orig1s000. 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000MedR.pdf. Accessed on: 06 November 2018.（添付せず）

47. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Sarilumab Medical Review. Application Number 761037Orig1s000. 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761037Orig1s000MedR.pdf. Accessed on: 06 November 2018.（添付せず）

48. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1081-6.

49. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et al. Epidemiological trends in skin cancer. Dermatol Pract Concept. 2017;7(2):1-6.

50. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013,72(4):517-24.

51. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease modifying anti rheumatic drugs. Semin Arthritis Rheum. 2014;43(4):489-97.

52. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from global clinical trials. Ann Rheum Dis. 2017;76(7):1253-62.

53. Smedby E, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006:15(11):2069-77.

54. Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. Hepatol Res. 2010;40(11):1092-7.

55. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):43-7.

56. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1612-7.

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

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

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

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

61. Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, et al. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. PLoS One. 2014;9(12):e114195.

62. Xeljanz (Tofacitinib) [Summary of Product Characteristics]. Freiburg, Germany; Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, 2017. Available from:

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf.（添付せず）

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

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

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

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

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

68. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(4):234-43.

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

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

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

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

73. Kremer JM, Kivitz, Simon-Campos JA, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):95.

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

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

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

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

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

79. Anandarajah AP, Saunders KC, Reed GW, et al. Major adverse cardiovascular events are more common in rheumatoid arthritis than in psoriatic arthritis and are associated with different risk factors. Arthritis Rheum. 2012;64(S10).

80. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, et al. Incidence and prevalence of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018.

81. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1396-404.

82. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation. 2003;107(9):1303-7.

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

84. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205-19.

85. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. Arthritis Rheumatol. 2015;67(3):616-25.

86. Taylor PC, Kremer JM, Emery P, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. Ann Rheum Dis. 2018;77(7):988-95.

87. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis. 2009;68(4):460-9.

88. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2016;374(13):1243-52.

89. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. A phase IIb study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheumatol. 2016;68(12): 2867-77.

90. Heit, JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2015;12(8):464–74.

91. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, et al. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism--a practical approach. Vasc Health Risk Manag. 2015;11:451-9.

92. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. J Thromb Haemost. 2010;8(10):2105-12.

93. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67‐e492.

94. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol. 2007;44(2):62-9.

95. Pahor M, Guralnik JM, Havlik RJ, et al. Alcohol consumption and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in older persons. J Am Geriatr Soc. 1996;44(9):1030-37.

96. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med. 1997;336(21):1506-11.

97. Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. Hypertension associated with venous thromboembolism in patients with newly diagnosed lung cancer. Sci Rep. 2016;6:19603.

98. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, et al. Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 2012;125(10):1010-8.

99. Cohoon KP, Ashrani AA, Crusan DJ, et al. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based, Case-Control Study. Am J Med. 2018;131(3):307-16.e2.

100. Bhandari S, Saeian K, Stein D. Increased rate of venous thromboembolism in hospitalized inflammatory bowel disease patients with Clostridium difficile infection. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(3):661.

101. Koutroumpakis EI, Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. Semin Thromb Hemost. 2013;39(5):461-8.

102. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, et al. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. Eur J Epidemiol. 2017;32(8):657-67.

103. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. Am J Hematol. 2011;86(2):217-20.

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

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

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

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

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

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

110. Weinblatt M, Taylor PC, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69:2352.

111. NDA 207924 Baricitinib JAK inhibitor for RA FDA Briefing Document for Arthritis Advisory Committee Meeting, Eli Lilly and Co. April 23, 2018. pg. 52.

112. Verden A, Dimbil M, Kyle R, et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. Drug Saf. 2018;41(4):357-61.

113. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME. Comparative risk of venous thromboembolism with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study of rheumatoid arthritis patients [Abstract L09]. Arthritis Rheumatol. 2018;70 (Suppl 10).

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

115. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(1):71-80.

116. Giles JT. Comparative cardiovascular safety of tocilizumab vs etanercept in rheumatoid arthritis: results of a randomized, parallel-group, multicenter, noninferiority, phase 4 clinical trial. ACR/ARHP Annual Meeting; November 11-16, 2016; Washington, DC. Available from: https://acrabstracts.org/abstract/comparative-cardiovascular-safety-of-tocilizumab-vs-etanercept-in-rheumatoid-arthritis-results-of-a-randomized-parallel-group-multicenter-noninferiority-phase-4-clinical-trial.（添付せず）

117. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet. 2001;358(9298):2026-33.

118. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. J Intern Med. 2006;259(3):259-66.

119. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52.

120. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. J Intern Med. 2010;268(4):329-37.

121. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. Matern Child Health J. 2006;10(4):361-6.

122. Smith CJF, Förger F, Bandoli G, et al. Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018.

123. Silman AJ, Roman E, Beral V, et al. Adverse reproductive outcomes in women who subsequently develop rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1988;47(12):979-81.

124. Spector TD, Silman AJ. Is poor pregnancy outcome a risk factor in rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis. 1990;49(1):12-4.

125. Kaplan D. Fetal wastage in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1986;13(5):875-7.

126. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, et al. Miscarriage and stillbirth in women with rheumatoid athritis. J Rheumatol. 2015;42(9):1570-2.

127. Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, et al. Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(5):721-8.

128. Ventura SJ, Curtin SC, Abma JC. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990 - 2008. Natl Vital Stat Rep. 2012;60(7):1-21.

129. Verstappen SM, King Y, Watson KD, et al. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):823-6.

130. Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, et al. Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus. Reprod Toxicol. 2015;58:213-21.

131. Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. J Transl Med. 2012;10:129.

132. Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update. Clin Transl Med. 2016;5(1):23.

2.7.4.7 付録