2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 乾癬性関節炎の病態，疫学，及び治療 8
2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報 9
2.5.1.3 乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画 10
2.5.1.3.1 海外臨床開発計画 11
2.5.1.3.2 国内臨床開発計画 14
2.5.1.3.3 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 15
2.5.1.3.4 国内開発への規制当局の助言 17
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 18
2.5.1.5 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 18
2.5.1.6 参考文献 19
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 23
2.5.3.1 乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態（2.7.2.3.1 項） 23
2.5.3.2 薬物相互作用（2.7.2.3.2.6 項，2.7.2.3.2.7 項） 24
2.5.3.3 曝露ー反応関係 24
2.5.3.4 用法・用量の妥当性 25
2.5.4 有効性の概括評価 26
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 26
2.5.4.2 有効性の評価項目 26
2.5.4.2.1 評価項目 26
2.5.4.2.2 統計解析 28
2.5.4.3 被験者の内訳及びベースライン特性 29
2.5.4.4 有効性の成績 31
2.5.4.4.1 M15-572 試験 31
2.5.4.4.2 M15-554 試験 37
2.5.4.4.3 併合解析 41
2.5.4.4.4 部分集団解析 43
2.5.4.5 有効性のまとめ 43

2.5.4.6 参考文献 47
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団 49
2.5.5.2 評価方法 52
2.5.5.3 曝露状況 52
2.5.5.3.1 安全性併合解析 52
2.5.5.3.2 個々の臨床試験 53
2.5.5.4 有害事象 54
2.5.5.4.1 有害事象の概要 54
2.5.5.4.2 比較的よく見られる有害事象 65
2.5.5.4.3 死亡 73
2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象 75
2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象 78
2.5.5.4.6 特に注目すべき有害事象 80
2.5.5.5 臨床検査及び他の安全性評価項目 119
2.5.5.6 日本人被験者の安全性の比較 122
2.5.5.7 部分集団での安全性 125
2.5.5.8 安全性のまとめ 129
2.5.5.9 参考文献 129
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 134
2.5.6.1 治療の背景 134
2.5.6.1.1 疾患又は症状 134
2.5.6.1.2 現行の治療 134
2.5.6.2 プロダクト・プロファイル 136
2.5.6.2.1 ベネフィット 140
2.5.6.2.2 リスク 146
2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性 151
2.5.6.3 リスク管理のための方策 151
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価まとめ 152
2.5.6.5 補遺 154
2.5.6.6 参考文献 154
2.5.7 参考文献 158

表一覧

表 2.5.1-1. 乾癬性関節炎を対象とした国際共同第 III 相試験一覧 13
表 2.5.1-2. 臨床データパッケージ 18
表 2.5.4-1. 主要評価項目及び順位付けされた主な副次評価項目：多重性の調整（M15-572 試験及び M15-554 試験） 27
表 2.5.4-2. 投与 56 週時までの有効性の主な結果（FAS）：M15-572 試験 33
表 2.5.4-3. 投与 56 週時までの有効性の主な結果（FAS）：M15-554 試験 38
表 2.5.5-1. ISS の安全性併合解析対象集団の構成及び定義 51
表 2.5.5-2. プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の有害事象の概要 55
表 2.5.5-3. 全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況） 57
表 2.5.5-4. 全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況） 60
表 2.5.6-1. 乾癬性関節炎の疾患活動性指標におけるウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ群の有効性（プラセボ対照併合解析集団） 142
表 2.5.6-2. ウパダシチニブの乾癬性関節炎臨床開発プログラムにおける主要リスクの短期発現被験者数及び 100 人年あたりの長期発現数 147

図一覧

図 2.5.6-1. 乾癬性関節炎のベネフィット・リスク評価の分類 137
図 2.5.6-2. Non-bDMARD-IR 及び bDMARD-IR 被験者における投与 24 週時までのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィット・リスクのフォレストプロット（プラセボ対照併合解析集団） 138
図 2.5.6-3. Non-bDMARD-IR 被験者における投与 24 週時までのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与対アダリムマブのベネフィット・リスクのフォレストプロット（M15-572 試験） 139

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明 (英語)	省略していない表現又は説明 (日本語)
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACRx	proportions of subjects achieved ACRx response	米国リウマチ学会基準で x%改善
ADA	adalimumab	アダリムマブ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AO	as observed	--
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	バース強直性脊椎炎疾患活動性指標
bDMARD	biologic disease-modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
bDMARD-IR	biologic disease-modifying anti-rheumatic drug therapy-intolerant or inadequate responder	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分又は忍容性のない患者
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
BSA-Ps	body surface area – psoriasis	体表面積-乾癬
CAC	Cardiovascular Adjudication Committee	心血管イベント判定委員会
C_{avg}	average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	--
cDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	既存の疾患修飾性抗リウマチ薬
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel	--
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	米国立がん研究所有害事象共通用語規準
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DAS28	disease activity score based on 28-joint counts	28 関節による疾患活動性スコア
DAPSA	disease activity in psoriatic arthritis	乾癬性関節炎疾患活動性

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)
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
EQ-5D-5L	EuroQoL-5Dimensions-5Levels	--
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT-F	functional assessment of chronic illness therapy-fatigue	慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GRPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis	乾癬及び乾癬性関節炎の研究・評価
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index	健康評価質問票-障害指標
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HLA	human leukocyte antigen	--
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
IL (-x)	interleukin (-x)	インターロイキン (-x)
ISE	Integrated Summary of Efficacy	--
ISS	Integrated Summary of Safety	--
JAK	Janus Kinase	ヤヌスキナーゼ
J-ISS	Japan Integrated Summary of Safety	--
JSA	Japan population sub-group analysis	--
JSN	joint space narrowing	関節裂隙狭小化
LDI	Leeds Dactylitis Index	リーズ指趾炎指標
LDL-C	low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LEI	Leeds Enthesitis Index	リーズ腱付着部炎指標
LS	least square	最小二乗
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MCS	mental component summary	精神的構成要素スコア
MDA	minimal disease activity	最低疾患活動性
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed effect model repeat measurement	混合効果・反復測定モデル
MTX	methotrexate	メトトレキサート
mTSS	modified Total Sharp Score	--

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)
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
non-bDMARD	non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drug	非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
non-bDMARD-IR	non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drug therapy-intolerant or inadequate responder	非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分又は忍容性のない患者
NPF	National Psoriasis Foundation	米国乾癬財団
NRI	non-responder imputation	ノンレスポンダーインピュテーション
NRS	numerical rating scale	数値化格付けスケール
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology	--
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬の面積と重症度の指数
PASDAS	psoriatic arthritis disease activity score	乾癬性関節炎疾患活動性スコア
PBO	placebo	プラセボ
PCS	physical component summary	身体的構成要素スコア
PsARC	psoriatic arthritis response criteria	乾癬性関節炎反応基準
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
q.d., QD	once a day, once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
SAPS	Self-Assessment of Psoriasis Symptoms	乾癬症状自己評価
SF-36	SF-36® Health status survey (Short Form -36; 36 items)	Short Form 36 項目健康調査票
SHS	Sharp/van der Heijde Score	Sharp / van der Heijde スコア (modified Total Sharp Score と同等)
sIGA	Static Investigator Global Assessment of Psoriasis	乾癬の医師による静的全般的評価
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SOC	system organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
Th17	T helper cell /helper T cell	ヘルパーT 細胞 17
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
tsDMARD	targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬

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)
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UPA	upadacitinib	ウパダシチニブ
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	みかけの中央コンパートメントの分布容積
W	week	週 (間)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 乾癬性関節炎の病態，疫学，及び治療

乾癬性関節炎（関節症性乾癬：Psoriatic Arthritis）は脊椎関節炎に含まれる慢性の全身性炎症性疾患であり，関節炎及び乾癬の合併を特徴としている。現在では乾癬性関節炎が適正な病名として用いられているが，治療薬の適応症名では関節症性乾癬が用いられてきた経緯を踏まえて，本承認事項一部変更承認申請における効能・効果では疾患名を「乾癬性関節炎（関節症性乾癬）」と表記する。乾癬性関節炎は男女を問わず，あらゆる年齢層で発症するが，好発年齢は 30～50 歳である。一般に乾癬性関節炎の経過・予後は再燃と寛解を特徴とする [1]。多くの患者では，皮膚症状は関節炎よりも先に発現する [1]。治療しないまま放置すると，炎症の持続と関節の構造的損傷の進展により，機能障害を引き起こすおそれがある [1, 2]。

乾癬性関節炎では，皮膚，滑膜，腱，腱付着部及び骨に発現する様々な症状が複合的に発現し，これらの症状の組み合わせは多様である。疾患経過のある時点で認められる末梢関節炎と乾癬の程度には患者ごとにばらつきがあり，病型ごとの発現率は体軸性関節炎（axial involvement）で 40%～74%[3]，腱付着部炎で最大 72%，指趾炎で最大 59%，爪病変で最大 92%[4]，前部ぶどう膜炎で 2%～25%と報告されている [5]。乾癬性関節炎の患者は，罹病期間にわたりすべての症状又はいくつかの症状を経験する可能性がある。また，乾癬性関節炎は健康成人よりも心血管疾患，代謝症候群，肥満，糖尿病，脂肪性肝疾患，炎症性腸疾患，腎疾患，骨粗鬆症，線維筋痛症を合併する可能性が高く [6]，うつ病や不安など精神状態に影響を及ぼす可能性もあり，機能障害をきたして生活の質（以下「QOL」）が低下する [7-11]。

乾癬性関節炎の有病率は地域により異なり，北米では 0.13%，欧州では 0.19%，中南米及びメキシコでは 0.07%，アフリカ，中東及びアジアでは 0.01%～0.07%と報告されている [12]。

日本人乾癬性関節炎患者数は，乾癬の部分集団として報告されることが多く，その罹患率は調査対象（診療科），診療地域によってばらつきが見られる。日本における乾癬の有病率は 0.34%，患者数は約 43 万人との報告があり [13]，日本人乾癬性関節炎有病率は乾癬の 3%～14%と報告されている [14-16]。

乾癬性関節炎の主な治療目標は，症状の緩和及び関節の構造的損傷の防止であり，機能を改善し，社会参加を正常化し，長期的な QOL を最大限改善することである。

筋骨格系の症状に対する初期の治療法は非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）及びコルチコステロイドの局所注射であり，乾癬の初期治療には局所療法が用いられる。末梢関節炎に対するこのような初期治療が奏効しない又は忍容性が認められなかった患者に対して欧州リウマチ学会（以下「EULAR」）並びに乾癬及び乾癬性関節炎の研究・評価（以下「GRAPPA」）は，いずれも既存の疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「cDMARD」：メトトレキサート［以下「MTX」］，レフルノミド，スルファサラジン又はシクロスポリン A）などによる全身療法を実施し，cDMARD の効果が不十分な患者に対して抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）療法を実施

するよう推奨している[17, 18]。他の生物学的製剤（インターロイキン［以下「IL」］-12 / 23 又は IL-17 阻害薬等）又は分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「tsDMARD」）（アプレミラストなど）もまた特定の乾癬性関節炎患者に対して TNF 阻害薬の代替として用いられる。その他の具体的な推奨事項は EULAR 及び GRAPPA の間で若干の違いが見られるものの，腱付着部炎，指趾炎，及び体軸性脊椎関節炎などの乾癬性関節炎の一部の症状は cDMARD では効果不十分の場合があることから，治療選択は患者の臨床症状に応じて行い，皮膚疾患の治療には推奨されている治療を行う[17, 18]。2018 年には米国リウマチ学会/米国乾癬財団（以下「ACR/NPF」）が新たな治療ガイドラインを公表しており，初期治療で cDMARD 又は TNF 阻害薬が推奨されている，新たにヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬（トファシチニブ）及び T 細胞共刺激調節薬（アバタセプト）も組み込まれているなどの違いはあるが，全体的な推奨や方針に EULAR 及び GRAPPA との大きな違いはない[19]。

国内においても，生物学的 DMARD（以下「bDMARD」）以外の他の全身療法を考慮した後に，TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬を含めた bDMARD が使用されており，海外と同様の方針で治療が行われている[20]。皮膚科医及びリウマチ科医などの委員で作成された日本皮膚科学会のガイドラインでは，治療のフローチャートを作成していないものの，QOL に支障を及ぼす前に関節の構造的損傷を防止することを重視し，関節の構造的損傷を抑制するエビデンスを有する強力な治療の導入を早期から考慮することを推奨している。

また，国内で関節症性乾癬の効果・効能を持つ bDMARD 以外の治療薬は限られていたが，MTX 及びアプレミラストの関節症性乾癬の適応取得により，治療薬の選択においても海外と類似した環境となった。ただし，2020 年 4 月現在では，国内において乾癬性関節炎に対して承認されている JAK 阻害薬はない。

これまでのところ，bDMARD が乾癬性関節炎治療の中で最も上位に位置づけられているが，臨床試験成績によると既存の bDMARD で治療した約 40%の患者では米国リウマチ学会（以下「ACR」）基準で 20%改善（以下「ACR20」）が認められていない[21-27]。比較的新しい治療選択肢である tsDMARD でも，bDMARD を上回る改善は認められていない。また，現在乾癬性関節炎に使用可能なすべての治療薬では，過半数の乾癬性関節炎患者に対して寛解又は疾患コントロールの目標と考えられる MDA を達成できず，すべての症状にわたる適切な治療が難しい。

以上のことから，関節の構造的損傷の抑制を含め，筋骨格症状，皮膚症状などの乾癬性関節炎のすべての病型及び症状にわたる有効性を持ち，機能障害を予防又は軽減し，QOL を改善する新たな治療選択肢に対する明らかなアンメットニーズが存在する。

2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報

乾癬性関節炎，体軸性脊椎関節炎，関節リウマチ，クローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎などの自己免疫疾患において JAK シグナル伝達経路を治療ターゲットとする理由は，これらの免疫関連疾患の発症機序には JAK 経路を介するシグナ

ル伝達に様々な炎症性サイトカインが関与していることを根拠としている。JAK シグナル伝達を活性化することにより，生存因子，サイトカイン，ケモカイン，及び白血球による細胞輸送や細胞増殖を促進するその他の分子が発現し，これらが炎症性疾患や自己免疫疾患の一因となる[28, 29]。

JAK ファミリーは，JAK1，2，3 及びチロシンキナーゼ 2 の 4 種類で構成される。これらの細胞質チロシンキナーゼは，サイトカインを介してシグナルを伝達する転写因子を活性化し，共通 γ 鎖受容体などの複数の膜サイトカイン受容体，糖タンパク質及び 130 種類の膜貫通型タンパク質と関連している[30]。JAK1 及び JAK3 は共通 γ 鎖サイトカイン受容体複合体の構成要素であり，炎症性サイトカイン IL-2，-4，-7，-9，-15，及び-21 のシグナル伝達に関与し，IL-12 及び IL-23 は JAK2 及びチロシンキナーゼ 2 を介してシグナルが伝達され[31]，炎症反応が亢進する。乾癬性関節炎の発症機序は解明されていないが，IL-1，-6，-12，-17，-20，及び-23 などの複数のサイトカインが乾癬病変における表皮角化細胞の活性化及び増殖に関与していると報告されている[32]。IL-17 / IL-23 サイトカイン軸も乾癬性関節炎の発現に重要であると考えられている[33]。したがって，JAK1 又はチロシンキナーゼ 2 のいずれかを阻害することにより，乾癬性関節炎の発症機序で重要と考えられている主なサイトカインシグナルの反応を抑制できると考えられる。

ウパダシチニブは新規の経口薬であり，JAK を選択的かつ可逆的に阻害する。国内において，米国や欧州と同様に，既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する治療薬として承認されている。現在，体軸性脊椎関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，巨細胞性動脈炎及び高安動脈炎などの炎症性疾患を対象として臨床試験を実施している。JAK ファミリーのうち，JAK1 は炎症性サイトカインのシグナル伝達において重要であるが，JAK2 は赤血球成熟にとって重要であり，JAK3 は免疫監視及びリンパ球機能に関わるシグナル伝達において重要な役割を示す。*In vitro* 選択性アッセイにおいて，ウパダシチニブは他のアイソフォームと比較して JAK1 を強く阻害することが確認された。ウパダシチニブの高い選択性により，選択性の低い他の JAK 阻害薬と比較してベネフィット / リスクプロファイルの改善が期待されている。

2.5.1.3 乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画

今回，下記の臨床開発計画において乾癬性関節炎に対するウパダシチニブの有効性及び安全性が確認されたことから，「乾癬性関節炎（関節症性乾癬）」の効能・効果に対し，ウパダシチニブの承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発は，中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象に，ウパダシチニブの有効性，安全性及び忍容性を評価するために計画された。当臨床開発計画は，非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「non-bDMARD」）の効果が不十分，忍容性のない又は禁忌の患者を対象とする試験（M15-572 試験）と，bDMARD の効果が不十分又は忍容性のない患者を対象とした試験（M15-554 試験）の 2 つの国際共同第 III 相試験から構成された（表 2.5.1-1）。これらの臨床試験の目的は，ウパダシチニブの 2 用量（15 mg 及

び 30 mg 1 日 1 回［以下「QD］）の有効性，安全性及び忍容性をプラセボ（M15-572 試験ではプラセボ及びアダリムマブ）と比較することであった。

いずれも日本人乾癬性関節炎患者を含む国際共同第 III 相試験であり，本申請における評価資料とした。

2.5.1.3.1 海外臨床開発計画

乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画においては，他の JAK 阻害薬であるトファシチニブの乾癬性関節炎を対象とする第 III 相試験結果及びウパダシチニブの関節リウマチを対象とする第 II 相試験結果に基づき，第 II 相試験を行うことなく，複数の用量群を設定した 2 つの第 III 相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）を実施した（表 2.5.1-2）。

いずれの第 III 相試験でも，ウパダシチニブの投与量及び投与方法として，ウパダシチニブ 15 mg と 30 mg QD の 2 群を設定した。これらの投与量は，他の JAK 阻害薬であるトファシチニブの臨床試験結果，ウパダシチニブの非臨床試験結果及び関節リウマチを対象とした臨床試験結果の情報をもとに，安全性と有効性の評価を可能とするものとして，関連するベネフィット / リスクバランスも考慮したうえで決定した（1.8.3.2.2 項）。

第 III 相試験である M15-572 試験及び M15-554 試験の対象患者は，乾癬性関節炎の診断がなされ，かつ国際的に用いられている乾癬性関節炎の CASPAR 分類基準を満たす患者とした。いずれも，圧痛関節が 68 ヵ所中 3 ヵ所以上及び腫脹関節が 66 ヵ所中 3 ヵ所以上と定義される活動性を有し，活動性尋常性乾癬と診断されている又は尋常性乾癬の病歴が確認できる患者を対象とした。

M15-572 試験では，少なくとも 1 種類の non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とし，かつ bDMARD の使用経験のある患者は除外した。M15-554 試験では，少なくとも 1 種類の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした。

M15-572 試験及び M15-554 試験で用いた有効性の評価項目を表 2.5.1-1 に示す。いずれの試験でも，有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）により，15 mg と 30 mg QD をプラセボと比較した。M15-572 試験では，有効性の副次評価項目として，乾癬性関節炎に対する関節の構造的損傷の防止も評価した。更に，プラセボに加え，ウパダシチニブの有効性をアダリムマブとも比較した。

乾癬性関節炎を対象とした臨床開発プログラムにおけるウパダシチニブの総暴露は，1639 人年であり，少なくとも 1 回のウパダシチニブの投与（15 mg 又は 30 mg）を受けた被験者は 1827

人であった。そのうち，ウパダシチニブ 15 mg の総暴露は，816.9 人年であり，少なくとも 1 回のウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者は 907 人であった。

また，ウパダシチニブ市販予定製剤（徐放性錠剤）と第 III 相試験で使用した製剤（徐放性錠剤）のブリッジ試験として，バイオアベイラビリティの比較及び薬物動態に対する食事の影響を検討する第 I 相試験（M20-017 試験）も実施した（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-1.　　乾癬性関節炎を対象とした国際共同第 III 相試験一覧

試験番号	M15-572	M15-554
対象	少なくとも 1 種類の non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者	少なくとも 1 種類の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者
試験デザイン	無作為化，二重盲検，並行群間，実薬及びプラセボ対照，多施設共同治験	無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，多施設共同治験
比較薬	プラセボ及びアダリムマブ	プラセボ
投与群（組入れ予定被験者数）	1：ウパダシチニブ 15 mg QD（410 名） 2：ウパダシチニブ 30 mg QD（410 名） 3：アダリムマブ 40 mg 隔週投与（410 名） 4：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 15 mg QD（205 名） 5：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 30 mg QD（205 名）	1：ウパダシチニブ 15 mg QD（210 名） 2：ウパダシチニブ 30 mg QD（210 名） 3：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 15 mg QD（105 名） 4：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 30 mg QD（105 名）
予定被験者数（うち日本人登録被験者数）	約 1640 名（15 名）	約 630 名（39 名）
投与期間	第 1 ピリオド（56 週間の盲検期間）： ・ 24 週間の二重盲検プラセボ及び実薬対照期間 ・ その後の 32 週間の実薬対照期間 第 2 ピリオド： 投与期間の合計を約 3 年までとする長期継続投与期間（最後の被験者が第 1 ピリオドの最終来院を完了するまで盲検とする。）	第 1 ピリオド（56 週間の盲検期間）： ・ 24 週間の二重盲検プラセボ対照期間 ・ その後 32 週間の盲検下ウパダシチニブ投与期間 第 2 ピリオド： 投与期間の合計を約 3 年までとする長期継続投与期間（最後の被験者が第 1 ピリオドの最終来院を完了するまで盲検とする。）
主要有効性評価項目	投与 12 週時の ACR20 反応率	投与 12 週時の ACR20 反応率
有効性の主な副次評価項目（特に断りのない限り，プラセボとの比較）	1. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 2. 投与 16 週時の sIGA 改善率 3. 投与 16 週時の PASI75%改善基準を達成した被験者の割合（PASI75 反応率） 4. 投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量 5. 投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合 6. 投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義）の割合 7. 投与 12 週時の ACR20 反応率（ウパダシチ	1. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 2. 投与 16 週時の sIGA 改善率 3. 投与 16 週時の PASI75 反応率 4. 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量 5. 投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量 6. 投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合 7. 投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量

試験番号	M15-572	M15-554
	ニブの各用量のアダリムマブに対する非劣性） 8. 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量 9. 投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量 10. 投与 12 週時の ACR20 反応率（ウパダシチニブの各用量のアダリムマブに対する優越性） 11. 投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合 12. 投与 12 週時の患者よる疼痛度評価（NRS）のベースラインからの変化量（ウパダシチニブの各用量のアダリムマブに対する優越性） 13. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（ウパダシチニブの各用量のアダリムマブに対する優越性） 14. 投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量 追加の主な副次評価項目（ウパダシチニブの各用量とプラセボの比較）： ・ 投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率 ・ 投与 2 週時の ACR20 反応率	追加の主な副次評価項目（ウパダシチニブの各用量とプラセボの比較）： ・ 投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率 ・ 投与 2 週時の ACR20 反応率
安全性の評価項目	治験期間中の安全性及び忍容性の指標として，有害事象のモニタリング，身体検査，バイタルサイン，心電図，臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）などの安全性評価を行う。	

ACR = 米国リウマチ学会，ACRX = ACR 基準で X%改善，bDMARD = 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，FACIT-F = 慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感，HAQ-DI = 健康評価質問票-障害指数，LDI = リーズ指趾炎指標，LEI = リーズ腱付着部炎指標，MDA = 最低疾患活動性，NRS = 数値化格付けスケール，PASI = 乾癬の面積と重症度の指数，PCS = 身体的構成要素スコア，QD = 1 日 1 回，SAPS = 乾癬症状自己評価，SF-36 = Short Form 36 項目健康調査票，SHS = Sharp/van der Heijde スコア，sIGA = 乾癬の医師による静的全般的評価

2.5.1.3.2 国内臨床開発計画

国内での臨床開発計画では，国際共同第 III 相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験［表 2.5.1-1］）のいずれの試験にも日本人乾癬性関節炎患者を組み入れた。

M15-554 試験の日本人目標症例数は 24 名とした。これは，「国際共同治験に関する基本的考え方」（2007 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従って，「方法 2」を用いて日本と日本以外の地域の有効性が 80%以上の確率で一貫性を示すために必要な被験者数である。日本における乾癬性関節炎の有病率は低いものの，関節

症状に有効な既存の non-bDMARD は限られており，中等症以上の乾癬性関節炎患者の多くは bDMARD を使用していると推定されるため，当目標症例数の実現性はあると考えられた。

M15-572 試験の日本人目標症例数は具体的に設定せず，可能な限りとした。当試験計画時である 2016 年末時点において国内で承認されていた「関節症性乾癬」の効能・効果を有する bDMARD 以外の全身薬物療法はシクロスポリンとレチノイドのみであり，当試験に参加可能な日本人乾癬性関節炎患者は非常に限られると考えられた。乾癬性関節炎の有病率の低さを考慮すると，実現可能性の観点から具体的な日本人目標症例数を設定することはできず，可能な限り多くの日本人関節症性乾癬患者を組み入れるように努力することとした。

2.5.1.3.3 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

本承認申請では，評価資料として，いずれも日本人乾癬性関節炎患者を含む国際共同第 III 相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）の結果を用いることとした。

医薬品規制調和国際会議（ICH）E5 に基づく「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（1998 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号通知），「国際共同治験に関する基本的考え方について」（2007 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号），及び「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（2012 年 9 月 5 日付事務連絡）を踏まえて海外データ利用の妥当性を考察した。

内因性要因

内因性要因の観点から，M15-572 試験及び M15-554 試験の結果を用いることは妥当であると考えられる。

内因性要因がウパダシチニブの薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられる。ウパダシチニブの速放カプセル製剤を用いた薬物動態試験において日本人，中国人及び欧米人健康被験者の薬物動態パラメータは類似していた。これらに欧米人関節リウマチ患者のデータを加えた母集団薬物動態解析を実施したところ，ウパダシチニブの薬物動態パラメータに対して人種は有意な共変量ではなかった。また，ウパダシチニブの薬物動態はほぼ用量比例性を示した（2.5.3.1 項）。

乾癬性関節炎の発症リスクには遺伝的要因が関係していると考えられており，国内外では有病率，罹患率などに差異が認められており，日本人の有病率は少ないと報告されている。日本人に乾癬性関節炎が少ない理由のひとつとして human leukocyte antigen（以下「HLA」）-B27 が少ないことがあげられ [34]，乾癬から乾癬性関節炎に移行するリスクは HLA-B45 で説明されることも報告されているが，民族差については不明である [35]。しかし，病態メカニズムには T 細胞が関与し，近年では特に IL-23 の発現が亢進することによりヘルパーT 細胞 17（以下「Th17」）細胞から産生される IL-17 や IL-22 などが乾癬性関節炎の病態に影響していると考えられている

[36-38]。そのため，上述の遺伝的要因及び有病率の違いが日本人乾癬性関節炎患者の薬剤応答性に影響を及ぼす可能性は低い。

外因性要因

外因性要因が M15-572 試験及び M15-554 試験の試験結果に与える影響は小さいと考えられ，可能な限りの日本在住の日本人を組み入れたうえで，これらの試験の海外データを用いることは妥当であると考えられる。

海外で用いられている Psoriatic Arthritis の疾患概念は日本の乾癬性関節炎と一致している [20]。国内外共に，必ずしも乾癬を伴わない場合もあるが，関節症状に炎症性角化症である乾癬を合併した慢性の全身性炎症性疾患とされており，関節症状の範囲や経過は様々で，併存症も多様である。そのため，乾癬性関節炎の CASPAR 分類基準又は Moll & Wright による関節炎型といった国際的な分類を参考に類似疾患を鑑別して診断される [18, 39-41]。また，疾患活動性の評価方法に国内と海外で違いはなく，国際的な複合評価指標や身体機能評価が用いられている。

皮膚症状が先行することが多いため，疾患の初期段階で皮膚科医が乾癬を治療し，関節炎の発現に伴ってリウマチ科医と皮膚科医が連携して診療することについて国内外で差異はないと考えられる [18, 39, 40, 42, 43]。

以前国内では，MTX などが承認されていた米国や欧州に比べて，乾癬性関節炎に使用可能な bDMARD 以外の治療薬がシクロスポリンやレチノイドに限られていたことが主な違いであった（2.5.1.1 項）。しかし，治療目的，治療指針及び治療方法においては国内外で同様であり，non-bDMARD 治療薬の選択傾向の違いが，ウパダシチニブの有効性及び安全性評価に影響する可能性は低い。なお，MTX などの承認により，現在では国内外で使用できる治療薬に大きな差はない。

なお，ウパダシチニブの速放カプセル製剤及び徐放性製剤を用いた薬物動態試験において，臨床的意義のある食事の影響は見られなかったため，食環境の違いによる影響はないと考えられる（2.7.1.3.1 項及び関節リウマチ申請時 CTD2.7.1.5.3 項）。

以上より，乾癬性関節炎の国際共同第 III 相試験において，日本人集団と全体集団にデータの一貫性が示された場合，海外データの利用は可能と判断した。

日本人部分集団と全体集団の一貫性について

1 種類以上の non-DMARD による治療で効果不十分又は忍容性のない活動性乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブとの第 III 相無作為化二重盲検比較試験（M15-572 試験）では，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，日本人部

分集団及び全体集団におけるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性に一貫性が認められた（2.5.4.4.4.1 項）。

1 種類以上の bDMARD による治療で効果不十分又は忍容性のない活動性乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブとプラセボとの第 III 相無作為化二重盲検比較試験（M15-554 試験）では，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，日本人部分集団及び全体集団におけるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性に一貫性が認められた（2.5.4.4.4.1 項）。

いずれの試験も日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，主な副次評価項目の結果においても，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

また，部分集団解析において，人種及び BMI は有効性及び安全性の結果に大きな違いをもたらさなかった（2.5.4.4.4.2 項）。

以上より，日本人集団と全体集団でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性に一貫性が示されたことから，日本人患者での有効性及び安全性を評価する目的で，海外データを含む M15-572 試験及び M15-554 試験の臨床試験成績を用いることは適切であると考え，国内承認申請に用いることは妥当と判断した。

2.5.1.3.4 国内開発への規制当局の助言

[redacted]を[redacted]とする[redacted]に関し，医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）との医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行い，意見を求めた。

この中で，[redacted]として，[redacted]試験である[redacted]試験及び[redacted]試験を実施することが受け入れられた。

PMDA からの主な助言は以下のとおりである。

- [redacted]試験における[redacted]として，[redacted]又は[redacted]相談者の方針は，受け入れ可能と考える。
- [redacted]試験における[redacted]による[redacted]は受け入れ可能と考える。
- [redacted]試験における[redacted]は受け入れ可能と考えるものの，[redacted]は，[redacted]も，[redacted]に関する[redacted]よう[redacted]必要があると考える。
- [redacted]について，[redacted]だけでなく[redacted]ことから，[redacted]試験にも[redacted]必要があると考える。また，[redacted]について，[redacted]

[redacted]に[redacted]の[redacted]を[redacted]必要があると考える。

以上を踏まえて，[redacted]においても[redacted]することで，[redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）を[redacted]は受け入れ可能と判断された。

また[redacted]を[redacted]とする[redacted]に関し，PMDA との医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付日・番号：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行い，[redacted]に関する意見を求めた。この中で，[redacted]における[redacted]を[redacted]する[redacted]試験を[redacted]こととした。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請に使用した国内外で行われたウパダシチニブの臨床試験（M15-572 試験，M15-554 試験，及び M20-017 試験）では，GCP に準拠し治験を実施した。

2.5.1.5 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

本申請に用いた臨床データパッケージは表 2.5.1-2 のとおりである。

表 2.5.1-2. 臨床データパッケージ

開発の相	試験番号	日本人の参加の有無	試験のカテゴリ（評価 / 参考）	提出データ
国際共同試験				
第 III 相	M15-572（5.3.5.1-1 項）	○	評価	最終被験者の 24 週来院時でカットオフした有効性・安全性データ（申請時） 最終被験者の 56 週来院時でカットオフした有効性・安全性データ（更新時）
第 III 相	M15-554（5.3.5.1-2 項）	○	評価	最終被験者の 24 週来院時でカットオフした有効性・安全性データ（申請時） 最終被験者の 56 週来院時でカットオフした有効性・安全性データ（更新時）
海外試験				
第 I 相	M20-017（5.3.1.2-1 項）	×	参考	なし

2.5.1.6 参考文献

1. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(1):147-56.
2. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. Rheumatology (Oxford). 2011;50(1):25-31.
3. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33(7):1431-4.
4. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2020 Mar 11. pii: keaa062. doi: 10.1093/rheumatology/keaa062. [Epub ahead of print].
5. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, et al. Uveitis in spondyloarthritis: an overview. J Rheumatol Suppl. 2015;93:27-9.
6. Magrey MN, Antonelli M, James N, et al. High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. Arthritis. 2013;2013:762921.
7. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. Q J Med. 1987;62(238):127-41.
8. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):677-98.
9. Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1593-601.
10. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. P T. 2010;35(12):680-9.
11. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. PLoS One. 2015;10(4):e0123582.
12. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, et al. Global prevalence of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(9):1320-31.
13. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.
14. Ciocon DH, Kimball AB. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? Br J Dermatol 2007;157(5):850-60.

15. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, et al. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38(12):1125-9.
16. Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. J Rheumatol. 2015;42(8):1439-42.
17. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71.
18. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):499-510.
19. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):5-32.
20. 朝比奈昭彦，梅澤慶紀，大槻マミ太郎ほか．乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019．日皮会誌；129(13): 2694-701.
21. Cosentyx (secukinumab) injection [package insert]. East Hanover, NJ; Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2016.
22. Stelara (ustekinumab) injection [package insert]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc. 2014.
23. Enbrel (etanercept) [package insert]. Thousand Oaks, CA; Amgen. 2015.
24. Remicade (infliximab) [package insert]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc. 2015.
25. Humira (adalimumab) injection [package insert]. North Chicago, IL; AbbVie Inc. 2020.
26. Cimzia (certolizumab pegol) injection [package insert]. Smyrna, GE; UCB, Inc. 2016.
27. Simponi (golimumab) injection [package insert]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc. 2016.
28. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. N Engl J Med. 2013;368(2):161-70.
29. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. J Cell Sci. 2004;117:1281-3.
30. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. J Immunol. 2007;178(5):2623-9.
31. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009;228(1):273-87.

32. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361: 496-509.
33. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(2):127-33.
34. Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. J Rheumatol. 2001;28(3):554-9.
35. Okada Y, Han B, Tsoi LC, et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. Am J Hum Genet. 2014; 95(2):162-72.
36. Fujita H. The role of IL-22 in the pathogenesis of skin diseases. Jpn J Clin Immunol. 2012;35(3):168-75.
37. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. Nat Med. 2012;18(7):1069-76.
38. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. Nat Med 2012;18(7):1018-9.
39. Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2015;82(2):80-5.
40. Yamamoto T. Psoriatic arthritis: from a dermatological perspective. Eur J Dermatol. 2011;21(5):660-6.
41. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 54(8):2665-73.
42. Yu AP, Tang J, Xie J, et al. Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity. Curr Med Res Opin. 2009;25(10):2429-38.
43. Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. J Dermatol. 2016; 43(10): 1193-6.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は，市販用製剤を用いた 15 mg の 1 日 1 回投与である。市販用製剤の 15 mg 錠は，関節リウマチで既承認の製剤と同一の紫色の錠剤であり，Sligo（アイルランド）のアッヴィの製造施設で製造される。乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相試験（M15-554 試験及び M15-572 試験）では，15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回の用法・用量が検討され，臨床試験用製剤が使用された。臨床試験用製剤は市販用製剤と素錠の組成が同一の黄色の錠剤であり，シカゴ（米国）のアッヴィのパイロット製造施設で製造された。

臨床試験用製剤と市販用製剤の製剤組成は，内核錠の処方は同一でありフィルムコーティング処方のみが異なる。「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づくと，この処方変更水準は B 水準となり，溶出試験で類似性が示されたことから，臨床試験用製剤と市販用製剤は，生物学的に同等な製剤であることが確認された。更に，M20-017 試験において，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の条件下で臨床試験用製剤と市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討したところ，相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は生物学的同等性の基準の範囲内であった。

関節リウマチの承認申請時に実施した第 I 相試験（M15-878 試験）から，ウパダシチニブ市販用製剤を投与後の血漿中曝露量は，高脂肪/高カロリー食の摂取によって臨床的に意味のある程度の影響を受けないことが示されている（C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 39%及び 29%増加）。この知見に基づき，ウパダシチニブは食事の有無にかかわらず投与することとしており，乾癬性関節炎患者を対象に実施した臨床試験でも食事の有無にかかわらず投与した。臨床試験用製剤は，市販用製剤と生物学的に同等な製剤であることから，臨床試験用製剤と市販用製剤での食事の影響は同様と考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相試験である M15-572 試験及び M15-554 試験のデータを用いて，乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態及び曝露－反応関係について検討した。詳細は 2.7.2 項に記載した。

2.5.3.1 乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態（2.7.2.3.1 項）

M15-572 試験及び M15-554 試験から得られたデータを用いて，母集団薬物動態（以下「PPK」）解析によって乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態を検討した。ウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg 経口投与したときのウパダシチニブの血漿中曝露量の実測値及びモデル推定値は，乾癬性関節炎患者と関節リウマチ患者で同程度であった。典型的な乾癬性関節炎患者（体重 86.8 kg，クレアチニンクリアランス［以下 CrCL］109 mL/min）における見かけのクリアランス（CL/F）は 41.9 L/h，定常状態分布容積は 294 L と推定された。関節リウマチ患者及び乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験における被験者変動は，CL/F で 36.3%，見かけの中央コンパートメントの分布容積（以下「Vc/F」）で 60.7%と推定された。

ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

肝機能障害の影響（2.7.2.3.2.4 項）

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にウパダシチニブを単回投与したときの AUC は，正常肝機能被験者と比較してそれぞれ 28%及び 24%高かった。軽度肝機能障害を有する被験者における C_{max} は正常肝機能被験者と同程度であり，中等度肝機能障害を有する被験者の C_{max} は正常肝機能被験者に比べて 43%高かった（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.5.4 項）。また，PPK 解析において，ベースラインの ALT，AST，及び血清ビリルビン濃度とウパダシチニブの CL/F との間に関連傾向は認められなかった。

以上のことから，軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者において，ウパダシチニブの用量調節は不要と考えられる。重度肝機能障害を有する被験者を対象としたウパダシチニブの試験は実施していないため，重度肝機能障害を有する患者への投与は推奨されない。

腎機能障害の影響（2.7.2.3.2.5 項）

PPK 解析において，ウパダシチニブの CL/F と被験者の CrCL の間に統計学的に有意な関係が認められた。PPK モデルを用いてシミュレーションを実施したところ，軽度（CrCL が 60～<90 mL/min）又は中等度（CrCL が 30～<60 mL/min）の腎機能障害を有する被験者では，腎機能が正常な被験者と比較して AUC がそれぞれ約 15%及び 26%高いと予測された。この結果は，健康被験者及び関節リウマチ患者のデータから得られている過去の知見とよく一致している。第 I 相試験（M13-551 試験）において，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者のウパダシチニブの AUC は，腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 18%，33%及び 44%高く，C_{max}

は軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者と正常腎機能の被験者で同程度であった。安全性に関する曝露－反応解析の結果から，軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する乾癬性関節炎患者において，用量調節は不要と考えられる。

年齢，人種及び性別の影響（2.7.2.3.2.3 項）

PPK 解析において，ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす年齢（乾癬性関節炎患者の範囲：19～83 歳），人種及び性別の影響を評価した結果，これらの内因性要因はウパダシチニブの薬物動態に対して顕著な影響を及ぼさないことが示された。

体重の影響（2.7.2.3.2.2 項）

PPK 解析において，体重はウパダシチニブの CL/F 及び Vc/F に対する統計学的に有意な共変量であったが，臨床的に意味のない程度と考えられた。60～100 kg の患者と比較して，60 kg 未満の乾癬性関節炎患者の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 5%及び 20%高く，100 kg 超の乾癬性関節炎患者の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 4%及び 16%低いと推定された。この影響は臨床的に重要ではないと予測されるため，乾癬性関節炎患者では体重に基づく用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.2 薬物相互作用（2.7.2.3.2.6 項，2.7.2.3.2.7 項）

関節リウマチの承認申請時に実施した臨床薬物相互作用試験において，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC は，強い CYP3A 阻害薬（ケトコナゾール）との併用によってそれぞれ約 70%及び 75%増加するが，強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン）との併用によってそれぞれ約 50%及び 60%減少することが示されている。メトトレキサート，強い CYP2D6 阻害薬，OATP1B 阻害薬，pH 調整剤，スタチン系薬剤についても，これらの薬剤との併用はウパダシチニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示されている。更に，ウパダシチニブは，メトトレキサート，経口避妊薬（エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル），スタチン系薬剤（ロスバスタチン，アトルバスタチン）並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 で代謝される薬物の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。

また，乾癬性関節炎患者において併用されるアプレミラスト，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン及びレフルノミドなどの DMARD との併用は，ウパダシチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさないことが示された。乾癬性関節炎患者に対する併用薬に関する推奨投与法の詳細は，2.7.2.3.3.4 項に記載した。

2.5.3.3 曝露－反応関係

乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）で得られたデータを用いて，有効性及び安全性に関する曝露 - 反応解析を実施した。有効性及び安全性に関する結果の詳細はそれぞれ 2.7.2.3.3.1 項及び 2.7.2.3.3.2 項に記載した。

有効性に関する曝露－反応解析から，投与 12 週の ACR50 反応率，ACR70 反応率，投与 16 週及び 24 週の sIGA 改善率とウパダシチニブの血漿中曝露量（C_{avg}）との間に，統計学的に有意な関連性が認められた。これらの有効性評価項目に関しては，曝露－反応モデルから，ウパダシ

チニブ 30 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性は，15 mg を投与時と比較して 8%（ACR50 反応率），7%（ACR70 反応率），9%（sIGA 改善率）高いと予測された。一方，これ以外に検討した全ての有効性評価項目については，第 III 相試験での曝露量の範囲内では，曝露量と有効性の間に関連性が認められなかった。このことから，大部分の有効性評価項目については，1 日 1 回 15 mg の投与で得られる曝露量によって有効性はほぼプラトーとなっていることが示唆される。

安全性に関する曝露－反応解析から，投与 24 週における重篤な感染症，2 g/dL 超のヘモグロビン減少，及び 2 g/dL 超のヘモグロビン減少による正常下限未満への低下の発現確率について，ウパダシチニブの曝露量との関連性が認められた。

2.5.3.4 用法・用量の妥当性

曝露－反応解析から，1 日 1 回 15 mg を乾癬性関節炎患者に投与することにより頑健な有効性が得られ，ヘモグロビン減少及び重篤な感染症の発現リスクは限定的であることが予測された。1 日 1 回 30 mg の用量では，15 mg と比較して一部の有効性評価項目でやや効果の増強が予測されたが，ヘモグロビン減少及び重篤な感染症の発現リスクもより高いことが予測された。したがって，申請用量である 1 日 1 回 15 mg によって，乾癬性関節炎患者での最適なベネフィット－リスクバランスが得られると考えられる。乾癬性関節炎患者における申請用量の妥当性の詳細は，2.7.2.3.3.3 項及び 2.7.3.4.2 項に記載した。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

ウパダシチニブの有効性は，臨床データパッケージ（2.5.1.5 項参照）のうち，乾癬性関節炎を対象とした 2 つの第 III 相試験から評価した。試験デザインの概要は 2.5.1.3.1 項に示す。

2 つの第 III 相試験はいずれも評価資料であり，日本人を含む国際共同試験の M15-572 試験（5.3.5.1-1 項及び 5.3.5.1-1-2 項）及び M15-554 試験（5.3.5.1-2 項及び 5.3.5.1-2-2 項）であった。試験対象は，M15-572 試験が 1 種類以上の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「non-bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎であり，M15-554 試験が 1 種類以上の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎であった。いずれの試験も実施中である。各試験の 24 週間（以下「W24」）治験総括報告書（以下「CSR」）のデータカットオフ日は，M15-572 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，M15-554 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，56 週間（以下「W56」）CSR のデータカットオフ日は，M15-572 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，M15-554 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。本概括評価は，投与 56 週時までの結果に基づき行った。

また，上述の 2 試験を用いて，24 週のプラセボ対照期間における有効性データを併合解析した（Integrated Summary of Efficacy［以下「ISE」］，5.3.5.3-1 項）。本解析対象集団は「プラセボ対照併合解析集団」とし，投与群はウパダシチニブ 15 mg 併合群，ウパダシチニブ 30 mg 併合群及びプラセボ併合群とした。ISE に含めた各試験のデータカットオフ日は，各試験の CSR W24 のデータカットオフ日と同じ日とした（2.7.3.1.3.3 項参照）。

2.5.4.2 有効性の評価項目

2.5.4.2.1 評価項目

M15-572 試験及び M15-554 試験における主要評価項目及び順位付けされた主な副次評価項目を表 2.5.4-1 に示す。

いずれの試験でも主要評価項目は，投与 12 週時の米国リウマチ学会（以下「ACR」）20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）であった（ウパダシチニブ各用量とプラセボの比較）（詳細は 2.7.3.1.2.1 項参照）。

多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目として，健康評価質問票-障害指標（以下「HAQ-DI」），乾癬の医師による静的全般的評価（以下「sIGA」），乾癬の面積と重症度の指数（以下「PASI」），乾癬性関節炎用改変 Sharp / van der Heijde スコア（以下「SHS」，modified Total Sharp Score と同等）（M15-572 試験のみ実施），最低疾患活動性（以下「MDA」），リーズ腱付着部炎指標（以下「LEI」）（M15-554 試験では追加の有効性評価項目），リーズ指趾炎指標（以下「LDI」）（M15-554 試験では追加の有効性評価項目），Short Form 36 項目健康調査票（以下「SF-36」）身体的構成要素スコア（以下「PCS」），慢性疾患療

法の機能的評価-倦怠感（以下「FACIT-F」）質問票，乾癬症状自己評価（以下「SAPS」）質問票，患者による疼痛度評価（数値化格付けスケール［以下「NRS」］）（M15-554 試験では追加の有効性評価項目）を指標に評価した（詳細は 2.7.3.1.2.2 項参照）。また，追加の主な副次評価項目の指標として，ACR50 / 70 反応率についても評価した（詳細は 2.7.3.1.2.2 項参照）。追加の有効性評価項目については，2.7.3.1.2.2 項に示した。

併合解析では，主な評価項目として，ACR20 / 50 / 70，HAQ-DI，sIGA，PASI75 / 90 / 100，及び MDA，並びに指趾炎及び腱付着部炎に関する項目を指標に評価した（詳細は 2.7.3.1.4.3 項参照）。

表 2.5.4-1. 主要評価項目及び順位付けされた主な副次評価項目：多重性の調整（M15-572 試験及び M15-554 試験）

	Study M15-572	Study M15-554
Primary Efficacy Endpoints	ACR20 response at Week 12	ACR20 response at Week 12
Ranked Key Secondary Efficacy Endpoints		
Ranking		
1	ΔHAQ-DI at Week 12	ΔHAQ-DI at Week 12
2	sIGA 0/1 at Week 16	sIGA 0/1 at Week 16
3	PASI 75 response at Week 16	PASI 75 response at Week 16
4	ΔSHS at Week 24	ΔSF-36 PCS at Week 12
5	MDA at Week 24	ΔFACIT-F at Week 12
6	Resolution of enthesitis (LEI = 0) at Week 24	MDA at Week 24
7	ACR20 response at Week 12 (non-inferiority of upadacitinib vs. adalimumab)	ΔSAPS at Week 16
8	ΔSF-36 PCS at Week 12	
9	ΔFACIT-F at Week 12	
10	ACR20 response at Week 12 (superiority of upadacitinib vs. adalimumab)	
11	Resolution of dactylitis (LDI = 0) at Week 24	
12	ΔPatient's Assessment of Pain NRS at Week 12 (superiority of upadacitinib vs. adalimumab)	
13	ΔHAQ-DI at Week 12 (superiority of upadacitinib vs. adalimumab)	
14	ΔSAPS at Week 16	

ACR20 = American College of Rheumatology 20% improvement criteria; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LDI = Leeds Dactylitis Index; LEI = Leeds Enthesitis Index; MDA = minimal disease activity; NRS = Numerical Rating Scale; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PCS = Physical Component Summary; SAPS = Self-Assessment of Psoriasis

Symptoms; SF-36 = SF-36® Health Status Survey (Short Form-36; 36 items); SHS = Sharp/van der Heijde Score; sIGA 0/1 = Static Investigator Global Assessment of Psoriasis of 0 or 1 and at least a 2-point improvement from baseline; vs. = versus

2.5.4.2.2 統計解析

2.5.4.2.2.1 解析対象集団

M15-572 試験及び M15-554 試験とも，すべての有効性の解析は，最大の解析対象集団（以下「FAS」）を対象に実施し，主要評価項目については，治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PPS」）を対象に追加解析を実施した（詳細は 2.7.3.1.3 項参照）。

M15-572 試験及び M15-554 試験は日本人を含む国際共同第 III 相比較試験であり，日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った。投与 24 週時データカットオフは，M15-572 試験 Japan population sub-group analysis（以下「JSA」）：5.3.5.4-1 項及び M15-554 試験 JSA：5.3.5.4-2 項，投与 56 週時データカットオフは，M15-572 試験 JSA W56：5.3.5.4-1-2 項及び M15-554 試験 JSA W56：5.3.5.4-2-2 項に示す。

また，既述のとおり，M15-572 試験及び M15-554 試験を用いて FAS での 24 週のプラセボ対照期間における有効性データを併合解析した。

2.5.4.2.2.2 統計解析方法

M15-572 試験及び M15-554 試験の主要評価項目の主解析では，主要層別因子（疾患修飾性抗リウマチ薬［以下「DMARD」］の現在の使用の有無）で調整した Cochran Mantel Haenszel（以下「CMH」）検定を用いて，投与 12 週時の ACR20 反応率をウパダシチニブ各用量群とプラセボ群で比較した。更に，M15-572 試験では，投与 12 週時の ACR20 反応率のプラセボの効果を差し引いた投与群間差について，Koch の 3 群検定統計量を用いてアダリムマブ群に対するウパダシチニブ各用量群の非劣性を検定した。非劣性の検定が統計学的に有意であった場合，投与 12 週時の ACR20 反応率についてアダリムマブ群に対するウパダシチニブ各用量群の優越性も検定した。

第 I 種の過誤率は graphical multiple testing procedure を用いて制御した。Graphical multiple testing procedure による検定は，事前に規定した順序に従い，主要評価項目と順位付けされた主な副次評価項目について実施した（表 2.5.4-1）。各用量群で有意水準を両側 $\alpha / 2$ として主要評価項目の検定から開始した（$\alpha = 0.0499$，無益性の中間解析で 0.0001 の消費を考慮）。事前に規定した α の割当てに従って検定を実施した。主要評価項目と順位付けされた主な副次評価項目について検定手順に基づいて名目 *P* 値及び調整 *P* 値を示した（詳細は 2.7.3.1.4 項参照）。

M15-572 試験及び M15-554 試験では，2 値変数に対する主な解析法には，ノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を用い，補足的な解析として as observed（以下「AO」）を用いた解析も実施した。副次評価項目のうち連続変数（X 線画像データ以外）に対する主な解析法には，混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用い，補足的な解析として AO を用

いた解析も実施した。MMRM では，治療，来院，来院と治療の交互作用，及び層別因子である DMARD の現在の使用の有無を固定効果（カテゴリー変数），ベースライン値を固定共変量（連続変数）として用いた。M15-572 試験のみで検討した X 線画像データ（SHS に基づく評価項目）に対する主な解析法には線形外挿を用い，補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。また，長期有効性の解析は，投与 56 週時までの結果について AO 及び線形外挿（X 線画像データのみ）を用いて実施した。

併合解析では，主な評価項目のうち 2 値変数については試験を層別因子として調整した CMH 検定を用い（NRI を用いて欠測値を補完），連続変数については，治療，来院，来院と治療の交互作用，及び試験を固定効果（カテゴリー変数），ベースライン値を固定効果（連続変数）とする MMRM を用いた。また，ウパダシチニブ単独療法とウパダシチニブ＋non-bDMARD 併用療法の有効性，及びウパダシチニブ＋メトトレキサート（以下「MTX」）とウパダシチニブ＋MTX 以外の non-bDMARD の有効性を投与 12 週時の ACR20 反応率を含む複数の評価項目を用いて検討した（詳細は 2.7.3.1.4.3 項参照）。

2.5.4.3 被験者の内訳及びベースライン特性

M15-572 試験では，1705 名がランダム化され，1 名を除く 1704 名が治験薬を投与された（詳細は 2.7.3.3.1.1.1 項参照）。投与 24 週時まで治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 90.8%（投与群別で 89.1%～91.9%）であり，治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，プラセボ群では同意撤回，ウパダシチニブ 15 mg 群では有害事象及び同意撤回，アダリムマブ群及びウパダシチニブ 30 mg 群では有害事象であった。このうち，日本人被験者は 15 名がランダム化され，治験薬を投与された。投与 24 週時までに治験薬の投与を中止した日本人被験者はいなかった（詳細は 2.7.3.3.3.1.1.1 項参照）。投与 56 週時まで治験薬の投与を完了した被験者の割合は，全体で 83.2%（投与群別で 81.5%～84.4%）であり，治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群では同意撤回及び効果不十分，プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群及びウパダシチニブ 15 mg 群では同意撤回，ウパダシチニブ 30 mg 群では有害事象，アダリムマブ群では効果不十分であった（詳細は 2.7.3.3.1.1.1 項参照）。

M15-554 試験では，642 名がランダム化され，1 名を除く 641 名が治験薬を投与された（詳細は 2.7.3.3.1.1.2 項参照）。投与 24 週時まで治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 84.6%（投与群別で 79.7%～87.7%）であり，治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，プラセボ群では効果不十分，ウパダシチニブ両投与群では有害事象であった。このうち，日本人被験者は 39 名がランダム化され，治験薬を投与された（詳細は 2.7.3.3.3.1.2.1 項参照）。投与 24 週時まで治験薬の投与を完了した日本人被験者の割合は，全体で 84.6%（投与群別で 78.6%～91.7%）であった。治験薬の投与を中止した日本人被験者の主な中止理由は，プラセボ群では効果不十分（1 名），ウパダシチニブ 15 mg 群では有害事象及び効果不十分（各 1 名），ウパダシチニブ 30 mg 群では有害事象（3 名）であった。投与 56 週時まで治験薬の投与を完了した被験者の割合は，全体で 70.2%（投与群別で 61.3%～75.4%）であり，治験薬の投与を中止した主な

理由で最も多かったのは，プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群，プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群及びウパダシチニブ 15 mg 群では効果不十分，ウパダシチニブ 30 mg 群では有害事象であった（詳細は 2.7.3.3.1.1.2 項参照）。

全体として，投与 24 週時までに治験薬の投与を中止した被験者の割合はいずれの試験でも低かった。M15-572 試験では，投与 24 週時までの同意撤回による治験薬の投与中止は，実薬群と比較してプラセボ群で多く認められた。M15-554 試験のプラセボ群では，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と比較して，投与 24 週時までの効果不十分及び同意撤回による治験薬の投与中止が多く認められた。

M15-572 試験及び M15-554 試験では，女性が 53.2%及び 54.3%，大部分は白人，非喫煙者（元喫煙及び未喫煙），BMI 25 kg/m^2 以上，年齢 65 歳未満であり，年齢の平均値は 50.8 歳（範囲：19.0 歳～83.0 歳）及び 53.4 歳（範囲：22.0 歳～83.0 歳）であった（詳細は 2.7.3.3.1.2 項参照）。いずれの試験でも人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，投与群間でおおむね均衡していた。

M15-572 試験でのベースライン時の乾癬性関節炎の罹病期間（平均値，以下同様）は，診断からの期間が 6.1 年，症状の期間が 9.2 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 20.0，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 11.2 であった（詳細は 2.7.3.3.1.2 項参照）。組み入れられた被験者のうち，ベースライン時に体表面積（以下「BSA」）の 3%以上の乾癬を有していた被験者の割合は 49.6%，指趾炎を有していた被験者（LDI が 0 を超えていた被験者）の割合は 30.3%，腱付着部炎を有していた被験者（腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者）の割合は 77.2%であった。ベースライン時に高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）が基準値上限（以下「ULN」）を上回っていた被験者の割合は 75.1%，SHS の平均値は 13.17 であり，本試験集団は，顕著な全身性炎症を有しており，X 線画像上での関節の構造的損傷の進行リスクが高いことが示唆された。過去の non-bDMARD の数が 1 剤の被験者の割合は 65.6%であった。ベースライン時に non-bDMARD を併用していなかった被験者の割合は 18.3%であった。

M15-554 試験でのベースライン時の乾癬性関節炎の罹病期間（平均値，以下同様）は，診断からの期間が 10.1 年，症状の期間が 13.4 年，圧痛関節数（68 関節に基づく）は 24.8，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 12.1 であった（詳細は 2.7.3.3.1.2 項参照）。組み入れられた被験者のうち，ベースライン時に BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者の割合は 61.2%，指趾炎を有していた被験者（LDI が 0 を超えていた被験者）の割合は 26.4%，腱付着部炎を有していた被験者（腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者）の割合は 82.2%であった。ベースライン時に hsCRP が ULN を上回っていた被験者の割合は 58.5%であり，本試験集団は，顕著な全身性炎症を有していることが示唆された。過去の効果不十分であった bDMARD の数が 1 剤の被験者の割合は，61.0%であった。ベースライン時に non-bDMARD を併用していなかった被験者の割合は 53.8%であった。

乾癬性関節炎の罹病期間の平均値は，M15-572 試験（non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者を対象）と比較して M15-554 試験（bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者を対象）で長かった。また，ベースライン時の PASI は試験間で同程度であったが，BSA の3%以上の乾癬を有していた被験者の割合及び腱付着部炎を有していた被験者（腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者）の割合は，M15-572 試験と比較して M15-554 試験で高かった。これらのベースライン時の特性は，それぞれの試験の対象被験者の特徴を示すものと考えられた。更に，いずれの試験でも，多くの被験者でベースライン時に hsCRP が ULN を超えていたが，その割合は M15-554 試験と比較して M15-572 試験で高く，これは，M15-572 試験の組入れ基準において，中央画像判定による X 線画像で 1 ヵ所以上の骨びらんが認められるか，hsCRP が ULN を上回る患者と規定したためと考えられた。その他の疾患特性は両試験で同様であった。

M15-572 試験及び M15-554 試験のいずれでも，組入れ基準に従い，圧痛関節数及び腫脹関節数の高値を特徴とする疾患活動性の患者を組み入れたことから，圧痛関節数（68 関節に基づく）及び腫脹関節数（66 関節に基づく）の平均値は，中等症から重症の活動性乾癬性関節炎であることを示すものであった。

2.5.4.4 有効性の成績

本項では，M15-572 試験及び M15-554 試験の有効性の成績を示す（詳細は 2.7.3.2 項，2.7.3.3 項，2.7.3.5 項参照）。

2.5.4.4.1 M15-572 試験

M15-572 試験では，1 種類以上の non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボ又はアダリムマブを比較した。

投与 56 週時までの有効性の主な結果を表 2.5.4-2 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では，投与 12 週時の乾癬性関節炎の筋骨格症状（関節症状，指趾炎及び腱付着部炎，脊椎症状），身体機能，健康関連生活の質（以下「QOL」）及びその他の患者報告アウトカム（疼痛，朝のこわばり，疲労，及び労働生産性），乾癬性関節炎の皮膚症状において，プラセボ群と比較して大きな改善が認められた。また，投与 12 週時の包括的な疾患コントロール（MDA を達成した被験者の割合）でも，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群ではプラセボ群と比較して大きな改善が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では，ベースライン後の初回来院時である投与 2 週時にはプラセボ群と比較して改善が認められ，早期に効果がみられた。長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の良好な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 56 週時（最終来院時）まで持続した。

ウパダシチニブ 30 mg 群では，プラセボ対照期間である投与 24 週時までの評価において，特に厳格な乾癬性関節炎の疾患活動性の指標である ACR50 / 70 反応率，sIGA 改善率，PASI90 /

100 反応率，及び MDA を達成した被験者の割合で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して有効性が高い傾向を示した。一方で，長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 30 mg 群で認められたこれらの有効性の増分（15 mg 群との差）は，いずれも維持されず，ウパダシチニブ 15 mg 群の有効性は投与 56 週時までにウパダシチニブ 30 mg 群と同程度となるか，近づいた。

投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量（線形外挿）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小さく（多重性の調整による比較），関節の構造的損傷の進行が抑制されたことが示された。AO を用いた結果でも同様であった。また，SHS の構成要素である関節裂隙狭小化スコア及び関節びらんスコア，並びに X 線画像上で疾患進行が認められなかった被験者の割合（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）（線形外挿及び AO で解析）で，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群と比較して大きな改善が認められ，ウパダシチニブ 15 mg 群では投与 24 週時に SHS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義した X 線画像上で疾患進行が認められなかった被験者の割合（線形外挿及び AO で解析）でも，プラセボ群と比較して大きな改善が認められた。

アダリムマブ群との比較では，多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率にて，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でアダリムマブ群に対する非劣性が示され（多重性の調整による比較），ウパダシチニブ 30 mg 群でアダリムマブ群に対する優越性が示された（多重性の調整による比較）。また，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれも，投与 12 週時の乾癬性関節炎の筋骨格症状，身体機能，健康関連 QOL 及びその他の患者報告アウトカム，並びに包括的な疾患コントロール（MDA を達成した被験者の割合），投与 16 週時の乾癬性関節炎の皮膚症状において，大きな改善，又は同様の改善が認められ，関節の構造的損傷の進行の抑制に対する有効性は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群とアダリムマブ群で同程度であった。長期有効性データに基づくと，24 週間の投与期間にアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で認められた良好な有効性は，投与 56 週時までおおむね持続した。

表 2.5.4-2. 投与 56 週時までの有効性の主な結果（FAS）：M15-572 試験

Domain Outcome	PBO	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO to UPA 15 mg[a]	PBO to UPA 30 mg[a]	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Musculoskeletal manifestations (joint, dactylitis, enthesitis, spinal)	Week 12				Week 24				Week 56[b]				
ACR20 (%)	36.2	65.0	70.6~,&	78.5~,&,$	45.2	67.1	73.4*,#	78.5*,#	87.6	86.8	81.2	85.9	87.2
ACR50 (%)	13.2	37.5	37.5*	51.8*,#	18.9	44.3	52.4*,#	60.5*,#	64.4	70.3	60.1	68.2	70.4
ACR70 (%)	2.4	13.8	15.6*	25.3*,#	5.2	22.6	28.7*,#	36.4*,#	34.8	40.6	36.5	45.8	50.4
Modified PsARC (%)	54.6	75.5	78.3*	83.5*,#	59.3	76.7	83.7*,#	82.0*	92.7	93.7	88.2	91.6	93.3
ΔDAPSA (LS mean)	–15.7	–30.0	–30.7*	–33.9*,#	–20.6	–33.6	–36.4*,#	–38.0*,#	–38.9	–41.6	–38.5	–40.0	–41.0
ΔPASDAS (LS mean)	–1.09	–2.13	–2.29*	–2.61*,#	–1.51	–2.58	–2.95*,#	–3.13*,#	–3.10	–3.33	–3.02	–3.35	–3.39
ΔDAS28 (CRP) (LS mean)	–0.90	–1.68	–1.86*,#	–2.13*,#	–1.21	–2.01	–2.32*,#	–2.45*,#	–2.42	–2.66	–2.33	–2.50	–2.60
ΔPatient's Assessment of Pain (NRS) (LS mean)	–0.9	–2.3	–2.3*	–2.7*,#	–1.4	–2.6	–3.0*,#	–3.2*,#	–3.1	–3.3	–2.9	–3.3	–3.3
Resolution of dactylitis (LDI = 0) (%)[c]	42.1	71.7	73.5*	79.5*	39.7	74.0	76.5*	79.5*	89.3	96.0	92.7	93.4	96.3
Resolution of enthesitis (LEI = 0) (%)[d]	32.8	46.8	47.4*	51.3*	32.4	47.2	53.7~	57.7~,#	68.6	73.7	71.1	75.2	73.5
Resolution of enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0) (%)[e]	27.6	39.6	36.3*	43.4*	28.2	43.0	47.6*	53.2*,#	63.7	63.8	65.4	66.1	68.1
ΔBASDAI (LS mean)[f]	–1.00	–2.35	–2.20*	–2.60*	–1.70	–2.55	–3.12*,#	–3.16*,#	–3.06	–3.09	–2.84	–3.27	–3.20
BASDAI 50 (%)[f]	15.4	42.5	37.4*	50.7*	26.9	44.1	59.0*,#	52.9*	54.0	58.7	56.1	69.8	68.1
ΔASDAS (LS mean)[f]	–0.38	–1.47	–1.40*	–1.62*	–0.70	–1.41	–1.76*,#	–1.92*,#	–1.68	–1.89	–1.59	–1.77	–1.88
ASDAS inactive disease (%)[f]	6.2	29.9	23.0*	34.1*	13.1	35.4	41.7*	49.3*,#	40.3	47.7	46.2	51.3	53.5

Domain Outcome	PBO	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO to UPA 15 mg[a]	PBO to UPA 30 mg[a]	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Structural joint damage	Week 12				Week 24				Week 56[b]				
ΔSHS (LS mean)	--	--	--	--	0.25	0.01	–0.04~	0.03~	0.33	0.22	–0.06	–0.03	0.03
ΔJoint erosion score (LS mean)	--	--	--	--	0.12	0.01	–0.03*	0.03*	0.20	0.16	–0.03	–0.01	0.07
ΔJSN score (LS mean)	--	--	--	--	0.10	–0.02	–0.00*[g]	0.01*	0.05	0.06	–0.04	–0.01	–0.04
No radiographic progression (ΔSHS ≤ 0) (%)	--	--	--	--	89.2	93.0	93.4*	93.5*	87.6	89.5	92.0	94.3	93.9
No radiographic progression (ΔSHS ≤ 0.5) (%)	--	--	--	--	91.9	94.8	96.2*	95.0	91.8	91.8	94.1	97.2	95.3
Skin manifestations	Week 16				Week 24				Week 56[b]				
PASI 75 (%)[h]	21.3	53.1	62.6~	62.4~	26.5	58.8	64.0*	62.4*	69.3	77.0	72.5	76.5	74.3
PASI 90 (%)[h]	12.3	38.9	38.3*	49.5*,#	16.6	45.0	41.6*	48.1*	50.0	67.8	55.6	57.8	56.8
PASI 100 (%)[h]	7.1	19.9	23.8*	33.8*,#	10.0	27.5	26.6*	38.1*,#	26.1	49.4	37.1	39.6	45.4
sIGA 0/1 (%)[i]	10.9	38.5	41.9~	54.0~,#	11.5	40.6	45.3*	52.5*,#	38.0	61.9	55.1	60.1	62.0
ΔBSA-Ps (LS mean)[j]	–1.66	–5.26	–5.88*	–6.24*	–1.63	–5.74	–6.29*	–6.50*	–5.80	–7.70	–6.85	–6.78	–6.87
ΔSAPS (LS mean)	–8.2	–22.7	–25.3*,#	–28.1*,#	–9.7	–24.4	–28.3*,#	–29.4*,#	–28.1	–30.3	–25.8	–29.6	–30.4

Domain Outcome	PBO	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO to UPA 15 mg[a]	PBO to UPA 30 mg[a]	ADA	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Physical function and Disability	Week 12				Week 24				Week 56[b]				
ΔHAQ-DI (LS mean)	−0.14	−0.34	−0.42~,#	−0.47~,#	−0.19	−0.39	−0.51*,#	−0.51*,#	−0.40	−0.45	−0.43	−0.54	−0.56
HAQ-DI clinically meaningful improvement (ΔHAQ-DI ≥ 0.35) (%)	33.4	47.2	57.9*,#	62.0*,#	37.3	51.8	59.8*,#	63.1*,#	59.5	66.4	62.3	70.2	74.0
ΔSF-36 PCS (LS mean)	3.19	6.82	7.86~,#	8.90~,#	4.26	7.80	9.82*,#	9.85*,#	9.27	9.81	8.91	10.84	10.52
ΔSF-36 MCS (LS mean)	2.21	3.59	3.91*	3.42*	2.44	4.06	4.66*	4.32*	3.63	4.00	4.29	5.15	4.35
ΔFACIT-F (LS mean)	2.8	5.7	6.3~	7.1~,#	3.8	6.8	7.9*	8.0*	7.2	8.8	7.6	8.9	8.4
QOL and other PROs													
ΔMorning stiffness overall (LS mean)	−0.99	−2.13	−2.41*	−2.66*,#	−1.41	−2.49	−3.02*,#	−3.06*,#	−3.03	−2.90	−2.77	−3.17	−3.26
ΔMorning stiffness severity (LS mean)	−1.1	−2.3	−2.6*	−3.0*,#	−1.7	−2.8	−3.4*,#	−3.5*,#	−3.4	−3.4	−3.1	−3.6	−3.7
ΔMorning stiffness duration (LS mean)	−0.8	−2.0	−2.2*	−2.3*,#	−1.2	−2.2	−2.6*,#	−2.6*,#	−2.7	−2.4	−2.5	−2.8	−2.9
ΔEQ-5D-5L index (LS mean)	0.08	0.16	0.16*	0.18*	0.10	0.16	0.18*,#	0.19*,#	0.18	0.19	0.18	0.20	0.19
ΔWPAI overall work impairment (LS mean)[k]	−5.04	−17.12	−20.11*	−19.50*	−8.25	−20.33	−23.23*	−22.63*	−21.92	−24.72	−20.81	−24.51	−22.94
Comprehensive disease control													
MDA (%)	6.4	24.9	24.7*	35.5*,#	12.3	33.3	36.6~	45.4~,#	44.4	50.0	47.2	54.8	55.4

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70%; ADA = adalimumab ; AO = as observed; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA-Ps = body surface area – psoriasis; CRP = C-reactive protein; DAPSA = Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DAS28 = Disease Activity Score based on 28 joints; EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimensions 5 Levels; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; JSN = joint space narrowing; LDI = Leeds Dactylitis Index; LEI = Leeds Enthesitis Index; LS = least square; MCS = Mental Component Summary; MDA = minimal disease activity; MMRM = mixed effect model repeat measurement; NRS = numerical rating scale; NRI = non-responder imputation; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; PCS = Physical Component Summary; PRO = patient-reported outcome; PsA = psoriatic arthritis; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; QD = once a day; QOL = quality of life; SAPS = Self-Assessment of Psoriasis Symptoms; SF-36 = SF-36® Health Status Survey (Short Form-36; 36 items); SHS = Sharp/van der Heijde Score; sIGA 0/1 = Static Investigator Global Assessment of Psoriasis of 0 or 1 and at least a 2-point improvement from baseline; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; UPA = upadacitinib; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

a. Treatment switch was at Week 24.

b. At Week 56, 86.2% of subjects completed Week 56 study participation. Data are subject to change when all subjects have completed Week 56 or otherwise prematurely discontinued study participation.

c. For subjects with baseline LDI > 0.

d. For subjects with baseline LEI > 0.

e. For subjects with baseline SPARCC Enthesitis Index > 0.

f. For subjects with psoriatic spondylitis at baseline.

g. Negative sign was omitted from 0.00 value in Study M15-572 CSR W24 Table 14.2 4.3. The value was corrected to –0.00 in this table (i.e., 表 2.5.4-2) as well as ISE Table 1.2 7.8.

h. For subjects with ≥ 3% BSA-Ps at baseline.

i. For subjects with baseline Static Investigator Global Assessment of Psoriasis (sIGA) ≥ 2.

j. For subjects with baseline BSA-Ps > 0.

k. For subjects employed at baseline.

* Nominal $P < 0.05$ for upadacitinib vs. placebo.

\# Nominal $P < 0.05$ for upadacitinib vs. adalimumab.

~ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis for upadacitinib vs. placebo.

& Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis for non-inferiority upadacitinib vs. adalimumab (upadacitinib 15 mg QD vs. adalimumab [adalimumab effect preservation ratio (95% confidence interval [CI]): 119.4% (98.0%, 147.9%), response rate difference (95% CI): 5.6 (–0.6, 11.8)]; upadacitinib 30 mg QD vs. adalimumab [adalimumab effect preservation ratio (95% CI): 146.6% (122.8%, 180.4%), response rate difference (95% CI): 13.5 (7.5, 19.4)]).

$ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis for superiority upadacitinib vs. adalimumab.

Note: For Week 12/16 and Week 24, NRI was used for binary endpoints, MMRM was used for nonradiographic continuous endpoints, and linear extrapolation was used for radiographic endpoints. For Week 56, AO data are presented for all endpoints.

