2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤組成 3
2.7.1.1.2 分析法 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1 M20-017 試験 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.3.1 食事の影響 8

表一覧

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの臨床試験用製剤の組成 4
表 2.7.1-2. ウパダシチニブの市販用製剤の組成 5
表 2.7.1-3. 臨床試験で使用した濃度測定法 6
表 2.7.1-4. 絶食条件下，高脂肪/高カロリー食摂取後における市販用製剤に対する臨床試験用製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間） 7

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）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours after dosing	0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{12-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 12 hours after dosing to time of last measurable concentration	投与後 12 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－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
AUC_t	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration	0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度

2.7.1.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的なヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）の阻害剤であり，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。更に，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。

本概要では，乾癬性関節炎の治療薬としてのウパダシチニブの開発及び申請に関連する製剤開発，生物薬剤学試験及び分析法の概要を示す。

本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は，15 mg の 1 日 1 回投与である。市販用の 15 mg 製剤は紫色の錠剤であり，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は，生物学的に同等な製剤であることが確認されている（2.7.1.1.1, 2.7.1.2.1 項）。また，市販用製剤の 15 mg 錠と 7.5 mg 錠については，関節リウマチの承認申請時に提出した *in vitro* 溶出試験の結果から，両製剤の溶出挙動の同等性が確認されている。

2.7.1.1.1 製剤組成

乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験用製剤及び市販用製剤の組成をそれぞれ表 2.7.1-1 及び表 2.7.1-2 に示す。申請予定製剤である 15 mg 含量の製剤について，内核錠の処方は臨床試験用製剤と市販用製剤で同一であり，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（CTD2.3.P.2.23 項）。

なお，本承認申請では 1 日 1 回 30 mg の用法・用量を申請しないため，市販用製剤 30 mg について乾癬性関節炎を適応症とした承認申請は予定していない。

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの臨床試験用製剤の組成

Component	Quality Standard	Function	15 mg ER17Y Amount (mg)/Tablet	15 mg ER17Y % in Tablet[d]	30 mg ER18Y Amount (mg)/Tablet	30 mg ER18Y % in Tablet[d]
Tablet Core						
[redacted]						
Upadacitinib Hemihydrate[a]	In house standard	Active	15.4	3.20	30.7	6.40
Microcrystalline Cellulose (≥ 70% through 75 µm screen)	[redacted]					
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s						
Water, Purified[c]						
Microcrystalline Cellulose (≤ 55% through 75 µm screen)						
Mannitol						
Tartaric Acid (Powdered)						
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s						
Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous						
Magnesium Stearate						
Film-Coating Powder, Yellow						
Water, Purified[c]						
		Total Tablet Weight[b]		494		

Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; NF = National Formulary; JP = Japanese Pharmacopeia; USP = United States Pharmacopeia

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

b. Any differences from totals due to rounding.

c. Removed during processing.

d. Each ingredient expressed as a percentage of the total core weight.

表 2.7.1-2. ウパダシチニブの市販用製剤の組成

Component	Quality Standard	Function	15 mg ER17 Amount (mg)/Tablet	15 mg ER17 % in Tablet[d]	30 mg ER18 Amount (mg)/Tablet	30 mg ER18 % in Tablet[d]
Tablet Core						
[redacted]						
Upadacitinib Hemihydrate[a]	In house standard	Active	15.4	3.20	30.7	6.40
Microcrystalline Cellulose (≥ 70% through 75 µm screen)	[redacted]					
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s						
Water, Purified[c]						
[redacted]						
Microcrystalline Cellulose (≤ 55% through 75 µm screen)						
Mannitol						
Tartaric Acid (Powdered)						
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s						
Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous						
Magnesium Stearate						
[redacted]						
Opadry II Purple 85F100091						
Opadry II Red 85F150093						
Water, Purified[c]						
		Total Tablet Weight[b]		494		

Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; NF = National Formulary; JP = Japanese Pharmacopeia; USP = United States Pharmacopeia

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

b. Any differences from totals due to rounding.

c. Removed during processing.

d. Each ingredient expressed as a percentage of the total core weight.

2.7.1.1.2 分析法

ヒト血漿中のウパダシチニブ濃度は，関節リウマチの承認申請時と同一の，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて測定した。臨床試験で使用した測定法を表 2.7.1-3 に示した。

表 2.7.1-3. 臨床試験で使用した濃度測定法

Validation Report	Matrix	Report Site	Study
c-da-rd12654-val-lcms-pla c-da-rd160683-update-lcms-plasma c-da-rd181039-update-val-lcms-pla	Plasma	AbbVie	M15-554 M15-572 M20-017
c-da-17bas0220-val-lcms-pla c-da-rd180266-xval-lcms-pla	Plasma	WuXi	M15-572

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 M20-017 試験

M20-017 試験は，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バイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，単回投与，非盲検，無作為化，4 期，4 順序，2 パートのクロスオーバー試験である。

パート 1 では，39 名の健康被験者を対象として，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後におけるウパダシチニブの市販用製剤 15 mg（標準製剤）に対する臨床試験用製剤 15 mg（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。パート 2 では，40 名の健康被験者を対象として，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後におけるウパダシチニブの市販用製剤 30 mg（標準製剤）に対する臨床試験用製剤 30 mg（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

線形混合効果解析により得られた相対的バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-4 に示す。15 mg 及び 30 mg 含量の製剤のいずれについても，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の相対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である 0.8～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.1-4. 絶食条件下，高脂肪/高カロリー食摂取後における市販用製剤に対する臨床試験用製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter(units)	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% CI
Regimen B vs. A	C_{max} (ng/mL)	29.1	28.1	1.038	0.936 – 1.150
	AUC_t (ng•h/mL)	250	256	0.973	0.919 – 1.031
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	254	265	0.960	0.907 – 1.015
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	184	184	1.003	0.938 – 1.072
	AUC_{12-t} (ng•h/mL)	62.7	70.3	0.892	0.823 – 0.968
Regimen D vs. C	C_{max} (ng/mL)	47.4	48.4	0.980	0.915 – 1.049
	AUC_t (ng•h/mL)	318	335	0.949	0.906 – 0.994
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	323	339	0.952	0.910 – 0.997
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	267	281	0.949	0.897 – 1.004
	AUC_{12-t} (ng•h/mL)	49.1	51.4	0.956	0.882 – 1.036
Regimen F vs. E	C_{max} (ng/mL)	69.4	62.1	1.117	1.042 – 1.197
	AUC_t (ng•h/mL)	513	499	1.029	0.971 – 1.091
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	524	509	1.029	0.971 – 1.091
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	394	369	1.069	0.995 – 1.149
	AUC_{12-t} (ng•h/mL)	113	121	0.931	0.837 – 1.036
Regimen H vs. G	C_{max} (ng/mL)	94.7	94.9	0.998	0.930 – 1.070
	AUC_t (ng•h/mL)	622	627	0.992	0.952 – 1.032
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	630	634	0.994	0.954 – 1.035
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	511	514	0.993	0.946 – 1.043
	AUC_{12-t} (ng•h/mL)	106	107	0.986	0.915 – 1.063

Regimen A: Single 15 mg dose of Phase 3 formulation (ER17Y) administered under fasting conditions (reference for B).

Regimen B: Single 15 mg dose of market-image formulation (ER17) administered under fasting conditions (test for A).

Regimen C: Single 15 mg dose of Phase 3 formulation (ER17Y) administered after a high fat/high calorie meal (reference for D).

Regimen D: Single 15 mg dose of market-image formulation (ER17) administered after a high fat/high calorie meal (test for C).

Regimen E: Single 30 mg dose of Phase 3 formulation (ER18Y) administered under fasting conditions (reference for F).

Regimen F: Single 30 mg dose of market-image formulation (ER18) administered under fasting conditions (test for E).

Regimen G: Single 30 mg dose of Phase 3 formulation (ER18Y) administered after a high fat/high calorie meal (reference for H).

Regimen H: Single 30 mg dose of market-image formulation (ER18) administered after a high fat/high calorie meal (test for G).

Cross reference: M20-017 Table 8, Table 11

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 食事の影響

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 C_{max} 及び AUC_{inf} は，高脂肪/高カロリー食の摂取によってそれぞれ 39%及び 29%増加するものの，臨床的に意味のない程度の影響であることが示されている（関節リウマチ申請時 CTD2.7.1.5.3）。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。

乾癬性関節炎患者を対象に実施した第 III 相試験で使用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が溶出試験及び M20-017 試験の結果から確認されている。したがって，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。

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.2.3.1 乾癬性関節炎患者における母集団薬物動態 5
2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 8
2.7.2.3.2.1 患者集団の影響（乾癬性関節炎患者及び関節リウマチ患者） 8
2.7.2.3.2.2 体重の影響 9
2.7.2.3.2.3 年齢，人種及び性別の影響 10
2.7.2.3.2.4 肝機能障害の影響 10
2.7.2.3.2.5 腎機能障害の影響 11
2.7.2.3.2.6 DMARD 併用の影響 11
2.7.2.3.2.6.1 乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相試験におけるウパダシチニブの血漿中曝露量に対する DMARD の影響 11
2.7.2.3.2.6.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす DMARD の影響の機序評価 12
2.7.2.3.2.6.3 DMARD の薬物動態に及ぼすウパダシチブの影響の機序評価 14
2.7.2.3.2.7 その他の併用薬との薬物相互作用 15
2.7.2.3.3 曝露－反応解析 16
2.7.2.3.3.1 有効性に関する曝露－反応解析 16
2.7.2.3.3.2 安全性に関する曝露－反応解析 20
2.7.2.3.3.3 曝露－反応解析の結論及び申請用量の妥当性 23
2.7.2.3.3.4 特殊集団及び併用投与における用法・用量の妥当性 23
2.7.2.4 参考文献 26

表一覧

表 2.7.2-1. 乾癬性関節炎患者を対象としてウパダシチニブの有効性，安全性及び薬物動態を評価した第 III 相試験 4
表 2.7.2-2. ウパダシチニブの PPK モデルパラメータ推定値 6

表 2.7.2-3. 乾癬性関節炎患者及び関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量のモデル推定値；中央値（5 パーセンタイル-95 パーセンタイル） 7
表 2.7.2-4. 日本人及び非日本人におけるウパダシチニブの血漿中濃度のモデル推定値；中央値（90%信頼区間） 10
表 2.7.2-5. DMARD の併用有無で層別したウパダシチニブの血漿中濃度のモデル推定値；中央値（90%信頼区間） 12
表 2.7.2-6. 汎用される DMARD の消失経路 15
表 2.7.2-7. プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg，30 mg を投与時の有効性のモデル予測値 19
表 2.7.2-8. プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg，30 mg を投与時の重篤な感染症及びヘモグロビン減少の発現割合のモデル予測値 22
表 2.7.2-9. 15 mg 投与時において，曝露量の増加が及ぼす安全性に対する影響 24

図一覧

図 2.7.2-1. 乾癬性関節炎患者における C_{max} 及び AUC に対する共変量の影響のモデル予測 8
図 2.7.2-2. ウパダシチニブの血漿中濃度と最終投与後の時間の関係 9
図 2.7.2-3. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した有効性の結果 18
図 2.7.2-4. ウパダシチニブの C_{avg} に対する投与 12 週の ACR50/ACR70 反応率及び投与 16 週，24 週の sIGA 改善率の実測値とモデル予測値 19
図 2.7.2-5. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した安全性の結果 21
図 2.7.2-6. 24 週までの重篤な感染症，2 g/dL 超のヘモグロビン減少，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割合の実測値及びモデル予測値 22

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
C_{avg}	average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DMARD	disease modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
JAK	janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメントの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的なヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）の阻害剤であり，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。更に，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。

乾癬性関節炎患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）で，非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「DMARD」）との併用又は単独療法におけるウパダシチニブの 1 日 1 回 15 mg 及び 30 mg の有効性及び安全性を評価した。M15-572 試験は，1 種類以上の DMARD で効果不十分又は忍容性のない乾癬性関節炎患者を対象に実施し，M15-554 試験は，1 種類以上の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乾癬性関節炎患者を対象として実施した。これらの第 III 相試験から得られたデータを用いて，PsA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態及び曝露－反応関係を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本承認申請にあたり，臨床試験用製剤と市販用製剤の相対バイオアベイラビリティを評価した M20-017 試験を除き，新たな臨床薬理試験は実施していない。乾癬性関節炎患者を対象として実施した第 III 相試験を表 2.7.2-1 に示す。いずれに試験においても，スパース採血を実施して血漿中濃度を測定し，母集団薬物動態（以下「PPK」）解析を実施した。

表 2.7.2-1. 乾癬性関節炎患者を対象としてウパダシチニブの有効性，安全性及び薬物動態を評価した第 III 相試験

試験	内容	投与
M15-572	1 種類以上の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中等症から重症の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の比較	ウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg
M15-554	1 種類以上の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中等症から重症の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の比較	ウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

M15-572 試験及び M15-554 試験で得られたウパダシチニブの血漿中濃度を用いて，PPK 解析を実施した（R&D/19/1199）。更に，PPK 解析で得られたウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係について，曝露－反応解析により検討した。

2.7.2.3.1 乾癬性関節炎患者における母集団薬物動態

過去の PPK 解析結果を事前情報としてベイズ流モデルを用いた PPK 解析を実施し，乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態学的特性を検討した。健康被験者の第 I 相試験，関節リウマチ患者の第 II 相試験及び第 III 相試験のデータから過去に得られた PPK パラメータを事前情報として用いて，乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相試験である M15-554 試験及び M15-572 試験で得られたデータから，PPK 解析によって乾癬性関節炎患者における薬物動態パラメータを推定した。健康被験者及び関節リウマチ患者で構築されたモデルの構造，変動（個体間及び個体内）及び共変量は，乾癬性関節炎患者においても維持された。

乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの徐放性製剤の薬物動態は，ラグタイムを有する 0 次及び 1 次混合吸収過程で，線形消失の 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。統計学的に有意な共変量として，ウパダシチニブの見かけのクリアランス（以下「CL/F」）において患者集団（関節リウマチ及び乾癬性関節炎患者と健康被験者），クレアチニンクリアランス（以下「CrCL」）及び体重が特定され，見かけの中央コンパートメントの分布容積（以下「Vc/F」）において体重が特定された。視覚的及び統計学的な相関性評価から，乾癬性関節炎患者の薬物動態（以下「PK」）パラメータにおける新たな共変量は特定されなかった。乾癬性関節炎患者のデータで更新した最終モデルから得られた PPK モデルパラメータは，過去に健康被験者及び関節リウマチ患者で構築したモデルパラメータと同様であった（表 2.7.2-2）。

ウパダシチニブを典型的な乾癬性関節炎患者（体重：86.8 kg，CrCL：109 mL/min）に投与したとき，CL/F は 41.9 L/h，定常状態分布容積は 294 L と推定された。第 II 相試験及び第 III 相試験の関節リウマチ患者及び乾癬性関節炎患者における被験者間変動は，CL/F で 36.3%，Vc/F で 60.7%と推定された。

また，第 III 相試験で乾癬性関節炎患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中曝露量のモデル推定値について，更新前のモデルで推定した関節リウマチ患者での値と併せて表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-2. ウパダシチニブの PPK モデルパラメータ推定値

Parameter	Model Updated with PsA Studies		Prior Model in Healthy Subjects and Subjects with RA
	Population Estimate	95% Confidence Interval	Population Estimate
CL/F (L/h)[a]	41.3	40.0 - 42.6	40.9
Vc/F (L) [a]	156	151 - 161	156
Extended-Release KA (1/h)	0.0539	0.0489 - 0.0595	0.0523
Extended-Release Lag time (h)	0.153	0.131 - 0.178	0.154
Fraction of Extended-Release Dose Absorbed through Zero-Order Process (%)	73.1	70.5 - 75.6	74.5
Zero-Order Infusion Duration (h)	3.32	3.21 - 3.43	3.29
Immediate-Release KA (1/h)	2.75	2.37 - 3.18	2.77
Immediate-Release Lag time (h)	0.200	0.185 - 0.216	0.200
Bioavailability of the Extended-Release Formulation Relative to the Immediate-Release Formulation (%)	76.0	73.9 - 78.0	76.2
Q/F (L/h) [a]	3.22	2.88 - 3.60	3.22
Vp/F (L) [a]	67.4	58.7 - 77.3	68.0
CL/F Ratio of diseased Patients Compared to Healthy Subjects [b]	0.756	0.730 - 0.782	0.754
Covariate Exponent of Creatinine Clearance on CL/F [b]	0.258	0.214 - 0.302	0.256
Covariate Exponent of Weight on Vc/F [b]	0.864	0.744 - 0.984	0.804
Covariate Exponent of Weight on CL/F [b]	0.123	0.0569 - 0.189	0.132
ISV on CL/F in Phase 1 (%)	20.5	18.5 - 22.3	20.5
ISV on Vc/F in Phase 1 (%)	24.2	20.6 - 27.4	24.4
ISV on Extended-Release KA (%)	63.8	56.8 - 70.1	66.8
ISV on CL/F in Phase 2/3 (%)	36.3	34.6 - 38.0	36.5
ISV on Vc/F in Phase 2/3 (%)	60.7	51.3 - 68.9	53.0
Proportional Error in Phase 1 SD	0.345	0.325 - 0.364	0.344
Additive Error SD (ng/mL)	0.0809	0.0529 - 0.101	0.0858
Proportional Error in Phase 2/3 SD	0.559	0.550 - 0.568	0.543