Structural joint damage（関節の構造的損傷）に示したデータは，投与 24 週時では 1 回目の画像判定，投与 56 週時では 2 回目の画像判定に基づいた。

主要評価項目（投与 12 週時の ACR20 反応率のプラセボ群との比較）及び順位付けされた主な副次評価項目のデータを灰色で示した。

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 1.1, Table 14.2 3.2, Table 14.2 3.3, Table 14.2 3.4.1, Table 14.2 3.5, Table 14.2 3.6, Table 14.2 3.7, Table 14.2 3.8.1, Table 14.2 3.9, Table 14.2 3.10, Table 14.2 3.14, Table 14.2 3.15, Table 14.2 3.16, Table 14.2 4.1.1, Table 14.2 4.1.2, Table 14.2 4.2, Table 14.2 4.8.1, Table 14.2 4.9.1, Table 14.2 4.11.1, Table 14.2 4.12.1, Table 14.2 4.13.1, Table 14.2 4.14.1, Table 14.2 4.17.1, Table 14.2 4.19.1, Table 14.2 4.21.1, Table 14.2 4.24.1, Table 14.2 4.25.1, Table 14.2 4.26.1, Table 14.2 4.27.1, Table 14.2 4.28, Table 14.2 4.29.1, Table 14.2 4.30, Table 14.2 4.32, Table 14.2 4.33, Table 14.2 4.34, Table 14.2 4.35, Table 14.2 4.36, Table 14.2 4.37, Table 14.2 4.39, Table 14.2 4.40, Table 14.2 4.41.1, Table 14.2 4.42, Table 14.2 4.43, Table 14.2 4.44, Table 14.2 4.45, Table 14.2 4.46.1, Table 14.2 4.49.1, ISE Table 1.2 7.8, M15-572 試験 CSR W56 Table 14.1 2.1, Table 14.2 1.1, Table 14.2 1.2, Table 14.2 1.3, Table 14.2 1.8, Table 14.2 1.9, Table 14.2 1.11, Table 14.2 1.12, Table 14.2 1.14, Table 14.2 1.15, Table 14.2 1.18, Table 14.2 1.20, Table 14.2 1.22, Table 14.2 1.25, Table 14.2 1.26, Table 14.2 1.27, Table 14.2 1.28, Table 14.2 1.29, Table 14.2 1.30, Table 14.2 1.31, Table 14.2 1.32, Table 14.2 1.33, Table 14.2 1.34, Table 14.2 1.35, Table 14.2 1.37, Table 14.2 1.38, Table 14.2 1.39, Table 14.2 1.40, Table 14.2 1.43, Table 14.2 1.44, Table 14.2 1.45, Table 14.2 1.46, Table 14.2 1.47, Table 14.2 1.48, Table 14.2 1.49, Table 14.2 1.50, Table 14.2 1.51

2.5.4.4.2 M15-554 試験

M15-554 試験では，1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）とプラセボを比較した。

投与 56 週時までの有効性の主な結果を表 2.5.4-3 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では，投与 12 週時に乾癬性関節炎の筋骨格症状（関節症状，指趾炎及び腱付着部炎，脊椎症状），身体機能，健康関連 QOL 及びその他の患者報告アウトカム（疼痛，朝のこわばり，疲労，及び労働生産性），乾癬性関節炎の皮膚症状において，プラセボ群と比較して大きな改善が認められた。また，投与 12 週時の包括的な疾患コントロール（MDA を達成した被験者の割合）でも，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群ではプラセボ群と比較して大きな改善が認められた。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では，ベースライン後の初回来院時である投与 2 週時にはプラセボ群と比較して改善が認められ，早期に効果がみられた。長期有効性のデータに基づくと，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の良好な治療効果は，すべての有効性評価項目で投与 56 週時まで持続した。

ウパダシチニブ 30 mg 群では，プラセボ対照期間である投与 24 週時までの評価において，特に厳格な乾癬性関節炎の疾患活動性の指標である投与 12 週時の ACR70 反応率及び MDA を達成した被験者の割合，投与 16 週時の PASI90 / 100 反応率で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して有効性が高い傾向を示した。一方で，長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 30 mg 群で認められたこれらの有効性の増分（15 mg 群との差）は，いずれも維持されず，ウパダシチニブ 15 mg 群の有効性は投与 56 週時までにウパダシチニブ 30 mg 群と同程度となるか，近づいた。

表 2.5.4-3. 投与 56 週時までの有効性の主な結果（FAS）：M15-554 試験

Domain Outcome	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO to UPA 15 mg[a]	PBO to UPA 30 mg[a]	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Musculoskeletal manifestations (joint, dactylitis, enthesitis, spinal)	Week 12			Week 24			Week 56[b]			
ACR20 (%)	24.1	56.9~	63.8~	20.3	59.2*	61.5*	78.3	78.2	79.6	78.1
ACR50 (%)	4.7	31.8*	37.6*	9.4	38.4*	36.2*	47.8	56.4	52.8	50.9
ACR70 (%)	0.5	8.5*	16.5*	0.9	19.4*	23.9*	24.6	28.2	31.1	34.5
Modified PsARC (%)	36.3	70.6*	76.6*	36.3	68.2*	67.4*	82.6	89.7	83.5	91.0
ΔDAPSA (LS mean)	–11.5	–30.5*	–34.0*	–14.3	–33.4*	–36.6*	–38.3	–38.3	–37.7	–40.5
ΔPASDAS (LS mean)	–0.69	–1.89*	–2.37*	–0.91	–2.33*	–2.71*	–2.67	–2.68	–2.75	–2.99
ΔDAS28 (CRP) (LS mean)	–0.73	–1.70*	–1.99*	–0.87	–2.00*	–2.21*	–2.29	–2.20	–2.24	–2.45
ΔPatient's Assessment of Pain (NRS) (LS mean)	–0.5	–1.9*	–2.6*	–0.7	–2.2*	–2.8*	–2.4	–2.8	–2.6	–2.8
Resolution of dactylitis (LDI = 0) (%)[c,d]	35.9	63.6*	76.0*	28.1	58.2*	68.0*	100	100	79.5	90.5
Resolution of enthesitis (LEI = 0) (%)[c,e]	20.1	39.1*	48.0*	15.3	42.9*	44.7*	67.4	53.4	61.4	64.7
Resolution of enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0) (%)[c,f]	15.6	32.6*	39.1*	13.3	37.2*	39.7*	58.9	47.8	56.5	60.0
ΔBASDAI (LS mean)[g]	–0.28	–1.35*	–2.03*	–0.21	–2.06*	–2.37*	–2.28	–2.27	–2.15	–2.42
BASDAI 50 (%)[g]	6.7	19.7*	29.4*	4.0	31.6*	35.3*	45.8	46.2	46.3	41.2
ΔASDAS (LS mean)[g]	–0.13	–1.00*	–1.34*	–0.04	–1.23*	–1.43*	–1.13	–1.25	–1.32	–1.43
ASDAS inactive disease (%)[g]	6.7	17.1	32.4*	2.7	28.9*	30.9*	32.0	30.8	35.8	36.0

Domain Outcome	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO to UPA 15 mg[a]	PBO to UPA 30 mg[a]	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Skin manifestations		Week 16			Week 24			Week 56[b]		
PASI 75 (%)[h]	16.0	52.3~	56.5~	19.1	53.8*	62.6*	65.9	78.8	67.3	76.2
PASI 90 (%)[h]	8.4	34.6*	45.0*	6.9	36.2*	46.6*	47.7	61.5	51.9	61.0
PASI 100 (%)[h]	6.1	25.4*	32.1*	4.6	22.3*	33.6*	20.5	40.4	34.6	43.8
sIGA 0/1 (%)[i]	9.2	36.8~	40.2~	10.4	33.3*	43.3*	42.9	55.6	44.3	63.8
ΔBSA-Ps (LS mean)[j]	0.38	–5.94*	–7.21*	–0.63	–6.51*	–7.64*	–7.40	–7.70	–7.51	–8.74
ΔSAPS (LS mean)	–1.5	–24.4~	–29.7~	–6.2	–25.3*	–31.7*	–26.6	–32.9	–27.7	–32.2
Physical function and Disability		Week 12			Week 24			Week 56[b]		
ΔHAQ-DI (LS mean)	–0.10	–0.30~	–0.41~	–0.08	–0.33*	–0.45*	–0.40	–0.32	–0.35	–0.49
HAQ-DI clinically meaningful improvement (ΔHAQ-DI ≥ 0.35) (%)	27.2	44.6*	57.0*	24.5	47.3*	56.0*	54.2	50.0	56.9	66.7
ΔSF-36 PCS (LS mean)	1.62	5.15~	7.06~	1.34	6.38*	8.31*	6.74	6.13	7.21	8.07
ΔSF-36 MCS (LS mean)	–0.13	2.84*	3.11*	0.37	2.25*	2.67*	3.63	3.15	3.33	3.26
ΔFACIT-F (LS mean)	1.3	5.0~	6.1~	1.4	4.7*	6.9*	6.9	5.5	6.1	6.8
QOL and other PROs										
ΔMorning stiffness overall (LS mean)	–0.45	–1.87*	–2.30*	–0.74	–2.27*	–2.78*	–2.60	–2.41	–2.54	–2.81
ΔMorning stiffness severity (LS mean)	–0.5	–2.0*	–2.5*	–0.9	–2.5*	–3.2*	–3.1	–2.9	–2.8	–3.1
ΔMorning stiffness duration (LS mean)	–0.4	–1.7*	–2.1*	–0.6	–2.0*	–2.4*	–2.0	–1.9	–2.3	–2.5
ΔEQ-5D-5L index (LS mean)	0.03	0.12*	0.15*	0.03	0.13*	0.16*	0.16	0.14	0.15	0.16
ΔWPAI overall work impairment (LS mean)[k]	–0.49	–12.04*	–17.05*	0.26	–10.62*	–21.16*	–3.58	–17.80	–15.64	–18.76
Comprehensive disease control										
MDA (%)	4.2	16.6*	22.9*	2.8	25.1~	28.9~	27.1	37.5	38.6	43.3

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70%; AO = as observed; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA-Ps = body surface area – psoriasis; CRP = C-reactive protein; DAPSA = Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DAS28 = Disease Activity Score based on 28 joints; EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimensions 5 Levels; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability

Index; LDI = Leeds Dactylitis Index; LEI = Leeds Enthesitis Index; LS = least square; MCS = Mental Component Summary; MDA = minimal disease activity; MMRM = mixed effect model repeat measurement; NRI = non-responder imputation; NRS = numerical rating scale; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; PCS = Physical Component Summary; PRO = patient-reported outcome; PsA = psoriatic arthritis; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; QOL = quality of life; SAPS = Self-Assessment of Psoriasis Symptoms; SF-36 = SF-36® Health Status Survey (Short Form-36; 36 items); sIGA 0/1 = Static Investigator Global Assessment of Psoriasis of 0 or 1 and at least a 2-point improvement from baseline; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; UPA = upadacitinib; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

a. Treatment switch was at Week 24.

b. At Week 56, 74.6% of subjects completed Week 56 study participation. Data are subject to change when all subjects have completed Week 56 or otherwise prematurely discontinued study participation.

c. Results at Week 24 are from Study M15-554 CSR W24 Table 14.2 4.49, which includes additional rescue handling where subjects who met rescue criteria at Week 16 were imputed as non-responders.

d. For subjects with baseline LDI > 0.

e. For subjects with baseline LEI > 0.

f. For subjects with baseline SPARCC Enthesitis Index > 0.

g. For subjects with psoriatic spondylitis at baseline.

h. For subjects with ≥ 3% BSA-Ps at baseline.

i. For subjects with baseline sIGA ≥ 2.

j. For subjects with baseline BSA-Ps > 0.

k. For subjects employed at baseline.

* Nominal $P < 0.05$ for upadacitinib vs. placebo.

~ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis for upadacitinib vs. placebo.

Note: For Week 12/16 and Week 24, NRI was used for binary endpoints and MMRM was used for continuous endpoints. For Week 56, AO data are presented for all endpoints.

主要評価項目（投与 12 週時の ACR20 反応率のプラセボとの比較）及び順位付けされた主な副次評価項目のデータを灰色で示した。

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 1.1, Table 14.2 4.5.1, Table 14.2 4.6.1, Table 14.2 4.8.1, Table 14.2 4.9.1, Table 14.2 4.10.1, Table 14.2 4.11.1, Table 14.2 4.14.1, Table 14.2 4.16.1, Table 14.2 4.18.1, Table 14.2 4.21.1, Table 14.2 4.22.1, Table 14.2 4.23.1, Table 14.2 4.24.1, Table 14.2 4.25, Table 14.2 4.26.1, Table 14.2 4.27, Table 14.2 4.29, Table 14.2 4.30, Table 14.2 4.31, Table 14.2 4.32, Table 14.2 4.33, Table 14.2 4.34, Table 14.2 4.36, Table 14.2 4.37, Table 14.2 4.38.1, Table 14.2 4.39, Table 14.2 4.40, Table 14.2 4.41, Table 14.2 4.42, Table 14.2 4.43.1, Table 14.2 4.46.1, Table 14.2 4.49, M15-554 試験 CSR W56 Table 14.1 2.1, Table 14.2 1.1, Table 14.2 1.2, Table 14.2 1.3, Table 14.2 1.8, Table 14.2 1.9, Table 14.2 1.11, Table 14.2 1.12, Table 14.2 1.14, Table 14.2 1.15, Table 14.2 1.18, Table 14.2 1.20, Table 14.2 1.22, Table 14.2 1.25, Table 14.2 1.26, Table 14.2 1.27, Table 14.2 1.28, Table 14.2 1.29, Table 14.2 1.30, Table 14.2 1.31, Table 14.2 1.32, Table 14.2 1.33, Table 14.2 1.34, Table 14.2 1.35, Table 14.2 1.37, Table 14.2 1.38, Table 14.2 1.39, Table 14.2 1.40, Table 14.2 1.43, Table 14.2 1.44, Table 14.2 1.45, Table 14.2 1.46

2.5.4.4.3 併合解析

本項では，M15-572 試験及び M15-554 試験を用いた併合解析での有効性の成績を示す（詳細は 2.7.3.3.2.2 項）。

2.5.4.4.3.1 主な評価項目

M15-572 試験及び M15-554 試験を用いた併合解析では，投与 12 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率，HAQ-DI のベースラインからの変化量，投与 16 週時の sIGA 改善率及び PASI75 / 90 / 100 反応率，投与 16 週時及び投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合，LDI，指趾炎数，LEI，SPARCC 腱付着部炎指標及び腱付着部炎総数のベースラインからの変化量，指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合及び腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義，カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム［以下「SPARCC」］腱付着部炎指標が 0 と定義，及び腱付着部炎総数が 0 と定義した場合）の割合を検討した。

併合解析の結果，乾癬性関節炎の臨床症状及び徴候は，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，大きな改善が認められた。併合解析の結果は各試験の結果と一致しており，プラセボと比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg で有効性が示された。

2.5.4.4.3.2 ウパダシチニブ単独療法の有効性

ウパダシチニブの有効性を単独療法と基礎治療である non-bDMARD との併用療法で評価するため，投与 12 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量，投与 16 週時の sIGA 改善率，投与 16 週時の PASI75 / 90 / 100 反応率（ベースラインで BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象），投与 16 週時及び 24 週時の MDA を達成した被験者の割合，投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象），及び投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義）の割合（ベースラインの LEI が 0 を超えていた被験者が対象）について解析した。いずれの併合群でも，ベースライン時に non-bDMARD を併用していなかった被験者の割合は約 30%であり，併用していた被験者の割合は約 70%であった（ISE Table 1.1　1.2）。

ウパダシチニブ両用量併合群とも，検討したすべての項目のプラセボ併合群との差の点推定値（すなわち，プラセボ効果を除いた治療効果）が単独療法の被験者と基礎治療である non-bDMARD を併用した被験者でおおむね同程度であり，信頼区間は重複していた。このことから，ウパダシチニブ両用量併合群とも，検討したすべての項目について単独療法の被験者と基礎治療である non-bDMARD を併用した被験者で同程度であることが示された。

以上より，non-bDMARD の併用の有無に関わらず，同程度のウパダシチニブの有効性が示された。

2.5.4.4.3.3 ウパダシチニブ併用療法（MTX と MTX 以外の non-bDMARD の比較）の有効性

ウパダシチニブと基礎治療との併用療法の有効性について，MTX 併用時と MTX 以外の non-bDMARD 併用時で評価するため，投与 12 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量，投与 16 週時の sIGA 改善率，投与 16 週時の PASI75 反応率（ベースラインで BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象），並びに投与 16 週時及び 24 週時の MDA を達成した被験者の割合について解析した。なお，MTX には MTX 単独及び MTX＋non-bDMARD を含めた。いずれの併合群でも，ベースライン時に non-bDMARD を併用していた被験者のうち，MTX を併用していた被験者の割合は約 84%であり，MTX 以外の non-bDMARD を併用していた被験者は約 16%であった（ISE Table 1.1　1.2）。

ウパダシチニブの両用量併合群とも，検討したすべての項目のプラセボ併合群との差の点推定値（すなわち，プラセボ効果を除いた治療効果）は，MTX を併用した被験者と MTX 以外の non-bDMARD を併用した被験者でおおむね同程度であり，信頼区間は重複していた。このことから，ウパダシチニブ両用量併合群とも，検討したすべての項目について MTX を併用した被験者と MTX 以外の non-bDMARD を併用した被験者でおおむね同程度であることが示された。

また，プラセボ対照併合解析集団では，投与 12 週時の ACR20 反応率に対する有効性に，MTX 以外の non-bDMARD の種類による差は認められなかった。

以上より，MTX 又は MTX 以外の non-bDMARD のいずれの併用においてもウパダシチニブの有効性が示された。

2.5.4.4.3.4 M15-572 試験及び M15-554 試験の有効性

試験対象は，いずれの試験でも中等症から重症の活動性乾癬性関節炎であったが，M15-572 試験では non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない患者（以下「non-bDMARD-IR」），M15-554 試験では bDMARD で効果不十分又は忍容性のない患者（以下「bDMARD-IR」）とした。

ウパダシチニブ両用量群とも，検討した項目について bDMARD-IR と比較して non-bDMARD-IR でおおむね大きな改善が認められたが，これは bDMARD-IR の治療抵抗性の高さと関連があると考えられる。ウパダシチニブ両用量群とも，検討した項目のプラセボ併合群との差の点推定値（すなわち，プラセボ効果を除いた治療効果）は，non-bDMARD-IR と bDMARD-IR で同程度であった。

以上より，non-bDMARD-IR 及び bDMARD-IR いずれの前治療に関わらず，乾癬性関節炎に対するウパダシチニブの有効性が示された。

2.5.4.4.4 部分集団解析

2.5.4.4.4.1 日本人部分集団の有効性の比較

日本人を含む国際共同第 III 相比較試験の M15-572 試験及び M15-554 試験について，日本人部分集団及び全体集団でのウパダシチニブの有効性を比較した（詳細は 2.7.3.3.3.1 項，全体集団の結果の詳細は 2.5.4.4.1 項［M15-572 試験］及び 2.5.4.4.2 項［M15-554 試験］参照）。なお，多重性の調整は行わなかった。日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りがあった。

M15-572 試験及び M15-554 試験の日本人部分集団では，投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）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 群で数値的に高く，全体集団との一貫性が認められた。また，順位付けされた主な副次評価項目においても，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

これらの結果より，日本人部分集団の被験者数は限られているものの，有効性に関して，全体集団との間に大きな違いは認められなかった。

2.5.4.4.4.2 部分集団別の有効性

M15-572 試験及び M15-554 試験では，投与 12 週時の ACR20 反応率について部分集団別に解析した。検討した部分集団は，年齢，性別，BMI，人種，地理的地域，乾癬性関節炎の罹患期間，ベースライン hsCRP，過去の non-bDMARD の数（M15-572 試験のみ），過去の効果不十分であった bDMARD の数（M15-554 試験のみ），及び現在の non-bDMARD の使用の有無であった（詳細は 2.7.3.3.3.2 項参照）。

M15-572 試験及び M15-554 試験では，投与 12 週時の ACR20 反応率は，いずれの部分集団でも，全体集団の結果とおおむね一貫していた。

併合解析でも部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率を評価した。検討した部分集団は，年齢，性別，BMI，人種，地理的地域，乾癬性関節炎の罹患期間，及びベースライン hsCRP であった（詳細は 2.7.3.3.3.3 項参照）。

投与 12 週時の ACR20 反応率の部分集団解析の結果から，ウパダシチニブの有効性は人口統計学的及びその他の疾患特性の広範囲にわたって一貫して認められた。

2.5.4.5 有効性のまとめ

2 つの第 III 相臨床試験の有効性の主な解析結果から，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の 1 日 1 回投与の有効性が一貫して認められた。各試験で対象とした中等症から重症の活動性乾癬性関節炎の non-bDMARD-IR 及び bDMARD-IR のいずれにおいても，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボと比較してウパダシチニブ両用量で統計学的に有意に高く，主要評価項目を達成した。

また，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg は，乾癬性関節炎の臨床的に重要な領域（筋骨格症状，関節の構造的損傷，皮膚症状，身体機能，QOL 及びその他の患者報告アウトカム）で広く認められている評価項目において，プラセボと比較して良好な有効性を示した。更に，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg は，non-bDMARD-IR 及び bDMARD-IR のいずれでも，投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合はプラセボと比較して統計学的に有意に高く，包括的な疾患コントロールでも良好な有効性を示した。

更に，non-bDMARD-IR 及び bDMARD-IR のいずれにおいても，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg では，プラセボと比較してベースライン後の初回来院である投与 2 週時に改善が認められ，早期に効果が示されたが，プラセボとの差は両用量でおおむね同程度であった。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg ともに，筋骨格症状，皮膚症状，身体機能，健康関連 QOL 及びその他の患者報告アウトカム，並びに包括的な疾患コントロール（MDA を達成した被験者の割合）の改善を含め，有効性は投与 56 週時まで長期間持続した。

non-bDMARD-IR では，投与 12 週時の ACR20 反応率について，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg で標準治療（アダリムマブ）に対する非劣性が示され，ウパダシチニブ 30 mg でアダリムマブに対する優越性が示された。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg では，乾癬性関節炎の筋骨格症状，皮膚症状，身体機能，健康関連 QOL 及び患者報告アウトカム，並びに包括的な疾患コントロールにおいて，アダリムマブと比較して，より高い又は同様の有効性が認められた。また，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg では，関節の構造的損傷の進行の抑制において，アダリムマブと同様の有効性が一貫して認められた。

ウパダシチニブ 30 mg は，プラセボ対照期間である投与 24 週時までの評価において，特に厳格な乾癬性関節炎の疾患活動性の指標である ACR50 / 70 反応率，sIGA 改善率，PASI90 / 100 反応率，MDA を達成した被験者の割合で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して有効性が高い傾向を示した。その傾向は，bDMARD-IR と比較して non-bDMARD-IR で大きかった。一方で，長期有効性データに基づくと，ウパダシチニブ 30 mg で認められた有効性の増分（15 mg との差）は，いずれの指標でも維持されず，ウパダシチニブ 15 mg 群の改善は投与 56 週時までにはウパダシチニブ 30 mg 群と同程度となるか，近づいた。この点は，乾癬性関節炎患者に対し，ウパダシチニブ 15 mg を至適用量として選択する妥当性のひとつと考えられた。

乾癬性関節炎の国内外の治療ガイドラインでは，医師が治療を選択する際，個別の患者が有する病型すべての症状を考慮に入れることを推奨している [1-3]。そのため，関節炎，関節の構造的損傷，指趾炎，腱付着部炎，体軸症状及び皮膚症状に対する有効性の情報が，治療法の決定に必要であると考えられる。

筋骨格症状

・関節症状

ACR20 / 50 / 70 反応率は，乾癬性関節炎の症状及び徴候の改善を評価する重要な複合評価項目であり，腫脹関節及び圧痛関節の改善に重点を置いている。いずれの試験でも，プラセボ群と

比較してウパダシチニブ 15 mg 群で投与 12 週時の ACR20 反応率は統計学的に有意に高く，ACR50 / 70 反応率も顕著に高かった。M15-572 試験において，ウパダシチニブ 15 mg 群では，投与 12 週時の ACR20 反応率でアダリムマブ群に対する非劣性が示され，投与 24 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率はアダリムマブ群と比較して顕著に高かった。また，ACR コアセットの各項目を通じて一貫した結果が認められた。

・腱付着部炎及び指趾炎

腱付着部炎及び指趾炎は，Outcome Measures in Rheumatology（以下「OMERACT」）により乾癬性関節炎における筋骨格症状の中核的な構成要素とみなされている [4]。いずれの試験でも，腱付着部炎及び指趾炎に関する項目の評価により，ウパダシチニブ 15 mg 群は乾癬性関節炎における腱付着部炎及び指趾炎の両方に有効であることが示された。M15-572 試験では，投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高かった。また，投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で顕著に高かった。M15-572 試験のウパダシチニブ 15 mg 群では，腱付着部炎及び指趾炎に関する項目で，投与 24 週時までにアダリムマブ群と比較して大きな，又は同様の改善が認められた。M15-554 試験でも，投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者の割合及び指趾炎が消失した被験者の割合で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で顕著に高かった。

・脊椎症状

脊椎症状は OMERACT により乾癬性関節炎の筋骨格症状の中核的な構成要素とみなされており [4]，脊椎症状に関連する疼痛，こわばり及び機能障害は，患者及び医療従事者にとって重要である。いずれの試験でも，投与 24 週時までにバース強直性脊椎炎疾患活動性指標（以下「BASDAI」）及び強直性脊椎炎疾患活動性スコア（以下「ASDAS」）に関する項目でプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で大きな改善が認められ，脊椎症状に対する有効性が示された。また，M15-572 試験のウパダシチニブ 15 mg 群では，BASDAI 及び ASDAS に関する項目で，投与 24 週時までにアダリムマブ群と比較して大きな，又は同様の改善が認められた。

関節の構造的損傷

関節の構造的損傷の進行の抑制は，その不可逆性を考慮すると乾癬性関節炎において極めて重要である。M15-572 試験で，投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に小さく，X 線画像上で疾患進行が認められなかった被験者（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下又は 0.5 以下と定義）の割合も顕著に高かった。また，ウパダシチニブ 15 mg 群で認められた X 線画像上の関節の構造的損傷の抑制効果は，アダリムマブ群と同様であった。

皮膚症状

皮膚症状は，乾癬性関節炎の基本的な症状であり、OMERACT により医師及び患者にとって最も重要な症状のひとつとみなされている [4]。臨床的に意味のある乾癬症状は，健康関連 QOL に重大な悪影響を及ぼす可能性があり，この症状に対する有効性は個々の患者の治療選択において考慮する必要がある。いずれの試験でも，投与 16 週時の sIGA 改善率及び PASI75 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に改善した。M15-572 試験のウパダシチニブ 15 mg 群では，sIGA 改善率及び PASI75 反応率は，アダリムマブ群とおおむね同程度であった。また，厳格な指標である投与 16 週時の PASI90 / 100 反応率もプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で顕著に高かった。いずれの試験でも，乾癬症状の重症度を評価する患者報告アウトカムである SAPS 質問票のベースラインからの変化量も評価しており，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で大きな改善が認められ，患者が自覚する皮膚症状に対する効果を明らかにした。また、M15-572 試験では，SAPS 質問票のベースラインからの変化量は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で大きな改善が認められた。

身体機能

身体機能の障害は，OMERACT によって医師及び患者にとって最も重要な乾癬性関節炎の症状のひとつであるとみなされている [4]。いずれの試験でも，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に減少し，HAQ-DI で臨床的意義のある改善（≥ 0.35）を認めた被験者の割合も顕著に高く，身体機能の改善が認められた。M15-572 試験では，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で大きな改善が認められた。

QOL 及びその他の患者報告アウトカム

乾癬性関節炎は患者の QOL 及び健康に多大な悪影響を及ぼす可能性がある。患者による疾患及びその影響の評価は，治療を評価するために有効であり，医師による評価を補完する重要な要素となる。疲労と健康関連 QOL は，OMERACT により患者と医師にとって重要な症状であるとみなされており，疲労は，患者にとって最も重要な症状のひとつとして，疼痛に次いで多く報告されている [4-7]。ウパダシチニブ 15 mg 群の投与は，乾癬性関節炎患者の健康関連 QOL 及び疲労の改善に有効であった。いずれの試験でも，投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量及び投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に増加した。

包括的な疾患コントロール

寛解又は低疾患活動性を達成するための包括的な疾患コントロールは，乾癬性関節炎の治療目標であり，乾癬性関節炎患者の治療を行う医師にとって極めて重要な情報である。いずれの

試験でも，投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で統計学的に有意に高く，M15-572 試験ではアダリムマブ群と同程度であった。

併合解析により，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の単独療法及び non-bDMARD との併用療法の有効性は，乾癬性関節炎の臨床的に重要な領域である筋骨格症状，皮膚症状，身体機能，及び包括的な疾患コントロールで一貫して認められた。投与 12 週時の ACR20 反応率の部分集団解析により，ウパダシチニブの有効性が人口統計学的及びその他の疾患特性（年齢，性別，BMI，人種，地理的地域，乾癬性関節炎の罹患期間，及びベースライン hsCRP）の広範囲にわたって一貫して認められた。

以上，乾癬性関節炎の臨床開発プログラムの有効性データから，活動性乾癬性関節炎に対するウパダシチニブ 15 mg の単独療法及び non-bDMARD との併用療法の良好な有効性が示された。この良好な有効性は，関節の構造的損傷の進行抑制を含め，OMERACT によって定義された乾癬性関節炎の症状領域（筋骨格の疾患活動性，皮膚の疾患活動性，疲労，疼痛，患者による全般的評価［患者報告の疾患関連健康状態］，身体機能，健康関連 QOL，及び全身性炎症）[4] のすべてにわたり改善が認められ，更に乾癬性関節炎の治療目標と考えられる包括的な疾患コントロールにまで認められた。

2.5.4.6 参考文献

1. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):499-510.
2. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):5-32.
3. 朝比奈昭彦，梅澤慶紀，大槻マミ太郎ほか. 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌；129(13): 2694-701
4. Orbai A-M, de Wit M, Mease PJ, et al. Updating the psoriatic arthritic (PsA) core domain set: a report from the PsA workshop at OMERACT 2016. J Rheumatol. 2017;44 (10):1522-8.
5. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1012-9.
6. Gudu T, Etcheto A, de Wit M, et al. Fatigue in psoriatic arthritis - a cross-sectional study of 246 patients from 13 countries. Joint Bone Spine. 2016;83(4):439-43.

7. Tillett W, Dures E, Hewlett S, et al. A multicenter nominal group study to rank outcomes important to patients, and their representation in existing composite outcome measures for psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2017;44(10):1445-52.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団

ウパダシチニブの安全性は，臨床データパッケージ（2.5.1.5 項参照）のうち，主に乾癬性関節炎を対象とした 2 つの第 III 相試験について評価した。試験デザインの概要は 2.5.1.3.1 項に示す。

2 つの第 III 相試験はいずれも評価資料であり，日本人を含む国際共同試験の M15-572 試験（5.3.5.1-1 項）及び M15-554 試験（5.3.5.1-2 項）であった。試験対象は，M15-572 試験が 1 種類以上の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「non-bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎であり，M15-554 試験が 1 種類以上の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎であった。いずれの試験も実施中である。各試験の 24 週間（以下「W24」）治験総括報告書（以下「CSR」）のデータカットオフ日は，M15-572 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，M15-554 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，56 週間（以下「W56」）の CSR のデータカットオフ日は，M15-572 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，M15-554 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。本項では，投与 56 週時データカットオフまでの結果に基づき行った安全性の評価を示した。また，ウパダシチニブ市販予定製剤のバイオアベイラビリティを第 III 相試験で使用した製剤と比較した第 I 相試験（M20-017 試験，参考資料）を実施したが，本項では重篤な有害事象の結果のみを示した。

2 つの第 III 相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）を用いて，安全性データの併合解析（申請時データカットオフは Integrated Summary of Safety［以下「ISS」］：5.3.5.3-2 項，更新時データカットオフは ISS update：5.3.5.3-2-2 項）を実施した。ISS に含めた各試験のデータカットオフ日は，申請時では各試験の CSR W24 のデータカットオフ日と同じ日とし，更新時は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（M15-572 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，M15-554 試験は CSR W56 と同じ日［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）とした（2.7.4.1.1.2 項参照）。安全性併合解析対象集団の構成及び定義を表 2.5.5-1 に示す。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の安全性プロファイルを厳密に評価するため，M15-572 試験及び M15-554 試験ではウパダシチニブの用量の切り替えは不可とした。また，各併合解析対象集団で，日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析も実施した（申請時データカットオフは Japan Integrated Summary of Safety［以下「J-ISS」］：5.3.5.3-3 項，更新時データカットオフは J-ISS update：5.3.5.3-3-2 項）。本項では，安全性併合解析の結果を主に評価した。

安全性併合解析に加え，本項では M15-572 試験及び M15-554 試験の個別の結果も示した。M15-572 試験及び M15-554 試験の安全性解析の概要を表 2.7.4-3 に示す。アダリムマブは M15-572 試験でのみ投与されたことから，アダリムマブの詳細データは原則として安全性併合解析には含めず，ウパダシチニブ（15 mg 及び 30 mg）とアダリムマブの安全性の比較は，M15-572 試験の結果に基づいて行った。ただし，有害事象の概要及び特に注目すべき有害事象の概要については，安全性併合解析のウパダシチニブ併合群と M15-572 試験のアダリムマブ群との結果の比較も行った。

本申請資料に示したデータから，活動性乾癬性関節炎患者に対するウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは許容可能であり，リスクは管理可能であることが示された。また，乾癬性関節炎の臨床開発プログラムで評価した 2 用量（15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回）の有効性及び安全性の結果に基づき，15 mg が至適用量であると考えられた。したがって，本項では 15 mg の安全性を重点的に評価し，必要な場合は 15 mg と 30 mg の安全性プロファイルを比較した。また，乾癬性関節炎でのウパダシチニブの安全性プロファイルを明らかにするため，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回並びに実対照薬であるアダリムマブを用いた短期（投与 24 週時まで）及び長期データ（データカットオフまで）の解析を行った。関節リウマチを対象とした臨床試験で，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回を評価した安全性データは 1.13 項に示した。

表 2.5.5-1.　　ISS の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 [b]	解析	併合した試験	投与群 / 評価対象被験者数
プラセボ対照併合解析集団 (PBO-controlled Analysis Set)	ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の短期安全性をプラセボと比較し評価する。 ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群，並びにプラセボ群の投与 24 週時までのデータを併合した。	短期 (24 週)	M15-572 M15-554	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 (UPA 15 mg QD) / 640 名 ウパダシチニブ 30 mg 併合群 (UPA 30 mg QD) / 641 名 プラセボ併合群 (Placebo) / 635 名
全ウパダシチニブ併合解析集団 [a] (Any Upadacitinib Analysis Set)	ウパダシチニブの長期安全性を評価する。 ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与された被験者のデータを併合した。	長期 (全曝露)	M15-572 M15-554	ウパダシチニブ 15 mg 併合群 (プラセボからの切り替えを含まない) [c] (UPA 15 mg QD［No Cross-Over from Placebo］) / 640 名 ウパダシチニブ 30 mg 併合群 (プラセボからの切り替えを含まない) [c] (UPA 30 mg QD［No Cross-Over from Placebo］) / 641 名 全ウパダシチニブ 15 mg 併合群 [d] (Any UPA 15 mg QD) / 907 名 全ウパダシチニブ 30 mg 併合群 [d] (Any UPA 30 mg QD) / 920 名

PBO = プラセボ，QD = 1 日 1 回，UPA = ウパダシチニブ

a. ウパダシチニブを投与されたすべての被験者

b. 投与群の比較は，有害事象の概要，特に注目すべき有害事象の概要及び臨床的に意義があると判断した臨床検査値について行った。

c. ランダム化時にウパダシチニブ 15 mg / 30 mg の投与を開始した被験者

d. ランダム化時にウパダシチニブ 15 mg / 30 mg の投与を開始した被験者及びプラセボからウパダシチニブ 15 mg / 30 mg に切り替えた被験者

相互参照：ISS Statistical Analysis Plan Table 2，ISS Table 2.1　1.1，Table 2.1　1.2

2.5.5.2 評価方法

ウパダシチニブの安全性は，有害事象，臨床検査及びバイタルサインについて評価した。M15-572 試験及び M15-554 試験とも，安全性の解析は，治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団として実施した。

治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬投与開始日から投与終了後 30 日まで（アダリムマブは 70 日まで）に発現した又は重症度が悪化した有害事象と定義し，本項では特に記載のない限り，治験薬投与後に発現した有害事象を示した。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 22.0（有害事象和訳辞書は MedDRA/J）を用い，器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語（以下「PT」）別の有害事象を投与群別に集計した。また，有害事象の重症度の評価は，（米）国立がん研究所有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）version 5.0 に基準がある場合はこの基準に従い，臨床検査値の評価は version 4.03 に従った。有害事象では，主に発現割合，100 人年あたりの発現件数及び 100 人年あたりの発現被験者数を算出した。

また，治験薬と関連ありの有害事象，高度（Grade 3 以上又は重症度不明）の有害事象（以下「Grade 3 以上の有害事象」），死亡に至った有害事象，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特に注目すべき有害事象を集計した。特に注目すべき有害事象として，重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹，活動性結核，悪性腫瘍（リンパ腫を含む），薬物性肝障害，消化管穿孔，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）増加，腎機能障害，主要心血管イベント（以下「MACE」）及びその他の委員会判定された心血管イベント並びに血栓症を評価した。特に注目すべき有害事象の定義は，表 2.7.4-4 に示した。

臨床検査及びバイタルサインについては，主にベースラインからの平均変化量及び臨床的に意義があると判断した基準値に該当した被験者について評価した。

安全性の評価方法の詳細は，2.7.4.1.1.2 項に示した。

2.5.5.3 曝露状況

2.5.5.3.1 安全性併合解析

申請時データカットオフ

乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験では，申請時データカットオフ時点で合計 1827 名がウパダシチニブを投与され，曝露期間は合計 1639.2 人年であった。このうち，ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者は 907 名であり，曝露期間は 816.9 人年であった（表 2.5.5-3）。ウパダシチニブを 12 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 359 名（39.6%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 363 名（39.5%）であり，18 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 142 名（15.7%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 143 名（15.5%）であった（表 2.7.4-11）。

日本人部分集団では，申請時データカットオフ時点で合計 49 名がウパダシチニブを投与され，曝露期間は合計 51.1 人年であった。このうち，ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者は 23 名であり，曝露期間は 23.0 人年であった（J-ISS Table 2.4　1.2.1.2 J）。ウパダシチニブを 12 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 12 名（52.2%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 15 名（57.7%）であり，18 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4 名（17.4%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6 名（23.1%）であった（表 2.7.4-13）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，合計 1828 名がウパダシチニブを投与され，曝露期間は合計 2504.5 人年であった。このうち，ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者は 907 名であり，曝露期間は 1247.2 人年であった（表 2.5.5-4）。ウパダシチニブを 12 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 663 名（73.1%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 664 名（72.1%）であり，18 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 366 名（40.4%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 381 名（41.4%）であった（表 2.7.4-15）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，合計 49 名がウパダシチニブを投与され，曝露期間は合計 75.4 人年であった。このうち，ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者は 23 名であり，曝露期間は 35.2 人年であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.1.2 J）。ウパダシチニブを 12 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 19 名（82.6%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 20 名（76.9%）であり，18 ヵ月以上投与された被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 13 名（56.5%），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 16 名（61.5%）であった（表 2.7.4-17）。

2.5.5.3.2　個々の臨床試験

M15-572 試験の投与 24 週時までの曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ各用量群（15 mg 群：161.7 日，30 mg 群：161.1 日）とアダリムマブ群（161.4 日）で同様であった（表 2.7.4-18）。投与 24 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（310.3 日）と 30 mg 群（313.9 日）では同様であり，アダリムマブ群では 335.8 日であった。ただし，投与 24 週時までプラセボを投与した被験者も，全ウパダシチニブ各用量群に含まれている（表 2.7.4-19）。

M15-572 試験の投与 56 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（496.7 日），30 mg 群（502.2 日）及びアダリムマブ群（537.6 日）で同様であった。

M15-554 試験の投与 24 週時までの曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ 15 mg 群（159.1 日）と 30 mg 群（158.6 日）で同様であった（表 2.7.4-21）。
M15-554 試験の投与 56 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（528.3 日）と 30 mg 群（502.2 日）で同様であった（表 2.7.4-22）。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の概要

2.5.5.4.1.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。
プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 65.9%（422/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 74.3%（476/641 名），プラセボ併合群で 61.6%（391/635 名）であり，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が，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。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 以上の有害事象の発現割合（以下，同順で記載）は，プラセボ併合群（2.7%，3.8%及び 3.8%）と比較してウパダシチニブ各用量群の方が高く，ウパダシチニブ群では 15 mg 併合群（4.1%，4.4%及び 5.3%）と比較して 30 mg 併合群（6.9%，6.4%及び 6.7%）の方が高かった。死亡は，プラセボ併合群で 2 名に認められ，ウパダシチニブ併合群では認められなかった（死亡の詳細は 2.5.5.4.3 項を参照）。

日本人部分集団の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 82.4%（14/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 88.9%（16/18 名），プラセボ併合群で 60.0%（9/15 名）であった（表 2.7.4-36）。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 以上の有害事象の発現割合（以下，同順で記載）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），5.9%（1/17 名）及び 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 16.7%（3/18 名），16.7%（3/18 名）及び 16.7%（3/18 名）であり，プラセボ併合群ではいずれも発現しなかった。投与 24 週時までに死亡した被験者は認められなかった。

表 2.5.5-2. プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の有害事象の概要

		----- Upadacitinib -----			-Treatment Comparison (95% CI) [A]-	
	Placebo (N = 635) n (%) [SSA %]	15 mg QD (N = 640) n (%) [SSA %]	30 mg QD (N = 641) n (%) [SSA %]	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429) n (%)	15 mg QD - Placebo	30 mg QD - Placebo
Subjects with:						
Any adverse event (AE)	391 (61.6) [61.6]	422 (65.9) [65.9]	476 (74.3) [74.2]	278 (64.8)	4.3 (-0.9, 9.6)	12.6 (7.6, 17.7)
Any serious AE	17 (2.7) [2.7]	26 (4.1) [4.1]	44 (6.9) [6.9]	16 (3.7)	1.4 (-0.6, 3.4)	4.2 (1.9, 6.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	24 (3.8) [3.8]	28 (4.4) [4.4]	41 (6.4) [6.4]	22 (5.1)	0.6 (-1.6, 2.8)	2.6 (0.2, 5.0)
Any severe AE	24 (3.8) [3.8]	34 (5.3) [5.3]	43 (6.7) [6.7]	28 (6.5)	1.5 (-0.7, 3.8)	2.9 (0.5, 5.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	173 (27.2) [27.2]	212 (33.1) [33.1]	265 (41.3) [41.4]	168 (39.2)	5.8 (0.8, 10.8)	14.1 (9.0, 19.3)
Any AE leading to death	2 (0.3) [0.3]	0	0	0	-0.3 (-0.8, 0.1)	-0.3 (-0.8, 0.1)
Deaths#	2 (0.3) [0.3]	0	0	0	-0.3 (-0.8, 0.1)	-0.3 (-0.8, 0.1)

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
SSA = Study size adjusted.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent deaths.

相互参照：ISS Table 2.4 1.1.1.1

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の有害事象の概要を表 2.5.5-3（100 人年あたりの発現状況）に示す。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 308.9 件/100 人年（2523 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 379.4 件/100 人年（3120 件）であった。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 Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群（379.4 件/100 人年，14.8 件/100 人年，9.5 件/100 人年及び 18.2 件/100 人年）と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群（308.9 件/100 人年，10.9 件/100 人年，8.4 件/100 人年及び 12.4 件/100 人年）の方が少なかった。死亡は，ウパダシチニブを投与した被験者で 3 名に認められた。このうち 1 名（全ウパダシチニブ 30 mg 併合群）は評価期間中に死亡し，他の 2 名（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名）は，評価期間以降（治験薬の最終投与 30 日後より後）に死亡した（死亡の詳細は 2.5.5.4.3 項を参照）。

日本人部分集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 382.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 565.8 件/100 人年であった（表 2.7.4-38）。100 人年あたりの発現件数（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は，重篤な有害事象が 17.4 件/100 人年及び 56.9 件/100 人年，治験薬の投与中止に至った有害事象が 4.3 件/100 人年及び 17.8 件/100 人年，Grade 3 以上の有害事象が 13.0 件/100 人年及び 67.6 件/100 人年であった。死亡は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名に認められた（死亡の詳細は 2.5.5.4.3 項を参照）。

表 2.5.5-3. 全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況）

	Upadacitinib					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 920)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 651.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 647.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 816.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 822.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 394.5) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	2111 (323.9) [323.9]	2638 (407.7) [407.6]	2523 (308.9) [308.8]	3120 (379.4) [379.5]	1294 (328.0)	83.7 (62.9, 104.5)	70.6 (52.7, 88.6)
Any serious AE	76 (11.7) [11.6]	98 (15.1) [15.1]	89 (10.9) [10.9]	122 (14.8) [14.8]	43 (10.9)	3.5 (-0.5, 7.5)	3.9 (0.5, 7.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	59 (9.1) [9.0]	70 (10.8) [10.8]	69 (8.4) [8.5]	78 (9.5) [9.5]	40 (10.1)	1.8 (-1.6, 5.2)	1.0 (-1.9, 3.9)
Any severe AE	88 (13.5) [13.5]	118 (18.2) [18.2]	101 (12.4) [12.4]	150 (18.2) [18.2]	51 (12.9)	4.7 (0.4, 9.1)	5.9 (2.1, 9.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	763 (117.1) [117.2]	1087 (168.0) [167.9]	901 (110.3) [110.2]	1256 (152.7) [152.8]	594 (150.6)	50.7 (37.7, 63.7)	42.6 (31.5, 53.7)
Any AE leading to death	1 (0.2) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	-0.2 (-0.5, 0.1)	-0.0 (-0.3, 0.3)

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.

	Upadacitinib					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 920)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths#	1/652.0 (0.2) [0.2]	1/647.2 (0.2) [0.2]	1/817.1 (0.1) [0.1]	2/822.9 (0.2) [0.2]	0/394.5	0.0 (-0.4, 0.4)	0.1 (-0.3, 0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
Includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent deaths.

相互参照：ISS Table 2.4　1.2.1.2

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）と M15-572 試験のアダリムマブ群の投与 24 週時データカットオフまでの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びアダリムマブ群（M15-572 試験のみ）で同様であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で多かった（表 2.7.4-37）。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群，アダリムマブ群（M15-572 試験のみ）で同様であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の有害事象の概要を表 2.5.5-4（100 人年あたりの発現状況）に示す。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）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及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，申請時データカットオフまでの結果と同様に，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群（321.5 件/100 人年，13.2 件/100 人年，7.8 件/100 人年及び 15.5 件/100 人年）と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群（263.9 件/100 人年，10.3 件/100 人年，6.7 件/100 人年及び 10.7 件/100 人年）の方が少なかった。死亡は，ウパダシチニブを投与した被験者 5 名に認められた。このうち，申請時データカットオフ以降に死亡した被験者は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名であった。

日本人部分集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 329.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 488.8 件/100 人年であった（表 2.7.4-40）。100 人年あたりの発現件数（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は，重篤な有害事象が 14.2 件/100 人年及び 52.4 件/100 人年，治験薬の投与中止に至った有害事象が 2.8 件/100 人年及び 17.5 件/100 人年，Grade 3 以上の有害事象が 11.4 件/100 人年及び 67.3 件/100 人年であった。死亡が全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名に認められたが，本事象は申請時データカットオフまでに報告されたものであった。

表 2.5.5-4. 全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況）

	Upadacitinib					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 951.5) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 945.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 1247.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 1257.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs = 549.7) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	2638 (277.2) [277.3]	3263 (345.1) [345.1]	3291 (263.9) [263.9]	4043 (321.5) [321.5]	1575 (286.5)	67.8 (51.9, 83.7)	57.7 (44.3, 71.1)
COVID-19 related AE	4 (0.4) [0.4]	6 (0.6) [0.6]	6 (0.5) [0.5]	10 (0.8) [0.8]	2 (0.4)	0.2 (-0.4, 0.9)	0.3 (-0.3, 0.9)
Any serious AE	101 (10.6) [10.6]	124 (13.1) [13.1]	129 (10.3) [10.3]	166 (13.2) [13.2]	53 (9.6)	2.5 (-0.6, 5.6)	2.9 (0.2, 5.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	64 (6.7) [6.7]	80 (8.5) [8.5]	83 (6.7) [6.7]	98 (7.8) [7.8]	43 (7.8)	1.8 (-0.7, 4.2)	1.1 (-1.0, 3.2)
Any severe AE	104 (10.9) [10.9]	145 (15.3) [15.3]	133 (10.7) [10.7]	195 (15.5) [15.5]	69 (12.6)	4.4 (1.2, 7.7)	4.8 (2.0, 7.7)

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

	Upadacitinib					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	934 (98.2) [98.3]	1303 (137.8) [137.7]	1153 (92.4) [92.4]	1589 (126.4) [126.4]	678 (123.3)	39.4 (29.6, 49.2)	34.0 (25.8, 42.2)
Any AE leading to death	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	2 (0.4)	-0.2 (-0.5, 0.1)	-0.0 (-0.3, 0.3)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths	2/951.6 (0.2) [0.2]	1/945.5 (0.1) [0.1]	2/1247.2 (0.2) [0.2]	3/1257.4 (0.2) [0.2]	1/549.8 (0.2)	-0.1 (-0.5, 0.3)	0.1 (-0.3, 0.4)
Treatment-emergent deaths	1/951.4 (0.1) [0.1]	0/945.4	1/1247.1 (<0.1) [<0.1]	2/1257.2 (0.2) [0.2]	1/549.8 (0.2)	-0.1 (-0.3, 0.1)	0.1 (-0.2, 0.3)
COVID-19 related	0/951.5	0/945.4	0/1247.2	1/1257.2 (<0.1) [<0.1]	0/549.7	0.0	0.1 (-0.1, 0.2)

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.

	Upadacitinib					--Treatment Comparison (95% CI) [A]--	
	15 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 640)	30 mg QD (No Cross-Over from Placebo) (N = 641)	Any 15 mg QD (N = 907)	Any 30 mg QD (N = 921)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429)	30 mg QD - 15 mg QD (No Cross-Over from Placebo)	Any 30 mg QD - Any 15 mg QD
Non-treatment-emergent deaths	1/951.7 (0.1) [0.1]	1/945.5 (0.1) [0.1]	1/1247.3 (<0.1) [<0.1]	1/1257.5 (<0.1) [<0.1]	0/549.7	0.0 (-0.3, 0.3)	-0.0 (-0.2, 0.2)
COVID-19 related	0/951.5	0/945.4	0/1247.2	0/1257.4	0/549.7	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of oral study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and placebo, and no more than 70 days after the last dose of adalimumab.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 will be counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. SSA = Study size adjusted.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Patients could be included in more than one treatment group.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

相互参照：ISS update Table 2.4　1.2

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）と M15-572 試験のアダリムマブ群の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフまでの有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びアダリムマブ群（M15-572 試験のみ）で同様であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で多かった（表 2.7.4-39）。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，アダリムマブ群（M15-572 試験のみ）と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった。

2.5.5.4.1.2 個々の臨床試験

M15-572 試験

投与 24 週時

M15-572 試験の投与 24 週時までの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 66.9%（287/429 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 72.3%（306/423 名），アダリムマブ群で 64.8%（278/429 名），プラセボ群で 59.6%（252/423 名）であり，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の方が高かった（表 2.7.4-41）。重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（以下，同順で記載）は，プラセボ群（3.1%，3.8%及び 3.1%）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（3.3%，4.9%及び 3.0%）では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 群（6.1%，6.4%及び 5.0%）では高かった。

投与 24 週時までの有害事象及び重篤な有害事象の発現割合（以下，同順で記載）は，アダリムマブ群（64.8%及び 3.7%）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（66.9%及び 3.3%）では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 群（72.3%及び 6.1%）では高かった。Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（以下，同順で記載）は，ウパダシチニブ 15 mg 群（4.9%及び 3.0%）で最も低く，ウパダシチニブ 30 mg 群（6.4%及び 5.0%）とアダリムマブ群（6.5%及び 5.1%）で同様であった。投与 24 週時までに，死亡がプラセボ群の 1 名に認められた。

M15-572 試験の投与 24 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 321.1 件/100 人年（1683 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 383.1 件/100 人年（2015 件），アダリムマブ群で 328.0 件/100 人年（1294 件）であった。

投与 24 週時データカットオフまでの有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，アダリムマブ群（328.0 件/100 人年及び 12.9 件/100 人年）と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 群（321.1 件/100 人年及び 10.5 件/100 人年）では同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群（383.1 件/100 人年及び 15.8 件/100 人年）では多かった（表 2.7.4.7-5）。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（8.6 件/100 人年）で最も少なく，全ウパダシチニブ 30 mg 群（12.9 件/100 人年）で最も多かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ

15 mg 群（5.9 件/100 人年）で最も少なく，アダリムマブ群（10.1 件/100 人年）で最も多かった。投与 24 週時から投与 24 週時データカットオフまでに，死亡が全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で各 1 名に認められた。いずれの被験者も治験薬の最終投与 30 日後より後に死亡した。

投与 56 週時

M15-572 試験の投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 281.1 件/100 人年（2359 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 333.9 件/100 人年（2814 件），アダリムマブ群で 265.9 件/100 人年（1679 件）であった。

投与 56 週時データカットオフまでの有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（281.1 件/100 人年，9.1 件/100 人年及び 10.5 件/100 人年）とアダリムマブ群（265.9 件/100 人年，9.3 件/100 人年及び 12.4 件/100 人年）で同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群（333.9 件/100 人年，12.3 件/100 人年及び 14.0 件/100 人年）では多かった（表 2.7.4-42）。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（4.6 件/100 人年）で最も少なく，全ウパダシチニブ 30 mg 群（6.6 件/100 人年）とアダリムマブ群（7.4 件/100 人年）で同様であった。死亡は全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で各 2 名，アダリムマブ群で 1 名に認められた。このうち，投与 24 週時データカットオフ以降の死亡は，全ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及びアダリムマブ群で各 1 名であった。この 3 名のうち 1 名（全ウパダシチニブ 15 mg 群）は治験薬の最終投与 30 日後より後に死亡した。

M15-554 試験

投与 24 週時

M15-554 試験の投与 24 週時までの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 64.0%（135/211 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 78.0%（170/218 名），プラセボ群で 65.6%（139/212 名）であり，プラセボ群及びウパダシチニブ 15 mg 群と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 群の方が高かった（表 2.7.4-43）。重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（以下，同順で記載）は，プラセボ群（1.9%，3.8%及び 5.2%）と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群（5.7%，6.2%及び 7.1%）及びウパダシチニブ 30 mg 群（8.3%，7.3%及び 9.2%）の方が高かった。投与 24 週時までに，死亡がプラセボ群の 1 名に認められた。

M15-554 試験の投与 24 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 286.9 件/100 人年（840 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 373.1 件/100 人年（1105 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して，全ウパダシチニブ 30 mg 群の方が多かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（15.0 件/100 人年及び 13.0 件/100 人年）と全ウパダシチニブ 30 mg 群（18.2 件/100 人年及び 13.2 件/100 人年）で同様

であった（表 2.7.4.7-7）。投与 24 週時から投与 24 週時データカットオフまでに，死亡が全ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に認められた。

投与 56 週時

M15-554 試験の投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 260.6 件/100 人年（1093 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 334.4 件/100 人年（1416 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して，全ウパダシチニブ 30 mg 群の方が多かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，全ウパダシチニブ 15 mg 群（14.3 件/100 人年及び 10.0 件/100 人年）と全ウパダシチニブ 30 mg 群（15.8 件/100 人年及び 11.1 件/100 人年）で同様であった（表 2.7.4-44）。死亡が全ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に認められたが，本事象は投与 24 週時データカットオフまでに報告されたものであった。

2.5.5.4.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.2.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）で発現割合が高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では上気道感染（8.9%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6%），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では上気道感染（9.7%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.3%），上咽頭炎（7.2%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.5%），プラセボ併合群では上気道感染（6.9%）及び上咽頭炎（6.0%）であった（表 2.7.4-45）。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった有害事象は認められなかった。発現割合が 2%以上の有害事象は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群でおおむね高かったが，乾癬性関節症及び乾癬は，ウパダシチニブ併合群と比較してプラセボ併合群の方が高かった。SOC 別で発現割合が高かった有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現割合 10%以上。以下，同順で記載）は，感染症および寄生虫症（37.0%及び 45.1%），臨床検査（13.9%及び 19.7%），胃腸障害（15.0%及び 15.8%），筋骨格系および結合組織障害（10.3%及び 9.8%）であった（ISS Table 2.4 1.1.3.1）。プラセボ併合群の 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（33.1%），胃腸障害（11.7%）及び筋骨格系および結合組織障害（11.5%）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 併合群で 33.1%（212/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 41.3%（265/641 名），プラセボ併合群で 27.2%（173/635 名）であり，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 併合群及びプラセボ併合群の方が低かった（表 2.7.4.7-9）。治験薬と関連ありの有害事象のうち発現割合が高かった有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現割合 3%以上。以下，同順で記載）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.7%及び 6.6%），上気道感染（4.4%及び

4.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.0%及び 4.4%）及び口腔ヘルペス（0.8%及び 3.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.3%（34/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.7%（43/641 名），プラセボ併合群で 3.8%（24/635 名）であり，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が高く，ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群の方が低かった（表 2.7.4.7-12）。発現被験者数が多かった Grade 3 以上の有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群，30 mg 併合群又はプラセボ併合群で 3 名以上に発現。以下，同順で記載）は，肺炎（2 名，4 名，1 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名，3 名，1 名）及びリンパ球減少症（3 名，2 名，1 名）であった。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団で発現割合が高かった有害事象（発現割合 10%以上）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では上咽頭炎（35.3%［6/17 名］），腹部不快感，便秘，毛包炎，インフルエンザ及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 11.8%［2/17 名］），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では上咽頭炎（22.2%［4/18 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（16.7%［3/18 名］），発熱，胃腸炎及び上気道感染（各 11.1%［2/18 名］），プラセボ併合群では上咽頭炎（20.0%［3/15 名］）であった（J-ISS Table 2.4　1.1.3.1_J）。SOC 別で発現割合が高かった有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で 20%以上に発現。以下，同順で記載）は，感染症および寄生虫症（52.9%［9/17 名］及び 61.1%［11/18 名］），胃腸障害（29.4%［5/17 名］及び 33.3%［6/18 名］）及び臨床検査（23.5%［4/17 名］及び 22.2%［4/18 名］）であった。プラセボ併合群では，SOC 別で発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は，感染症および寄生虫症（33.3%［5/15 名］）及び胃腸障害（20.0%［3/15 名］）であった（J-ISS Table 2.4　1.1.3.1_J）。

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は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 41.2%（7/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 66.7%（12/18 名），プラセボ併合群で 33.3%（5/15 名）であった（J-ISS Table 2.4　1.1.3.4_J）。治験薬と関連ありの有害事象のうち発現割合が高かった有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現割合 10%以上。以下，同順で記載）は，上咽頭炎（11.8%［2/17 名］及び 0/18 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0/17 名及び 11.1%［2/18 名］）であった。

日本人部分集団の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 16.7%（3/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.3.3_J）。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。各投与群で発現した Grade 3 以上の有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群ではリンパ球数減少，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では小腸潰瘍，肺炎，尿路感染，卵巣癌及びヘルペス後神経痛（いずれも各 1 名）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（申請時データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）で 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（10 件/100 人年以上）は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では上気道感染（15.8 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.4 件/100 人年）及び上咽頭炎（10.2 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（17.0 件/100 人年），上気道感染（16.9 件/100 人年）及び上咽頭炎（13.1 件/100 人年）であった（表 2.7.4.7-10）。

治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 110.3 件/100 人年（901 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 152.7 件/100 人年（1256 件）であった（表 2.7.4.7-11）。治験薬と関連ありの有害事象のうち 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現件数 5 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.1 件/100 人年，13.0 件/100 人年），上気道感染（8.1 件/100 人年，8.6 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.4 件/100 人年，5.8 件/100 人年），帯状疱疹（2.7 件/100 人年，5.8 件/100 人年）及び口腔ヘルペス（1.2 件/100 人年，5.0 件/100 人年）であった。

Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 12.4 件/100 人年（101 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 18.2 件/100 人年（150 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-13）。100 人年あたりの発現件数が多かった Grade 3 以上の有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現件数 0.5 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.5 件/100 人年，0.6 件/100 人年），リンパ球減少症（0.5 件/100 人年，0.4 件/100 人年），肺炎（0.4 件/100 人年，0.7 件/100 人年），帯状疱疹（0.1 件/100 人年，0.9 件/100 人年），気管支炎（0.1 件/100 人年，0.5 件/100 人年），貧血（0 件/100 人年，0.5 件/100 人年），背部痛（0 件/100 人年，0.5 件/100 人年），慢性閉塞性肺疾患（0 件/100 人年，0.5 件/100 人年）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団で 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（10 件/100 人年以上）は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では上咽頭炎（12 件［52.2 件/100 人年］），腹部不快感，便秘及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 4 件［17.4 件/100 人年］），毛包炎及びインフルエンザ（各 3 件［13.0 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では上咽頭炎（15 件［53.4 件/100 人年］），口内炎（6 件［21.4 件/100 人年］），帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 5 件［17.8 件/100 人年］），毛包炎，口腔ヘルペス及び薬疹（各 4 件［14.2 件/100 人年］），下痢，インフルエンザ，上気道感染，白血球数減少及び不眠症（各 3 件［10.7 件/100 人年］）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.3.2 J）。

日本人部分集団の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 104.3 件/100 人年（24 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 213.5 件/100 人年（60 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.3.5 J）。治験薬と関連ありの有害事象のうち

100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で 10 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，帯状疱疹（2 件［8.7 件/100 人年］及び 5 件［17.8 件/100 人年］），上咽頭炎（3 件［13.0 件/100 人年］及び 3 件［10.7 件/100 人年］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 件［8.7 件/100 人年］及び 3 件［10.7 件/100 人年］），口腔ヘルペス（1 件［4.3 件/100 人年］及び 3 件［10.7 件/100 人年］），口内炎及び白血球数減少（各 0 件及び各 3 件［10.7 件/100 人年］）であった。

日本人部分集団の Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 13.0 件/100 人年（3 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 67.6 件/100 人年（19 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.3.4_J）。100 人年あたりの発現件数が多かった Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現件数 5 件/100 人年以上）は，帯状疱疹（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：0 件/100 人年，30 mg 併合群：7.1 件/100 人年）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）で 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（10 件/100 人年以上）は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では上気道感染（13.5 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では上気道感染（15.3 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（13.8 件/100 人年）及び上咽頭炎（10.8 件/100 人年）であった（表 2.7.4.7-89）。

治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 92.4 件/100 人年（1153 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 126.4 件/100 人年（1589 件）であった（表 2.7.4.7-90）。治験薬と関連ありの有害事象のうち 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現件数 5 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，上気道感染（7.1 件/100 人年，8.0 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.4 件/100 人年，10.3 件/100 人年）及び帯状疱疹（3.0 件/100 人年，5.0 件/100 人年）であった。

Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 10.7 件/100 人年（133 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 15.5 件/100 人年（195 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-93）。100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で発現件数 0.5 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，帯状疱疹（0.3 件/100 人年，0.8 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.3 件/100 人年，0.5 件/100 人年）及び肺炎（0.2 件/100 人年，0.9 件/100 人年）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団で 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（10 件/100 人年以上）は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では上咽頭炎（15 件［42.6 件/100 人年］），便秘（5 件［14.2 件/100 人年］），腹部不快感及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 4 件［11.4 件/100 人年］），全ウパダシ

チニブ 30 mg 併合群では上咽頭炎（17 件［42.4 件/100 人年］），帯状疱疹（8 件［20.0 件/100 人年］），口内炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 6 件［15.0 件/100 人年］），口腔ヘルペス（5 件［12.5 件/100 人年］），毛包炎，上気道感染，白血球数減少及び薬疹（各 4 件［10.0 件/100 人年］）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.3.2_J）。

日本人部分集団の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 96.6 件/100 人年（34 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 204.5 件/100 人年（82 件）であった（表 2.7.4.7-92）。治験薬と関連ありの有害事象のうち 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群又は 30 mg 併合群で 10 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，上咽頭炎（4 件［11.4 件/100 人年］及び 5 件［12.5 件/100 人年］），帯状疱疹（3 件［8.5 件/100 人年］及び 8 件［20.0 件/100 人年］），口腔ヘルペス（3 件［8.5 件/100 人年］及び 4 件［10.0 件/100 人年］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 件［5.7 件/100 人年］及び 4 件［10.0 件/100 人年］）及び白血球数減少（0 件及び 4 件［10.0 件/100 人年］）であった。

日本人部分集団の Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 11.4 件/100 人年（4 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 67.3 件/100 人年（27 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.3.4_J）。100 人年あたりの発現件数が多かった Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で 5 件/100 人年以上）は，帯状疱疹及び肺炎（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：各 0 件/100 人年，30 mg 併合群：各 5.0 件/100 人年）であった。

2.5.5.4.2.2　個々の臨床試験

M15-572 試験

投与 24 週時

M15-572 試験で投与 24 週時までの発現割合が高かった有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群，アダリムマブ群又はプラセボ群で発現割合 5%以上。以下，同順で記載）は，上気道感染（10.3%，9.2%，7.0%及び 8.0%），上咽頭炎（4.9%，6.1%，6.8%及び 5.0%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.9%，9.7%，5.6%及び 1.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.4%，6.4%，7.5%及び 2.8%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.3%，3.5%，5.1%及び 1.9%）であった（表 2.7.4-46）。これらの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ各用量群とアダリムマブ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はウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が高かった。投与 24 週時までの SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも感染症および寄生虫症であり，発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群（38.9%［167/429 名］），アダリムマブ群（34.0%［146/429 名］）及びプラセボ群（32.6%［138/423 名］）と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 群（43.0%［182/423 名］）の方が高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.2.1）。感染症および寄生虫症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 10%以上）は上気道感染

であり，プラセボ群で 8.0%，アダリムマブ群で 7.0%，ウパダシチニブ 15 mg 群で 10.3%，30 mg 群で 9.2%であった。

投与 24 週時までの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 群で 36.6%（157/429 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 44.0%（186/423 名），プラセボ群で 28.4%（120/423 名），アダリムマブ群で 39.2%（168/429 名）であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の方が高く，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 群ではやや高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.6.1）。投与 24 週時までの治験薬と関連ありの有害事象のうち，発現割合が 3%以上であった有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.5%），上気道感染（5.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.0%），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（7.8%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.0%），口腔ヘルペス（4.3%），上気道感染（4.0%）及び好中球減少症（3.5%）であった。治験薬と関連ありの注射部位反応は，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名を除き，アダリムマブ群のみで発現した。

投与 24 週時までの Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4.9%（21/429 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 6.4%（27/423 名），プラセボ群で 3.8%（16/423 名），アダリムマブ群で 6.5%（28/429 名）であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 群では高く，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群では同様であり，ウパダシチニブ 15 mg 群では低かった（表 2.7.4.7-14）。いずれかの投与群で 3 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球減少症のみであった（ウパダシチニブ 15 mg 群：3 名，30 mg 群：2 名，アダリムマブ群：0 名，プラセボ群：1 名）。

投与 56 週時

M15-572 試験で投与 56 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群又はアダリムマブ群で発現件数 10 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，上気道感染（14.8 件/100 人年，18.0 件/100 人年及び 11.6 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.9 件/100 人年，17.3 件/100 人年及び 7.3 件/100 人年）及び上咽頭炎（8.6 件/100 人年，10.0 件/100 人年及び 10.6 件/100 人年）であった（M15-572 試験［投与 56 週時］2.7.6 項）。いずれかの投与群で 5 件/100 人年以上発現した有害事象のうち，多くの事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 30 mg 群で最も多かった。投与 56 週時データカットオフまでの SOC 別で 100 人年あたりの発現件数が最も多かった有害事象は，いずれの投与群でも感染症および寄生虫症（全ウパダシチニブ 15 mg 群 92.6 件/100 人年，全ウパダシチニブ 30 mg 群 112.1 件/100 人年，アダリムマブ群 70.0 件/100 人年）であった。感染症および寄生虫症で 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群又はアダリムマブ群で発現件数 5 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，上気道感染（14.8 件/100 人年，18.0 件/100 人年及び 11.6 件/100 人年），上咽頭炎（8.6 件/100 人年，10.0 件/100 人年及び 10.6 件/100 人年），尿路感染（6.7 件/100 人年，9.4 件/100 人年及び 3.6 件/100 人

年），気管支炎（5.7 件/100 人年，6.6 件/100 人年及び 2.9 件/100 人年），帯状疱疹（3.5 件/100 人年，5.8 件/100 人年及び 0.5 件/100 人年）及び口腔ヘルペス（2.4 件/100 人年，6.8 件/100 人年及び 2.7 件/100 人年）であった。上気道感染，尿路感染，気管支炎及び帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ群の方が多かった。口腔ヘルペスの 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群と比較して，全ウパダシチニブ 30 mg 群の方が多く，上咽頭炎は投与群間で同様であった。

投与 56 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 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 115.5 件/100 人年（969 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 147.4 件/100 人年（1242 件），アダリムマブ群で 112.1 件/100 人年（708 件）であった。投与 56 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うち，100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（発現件数 5 件/100 人年以上）は，全ウパダシチニブ 15 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），上気道感染（8.7 件/100 人年）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.8 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.9 件/100 人年），上気道感染（9.8 件/100 人年），口腔ヘルペス（5.5 件/100 人年）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.3 件/100 人年），アダリムマブ群では上気道感染（8.2 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.7 件/100 人年），上咽頭炎（5.7 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.2 件/100 人年）であった（M15-572 試験［投与 56 週時］2.7.6 項）。

投与 56 週時データカットオフまでの Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 10.5 件/100 人年（88 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 14.0 件/100 人年（118 件），アダリムマブ群で 12.4 件/100 人年（78 件）であった。Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1.1 件/100 人年であった以外は，いずれの投与群でも 1.0 件/100 人年以下であった（表 2.7.4.7-94）。各投与群で 3 件以上発現した Grade 3 以上の有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6 件［0.7 件/100 人年］），帯状疱疹（5 件［0.6 件/100 人年］），リンパ球減少症，肺炎（各 4 件［0.5 件/100 人年］）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 件［0.4 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9 件［1.1 件/100 人年］），帯状疱疹，肺炎（各 6 件［0.7 件/100 人年］），貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 件［0.5 件/100 人年］），リンパ球減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，背部痛，変形性関節症及び肺塞栓症（各 3 件［0.4 件/100 人年］），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，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 4 件［0.6 件/100 人年］），好中球減少症，蜂巣炎及び椎間板突出（各 3 件［0.5 件/100 人年］）であった。

M15-554 試験

投与 24 週時

M15-554 試験で投与 24 週時までの発現割合が高かった有害事象（ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群又はプラセボ群で発現割合 5%以上。以下，同順で記載）は，上気道感染（6.2%，10.6%及び 4.7%），上咽頭炎（4.7%，9.2%及び 8.0%），尿路感染（4.3%，5.0%及び 5.7%），下痢（2.4%，5.5%及び 5.7%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.9%，5.5%及び 1.9%），気管支炎（4.7%，5.5%及び 2.4%），乾癬性関節症（4.7%，1.4%及び 5.2%），インフルエンザ（3.8%，5.0%及び 1.4%）及び悪心（1.9%，5.0%及び 3.3%）であった（表 2.7.4-48）。これらの有害事象のうち，多くの発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群とプラセボ群でおおむね同様であったが，上咽頭炎及び下痢の発現割合はプラセボ群の方が高く，気管支炎及びインフルエンザの発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群の方が高かった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象のうち，乾癬性関節症を除くすべての発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群の方が高かった。投与 24 週時までの SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも感染症および寄生虫症であり，発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群（33.2%［70/211 名］）及びプラセボ群（34.0%［72/212 名］）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（49.1%［107/218 名］）の方が高かった（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.3　1.2.1）。感染症および寄生虫症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 10%以上）は上気道感染であり，発現割合はウパダシチニブ 30 mg 群で最も高かった（ウパダシチニブ 15 mg 群：6.2%，30 mg 群：10.6%，プラセボ群：4.7%）。

投与 24 週時までの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 群で 26.1%（55/211 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 36.2%（79/218 名），プラセボ群で 25.0%（53/212 名）であり，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 群では高かった（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.3　1.6.1）。投与 24 週時までの治験薬と関連ありの有害事象のうち，発現割合が 3%以上であった有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では認められず，ウパダシチニブ 30 mg 群では上気道感染（4.1%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.1%），帯状疱疹（3.7%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.2%）であった。

投与 24 週時までの Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 6.2%（13/211 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 7.3%（16/218 名），プラセボ群で 3.8%（8/212 名）であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の方が高かった（表 2.7.4.7-15）。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，肺炎のみであった（ウパダシチニブ 15 mg 群：1 名，ウパダシチニブ 30 mg 群：3 名，プラセボ群：0 名）。

投与 56 週時

M15-554 試験で投与 56 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群で発現件数 10 件/100 人年以上。以下，同順で

記載）は，上咽頭炎（11.7 件/100 人年及び 12.8 件/100 人年）及び上気道感染（11.0 件/100 人年及び 11.6 件/100 人年）であった（M15-554 試験［投与 56 週時］2.7.6 項）。投与 56 週時データカットオフまでの SOC 別で 100 人年あたりの発現件数が最も多かった有害事象は，いずれの投与群でも感染症および寄生虫症（全ウパダシチニブ 15 mg 群 88.5 件/100 人年，全ウパダシチニブ 30 mg 群 110.5 件/100 人年）であった。感染症および寄生虫症で 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（全ウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群で発現件数 5 件/100 人年以上。以下，同順で記載）は，上咽頭炎（11.7 件/100 人年及び 12.8 件/100 人年），上気道感染（11.0 件/100 人年及び 11.6 件/100 人年），尿路感染（9.8 件/100 人年及び 8.0 件/100 人年），気管支炎（8.8 件/100 人年及び 7.6 件/100 人年），副鼻腔炎（5.5 件/100 人年及び 5.0 件/100 人年），インフルエンザ（5.2 件/100 人年及び 5.2 件/100 人年）及び帯状疱疹（3.6 件/100 人年及び 6.8 件/100 人年）であった。

投与 56 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 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 60.3 件/100 人年（253 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 103.4 件/100 人年（438 件）であった。投与 56 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うち，100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（発現件数 5 件/100 人年以上）は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では尿路感染（5.0 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.8 件/100 人年），帯状疱疹（5.9 件/100 人年）及び上気道感染（5.2 件/100 人年）であった（M15-554 試験［投与 56 週時］2.7.6 項）。

投与 56 週時データカットオフまでの Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 12.9 件/100 人年（54 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 20.3 件/100 人年（86 件）であった。いずれの投与群でも，Grade 3 以上の有害事象（各 PT）の 100 人年あたりの発現件数は 2 件/100 人年未満であった（表 2.7.4.7-95）。各投与群で 3 件以上発現した Grade 3 以上の有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では乾癬性関節症（3 件［0.7 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 群では肺炎（6 件［1.4 件/100 人年］）及び帯状疱疹（5 件［1.2 件/100 人年］）であった。

2.5.5.4.3 死亡

乾癬性関節炎患者では，年齢及び性別をマッチングした一般集団と比較して死亡のリスクが高くなる可能性があるが，相反するデータもあり，標準化死亡比は 0.82–1.59 の範囲である[1-4]。

乾癬性関節炎患者の主な死因は，心血管系イベント（9%–38%），悪性腫瘍（13%–36%），感染症（14%–33%）及び呼吸器系イベント（2%–27%）である[1-3, 5, 6]。死因別死亡率は，相反するデータもあるが，一般集団と比較して乾癬性関節炎患者で上昇するとは考えられていない[4, 7-9]。

乾癬性関節炎の臨床開発プログラムで報告された死亡は，独立した外部委員会である心血管イベント判定委員会（以下「CAC」）が評価し，心血管関連の死亡又は心血管関連以外の死亡かを判定した。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，評価期間中の死亡がプラセボ併合群の 2 名に発現した（表 2.7.4-50）。このうち 1 名は，自動車事故に遭い，肋骨骨折及び外傷性血胸により死亡した。他の 1 名については，治験責任医師は心停止による死亡と報告したが，CAC は原因未特定 / 不明の死亡と判定した（表 2.7.4-52）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，死亡がウパダシチニブを投与した被験者で 3 名に認められた（表 2.7.4-37）。このうち 1 名（全ウパダシチニブ 30 mg 併合群）は評価期間中に死亡し，他の 2 名（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名）は，評価期間以降（治験薬の最終投与 30 日後より後）に死亡した（表 2.7.4-52，表 2.7.4-53）。

評価期間中に死亡した被験者（全ウパダシチニブ 30 mg 併合群）について，治験責任医師は，死亡原因を汎血球減少症と報告したが（表 2.7.4-52），死亡診断書には，診断医により急性呼吸窮迫症候群及び右気胸と記載されていた。本被験者には，入院期間中に人工呼吸器の使用，胸腔鏡下肺全摘除，気胸，間質性肺疾患，脳梗塞，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，サイトメガロウイルス感染，播種性血管内凝固及び十二指腸潰瘍などが認められた。

また，評価期間以降（治験薬の最終投与 30 日後より後）に認められた死亡の原因は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の被験者が遠隔転移を伴う肺癌（死亡日：最終投与後 67 日目），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の被験者が間質性肺疾患（死亡日：最終投与後 52 日目）であった（表 2.7.4-53）。遠隔転移を伴う肺癌の有害事象としての発現日は評価期間中であり，本事象は死亡に至った有害事象として報告された（表 2.7.4-51）。

M15-572 試験（長期）では，アダリムマブ群で死亡は認められなかった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.1.2.2）。

全体として，乾癬性関節炎を対象とした臨床試験で死亡した被験者は少なく，ウパダシチニブの投与による死亡リスクの増加を示唆するデータは認められなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，申請時データカットオフ以降に，評価期間中の死亡が全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名に認められた（表 2.7.4-55）。死亡原因は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の被験者では事象名がコード化されておらず，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の被験者ではコロナウイルス感染であった。死亡原因の事象名がコード化されなかった全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名は，重篤な有害事象である「COVID-19 疑いによる下気道感染」により死亡した。しかし，治験実施医療機関は SARS-CoV-2 感染を確認できなかったことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ後に COVID-19 に関する事象名は削除された。その後の M15-572 試験 CSR W56 では，本被験者の死亡原因は下気道感染と報告された。

なお，全ウパダシチニブ併合解析集団の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフから M15-572 試験の投与 56 週時データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに死亡した被験者は認められなかった。

また，申請時データカットオフ以降に新たに認められた評価期間以降（治験薬の最終投与 30 日後より後）の死亡はなかった（ISS update Table 2.4　7.2）。

M15-572 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）では，申請時データカットオフ以降に評価期間中の死亡がアダリムマブ群で 1 名に認められた。死亡原因は，多発性外傷及び交通事故であった。

2.5.5.4.4　その他の重篤な有害事象

2.5.5.4.4.1　安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.1%（26/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.9%（44/641 名），プラセボ併合群で 2.7%（17/635 名）であり，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が高かった（表 2.7.4.7-17）。多くの重篤な有害事象は，発現被験者数が各投与群で 1 名のみであり，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 併合群ではびらん性胃炎，肺炎，敗血症，乾癬性関節症及び腎結石症（各 2 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺炎（6 名），異型肺炎及び菌血症（各 2 名），プラセボ併合群では肺炎（2 名）であった。

日本人部分集団の重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 16.7%（3/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-18）。発現した重篤な有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では乾癬性関節症（1 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では小腸潰瘍，肺炎，尿路感染及び卵巣癌（各 1 名）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 10.9 件/100 人年（89 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 14.8 件/100 人年（122 件）であった（表 2.7.4.7-19）。100 人年あたりの発現件数が最も多かった重篤な有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも肺炎（0.5 件/100 人年，1.0 件/100 人年）であった。

日本人部分集団の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 17.4 件/100 人年（4 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 56.9 件/100 人年（16 件）

であった（表 2.7.4.7-20）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現した重篤な有害事象は，いずれも 1 件であった。全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 件以上発現した有害事象は，帯状疱疹（2 件，7.1 件/100 人年）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 10.3 件/100 人年（129 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 13.2 件/100 人年（166 件）であった（表 2.7.4.7-97）。100 人年あたりの発現件数が最も多かった重篤な有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも肺炎（0.5 件/100 人年，1.0 件/100 人年）であった。

日本人部分集団の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 14.2 件/100 人年（5 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 52.4 件/100 人年（21 件）であった（表 2.7.4.7-98）。各投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では乾癬性関節症（2 件［5.7 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では帯状疱疹及び肺炎（各 2 件［5.0 件/100 人年］）であった。

2.5.5.4.4.2 個々の臨床試験

M15-572 試験

投与 24 週時

M15-572 試験の投与 24 週時までの重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.3%（14/429 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 6.1%（26/423 名），アダリムマブ群で 3.7%（16/429 名），プラセボ群で 3.1%（13/423 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 群，アダリムマブ群及びプラセボ群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 群では高かった（表 2.7.4.7-21）。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（ウパダシチニブ 30 mg 群：3 名，プラセボ群：2 名），異型肺炎（ウパダシチニブ 30 mg 群：2 名）及び敗血症（ウパダシチニブ 15 mg 群：2 名）であった。投与 24 週時までに治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4 名，ウパダシチニブ 30 mg 群で 8 名，アダリムマブ群で 6 名，プラセボ群で 4 名に発現した（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　2.18.1.1）。