CL/F = apparent clearance; CrCL = creatinine clearance; ISV = inter-subject variability; KA = absorption rate constant; Q/F = apparent inter-compartmental clearance; RA = rheumatoid arthritis; SD = standard deviation; Vc/F = apparent volume of distribution of central compartment; Vp/F = apparent volume of distribution of peripheral compartment; %ISV was calculated as SQRT(ω^2) × 100

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

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

$$CL/F = \begin{cases} 41.3 * \left(\frac{CRCL[mL/min]}{108.7\ mL/min}\right)^{0.258} * \left(\frac{WTKG[kg]}{74\ kg}\right)^{0.123}\ \frac{L}{h} & \text{for healthy subjects} \\ 41.3 * \left(\frac{CRCL[mL/min]}{108.7\ mL/min}\right)^{0.258} * \left(\frac{WTKG[kg]}{74\ kg}\right)^{0.123} * 0.756\ \frac{L}{h} & \text{for PsA and RA patients} \end{cases}$$

$$V_c/F = 156 * \left(\frac{WTKG[kg]}{74\ kg}\right)^{0.864} L$$

Cross reference: R&D/19/1199-Table 5

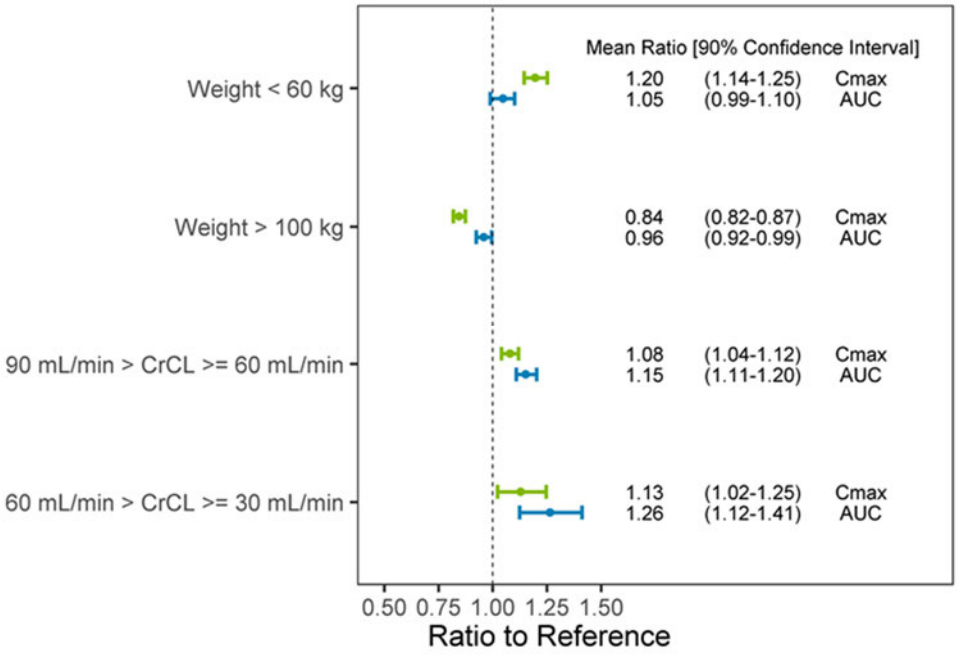
表 2.7.2-3. 乾癬性関節炎患者及び関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量のモデル推定値；中央値（5 パーセンタイル-95 パーセンタイル）

Model	Dose Group	C_{avg} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
PsA	15 mg QD	15.2 (9.59 - 28.7)	37.6 (27.1 - 49.3)	4.24 (1.50 - 19.3)
	30 mg QD	28.9 (19.1 - 54.9)	74.0 (55.6 - 97.8)	8.06 (2.97 - 34.5)
RA	15 mg QD	14.9 (9.75 - 29.2)	41.1 (29.8 – 53.0)	3.73 (1.51 - 18.1)
	30 mg QD	29.5 (19.4 - 55.5)	81.9 (61.4 - 109)	7.52 (2.92 - 31.6)

Cross Reference: R&D/19/1199-Table 7

PPK 解析で特定された統計的に有意な共変量が，乾癬性関節炎患者に対する申請用量であるウパダシチニブの 1 日 1 回 15 mg 投与時の定常状態での AUC 及び C_{max} に及ぼす影響を図 2.7.2-1 に示す。PPK 解析に基づく内因性要因の影響については，2.7.2.3.2 項で詳細に考察する。

図 2.7.2-1. 乾癬性関節炎患者における C_{max} 及び AUC に対する共変量の影響のモデル予測



The reference group for bodyweight was 60 to100 kg and for creatinine clearance was ≥ 90 mL/min.
Cross reference: R&D/19/1199-Figure 9

2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

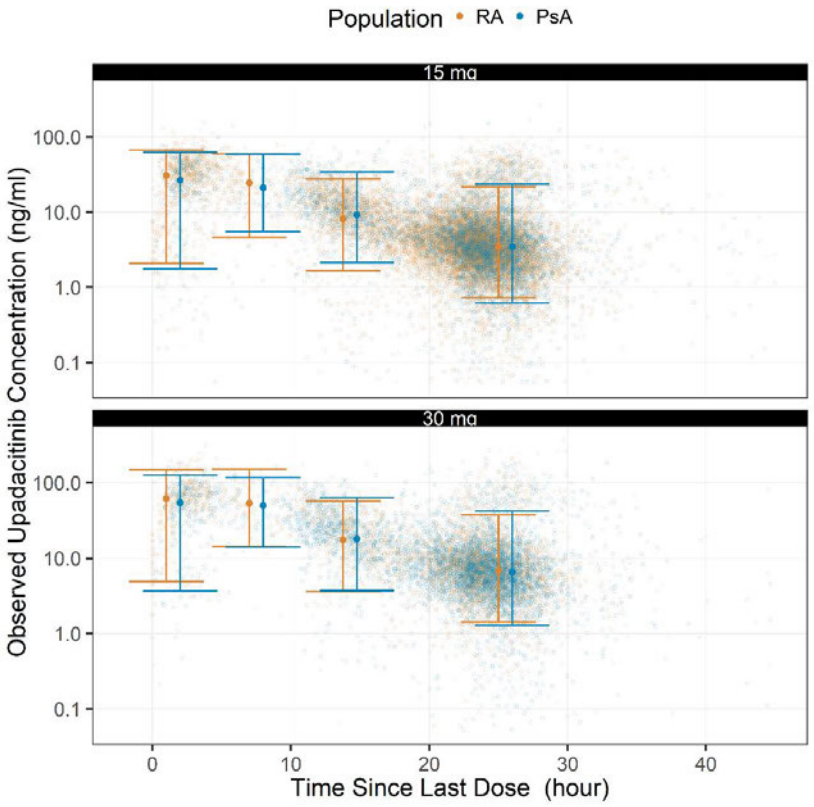
2.7.2.3.2.1 患者集団の影響（乾癬性関節炎患者及び関節リウマチ患者）

M15-554 試験及び M15-572 試験で得られた乾癬性関節炎患者のウパダシチニブの血漿中濃度の実測値を，ウパダシチニブを投与後の時間ごとにプロットして，過去に得られた関節リウマチ患者の血漿中濃度と比較したところ，関節リウマチ患者と乾癬性関節炎患者の血漿中濃度は同様であった（図 2.7.2-2）。

また，過去に健康被験者及び関節リウマチ患者のデータに基づき構築した PPK モデルを，乾癬性関節炎患者のデータを用いて更新したところ，更新後のモデルパラメータは更新前とほぼ同様であった（表 2.7.2-2）。更に，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中曝露量のモデル推定値は，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。

以上のことから，乾癬性関節炎患者と関節リウマチ患者の患者集団の違いは，ウパダシチニブの薬物動態に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2-2. ウパダシチニブの血漿中濃度と最終投与後の時間の関係



Orange circles represent observed upadacitinib concentrations from subjects with RA in Phase 3 studies. Blue circles represent observed upadacitinib concentrations from PsA patients from Studies M15-572 and M15-554. Closed cycles and error bars represent median and 5th and 95th percentiles for the binned observed data.

Cross Reference: R&D/19/1199-Figure 3

2.7.2.3.2.2 体重の影響

PPK 解析において，乾癬性関節炎患者のベースライン時の体重範囲は 41 から 188 kg の範囲であり，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（2.7.2.3.1 項）。PPK モデルに基づくシミュレーションを実施して，ウパダシチニブの血漿中曝露量に及ぼす体重の影響を評価したところ，体重 60～100 kg の乾癬性関節炎患者と比較して，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（図 2.7.2-1）。また，構築した PPK モデルにおいて，体重はクリアランスに対する有意な共変量であったものの，べき乗係数は 0.13 と非常に小さかった（表 2.7.2-2）。これらのことから，ウパダシチニブの曝露量に対する体重の影響は，臨床的に意味のない程度であると考えられた。

PPK 解析，有効性及び安全性の評価（2.7.3 項及び 2.7.4 項），並びに曝露－反応解析（2.7.2.3.3 項）の結果から，乾癬性関節炎患者において体重に基づく用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.2.3 年齢，人種及び性別の影響

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統計学的に有意な共変量ではなく，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（2.7.2.3.1 項）。

乾癬性関節炎患者の第 III 相試験において，PPK 解析によって推定したウパダシチニブの血漿中濃度は，日本人と非日本人で同程度であった（表 2.7.2-4）。また，関節リウマチ患者において，ウパダシチニブの用量で標準化した C_{max} 及び AUC は日本人及び中国人と非日本人で同程度（約 30%以内）であった（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.5.3 項）。これらのことから，ウパダシチニブの血漿中曝露量には人種による臨床的に意義のある差異はないと考えられた。

表 2.7.2-4. 日本人及び非日本人におけるウパダシチニブの血漿中濃度のモデル推定値；中央値（90%信頼区間）

	Treatment	C_{avg} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
Japanese	15 mg QD	15.2 (10.8 - 22.6)	42.4 (28.5 - 52.3)	3.82 (2.54 - 11.2)
Japanese	30 mg QD	31.3 (23.2 - 40.2)	80.6 (63.3 - 109)	8.80 (4.25 - 16.5)
Non-Japanese	15 mg QD	15.2 (9.58 - 28.7)	37.6 (27.2 - 49.3)	4.26 (1.47 - 19.6)
Non-Japanese	30 mg QD	28.8 (19.1 - 55.0)	73.8 (55.4 - 96.9)	7.96 (2.97 - 35.5)

Cross Reference: R&D/19/1199-Table 8

2.7.2.3.2.4 肝機能障害の影響

関節リウマチの承認申請時に実施した M13-539 試験において，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（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.5.4 項）。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。

PPK 解析において，乾癬性関節炎患者のウパダシチニブの薬物動態パラメータ（CL/F, Vc/F）とベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），アスパラギン酸アミノトランスフェラー（以下「AST」），及び血清ビリルビン濃度の関係についてグラフを用いて視覚的に検討を行ったところ，いずれについても明らかな関連傾向は認められなかった（R&D/19/1199-Figure 6, Figure 7）。

M13-539 試験の結果及び安全性に関する曝露－反応解析（2.7.2.3.3.2 項）から，ウパダシチニブを軽度又は中等度の肝機能障害を有する乾癬性関節炎患者に投与する際に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。

2.7.2.3.2.5 腎機能障害の影響

関節リウマチの承認申請時に実施した M13-551 試験で得られた結果から，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者において，ウパダシチニブの AUC は正常腎機能能被験者と比較してそれぞれ 18%，33%及び 44%高く，ウパダシチニブの C_{max} は正常腎機能能被験者と同程度であった（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.5.5 項）。

PPK 解析において，被験者の CrCL はウパダシチニブの CL/F に対する統計学的に有意な共変量であった。

PPK モデルに基づくシミュレーションを実施して，ウパダシチニブの血漿中曝露量に及ぼす腎機能障害の影響を評価したところ，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%高く，C_{max} がそれぞれ約 8%及び 13%高いと予測された（図 2.7.2-1）。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。

重度の腎機能障害における AUC が正常腎機能と比較して 50%未満の増加であること，及び安全性に関する曝露－反応解析の結果（2.7.2.3.3.2 項）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。曝露－反応解析に基づく推奨用量に関する考察の詳細は 2.7.2.3.3.4 項に記載した。

2.7.2.3.2.6 DMARD 併用の影響

2.7.2.3.2.6.1 乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相試験におけるウパダシチニブの血漿中曝露量に対する DMARD の影響

PPK 解析に含まれる全被験者の 1%以上で使用された DMARD（メトトレキサート，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）について，PPK モデルから推定したウパダシチニブの投与間隔中の平均血漿中濃度（以下「C_{avg}」），最低血漿中濃度（以下「C_{min}」）及び C_{max} を DMARD 別に要約した（表 2.7.2-5）。いずれの DMARD についても，ウパダシチニブの血漿中濃度は DMARD 併用の有無にかかわらず同程度であり，これらの DMARD の併用はウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2-5. DMARD の併用有無で層別したウパダシチニブの血漿中濃度のモデル推定値；中央値（90%信頼区間）

Treatment	DMARD	Use	N (%)	C_{avg} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
15 mg QD	Methotrexate	Yes	512 (60.9%)	15.4 (9.76 - 28.9)	37.9 (27.8 - 49.7)	4.42 (1.46 - 19.5)
15 mg QD	Methotrexate	No	329 (39.1%)	14.8 (9.52 - 28.3)	36.8 (26.5 - 47.9)	4.16 (1.55 - 19.2)
15 mg QD	Apremilast	Yes	28 (3.3%)	14.2 (9.35 - 26.5)	35.6 (29.4 - 41.9)	4.03 (1.69 - 18.5)
15 mg QD	Apremilast	No	813 (96.7%)	15.2 (9.59 - 28.7)	37.7 (27.1 - 49.3)	4.26 (1.49 - 19.6)
15 mg QD	Sulfasalazine	Yes	60 (7.1%)	15.2 (9.38 - 31.9)	37.3 (25.9 - 53.0)	4.20 (1.68 - 18.9)
15 mg QD	Sulfasalazine	No	781 (92.9%)	15.2 (9.60 - 28.6)	37.6 (27.2 - 49.3)	4.27 (1.48 - 19.4)
15 mg QD	Leflunomide	Yes	41 (4.9%)	13.8 (9.58 - 19.4)	36.2 (26.8 - 47.2)	3.56 (1.37 - 10.0)
15 mg QD	Leflunomide	No	800 (95.1%)	15.3 (9.59 - 28.8)	37.6 (27.2 - 49.3)	4.33 (1.56 - 19.6)
15 mg QD	Hydroxychloroquine	Yes	9 (1.1%)	14.6 (10.7 - 36.0)	31.9 (30.1 - 48.2)	4.71 (2.13 - 26.0)
15 mg QD	Hydroxychloroquine	No	832 (98.9%)	15.2 (9.58 - 28.7)	37.6 (27.1 - 49.3)	4.24 (1.48 - 19.3)
30 mg QD	Methotrexate	Yes	495 (58.0%)	28.7 (19.5 - 53.2)	74.5 (57.0 - 96.9)	7.82 (3.21 - 33.2)
30 mg QD	Methotrexate	No	358 (42.0%)	29.2 (18.6 - 55.9)	73.1 (54.8 - 98.9)	8.13 (2.83 - 36.7)
30 mg QD	Apremilast	Yes	24 (2.8%)	31.4 (20.9 - 46.9)	71.8 (56.4 - 87.7)	8.79 (4.67 - 25.5)
30 mg QD	Apremilast	No	829 (97.2%)	28.8 (19.1 - 54.9)	74.0 (55.6 - 97.9)	7.92 (2.92 - 34.6)
30 mg QD	Sulfasalazine	Yes	64 (7.5%)	26.5 (18.6 - 49.0)	76.8 (53.4 - 93.3)	6.57 (2.79 - 28.0)
30 mg QD	Sulfasalazine	No	789 (92.5%)	29.0 (19.3 - 55.0)	73.8 (56.1 - 98.1)	8.13 (3.03 - 35.6)
30 mg QD	Leflunomide	Yes	54 (6.3%)	28.1 (18.6 - 57.1)	76.9 (59.9 - 106)	7.08 (2.38 - 38.5)
30 mg QD	Leflunomide	No	799 (93.7%)	29.0 (19.3 - 53.5)	73.8 (55.4 - 96.9)	8.06 (2.97 - 34.2)
30 mg QD	Hydroxychloroquine	Yes	8 (0.9%)	27.8 (23.8 - 57.9)	82.3 (71.3 - 95.7)	6.23 (4.93 - 36.6)
30 mg QD	Hydroxychloroquine	No	845 (99.1%)	29.0 (19.1 - 54.5)	73.9 (55.5 - 97.4)	8.06 (2.95 - 34.4)

Cross reference: R&D/19/1199-Table 6

2.7.2.3.2.6.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす DMARD の影響の機序評価

In vitro 試験の結果から，ウパダシチニブは CYP3A4 によって代謝され，CYP2D6 もわずかに寄与することが示されている（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.1 項）。CYP2D6 については，代謝表現型と経口クリアランスに相関が認められなかったことから，ウパダシチニブの代謝における CYP2D6 の寄与は臨床的に意味のないものと考えられる。また，ウパダシチニブは排出トランスポーターである P-糖蛋白質（以下「P-gp」）及び乳がん耐性蛋白質（以下「BCRP」）の基質であるが，ウパダシチニブが高膜透過性及び高溶解性であることを考慮すると，P-gp，BCRP 及びこれらの阻害剤はウパダシチニブの吸収及び体内動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

以上のことから，CYP3A4 を介する薬物相互作用はウパダシチブの薬物動態に顕著な影響を及ぼす可能性があるが，それ以外の代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬及び誘導薬はウパダ

シチニブの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられる。ウパダシチニブの曝露量は CYP3A4 の強い阻害薬（ケトコナゾール）との併用により約 75%増加し，強い誘導薬（リファンピシン）との併用により約 50%減少した（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.6.1 項）。

乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相試験でメトトレキサート以外に最も多く使用された DMARD は，スルファサラジン，ヒドロキシクロロキン，レフルノミド及びアプレミラストであった（表 2.7.2-5）。以下に，これらの DMARD がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響の機序について考察した。全体として，スルファサラジン，ヒドロキシクロロキン，レフルノミド又はアプレミラストが CYP3A4 に臨床的に意味のある影響を及ぼすことを示唆する文献情報は得られておらず，これらのことからウパダシチニブの薬物動態に対する DMARD 併用の影響は想定されない。このことは，第 III 相試験において DMARD の併用がウパダシチニブの血漿中濃度に影響を及ぼさなかったことによって裏付けられている。

スルファサラジン

ひとつの *in vitro* 試験において，スルファサラジンが CYP1A2，CYP2C19，CYP2C9 及び CYP3A4 を阻害する可能性が示唆されている [1]。この試験で報告されたスルファサラジンの CYP3A4 の IC50 は 5.3 µmol/L であり，スルファフェナジンの高用量（3～4 g）を投与したときの非結合型 C_{max} の約 10 倍である（C_{max} =約 30 µg/mL [79 µmol/L]，非結合率:0.007 より算出 [2,3]）。したがって，*in vivo* では CYP3A4 に対するスルファサラジンの影響はないと考えられる。なお，この試験では十分に検証された CYP3A4 マーカーが用いられておらず（CYP3A4 マーカーとして 7-ベンジルオキシレゾルフィンを使用），スルファサラジンは *in vivo* で CYP3A4 を阻害することは知られていないことから [3,4]，ウパダシチニブの CYP3A4 による代謝に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられる。

また，*in vitro* 試験において，スルファサラジンが MRP2[5]，MRP3[6]，MRP4[6]，OATP1B1[7]，OATP1B3[7]，OATP2A1[8]，OAT1[9]，OAT3[9]，OATP2B1[7] 及び BCRP[9,10] を阻害する可能性が示唆されている。しかし，*in vivo* においては，これらのトランスポーターに対してスルファサラジンが臨床的に意味のある影響を及ぼすことを示唆する知見は得られておらず，*in vitro* で見られた阻害作用は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。ウパダシチニブの薬物動態はこれらのトランスポーターの阻害による影響を受けにくいと考えられ，スルファサラジンはウパダシチニブの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられる。

ヒドロキシクロロキン

ヒドロキシクロロキンは，*in vitro* において OAT1，OAT2，OAT4，OATP1B3，OATP1A2 及び OATP2B1 を阻害する可能性が示されている [11]。しかし，*in vivo* においては，これらのトランスポーターに対してヒドロキシクロロキンが臨床的に意味のある影響を及ぼすことを示唆する知見は得られておらず [12]，ウパダシチニブの薬物動態はこれらのトランスポーターの阻害による影響を受けないと考えられる。

In vivo において，ヒドロキシクロロキンはメトプロロールの曝露量を 65%増加させ，CYP2D6 の弱い阻害剤である可能性が示唆されている [13]。しかし，ウパダシチニブの代謝における CYP2D6 の寄与は臨床的に意味のないものと考えられており，ヒドロキシクロロキンの併用投与はウパダシチニブの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられる。

レフルノミド

レフルノミドは，*in vitro* において MDR3[14]，MAO-A[15]，及び MAO-B[15] を阻害する可能性が示されている。また，レフルノミドは CYP1A1, 3A4, 2C8, 2C9, 2B6, 1A2 の mRNA 発現量を増加させた [16,17,18]。CYP3A4 に関しては，レフルノミドは CYP3A4 の mRNA を約 2 倍増加させ，その誘導レベルは 3 濃度（1, 10, 30 µmol/L）で同程度であったことから，濃度依存的な誘導はないことが示された。同一試験において，リファンピシンによる CYP3A4 の mRNA の増加は約 20 倍であったことから，レフルノミドによる誘導作用はリファンピシンより 10 倍弱かった。したがって，ウパダシチニブの CYP3A4 代謝に対して，レフルノミドが臨床上問題となる影響を及ぼすことはないと考えられる。このことは，CYP3A4 基質に対してレフルノミドの臨床的に意義のある影響を示唆する *in vivo* データがないことによっても裏付けられる [2,19]。

アプレミラスト

アプレミラストは，*in vitro* において P-gp の基質であり，かつ弱い阻害作用を有することが示されている（IC50 > 50 mmol/L）[20]。ウパダシチニブが高膜透過性及び高溶解性であることを考慮すると，ウパダシチニブの吸収及び薬物動態に対して P-gp を介する薬物相互作用が臨床上問題となる影響を及ぼすことはないと考えられる。アプレミラストはその他のトランスポーター（BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3）の基質ではない [20]。また，アプレミラストは OAT3，BCRP，MRP1，MRP2，MRP4，OATP1B3，OCT2 を阻害せず，OAT1，OATP1B1 及び MRP3 に対する弱い阻害剤（IC50 > 10 mmol/L）である [20]。CYP3A4 については，*in vitro* 試験から，アプレミラストは臨床的に意味のある濃度で主要な CYP 酵素を阻害しないことが示されている。また，アプレミストは乾癬性関節炎患者に 60 mg/日の用量で投与したときの定常状態における C_{max} の 100 倍以上の濃度で CYP3A4 酵素活性を上昇させることが示されている [21]。したがって，アプレミストの併用によってウパダシチニブの曝露量が臨床上問題となる程度に低下する可能性は低い。

2.7.2.3.2.6.3 DMARD の薬物動態に及ぼすウパダシチブの影響の機序評価

In vitro 試験により，ウパダシチブは臨床用量を超える濃度でも CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 などの主要な CYP を阻害しないことが示されている（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.7 項）。また，CYP3A 及び CYP2B6 の mRNA を濃度依存的に増加させ，CYP1A2 の mRNA もわずかに増加させた。更に，ウパダシチニブは *in vitro* で P-gp，BCRP，及び OATP1B1

に対する弱い阻害作用を示したが，1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg 投与時の曝露量での相互作用は生じないと考えられた。また，臨床での薬物相互作用の可能性に関する評価から，ウパダシチニブは CYP1A2，2B6，2C9，2C19，2D6，3A の基質に対して臨床上問題となる影響を及ぼさないことが示されている（2.7.2.3.2.7 項）。

メトトレキサート以外で汎用される DMARD の消失経路の要約を表 2.7.2-6 に示す。消失経路，*in vitro* 試験及び臨床薬物相互作用評価から，ウパダシチニブは併用される DMARD の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

表 2.7.2-6.　　汎用される DMARD の消失経路

DMARD	代謝	排泄
スルファサラジン	腸内細菌によりスルファピリジン（SP）と 5-アミノサリチル酸（5-ASA）に代謝され，SP はアセチル化されてアセチルスルファピリジンに代謝される。5-ASA は肝及び消化菅で N-アセチル-5-アミノサリチル酸に代謝される [3]。	吸収された SP 及び 5-ASA 及びその代謝物は，主に代謝物又はグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。5-ASA の大部分は結腸内腔に残留し，5-ASA 及びアセチル-5-ASA として糞中に排泄される [3]。
ヒドロキシクロロキン	肝臓で C YP3A4 及び CYP2C8 による脱アルキル化され，薬理学的に活性な代謝物であるデスエチルクロロキン，デスエチルヒドロキシクロロキン及びビスデスエチルクロロキンを生成する [22,23]。	主に腎臓で排泄され，23%が未変化体，17%が代謝物として排泄される。24%–25%が糞中に排泄され，45%は除脂肪組織に残存する [22,23]。
レフルノミド	レフルノミドは活性代謝物 A 77 1726（M 1）及び多くの微量代謝物に代謝される。主要代謝経路として特定の酵素は同定されていない [24]。	尿又は糞便中に未変化レフルノミドは検出されない。レフルノミド単回投与時の尿中排泄率は,43%が主にレフルノミドグルクロン酸抱合体及び M 1 のシュウ酸誘導体として,48%が糞便中に主に M 1 として排泄された [24]。
アプレミラスト	アプレミラストは主に CYP3A4 による酸化によって代謝されるが，CYP1A2 及び CYP2A6 の寄与は小さく，加水分解及び抱合を受ける。アプレミラストの主要代謝物である M 12 は，O-脱メチル体の不活性グルクロニド抱合体である [25,26]。	アプレミラストの投与量の 3%及び 7%のみが尿中及び糞中に未変化体として検出されたことから，広範な代謝及び高い吸収が示された [26]。

2.7.2.3.2.7　　その他の併用薬との薬物相互作用

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（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.6.1 項）。

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（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.7 項）。

以上のことから，ウパダシチニブとの併用において，これらの薬剤に対する用量調節は不要と考えられた。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考察を 2.7.2.3.3.4 項に示す。

2.7.2.3.3 曝露－反応解析

第 III 相試験である M15-554 試験及び M15-572 試験で得られたデータを用いて，乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの曝露量と有効性及び安全性との関係性について検討するため，曝露 - 反応解析を実施した（R&D/19/1199）。PPK 解析の最終モデルを用いて，種々の投与レジメン及び内因性又は外因性要因によって曝露量が変化した場合の有効性及び安全性を推定した。曝露量の指標として，PPK 解析から得られた乾癬性関節炎患者における経験ベイズ法による C_{avg} の個別推定値を用いた。

2.7.2.3.3.1 有効性に関する曝露－反応解析

有効性に関する評価項目として，投与 12 週及び 24 週の ACR20 反応率，ACR50 反応率，ACR70 反応率，並びに投与 16 週及び 24 週の sIGA 改善率及び PASI75 反応率を検討した。有効性の定義は 2.7.3.1.2 項に記載した。各有効性の結果を曝露量の四分位別に集計した結果を図 2.7.2-3 に示す。

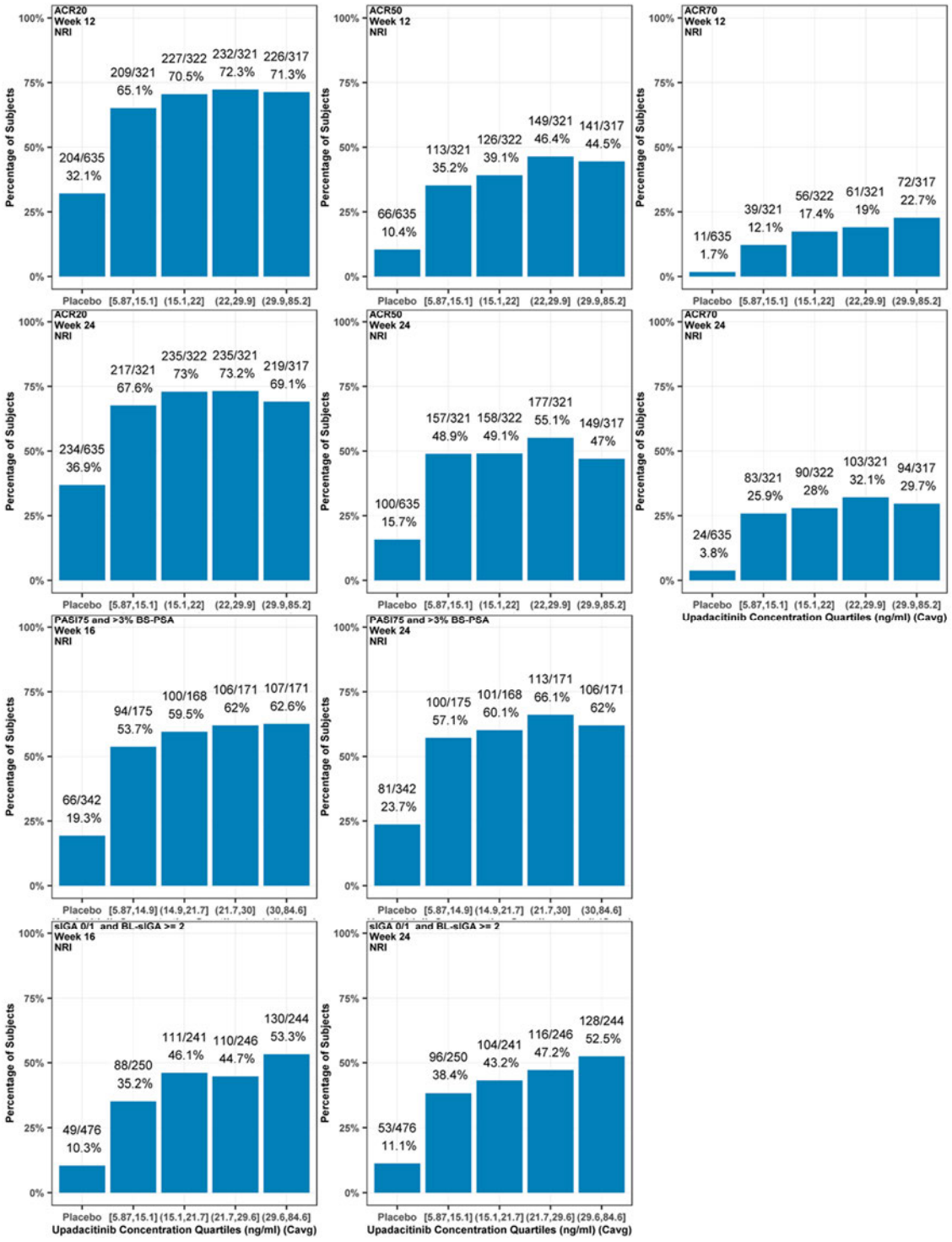
ロジスティック回帰モデルを用いて曝露量と有効性の関係について検討したところ，投与 12 週の ACR20 反応率，投与 16 週の PASI75 反応率，投与 24 週の ACR20 反応率，ACR50 反応率，ACR70 反応率及び PASI75 反応率については，統計学的に有意な関連性は認められなかった。したがって，これらの有効性評価項目については，ウパダシチニブを 15 mg 投与後の曝露量で有効性がほぼプラトーとなっていることが示唆された。

統計学的な有意差が認められた投与 12 週の ACR50 反応率，ACR70 反応率，投与 16 週及び 24 週の sIGA 改善率について，更に詳細に曝露－反応関係を検討した。投与 12 週の ACR50 反応率，ACR70 反応率，投与 16 週及び 24 週の sIGA 改善率の実測値及びモデル予測値を図 2.7.2-4 に示す。

有効性（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曝露量（C_{avg}）の関係は，切片を有する Emax モデルで最も良く記述された。ACR50 反応率及び ACR70 反応率のロジスティック回帰分析において，ベースラインの高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）が Emax に対する統計学的に有意な共変量であったことから，ベースラインの hsCRP が高い乾癬性関節炎患者では，hsCRP が低い場合に比べて有効性が高いことが示唆された。sIGA 改善率については検討したいずれの共変量も有効性に対して統計学的

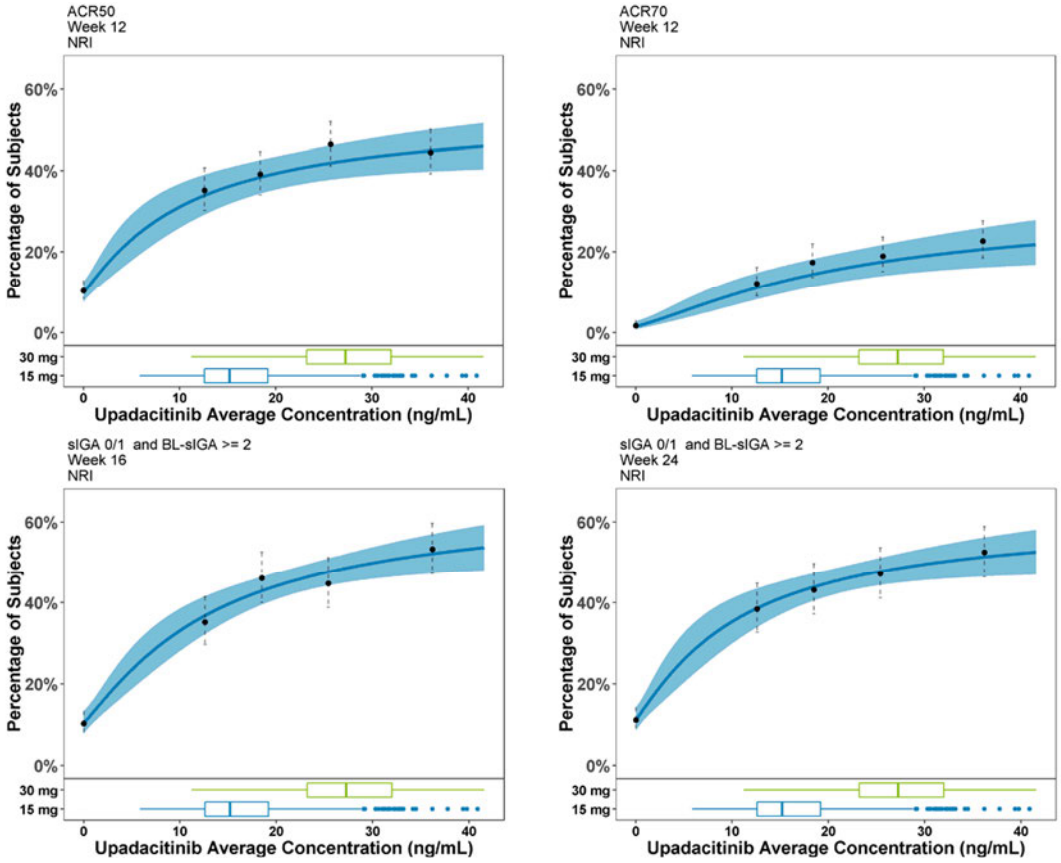
に有意でなかった。モデル解析によるシミュレーションから得られた投与 12 週の ACR50 反応率，ACR70 反応率，投与 16 週及び 24 週の sIGA 改善率の予測値を表 2.7.2-7 に示した。

図 2.7.2-3. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した有効性の結果



Cross reference: R&D/19/1199-Figure 10, Figure 11, Figure 14, Figure 15

図 2.7.2-4. ウパダシチニブの C_{avg} に対する投与 12 週の ACR50/ACR70 反応率及び投与 16 週，24 週の sIGA 改善率の実測値とモデル予測値



The blue solid line represents median predicted response and the blue shaded area represent 95% confidence intervals of the predicted response. The dots and error bars represent median and 95% binomial CIs of binned observed rates.