M15-572 試験の投与 24 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 8.6 件/100 人年（45 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 12.9 件/100 人年（68 件），アダリムマブ群で 10.9 件/100 人年（43 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群が最も少なく，全ウパダシチニブ 30 mg 群が最も多かった（表 2.7.4.7-22）。いずれかの投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（全ウパダシチニブ 30 mg 群：5 件），帯状疱疹（全ウパダシチニブ 30 mg 群：4 件），虫垂炎，異型肺炎，気管支炎，骨壊死及び発熱

（全ウパダシチニブ 30 mg 群：各 2 件），肺塞栓症（全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群：各 2 件），敗血症及び子宮脱（全ウパダシチニブ 15 mg 群：各 2 件），蜂巣炎及び脳血管発作（アダリムマブ群：各 2 件）であった。

投与 56 週時

M15-572 試験の投与 56 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 9.1 件/100 人年（76 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 12.3 件/100 人年（104 件），アダリムマブ群で 9.3 件/100 人年（59 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群では同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群で多かった（表 2.7.4.7-99）。いずれかの投与群で 3 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（全ウパダシチニブ 15 mg 群：6 件，全ウパダシチニブ 30 mg 群：8 件），変形性関節症（全ウパダシチニブ 30 mg 群：3 件，アダリムマブ群：4 件），帯状疱疹（全ウパダシチニブ 30 mg 群：4 件），虫垂炎，気管支炎及び肺塞栓症（全ウパダシチニブ 30 mg 群：各 3 件）及び蜂巣炎（アダリムマブ群：3 件）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも各投与群で 2 件以下であった。

M15-554 試験

投与 24 週時

M15-554 試験の投与 24 週時までの重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 5.7%（12/211 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 8.3%（18/218 名），プラセボ群で 1.9%（4/212 名）であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の方が高かった（表 2.7.4.7-25）。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（ウパダシチニブ 30 mg 群：3 名），乾癬性関節症及び腎結石症（ウパダシチニブ 15 mg 群：各 2 名）であった。投与 24 週時までに治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 6 名，ウパダシチニブ 30 mg 群で 7 名，プラセボ群で 2 名に発現した（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.3　2.18.2.1）。

M15-554 試験の投与 24 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 15.0 件/100 人年（44 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 18.2 件/100 人年（54 件）であった（表 2.7.4.7-26）。いずれかの投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，肺炎（全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群：各 3 件），乾癬性関節症（全ウパダシチニブ 15 mg 群：2 件），腎結石症（全ウパダシチニブ 15 mg 群：2 件），蜂巣炎及びウイルス性胃腸炎（全ウパダシチニブ 30 mg 群：各 2 件），心房細動（全ウパダシチニブ 30 mg 群：2 件）であった。

投与 56 週時

M15-554 試験の投与 56 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 14.3 件/100 人年（60 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で

15.8 件/100 人年（67 件）であった（表 2.7.4.7-101）。各投与群で 3 件以上発現した重篤な有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では乾癬性関節症（4 件）及び肺炎（3 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群では肺炎（5 件）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも各投与群で 2 件以下の発現であった。

M20-017 試験

M20-017 試験では，重篤な有害事象が 1 名（ウパダシチニブ 15 mg を投与）に発現した（表 2.7.4.7-29）。発現した事象は Grade 4 の胆石症であり，治験薬と関連なしと判断された。本事象により，治験薬の投与を中止した。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の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 併合群で 4.4%（28/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.4%（41/641 名），プラセボ併合群で 3.8%（24/635 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（表 2.7.4.7-30）。3 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 併合群では乾癬性関節症（5 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 3 名）であった。

日本人部分集団の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 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 16.7%（3/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.3.5_J）。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 併合群では乾癬性関節症（1 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では小腸潰瘍，肺炎及び尿路感染（各 1 名）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 8.4 件/100 人年（69 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 9.5 件/100 人年（78 件）であった（表 2.7.4.7-31）。100 人年あたりの発現件数が最も多かった有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では乾癬性関節症（0.6 件/100 人年），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発熱（0.5 件/100 人年）であった。

日本人部分集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 17.8 件/100 人年（5 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.3.6 J）。内訳は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では乾癬性関節症（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では汎血球減少症，小腸潰瘍，肺炎，尿路感染及び気胸（各 1 件）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.7 件/100 人年（83 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.8 件/100 人年（98 件）であった（表 2.7.4.7-103）。100 人年あたりの発現件数が最も多かった有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では乾癬性関節症（0.5 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 0.3 件/100 人年）であった。

日本人部分集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.8 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 17.5 件/100 人年（7 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.3.6 J）。内訳は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では乾癬性関節症（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では汎血球減少症，小腸潰瘍，薬物性肝障害，肺炎，尿路感染，喘息及び気胸（各 1 件）であった。

2.5.5.4.5.2　個々の臨床試験

M15-572 試験

投与 24 週時

M15-572 試験の投与 24 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.0%（13/429 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 5.0%（21/423 名），アダリムマブ群で 5.1%（22/429 名），プラセボ群で 3.1%（13/423 名）であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 群では高く，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群では同様であり，ウパダシチニブ 15 mg 群では低かった（表 2.7.4.7-32）。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは，軽度又は中等度であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　2.18.2.1）。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 群では敗血症（0.5%［2/429 名］），ウパダシチニブ 30 mg 群ではリンパ球減少症及び発熱（各 0.5%［2/423 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，脱毛症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 0.5%［2/429 名］）であった。

投与 56 週時

M15-572 試験の投与 56 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 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 4.6 件/100 人年（39 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 6.6 件/100 人年（56 件），アダリムマブ群で 7.4 件/100 人年（47 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群で最も少なく，全ウパダシチニブ 30 mg 群とアダリムマブ群では同様であった（表 2.7.4.7-104）。いずれかの投与群で 3 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，リンパ球減少症及び発熱（全ウパダシチニブ 30 mg 群で各 3 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，乾癬性関節症及び乾癬（アダリムマブ群で各 3 件）であった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも各投与群で 2 件以下であった。

M15-554 試験

投与 24 週時

M15-554 試験の投与 24 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 7.1%（15/211 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 9.2%（20/218 名），プラセボ群で 5.2%（11/212 名）であり，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及びウパダシチニブ 30 mg 群の方が高かった（表 2.7.4.7-33）。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは，軽度又は中等度であった（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.3　2.18.2.1）。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 群では乾癬性関節症（1.9%［4/211 名］）及び白血球数減少（0.9%［2/211 名］），ウパダシチニブ 30 mg 群では下痢，帯状疱疹，肺炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇及び尿路感染（各 0.9%［2/218 名］）であった。

投与 56 週時

M15-554 試験の投与 56 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 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 10.0 件/100 人年（42 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 11.1 件/100 人年（47 件）であった（表 2.7.4.7-105）。各投与群で 3 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群の乾癬性関節症（5 件）のみであった。

2.5.5.4.6　特に注目すべき有害事象

ウパダシチニブの特に注目すべき有害事象として，重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹，活動性結核，悪性腫瘍（リンパ腫含む），薬物性肝障害，消化管穿孔，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，CPK 増加，腎機能障害，MACE 及びその他の委員会判定された心血管イベント並びに血栓症を評価した。特に注目すべき有害事象は，安全性併合解析の結果を用いて評価した。これらの事象は，他のヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害

薬で報告された安全性の懸念，ウパダシチニブの前臨床試験及び関節リウマチの臨床開発プログラムのデータ，新規低分子医薬品の一般的な規制上の懸念に基づき設定した。本項には結果の概要を記載し，詳細は 2.7.4.2.1.5 項に示す。なお，特に注目すべき有害事象の検索条件の詳細は表 2.7.4-4 に示す。

2.5.5.4.6.1 重篤な感染症

MarketScan の保険請求データを用いた米国の研究では，乾癬性関節炎患者の重篤な感染症（抗生剤の静脈内投与又は入院を必要とした事象）の発現率は 3.98/100 人年であった [10]。乾癬性関節炎（自己申告）を有する乾癬患者を対象とした研究では，重篤な感染症及び寄生虫症の累積発現率は 1.91/100 人年であった。年齢，時間依存的の疾患活動性，感染症の病歴及び糖尿病は重篤な感染症のリスク増加と関連しており，重篤な感染症の累積発現率は bDMARD（ウステキヌマブを除く）を投与していた患者の方が高かった [11]。米国の診療報酬請求データを用いたコホート研究では，乾癬性関節炎患者の重篤な感染症の発現率は，インターロイキン（以下「IL」）-17 阻害薬を投与していた患者で 2.3/100 人年，IL-12 / IL-23 阻害薬を投与していた患者で 2.0/100 人年，腫瘍壊死因子（以下「TNF」）阻害薬を投与していた患者で 2.7/100 人年であった [12]。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.9%（6/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2.7%（17/641 名），プラセボ併合群で 0.8%（5/635 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（表 2.7.4.7-36）。各投与群で 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 併合群では肺炎及び敗血症（各 0.3%［2/640 名］），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺炎（0.9%［6/641 名］），異型肺炎及び菌血症（各 0.3%［2/641 名］），プラセボ併合群では肺炎（0.3%［2/635 名］）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 640 名中 3 名（0.5%），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 641 名中 7 名（1.1%），プラセボ併合群で 635 名中 3 名（0.5%）に発現した。内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では敗血症（0.3%［2/640 名］）及び肺炎（0.2%［1/640 名］），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺炎（0.3%［2/641 名］），異型肺炎，菌血症，肺感染，尿路感染及び尿路性敗血症（各 0.2%［1/641 名］），プラセボ併合群では乳房蜂巣炎，ブドウ球菌感染性滑液包炎及び肺炎（各 0.2%［1/635 名］）であった（ISS Table 2.4　1.1.4.4.2）。死亡に至った重篤な感染症は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.8.5）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.1%（2/18 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群では発現しなかった。ウパダシチニブ 30 mg 併合群の内訳は，肺炎及び尿路感染（各 5.6%［1/18 名］）であった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.2 J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.3 件/100 人年（19 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年（49 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-37）。発現件数が多かった重篤な感染症は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では肺炎（4 件［0.5 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺炎（8 件［1.0 件/100 人年］）及び帯状疱疹（5 件［0.6 件/100 人年］）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.9 件/100 人年（7 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（11 件）であり，2 件以上発現した事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では敗血症（2 件［0.2 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺炎（2 件［0.2 件/100 人年］）であった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.2）。死亡原因となった感染症は認められなかったが，M15-554 試験では，ウパダシチニブ 30 mg を投与された 1 名で，汎血球減少症による死亡に先立って，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス感染が発現した。M15-572 試験でも，ウパダシチニブ 30 mg の 1 名で気管支炎の発現後に間質性肺疾患が発現するとともに，新たに皮膚筋炎が発現した。気管支炎の発現時に治験薬の投与は中止され，被験者は治験薬の最終投与 52 日後に間質性肺疾患により死亡した（詳細は 2.7.4.2.1.2 項参照）。ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者では，重篤な感染症が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（図 2.7.4-1）。発現した重篤な感染症の種類は，乾癬性関節炎の患者集団で予想されるものと同様であった。

ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病の病歴の有無を因子とした部分集団解析を実施した結果，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，これらの病歴のない被験者と比較して病歴のある被験者の方が多い傾向が認められた（ISS Table 2.4　1.2.6.14.2，Table 2.4　1.2.6.15.2）。この結果は，一般集団でも予測されたことであった[13, 14]。また，年齢を因子とした部分集団解析では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった（ISS Table 2.4　1.2.5.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 32.0 件/100 人年（9 件）であった。2 件以上発現した重篤な感染症は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では帯状疱疹（7.1 件/100 人年［2 件］）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.2_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.1 件/100 人年（11 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 5.5 件/100 人年（29 件），アダリムマブ群で 1.5 件/100 人年（6 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群では同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群で多かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.3 件/100 人年（29 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.2 件/100 人年（65 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-108）。各投与群で 5 件以上発現した重篤な感染症は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では肺炎（6 件［0.5 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺炎（12 件［1.0 件/100 人年］）及び帯状疱疹（5 件［0.4 件/100 人年］）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.8 件/100 人年（10 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.2 件/100 人年（15 件）であり，2 件以上発現した事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では敗血症（2 件［0.2 件/100 人年］），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺炎（3 件［0.2 件/100 人年］）であった（ISS update Table 2.4　4.4.2）。全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名が重篤な感染症のコロナウイルス感染及び肺炎により死亡したが（ISS update Table 2.4　6.5），死亡原因はコロナウイルス感染と判断された（詳細は 2.7.4.2.1.2 項参照）。また，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名が重篤な有害事象の「COVID-19 疑いによる下気道感染」により死亡した。しかし，治験実施医療機関は SARS-CoV-2 感染を確認できなかったことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ後に COVID-19 に関する事象名は削除された。その後の M15-572 試験 CSR W56 では，本被験者の死亡原因は下気道感染と報告された。いずれの死亡も申請時データカットオフ以降に認められた。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.8 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 29.9 件/100 人年（12 件）であった。2 件以上発現した重篤な感染症は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では帯状疱疹及び肺炎（各 5.0 件/100 人年［2 件］）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.2 J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）での重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.2 件/100 人年（18 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 4.7 件/100 人年（38 件），アダリムマブ群で 1.3 件/100 人年（7 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群と比較して，全ウパダシチニブ 30 mg 群で多かった（ISS update Table 2.4　8.6）。

重篤な感染症は，ウパダシチニブ投与時の重要なリスクとして特定されており，現在の添付文書にも記載されている。上記で検討したとおり，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。また，長期投与時の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群と比較して，全ウパダシチニブ 30 mg 群で多かった。発現した重篤な感染症の種類は，乾癬性関節炎の患者集団で予想されるものと同様であり，ウパダシチニブ 15 mg での重篤な感染症の発現リスクは，投与期間の延長に伴い増加しなかった。多く認められた重篤な感染症は肺炎であった。

2.5.5.4.6.2　日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2%（1/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.6%（4/641 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-38）。発現した日和見感染は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群ではカンジダ性尿道炎（0.2%［1/640 名］），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では気管カンジダ症，サイトメガロウイルス感染，中咽頭カンジダ症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 0.2%［1/641 名］）であった。重篤な日和見感染は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）に発現した（ISS Table 2.4　1.1.4.2.1）。本事象は，治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 2.4　1.1.8.6）。プラセボ対照期間では，死亡及び治験薬の投与中止に至った日和見感染は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.4.3，Table 2.4　1.1.8.6）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.3_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（4 件），全ウパダシ

チニブ 30 mg 併合群で 1.1 件/100 人年（9 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-39）。各投与群で 2 件以上発現した日和見感染は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群ではサイトメガロウイルス感染，口腔真菌感染，中咽頭カンジダ症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 2 件［0.2 件/100 人年］）であった。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で多く認められた日和見感染は，粘膜のカンジダ感染に関連する事象であった。重篤な日和見感染は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3 件（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 件，サイトメガロウイルス感染 1 件）発現し，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4　1.2.4.2.1）。治験薬の投与中止に至った日和見感染は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件（コクシジオイデス症）発現し，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.3）。治験責任医師により，日和見感染が原因と判断された死亡は認められなかったが（ISS Table 2.4　1.2.8.6），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス感染を発現した被験者は，これらの事象を発現した後に死亡した。死亡原因は，汎血球減少症と報告された（表 2.7.4-52）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.1 件/100 人年（2 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現しなかった。全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で発現した日和見感染は，前述のサイトメガロウイルス感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 1 件［3.6 件/100 人年］）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.3 J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.4 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1.0 件/100 人年（5 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群の方が少なかった。アダリムマブ群では日和見感染は発現しなかった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.4 件/100 人年（5 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.9 件/100 人年（11 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-109）。各投与群で 2 件以上発現した日和見感染は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では口腔真菌感染（4 件［0.3 件/100 人年］），サイトメガロウイルス感染，中咽頭カンジダ症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 2

件［0.2 件/100 人年］）であり，新たな PT は認められなかった。申請時データカットオフ以降に新たに発現した重篤又は治験薬の投与中止に至った日和見感染は認められなかった（ISS update Table 2.4　4.2.1，update Table 2.4　4.4.3）。死亡に至った日和見感染は発現しなかった（ISS update Table 2.4　6.6）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年（2 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現せず，申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象はなかった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.3_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.2 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.9 件/100 人年（7 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群の方が少なかった。アダリムマブ群では日和見感染は発現しなかった（ISS update Table 2.4　8.7）。

日和見感染は，ウパダシチニブ投与時の重要なリスクとして特定されており，現在の添付文書にも記載されている。上記で検討したとおり，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）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 併合群の方が高かった。長期投与時の日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった。全ウパダシチニブ併合群では，30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群の方が少なかった。多く認められた日和見感染は，粘膜のカンジダ感染に関連する事象であった。

2.5.5.4.6.3　帯状疱疹

帯状疱疹のリスク因子として，年齢及び免疫抑制が知られている。乾癬性関節炎患者では，疾患の重症度及び全身療法の種類により，帯状疱疹のリスクは様々である。公表文献のシステマティックレビューでは，トファシチニブ投与，副腎皮質ステロイドの全身投与又は併用療法（bDMARD / 既存の疾患修飾性抗リウマチ薬［以下「DMARD」］）の全身投与を受けている患者では，帯状疱疹が発現する可能性が一般集団と比較して 1.5 倍から 3 倍高かった [15]。更に，JAK 阻害薬は帯状疱疹のリスク増加と関連があるが，本邦及び韓国の患者ではリスクが最も高かったことが報告されている [16]。2007 年から 2010 年までの複数の保険者の診療報酬請求データを用いた米国のレトロスペクティブコホート研究では，帯状疱疹の発現率を年齢別及び自己免疫疾患又は対照コホート別に評価した。乾癬性関節炎患者での発現率は，8.5/1000 人年（41–50

歳）から 19.4/1000 人年（71–85 歳以上）の範囲であった。米国の 2010 年国勢調査人口（20 歳以上）で標準化し，年齢及び性別で調整した帯状疱疹の発現率は約 10/1000 人年であった [17]。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，帯状疱疹ワクチンの接種歴を有した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.4%（28/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 4.7%（30/641 名），プラセボ併合群で 4.1%（26/635 名）であり，比較的低かった（表 2.7.4-25）。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の帯状疱疹の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.1%（7/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2.0%（13/641 名），プラセボ併合群で 0.8%（5/635 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（表 2.7.4.7-40）。内訳は，いずれの投与群でもすべて PT の帯状疱疹であったが，このうちウパダシチニブ 30 mg 併合群の 3 名及びプラセボ併合群の 1 名ではヘルペス後神経痛も発現した。重篤な帯状疱疹は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.2.12）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 名（0.2%），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 名（0.3%），プラセボ併合群で 1 名（0.2%）に発現した（ISS Table 2.4　1.1.4.4.14）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，帯状疱疹の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.6%（1/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.14_J）。内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では PT の帯状疱疹（5.9%［1/17 名］），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では PT の帯状疱疹及びヘルペス後神経痛（各 5.6%［1/18 名］）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3.6 件/100 人年（29 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.9 件/100 人年（65 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-41）。内訳は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも，多くが PT の帯状疱疹（3.2 件/100 人年，6.9 件/100 人年）であり，次いでヘルペス後神経痛（0.2 件/100 人年，1.0 件/100 人年）であった。重篤な帯状疱疹（PT はいずれも帯状疱疹）は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件（0.1 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5 件（0.6 件/100 人年）発現した（ISS Table 2.4　1.2.4.2.12）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹（PT はいずれも帯状疱疹）は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 2 件（0.2 件/100 人年）発現した（ISS Table 2.4　1.2.4.4.14）。死亡に至った帯

状疱疹は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.8.17）。ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者では，帯状疱疹が発現するリスクは一定で推移した（図 2.7.4-2）。

帯状疱疹の多くの事象は，単一のデルマトーム（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：65.4%，30 mg 併合群：68.5%）又は同側の 2 つのデルマトーム（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：23.1%，30 mg 併合群：24.1%）に分布していた。3 つ以上のデルマトームに分布していた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 15.4%，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 9.3%であった。眼部帯状疱疹が 1 名（全ウパダシチニブ 30 mg 併合群），耳帯状疱疹（ラムゼーハント症候群）が 1 名（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群）に認められ，中枢神経系，肺又は肝臓等に発現した事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.7.2）。

帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数について部分集団解析を実施した結果，地理的地域ではアジア以外の地域と比較してアジアで多く（ISS Table 2.4　1.2.6.1），年齢では 50 歳未満と比較して 50 歳以上で多かった（ISS Table 2.4　1.2.6.2）。この結果は，一般集団の高齢者及びアジア地域で JAK 阻害薬を投与された患者で帯状疱疹の発現リスクが高かったことを示した文献と同様であった [15, 16]。ベースライン時の non-bDMARD 併用の有無別では，投与ありと投与なしでおおむね同様であった（ISS Table 2.4　1.2.6.5）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 8.7 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 24.9 件/100 人年（7 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.14 J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.4 件/100 人年（18 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 6.5 件/100 人年（34 件），アダリムマブ群で 0.5 件/100 人年（2 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3.8 件/100 人年（48 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.7 件/100 人年（84 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-110）。内訳は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも，多くが PT の帯状疱疹（3.4 件/100 人年，5.8 件/100 人年）であり，次いでヘルペス後神経痛（0.3 件/100 人年，0.7 件/100 人年）であった。重篤な帯状疱疹は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 件（0.2 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6 件（0.5 件/100 人年）発現し，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 件（皮膚

播種性帯状疱疹）を除くすべてが PT の帯状疱疹であった（ISS update Table 2.4　4.2.12）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 件（0.2 件/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 4 件（0.3 件/100 人年）発現し，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 件（皮膚播種性帯状疱疹）を除くすべてが PT の帯状疱疹であった（ISS update Table 2.4　4.4.14）。死亡に至った帯状疱疹は認められなかった（ISS update Table 2.4　6.17）。

帯状疱疹の多くの事象は，単一のデルマトーム（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：66.7%，30 mg 併合群：64.8%）又は同側の 2 つのデルマトーム（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：19.0%，30 mg 併合群：21.1%）に分布していた。3 つ以上のデルマトームに分布していた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 11.9%，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 14.1%であった。眼部帯状疱疹が全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名，中枢神経系での発現が全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名，耳帯状疱疹（ラムゼーハント症候群）が全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 名及び 30 mg 併合群で 2 名，皮膚以外（肺又は肝臓等）での発現が全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3 名に認められた（ISS update Table 2.4　5）。中枢神経系又は皮膚以外（肺又は肝臓等）での発現が認められたが，メディカルレビューに基づくと，いずれも誤分類又は誤入力であり，メディカルレビューで中枢神経系又は皮膚以外（肺又は肝臓等）での発現が認められた事象はなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 8.5 件/100 人年（3 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 24.9 件/100 人年（10 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.14_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 4.0 件/100 人年（32 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 5.9 件/100 人年（48 件），アダリムマブ群で 0.5 件/100 人年（3 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった（ISS update Table 2.4　8.18）。

帯状疱疹は，ウパダシチニブ投与時の重要なリスクとして特定されており，現在の添付文書にも記載されている。上記で検討したとおり，帯状疱疹の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群で同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。長期投与時の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった。全ウパダシチニブ併合群では，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が多かった。長期投与時のウパダシチニブ 15 mg 併合群での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，他の JAK 阻害薬で報告されている範囲内であった。文献報告と同様に，帯状疱疹の発現割合は，50 歳以上及びアジア地域の被験者で高かった。発現した帯状疱疹は，多くが非重篤であり，単一のデルマトームに分布していた。

2.5.5.4.6.4 活動性結核

プライマリ・ケア診療記録データを用いたイギリスのコホート研究では，乾癬性関節炎患者（治療の有無は問わない）での結核の発現率は 0.3/1000 人年であった[18]。

スウェーデンのレジストリ研究では，生物学的製剤（99%が TNF 阻害薬）を投与された乾癬性関節炎，強直性脊椎炎及び体軸性脊椎関節炎患者における結核の発現率は 25/10 万人年であり，生物学的製剤未投与患者の結核発現率（2.4/10 万人年）と比較して有意に高い発現率であった（ハザード比：8.6［95%信頼区間：2.0–37］）[19]。

乾癬性関節炎を対象とした臨床試験では，申請時データカットオフまでに活動性結核は発現しなかった（表 2.7.4.7-42）。また，全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）でも，活動性結核は発現しなかった（表 2.7.4.7-111）。

結核は，現在の添付文書にも記載されており，引き続きウパダシチニブ投与時の重要なリスクであると考えられた。

2.5.5.4.6.5 悪性腫瘍（リンパ腫含む）

2018 年までに公表された試験のメタアナリシスでは，乾癬性関節炎と癌のリスク増加に関連性は認められなかった（相対リスク比：1.02［95%信頼区間：0.97–1.08］）[20]。米国の Consortium of Rheumatology Researchers of North America レジストリの研究によると，乾癬性関節炎患者で最も発現率が高かった悪性腫瘍は，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」）及び乳癌であり，次いで前立腺癌，血液悪性腫瘍（リンパ腫，多発性骨髄腫，白血病），結腸直腸癌及び黒色腫であった[21]。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.5%（3/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.5%（3/641 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とウパダシチニブ 30 mg 併合群で同様であった。プラセボ併合群では発現しなかった。内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では神経内分泌癌，前立腺癌及び直腸癌（各 1 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺腺癌及び直腸腺癌（各 1 名），子宮内膜癌及び卵巣癌（1 名が両事象を発現）であった（表 2.7.4.7-45）。重篤な悪性腫瘍（NMSC を除く）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 3 名（0.5%）に発現した。内訳は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では神経内分泌癌，前立腺癌及び直腸癌（各 1 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺腺癌，卵巣癌及び直腸腺癌（各 1 名）であった（ISS Table 2.4　1.1.4.2.5）。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍（NMSC を除く）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3 名（0.5%），30 mg 併合群で 2 名（0.3%）に発現した。内訳は，ウパダシチ

ニブ 15 mg 併合群では神経内分泌癌，前立腺癌及び直腸癌（各 1 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群では肺腺癌及び直腸腺癌（各 1 名）であった（ISS Table 2.4　1.1.4.4.7）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.6%（1/18 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群では発現しなかった。発現した悪性腫瘍（NMSC を除く）は，子宮内膜癌及び卵巣癌（1 名が両事象を発現）であった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.7 J）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の NMSC の発現割合（PT はいずれも基底細胞癌）は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2%（1/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.5%（3/641 名），プラセボ併合群で 0.2%（1/635 名）であった（表 2.7.4.7-47）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，NMSC は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.6 J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び全ウパダシチニブ 30 mg 併合群とも 0.9 名/100 人年（7 名）であった（表 2.7.4.7-46）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の前立腺癌及び全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の扁平上皮癌の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.2 名/100 人年であり，それ以外の事象では 0.1 名/100 人年以下であった。なお，メディカルレビューにより，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の扁平上皮癌 2 件及び基底扁平上皮癌 1 件は，NMSC であると判断された。重篤な悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（5 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.5 名/100 人年（4 名）であった（ISS Table 2.4　1.2.4.2.5）。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.9 名/100 人年（7 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.4 名/100 人年（3 名）であった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.7）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で，評価期間以降に 1 名が遠隔転移を伴う肺癌により死亡した。ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者では，悪性腫瘍（NMSC を除く）が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（図 2.7.4-3）。

一般集団を対象とした The Surveillance, Epidemiology, and End Results18 レジストリ研究データ（2000 年から 2015 年）から得られた，年齢－性別別の悪性腫瘍データを用いて標準化罹患比（以下「SIR」）の解析を実施した結果，悪性腫瘍（NMSC を除く）の SIR 推定値は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.17（95%信頼区間：0.47–2.42），ウパダシチニブ 30 mg 群で 1.16（95%信頼区間：0.47–2.39）であった。いずれの投与群でも悪性腫瘍（NMSC を除く）は 7 名に認められたが，悪性腫瘍の期待罹患数 6 名であった。この結果に基づくと，ウパダシチニブを投与した被験者での悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現被験者数は予測値を上回らなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.5 名/100 人年（1 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.7_J）。発現した悪性腫瘍（NMSC を除く）は，子宮内膜癌及び卵巣癌（1 名が両事象を発現）であった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群でいずれも 0.6 名/100 人年（5 名）であった（表 2.7.4.7-48）。100 人年あたりの発現被験者数が最も多かった事象は，いずれの投与群でも基底細胞癌（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：0.5 名/100 人年，30 mg 併合群：0.4 名/100 人年）であった。なお，全ウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名で発現した事象（1 名は扁平上皮癌及び基底扁平上皮癌各 1 件を発現，他の 1 名は扁平上皮癌 1 件を発現）は，メディカルレビューにより NMSC と判断されたため，NMSC のデータには含まれていない。ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者では，NMSC が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（図 2.7.4-4）。
全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，NMSC は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.6_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）のリンパ腫の発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 名/100 人年（2 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-50）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現したリンパ腫は，いずれもリンパ球形態異常であり，PT のリンパ腫は発現しなかった。この 2 名の被験者は，いずれも日本人であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.8_J）。

乾癬性関節炎の臨床開発プログラム全体で，悪性腫瘍を発現した被験者の多くが関連するリスク因子を 1 つ以上有していた。ウパダシチニブの乾癬性関節炎の臨床開発プログラムで発現した悪性腫瘍の種類は，乳癌又は血液悪性腫瘍の発現が認められなかったことを除き，乾癬性関節炎集団でよく認められるものと同様であった。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.6 名 /100 人年（3 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.4 名/100 人年（2 名），アダリムマブ群で 1.0 名/100 人年（4 名）であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。アダリムマブ群で発現した悪性腫瘍（NMSC を除く）の内訳は，遠隔転移を伴う結腸癌，卵巣癌，遠隔転移を伴う膵癌及び子宮癌（各 1 件）であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　2.6.4.2）。
NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.4 名/100 人年（2 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.8 名/100 人年（4 名），アダリムマブ群で 0.5 名/100 人年（2 名）であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.7 名/100 人年（9 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.8 名/100 人年（10 名）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-113）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の前立腺癌の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.2 名/100 人年であり，それ以外の事象では 0.1 名/100 人年以下であった。なお，申請時データカットオフでは，メディカルレビューにより，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の扁平上皮癌 2 件及び基底扁平上皮癌 1 件が NMSC であると判断されたが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフでは，扁平上皮癌のうち 1 件は再コード化されず，他の 1 件は皮膚有棘細胞癌に更新され，メディカルレビューにより NMSC に再分類された。基底扁平上皮癌の 1 件は，皮膚基底有棘細胞癌に更新され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ後に NMSC に再分類された。重篤な悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で各 0.6 名/100 人年（7 名）であった（ISS update Table 2.4　4.2.5）。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.7 名/100 人年（9 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.3 名/100 人年（4 名）であった（ISS update Table 2.4　4.4.7）。申請時データカットオフ以降に，悪性腫瘍（NMSC を除く）による死亡は認められなかった（ISS update Table 2.4　6.10）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2.5 名/100 人年（1 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現せず，申請時データカットオフから新たに発現した事象はなかった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.7 J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.7 名/100 人年（9 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（7 名）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-114）。100 人年あたりの発現被験者数が最も多かった事象は，いずれの投与群でも基底細胞癌（全ウパダシチニブ 15 mg 併合群：0.6 名/100 人年，30 mg 併合群：0.4 名/100 人年）であった。なお，申請時データカットオフで，メディカルレビューにより悪性腫瘍（NMSC を除く）ではなく NMSC と判断された 3 件のうち，扁平上皮癌の 1 件（全ウパダシチニブ 30 mg 併合群）が，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフで皮膚有棘細胞癌に更新され，NMSC に再分類された（他の 2 件は NMSC のデータには含まれていない）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，NMSC は発現しなかった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.6 J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）のリンパ腫の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 名/100 人年（2 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-115）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現したリンパ腫は，いずれも投与 24 週時データカットオフまでに認められたリンパ球形態異常であり，PT のリンパ腫は発現しなかった（ISS update Table 2.4　6.11）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.5 名/100 人年（4 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.6 名/100 人年（5 名），アダリムマブ群で 0.7 名/100 人年（4 名）であった（ISS update Table 2.4　2.8）。アダリムマブ群では，投与 24 週時データカットオフから新たに発現した事象はなかった（ISS update Table 2.4　6.10）。

NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.5 名/100 人年（4 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.4 名/100 人年（3 名），アダリムマブ群で 0.4 名/100 人年（2 名）であった（ISS update Table 2.4　2.8）。なお，投与 24 週時データカットオフまでに発現した NMSC は全ウパダシチニブ 30 mg 群で 4 名と報告されたが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフでは 3 名と報告された。投与 24 週時データカットオフでは，1 名に皮膚有棘細胞癌が発現し，NMSC に分類されたが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点では PT は空欄でコード化されなかった。本事象は，データカットオフ後に皮膚有棘細胞癌に再コード化された。

悪性腫瘍は重要なリスクであり，現在の添付文書にも記載されている。上記で検討したとおり，長期投与時の悪性腫瘍（NMSC を含む）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及びアダリムマブ群で同様であった。多く認められた悪性腫瘍の種類は NMSC であり，PT のリンパ腫は発現しなかった。悪性腫瘍（NMSC を除く）のデータを用いて年齢及び性別で調整した SIR の解析を実施した結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者での悪性腫瘍のリスクは，一般集団での予測範囲内であった。乾癬性関節炎患者及び関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では，現在までにウパダシチニブ 15 mg の投与による悪性腫瘍のリスク増加は認められていない。しかし，悪性腫瘍は発現までの期間が長く，免疫調節薬の投与により悪性腫瘍が発現しやすくなる可能性がある。

2.5.5.4.6.6　薬物性肝障害

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，投与 24 週時の ALT 及び 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 併合群が 6.3 U/L 及び 6.0 U/L，ウパダシチニブ 30 mg 併合群が 8.3 U/L 及び 7.5 U/L，プラセボ併合群が–0.9 U/L 及び–0.8 U/L であり，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 併合群の方が増加が大きかった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

ALT 及び AST が基準値上限（以下「ULN」）の 5 倍以上であった被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.9%（6/635 名）及び 0.3%（2/635 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.9%（6/638 名）及び 0.6%（4/637 名），プラセボ併合群で 1.4%（9/626 名）及び 0.6%（4/626 名）であり，投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.4-62）。ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では，プラセボ対照期間中に 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 Figure 2.5　1.1.7）。

薬物性肝障害の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.7%（43/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 10.9%（70/641 名），プラセボ併合群で 3.0%（19/635 名）であり，発現割合は用量依存的に上昇した（表 2.7.4.7-51）。脂肪肝の発現状況は，投与群間で同様であった。重篤な薬物性肝障害は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.2.7）。治験薬の投与中止に至った薬物性肝障害は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（0.3%），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6 名（0.9%），プラセボ併合群で 1 名（0.2%）に発現した（ISS Table 2.4　1.1.4.4.9）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，Grade 3 以上の ALT 及び AST 増加は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.1.4.1_J）。また，薬物性肝障害の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 17.6%（3/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.6%（1/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.9_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，投与 56 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 7.5 U/L 及び 6.2 U/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.2 U/L 及び 8.9 U/L であり，いずれの投与群でもベースラインからの増加が認められた（ISS Table 2.5　1.2.1）。

ALT 及び AST が ULN の 5 倍以上であった被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.0%（9/878 名）及び 0.7%（6/878 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.9%（8/896 名）及び 1.0%（9/895 名）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4-63）。ALT 及び AST が ULN の 10 倍以上であった被験者は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群でそれぞれ 3 名及び 4 名認められたが，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST が発現するリスクは，一定で推移した（図 2.7.4-7）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では，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。

薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 16.3 件/100 人年（133 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 22.3 件/100 人年（183 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-52）。発現した薬物性肝障害は，主に一過性のトランスアミナーゼの上昇であった。重篤な薬物性肝障害は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.2.4.2.7）。治験薬の投与中止に至った薬

物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（11 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.9）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，Grade 3 以上の ALT 及び AST 増加は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.4.1_J）。また，薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 21.7 件/100 人年（5 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 14.2 件/100 人年（4 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.9_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.2%（7/593 名）及び 0.5%（3/593 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1.0%（6/593 名）及び 0.8%（5/593 名），アダリムマブ群で 1.2%（5/427 名）及び 0.5%（2/426 名）と低く，投与群間で同様であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　4.3.2.1.2）。Grade 4 の ALT 増加及び AST 増加は，全ウパダシチニブ 30 mg 群でのみ発現した（ALT：0.2%［1/593 名］，AST：0.3%［2/593 名］）。投与 24 週時データカットオフまでの薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 22.5 件/100 人年（118 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 24.3 件/100 人年（128 件），アダリムマブ群で 30.9 件/100 人年（122 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群と比較して，アダリムマブ群の方が多かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，投与 56 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 7.3 U/L 及び 6.3 U/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.8 U/L 及び 9.3 U/L であった（ISS update Table 2.5　1）。

ALT 及び AST が ULN の 5 倍以上であった被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.2%（11/901 名）及び 0.7%（6/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.6%（15/918 名）及び 1.7%（16/917 名）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4-64）。ALT 及び AST が ULN の 10 倍以上であった被験者の割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.4%（4/918 名）及び 0.4%（4/917 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，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。全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では，1 名が Hy's law の生化学検査値基準（AST 及びビリルビン値に基づく）に該当したが，メディカルレビューにより，AST 増加及び総ビリルビン増加の別の原因が特定されたことから，真の Hy's law とは判断されなかった。

薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 13.6 件/100 人年（169 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 18.6 件/100 人年（234 件）であった（表 2.7.4.7-116）。申請時データカットオフ以降に，新たに薬物性肝障害（PT）を発現した被験者が全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 名（3 件）認められた。このうち，1 名に 2 件発現した薬物性肝障害（1 件は重篤）は治験薬と関連ありと判断された（ISS update Table 2.4　6.12）。重篤な薬物性肝障害は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 件（薬物性肝障害及び肝臓血管腫）発現した（ISS update Table 2.4　4.2.7）。治験薬の投与中止に至った薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.0 件/100 人年（12 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.9）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の日本人部分集団では，Grade 3 以上の ALT 及び AST 増加が全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で各 1 名に認められた（J-ISS update Table 2.5　1.2.4.1 J）。また，薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 14.2 件/100 人年（5 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 17.5 件/100 人年（7 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.9 J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）での Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.3%（8/613 名）及び 0.5%（3/613 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1.8%（11/611 名）及び 1.5%（9/611 名），アダリムマブ群で 1.9%（8/427 名）及び 0.7%（3/426 名）であった（ISS update Table 2.5　5.4）。Grade 4 の ALT 増加及び AST 増加は，全ウパダシチニブ 30 mg 群でのみ発現した（ALT：0.2%［1/611 名］，AST：0.3%［2/611 名］）。薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 18.5 件/100 人年（149 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 19.6 件/100 人年（159 件），アダリムマブ群で 26.6 件/100 人年（146 件）であった（ISS update Table 2.4　8.13）。