Cross reference: R&D/19/1199-Figure 12, Figure 16

表 2.7.2-7. プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg，30 mg を投与時の有効性のモデル予測値

Clinical Efficacy Response Variable	Upadacitinib Dosing Regimen		
	Placebo	15 mg QD	30 mg QD
ACR50 at Week 12	11% (7% - 15%)	37% (32% - 43%)	45% (39% - 50%)
ACR70 at Week 12	2% (1% - 3%)	14% (10% - 19%)	21% (16% - 26%)
sIGA0/1 at Week 16	10% (7% - 14%)	40% (34% - 45%)	49% (43% - 55%)
sIGA0/1 at Week 24	11% (8% - 15%)	40% (36% - 47%)	49% (42% - 55%)

Cross reference: R&D/19/1199-Table 11

2.7.2.3.3.2 安全性に関する曝露－反応解析

投与 24 週における以下の有害事象及び臨床検査値異常について，ウパダシチニブの曝露量（C_{avg}）との関係を検討した。

- 帯状疱疹
- 肺炎
- 重篤な感染症
- ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満
- ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 超減少
- ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 超減少して正常下限未満に低下
- Grade 3 以上のリンパ球減少症
- Grade 3 以上の好中球減少症

各安全性の結果を曝露量の四分位別に集計した結果を図 2.7.2-5 に示す。乾癬性関節炎患者において，投与 24 週の帯状疱疹，肺炎，ヘモグロビン値 8 g/dL 未満，及びグレード 3 以上のリンパ球減少症については C_{avg} との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。投与群及び曝露量に関するロジスティック回帰分析から，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（正常下限未満）について，C_{avg} との間に統計学的に有意な関連性が認められた。統計学的に有意な関連性が認められた安全性項目については，更に詳細に評価した。

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に関して，曝露－反応関係のモデル解析により得られた発現割合の予測値及び実測値を図 2.7.2-6 に示した。

投与 24 週における重篤な感染症の発現確率と C_{avg} の関係は，切片を有する線形効果関数によるロジスティック回帰モデルによって最も良好に記述され，切片に対する有意な共変量としてベースライン時の被験者の年齢が同定された。このことから，ウパダシチニブの投与とは無関係に，重篤な感染症の発現確率が被験者の年齢とともに増加することが示唆された。

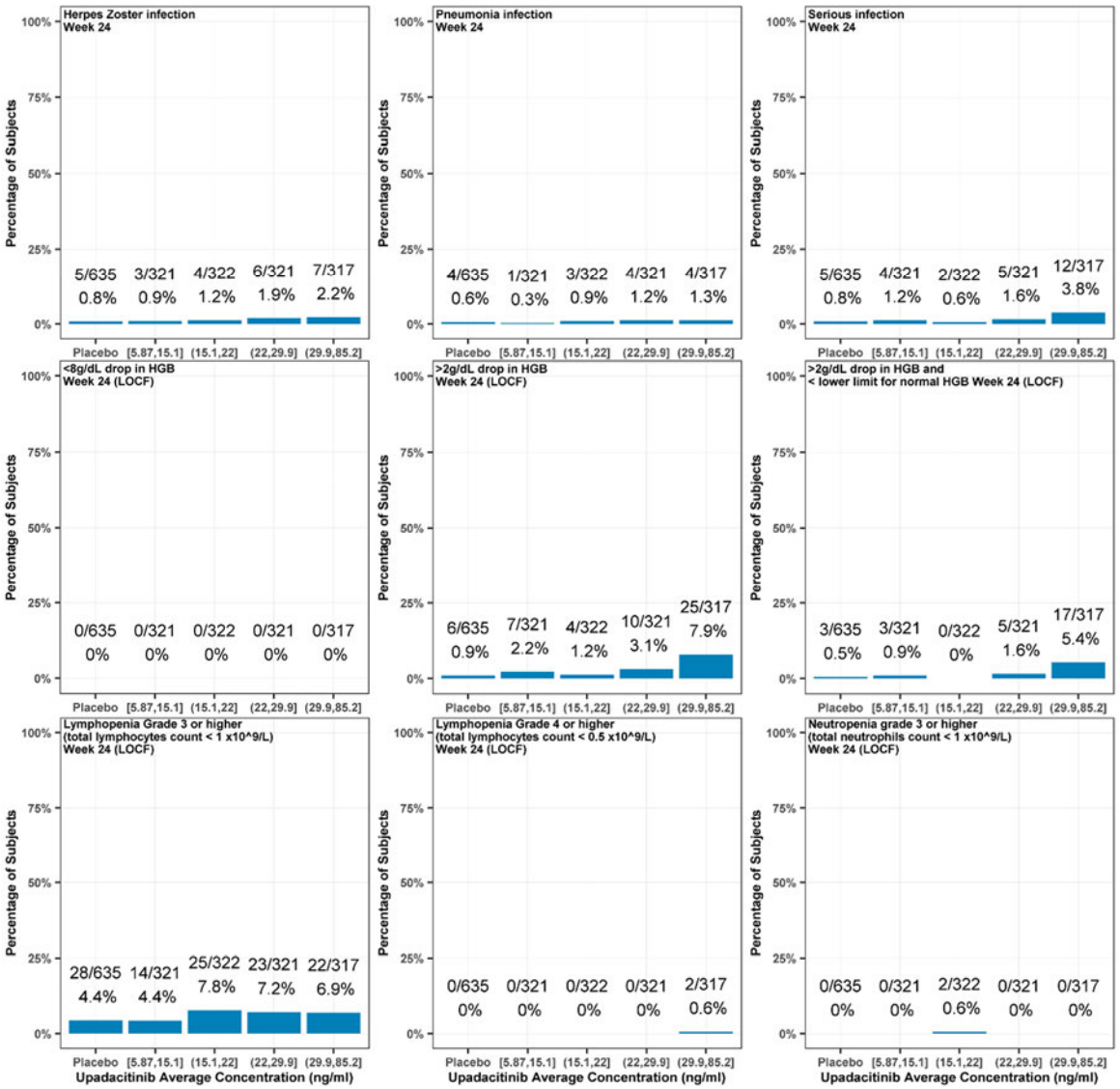
投与 24 週における 2 g/dL 超のヘモグロビン減少の発現確率と C_{avg} の関係は，切片を有する Emax を効果関数としたロジスティック回帰モデルによって最も良好に記述され，切片に対する有意な共変量としてベースライン時のヘモグロビン量が同定された。このことから，ベースライン時のヘモグロビン量が高い場合に，2 g/dL 超のヘモグロビン減少の発現リスクがプラセボに比べて高いことが示唆された。更に，被験者の年齢が EC50 に対する有意な共変量であったことから，年齢が低い被験者に比べて高い被験者では 2 g/dL 超のヘモグロビン減少の発現リスクが高いことが示唆された。

投与 24 週における 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と C_{avg} の関係は，切片を有する Emax を効果関数としたロジスティック回帰モデルによって最も良好に記述され，EC50 に対する有意な共変量として被験者の年齢が同定された。このことから，

年齢が低い被験者に比べて高い被験者ではヘモグロビン値が 2 g/dL 超減少して正常下限未満となるリスクが高いことが示唆された。

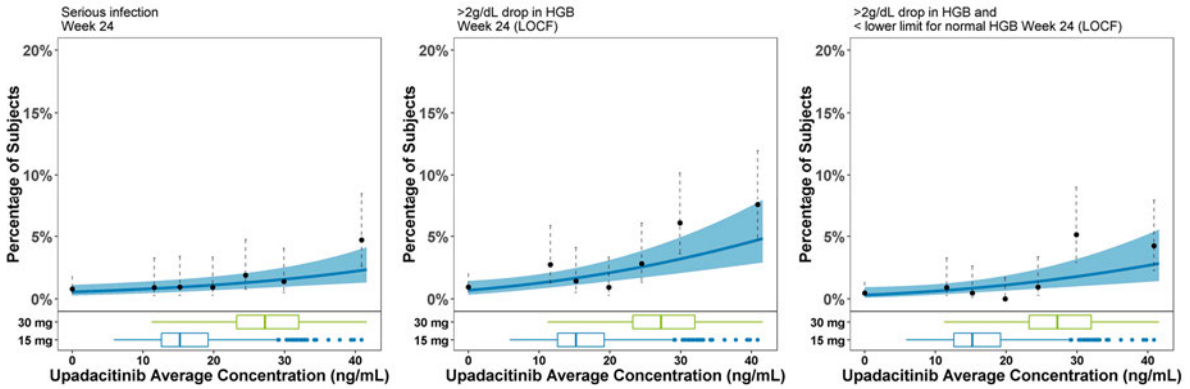
曝露－反応モデルに基づいて，ウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 又は 30 mg 投与したときの投与 24 週における重篤な感染症，2 g/dL 超のヘモグロビン減少，及び 2 g/dL 超のヘモグロビン減少による正常下限未満への低下の発現割合の予測値の要約を表 2.7.2-8 に示した。

図 2.7.2-5. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した安全性の結果



Cross reference: R&D/19/1199-Figure 17

図 2.7.2-6. 24 週までの重篤な感染症，2 g/dL 超のヘモグロビン減少，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割合の実測値及びモデル予測値



The blue solid line represents median predicted response and the blue shaded area represent 95% confidence intervals of the predicted response. The dots and error bars represent median and 95% binomial CIs of binned observed rates.

Cross reference: R&D/19/1199-Figure 18–20

表 2.7.2-8. プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg，30 mg を投与時の重篤な感染症及びヘモグロビン減少の発現割合のモデル予測値

		Simulated Percentage of Subjects Based on Modeling	
Scenario	Median C_{avg} (ng/mL)	Median	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin			
Placebo	0	0.7%	(0% – 2.2%)
15 mg QD	15	2.6%	(0.7% – 4.4%)
30 mg QD	29	4.4%	(2.2% – 7.0%)
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin and < Lower limit of normal			
Placebo	0	0.4%	(0% – 1.5%)
15 mg QD	15	1.1%	(0.4% – 3.0%)
30 mg QD	29	2.6%	(0.7% – 5.6%)
Percentage of Subjects with Serious Infections			
Placebo	0	0.7%	(0% – 1.9%)
15 mg QD	15	1.5%	(0.4% – 3.0%)
30 mg QD	29	2.2%	(0.7% – 4.4%)

Cross reference: R&D/19/1199- Table 13.14_1

2.7.2.3.3.3 曝露－反応解析の結論及び申請用量の妥当性

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（表 2.7.2-7）。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。これらの安全性評価項目とウパダシチニブの曝露量（C_{avg}）の関係は，ロジスティック回帰モデルによって適切に記述された。

これらの曝露－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（発現割合は 1%～3%，表 2.7.2-8）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ーリスクバランスが得られると考えられる。

2.7.2.3.3.4 特殊集団及び併用投与における用法・用量の妥当性

安全性に関する曝露－反応モデルを用いて，内因性及び外因性要因によるウパダシチニブの血漿中曝露量の変化が安全性に及ぼす影響について検討した。強い CYP3A 阻害薬を併用したときに AUC が 75%増加したことから曝露量の変化は最大 75%までを検討することとして，曝露量が 25%～75%高い場合のヘモグロビン減少及び重篤な感染症の発現率をモデルに基づき予測した（表 2.7.2-9）。曝露量の指標としては，C_{avg}（AUC と等価の評価指標）及び C_{max} を用いた。なお，評価した内因性及び外因性要因の影響は，最大 75%までの変化範囲によりカバーされている。

既承認の関節リウマチにおける用法・用量と同様に，腎機能障害（軽度，中等度又は重度），肝機能障害（軽度又は中等度），併用薬，年齢，体重，性別，人種に基づく用量調節は不要と考えられる。以下に詳細を記載した。

表 2.7.2-9. 15 mg 投与時において，曝露量の増加が及ぼす安全性に対する影響

Scenario	Median C_{avg} or C_{max} (ng/mL)	Simulated Percentage of Subjects Based on Modeling	
		Median	90% Confidence Interval
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin			
	C_{avg}		
15 mg QD	15	2.6%	(0.7% – 4.4%)
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	19	3.3%	(1.5% -5.6%)
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	23	3.7%	(1.9% -5.9%)
75% Higher Upadacitinib C_{avg}	27	4.8%	(2.2% -7.8%)
	C_{max}		
15 mg QD	38	2.6%	(1.1% -4.5%)
25% Higher Upadacitinib C_{max}	47	3.0%	(1.1% -5.2%)
50% Higher Upadacitinib C_{max}	56	3.3%	(1.5% -5.9%)
75% Higher Upadacitinib C_{max}	66	4.1%	(1.5% -7.8%)
Percentage of Subjects with > 2 g/dL Decrease from Baseline in Hemoglobin and < normal Hemoglobin levels			
	C_{avg}		
15 mg QD	15	1.1%	(0.4% – 3.0%)
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	19	1.5%	(0.4% -3.3%)
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	23	1.9%	(0.4% -4.1%)
75% Higher Upadacitinib C_{avg}	27	2.6%	(0.7% -4.8%)
	C_{max}		
15 mg QD	38	1.1%	(0.4% -2.6%)
25% Higher Upadacitinib C_{max}	47	1.5%	(0.4% -3.3%)
50% Higher Upadacitinib C_{max}	56	1.9%	(0.4% -3.7%)
75% Higher Upadacitinib C_{max}	66	2.2%	(0.7% -4.8%)
Percentage of Subjects with Serious Infections			
	C_{avg}		
15 mg QD	15	1.5%	(0.4% – 3.0%)
25% Higher Upadacitinib C_{avg}	19	1.5%	(0.4% -3.0%)
50% Higher Upadacitinib C_{avg}	23	1.9%	(0.7% -4.1%)
75% Higher Upadacitinib C_{avg}	27	2.2%	(0.7% -4.1%)
	C_{max}		
15 mg QD	38	1.5%	(0.4% -3.0%)
25% Higher Upadacitinib C_{max}	47	1.5%	(0.4% -3.0%)
50% Higher Upadacitinib C_{max}	56	1.9%	(0.7% -3.3%)
75% Higher Upadacitinib C_{max}	66	2.2%	(0.7% -3.7%)

Cross Reference: R&D/19/1199-Table 17, Table 18

年齢，体重，性別及び人種

PPK 解析の結果から，年齢，性別及び人種はウパダシチニブの血漿中曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.1 項）。

体重 60 kg 未満の乾癬性関節炎患者の C_{max} は，体重 60～100 kg の患者に比べて 20%高いと予測された（2.7.2.3.2.2 項）。表 2.7.2-9 に示した曝露－反応モデルによる予測から，乾癬性関節炎患者にウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 投与時の曝露量が 25%増加した場合でも，ヘモグロビン減少及び重篤な感染症の発現割合は同程度と考えられた。したがって，体重 60 kg 未満の乾癬性関節炎患者でウパダシチニブの曝露量がわずかに高いことは臨床的に意味のある程度ではないと考えられる。

以上のことから，年齢，性別，体重及び人種に基づく用量調節は不要と考えられる。

腎機能障害又は肝機能障害

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%高く，C_{max} はそれぞれ同程度及び 43%高かった（M13-539 試験，2.7.2.3.2.4 項）。

重度の腎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 及び C_{max} は正常腎機能被験者と比較してそれぞれ 44%及び 14%高く（M13-551 試験），PPK モデルに基づくシミュレーションから軽度及び中程度の腎機能障害を有する乾癬性関節炎患者の C_{max} は，正常腎機能被験者と比較してそれぞれ 8%及び 13%高かった（2.7.2.3.2.5 項）。

表 2.7.2-9 に示した曝露－反応モデルによる予測から，肝機能及び腎機能障害によって C_{max} が最大 50%増加した場合のヘモグロビン減少及び重篤な感染症の発現割合は，正常肝・腎機能の場合と比べて臨床的に意味のある程度の影響を受けないと考えられた（1%未満の発現割合増加）。したがって，腎機能障害及び中等度以下の肝機能障害患者において，臨床的に意味のある程度の曝露量の増加は予測されず，用量調節は不要と考えられる。

強い CYP3A 阻害薬の併用投与

ウパダシチニブを強い CYP3A 阻害薬（ケトコナゾール）と併用したとき，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 70%及び 75%増加した（2.7.2.3.2.7 項）。以下に基づき，ウパダシチニブと CYP3A の強い阻害薬を併用投与する際の用量調節は不要と考えられる。

- 表 2.7.2-9 に示した曝露－反応モデルから，血漿中曝露量（C_{max}，C_{avg}）が 75%増加した場合のヘモグロビン減少及び重篤な感染症の発現割合の増加は約 2%以下と予測されること
- 乾癬性関節炎患者でウパダシチニブと併用する可能性がある強い CYP3A 阻害薬の大半は，感染治療のために比較的短期間（1-2 週間程度）での投与が想定される抗真菌薬及び抗菌剤である。その他の強い CYP3A 阻害薬は，ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）又は C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）患者で使用される抗ウイルス薬であるが，当該患者は，ウパダシチニブの投与対象となる患者ではない。したがっ

て，比較的短期間でのウパダシチニブ曝露量の 75%増加は，ウパダシチニブの全般的な安全性情報に基づき，臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

以上のことから，申請用法・用量であるウパダシチニブの 1 日 1 回 15 mg では，強い CYP3A 阻害薬との併用時の用量調節は不要と考えられる。なお，長期にわたって強い CYP3A 阻害薬を併用する場合には，注意が必要である。

強い CYP3A 誘導薬との併用投与

ウパダシチニブを強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン）と併用したとき，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 50%及び 60%減少した（2.7.2.3.2.7 項）。したがって，強い CYP3A 誘導薬とウパダシチニブの併用投与は，ウパダシチニブの治療効果を減弱させる可能性がある。

DMARD との併用投与

メトトレキサート，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，レフルノミドなどの一般的に使用される DMARD との併用投与は，ウパダシチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.6.2 項）。また，機序に基づく評価から，ウパダシチニブはこれらの DMARD の薬物動態に影響を及ぼさないと推定される。したがって，これらの DMARD との併用時にウパダシチニブの用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.4 参考文献

1. Friden M, Vanaja K, Nandi VN. Drug-drug interactions of anti-infective drugs: utility of fluorescence cyp inhibition assays in drug discovery. Drug Metabol Drug Interact. 2006;21:163-85.
2. University of Washington. Drug Interaction Database Program (DIDB). Available from: https://www.druginteractioninfo.org/.
3. AZULFIDINE® (sulfasalazine) [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc. Revised 2009 [cited 2019 May 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/007073s124lbl.pdf.
4. EMA. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. 21 June 2012.
5. Gilibili RR, Chatterjee S, Bagul P, et al. Coproporphyrin-I: A fluorescent, endogenous optimal probe substrate for ABCC2 (MRP2) suitable for vesicle-based MRP2 inhibition assay. Drug Metab Dispos. 2017;45:604-11.

6. Köck K, Ferslew BC, Netterberg I, et al. Risk factors for development of cholestatic drug-induced liver injury: Inhibition of hepatic basolateral bile acid transporters Multidrug Resistance-Associated Proteins 3 and 4. Drug Metab Dispos. 2014;42:665-74.
7. Bi YA, Costales C, Mathialagan S, et al. Quantitative contribution of six major transporters to the hepatic uptake of drugs: "SLC-Phenotyping" using primary human hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2019;370:72-83.
8. Kamo S, Nakanishi T, Aotani R, et al. Impact of FDA-approved drugs on the prostaglandin transporter OATP2A1/SLCO2A1. J Pharm Sci. 2017;106:2483-90.
9. Elsby R, Fox L, Stresser D, et al. In vitro risk assessment of AZD9056 perpetrating a transporter-mediated Drug-Drug Interaction with methotrexate. Eur J Pharm Sci. 2011;43:41-9.
10. Elsby R, Martin P, Surry D, et al. Solitary inhibition of the Breast Cancer Resistance Protein efflux transporter results in a clinically significant Drug-Drug Interaction with rosuvastatin by causing up to a 2-fold increase in statin exposure. Drug Metab Dispos. 2016;44:398-408.
11. Xu C, Zhu L, Chan T, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are novel inhibitors of human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. J Pharm Sci. 2016;105:884-90.
12. Plaquenil (hydroxychloroquine sulfate) 200 mg film-coated tablets [summary of product characteristics]. Surrey, UK: Zentiva Pharma UK Ltd. 2018
13. Somer M, Kallio J, Pesonen U, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:549-54.
14. Aleo MD, Shah F, He K, et al. Evaluating the role of Multidrug Resistance Protein 3 (MDR3) inhibition in predicting drug-induced liver injury using 125 pharmaceuticals. Chem Res Toxicol. 2017;30:1219-29.
15. Petzer JP, Petzer A. Leflunomide, a Reversible Monoamine Oxidase Inhibitor. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2016;16:112-9.
16. Nagai M, Hosaka T, Satsukawa M, et al. Characterization of CYP2C induction in cryopreserved human hepatocytes and its application in the prediction of the clinical consequences of the induction. J Pharm Sci. 2018;107:2479-88.
17. Carazo A, Dusek J, Holas O, et.al. Teriflunomide is an indirect human Constitutive Androstane Receptor (CAR) activator interacting with Epidermal Growth Factor (EGF) signaling. Front Pharmacol. 2018;9:993.

18. O'Donnell EF, Saili KS, Koch DC, et al. The anti-inflammatory drug leflunomide is an agonist of the aryl hydrocarbon receptor. PLoS One. 2010;5:e13128.

19. Leflunomide 20 mg film-coated tablets [summary of product characteristics]. Surrey, UK: Sandoz Ltd; 2018.

20. Liu Y, Zhou S, Nissel J, et al. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Pharmacol Drug Dev. 2014;3:456-65.

21. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205437Orig1s000ClinPharmR.pdf.

22. PLAQUENIL® (hydroxychloroquine sulfate) [package insert]. St. Michael, Barbados: Concordia Pharmaceuticals Inc. Revised January 2017 [cited 2019 May 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf.

23. Browning DJ. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. Springer Science. 2014;35-63.

24. ARAVA® (leflunomide) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S. LLC. Revised 2015 [cited 2019 Jun 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020905s027lbl.pdf.

25. Hoffmann M, Kumar G, Schafer P, et al. Disposition, metabolism and mass balance of [(14)C]apremilast following oral administration. Xenobiotica. 2011;41:1063-75.

26. Otezla product information http://www.guildlink.com.au/gc/ws/celgene/pi.cfm?product=cjpaprem.

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 9
2.7.3.1.2 有効性の評価項目 14
2.7.3.1.2.1 主要評価項目 14
2.7.3.1.2.2 副次評価項目 14
2.7.3.1.2.2.1 M15-572 試験 14
2.7.3.1.2.2.2 M15-554 試験 18
2.7.3.1.3 解析対象集団 20
2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団 20
2.7.3.1.3.2 日本人部分集団 20
2.7.3.1.3.3 併合解析の解析対象集団 21
2.7.3.1.4 統計解析 21
2.7.3.1.4.1 M15-572 試験 21
2.7.3.1.4.2 M15-554 試験 25
2.7.3.1.4.3 有効性併合解析 28
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 30
2.7.3.2.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験 30
2.7.3.2.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験 39
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 45
2.7.3.3.1 試験対象集団 45
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 45
2.7.3.3.1.1.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験 45
2.7.3.3.1.1.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験 45
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 45
2.7.3.3.1.2.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験 45
2.7.3.3.1.2.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験 56
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 66
2.7.3.3.2.1 臨床症状及び徴候 66
2.7.3.3.2.1.1 ACR20 / 50 / 70 反応率 66
2.7.3.3.2.1.2 ACR コアセット 70
2.7.3.3.2.1.3 指趾炎に関する項目 76

2.7.3.3.2.1.4 腱付着部炎に関する項目 77
2.7.3.3.2.1.5 乾癬に関する項目 79
2.7.3.3.2.1.6 追加の乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目 82
2.7.3.3.2.1.7 体軸性脊椎関節炎に関する項目 84
2.7.3.3.2.1.8 関節の構造的損傷 85
2.7.3.3.2.1.9 身体機能及び機能障害 86
2.7.3.3.2.1.9.1 HAQ-DI 86
2.7.3.3.2.1.9.2 SF-36 87
2.7.3.3.2.1.9.3 FACIT-F 質問票 87
2.7.3.3.2.1.9.4 その他の患者報告アウトカム 88
2.7.3.3.2.2 併合解析集団における結果 88
2.7.3.3.2.2.1 試験対象集団 88
2.7.3.3.2.2.2 主な有効性の結果 88
2.7.3.3.2.2.3 ウパダシチニブ単独療法の有効性 89
2.7.3.3.2.2.4 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 90
2.7.3.3.2.2.5 前治療の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者でのウパダシチニブの有効性 90
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 91
2.7.3.3.3.1 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性 91
2.7.3.3.3.1.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験 91
2.7.3.3.3.1.1.1 試験対象集団 91
2.7.3.3.3.1.1.2 主要評価項目 92
2.7.3.3.3.1.1.3 主な副次評価項目 92
2.7.3.3.3.1.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験 99
2.7.3.3.3.1.2.1 試験対象集団 99
2.7.3.3.3.1.2.2 主要評価項目 100
2.7.3.3.3.1.2.3 主な副次評価項目 100
2.7.3.3.3.2 国際共同第 III 相試験の部分集団別の有効性解析 105
2.7.3.3.3.2.1 M15-572 試験 105
2.7.3.3.3.2.2 M15-554 試験 105
2.7.3.3.3.3 併合解析 106
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 106
2.7.3.4.1 第 III 相試験における用量設定根拠 106
2.7.3.4.2 推奨用法用量の設定根拠 107

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 109
2.7.3.5.1 ACR20 / 50 / 70 反応率 109
2.7.3.5.2 ACR コアセット 117
2.7.3.5.3 指趾炎に関する項目 117
2.7.3.5.4 腱付着部炎に関する項目 118
2.7.3.5.5 乾癬に関する項目 118
2.7.3.5.6 追加の乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目 119
2.7.3.5.7 体軸性脊椎関節炎に関する項目 120
2.7.3.5.8 関節の構造的損傷 121
2.7.3.5.9 身体機能及び機能障害 123
2.7.3.5.10 その他の患者報告アウトカム 124
2.7.3.6 付録 126

表一覧

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 10
表 2.7.3-2. 有効性併合解析に用いた部分集団 29
表 2.7.3-3. 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-572 試験 34
表 2.7.3-4. 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-554 試験 42
表 2.7.3-5. 人口統計学的特性（FAS）：M15-572 試験 47
表 2.7.3-6. ベースラインの疾患特性（FAS）：M15-572 試験 50
表 2.7.3-7. 人口統計学的特性（FAS）：M15-554 試験 57
表 2.7.3-8. ベースラインの疾患特性（FAS）：M15-554 試験 60
表 2.7.3-9. 投与 12 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-572 試験 67
表 2.7.3-10. 投与 12 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-554 試験 68
表 2.7.3-11. 投与 12 週時の ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）：M15-572 試験 71
表 2.7.3-12. 投与 12 週時の ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）：M15-554 試験 74
表 2.7.3-13. 全体集団及び日本人部分集団の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験 92
表 2.7.3-14. 日本人部分集団の主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-572 試験 94
表 2.7.3-15. 全体集団及び日本人部分集団の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-554 試験 100

表 2.7.3-16. 日本人部分集団の主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-554 試験 102
表 2.7.3.6-1. 投与 24 週時の被験者の内訳：M15-572 試験 126
表 2.7.3.6-2. 投与 56 週時の被験者の内訳：M15-572 試験 127
表 2.7.3.6-3. 投与 24 週時の被験者の内訳：M15-554 試験 128
表 2.7.3.6-4. 投与 56 週時の被験者の内訳：M15-554 試験 129
表 2.7.3.6-5. 投与 12 週時の ACR50 反応率（FAS）：M15-572 試験 130
表 2.7.3.6-6. 投与 12 週時の ACR70 反応率（FAS）：M15-572 試験 131
表 2.7.3.6-7. 投与 12 週時の ACR50 反応率（FAS）：M15-554 試験 132
表 2.7.3.6-8. 投与 12 週時の ACR70 反応率（FAS）：M15-554 試験 133
表 2.7.3.6-9. 投与 24 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 134
表 2.7.3.6-10. 投与 24 週時の ACR50 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 135
表 2.7.3.6-11. 投与 24 週時の ACR70 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 136
表 2.7.3.6-12. 投与 2 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-572 試験 137
表 2.7.3.6-13. 投与 2 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-554 試験 138
表 2.7.3.6-14. 投与 12 週時の ACR20 反応率（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する非劣性）（NRI，FAS）：M15-572 試験 139
表 2.7.3.6-15. 投与 12 週時の ACR20 反応率（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する優越性）（NRI，FAS）：M15-572 試験 140
表 2.7.3.6-16. 投与 12 週時の患者による疼痛度評価（NRS）のベースラインからの変化量（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する優越性）（MMRM，FAS）：M15-572 試験 141
表 2.7.3.6-17. 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を対象）（FAS）：M15-572 試験 142
表 2.7.3.6-18. 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を対象）（FAS）：M15-572 試験 143
表 2.7.3.6-19. 投与 16 週時の sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）（FAS）：M15-572 試験 144
表 2.7.3.6-20. 投与 16 週時の PASI75 反応率（ベースラインの BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象）（FAS）：M15-572 試験 145
表 2.7.3.6-21. 投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験 146

表 2.7.3.6-22. 投与 16 週時の sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）（FAS）：M15-554 試験 147
表 2.7.3.6-23. 投与 16 週時の PASI75 反応率（ベースラインの BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象）（FAS）：M15-554 試験 148
表 2.7.3.6-24. 投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験 149
表 2.7.3.6-25. 投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合（FAS）：M15-572 試験 150
表 2.7.3.6-26. 投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合（FAS）：M15-554 試験 151
表 2.7.3.6-27. 投与 24 週時の乾癬性関節炎用改変 SHS のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験 152
表 2.7.3.6-28. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験 153
表 2.7.3.6-29. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験 154
表 2.7.3.6-30. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する優越性）（MMRM，FAS）：M15-572 試験 155
表 2.7.3.6-31. 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験 156
表 2.7.3.6-32. 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験 157
表 2.7.3.6-33. 投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験 158
表 2.7.3.6-34. 投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験 159
表 2.7.3.6-35. 投与 12 週時の ACR20 反応率（bDMARD で効果不十分又は忍容性のなかった被験者）（NRI，FAS）：M15-554 試験 160
表 2.7.3.6-36. 日本人部分集団の人口統計学的特性（FAS）：M15-572 試験 161
表 2.7.3.6-37. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（FAS）：M15-572 試験 164
表 2.7.3.6-38. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性 -乾癬性関節炎の既往歴及び治療歴（FAS）：M15-572 試験 176
表 2.7.3.6-39. 日本人部分集団の人口統計学的特性（FAS）：M15-554 試験 178
表 2.7.3.6-40. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（FAS）：M15-554 試験 181
表 2.7.3.6-41. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性 -乾癬性関節炎の既往歴及び治療歴（FAS）：M15-554 試験 189

表 2.7.3.6-42. 投与 56 週時までの MDA を達成した被験者の割合（AO，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 192

図一覧

図 2.7.3-1. 多重性の検定手順：M15-572 試験 24
図 2.7.3-2. 多重性の検定手順：M15-554 試験 27
図 2.7.3-3. 試験デザインの概略：M15-572 試験 31
図 2.7.3-4. 試験デザインの概略：M15-554 試験 39
図 2.7.3-5. 投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 66
図 2.7.3-6. 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を対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 77
図 2.7.3-7. 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を対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 79
図 2.7.3-8. 投与 16 週時の sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 81
図 2.7.3-9. 投与 16 週時の PASI75 反応率（ベースラインの BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 82
図 2.7.3-10. 投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験 84
図 2.7.3-11. ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO，FAS）：M15-572 試験 111
図 2.7.3-12. ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO，FAS）：M15-554 試験 114
図 2.7.3.6-1. 投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量（線形外挿）に関する累積確率プロット（FAS）：M15-572 試験 193
図 2.7.3.6-2. 投与 12 週時の ACR20 反応率のフォレストプロット（単独療法と併用療法の比較）：プラセボ対照併合解析集団 194
図 2.7.3.6-3. 投与 12 週時の ACR20 反応率のフォレストプロット（MTX 併用時と MTX 以外の non-bDMARD 併用時の比較）：プラセボ対照併合解析集団 195
図 2.7.3.6-4. 部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）：M15-572 試験 196
図 2.7.3.6-5. 部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）：M15-554 試験 198
図 2.7.3.6-6. 部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）：プラセボ対照併合解析集団 200

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明 (英語)	省略していない表現又は説明 (日本語)
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACRx	proportions of subjects achieved ACRx response	ACR 基準で X%改善
ADA	Adalimumab	アダリムマブ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	as observed	--
ASDAS	ankylosing spondylitis disease activity score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
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
BSA	body surface area	体表面積
BSA-Ps	body surface area-psoriasis	体表面積-乾癬
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran Mantel Haenszel	--
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common Techincal Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DAPSA	disease activity in psoriatic arthritis	乾癬性関節炎疾患活動性
DAS28	disease activity score based on 28 joints	28 関節に基づく疾患活動性スコア
DMARD	disease modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
eow	every other week	隔週
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels	--
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
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
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index	健康評価質問票-障害指数
HRU	health resource utilization	健康資源活用
hsCRP	high-sensitivity c-reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
ISE	Integrated Summary of Efficacy	--
JSA	Japan population sub-group analysis	--
LDI	Leeds Dactylitis Index	リーズ指趾炎指標
LEI	Leeds Enthesitis Index	リーズ腱付着部炎指標
LS mean	least squares mean	最小二乗平均値