現在の添付文書では，ALT 及び AST 増加はウパダシチニブの副作用として特定されている。上記で検討したとおり，ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上であった被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同様であった。発現した薬物性肝障害の多くは，一過性のトランスアミナーゼの上昇であった。ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者では，重篤な薬物性肝障害は認められず，治験薬の投与中止に至った薬物性肝障害の発現件数も少なかった。Hy's Law の生化学的基準に該当した被験者は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名に認められたが，メディカルレビューにより真の Hy's law とは判断されなかった。薬物性肝障害が全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 名（3 件）に認められた。ウパダシチニブを投与された被験者でトランスアミナーゼ上昇が認められたことから，薬物性肝障害は，引き続きウパダシチニブの重要なリスクであると考えられた。

2.5.5.4.6.7 消化管穿孔

抗 IL-6 受容体製剤は，消化管穿孔のリスク増加との関連が認められている[22, 23]。ウパダシチニブは IL-6 のシグナル伝達経路に影響を及ぼすことから，消化管穿孔を特に注目すべき有害事象とした。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，消化管穿孔は発現しなかった（表 2.7.4.7-53）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，消化管穿孔は全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件（0.1 件/100 人年）発現し，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-54）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現した事象は穿孔性胃潰瘍であり，重篤で本事象により治験薬の投与が中止された（表 2.7.4.7-24）。本被験者は，本事象を発現時に非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）及びメトトレキサート（以下「MTX」）を併用していた。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，消化管穿孔は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.10_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでにアダリムマブ群で消化管穿孔は発現しなかった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，消化管穿孔は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1 件（0.1 件未満/100 人年）発現し，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-117）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で発現した事象は申請時データカットオフまでに発現したものであり，新たに発現した消化管穿孔はなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，消化管穿孔は発現しなかった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.10_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，アダリムマブ群で消化管穿孔は発現しなかった（ISS update Table 2.4　8.14）。

上記で検討したとおり，消化管穿孔と判定された事象が 1 件報告された。本事象はウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者で発現し，本被験者は発現時に併用薬（NSAID 及び MTX）を投与されていた。消化管穿孔の発現件数が少なかったため，ウパダシチニブとの因果関係を検討することは困難であった。消化管穿孔は，引き続きウパダシチニブの重要なリスクであると考えられた。

2.5.5.4.6.8　貧血

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，投与 24 週時のヘモグロビン値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 併合群で–1.6 g/L，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で–3.6 g/L，プラセボ併合群で–0.2 g/L であり，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が減少が大きかった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

Grade 3 のヘモグロビン減少（80 g/L 未満）の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.5%（3/638 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4-65）。

貧血の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.1%（7/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.3%（34/641 名），プラセボ併合群で 0.9%（6/635 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（表 2.7.4.7-55）。重篤な貧血は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 名（0.2%）に発現し，プラセボ併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.2.9）。治験薬の投与中止に至った貧血は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2 名（0.3%），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3 名（0.5%）に発現し，プラセボ併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.4.11）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.1%（2/18 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.1.3.1_J）。また，貧血の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.1%（2/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.11_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，ヘモグロビン値の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与開始後の最初の 16 週間で経時的に減少し，その後，ウパダシチニブの投与を継続しても投与 56 週時までおおむね一定で推移した（図 2.7.4-8）。投与 56 週時のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で–1.0 g/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で–3.7 g/L であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の方が大きかった（ISS Table 2.5　1.2.1）。

Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.1%（1/879 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.7%（6/896 名）といずれも低く，発現割合は全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が低かった（ISS Table 2.5　1.2.3.1）。

貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.8 件/100 人年（23 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.9 件/100 人年（57 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-56）。重篤な貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.1 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.4 件/100 人年（3 件）であった（ISS Table 2.4　1.2.4.2.9）。治験薬の投与中止に至った貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも 0.4 件/100 人年（3 件）であった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.11）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.5%（3/26 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.3.1_J）。また，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.1 件/100 人年（2 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.11_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.2%（1/594 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.3%（2/593 名），アダリムマブ群で 0.5%（2/427 名）であり，投与群間で同様であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　4.3.1.1.2）。投与 24 週時データカットオフまでの貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.9 件/100 人年（15 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 7.2 件/100 人年（38 件），アダリムマブ群で 1.5 件/100 人年（6 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量は，申請時データカットオフと同様に，最初の 16 週間で経時的に減少し，その後，ウパダシチニブの投与を継続してもおおむね一定で推移した。投与 56 週時のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で–0.9 g/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で–3.6 g/L であった（ISS update Table 2.5　1）。

Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2%（2/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.5%（5/918 名）といずれも低く，発現割合は全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が低かった（ISS update Table 2.5　2.1）。

貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.2 件/100 人年（28 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.6 件/100 人年（70 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-118）。重篤及び治験薬の投与中止に至った貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.1 件未満/100 人年（1 件）及び 0.2 件/100 人年（3 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（3 件）及び 0.2 件/100 人年（3 件）であり，申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象はなかった（ISS update Table 2.4　4.2.9，ISS update Table 2.4　4.4.11）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.5%（3/26 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった（J-ISS update Table 2.5　1.2.3.1_J）。また，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.8 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.5 件/100 人年（3 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.11_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.2%（1/613 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.2%（1/611 名），アダリムマブ群で 0.5%（2/427 名）であり，投与群間で同様であった（ISS update Table 2.5　5.2）。貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.4 件/100 人年（19 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 5.8 件/100 人年（47 件），アダリムマブ群で 1.6 件/100 人年（9 件）であった（ISS update Table 2.4　8.15）。

現在の添付文書では，ヘモグロビン減少はウパダシチニブの副作用として特定されており，ヘモグロビン減少（8 g/dL 未満）が認められた場合，ウパダシチニブの投与を中断するよう記載している。上記で検討したとおり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，Grade 3 のヘモグロビン

減少の発現割合及び貧血の発現割合は低かった。貧血の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。また，長期投与時の貧血の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 15 mg 群の方が少なかった。全体的に，乾癬性関節炎を対象とした臨床試験では，ウパダシチニブ 15 mg の投与により，ヘモグロビン値に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.4.6.9 好中球減少症

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，投与 24 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 15 mg 併合群で–0.442 × 10^9/L，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で–0.758 × 10^9/L，プラセボ併合群で 0.018 × 10^9/L であり，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 併合群の方が減少が大きかった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

Grade 3 の好中球数減少（0.5 × 10^9/L 以上 1.0 × 10^9/L 未満）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6%（4/635 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.6%（10/638 名），プラセボ併合群で 0.3%（2/627 名）であり，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 併合群及びプラセボ併合群の方が低かった（表 2.7.4-66）。Grade 4 の好中球数減少（0.5 × 10^9/L 未満）は認められなかった。

好中球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.9%（6/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 4.2%（27/641 名），プラセボ併合群で 0.3%（2/635 名）で，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群では 1%未満であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（表 2.7.4.7-57）。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　1.1.4.2.10 及び Table 2.4　1.1.4.4.12）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.6%（1/18 名）であり，プラセボ併合群では認められなかった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.1.3.1_J）。また，好中球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.6%（1/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.12_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）で，投与期間中に認められた好中球数の平均変化量の若干の減少は，ウパダシチニブの投与に伴うものであると考えられた（図 2.7.4-9）。投与 56 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で-0.360 × 10^9/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で-0.531 × 10^9/L であり，全ウパダシチニブ

30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が減少が小さかった（ISS Table 2.5　1.2.1）。

Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.7%（6/879 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.7%（15/896 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が低かった（ISS Table 2.5　1.2.3.1）。これらの値の多くは一過性であり，申請時データカットオフまでの投与期間中に治験薬の投与を中止することなく，ベースライン値又は基準範囲内に回復した（ISS Table 2.5　1.2.3.2）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.2 件/100 人年（18 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.2 件/100 人年（51 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-58）。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　1.2.4.2.10 及び Table 2.4　1.2.4.4.12）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3%（1/23 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.8%（1/26 名）であった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.3.1_J）。また，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.6 件/100 人年（1 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.12_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.5%（3/594 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1.7%（10/593 名），アダリムマブ群で 0.5%（2/426 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群では同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　4.3.1.1.2）。投与 24 週時データカットオフまでの好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.7 件/100 人年（14 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 7.4 件/100 人年（39 件），アダリムマブ群で 5.8 件/100 人年（23 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群の方が少なく，全ウパダシチニブ 30 mg 群で最も多かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，好中球数のベースラインからの平均変化量で投与 44 週時まで若干の減少が認められた。投与 44 週時の好中球

数のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.739 × 10^9/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で–0.867 × 10^9/L であった（ISS update Table 2.5　1）。データ入力ミスにより，投与 44 週時から 116 週時までに外れ値があったことから，投与 44 週時以降のデータの解釈は困難であった。この外れ値を報告した治験実施医療機関にクエリーを出したが，COVID-19 パンデミックにより，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフまでに修正することができなかった。

Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.8%（7/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2.1%（19/918 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が低かった（ISS update Table 2.5　2.1）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.8 件/100 人年（22 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年（64 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.4.7-119）。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 update Table 2.4　4.2.10 及び Table 2.4　4.4.12）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の日本人部分集団では，Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3%（1/23 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.8%（1/26 名）であった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった（J-ISS update Table 2.5　1.2.3.1_J）。また，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.8 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年（1 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.12_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）での Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.7%（4/613 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 2.1%（13/611 名），アダリムマブ群で 0.7%（3/426 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群では同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった（ISS update Table 2.5　5.2）。好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.2 件/100 人年（18 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 6.3 件/100 人年（51 件），アダリムマブ群で 4.7 件/100 人年（26 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群の方が少なく，全ウパダシチニブ 30 mg 群で最も多かった（ISS update Table 2.4　8.16）。

現在の添付文書では，好中球数減少はウパダシチニブの副作用として特定されており，好中球数減少（1000/mm^3 未満）が認められた場合，ウパダシチニブの投与を中断するよう記載している。上記で検討したとおり，ウパダシチニブの投与に伴い，投与期間中の好中球数の平均変

化量で若干の減少が認められた。Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，投与 24 週時まではウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群では同様であり，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった。長期投与時では，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群では同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。Grade 4 の好中球数減少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。

2.5.5.4.6.10 リンパ球減少症

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，投与 24 週時のリンパ球数の平均変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.035×10^9/L，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.075×10^9/L，プラセボ併合群で 0.042×10^9/L であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で増加が大きかった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）で認められたリンパ球数減少は，多くが Grade 2（0.5×10^9/L 以上 0.8×10^9/L 未満）であり，Grade 3 のリンパ球数減少（0.2×10^9/L 以上 0.5×10^9/L 未満）の発現割合は低かった。Grade 2 及び Grade 3 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 5.0%（32/635 名）及び 0.8%（5/635 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 8.5%（54/638 名）及び 1.7%（11/638 名），プラセボ併合群で 3.8%（24/627 名）及び 0.2%（1/627 名）であり，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 併合群の方が高かった（表 2.7.4-67）。Grade 4 のリンパ球数減少（0.2×10^9/L 未満）は認められなかった。

リンパ球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.3%（8/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2.7%（17/641 名），プラセボ併合群で 0.8%（5/635 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群とプラセボ併合群では同様であったが，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で高かった（表 2.7.4.7-59）。重篤なリンパ球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.2.11）。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 併合群及び 30 mg 併合群で各 2 名（0.3%）に発現し，プラセボ併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.4.13）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.1.3.1_J）。また，リンパ球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.9%（1/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.1%（2/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.13_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）では，リンパ球数のベースラインからの平均変化量で投与 36 週時まで若干の増加が認められ，その後，ベースライン付近又はベースラインをやや

下回る値まで減少した（図 2.7.4-10）。投与 56 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で–0.077 × 10^9/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で-0.084 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5　1.2.1）。

Grade 2 及び Grade 3 のリンパ球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 7.4%（65/879 名）及び 1.3%（11/879 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 9.9%（89/896 名）及び 2.7%（24/896 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が低かった（ISS Table 2.5　1.2.3.1）。Grade 3 のリンパ球数減少の多くは一過性であり，その後 90 日以内に回復した。Grade 4 のリンパ球数減少は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名（0.1%）に認められたが，発現は 1 回のみであった（ISS Table 2.5　1.2.3.2）。

リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年（20 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.5 件/100 人年（29 件）であった（表 2.7.4.7-60）。重篤なリンパ球減少症は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.2.4.2.11）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.4 件/100 人年（3 件）であり，少なかった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.13）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.7%（2/26 名）及び 3.8%（1/26 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.3.1_J）。また，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 14.2 件/100 人年（4 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.13_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの Grade 2 及び Grade 3 のリンパ球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 7.1%（42/594 名）及び 1.2%（7/594 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 8.8%（52/593 名）及び 3.5%（21/593 名），アダリムマブ群では Grade 2 が 0.9%（4/426 名）で Grade 3 は発現せず，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　4.3.1.1.2）。投与 24 週時データカットオフまでのリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.2 件/100 人年（17 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 4.8 件/100 人年（25 件），アダリムマブ群で 0.3 件/100 人年（1 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，リンパ球数のベースラインからの平均変化量で投与 36 週時まで若干の増加が認められた。投与 36 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.078×10^9/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.065×10^9/L であった（ISS update Table 2.5　1）。データ入力ミスにより，投与 36 週時から 116 週時までに外れ値があったことから，投与 36 週時以降のデータの解釈は困難であった。この外れ値を報告した治験実施医療機関にクエリーを出したが，COVID-19 パンデミックにより，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフまでに修正することができなかった。

Grade 2 及び Grade 3 のリンパ球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 9.5%（86/901 名）及び 1.7%（15/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 12.3%（113/918 名）及び 3.2%（29/918 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が低かった（ISS update Table 2.5　2.1）。Grade 4 のリンパ球数減少は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名（0.1%）に認められたが，申請時データカットオフ以降に新たに発現したものはなかった。

リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.2 件/100 人年（27 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.0 件/100 人年（38 件）であった（表 2.7.4.7-120）。重篤なリンパ球減少症は発現しなかった（ISS update Table 2.4　4.2.11）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.1 件未満/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（3 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.13）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.7%（2/26 名）及び 3.8%（1/26 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（J-ISS update Table 2.5　1.2.3.1_J）。また，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.8 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 10.0 件/100 人年（4 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.13_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での Grade 2 のリンパ球数減少の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 9.3%（57/613 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 10.6%（65/611 名），アダリムマブ群で 1.2%（5/426 名）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が高かった（ISS update Table 2.5　5.2）。アダリムマブ群では，Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった。リンパ球減少症の 100 人年あたりの発

現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.0 件/100 人年（24 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 3.4 件/100 人年（28 件），アダリムマブ群で 0.2 件/100 人年（1 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった（ISS update Table 2.4　8.17）。

現在の添付文書では，リンパ球数減少はウパダシチニブの副作用として特定されており，リンパ球数減少（500/mm^3 未満）が認められた場合，ウパダシチニブの投与を中断するよう記載している。上記で検討したとおり，ウパダシチニブの投与に伴い，リンパ球数のベースラインからの平均変化量で投与 36 週時まで若干の増加が認められた。Grade 2 及び Grade 3 のリンパ球数減少の発現割合は，投与 24 週時まではプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が高く，長期投与時では，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が高かった。ウパダシチニブ併合群では，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が高かった。ウパダシチニブを投与された被験者では，重篤なリンパ球減少症は認められず，ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者では，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現も少なかった。全体的に，ウパダシチニブ 15 mg の投与により，リンパ球数に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.4.6.11　クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，投与 24 週時の CPK 値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 併合群で 111.1 U/L，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 139.5 U/L，プラセボ併合群で 7.5 U/L であり，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 併合群の方が増加が大きかった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

Grade 2 の CPK 増加（ULN の 2.5 倍超 5 倍以下）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5.5%（35/635 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 7.5%（48/638 名），プラセボ併合群で 1.3%（8/627 名）であり，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 併合群の方が高かった。Grade 3（ULN の 5 倍超 10 倍以下）及び Grade 4（ULN の 10 倍超）の CPK 増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.1%（7/635 名）及び 0.3%（2/635 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.9%（12/638 名）及び 0.6%（4/638 名），プラセボ併合群で 0.6%（4/627 名）及び 0.5%（3/627 名）であり，いずれも低かった（表 2.7.4-68）。

CPK 増加（有害事象）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.6%（42/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 8.3%（53/641 名），プラセボ併合群で 1.6%（10/635 名）であり，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 併合群の方が高かった（表 2.7.4.7-61）。重篤な CPK 増加は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.2.13）。治験薬の投与中止に至った CPK 増加は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 名（0.3%），プラセボ併合群で

1 名（0.2%）に発現し，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.4.15）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，Grade 3 以上の CPK 増加（臨床検査値）は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.1.4.1_J）。また，CPK 増加（有害事象）の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 11.8%（2/17 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 16.7%（3/18 名）であり，プラセボ併合群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.15_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の投与 56 週時での CPK 値のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 82.6 U/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 137.9 U/L であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が増加が小さかった（ISS Table 2.5　1.2.1）。

Grade 2 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 7.7%（68/878 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 11.5%（103/896 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が低かった。Grade 3 及び Grade 4 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 1.6%（14/878 名）及び 0.8%（7/878 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1.9%（17/896 名）及び 1.0%（9/896 名）であり，同様であった（ISS Table 2.5　1.2.4.1）。

CPK 増加（有害事象）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 11.4 件/100 人年（93 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 17.0 件/100 人年（140 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-62）。重篤な CPK 増加は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.2.4.2.13）。治験薬の投与中止に至った CPK 増加の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.1 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（2 件）であり，少数であった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.15）。横紋筋融解症は発現しなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，Grade 3 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3%（1/23 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では認められなかった。Grade 4 の CPK 増加（臨床検査値）は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.4.1_J）。また，CPK 増加（有害事象）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 17.4 件/100 人年（4 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 17.8 件/100 人年（5 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.15_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの Grade 3 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.9%（11/593 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 2.0%（12/593 名），アダリムマブ群で 0.5%（2/426 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び全ウパダシチニブ 30 mg 群では同様であったが，アダリムマブ群で低かった。Grade 4 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.7%（4/593 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1.5%（9/593 名），アダリムマブ群で 0.7%（3/426 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群とアダリムマブ群で同様であったが，全ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　4.3.2.1.2）。

投与 24 週時データカットオフまでの CPK 増加（有害事象）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 14.3 件/100 人年（75 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 21.5 件/100 人年（113 件），アダリムマブ群で 9.1 件/100 人年（36 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，投与 56 週時の CPK 値のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 84.1 U/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 138.0 U/L であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が増加が小さかった（ISS update Table 2.5　1）。

Grade 3 及び Grade 4 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 2.0%（18/901 名）及び 0.9%（8/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2.8%（26/918 名）及び 1.6%（15/918 名）であり，同様であった（ISS update Table 2.5　3.1）。

CPK 増加（有害事象）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 9.1 件/100 人年（113 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 13.8 件/100 人年（173 件）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群と比較して，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の方が少なかった（表 2.7.4.7-121）。重篤な CPK 増加は発現しなかった（ISS update Table 2.4　4.2.13）。治験薬の投与中止に至った CPK 増加の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年（4 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.15）。横紋筋融解症は発現しなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，Grade 3 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 4.3%（1/23 名）であり，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS update Table 2.5　1.2.4.1 J）。Grade 4 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.8%（1/26 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった。

また，CPK 増加（有害事象）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 11.4 件/100 人年（4 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 15.0 件/100 人年（6 件）であった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.15_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での Grade 3 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.1%（13/613 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 3.4%（21/611 名），アダリムマブ群で 0.7%（3/426 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び全ウパダシチニブ 30 mg 群では同様であったが，アダリムマブ群で低かった。Grade 4 の CPK 増加（臨床検査値）の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.8%（5/613 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 2.0%（12/611 名），アダリムマブ群で 0.9%（4/426 名）であり，投与群間で同様であった（ISS update Table 2.5　5.4）。

CPK 増加（有害事象）の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 11.3 件/100 人年（91 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 16.7 件/100 人年（136 件），アダリムマブ群で 7.5 件/100 人年（41 件）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった（ISS update Table 2.4　8.19）。

CPK 増加は JAK 阻害薬の既知のリスクである。現在の添付文書では，CPK 増加はウパダシチニブの副作用として特定されているが，臨床上の影響はほとんどないと考えられている。上記で検討したとおり，CPK 増加（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 併合群及び 30 mg 併合群の方が高かった。また，長期投与時では，CPK 増加（有害事象）の 100 人年あたりの発現件数は，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が多かった。ウパダシチニブを投与された被験者では，重篤な CPK 増加は認められず，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者では，治験薬の投与中止に至った CPK 増加の発現も少なかった。横紋筋融解症は発現しなかった。

2.5.5.4.6.12　腎機能障害

他の JAK 阻害薬の臨床試験では，可逆的で用量依存的な血清クレアチニン値の若干の上昇が認められた [24, 25]。健康被験者に JAK 阻害薬を投与したときに血清クレアチニン値の上昇が認められたが，腎機能の低下を伴うものではなかった [26, 27]。しかし，活動性関節リウマチを対象としたプラセボ対照ランダム化臨床試験では，トファシチニブ 10 mg を投与したとき，糸球体濾過率（調整幾何平均値）がベースラインから 8%低下した [28]。なお，トファシチニブの投与中止後，糸球体濾過率はベースラインに戻った。

乾癬性関節炎患者 73 名を対象とした単施設試験では，腎機能異常（クレアチニンクリアランスが正常分布容積の基準範囲下限［平均値 – 2 標準偏差］未満又はアルブミンの尿中排泄量が 25 mg/24 h 超と定義）が 23%の被験者に認められた [29]。腎機能異常が認められた被験者は，試験

時点の年齢が有意に高く，関節疾患発現時の年齢も高く，皮膚疾患の罹患期間が長く，血清中β2 ミクログロブリン濃度が高く，赤血球沈降速度（以下「ESR」）値又は C-反応性蛋白（以下「CRP」）値上昇の発現割合が高かった。また，多変量解析でも，ESR 値及び CRP 値の上昇は腎機能異常の重要な予測因子であった [29]。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）では，投与 24 週時のクレアチニン値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 併合群で 4.7 µmol/L，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.0 µmol/L，プラセボ併合群で 1.8 µmol/L であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びウパダシチニブ 30 mg 併合群で若干の増加が認められ，プラセボ併合群より増加が大きかった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

Grade 3 のクレアチニン増加（ULN の 3.0 倍超 6.0 倍以下又はベースラインの 3.0 倍超）の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2%（1/638 名）であり，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及びプラセボ併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-63）。このウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名で認められた Grade 3 のクレアチニン増加は，以降の来院時でベースライン値付近に回復した（ISS Table 2.5　1.1.4.2）。Grade 4 のクレアチニン増加（ULN の 6.0 倍超）は認められなかった。

腎機能障害の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2%（1/641 名），プラセボ併合群で 0.3%（2/635 名）といずれも低く，ウパダシチニブ 15 mg 併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-64）。内訳は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では急性腎障害（1 名），プラセボ併合群では急性腎障害（2 名）及び腎不全（1 名）であった（1 名が腎不全及び急性腎障害を発現）。重篤な腎機能障害は，ウパダシチニブ 30 mg 併合群及びプラセボ併合群で各 1 名（0.2%）に発現した（ISS Table 2.4　1.1.4.2.14）。内訳は，いずれも急性腎障害であった。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.4.4.16）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.1.4.1 J）。また，腎機能障害は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.16 J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）で，投与期間中に認められたクレアチニン値の平均変化量の若干の増加は，おおむねウパダシチニブの投与に伴うものであると考えられた（図 2.7.4-11）。

Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2%（2/896 名）及び 0.1%（1/896 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった（表 2.7.4.7-65）。ただし，全ウパダシチニブ 30 mg

併合群の 1 名に認められた Grade 4 のクレアチニン増加は，データベースロック後にデータ入力ミスによるものであることが確認された。

腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.1 件/100 人年（1 件）といずれも少なかった（表 2.7.4.7-66）。重篤な腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 0.1 件/100 人年（1 件）であった（ISS Table 2.4　1.2.4.2.14）。これらの重篤な腎機能障害（PT はいずれも急性腎障害）は，治験責任医師により，いずれも治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 2.4　1.2.8.19）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.2.4.4.16）。全ウパダシチニブ併合群では，腎不全を発現した被験者はいなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，Grade 3 のクレアチニン増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.8%（1/26 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった。Grade 4 のクレアチニン増加は認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.4.1_J）。また，腎機能障害は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.16_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでに Grade 3 のクレアチニン増加は認められなかった。Grade 4 のクレアチニン増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.2%（1/593 名），アダリムマブ群で 0.5%（2/427 名）といずれも低く，全ウパダシチニブ 15 mg 群では認められなかった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　4.3.2.1.2）。投与 24 週時データカットオフまでに非重篤の腎機能障害が全ウパダシチニブ 15 mg 群で 1 件発現したが，全ウパダシチニブ 30 mg 群及びアダリムマブ群では発現しなかった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2，Table 14.3　2.18.14.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，投与期間中に認められたクレアチニン値の平均変化量の若干の増加は，おおむねウパダシチニブの投与に伴うものであると考えられた。投与 68 週時のクレアチニン値のベースラインからの平均変化量は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.3 µmol/L，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 8.2 µmol/L であった（ISS update Table 2.5　1）。

Grade 3 及び Grade 4 のクレアチニン増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.1%（1/901 名）及び 0.2%（2/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.4%（4/918 名）及び 0.2%（2/918 名）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-122）。

腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（3 件），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（3 件）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-123）。重篤な腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ

15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 0.2 件/100 人年（2 件）であった（ISS update Table 2.4　4.2.14）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した腎機能障害は 3 件（重篤：2 件，非重篤：1 件）であった。この重篤な腎機能障害のうち，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 件は治験薬と関連なしと判断された（ISS update Table 2.4　6.19）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は発現しなかった（ISS update Table 2.4　4.4.16）。全ウパダシチニブ併合群では，腎不全を発現した被験者はいなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，Grade 3 のクレアチニン増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 3.8%（1/26 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では認められなかった。Grade 4 のクレアチニン増加は認められなかった（J-ISS update Table 2.5　1.2.4.1_J）。また，腎機能障害はいずれの投与群でも発現しなかった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.16_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での Grade 3 のクレアチニン増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.3%（2/611 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群では認められなかった。Grade 4 のクレアチニン増加の発現割合は，全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.3%（2/611 名），アダリムマブ群で 0.5%（2/427 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群では認められなかった（ISS update Table 2.5　5.4）。腎機能障害は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 1 件，全ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件発現し，アダリムマブ群では発現しなかった（ISS update Table 2.4　8.20）。

上記で検討したとおり，ウパダシチニブの投与により，クレアチニン値のベースラインからの平均変化量で若干の増加が認められたが，臨床的に意義はないと考えられた。Grade 3 以上のクレアチニン増加（臨床検査値）の発現割合は低かった。ウパダシチニブを投与された被験者では，腎機能障害の発現は少なかった。ウパダシチニブの投与による腎不全は発現しなかった。全体的に，ウパダシチニブ 15 mg の投与により，クレアチニン値に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.4.6.13　主要心血管イベント（MACE）及びその他の委員会判定された心血管イベント

乾癬性関節炎での MACE に関する文献データでは，心筋梗塞及び脳卒中のリスクは一般集団と比較して高くなる可能性が示唆されている[30, 31]。既知の心血管イベントのリスク因子である肥満，高血圧，糖尿病，喫煙及び脂質異常症は，乾癬性関節炎患者での心血管イベントのリスクを増加させる[30, 32]。これらの既知のリスク因子とは別に，乾癬性関節炎患者では慢性炎症も心血

管イベントのリスクを増加させる[33]。乾癬性関節炎患者での MACE のリスクは，可能性のある交絡因子（年齢，性別，高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙状況［未喫煙者，元喫煙者，喫煙者］及び試験コホートの組入れ年）を調整した場合，DMARD を投与していない患者（補正ハザード比：1.24，95%信頼区間：1.03–1.49）と DMARD を投与している患者（補正ハザード比：1.17，95%信頼区間：0.95–1.46）で同様であった[34]。

システマティック・レビュー（3 つの横断研究及び 1 つの前向き研究）では，心血管系疾患の罹患率は，一般集団と比較して乾癬性関節炎患者の方が高かった[35]。乾癬性関節炎患者での心血管系疾患の罹患率を検討した 2017 年のメタアナリシスでは，乾癬性関節炎患者での心血管系疾患の罹患率は，一般集団と比較して 43%高かった[36]。

心血管イベントは，独立した外部委員会である CAC により，その設置要綱の定義に基づき以下のカテゴリーに分類して判定された。

- MACE（心血管イベントによる死亡，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義）
- 死亡（原因未特定 / 不明）
- その他の委員会判定された心血管イベント（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）

プラセボ対照併合解析集団及び全ウパダシチニブ併合解析集団のいずれも，人口統計学的特性及びベースライン時に心血管系のリスク因子を有した被験者の割合は，投与群間で同様であった。本試験対象集団の主な心血管系のリスク因子は，高血圧，糖尿病，脂質異常症及び肥満であった（表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-31）。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の MACE の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2%（1/640 名），プラセボ併合群で 0.2%（1/635 名）といずれも低く，ウパダシチニブ 30 mg 併合群では発現しなかった（表 2.7.4.7-67）。発現した MACE は，いずれも非致死性心筋梗塞であった。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，MACE は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.18_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.5 名/100 人年（4 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 名/100 人年（2 名）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-68）。内訳は，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中であり，いずれも全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で各 2 名（0.2 名/100 人

年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で各 1 名（0.1 名/100 人年）に発現した。死亡に至った MACE は認められなかった。MACE が発現するリスクは比較的一定に推移しており，MACE の発現までの期間に明らかな傾向は認められなかった（図 2.7.4-12）。MACE を発現した被験者は，いずれも複数の心血管リスク因子を有していた。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，MACE は全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名（3.6 名/100 人年）に発現した（非致死性脳卒中）（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.18_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.6 名/100 人年（3 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.2 名/100 人年（1 名），アダリムマブ群で 0.8 名/100 人年（3 名）であり，投与群間で同様であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。アダリムマブ群で発現した MACE は，非致死性心筋梗塞が 1 件，非致死性脳卒中が 2 件であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　2.16.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.3 名/100 人年（4 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 名/100 人年（3 名）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-124）。申請時データカットオフ以降に新たに MACE を発現した被験者は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名であり，事象名は非致死性心筋梗塞であった。死亡に至った MACE は認められなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団では，MACE は全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 1 名（2.5 名/100 人年）に発現した（非致死性脳卒中）（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.18_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した MACE は認められなかった。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.4 名/100 人年（3 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.2 名/100 人年（2 名），アダリムマブ群で 0.5 名/100 人年（3 名）であった（ISS update

Table 2.4　2.8）。アダリムマブ群では，投与 24 週時データカットオフ以降に新たに発現した MACE は認められなかった（ISS update Table 2.4　8.22）。

上記で検討したとおり，長期投与時の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及びアダリムマブ群で同様であった。プラセボ併合群では，MACE が 1 名に発現した。他の JAK 阻害薬は MACE のリスクとなる可能性があること，炎症性疾患では心血管系疾患のリスクが増加すること，また，ウパダシチニブの投与で低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」）の上昇が認められたことから，MACE は引き続きウパダシチニブの重要なリスクであると考えられた。

2.5.5.4.6.14　　血栓症

スウェーデンで実施された地域住民コホート研究では，乾癬性関節炎患者での静脈血栓塞栓症の標準化発現率は 0.32/100 人年，対照の乾癬性関節炎のない一般集団コホートでは 0.22/100 人年であった（年齢及び性別で補正したハザード比：1.46，95%信頼区間：1.29–1.65）[37]。イギリスで実施された地域住民コホート研究では，乾癬性関節炎患者の静脈血栓塞栓症の発現率は，DMARD 投与ありの患者で 0.430/100 人年，DMARD 投与なしの患者で 0.463/100 人年であり，乾癬性関節炎，乾癬及び関節リウマチ患者の試験全体のコホートとマッチングさせた対照群では 0.387/100 人年であった（年齢及び性別で補正したハザード比：1.27［95%信頼区間：1.09–1.49］及び 1.23［95%信頼区間：1.05–1.44］）[38]。乾癬性関節炎患者での年齢及び性別で補正した静脈血栓塞栓症のハザード比は有意に高かったが，他の既知のリスク因子で完全に補正した場合のリスクは統計学的に有意ではなかった。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の静脈血栓塞栓症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.2%（1/640 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2%（1/641 名），プラセボ併合群で 0.2%（1/635 名）であった（表 2.7.4.7-69）。事象名は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群が肺塞栓症，プラセボ併合群が深部静脈血栓症であった。発現した静脈血栓塞栓症はいずれも重篤であり（ISS Table 2.4　1.1.4.2.17），肺塞栓症（2 件）では治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　1.1.4.4.19）。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.1.4.1.19_J）。

全ウパダシチニブ併合解析集団

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.5 名/100 人年（4 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 名/100 人年（2 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で多くなることはなかった（表 2.7.4.7-70）。死亡に至った静脈血栓塞栓症は発現しなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 3 名（0.4 名/100 人年），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 2 名（0.2 名/100 人年）に発現した（ISS Table 2.4　1.2.4.2.17）。治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 2 名（0.2 名/100 人年）に発現した（ISS Table 2.4　1.2.4.4.19）。静脈血栓塞栓症が発現するリスクは比較的一定に推移しており，発現までの期間に明らかな傾向は認められなかった（図 2.7.4-13）。静脈血栓塞栓症を発現した被験者は，いずれも静脈血栓塞栓症のリスク因子を 1 つ以上有していた。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は発現しなかった（表 2.7.4.7-70）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期）の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4.1.19_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［長期］）

M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフまでの静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.6 名/100 人年（3 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.4 名/100 人年（2 名），アダリムマブ群で 0.5 名/100 人年（2 名）であり，投与群間で同様であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.2.2.2）。アダリムマブ群では，その他の非致死性静脈血栓症及び非致死性動脈血栓塞栓症（非心臓性，非神経性）が各 1 名に発現した（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　2.17.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.3 名/100 人年（4 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 0.2 名/100 人年（3 名）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群と比較して全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で多くなることはなかった（表 2.7.4.7-125）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した静脈血栓塞栓症は，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名に発現した肺塞栓症（重篤）であった。死亡に至った静脈血栓塞栓症は発現しなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 3 名（0.2 名/100 人年）に発現した（ISS update Table 2.4　4.2.17）。治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 2 名（0.2 名/100 人年）に発現した

（ISS update Table 2.4　4.4.19）。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は発現しなかった（表 2.7.4.7-125）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は発現しなかった（J-ISS update Table 2.4　1.2.4.1.19_J）。

アダリムマブとの比較（M15-572 試験［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ］）

M15-572 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）での静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.4 名/100 人年（3 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 0.2 名/100 人年（2 名），アダリムマブ群で 0.4 名/100 人年（2 名）であり，投与群間で同様であった（ISS update Table 2.4　2.8）。アダリムマブ群では，その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症が各 1 名に発現した（ISS update Table 2.4　8.23）。M15-572 試験では，投与 24 週時データカットオフ以降に新たに発現した静脈血栓塞栓症，その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は認められなかった。

静脈血栓塞栓症は，現在の添付文書にも記載されている。上記で検討したとおり，静脈血栓塞栓症の発現割合は，プラセボ併合群，ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で同様であった。また，長期投与時の静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，アダリムマブ群，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同様であった。ウパダシチニブ 15 mg と比較して 30 mg で静脈血栓塞栓症の発現が多くなることはなかった。静脈血栓塞栓症の発現までの期間に，明らかな傾向は認められなかった。炎症性疾患では血栓症のリスクが高く，他の JAK 阻害薬でも懸念されていることから，静脈血栓塞栓症は引き続きウパダシチニブの重要なリスクであると考えられた。

2.5.5.5　臨床検査及び他の安全性評価項目

臨床検査値（脂質パラメータ以外）

血液学的検査（ヘモグロビン，好中球数及びリンパ球数）及び血液生化学検査（肝機能検査項目［AST，ALT 及び総ビリルビン等］，CPK 及びクレアチニン）については，平均変化量の経時的な変化及び臨床的に意義があると判断した基準値に該当した被験者を評価し，特に注目すべき有害事象の各項目に示した（2.5.5.4.6 項）。これらの検査項目以外の血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化を検討した結果，ウパダシチニブの投与による安全性上の重要な懸念は認められなかった。

臨床検査値（脂質パラメータ）

乾癬性関節炎患者の脂質異常症（血清中 LDL-C 及びトリグリセリドが上昇かつ高比重リポ蛋白コレステロール［以下「HDL-C」］が低下）の罹患率は 11.6%–61.6%の範囲であり，脂質異常症の発現率は 11.0–52.0/1000 人年と推定される [30]。複数の試験により，乾癬性関節炎患者での脂質異常症の推定値は，一般集団と比較して有意に高いことが示唆された [30, 39]。診療報酬請求データベースを用いた研究によると，乾癬性関節炎患者の治療別サブコホート（DMARD 投与なし，TNF 阻害薬の単独投与，既存の合成 DMARD 単独投与，TNF 阻害薬と既存の合成 DMARD の併用）では，脂質異常症の発現率は DMARD を投与された被験者で高かった [40]。

ウパダシチニブの投与により，脂質パラメータ（総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C）でベースラインから投与 24 週時までの平均変化量に増加が認められた（図 2.7.4-16，図 2.7.4-17 及び ISS Figure 2.5　1.1.6）。HDL-C 及び LDL-C はいずれも増加したが，総コレステロール / HDL-C 比，LDL-C / HDL-C 比で評価した動脈硬化指数は上昇しなかった（図 2.7.4-18 及び ISS Figure 2.5　1.1.6）。

脂質パラメータの増加が心血管疾患の罹患率及び死亡率に及ぼす影響については，明らかになっていない。

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）のプラセボ対照期間中に，ベースライン後にスタチン製剤の投与を開始した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 9 名，ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 21 名，プラセボ併合群で 13 名であった（ISS Figure 2.5　1.1.8）。少数の被験者からのデータであるが，スタチン投与後に LDL-C がベースライン値付近まで低下する傾向が認められた。このデータから，ウパダシチニブを投与された被験者のうち，脂質の変動のためにスタチン製剤を投与する必要があった患者はわずかであり，スタチン製剤をウパダシチニブと併用投与した場合，スタチン製剤は LDL-C の低下に有効であることが示唆された。乾癬性関節炎の臨床開発プログラムの結果は，ウパダシチニブの投与で LDL-C が上昇した場合，スタチン製剤の投与により，LDL-C がウパダシチニブの投与前値まで低下したことが確認された関節リウマチ患者での過去の結果（1.13 項参照）を裏付けるものであった。既承認の JAK 阻害薬であるトファシチニブ及びバリシチニブでも，同様の傾向が認められている [41, 42]。