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)
LS mean diff.	least squares mean difference	投与群間差の最小二乗平均値
MAR	missing at random	--
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
MMRM	mixed effect model repeat measurement	混合効果・反復測定モデル
MNAR	missing not at random	--
MTX	methotrexate	メトトレキサート
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
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
PASDAS	psoriatic arthritis disease activity score	乾癬性関節炎疾患活動性スコア
PASI	psoriasis area and severity index	乾癬の面積と重症度の指数
PCS	physical component summary	身体的構成要素スコア
PGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsARC	psoriatic arthritis response criteria	乾癬性関節炎反応基準
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
REML	restrictive maximum likelihood	制限付き最尤法
SAPS	self-assessment of psoriasis symptoms	乾癬症状自己評価
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	SF-36® Health status survey (Short Form -36; 36 items)	Short Form 36 項目健康調査票
sIGA	static Investigator Global Assessment of Psoriasis	乾癬の医師による静的全般的評価
SHS	Sharp/van der Heijde Score	Sharp / van der Heijde スコア (modified Total Sharp Score と同等)
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
UPA	upadacitinib	ウパダシチニブ
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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

ウパダシチニブの有効性は，臨床データパッケージのうち，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。有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

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。本臨床的有効性の評価は，投与 56 週時までの結果に基づき行った。

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 / 資料番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	試験開始，登録状況，組入れ被験者数/目標被験者数，試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び対照薬の用量 投与経路及び投与方法	試験の目的	投与群別の組入れ被験者数 / 完了被験者数 [a]	性別：男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M15-572 / 5.3.5.1-1 (24 週間)，5.3.5.1-1-2 (56 週間) / 281 施設 / 日本を含む 44 ヵ国 / 第 1 ピリオド：56 週 第 2 ピリオド：第 1 ピリオドを含め最長約 5 年	2017 年 4 月，登録完了 試験実施中，1705 / 1640 継続中 (24 週間治験総括報告書，データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 56 週間治験総括報告書，データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日)	第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び ADA 対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口 グループ 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口 グループ 3：ADA 40 mg 隔週皮下 グループ 4：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口 グループ 5：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口	第 1 ピリオド 主要目的 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 PsA 患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回による有効性をプラセボ及び ADA と比較する。 副次目的 1. 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 PsA 患者を対象として，構造的損傷の防止に対するウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の	第 1 ピリオド (24 週時点) ウパダシチニブ 15 mg 群：430 / 395 ウパダシチニブ 30 mg 群：423 / 388 ADA 群：429 / 388 プラセボ群：423 / 377 第 1 ピリオド (56 週時点) ウパダシチニブ 15 mg 群：430 / 362 ウパダシチニブ	797 / 907 51.0 歳 (19.0～83.0)	18 歳以上の男性又は女性，スクリーニング来院の 6 ヵ月以上前に PsA を発症し，CASPAR を満たしており，スクリーニング時及びベースライン時に，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疾患活動性を有し，スクリーニング時に中央画像判定により 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 を上回り，活動性尋常性乾癬と診断されている又は尋常性乾	投与 12 週時の ACR20 反応率

試験番号 / 資料番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	試験開始, 登録状況, 組入れ被験者数/ 目標被験者数, 試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ被験者数 / 完了被験者数 [a]	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
				有効性をプラセボと比較する。 2. 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 PsA 患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の安全性及び忍容性をプラセボ及び ADA と比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した PsA 患者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の長期的な安全性，忍容性，及び有効性を評価する。	30 mg 群： 423 / 357 ADA 群： 429 / 353 プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群：211 / 172 プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群：212 / 175		癖の既往歴が確認でき， 最大耐量又は規定した用量以下 [b] の non-bDMARD を 1 種類以上用いた過去又は現在の治療に対し効果不十分 (12 週間以上の治療で効果が認められない)， 2 種類以下 (MTX と LEF の併用は除く) の non−bDMARD を規定した用量 [b] で投与中	

試験番号 / 資料番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	試験開始，登録状況，組入れ被験者数/目標被験者数，試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び対照薬の用量 投与経路及び投与方法	試験の目的	投与群別の組入れ被験者数 / 完了被験者数 [a]	性別：男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M15-554 / 5.3.5.1-2 (24 週間)，5.3.5.1-2-2 (56 週間) / 123 施設 / 日本を含む 16 ヵ国 / 第 1 ピリオド：56 週 第 2 ピリオド：第 1 ピリオドを含め最長約 3 年	2017 年 5 月，登録完了 試験実施中，642 / 630 継続中 (24 週間治験総括報告書，データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 56 週間治験総括報告書，データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日)	第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口 グループ 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口 グループ 3：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口 グループ 4：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口	第 1 ピリオド 1. 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 PsA 患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回による有効性をプラセボと比較する。 2. 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 PsA 患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した PsA 患者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の	第 1 ピリオド (24 週時点) ウパダシチニブ 15 mg 群：211 /185 ウパダシチニブ 30 mg 群：219 / 189 プラセボ群：212 / 169 第 1 ピリオド (56 週時点) ウパダシチニブ 15 mg 群：211 /159 ウパダシチニブ 30 mg 群：219 / 155 プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg	293 / 348 54.0 歳 (22.0～83.0)	18 歳以上の男性又は女性，スクリーニング来院の 6 ヵ月以上前に PsA を発症し，CASPAR を満たしており，スクリーニング時及びベースライン時に，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疾患活動性を有し，活動性尋常性乾癬と診断されている又は尋常性乾癬の既往歴が確認でき，1 種類以上の bDMARD 投与で効果が不十分 (12 週間以上の治療で効果が認められない) 又は忍容性がなく，治験薬の初回投与前にすべての bDMARD を中止	投与 12 週時の ACR20 反応率

試験番号 / 資料番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	試験開始，登録状況，組入れ被験者数/目標被験者数，試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び対照薬の用量 投与経路及び投与方法	試験の目的	投与群別の組入れ被験者数 / 完了被験者数 [a]	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
				長期的な安全性，忍容性，及び有効性を評価する。	群：106 / 65 プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群：106 / 72		しており， 2 種類以下 (MTX と LEF の併用は除く) の non−bDMARD を規定した用量 [b] で投与中	

ACR = 米国リウマチ学会，ACR20 = ACR 基準で 20%改善，ADA = アダリムマブ，bDMARD = 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬，CASPAR = 乾癬性関節炎の分類基準，hsCRP = 高感度 C-反応性蛋白，LEF = レフルノミド，MTX = メトトレキサート，PsA = 乾癬性関節炎，ULN = 基準値上限値

a. 24 週時の完了被験者数

b. MTX（最大量 25 mg/週），スルファサラジン（最大量 3,000 mg/日），LEF（最大量 20 mg/日），アプレミラスト（最大量 60 mg/日），ヒドロキシクロロキン（最大量 400 mg/日），ブシラミン（最大量 300 mg/日），及びイグラチモド（最大量 50 mg/日）を 12 週間以上，かつベースライン前 4 週間以上にわたって一定用量で投与。

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.1　2，Table 14.1　1.3.2，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.1　2，Table 14.1　1.3.2，M15-572 試験 CSR W56 Table 14.1　2.2，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.1　2.2

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 主要評価項目

M15-572 試験及び M15-554 試験とも，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）。

ACR20%改善は，圧痛関節数及び腫脹関節数で 20%以上の改善，かつ患者による疼痛度評価（数値化格付けスケール［以下「NRS」］），患者による疾患活動性の全般的評価（以下「PtGA」）（NRS），医師による疾患活動性の全般的評価（以下「PGA」）（NRS），健康評価質問票-障害指標（以下「HAQ-DI」），及び高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）の 5 項目のうち 3 項目以上での 20%以上の改善に基づいて決定された。各項目の評価方法を以下に示す。

疼痛（圧痛）関節数及び腫脹関節数：
疼痛（圧痛）関節数は，68 関節を対象とし関節の圧迫等によって誘導される疼痛（圧痛）で評価した。腫脹関節数は，66 関節を対象とし腫脹の有無を評価した。

患者による疼痛度評価（NRS）：
痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け，痛みが全くないものを 0，考えられるなかで最悪の痛みを 10 として，患者により痛みの点数を評価した。

PGA / PtGA：
医師又は患者自身が，患者の疾患活動性を 0 から 10 の 11 段階に分けた NRS を用いて評価した。数値が高いほど疾患活動性は高くなる。

HAQ-DI：
8 つのカテゴリから構成される自己記入式の質問票を用いて，機能障害の程度を評価した。各質問は「何の困難もなくできる」（0 点）から「まったくできない」（3 点）で評価された。なお，HAQ-DI が 0.35 以上を臨床的意義のある改善の基準として評価した。

hsCRP：
急性期反応物質の指標として測定した。高値であるほど炎症の度合いが高い。

2.7.3.1.2.2 副次評価項目

2.7.3.1.2.2.1 M15-572 試験

多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目（特に記載のない限りウパダシチニブ各用量とプラセボの比較）：

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 週時において乾癬の医師による静的全般的評価（以下「sIGA」）が 0 又は 1 であり，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（以下「sIGA 改善率」）（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）
3. 投与 16 週時の乾癬の面積と重症度の指数（以下「PASI」）75 反応率（ベースラインで体表面積［BSA］の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象）
4. 投与 24 週時の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）のベースラインからの変化量
5. 投与 24 週時の最低疾患活動性（以下「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（リーズ腱付着部炎指標［以下「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）
7. 投与 12 週時の ACR20 反応率（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する非劣性）
8. 投与 12 週時の 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」）のベースラインからの変化量
9. 投与 12 週時の慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感（以下「FACIT-F」）質問票における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（リーズ指趾炎指標［以下「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）
12. 投与 12 週時の患者による疼痛度評価（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（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する優越性）
14. 投与 16 週時の乾癬症状自己評価（以下「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

追加の有効性評価項目：

主要評価項目及び主な副次評価項目として規定された項目以外で，以下の転帰項目についてウパダシチニブ投与被験者における規定来院時の結果をプラセボ投与被験者及びアダリムマブ投与被験者と比較した。

- X 線画像上で疾患進行が認められなかった被験者（以下の定義）の割合

  - SHS のベースラインからの変化量が 0 以下
  - SHS のベースラインからの変化量が 0.5 以下
- 関節裂隙狭小化スコア及び関節びらんスコアのベースラインからの変化量
- ACR コアセットの各項目におけるベースラインからの変化量
  - 圧痛関節数のベースラインからの変化量（0～68）
  - 腫脹関節数のベースラインからの変化量（0～66）
  - PGA（NRS）のベースラインからの変化量
  - PtGA（NRS）のベースラインからの変化量
  - 患者による疼痛度評価（NRS）のベースラインからの変化量
  - HAQ-DI のベースラインからの変化量
  - hsCRP のベースラインからの変化量
- ACR20 / 50 / 70 反応率
- MDA を達成した被験者の割合
- LDI のベースラインからの変化量（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 指趾炎数のベースラインからの変化量（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 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）
- LEI のベースラインからの変化量（ベースラインの LEI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 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）
- カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム（以下「SPARCC」）腱付着部炎指標のベースラインからの変化量（ベースラインの SPARCC 腱付着部炎指標が 0 を超えていた被験者が対象）
- 腱付着部炎が消失した被験者（SPARCC 腱付着部炎指標が 0 と定義）の割合（ベースラインの SPARCC 腱付着部炎指標が 0 を超えていた被験者が対象）
- 腱付着部炎総数のベースラインからの変化量（ベースラインの腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）
- 腱付着部炎が消失した被験者（腱付着部炎総数が 0 と定義）の割合（ベースラインの腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）
- 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）
- sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）
- 体表面積-乾癬（以下「BSA-Ps」）のベースラインからの変化量（ベースラインの BSA-Ps が 0%を超えていた被験者が対象）
- 改変乾癬性関節炎反応基準（以下「PsARC」）の反応率

- 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］）のベースラインからの変化量
- DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量
- 乾癬性関節炎疾患活動性スコア（以下「PASDAS」）のベースラインからの変化量
- 乾癬性関節炎疾患活動性（以下「DAPSA」）のベースラインからの変化量
- SF-36 健康質問票のベースラインからの変化量
- FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量
- EuroQol 5 Dimensions 5 Levels（以下「EQ-5D-5L」）質問票のベースラインからの変化量
- 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（以下「WPAI」）のベースラインからの変化量
- 健康資源活用（以下「HRU」）の累積数
- SAPS 質問票のベースラインからの変化量
- バース強直性脊椎炎疾患活動性指標（以下「BASDAI」）のベースラインからの変化量（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- BASDAI50 反応率（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- 朝のこわばり（BASDAI 質問 5 及び 6 の平均値［以下「全体的な症状」］）のベースラインからの変化量
- 朝のこわばりの重症度（BASDAI 質問 5，0～10）のベースラインからの変化量
- 朝のこわばりの持続時間（BASDAI 質問 6，0～10）のベースラインからの変化量
- 強直性脊椎炎疾患活動性スコア（以下「ASDAS」）のベースラインからの変化量（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- ASDAS における非活動性疾患を有する被験者の割合（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- ASDAS における主要改善を示した被験者の割合（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- ASDAS における臨床的に重要な改善を示した被験者の割合（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- 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

ACR20% / 50% / 70%改善は，圧痛関節数及び腫脹関節数で 20% / 50% / 70%以上の改善，かつ患者による疼痛度評価（NRS），PtGA（NRS），PGA（NRS），HAQ-DI，及び hsCRP の 5 項目のうち 3 項目以上での 20% / 50% / 70%以上の改善に基づいて決定された。

PASI75 / 90 / 100 反応とは，スコアがベースラインから 75% / 90% / 100%以上改善した場合とした。

MDA を達成した被験者の割合は，以下の 7 つの項目のうち 5 つを満たす被験者に基づいて算出した：圧痛関節数が 1 以下，腫脹関節数が 1 以下，PASI が 1 以下又は BSA-Ps が 3%以下，患

者による疼痛度評価（NRS）が 1.5 以下，PtGA（NRS）が 2 以下，HAQ-DI スコアが 0.5 以下及び圧痛腱付着部点数が 1 以下。

PsARC 反応は，以下の 4 つの項目のうち 2 つを満たした場合とした（そのうち 1 つは圧痛関節数又は腫脹関節数に関する項目でなければならず，かついずれの項目でも悪化がない場合）：圧痛関節数が 30%以上改善，腫脹関節数が 30%以上改善，PtGA（NRS）の改善，PGA（NRS）の改善。

BASDAI50 反応は，スコアがベースラインから 50%以上改善した場合とした（各評価項目の定義の詳細は M15-572 試験の統計解析計画書を参照）。

また，SF-36 健康質問票，FACIT-F 質問票及び SAPS 質問票の測定項目の妥当性を包括的なレポート（Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier，5.3.5.4-3 項－5.3.5.4-6 項）に示す。

2.7.3.1.2.2.2 M15-554 試験

多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目（ウパダシチニブ各用量とプラセボの比較）：

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（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）
3. 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）
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

追加の主な副次評価項目（ウパダシチニブ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

追加の有効性評価項目：

主要評価項目及び主な副次評価項目として規定された項目以外で，以下の転帰項目について規定来院時の結果を評価した。

- ACR コアセットの各項目におけるベースラインからの変化量
  - 圧痛関節数のベースラインからの変化量（0～68）
  - 腫脹関節数のベースラインからの変化量（0～66）
  - PGA（NRS）のベースラインからの変化量
  - PtGA（NRS）のベースラインからの変化量

  - 患者による疼痛度評価（NRS）のベースラインからの変化量
  - HAQ-DI のベースラインからの変化量
  - hsCRP のベースラインからの変化量
- ACR20 / 50 / 70 反応率
- MDA を達成した被験者の割合
- LDI のベースラインからの変化量（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 指趾炎数のベースラインからの変化量（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 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）
- LEI のベースラインからの変化量（ベースラインの LEI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 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）
- SPARCC 腱付着部炎指標のベースラインからの変化量（ベースラインの SPARCC 腱付着部炎指標が 0 を超えていた被験者が対象）
- 腱付着部炎が消失した被験者（SPARCC 腱付着部炎指標が 0 と定義）の割合（ベースラインの SPARCC 腱付着部炎指標が 0 を超えていた被験者が対象）
- 腱付着部炎総数のベースラインからの変化量（ベースラインの腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）
- 腱付着部炎が消失した被験者（腱付着部炎総数が 0 と定義）の割合（ベースラインの腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）
- 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）
- sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）
- BSA-Ps のベースラインからの変化量（ベースラインの BSA-Ps が 0%を超えていた被験者が対象）
- 改変 PsARC 反応率
- DAS28（CRP）のベースラインからの変化量
- DAS28（ESR）のベースラインからの変化量
- PASDAS のベースラインからの変化量
- DAPSA のベースラインからの変化量
- SF-36 健康質問票のベースラインからの変化量
- FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量
- EQ-5D-5L 質問票のベースラインからの変化量
- WPAI のベースラインからの変化量
- HRU の累積数

- SAPS 質問票のベースラインからの変化量
- BASDAI のベースラインからの変化量（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- BASDAI50 反応率（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- 朝のこわばり（全般的な症状）のベースラインからの変化量
- 朝のこわばりの重症度（BASDAI 質問 5，0～10）のベースラインからの変化量
- 朝のこわばりの持続時間（BASDAI 質問 6，0～10）のベースラインからの変化量
- ASDAS のベースラインからの変化量（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- ASDAS における非活動性疾患を有する被験者の割合（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- ASDAS における主要改善を示した被験者の割合（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- ASDAS における臨床的に重要な改善を示した被験者の割合（ベースラインに乾癬性脊椎炎を有していた被験者が対象）
- 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

ACR20% / 50% / 70%改善，PASI75 / 90 / 100 反応，MDA を達成した被験者の割合，PsARC 反応，BASDAI50 反応の定義は，M15-572 試験と同じであった（各評価項目の定義の詳細は M15-554 試験の統計解析計画書を参照）。

2.7.3.1.3 解析対象集団

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

2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団

M15-572 試験及び M15-554 試験とも，すべての有効性の解析は，ランダム化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を最大の解析対象集団（以下「FAS」）として実施した。また，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。PPS は，FAS のすべての被験者のうち，主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が投与 12 週時まで認められなかった被験者と定義した。本臨床的有効性の評価では FAS での結果を提示する。

2.7.3.1.3.2 日本人部分集団

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た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，日本人部分集団は，症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。

2.7.3.1.3.3 併合解析の解析対象集団

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）及び 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）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（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。

2.7.3.1.4 統計解析

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

2.7.3.1.4.1 M15-572 試験

<u>欠測データの取扱い</u>

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 X 線画像データ以外の連続変数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。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。

- NRI：2 値変数のみ NRI を適用した。治験薬の投与を中止した被験者は，中止以降はノンレスポンダーとみなし，予定来院時に評価されなかった被験者は，その来院はノンレスポンダーとみなした。
- MMRM：本解析では，治験薬の投与中止以降のデータを除外した。モデルには治療，来院，来院と治療の交互作用，及び層別因子である疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「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。分散共分散行列には，無構造の分散共分散行列を用いた。パラメータの推定には，データが missing at random（以下「MAR」）であると仮定し，制限付き最尤法（以下「REML」）を用いた。
- X 線画像データの線形外挿：X 線画像データ（SHS に基づく評価項目）では，治験薬の投与を中止又は救済療法の基準に合致した被験者を含め欠測データのある被験

者については，予定来院時の X 線検査データの間に線形関係が成り立つと仮定して線形外挿を実施した。

- AO：AO を用いた解析では，欠測データの補完は行わなかった。したがって，予定来院時に評価されなかった被験者は，その来院時の AO 解析から除外した。治験薬の投与中止又は救済療法実施の有無に関わらず，すべてのデータを用いた。

検定方法及び有意水準

主要評価項目の解析：

投与 12 週時の ACR20 反応率について，各投与群の点推定値及び 95%信頼区間を示した。主要層別因子（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，ウパダシチニブ各用量群とプラセボ群を比較した。投与群間差の点推定値，95%信頼区間，及び *P* 値を示した。CMH 検定による名目 *P* 値を示した。第 I 種の過誤率を graphical multiple testing procedure を用いて制御した（多重性の調整については後述）。主解析では NRI を用いた。

補足的解析として，AO を用いて主解析と同じ CMH 検定を実施した。本解析では，ランダム化され，治験薬を投与され，かつ投与 12 週時の有効性評価を有する被験者を対象とした。また，欠測データの種々の仮定（missing not at random［以下「MNAR」］など）を探索するため，ロジスティック回帰を用いて Tipping Point Analysis を多重代入法により実施した。これにより，両投与群の補完された ACR 反応率を系統的に 0%～100%とする。更に，補足的解析として，PPS で CMH 検定及び NRI を用いた解析も実施した。

主な副次評価項目の解析：

2 値変数では，各投与群の頻度及びパーセンテージ（%）を示した。主解析では，主要評価項目の主解析と同じ解析法を用いた。欠測値の補完には NRI を用いたが，投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合，投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者の割合，及び投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者の割合では，救済療法の基準に合致した被験者（すなわち，投与 12 週時及び投与 16 週時ともに，圧痛関節数及び / 又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった被験者）もノンレスポンダーとみなした。また，投与 12 週時の ACR20 反応率では，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。この検定は，プラセボの効果を差し引いたウパダシチニブの有効性が，プラセボの効果を差し引いたアダリムマブの有効性の少なくとも 50%より大きいことを示すことが目的であった。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。

連続変数（X 線画像データを除く）の主解析では，既述の MMRM を用いてウパダシチニブ各用量群とプラセボ群を比較した。各投与群の最小二乗平均値及び 95%信頼区間，並びに投与群間差の最小二乗平均値，95%信頼区間，及び *P* 値を示した。また，投与 12 週時の患者による疼

痛度評価（NRS）及び HAQ-DI のベースラインからの変化量について，アダリムマブ群に対するウパダシチニブ群の優越性を MMRM を用いて検定した。

X 線画像データに基づく項目（投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量）では，治療及び主要層別因子（DMARD の現在の使用の有無）を固定効果，ベースライン値を共変量として，共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いて解析した。主解析では欠測値の補完に線形外挿を用いた。また，ランダム係数モデルを用いて感度分析を行った。

追加の有効性評価項目の解析：

追加の有効性評価項目では，投与 24 週時までのすべての規定来院ごとに要約した。2 値変数及び連続変数（X 線画像データを除く）の主な解析では，主な副次評価項目と同じ解析法を用いた。

長期有効性の解析は，AO 及び線形外挿（X 線画像データのみ）を用いて以下の投与群別に実施した。各投与群の要約統計量及び 95%信頼区間を示し，投与 56 週時までの結果について，ウパダシチニブ各用量群とアダリムマブ群（以下の投与群 3，4 及び 5）を比較した。

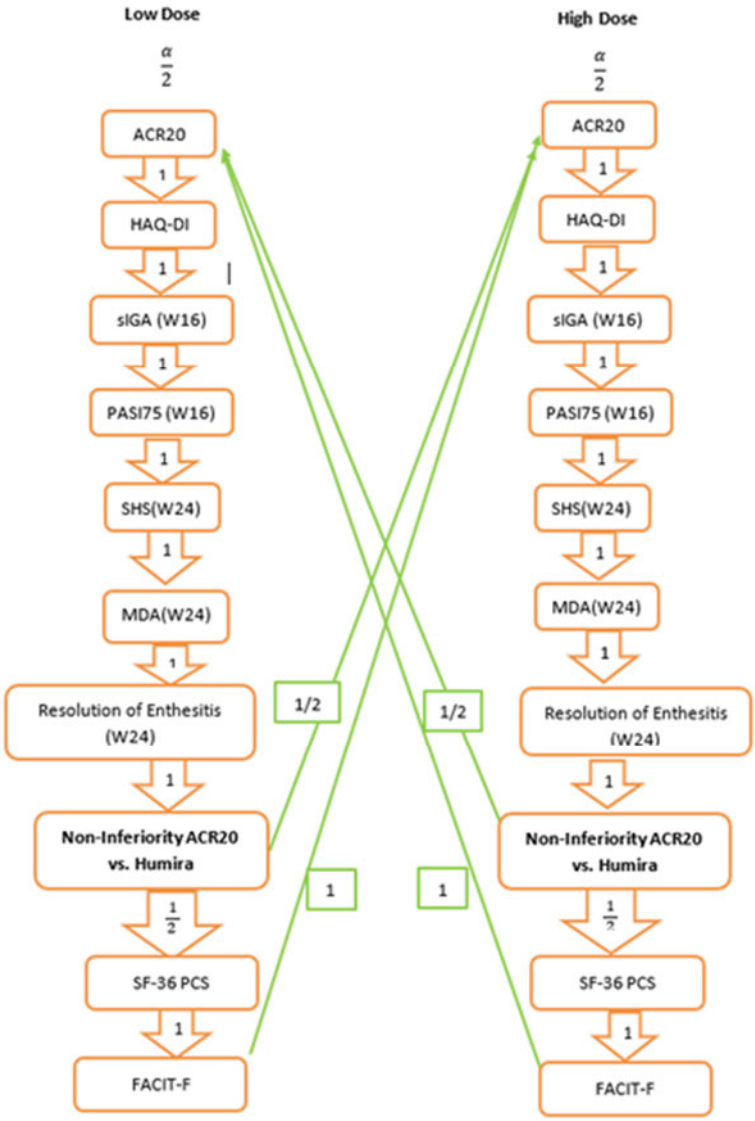
1. プラセボからウパダシチニブ 15 mg への切り替え群（以下「プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群」）
2. プラセボからウパダシチニブ 30 mg への切り替え群（以下「プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群」）
3. ウパダシチニブ 15 mg 群
4. ウパダシチニブ 30 mg 群
5. アダリムマブ群

多重性の制御：

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（図 2.7.3-1）。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。

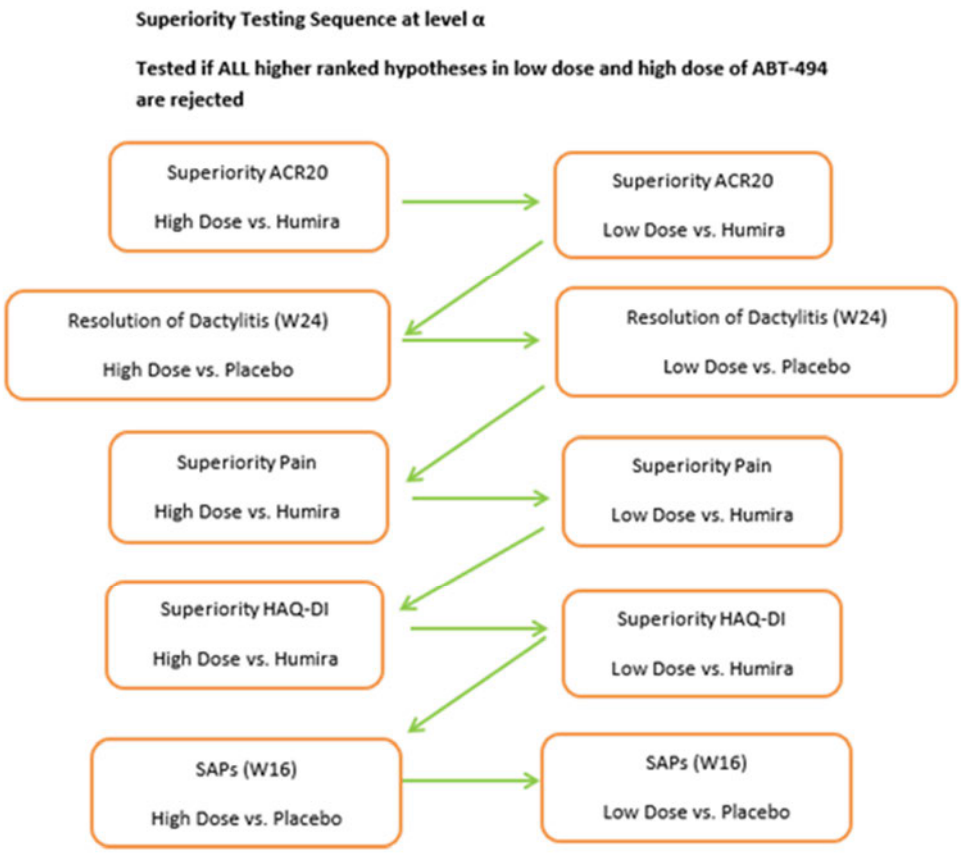
日本人部分集団：日本人部分集団解析では，全体集団の解析方法に準じ，解析を実施した。なお，多重性の調整は行わなかった。

図 2.7.3-1. 多重性の検定手順：M15-572 試験



Humira = アダリムマブ

Note: 図の矢印は，有意水準の移動順序を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意となった場合，有意水準は矢印に従って次の評価項目へ移動する。矢印にある数字は，有意水準の移動の配分を示し，配分 1 及び 1/2 はそれぞれ有意水準の 100%及び 50%の移動を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意とならなかった場合，有意水準は次の評価項目へ移動しない。



Humira = アダリムマブ
相互参照：M15-572 試験 Statistical Analysis Plan Version 3.0 Figure 2

2.7.3.1.4.2 M15-554 試験

欠測データの取扱い

2 値変数に対する主な解析法には，NRI を用い，補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。連続変数に対する主な解析法には，MMRM を用い，補助的解析として AO を用いた解析も実施した（定義は 2.7.3.1.4.1 項参照）。

検定方法及び有意水準

主要評価項目の解析：

投与 12 週時の ACR20 反応率について，各投与群の点推定値及び 95%信頼区間を示した。主要層別因子（DMARD の現在の使用の有無）で調整した CMH 検定を用いて，ウパダシチニブ各用量群とプラセボ群を比較した。投与群間差の点推定値，95%信頼区間，及び *P* 値を示した。

CMH 検定による名目 *P* 値を示した。第 I 種の過誤率を graphical multiple testing procedure を用いて制御した（多重性の調整については後述）。主解析では NRI を用いた。

補足的解析として，AO を用いて主解析と同じ CMH 検定を実施した。本解析では，ランダム化され，治験薬を投与され，かつ投与 12 週時の有効性評価を有する被験者を対象とした。また，欠測データの種々の仮定（MNAR など）を探索するため，ロジスティック回帰を用いて Tipping Point Analysis を多重代入法により実施した。更に，補足的解析として，PPS で CMH 検定及び NRI を用いた解析も実施した。

主な副次評価項目の解析：

2 値変数については，各投与群の頻度とパーセンテージ（%）を示した。主解析では，主要評価項目の主解析と同じ解析法を用いた。欠測値の補完には NRI を用いたが，投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合では，救済療法の基準に合致した被験者（すなわち，投与 12 週時及び投与 16 週時ともに，圧痛関節数及び / 又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった被験者）もノンレスポンダーとみなした。

連続変数の主解析では，既述の MMRM を用いてウパダシチニブ各用量群とプラセボ群を比較した。各投与群の最小二乗平均値及び 95%信頼区間，並びに投与群間差の最小二乗平均値，95%信頼区間，及び *P* 値を示した。

追加の有効性評価項目の解析：

追加の有効性評価項目では，投与 24 週時までのすべての規定来院ごとに要約した。2 値変数及び連続変数の主な解析では，主な副次評価項目と同じ解析法を用いた。

長期有効性の解析は，AO を用いて以下の投与群別に実施した。投与 56 週時までの結果について，各投与群の要約統計量及び 95%信頼区間を示した。

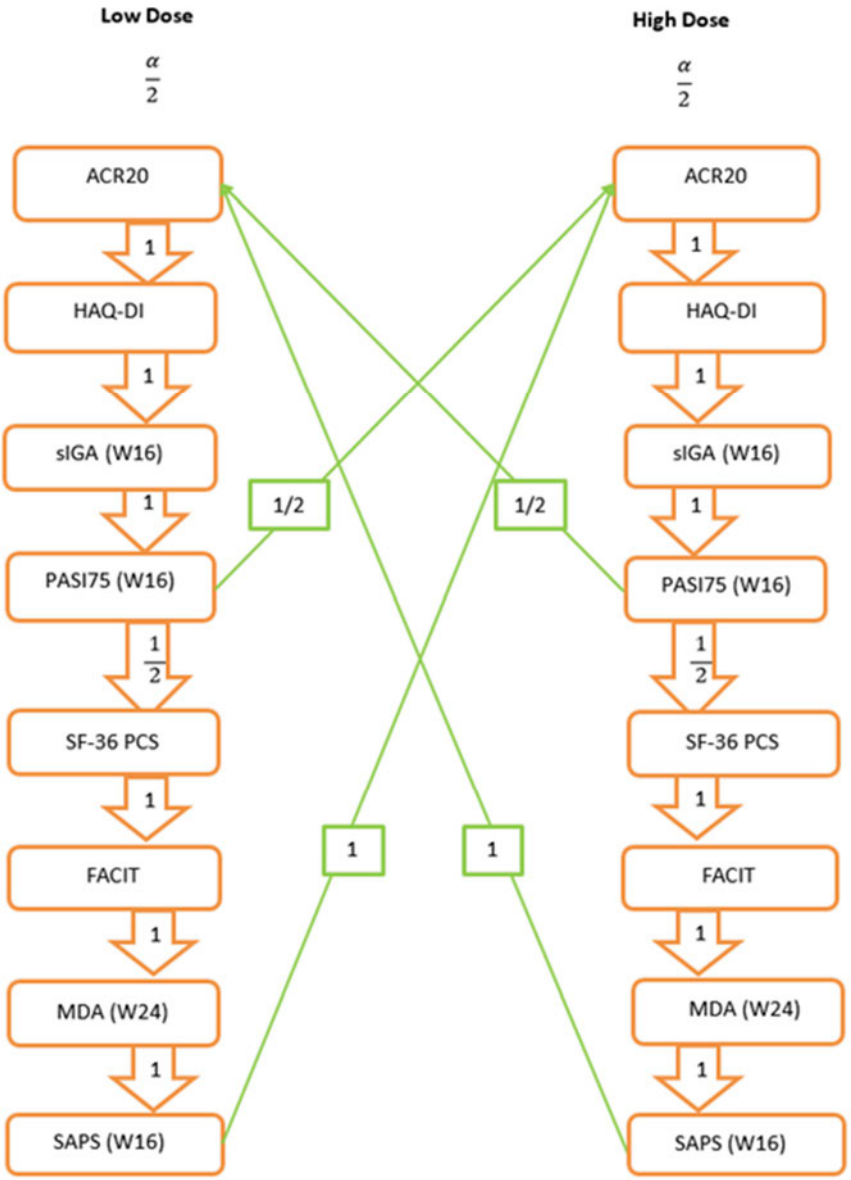
1. プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群
2. プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群
3. ウパダシチニブ 15 mg 群
4. ウパダシチニブ 30 mg 群