現在の添付文書では，定期的に脂質検査値を確認し，臨床上必要と認められた場合には，適切な処置を考慮するよう記載しており，乾癬性関節炎に対しても同様に注意喚起する予定である。

バイタルサイン

乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの臨床試験では，臨床的に意義のある血圧の変化は認められなかった。血圧異常により，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（ISS Table 2.4　1.2.3.6）。プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）で体重増加（7%超の増加）が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 10.4%（66/635 名），ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 12.2%（78/638 名），プラセボ併合群で 5.3%（33/626 名）であり，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 併合群の方が高かった（ISS Table 2.6　1.1.2.1）。

M15-572 試験で，投与 24 週時データカットオフまでに体重増加（7%超の増加）が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 17.7%（105/593 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 18.9%（112/593 名），アダリムマブ群で 10.5%（45/427 名）であり，アダリムマブ群と比較して全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の方が高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　4.5.2.2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）では，臨床的に意義があると判断した収縮期血圧（160 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上上昇）及び拡張期血圧（100 mmHg 以上かつ 10 mmHg 以上上昇）の基準に該当した被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 6.5%（59/901 名）及び 5.4%（49/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 6.0%（55/918 名）及び 6.1%（56/918 名］）であった（ISS update Table 2.6　1.1）。

体重増加（7%超の増加）が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 24.4%（220/901 名），全ウパダシチニブ 30 mg 併合群で 28.3%（260/918 名）であった（ISS update Table 2.6　1.1）。

M15-572 試験で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフまでに体重増加（7%超の増加）が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 24.8%（152/613 名），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 27.5%（168/611 名），アダリムマブ群で 17.8%（76/427 名）であった（ISS update Table 2.6　2.1）。

体重増加は，乾癬性関節炎に対する様々な治療薬（TNF 阻害薬を含む）で認められている。これは，炎症反応の低下により異化状態が低下したことで，乾癬性関節炎の疾患活動性のコントロールが改善したためと考えられた[43,44]。

現在の添付文書では，体重増加はウパダシチニブの副作用として特定されている。

2.5.5.6 日本人被験者の安全性の比較

M15-572 試験

投与 24 週時

M15-572 試験の日本人部分集団では，投与 24 週時までの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 100%（4/4 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 100%（4/4 名），アダリムマブ群で 75.0%（3/4 名），プラセボ群で 66.7%（2/3 名）であった。投与 24 週時までに各投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，ウパダシチニブ 30 mg 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 名）のみであった。投与 24 週時までの SOC 別で発現が最も多かった有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では感染症および寄生虫症並びに臨床検査（各 2 名），ウパダシチニブ 30 mg 群では臨床検査（3 名）であった。アダリムマブ群及びプラセボ群では，2 名以上に発現した SOC はなかった（表 2.7.4.7-75）。

投与 24 週時までの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 群で 50.0%（2/4 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 75.0%（3/4 名），アダリムマブ群で 50.0%（2/4 名），プラセボ群で 66.7%（2/3 名）であった。投与 24 週時までに各投与群で 2 名以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象はなかった。各投与群で発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では悪心，上咽頭炎，肝機能検査値上昇及び上気道の炎症，ウパダシチニブ 30 mg 群では好中球減少症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，リンパ球数減少，骨髄球存在及び白血球数減少，アダリムマブ群では注射部位反応及び高トリグリセリド血症（各 1 名）であった（表 2.7.4.7-76）。

投与 24 週時までに Grade 3 以上の有害事象がアダリムマブ群で 2 名に発現した（表 2.7.4.7-77）。

投与 24 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M15-572 試験 Japan population sub-group analysis［以下「JSA」］ Table 14.3　2.3.2 J）。

投与 24 週時までに重篤な有害事象がアダリムマブ群の 1 名（子宮癌）のみに発現した（表 2.7.4-69 及び表 2.7.4.7-23）。投与 24 週時データカットオフまでの重篤な有害事象は，全ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件（気管支炎 1 件，帯状疱疹 1 件），アダリムマブ群で 1 件（子宮癌 1 件）発現した（表 2.7.4.7-78）。

投与 24 週時までに治験薬の投与中止に至った有害事象がアダリムマブ群の 1 名（子宮癌）のみに発現した（表 2.7.4-69，M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　2.18.2.1）。

投与 56 週時

M15-572 試験の日本人部分集団では，投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 283.3 件/100 人年（17 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 302.5 件/100 人年（36 件），アダリムマブ群で 138.9 件/100 人年（10 件）であった。投与 56 週時データカットオフまでに各投与群で 2 件以上発現した有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では悪心，上咽頭炎及び皮膚乳頭腫（各 2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群では上咽頭炎及び白血球数減少（各 3 件），帯状疱疹，上気道感染，血中クレアチンホスホ

キナーゼ増加，リンパ球数減少及び起立性低血圧（各 2 件）であった。アダリムマブ群で 2 件以上発現した有害事象はなかった。投与 56 週時データカットオフまでの SOC 別で発現件数が最も多かった有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では感染症および寄生虫症（それぞれ 6 件及び 10 件）であり，アダリムマブ群では臨床検査（3 件）であった（表 2.7.4.7-126）。

投与 56 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 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 133.3 件/100 人年（8 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 151.3 件/100 人年（18 件），アダリムマブ群で 41.7 件/100 人年（3 件）であった。投与 56 週時データカットオフまでに各投与群で 2 件以上発現した治験薬と関連ありの有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では上咽頭炎（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群では白血球数減少（3 件），帯状疱疹及びリンパ球数減少（各 2 件）であった。アダリムマブ群で 2 件以上発現した治験薬との関連ありの有害事象はなかった（表 2.7.4.7-127）。

投与 56 週時データカットオフまでの Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 30 mg 群で 25.2 件/100 人年（3 件），アダリムマブ群で 41.7 件/100 人年（3 件）であり，全ウパダシチニブ 15 mg 群では発現しなかった（表 2.7.4.7-128）。

投与 56 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M15-572 試験 JSA W56 Table 14.3　2.3 J）。

投与 56 週時データカットオフまでに重篤な有害事象が全ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件（気管支炎 1 件，帯状疱疹 1 件），アダリムマブ群で 1 件（子宮癌 1 件）発現した（表 2.7.4.7-129）。いずれも投与 24 週時データカットオフまでに発現した事象であった。

投与 56 週時データカットオフまでに治験薬の投与中止に至った有害事象がアダリムマブ群の 1 名（子宮癌）のみに発現した（表 2.7.4.7-130）。本事象は投与 24 週時データカットオフまでに発現したものであった。

M15-554 試験

投与 24 週時

M15-554 試験の日本人部分集団では，投与 24 週時までの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 76.9%（10/13 名），30 mg 群で 85.7%（12/14 名），プラセボ群で 58.3%（7/12 名）であった。投与 24 週時までに各投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では上咽頭炎（5 名），腹部不快感及び便秘（各 2 名），ウパダシチニブ 30 mg 群では上咽頭炎（4 名）及び胃腸炎（2 名），プラセボ群では上咽頭炎（3 名）であった。投与 24 週時までの SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも感染症および寄生虫症であり，発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群で 53.8%（7/13 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 71.4%（10/14 名），プラセボ群で 33.3%（4/12 名）であった（表 2.7.4.7-81）。

投与 24 週時までの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 群で 38.5%（5/13 名），30 mg 群で 64.3%（9/14 名），プラセボ群で 25.0%（3/12 名）であった。投与 24 週時までに各投与群で 2 名以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象はなかった。各投

与群で発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群では回転性めまい，細菌性膣症，帯状疱疹，上咽頭炎，足部白癬，リンパ球数減少，高脂血症，筋肉痛，乾癬性関節症及びざ瘡，ウパダシチニブ 30 mg 群では貧血，リンパ球減少症，小腸潰瘍，嘔吐，肝損傷，単純ヘルペス，帯状疱疹，咽頭炎，肺炎，足部白癬，尿路感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 名）であった（表 2.7.4.7-82）。

投与 24 週時までの Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 7.7%（1/13 名），ウパダシチニブ 30 mg 群で 21.4%（3/14 名）であり，プラセボ群では発現しなかった（表 2.7.4.7-83）。

投与 24 週時までに死亡した被験者はいなかった（M15-554 試験 JSA Table 14.3　2.3.1_J）。投与 24 週時から投与 24 週時データカットオフまでに，死亡が全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名に認められた。死亡に至った有害事象は汎血球減少症であり，治験薬と関連ありと判断された（M15-554 試験 JSA Table 14.3　2.3.2_J）。なお，本被験者について，治験責任医師は死亡原因を汎血球減少症と報告したが，死亡診断書には，診断医により急性呼吸窮迫症候群及び右気胸と記載されていた。

投与 24 週時までに重篤な有害事象がウパダシチニブ群のみに発現した（15 mg 群：1 名，30 mg 群：3 名）。内訳は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では乾癬性関節症（1 名），30 mg 群では小腸潰瘍，肺炎，尿路感染及び卵巣癌（各 1 名）であった（表 2.7.4.7-84）。投与 24 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 20.5 件/100 人年（4 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 70.4 件/100 人年（14 件）であった。各投与群で 2 件以上に発現した重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4.7-85）。

投与 24 週時までに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のみに発現した（15 mg 群：1 名，30 mg 群：3 名）。内訳は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では乾癬性関節症（1 名），30 mg 群では小腸潰瘍，肺炎及び尿路感染（各 1 名）であった（表 2.7.4.7-86）。

投与 56 週時

M15-554 試験の日本人部分集団では，投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 359.4 件/100 人年（101 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 580.3 件/100 人年（159 件）であった。投与 56 週時データカットオフまでに各投与群で 10 件/100 人年以上発現した有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では上咽頭炎（46.3 件/100 人年［13 件］），便秘（17.8 件/100 人年［5 件］），腹部不快感（14.2 件/100 人年［4 件］），帯状疱疹，口腔ヘルペス，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び不眠症（各 10.7 件/100 人年［3 件］），全ウパダシチニブ 30 mg 群では上咽頭炎（47.4 件/100 人年［13 件］），口内炎及び帯状疱疹（各 21.9 件/100 人年［6 件］），口腔ヘルペス（18.2 件/100 人年［5 件］），毛包炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 14.6 件/100 人年［4 件］），薬物性肝障害，咽頭炎及び薬疹（各 10.9 件/100 人年［3 件］）であった。投与 56 週時データカットオフまでの SOC 別で 100 人年あたりの発現件数が最も多かった有害事象は，いずれの投与群でも感染症および寄生虫症であり，100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で

117.4 件/100 人年（33 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 233.6 件/100 人年（64 件）であった（表 2.7.4.7-131）。

投与 56 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 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 99.6 件/100 人年（28 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 229.9 件/100 人年（63 件）であった。投与 56 週時データカットオフまでに各投与群で 10 件/100 人年以上発現した治験薬と関連ありの有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では帯状疱疹及び口腔ヘルペス（各 10.7 件/100 人年［3 件］），全ウパダシチニブ 30 mg 群では帯状疱疹（21.9 件/100 人年［6 件］），上咽頭炎及び口腔ヘルペス（各 14.6 件/100 人年［4 件］），口内炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 10.9 件/100 人年［3 件］）であった（表 2.7.4.7-132）。

投与 56 週時データカットオフまでの Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 14.2 件/100 人年（4 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 87.6 件/100 人年（24 件）であった（表 2.7.4.7-133）。

投与 56 週時データカットオフまでに，死亡が全ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名に認められたが（M15-554 試験 JSA update Table 14.3　2.3_J），本事象は投与 24 週時データカットオフまでに報告されたものであった。

投与 56 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 17.8 件/100 人年（5 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 69.3 件/100 人年（19 件）であった。各投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，全ウパダシチニブ 15 mg 群では乾癬性関節症（2 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群では肺炎（2 件）であった（表 2.7.4.7-134）。

投与 56 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 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.6 件/100 人年（1 件），全ウパダシチニブ 30 mg 群で 25.5 件/100 人年（7 件）であった。各投与群で 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なかった（表 2.7.4.7-135）。

2.5.5.7　部分集団での安全性

有害事象の概要，特に注目すべき有害事象の概要及び全有害事象について，プラセボ対照併合解析集団及び全ウパダシチニブ併合解析集団を用いて，内因性要因（人種，年齢，性別，ベースライン時の体格指数［以下「BMI」］及び腎機能障害）及び外因性要因（ウパダシチニブの単独又は併用投与，ベースライン時の non-bDMARD 併用投与，前治療の bDMARD で効果不十分又は忍容性なし）を因子とした部分集団解析を実施し，ウパダシチニブの全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性を検討した。更に，M15-572 試験及び M15-554 試験の各試験のデータを用いて，2 つの試験集団間での長期安全性（申請時）の比較（non-bDMARD 又は bDMARD で効果不十分若しくは忍容性なし）を行った。なお，日本人部分集団では，年齢，ベースライン時の BMI，ウパダシチニブの単独又は併用投与，ベースライン時の non-bDMARD 併用投与について実施した。

ウパダシチニブを投与した被験者では，ベースライン時の BMI の部分集団間で，臨床的に意義のある有害事象のリスク増加は認められなかった。人種の部分集団では白人以外の被験者が少なく，前治療の bDMARD で効果不十分又は忍容性なしの部分集団では，bDMARD で忍容性のない被験者が少なかったため，これらの部分集団では明確な結論を見出せなかった。その他の内因性及び外因性要因については，部分集団解析の結果の要約を以下に示す。内因性及び外因性要因のすべての部分集団での検討結果は，2.7.4.5.2 項及び 2.7.4.5.3 項に示した。

年齢

安全性併合解析では，65 歳未満の被験者と比較して，65 歳以上の被験者が少なかったことから，結果の解釈には注意が必要である。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）での有害事象，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 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ともに，高齢ほど多かった（ISS Table 2.4　1.2.5.1.2）。重篤な感染症，帯状疱疹及び悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数は，65 歳未満と比較して 65 歳以上でおおむね多かった。しかし，悪性腫瘍については，各部分集団での悪性腫瘍の発現件数が比較的少なかった結果に基づくものであった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）の日本人部分集団では，多くの被験者が 65 歳未満であり，65 歳以上 75 歳未満の被験者は少なく，最も高い年齢区分（75 歳以上）の被験者はいなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.5.1.2_J）。

性別

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）での有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ともに，男性と比較して女性の方が多い傾向が認められた。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，男性と女性でおおむね同様であった（ISS Table 2.4　1.2.5.1.3）。多くの特に注目すべき有害事象では，100 人年あたりの発現件数が男性と女性で同様であった。尿路感染の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ともに，男性と比較して女性の方が多かった（ISS Table 2.4　1.2.5.3.3）。

ベースライン時の腎機能障害

ベースライン時に中等度の腎機能障害を有した被験者は，ベースライン時に腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有した被験者と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ともに，ベースライン時に中等度の腎機能障害を有した被験者で最も多く，ベースライン時に腎機能が正常及び軽度の腎機能障害を有した被験者では同様であった（ISS Table 2.4　1.2.5.1.8）。ベースライン時の腎機能が正常又は軽度若しくは中等度の腎機能障害を有した被験者では，全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の貧血の 100 人年あたりの発現件数を除き，特に注目すべき有害事象の種類に一定の傾向は認められなかった。全ウパダシチニブ 30 mg 併合群の貧血の 100 人年あたりの発現件数は，ベースライン時に中等度の腎機能障害を有した被験者が最も多く，次いで軽度の腎機能障害，腎機能が正常の被験者の順であった（ISS Table 2.4　1.2.5.2.8）。

ウパダシチニブの単独又は併用投与

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）での有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ともに，単独投与と併用投与でおおむね同様であった（ISS Table 2.4　1.2.5.1.6）。特に注目すべき有害事象のうち，重篤な感染症，薬物性肝障害，CPK 増加，好中球減少症，貧血及びリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ともに，単独投与と比較して併用投与の方が多かった（ISS Table 2.4　1.2.5.2.6）。これらの所見は，併用薬剤の一般的な相加毒性を考慮すると予期しないものではなかった。その他の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，単独投与と併用投与でおおむね同様であった（ISS Table 2.4　1.2.5.2.6）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）の日本人部分集団では，ウパダシチニブの単独投与及び併用投与の被験者が少なかった（J-ISS Table 2.4　1.2.5.1.6_J）。

ベースライン時の non-bDMARD 併用投与

ベースライン時の non-bDMARD 併用投与のカテゴリーは，MTX 単独，MTX 及び MTX 以外の non-bDMARD，MTX 以外の non-bDMARD であった。

乾癬性関節炎の臨床試験に組み入れられた被験者の多くは，MTX を単独投与しており，他の部分集団の被験者は比較的少なかったことから，結果の解釈には注意が必要である。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）での有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ともに，MTX 及び MTX 以外の non-bDMARD，MTX 以外の non-bDMARD と比較して，MTX 単独の方が少なかった（ISS Table 2.4　1.2.5.1.5）。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 人年あたりの発現件数では，部分集団間で明らかな傾向は認められなかった。特に注目すべき有害事象では，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，MTX 単独及び MTX 以外の non-bDMARD と比

較して，MTX 及び MTX 以外の non-bDMARD（少数の被験者［37 名］の結果に基づく）の方が多かった（ISS Table 2.4　1.2.5.2.5）。薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，MTX 及び MTX 以外の non-bDMARD，MTX 以外の non-bDMARD と比較して，MTX 単独の方が多かった（ISS Table 2.4　1.2.5.2.5）。他の特に注目すべき有害事象では，non-bDMARD の部分集団間で明らかな傾向は認められず，100 人年あたりの発現件数も同様であった（ISS Table 2.4　1.2.5.2.5）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（長期，申請時）の日本人部分集団では，ベースライン時の non-bDMARD 併用投与の各部分集団の被験者が少なかった（J-ISS Table 2.4　1.2.5.1.5_J）。

non-bDMARD 又は bDMARD で効果不十分若しくは忍容性のない被験者

乾癬性関節炎の臨床開発プログラムは，異なる病期の患者を対象とするために計画した。M15-572 試験では 1 種類以上の non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者（以下「non-bDMARD-IR」）を組み入れ，M15-554 試験では 1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者（以下「bDMARD-IR」）を組み入れた。

この 2 試験では，non-bDMARD-IR と bDMARD-IR の長期安全性プロファイル（申請時）はおおむね同様であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.1.2.2 及び M15-554 試験 CSR W24 Table 14.3　1.1.1.2.2）。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 人年あたりの発現件数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも，non-bDMARD-IR と比較して，bDMARD-IR の方が多かった。

特に注目すべき有害事象のうち，多くの事象では，100 人年あたりの発現件数又は発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも，non-bDMARD-IR と bDMARD-IR で同様であった。ただし，薬物性肝障害，好中球減少症，リンパ球減少症及び CPK 増加では，bDMARD-IR と比較して non-bDMARD-IR の方が多く，悪性腫瘍では non-bDMARD-IR と比較して bDMARD-IR の方が多かった（2.7.4.5.3.4 項）。臨床検査値に関連する特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，bDMARD-IR と比較して non-bDMARD-IR の方が多かったが，好中球数減少，リンパ球数減少，CPK 増加及び ALT / AST 増加の臨床検査値異常（Grade 3 又は Grade 4 の異常値）では，全ウパダシチニブ 15 mg 群と 30 mg 群のいずれでも，各試験集団の間に一定の相関は認められず，有害事象での結果を支持するものではなかった。この相違は，2 試験が異なる国又は治験責任医師により実施されたため，臨床検査値異常を有害事象として報告する判断に影響を及ぼした可能性があった。また，基礎療法の DMARD の使用頻度が 2 つの試験集団間で異なり，1 種類以上の non-bDMARD を併用した被験者の割合は，bDMARD-IR（48.8%）と比較して non-bDMARD-IR（82.3%）の方が高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.1　7.2，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.1　7.2）。bDMARD-IR と比較して，多くの non-bDMARD-IR はウォッシュアウトせずに最後に投与されていた治療を継続したと考えられることから，このような基礎療法の non-bDMARD の使用頻度の差は予測されたことであった。

長期投与時（申請時）の悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，non-bDMARD-IR と比較して bDMARD-IR の方が多いようにみられたが，各試験集団で報告され

た悪性腫瘍の発現被験者数が少ないこと，悪性腫瘍（NMSC を除く）のうち，特定の種類の悪性腫瘍で，non-bDMARD-IR と bDMARD-IR の間に明らかな傾向が認められなかったことから，明確な結論を見出せなかった（2.7.4.5.3.4 項）。NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数でも，2 つの試験集団の全ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の間で一定の傾向が認められなかったことから，偶発的な所見であると考えられ，non-bDMARD-IR と bDMARD-IR との間の差を示唆するものではないと考えられた。

2.5.5.8 安全性のまとめ

1 種類以上の non-bDMARD 又は bDMARD で効果不十分又は忍容性のない活動性乾癬性関節炎を有する被験者で，単独及び併用投与でのウパダシチニブの安全性を評価した。

全体として，乾癬性関節炎の被験者 1828 名（ウパダシチニブの曝露期間は 2504.5 人年）から得られた安全性データより，活動性乾癬性関節炎を有する成人患者に対し，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（non-bDMARD 併用又は非併用）の安全性プロファイルは許容可能であることが裏付けられた。また，関節リウマチを対象としたウパダシチニブの国際共同臨床試験（データカットオフ日：2019 年 12 月 31 日）で 5579 名（ウパダシチニブの曝露期間は 11201 人年）から得られた補足的な安全性データからも，初回の関節リウマチに対する承認申請時以降にウパダシチニブの新たな安全性リスクは認められなかった。

日本人部分集団では，全体集団と比較して帯状疱疹の報告が多かったものの，全体として，ウパダシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.9 参考文献

1. Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, et al. Improved Survival in Psoriatic Arthritis With Calendar Time. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2708-14.
2. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in Psoriatic Arthritis - A Single-center Study from the UK. J Rheumatol. 2010;37(10):2141-4.
3. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life Expectancy, Standardized Mortality Ratios, and Causes of Death in Six Rheumatic Diseases in Hong Kong, China. Arthritis Rheum. 2011;63(5):1182-9.
4. Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, Alenius GM. Disease Activity and Increased Risk of Cardiovascular Death among Patients with Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2016;43(12):2155-61.
5. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. Scand J Rheumatol. 2009;38:251-5.

6. Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, et al. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol. 2019;180:100-7.
7. Wong K, Gladman DD, Husted J, et al. Mortality Studies in Psoriatic Arthritis: Results from a Single Outpatient Clinic. I. Causes and Risk of Death. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1868-72.
8. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(Suppl)3:12-29.
9. Ogdie A, Maliha S, Shin D, et al. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2017;56:907-11.
10. Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. RMD Open. 2017;3:e000588.
11. Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. BMC Rheumatology. 2019;3:52.
12. Li X, Andersen KM, Chang HY, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2020;79:285-91.
13. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. Eur Respir J. 2010;35:1209-15.
14. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(Suppl 1):S27-36.
15. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2019;81(1):102-10.
16. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.
17. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. Arthritis Rheumatol. 2016;68(9):2328-37.
18. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:955-63.

19. de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, et al. Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study. Arthritis Care Res. 2018;70(10):1563-7.

20. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, et al. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(4):421-9.

21. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, et al. A Comparison of Malignancy Incidence among Psoriatic and Rheumatoid Arthritis Patients in a Large US Cohort. Arthritis Rheumatol. 2014;66(6):1472-81.

22. 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.

23. 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;76:504-10.

24. 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.

25. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Twelve-Week, Dose-Ranging Study of Decernotinib, an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, as Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):334-43.

26. 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;49:423-9.

27. Zhang Y, Warren MS, Zhan X, et al. Impact on Creatinine Renal Clearance by the Interplay of Multiple Renal Transporters: A Case Study with INCB039110. Drug Metab Dispos. 2015;43:485-9.

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

29. Alenius GM, Stegmayr BG, Dahlqvist SR. Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis. Scand J Rheumatol. 2001;30:271-4.

30. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32:369-89.

31. Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. Rheumatol Int. 2017;37:97-105.

32. Zhu TY, Li EK, Tam L-S. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatric Arthritis. Int J Rheumatol. 2012;714321.

33. 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. 2018;70(12):1756-63.

34. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74:326-32.

35. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJL, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2013;72:211-6.

36. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. Arthritis Care Res. 2017;69(1):67-74.

37. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. Arthritis Res Ther. 2017;19:102.

38. Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. Eur Heart J. 2018;39:3608-14.

39. Jafri K, Bartels CM, Shin D, et al. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. Arthritis Care Res. 2017;69(1):51-7.

40. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, et al. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. Arthritis Care Res. 2017;69(10):1510-8.

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

42. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 2 Years Median Time in Treatment. J Rheumatol. 2019;46(1):7-18.

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

44. Gabriel SE. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. Am J Med. 2008;121(10 Suppl 1):S9-14.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

乾癬性関節炎は，脊椎関節炎に含まれる慢性の全身性炎症性疾患であり，関節炎及び乾癬の合併を特徴としている。乾癬性関節炎は男女を問わず，あらゆる年齢層で発症するが，好発年齢は 30～50 歳である。一般に乾癬性関節炎の経過・予後は再燃と寛解を特徴とする [1]。多くの患者では，皮膚症状は関節炎よりも先に発現する [1]。治療しないまま放置すると，炎症の持続と関節の構造的損傷の進展により，機能障害を引き起こすおそれがある [1, 2]。

乾癬性関節炎では，皮膚，滑膜，腱，腱付着部及び骨に発現する様々な症状が複合的に発現し，これらの症状の組み合わせは多様である。疾患経過のある時点で認められる末梢関節炎と乾癬の程度には患者ごとにばらつきがあり，病型ごとの発現率は体軸性関節炎（axial involvement）で 40%～74%[3]，腱付着部炎で最大 72%，指趾炎で最大 59%，爪病変で最大 92%[4]，前部ぶどう膜炎で 2%～25%と報告されている [5]。また，乾癬性関節炎は健康成人よりも心血管疾患，代謝症候群，肥満，糖尿病，脂肪性肝疾患，炎症性腸疾患，腎疾患，骨粗鬆症，線維筋痛症を合併する可能性が高く [6]，うつ病や不安など精神状態に影響を及ぼす可能性もあり，機能障害をきたして生活の質（以下「QOL」）が低下する [7-11]。

欧州，米国及びアルゼンチンの併合情報では，乾癬性関節炎の罹患率は 10 万人年当たり 8.3 人であった [12]。 近年，特に乾癬性関節炎の罹患率は米国などの地域で増加していることが報告されている [13-15]。乾癬患者における乾癬性関節炎の罹患率は一般集団よりも高く [16]， 10 万人年あたり 270 から 2700 の範囲で報告されている [17]。

また世界の複数の国の併合情報では，乾癬性関節炎の有病率は 10 万人当たり 133 人であり，アジアにおける有病率が最も高く 10 万人当たり 200 人であった [12]。乾癬患者における乾癬性関節炎の有病率についても報告されており，併合情報では全体で 19.7%であり，欧州では 22.7%，北米では 19.5%であった [17]。

日本における乾癬の有病率は 0.34%，患者数は約 43 万人との報告があり [18]，日本人乾癬性関節炎有病率は乾癬の 3%～14%と報告されている [19-21]。なお，日本における罹患率については，乾癬性関節炎若しくは関節症性乾癬に絞った報告はない [22]。

また，乾癬性関節炎の不可逆的な疾患進行と機能の喪失を防止するために，早期の診断が極めて重要であるが，病態の多様性から診断が困難な場合も少なくないとされている [22]。この点から，乾癬性関節炎では，治療を受けるべき患者の数が過小評価されている可能性がある。

2.5.6.1.2 現行の治療

乾癬性関節炎に対する根治療法はない。そのため，長期的な健康状態を最大限改善するための治療が行われる。乾癬性関節炎患者には，乾癬性関節炎のすべての病型及び症状にわたる治

療が必要である。乾癬性関節炎の主な治療目標は，症状の緩和及び関節の構造的損傷の防止であり，身体機能を改善することで，社会参加を正常化し，長期的な QOL を最大限改善することを目的としている。

筋骨格系の症状に対する初期の治療法は，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）及びコルチコステロイドの局所注射であり，乾癬の初期治療には局所療法が用いられる。

末梢関節炎に対して初期治療が奏効しない又は忍容性が認められなかった患者に対して，欧州リウマチ学会（EULAR）並びに乾癬及び乾癬性関節炎の研究・評価（GRAPPA）は，いずれも既存の疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「cDMARD」：メトトレキサート［以下「MTX」］，レフルノミド，スルファサラジン又はシクロスポリン A）などによる全身療法の実施を推奨している。また，cDMARD の効果が不十分な患者に対して，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）である抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）療法を実施するよう推奨している [23, 24]。一方で，米国リウマチ学会/米国乾癬財団（以下「ACR/NPF」）は初期治療として cDMARD 又は抗 TNF 療法を推奨している [25]。

現行の治療には限界がある。cDMARD は有効性が低く，特定のリスク（再生不良性貧血，肝不全を含む肝毒性など）がある。抗 TNF 薬は，有効性は高いものの，その使用を制限する特有のリスク（うっ血性心不全，脱髄疾患など）が存在する。加えて，bDMARD である抗 TNF 薬は皮下投与又は静脈内投与に限られ，患者によっては経口薬を好む場合がある [25]。また，特定の乾癬性関節炎患者に対して，他の bDMARD（インターロイキン［以下「IL」］-12 / 23 又は IL-17 阻害薬等）又は分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬（tsDMARD）（アプレミラストなど）が抗 TNF 薬の代替として推奨されている。更に，ACR/NPF のガイドラインでは，乾癬性関節炎の治療にヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬（トファシチニブ）と T 細胞共刺激調節薬（アバタセプト）が組み込まれている [25]。

国内においても，bDMARD 以外の他の全身療法を考慮した後に，TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬を含めた bDMARD が使用されており，海外と同様の方針で治療が行われている。皮膚科医及びリウマチ科医などの委員で作成された日本皮膚科学会のガイドラインでは，治療のフローチャートを作成していないものの，QOL に支障を及ぼす前に関節の構造的損傷を防止することを重視し，関節の構造的損傷を抑制するエビデンスを有する強力な治療の導入を早期から考慮することを推奨している [22]。

これまでのところ，bDMARD が乾癬性関節炎治療の中で最も上位に位置づけられているが，臨床試験成績によると既存の bDMARD で治療した約 40%の患者では米国リウマチ学会（以下「ACR」）基準で 20%改善（以下「ACR20」）が認められていない [26-32]。

これらのことから，関節の構造的損傷の防止を含めて，乾癬性関節炎のすべての病型及び症状にわたり高い有効性を持つ，かつ簡便に投与できる新たな治療選択肢が求められている。

2.5.6.2 プロダクト・プロファイル

ウパダシチニブは選択的かつ可逆的な JAK 阻害薬である。日本を含めて多数の国と地域において関節リウマチ患者への使用が承認されており，他の自己免疫疾患に対しても評価中である。

乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの第 III 相臨床試験では，非生物学的 DMARD（以下「non-bDMARD」）で治療が行われた non-bDMARD-IR 集団（M15-572 試験）及び治療抵抗性の bDMARD-IR 集団（M15-554 試験）の両方に対してウパダシチニブの評価を行った。

いずれの試験においても，患者と医師にとって最も重要である Outcome Measures in Rheumatology （以下「OMERACT」）によって定義された乾癬性関節炎の症状領域を評価する項目（筋骨格の疾患活動性，皮膚の疾患活動性，疲労，疼痛，患者による全般的評価［患者報告の疾患関連健康状態］，身体機能，健康関連 QOL，及び全身性炎症）を評価項目に含めた [33]。

試験に参加した被験者は単剤療法から 2 剤までの non-bDMARD との併用療法を許容された。そのため，有効性及び安全性において，ウパダシチニブ単剤療法と non-bDMARD 併用療法を比較する解析を実施した。

本申請時におけるベネフィット・リスク評価の主要なエビデンスには，個々の試験に加えて，プラセボ対照併合解析集団（M15-572 試験及び M15-554 試験のウパダシチニブ群対プラセボ群）から得られた 24 週時点までのデータが含まれる。また，M15-572 試験では，投与 24 週時までのウパダシチニブとアダリムマブの比較を行った。併合していないウパダシチニブの短期有効性データ及び 56 週まで得られた長期有効性データは個々の試験に基づいて評価した。

更に，M15-572 試験及び M15-554 試験で得られたすべてのウパダシチニブ投与群を含む全ウパダシチニブ解析対象集団のデータを用いて，ウパダシチニブの長期安全性を評価した。

ウパダシチニブ投与の主なベネフィット及びリスクを，評価の分類（図 2.5.6-1），フォレストプロット（図 2.5.6-2 及び図 2.5.6-3）により以下に示した。

なお，本申請後，M15-572 試験及び M15-554 試験の最終被験者の投与 56 週時を基準としたデータカットオフまでの各臨床試験結果に基づいた解析と，全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の解析結果と共に情報を更新した。

図 2.5.6-1. 乾癬性関節炎のベネフィット・リスク評価の分類

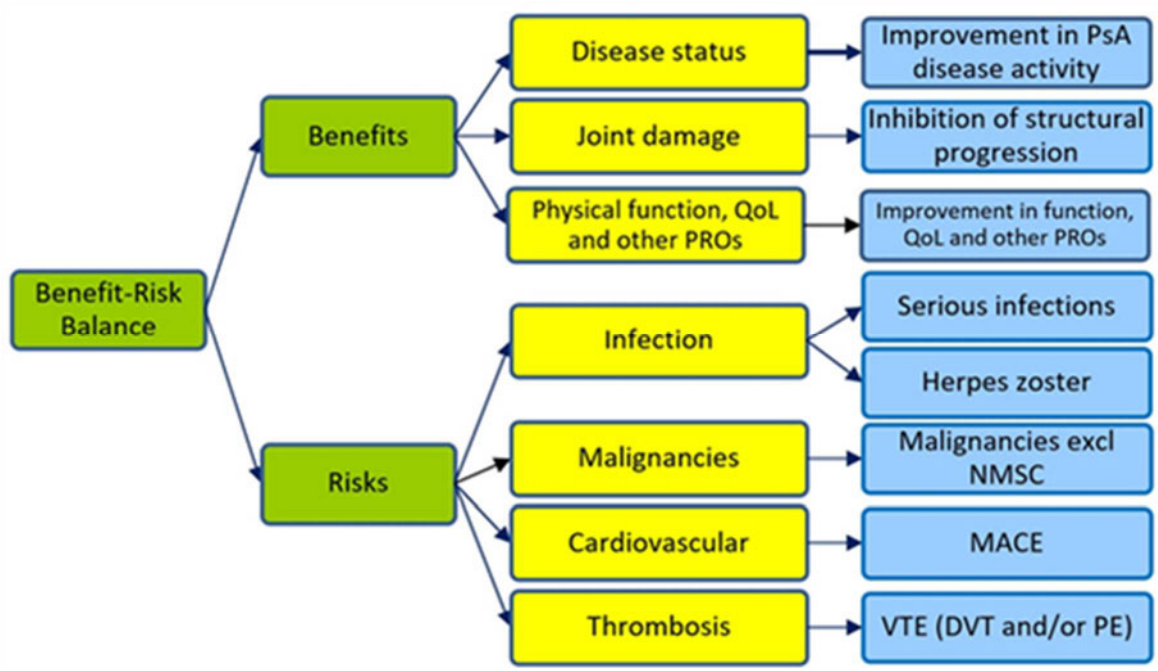


図 2.5.6-2. Non-bDMARD-IR 及び bDMARD-IR 被験者における投与 24 週時までのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィット・リスクのフォレストプロット（プラセボ対照併合解析集団）

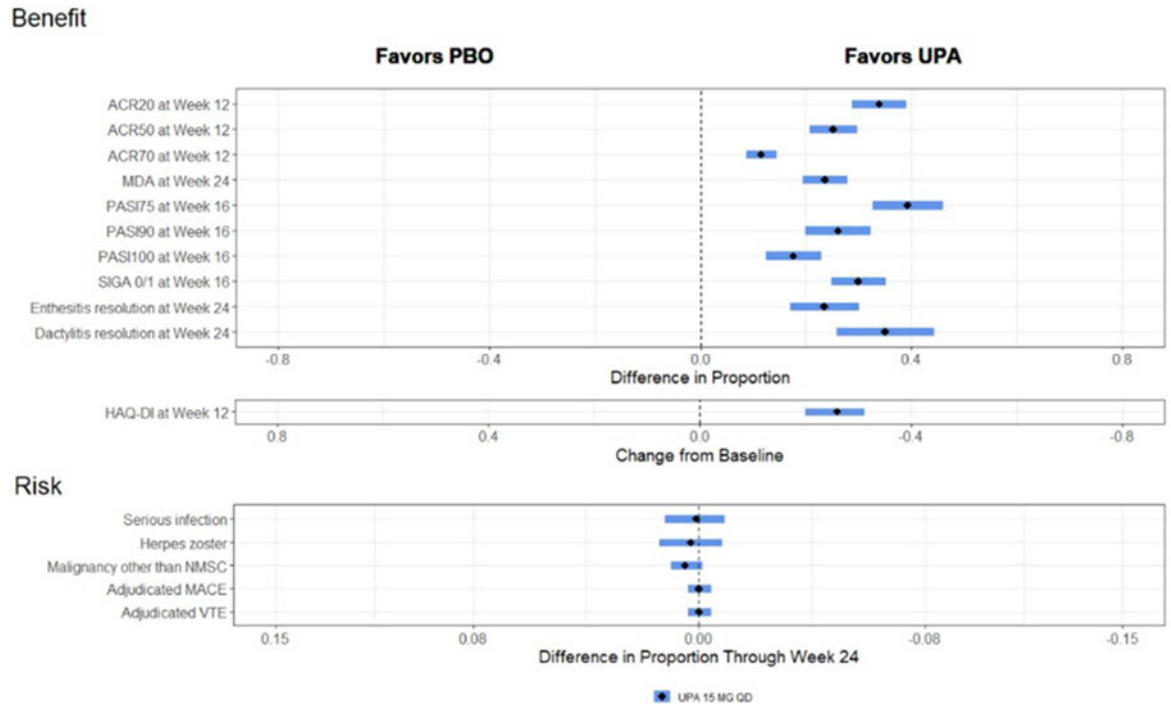
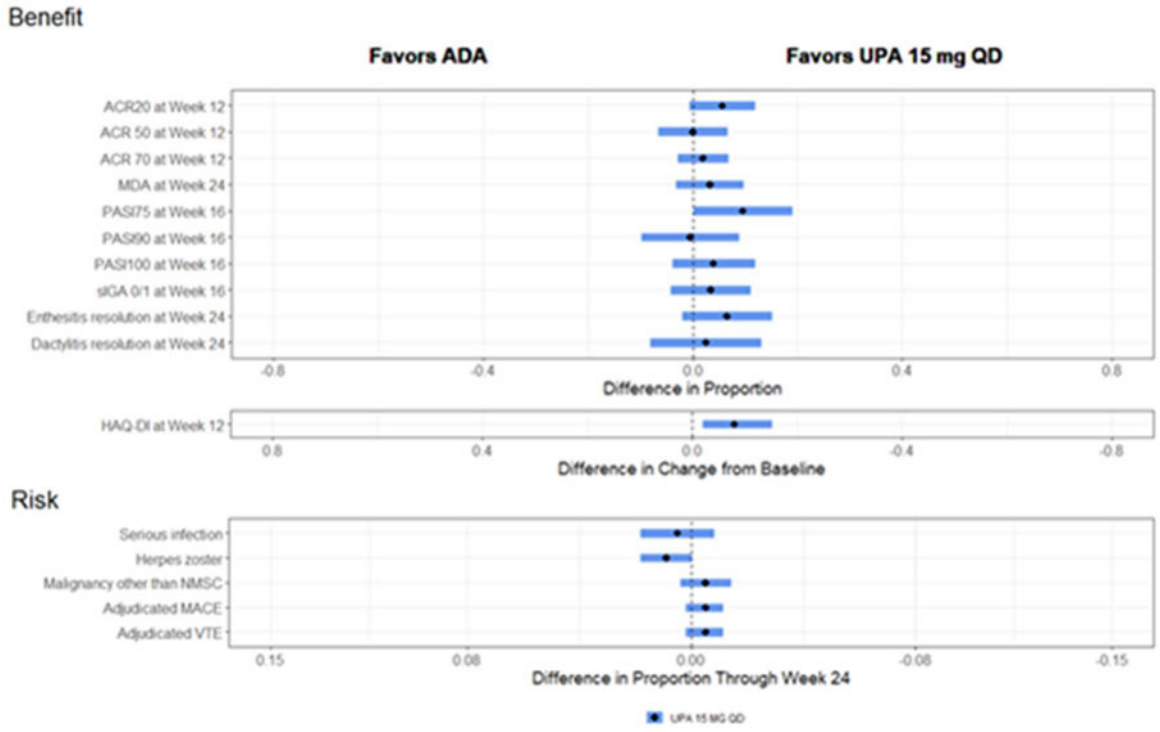


図 2.5.6-3. Non-bDMARD-IR 被験者における投与 24 週時までのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与対アダリムマブのベネフィット・リスクのフォレストプロット（M15-572 試験）



2.5.6.2.1 ベネフィット

2.5.6.2.1.1 症状・徴候

臨床的重要性

乾癬性関節炎には根治治療がないため，その治療においては症状（圧痛，腫脹，こわばり，皮膚症状）をコントロールし，関節の構造的損傷を防止することに重点が置かれている。

乾癬性関節炎は多様な臨床症状を有することから，疾患活動性の評価には，OMERACT で定義される疾患を代表する複数の項目での評価が必要である。関節症状では，改善がそれぞれ 20%，50%，70%であった被験者の割合を評価するための ACR20，50，70 反応率を含め複数の評価が必要である。更に，乾癬性関節炎の皮膚症状の評価では，皮膚症状がそれぞれ 75%，90%，100%消失した被験者の割合を評価するために PASI75，90，100 反応率を用いた。また，ほとんどの皮膚症状が消失した被験者の割合を評価するために，sIGA が 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合である sIGA 改善率を用いた。乾癬性関節炎における腱付着部炎，指趾炎及び体軸性脊椎関節炎症状も，疾患状態の評価における重要な構成要素であるため，個別に評価した。

指趾炎及び腱付着部炎の消失に加えて，乾癬性関節炎においても重要な体軸性脊椎関節炎に関わる項目を，疲労，脊椎痛，関節痛/腫脹，圧痛領域の不快感，朝のこわばりの強さ及び長さの 6 つの質問項目で構成される BASDAI（ベースラインからの変化量及び改善が 50%であった被験者の割合を評価する BASDAI50 反応率）と，PtGA，hsCRP 及び複数の BASDAI の質問項目から構成される ASDAS（ベースラインからの変化量及び ASDAS < 1.3 を示す ASDAS における非活動性疾患）を用いて個別に評価した。

また，包括的な疾患コントロールの指標として用いられる MDA を評価した。MDA はバリデーションが取れている乾癬性関節炎の複合評価であり，関節の圧痛，関節の腫脹，皮膚評価，疼痛評価，患者による疾患活動性の評価，身体機能及び腱付着部評価を包含している。

主要なエビデンス

ウパダシチニブ 15 mg による乾癬性関節炎の疾患活動性の改善は，bDMARD の投与を受けたことがない non-bDMARD-IR 集団，及び治療抵抗性の bDMARD-IR 集団のいずれにおいても示された。

ウパダシチニブ 15 mg は，non-bDMARD-IR 及び bDMARD-IR いずれの被験者集団においても，プラセボ投与群との比較で，主要評価項目である投与 12 週時の ACR 20 反応率を達成した。プラセボ対照併合解析集団においても同様に，ウパダシチニブ 15 mg の投与 12 週時の ACR 20 反応率は，プラセボと比較して高かった（ウパダシチニブ：66.1%，プラセボ：32.1%，名目 *P* 値 < 0.05）（表 2.5.6-1）。広範な人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性に関わらず，投与 12 週時の ACR 20 反応率は一貫していた。

短期の有効性併合解析の結果から，ウパダシチニブ 15 mg は，プラセボ群と比較して，乾癬性関節炎の症状及び徴候（関節症状，腱付着部炎，指趾炎及び皮膚症状）における高い有効性

が示された（図 2.5.6-2 及び表 2.5.6-1）。同様に乾癬性関節炎の脊椎関節症状に対する有効性も，投与 24 週時の BASDAI と ASDAS により，プラセボと比較して高いことが示された（名目 *P* 値 < 0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.40 及び Table 14.2 4.45 並びに M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 4.37 及び Table 14.2 4.42）。また， 投与 24 週時の M15-572 試験の BASDAI50 反応率（ウパダシチニブ：59.0%，プラセボ：26.9%），M15-554 試験の BASDAI50 反応率（ウパダシチニブ：31.6%，プラセボ：4.0%），M15-572 試験の ASDAS 非活動性疾患を有する被験者の割合（ウパダシチニブ：41.7%，プラセボ：13.1%），及び M15-554 試験の ASDAS 非活動性疾患を有する被験者の割合（ウパダシチニブ：28.9%，プラセボ：2.7%）においても同様に有効性が示された（それぞれ名目 *P* 値 < 0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.41.1 及び Table 14.2 4.46.1 並びに M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 4.38.1 及び Table 14.2 4.43.1）。

更に，投与 24 週時には，包括的な疾患コントロールの指標である MDA を達成した被験者の割合が高いことが示された（図 2.5.6-2 及び表 2.5.6-1）。

有効性併合解析の結果と個々の第 III 相試験の結果は一貫しており，乾癬性関節炎の疾患活動性の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 群の有効性はプラセボ群よりも優れていることが示された。

表 2.5.6-1. 乾癬性関節炎の疾患活動性指標におけるウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ群の有効性（プラセボ対照併合解析集団）

	Placebo	Upadacitinib 15 mg QD	Between Group Comparison (Upadacitinib Versus Placebo)	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	Response Rate Difference (95%CI)	P-value
ACR20 Week 12[a]	204/635 (32.1)	423/640 (66.1)	33.9 (28.8, 39.0)	< 0.0001
ACR50 Week 12	66/635 (10.4)	228/640 (35.6)	25.2 (20.8, 29.6)	< 0.0001
ACR70 Week 12	11/635 (1.7)	85/640 (13.3)	11.5 (8.7, 14.3)	< 0.0001
PASI 75 Week 16[b]	66/342 (19.3)	202/344 (58.7)	39.3 (32.6, 45.9)	< 0.0001
PASI 90 Week 16[b]	37/342 (10.8)	127/344 (36.9)	26.1 (20.0, 32.1)	< 0.0001
PASI 100 Week 16[b]	23/342 (6.7)	84/344 (24.4)	17.6 (12.4, 22.8)	< 0.0001
sIGA 0/1 Week 16[c]	49/476 (10.3)	198/493 (40.2)	29.9 (24.8, 35.0)	< 0.0001
Enthesitis Resolution (LEI = 0) Week 24[d,e]	100/385 (26.0)	202/403 (50.1)	23.5 (17.0, 30.0)	< 0.0001
Dactylitis Resolution (LDI = 0) Week 24[e,f]	68/190 (35.8)	136/191 (71.2)	35.0 (25.9, 44.2)	< 0.0001
MDA Week 24	58/635 (9.1)	210/640 (32.8)	23.6 (19.4, 27.8)	< 0.0001

a. Upadacitinib 15 mg QD met the primary endpoint of ACR20 response at Week 12 vs. placebo in Study M15-572 (non-biologic DMARD-IR) and Study M15-554 (bDMARD-IR).

b. For subjects with ≥ 3% BSA-Ps at baseline.

c. For subjects with baseline sIGA ≥ 2.

d. For subjects with baseline LEI > 0.

e. Ranked key secondary endpoint for Study M15-572 (non-biologic DMARD-IR) only.

f. For subjects with baseline LDI > 0.

Cross reference: ISE Figure 1.2 1.1.1, Table 1.2 2.1; Table 1.2 2.3; Table 1.2 2.4; Table 1.2 2.5; Table 1.2 3.3, Table 1.2 4.2

迅速な効果発現

ウパダシチニブ 15 mg 投与により，ベースライン後の初回来院である投与 2 週時という早期から改善が認められ，ACR 20 反応率はプラセボ群に比べて高かった。

長期の効果持続

長期的な効果の持続が 56 週まで得られたデータによって裏付けられている。申請時データカットオフ時までに被験者の約 40～50%が投与 56 週の治験来院を完了した。両試験ともに，ウパダシチニブを投与した被験者の ACR20 / 50 / 70 反応率は，24 週から 56 週まで経時的に更に上昇するか，持続した。また，投与 56 週時データカットオフに基づく長期有効性のデータからも，ウパダシチニブの良好な治療効果が投与 56 週時まで持続したことが裏付けられた（詳細は 2.5.4.4.1 項［M15-572 試験］及び 2.5.4.4.2 項［M15-554 試験］参照）。

ウパダシチニブとアダリムマブの比較

ウパダシチニブ 15 mg は，検討したすべての症状・徴候の評価項目において，アダリムマブ群と比較してより高い又は同様の有効性を示した（図 2.5.6-3）。

注目すべき点として，ウパダシチニブ 15 mg は，多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目である投与 12 週時の ACR 20 反応率において，アダリムマブ群に対する非劣性を示した（ウパダシチニブ：70.6%，アダリムマブ：65.0%，アダリムマブに対するウパダシチニブの効果の比率：119.4%［95% CI：98.0%，147.0%］，両群の反応率の差：5.6［95% CI：-0.6，11.8］）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.8.1）。

ウパダシチニブ 15 mg は，　投与 24 週時の ACR20 反応率において，アダリムマブ群と比較して大きな改善を示した（ウパダシチニブ：73.4［95% CI：69.2，77.6］，アダリムマブ：67.1［62.7, 71.6］，名目 *P* 値 ＜0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.11.1）。

ウパダシチニブ 15 mg は，投与 24 週時の ACR50 及び ACR70 反応率において，アダリムマブ群と比較して顕著に高い有効性を示した（それぞれ名目 *P* 値 ＜ 0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.12.1 及び Table 14.2　4.13.1）。

また，ウパダシチニブ 15 mg は，腱付着部炎，皮膚症状，軸性脊椎関節炎に対して，アダリムマブ群と比較して高い，又は同様の有効性を示した。加えて，投与 24 週時の指趾炎の評価項目及び MDA においては，アダリムマブと同様の有効性を示した。

最初にウパダシチニブ 15 mg に無作為割付けされた被験者は，ACR20 / 50 / 70 反応率において，投与 24 週から投与 56 週まで，アダリムマブ群よりもおおむね高い傾向を持続的に示した（詳細は 2.5.4.4.1 項［M15-572 試験］）。

ウパダシチニブ単剤療法と併用療法

ウパダシチニブ単剤療法の被験者と non-bDMARD を併用した被験者の有効性を比較する併合解析を，乾癬性関節炎の病状の評価項目［ACR20 / 50 / 70，指趾炎の消失（LDI = 0），腱付着部炎の消失（LEI = 0），sIGA 改善率，PASI75 / 90 / 100，及び MDA］に対して実施した。ウパダ

シチニブ 15 mg の単剤療法は，評価されたすべての評価項目にわたって，non-bDMARD との併用療法と同様の有効性を示した。

2.5.6.2.1.2 関節の構造的損傷の抑制

臨床的重要性

関節の構造的損傷の進行防止は極めて重要である。関節の構造的損傷は不可逆的であり，患者に対し，機能及び関節可動性の喪失による永続的な障害をもたらし得る。

乾癬性関節炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムでは，確立された評価手法である SHS（mTSS と同等）を用いて，関節の構造的損傷の X 線画像上の進行を評価した。

主要なエビデンス

ウパダシチニブ 15 mg は，投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量において，プラセボ群と比較して統計学的に高い有効性を示し，関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した（ウパダシチニブ：-0.04，プラセボ：0.25）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 1.1）。

ウパダシチニブ 15 mg の投与 24 週時の X 線画像上の進行が認められなかった被験者（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合は，プラセボ群に比べて高かった（ウパダシチニブ：93.4%，プラセボ：89.2%，名目 *P* 値 < 0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.1.1）。また，投与 24 週時の X 線画像上で疾患進行が認められなかった被験者（SHS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義）の割合でも同様の結果が認められた（ウパダシチニブ：96.2%，プラセボ：91.9%，名目 *P* 値 ＜0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.1.2）。

ウパダシチニブ 15 mg は，アダリムマブ群と同等の関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した。投与 24 週時の X 線画像上の SHS のベースラインからの変化量は，同程度であった（ウパダシチニブ：-0.04，アダリムマブ：0.01）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.4.1）。

投与 24 週時の X 線画像上の進行が認められなかった被験者（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合においても同程度であった（ウパダシチニブ群：93.4%，アダリムマブ群：93.0%）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.1.1）。また，投与 24 週時の X 線画像上で疾患進行が認められなかった被験者（SHS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義）の割合でも同様の結果が認められた（ウパダシチニブ：96.2%，アダリムマブ：94.8%）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.1.2）。

また，投与 56 週時データカットオフに基づく長期有効性のデータから，これらのウパダシチニブの関節の構造的損傷の進行抑制効果は投与 56 週時まで持続したことが裏付けられた（詳細は 2.5.4.4.1 項［M15-572 試験］）。

2.5.6.2.1.3 身体機能，QOL 及びその他の患者報告アウトカム

臨床的重要性

乾癬性関節炎患者は，慢性関節痛，身体機能及び活動障害，疲労，並びに精神的苦痛など，社会活動への参加能力及び全体的な QOL に対する悪影響を経験することが多い。患者による疾患とその影響の評価は，乾癬性関節炎の治療反応に対する評価の重要な部分であり，医師による評価を補完する重要な要素である。

HAQ-DI では，着衣，起立，食事及び歩行に関する 8 つの項目について機能的能力を評価し，0.35 以上の改善が認められた場合に臨床的に意義があると判断する [34]。

バリデーション済みの質問票［慢性疾患療法の機能的評価 倦怠感（FACIT-F），仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI），乾癬症状自己評価（SAPS），バース強直性脊椎炎疾患活動性指標（BASDAI）の質問 5 及び 6，SF-36］を用いて，疲労，作業障害，乾癬症状，疼痛及び朝のこわばりの改善及び健康関連 QOL を評価した。

主要なエビデンス

ウパダシチニブ群で，プラセボ群と比較して身体機能の改善が認められた。ウパダシチニブ 15 mg では，投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量において，プラセボ群と比較して顕著に高い有効性が認められた（ウパダシチニブ：-0.38，プラセボ：-0.12，名目 *P* 値 < 0.05）（図 2.5.6-3，ISE Table 1.2　2.2）。

HAQ-DI で臨床的意義のある改善（≥ 0.35）を認めた被験者の割合は，non-bDMARD-IR 集団では（ウパダシチニブ：57.9%，プラセボ：33.4%，名目 *P* 値 < 0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.49.1）及び bDMARD-IR 集団では（ウパダシチニブ：44.6%，プラセボ：27.2%，名目 *P* 値 < 0.05）（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.46.1）であり，プラセボと比較して顕著に高い有効性を示した。臨床的に意義のある改善はベースライン後の初回来院である投与 2 週時の早期から認められた。

いずれの試験においても，ウパダシチニブ 15 mg で，投与 12 週時までに疲労，朝のこわばり，疼痛，健康関連 QOL 及び仕事の障害がプラセボ群に比べて大きく改善した。投与 16 週時においても，SAPS による乾癬症状の患者報告はプラセボ群より少なかった。ウパダシチニブ 15 mg において，これらの評価は，投与 56 週時まで経時的に更に改善するか，改善が持続した。

ウパダシチニブとアダリムマブの比較

ウパダシチニブ 15 mg は，身体機能，健康関連 QOL 及びその他の患者報告アウトカムにおいて，アダリムマブと比較して大きな改善，又は同様の改善を一貫して示した。

特に投与 12 週から 24 週時の HAQ-DI（ベースラインからの変化及び臨床的に意義のある改善），投与 12 週時と 16 週時の SF-36 PCS，投与 16 週時と 24 週時の SAPS，投与 24 週時の朝のこわばり（全体的な症状，重症度及び持続時間）及び WPAI activity impairment については，アダリムマブと比較して大きな改善を示した（名目 *P* 値 <0.05）。

ウパダシチニブ 15 mg におけるこれらの改善は，投与 56 週時まで，アダリムマブ投与群と比較して数値的に大きい傾向にあった。

2.5.6.2.1.4 日本におけるベネフィット

日本の患者においても同様のベネフィットが期待される。Non-bDMARD-IR 集団（M15-572 試験）及び bDMARD-IR 集団（M15-554 試験）において，日本人部分集団及び全体集団でのウパダシチニブの有効性を比較した（詳細は 2.7.3.3.3.1 項，全体集団の結果の詳細は 2.5.4.4.1 項［M15-572 試験］及び 2.5.4.4.2 項［M15-554 試験］参照）。

M15-572 試験及び M15-554 試験の日本人部分集団では，投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高く，一貫性が認められた。また，順位付けされた主な副次評価項目においても，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。日本人部分集団の被験者数少なく，解釈には限りがあるものの，有効性に関して，全体集団との間に大きな違いは認められなかった。

2.5.6.2.2 リスク

ウパダシチニブの主要なリスクはいずれも，現在市販されている JAK 阻害薬でも認められている。

ウパダシチニブの乾癬性関節炎を対象とした臨床開発プログラムにおける主要リスクの短期の発現被験者数及び長期の発現件数の要約を表 2.5.6-2 に示す。

表 2.5.6-2. ウパダシチニブの乾癬性関節炎臨床開発プログラムにおける主要リスクの短期発現被験者数及び 100 人年あたりの長期発現数

	Short-Term (Through Week 24)				Long-Term (All Exposure)		
	Placebo-Controlled Analysis Set		Study M15-572 (non-biologic DMARD-IR)		Any Upadacitinib Analysis Set	Study M15-572 (non-biologic DMARD-IR)	
	Placebo (N = 635) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 640) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429) n (%)	Adalimumab 40 mg EOW (N = 429) n (%)	Any Upadacitinib 15 mg QD	Upadacitinib 15 mg QD	Adalimumab 40 mg EOW
Serious infections	5 (0.8)	6 (0.9)	5 (1.2)	3 (0.7)	2.3 E/100 PY (PY = 1247.2)	2.9 E/100 PY (PY = 839.1)	1.3 E/100 PY (PY = 631.4)
Herpes zoster	5 (0.8)	7 (1.1)	4 (0.9)	0	3.8 E/100 PY (PY = 1247.2)	3.9 E/100 PY (PY = 839.1)	0.5 E/100 PY (PY = 631.4)
Malignancies other than NMSC	0	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	0.7 n/100 PY N = 907	0.6 n/100 PY N = 617	0.6 n/100 PY N = 429
Adjudicated MACE	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0.3 n/100 PY N = 907	0.4 n/100 PY N = 617	0.5 n/100 PY N = 429
Adjudicated VTE	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0.3 n/100 PY N = 907	0.4 n/100 PY N = 617	0.3 n/100 PY N = 429

Cross reference: ISS Table 2.4 1.1.2.1; Study M15-572 W24 CSR Table 14.3 1.1.2.1; ISS update Table 2.4 2.2.1; Study M15-572 W56 CSR Table 14.3 1.1.2

2.5.6.2.2.1 重篤な感染症

臨床的重要性

重篤な感染症は，乾癬性関節炎患者において，死亡リスクの上昇につながる重要な懸念事項である。乾癬性関節炎患者は，疾患自体が免疫系に及ぼす影響のため，及び疾患治療に使用される様々な免疫抑制剤による続発症のため，重篤な感染症のリスクが高い。

主要なエビデンス

ウパダシチニブ 15 mg 群の重篤な感染症の報告は，短期投与及び長期投与のいずれにおいても，プラセボ群及びアダリムマブ群と同程度であった（表 2.5.6-2）。ウパダシチニブ 15 mg 群における重篤な感染症のリスクは，経時的な増加を示さなかった。また，65 歳以上の被験者における長期の重篤な感染症の発現割合は，65 歳未満の被験者と比較して高かった。

全ウパダシチニブ併合解析対象集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）における全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 5 件以上発現した重篤な感染症は，肺炎（6 件［0.5 件/100 人年］）であった。また，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群の 1 名（被験者番号 15111023）が重篤な有害事象の「COVID-19 疑いによる下気道感染」により死亡した。しかし，治験実施医療機関は SARS-CoV-2 感染を確認できなかったことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ後に COVID-19 に関する事象名は削除された。その後の M15-572 試験 CSR W56 では，死亡原因は下気道感染と報告された。当死亡は申請時データカットオフ以降に認められた。

報告された重篤な感染症の種類は，乾癬性関節炎患者集団で予想されるものと同様であった。

全ウパダシチニブ併合解析対象集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団における全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，2 件以上発現した重篤な感染症は認められなかった。

乾癬性関節炎を対象とした臨床開発プログラムにおいて，活動性結核は発現しなかった。

2.5.6.2.2.2 帯状疱疹

臨床的重要性

帯状疱疹の原因となる水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化は，高齢者及び免疫抑制状態にある患者で頻繁に認められ，特徴的な水疱性発疹，重度の疼痛，及び長期的な合併症をもたらすことがある[35, 36]。乾癬性関節炎患者は，基礎疾患及び乾癬性関節炎の治療に使用されている免疫調節療法により帯状疱疹のリスクが高い。また，JAK 阻害は帯状疱疹のリスクを増加させ，アジア地域でのリスクが他の地域と比べて高いことが報告されている[37, 38]。

主要なエビデンス

ウパダシチニブ 15 mg 群の帯状疱疹の報告は，短期投与ではプラセボ群と同程度であったが，長期投与ではアダリムマブ群と比較して多かった（表 2.5.6-2）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）における全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で，帯状疱疹の多くの事象は単一のデルマトーム（66.7%）又は同側の 2 つのデルマトーム（19.0%）に分布していた。全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で， 眼部帯状疱疹が 1 名，耳帯状疱疹（ラムゼーハント症候群）が 1 名認められた（ISS update Table 2.4　5）。また，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で， 2 件のヘルペス後神経痛が認められた（ISS update Table 2.4　4.1.14）。

ウパダシチニブ 15 mg 群の 2 件（0.2 件/100 人年）が治験薬の投与中止に至ったが，帯状疱疹に関連した死亡は認められなかった（ISS update Table 2.4　4.1.14 及び Table 2.4　6.17）。帯状疱疹の報告は，他の地域と比較してアジアで多かった。また，50 歳以上の被験者における報告は，50 歳未満の被験者と比較して多かった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の日本人部分集団における全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，3 件の帯状疱疹が認められた。

2.5.6.2.2.3 NMSC を除く悪性腫瘍

臨床的重要性

乾癬性関節炎を含む自己免疫疾患及び慢性炎症状態は，悪性腫瘍のリスク増加と関連している [39]。また，免疫抑制療法は，免疫監視機構を阻害し，悪性腫瘍のリスクを増加させる可能性がある。

主要なエビデンス

プラセボ対照併合解析集団（投与 24 週時）での悪性腫瘍の報告は，いずれの投与群においても被験者の 0.5%以下であった。M15-572 試験の長期投与では，悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.6 名/100 人年であり，アダリムマブ群では 1.0 名/100 人年であった（表 2.5.6-2）。

また，ウパダシチニブ 15 mg 群での悪性腫瘍（NMSC を除く）のリスクは，経時的な増加を示さなかった。

乾癬性関節炎を対象とした臨床開発プログラムにおいて，発現した悪性腫瘍（NMSC を除く）は，活動性乾癬性関節炎集団で多く認められるものと同様であった。また，リンパ腫の発現は認められなかった。

悪性腫瘍（NMSC を除く）の標準化罹患比（以下「SIR」）の解析を行ったところ，ウパダシチニブ 15 mg 群の SIR 推定値は 1.17（95% CI：0.47-2.42）であり，悪性腫瘍のリスクは一般集団で予期できる範囲内であることが示された。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）では，重篤な悪性腫瘍（NMSC を除く）の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ 15 mg 併合群で 0.6 名/100 人年（7 名）であった（ISS update Table 2.4　4.2.5）。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団における全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，悪性腫瘍（NMSC を除く）は認められなかった。

2.5.6.2.2.4　主要心血管イベント（以下「MACE」）

臨床的重要性

乾癬性関節炎，関節リウマチ，強直性脊椎炎などの炎症性関節炎患者では，心血管疾患のリスクが増加する [40]。ウパダシチニブを含む JAK 阻害薬は，LDL-C を含む血清脂質値を上昇させる。心血管リスク因子を 1 つ以上有する 50 歳以上の患者を対象とした大規模な市販後調査において，トファシチニブ 10 mg の心血管系突然死を含む死亡率が，トファシチニブ 5 mg 及び TNF 阻害薬と比較して高かった [41]。現在，JAK 阻害薬の長期の MACE 発現率を評価する進行中の市販後調査がある。

主要なエビデンス

外部の心血管イベント判定委員会（以下「CAC」）によって判定された MACE をもとに，本項に示した発現割合及び 100 人年あたりの発現件数が算出された。

M15-572 試験の長期投与（W56 の CSR データカットオフ）では，MACE の 100 人年あたりの発現件数は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.4 名/100 人年であり，アダリムマブ群では 0.5 名/100 人年であり，両群で同程度であった（表 2.5.6-2）。

MACE が発現するリスクは比較的一定に推移しており，発現時期では明らかな傾向は認められなかった。

MACE が認められたすべてのウパダシチニブ群の被験者に，複数の心血管リスク因子を有していた。MACE による死亡に至った事象は報告されなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の日本人部分集団における全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，MACE は認められなかった。

2.5.6.2.2.5　静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）

臨床的重要性

静脈血栓塞栓症の発現は，合併症の罹患及び死亡率に関連する [42]。全身性の炎症及び可動性低下など，静脈血栓塞栓症の危険因子は多い。バリシチニブは，関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験の結果から， JAK 阻害薬として初めて静脈血栓塞栓症に関する懸念が提起された。トファシチニブの市販後調査のデータでは，心血管系リスクが高い関節リウマチ患者において

静脈血栓塞栓症の発現リスクが TNF 阻害薬よりも高いことが示されており，特にトファシチニブの高用量（10 mg 1 日 2 回投与）投与患者で顕著であった[43]。

主要なエビデンス

外部の CAC によって確認された静脈血栓塞栓症イベントをもとに，本項に示した発現割合及び 100 人年あたりの発現件数が算出された。

ウパダシチニブ 15 mg 群における静脈血栓症の報告は，短期投与ではプラセボ群及びアダリムマブ群と同様であり，長期投与ではアダリムマブ群と同様であった（表 2.5.6-2）。

静脈血栓塞栓症を発現した被験者は，肥満の既往歴，高血圧，高脂血症，肥満，過去又は現在の喫煙，又は併存疾患（心房細動，感染症など）など， いずれも静脈血栓塞栓症の危険因子を 1 つ以上有していた。

静脈血栓塞栓症が発現するリスクは比較的一定に推移しており，発現時期では明らかな傾向は認められなかった。また，致死性静脈血栓塞栓症は認められなかった。

全ウパダシチニブ併合解析集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の日本人部分集団における全ウパダシチニブ 15 mg 併合群では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

2.5.6.2.2.6 日本におけるリスク

日本の患者においても同様のリスクが考えられる。日本人部分集団では，全体集団と比較して帯状疱疹の報告が多かったものの，全体として，ウパダシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性

臨床試験で十分に評価されていない集団において，ウパダシチニブ投与に関する主要なリスクは不明な点がある。ウパダシチニブとの関連性を確認するために長期間の観察を要するリスク（悪性腫瘍の潜在的リスク，並びに LDL-C / HDL-C の増加と MACE との関連性など）の評価には不確実性が残る。臨床試験の除外基準に基づき，重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者におけるウパダシチニブの曝露は限定的である。同様に，75 歳以上の患者におけるウパダシチニブ投与に関する情報は限定的である。加えて，乾癬性関節炎患者の開発プログラムにおける日本人部分集団のデータは限定的である。

2.5.6.3 リスク管理のための方策

国内で市販されている JAK 阻害薬と同様に，ウパダシチニブの添付文書（案）には，「警告」の項に重篤な感染症と結核（結核に関する事前検査，結核予防を含む），「重要な基本的注意」の項にウイルス再活性化（帯状疱疹を含む），悪性腫瘍，脂質検査値異常を記載し注意喚起を行う。また，ウパダシチニブ投与中に生ワクチン接種は避けることを推奨する。加えて，妊娠

に関して，催奇形性に対する情報及びウパダシチニブ投与中は授乳を推奨しないことも記載する。

乾癬性関節炎の治療に関係する医療従事者にとってはこれらのリスクは特殊なものではないことから，添付文書や患者向医薬品ガイドなどに加え，適正使用ガイドを含む追加のリスク最小化活動を行い，適切に注意喚起することでリスクの最小化が可能であると考える。

乾癬性関節炎に対するウパダシチニブの臨床開発プログラムで得られたウパダシチニブ 15 mg の安全性プロファイルに，関節リウマチで特定されているものと異なる安全性上のリスクは認められなかったため，医薬品リスク管理計画を遂行することで，十分に管理できると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価まとめ

乾癬性関節炎は罹患率が増加している慢性の全身性炎症性疾患であり，関節炎と乾癬の両方の症状を特徴とする。乾癬性関節炎患者には，機能障害，身体障害，進行性の関節の構造的損傷及び QOL の低下が起こり得る。

乾癬性関節炎患者の主な治療目標は，症状のコントロール，炎症の消失，構造的損傷の防止及び機能の正常化により，長期的な QOL を最大限に改善することである。

乾癬性関節炎には，関節の構造的損傷の抑制を含め，筋骨格症状，皮膚症状などのすべての病型及び症状にわたり有効性を有する新たな治療選択肢が必要であり，簡便に投与できる経口薬のニーズも含め，現在も高いアンメットニーズが存在する。

ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与は，乾癬性関節炎の病状において，広く認められている複数の有効性パラメータ（筋骨格症状，関節の構造的損傷の進行，皮膚症状，身体機能，健康関連 QOL 及びその他の患者報告アウトカム）にわたり改善を示した。これは，bDMARD の投与を受けたことがない non-bDMARD-IR 集団，及び bDMARD-IR 集団のいずれにおいても示された。効果の発現は早く，ベースライン後の初回来院である投与 2 週時に認められ，更に改善するか又は効果が 56 週目まで持続した。

ウパダシチニブ 15 mg は，多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目である投与 12 週時の ACR 20 反応率において，アダリムマブに対する非劣性を達成した。また，筋骨格症状，皮膚症状，身体機能，健康関連 QOL 及びその他の患者報告アウトカムにおいて，アダリムマブと比較して高い若しくは同等のベネフィットを示した。加えて，包括的な疾患コントロールの指標においてもアダリムマブと同等の有効性を示した。

DMARD-IR 対象 M15-572 試験及び bDMARD-IR 対象 M15-554 試験の併合解析では，ウパダシチニブ 15 mg の単独療法及び non-bDMARDs との併用療法において，一貫した有効性の結果が示された。

ウパダシチニブ 15 mg は，十分な関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した。X 線画像上の進行の抑制において，プラセボと比較して統計学的に高い有効性を示し，X 線画像上で疾患進行が認められなかった被験者の割合はアダリムマブと同様に高かった。

ウパダシチニブの乾癬性関節炎に関連する主要なリスク（重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍，MACE，及び静脈血栓塞栓症）は，関節リウマチの適応取得時に認められたものと一致しており，現時点までに得られたデータから新たな安全性リスクは認められなかった。これらの主要なリスクは，乾癬性関節炎に対する既存の生物学的製剤で観察されるリスクと重なりがあり，関節リウマチや潰瘍性大腸炎で承認されている他の JAK 阻害薬で観察されるリスクと同様であった。

ウパダシチニブにおける重篤な感染症の報告は，プラセボ及びアダリムマブと同様であった。重篤な感染症の種類は，乾癬性関節炎患者で観察されるものと一致していた。

ウパダシチニブによる帯状疱疹の報告は，短期ではプラセボ及びアダリムマブと同様であったが，長期ではアダリムマブよりも多かった。報告された帯状疱疹の大部分は単一のデルマトームを病変としていた。

悪性腫瘍の報告は少なかったため，投与群間の発現割合及び発現件数の比較は限定的であった。観察された悪性腫瘍の種類には注目すべきパターンはなく，一般に活動性乾癬性関節炎患者の集団で予期されるものと同様であった。

MACE の件数は少なかったため，投与群間の比較において結論を出すことはできなかった。ウパダシチニブの投与を受けた被験者のうち，MACE が発現したすべての被験者には，複数の心血管リスク因子が確認された。

ウパダシチニブ 15 mg 群における判定された静脈血栓塞栓症の報告は，短期ではプラセボ及びアダリムマブと同様であり，長期ではアダリムマブ群と同様であった。判定された静脈血栓塞栓症を経験したすべての被験者は，肥満，高血圧，高脂血症，喫煙中（又は喫煙歴），又は併存症（心房細動，感染症など）の既往歴など，静脈血栓塞栓症のリスク因子を 1 つ以上有していた。

以上のことより，乾癬性関節炎においてウパダシチニブ投与時にみられた安全性データは，長期における帯状疱疹の頻度は標準治療の生物学的製剤より高かったものの，他のリスクは同様又は件数が少なく，関節リウマチなどの他疾患の JAK 阻害薬の取り扱いと同様の注意喚起を行うことで，乾癬性関節炎治療の経験を十分にもつ医師と本剤について十分な知識を有する医師との連携のもと使用可能と考えられた。

ウパダシチニブの長期の安全性を更に明確にするために，関節リウマチと乾癬性関節炎の長期延長試験が継続中であり，関節リウマチ患者を対象に長期の薬理疫学試験が計画中である。加えて，国内では関節リウマチ患者を対象に特定使用成績調査（全例調査）を実施している。

ウパダシチニブの安全性リスクは，乾癬性関節炎を対象とした臨床開発プログラムのデータに基づき，添付文書及び医薬品リスク管理計画を用いて管理可能であると考えられる。

ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与は，単独療法又は non-bDMARD との併用療法のいずれにおいても，乾癬性関節炎の症状を速やかに改善し，長期投与においても効果を維持する簡便な経口治療薬として，乾癬性関節炎のアンメットニーズを満たす。

そのベネフィットは，極めて重要である関節の構造的損傷の進行防止を含め，OMERACT によって定義された乾癬性関節炎の症状領域のすべてにわたり，更に乾癬性関節炎の治療目標と考えられる包括的な疾患コントロールにまで認められた。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.6.6 参考文献

1. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(1):147-56.
2. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. Rheumatology (Oxford). 2011;50(1):25-31.
3. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33(7):1431-4.
4. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2020 Mar 11. pii: keaa062. doi: 10.1093/rheumatology/keaa062. [Epub ahead of print].
5. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, et al. Uveitis in spondyloarthritis: an overview. J Rheumatol Suppl. 2015;93:27-9.
6. Magrey MN, Antonelli M, James N, et al. High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. Arthritis. 2013;2013:762921.
7. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. Q J Med. 1987;62(238):127-41.
8. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):677-98.
9. Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1593-601.
10. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. P T. 2010;35(12):680-9.

11. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. PLoS One. 2015;10(4):e0123582.
12. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, et al. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):28-34.
13. Eder L, Cohen AD, Feldhamer I. The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel – a population based study. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):3.
14. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1591-7.
15. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. J Rheumatol. 2009;36(2):361-7.
16. Solmaz D, Eder L, Aydin SZ. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32(2):295-311.
17. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251-65.
18. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.
19. Ciocon DH, Kimball AB. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? Br J Dermatol 2007;157(5):850-60.
20. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, et al. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38(12):1125-9.
21. Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. J Rheumatol. 2015;42(8):1439-42.
22. 朝比奈昭彦，梅澤慶紀，大槻マミ太郎ほか. 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌；129(13): 2694-701.
23. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):499-510.
24. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71.

25. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):5-32.
26. Cosentyx® (secukinumab) injection [package insert]. East Hanover, NJ; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2016.
27. Stelara® (ustekinumab) injection [package insert]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc, 2014.
28. Enbrel® (etanercept) [package insert]. Thousand Oaks, CA; Amgen, 2015.
29. Remicade® (infliximab) [package insert]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc, 2015.
30. Humira® (adalimumab) injection [package insert]. North Chicago, IL; AbbVie Inc. 2020.
31. Cimzia® (certolizumab pegol) injection [package insert]. Smyrna, GE; UCB, Inc. 2016.
32. Simponi® (golimumab) injection [package insert]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc. 2016.
33. Orbai A-M, de Wit M, Mease P, et al. Updating the psoriatic arthritic core domain set: a report from the PsA workshop at OMERACT 2016. J Rheumatol. 2017;44 (10):1522-8.
34. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S14-8.
35. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc. 2007;82(11):1341-9.
36. Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and ophthalmological manifestations of varicella zoster virus. J Neuroophthalmol. 2019;39(2):220-31.
37. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. J Rheumatol. 2019;46(1):7-18.
38. Yamaoka K. Benefit and risk of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on herpes zoster. Drug Saf. 2016;39(9):823-40.
39. Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2011;21(1):80-5.
40. 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.
41. Xeljanz® (tofacitinib) tablets [package insert]. New York, NY; Pfizer Inc., 2019.

42. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. Arthritis Res Ther. 2017;18;19(1):102.

43. Xeljanz (tofacitinib) Article-20 procedure - Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots; EMA: EMA/584781/2019.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。