多重性の制御：

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（図 2.7.3-2）。各用量群で有意水準を両側 $\alpha = 0.025$ として主要評価項目の検定から開始した。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。

日本人部分集団：日本人部分集団解析では，全体集団の解析方法に準じ，解析を実施した。なお，多重性の調整は行わなかった。

図 2.7.3-2. 多重性の検定手順：M15-554 試験



Note: 図の矢印は，有意水準の移動順序を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意となった場合，有意水準は矢印に従って次の評価項目へ移動する。矢印にある数字は，有意水準の移動の配分を示し，配分 1 及び 1/2 はそれぞれ有意水準の 100%及び 50%の移動を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意とならなかった場合，有意水準は次の評価項目へ移動しない。

相互参照：M15-554 試験 Statistical Analysis Plan Version 2.0 Figure 2

2.7.3.1.4.3 有効性併合解析

有効性併合解析の概要

M15-572 試験及び M15-554 試験の 24 週間プラセボ対照期間の有効性データを併合解析した。有効性併合解析での主な評価項目を以下に示す。

ACR20 / 50 / 70，HAQ-DI，sIGA，PASI75 / 90 / 100，及び MDA 項目：

- 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（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）
- 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 週時及び投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合

指趾炎及び腱付着部炎に関する項目：

- 投与 16 週時及び投与 24 週時の LDI のベースラインからの変化量（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 投与 16 週時及び投与 24 週時の指趾炎数のベースラインからの変化量（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 投与 16 週時及び投与 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）
- 投与 16 週時及び投与 24 週時の LEI のベースラインからの変化量（ベースラインの LEI が 0 を超えていた被験者が対象）
- 投与 16 週時及び投与 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）
- 投与 16 週時及び投与 24 週時の SPARCC 腱付着部炎指標のベースラインからの変化量（ベースラインの SPARCC 腱付着部炎指標が 0 を超えていた被験者が対象）
- 投与 16 週時及び投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者（SPARCC 腱付着部炎指標が 0 と定義）の割合（ベースラインの SPARCC 腱付着部炎指標が 0 を超えていた被験者が対象）
- 投与 16 週時及び投与 24 週時の腱付着部炎総数のベースラインからの変化量（ベースラインの腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）
- 投与 16 週時及び投与 24 週時に腱付着部炎が消失した被験者（腱付着部炎総数が 0 と定義）の割合（ベースラインの腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）

部分集団別の有効性併合解析に用いた部分集団を表 2.7.3-2 に示す。

ベースラインの部分集団別に投与 12 週時の ACR20 反応率を解析した。ウパダシチニブ各用量併合群とプラセボ併合群の差の点推定値及び 95%信頼区間を，試験を層別因子として調整した CMH 検定を用いて示した。また，各部分集団における治療効果をフォレストプロットに示した。部分集団別の有効性併合解析では，*P* 値は算出しなかった。

表 2.7.3-2. 有効性併合解析に用いた部分集団

Subgroup Factor	Categories
Age	< 65, ≥ 65 - < 75, ≥ 75 years (if sample size allows)
Sex	Male or Female
BMI	< 25, ≥ 25
Race	White, Other
Geographic Region[a]	North America, Western Europe and Oceania, Eastern Europe, Latin-America, Asia, and Other
Duration of PsA diagnosis	≤ 5, > 5 - ≤ 10, > 10 years
Baseline hsCRP	≤ ULN or > ULN

a. See Appendix A of the ISE SAP for a list of countries considered for each region.
相互参照：ISE Statistical Analysis Plan Version 1.0 Table 3

また，ウパダシチニブ単独療法とウパダシチニブ + non-bDMARD 併用療法の有効性を検討した。検討した評価項目は，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（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象），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 週時及び投与 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），並びに投与 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）であった。更に，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 の有効性を検討した。検討した評価項目は，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（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象），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 週時及び投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合であった。MTX には，MTX 単独及び MTX + non-bDMARD を含めた。単独療法及び併用療法ごとに，ウパダシチニブ各用量併合群とプラセボ併合群の差の点推定値及び 95%信頼区間を，試験を層別因子として調整した CMH 検定を用いて示した。また，単独療法及び併用療法における治療効果をフォレストプロットに示した。本有効性併合解析では，*P* 値は算出しなかった。解析では NRI を用いて欠測値を補完した。

欠測データの取扱い

有効性併合解析では，各試験の主要評価項目の主解析と同様に欠測データを取り扱った。すなわち，2 値変数に対する主な解析法には NRI を用い，補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。連続変数に対する主な解析法には MMRM を用い，補助的解析として AO を用いた解

析も実施した（NRI 及び MMRM の定義は 2.7.3.1.4.1 項参照）。ただし，有効性併合解析の MMRM のモデルには，治療，来院，来院と治療の交互作用，層別因子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共変量（連続変数）として用いた。

検定方法及び有意水準

有効性併合解析のうち，2 値変数についてはウパダシチニブ各用量併合群及びプラセボ併合群の点推定値及び 95%信頼区間，並びにウパダシチニブ各用量併合群とプラセボ併合群の差の点推定値，95%信頼区間，及び *P* 値を，試験を層別因子として調整した CMH 検定を用いて示した。解析では NRI を用いて欠測値を補完した。

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 を用いて解析し，各併合群の最小二乗平均値及び 95%信頼区間，並びにウパダシチニブ各用量併合群とプラセボ併合群の差の最小二乗平均値，95%信頼区間，及び *P* 値を示した。

有効性併合解析は，各試験で得られた有効性の結果を補足するために実施するものであるため，多重性の調整は行わなかった。

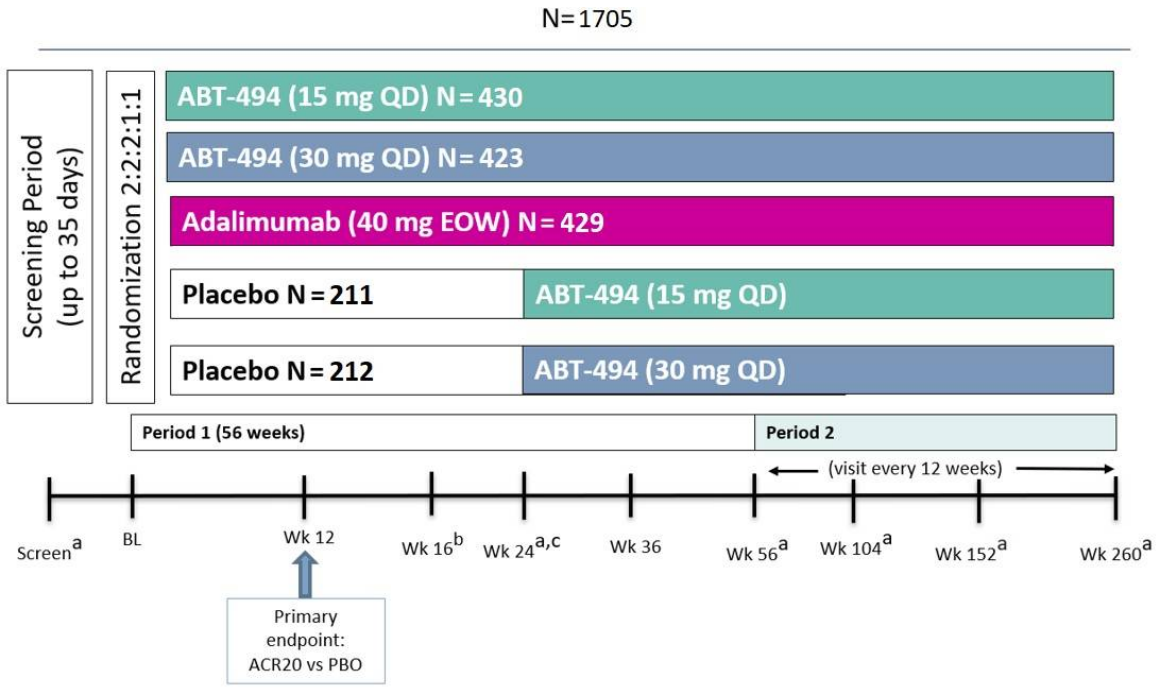
2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験

M15-572 試験は，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におけるウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。

試験デザインの概略を図 2.7.3-3 に示す。

図 2.7.3-3. 試験デザインの概略：M15-572 試験



ABT-494 = upadacitinib, ACR20 = American College of Rheumatology 20% response, BL = baseline, EOW = every other week, PBO = placebo, QD = once daily, Wk = week

a. All subjects will receive x-rays of hands and feet at Screening, Wk 24, Wk 56, Wk 104, Wk 152, and Wk 260/premature discontinuation.

b. At Week 16 rescue therapy will be offered to, subjects classified as non-responders (defined as not achieving at least 20% improvement in either or both tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC) at both Week 12 and Week 16). Starting at Week 16 (after Week 16 assessments were performed) and thereafter, subjects may use any therapy for psoriasis per investigator judgment, with the exception of non-bDMARDs, which were not initiated or modified at Week 16 unless non responder criteria were met.

c. At Week 24, all placebo subjects will switch to ABT-494 15 mg QD or 30 mg QD (1:1 ratio) regardless of response.

Note: N represents actual number of subjects randomized to each treatment sequence.

相互参照：M15-572 試験 CSR W56 Figure 1

本試験は 2 つのピリオドで構成された。第 1 ピリオドは 56 週間であり，24 週間のランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ及び実薬対照期間と，その後の追加の 32 週間の盲検，実薬対照期間（投与 24 週時～56 週時）で構成された。第 1 ピリオドは，中等症から重症の活動性乾癬性関節炎を有し，non-bDMARD で効果不十分又は忍容性のない患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の安全性，忍容性，及び有効性をプラセボ及びアダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与と比較した。更に，構造的損傷の防止に対するウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の有効性をプラセボと比較した。第 2 ピリオドは，投与期間の合計を約 5 年以下とした非盲検（最後の被験者が第 1 ピリオドの最後の来院を完了するまでは盲検化）の

長期継続試験とし，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の安全性，忍容性，及び有効性を評価する。

適格性基準を満たした被験者を，乾癬の程度（BSA の 3%以上，3%未満），1 種類以上の DMARD の現在の使用の有無，指趾炎の有無，腱付着部炎の有無によって層別化し，2:2:2:1:1 の割合で以下の 5 つの投与群のいずれかにランダム化した。例外として中国及び日本では乾癬の程度（BSA の 3%以上，3%未満）のみにより層別ランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回
グループ 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回
グループ 3：アダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与
グループ 4：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回
グループ 5：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回

ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン，ブシラミン又はイグラチモドを併用投与していた被験者は約 15%を超えないように組入れを行うこととした。

M15-572 試験では，1705 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 430 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 423 名，アダリムマブ群 429 名，プラセボ群 423 名）がランダム化され，1 名を除く 1704 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 429 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 423 名，アダリムマブ群 429 名，プラセボ群 423 名）の被験者が治験薬を投与された（表 2.7.3.6-1）。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-6）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率を表 2.7.3-3 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く，主要評価項目を達成した（$P < 0.0001$，CMH 検定）。

ノンレスポンダーと判定された被験者のほとんどは，いずれの投与群でも測定値に基づき判定されており，治験薬の投与中止のため又は欠測のためにノンレスポンダーと判定された被験者の割合は低かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　2.5）。

主な副次評価項目

主な副次評価項目の結果を表 2.7.3-3 に示す。

多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のうち，プラセボ群と比較した投与 12 週時の HAQ-DI，SF-36 PCS 及び FACIT-F，投与 16 週時の sIGA 改善率及び PASI75 反応率並びに投与 24 週時の SHS，MDA を達成した被験者の割合及び腱付着部炎が消失した被験者（LEI が

0 と定義）の割合について，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（多重性の調整による比較）。

また，多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のうち，アダリムマブ群と比較した投与 12 週時の ACR20 反応率について，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）。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優越性が示されず，それ以降に順位付けされた主な副次評価項目では，統計学的に有意な差は認められなかった（多重性の調整による比較）。投与 12 週時の HAQ-DI についてはウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，投与 12 週時の患者による疼痛度評価（NRS）についてはウパダシチニブ 30 mg 群で，アダリムマブ群と比較して大きな改善が認められた。また，投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者の割合及び投与 16 週時の SAPS 質問票について，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた。

順位付けされた主な副次評価項目について，ノンレスポンダーと判定された被験者の多くは，いずれの投与群でもおおむね測定値に基づき判定されており，治験薬の投与中止のため又は欠測のためにノンレスポンダーと判定された被験者の割合は低かった（ISE Table 1.2　7.6.1）。

追加の主な副次評価項目（投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率，投与 2 週時の ACR20 反応率）では，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で顕著に改善した。

表 2.7.3-3. 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-572 試験

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	----- Between Group Difference (UPA - Control) ----- Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
ACR20 Response Rate at Week 12					
Placebo	423	36.2 (31.6, 40.7)			
UPA 15 mg QD	429	70.6 (66.3, 74.9)	34.5 (28.2, 40.7)	<0.0001	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	78.5 (74.6, 82.4)	42.3 (36.3, 48.3)	<0.0001	<0.0001*
Change from Baseline in HAQ-DI at Week 12					
Placebo	392	-0.14 (-0.18, -0.09)			
UPA 15 mg QD	404	-0.42 (-0.47, -0.37)	-0.28 (-0.35, -0.22)	<0.0001	<0.0001*
UPA 30 mg QD	398	-0.47 (-0.52, -0.42)	-0.34 (-0.40, -0.27)	<0.0001	<0.0001*
Proportion of Subjects Achieving Static Investigator Global Assessment (sIGA) of Psoriasis of 0 or 1 and at Least a 2 Point Improvement from Baseline at Week 16 (For Subjects with Baseline sIGA >= 2)					
Placebo	313	10.9 (7.4, 14.3)			
UPA 15 mg QD	322	41.9 (36.5, 47.3)	31.1 (24.7, 37.5)	<0.0001	<0.0001*
UPA 30 mg QD	324	54.0 (48.6, 59.4)	43.1 (36.7, 49.6)	<0.0001	<0.0001*
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 Response Rate at Week 16 (For Subjects with >= 3% BSA Psoriasis at Baseline)					
Placebo	211	21.3 (15.8, 26.9)			
UPA 15 mg QD	214	62.6 (56.1, 69.1)	41.3 (32.8, 49.8)	<0.0001	<0.0001*
UPA 30 mg QD	210	62.4 (55.8, 68.9)	41.1 (32.5, 49.6)	<0.0001	<0.0001*

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.0499 level.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	----- Between Group Difference (UPA - Control) ----- Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
Change from Baseline in Modified PsA Sharp/van der Heijde Score (SHS) at Week 24					
Placebo	372	0.25 (0.13, 0.36)			
UPA 15 mg QD	391	-0.04 (-0.16, 0.07)	-0.29 (-0.44, -0.14)	0.0002	0.0004*
UPA 30 mg QD	383	0.03 (-0.08, 0.15)	-0.21 (-0.36, -0.06)	0.0069	0.0069*
Proportion of Subjects Achieving MDA at Week 24					
Placebo	423	12.3 (9.2, 15.4)			
UPA 15 mg QD	429	36.6 (32.0, 41.2)	24.3 (18.8, 29.8)	<0.0001	0.0004*
UPA 30 mg QD	423	45.4 (40.6, 50.1)	33.1 (27.4, 38.8)	<0.0001	0.0069*
Proportion of Subjects with Resolution of Enthesitis (LEI = 0) at Week 24 (For Subjects with Baseline Presence of Enthesitis (LEI > 0))					
Placebo	241	32.4 (26.5, 38.3)			
UPA 15 mg QD	270	53.7 (47.8, 59.7)	21.3 (13.0, 29.7)	<0.0001	0.0004*
UPA 30 mg QD	267	57.7 (51.8, 63.6)	25.3 (16.9, 33.7)	<0.0001	0.0069*
ACR20 Response Rate at Week 12 (Non-Inferiority of Upadacitinib vs Adalimumab) [B]					
Placebo	423	36.2 (31.6, 40.7)			
ADA 40 mg EOW	429	65.0 (60.5, 69.5)			
UPA 15 mg QD	429	70.6 (66.3, 74.9)	119.381 (97.987, 147.942)	<0.0001	0.0004*
UPA 30 mg QD	423	78.5 (74.6, 82.4)	146.604 (122.817, 180.398)	<0.0001	0.0069*

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.
[B]: Non-inferiority test of UPA vs ADA was based on three arm NI testing aiming UPA preserves at least 50% of the placebo-substracted ADA effect.
* Statistically significant at 0.0499 level.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	----- Between Group Difference (UPA - Control) ----- Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
Change from Baseline in SF-36 PCS at Week 12					
Placebo	394	3.19 (2.41, 3.96)			
UPA 15 mg QD	405	7.86 (7.09, 8.63)	4.67 (3.67, 5.67)	<0.0001	0.0004*
UPA 30 mg QD	398	8.90 (8.13, 9.68)	5.72 (4.71, 6.72)	<0.0001	0.0069*
Change from Baseline in FACIT-Fatigue at Week 12					
Placebo	394	2.8 (1.9, 3.7)			
UPA 15 mg QD	404	6.3 (5.4, 7.2)	3.5 (2.4, 4.7)	<0.0001	0.0004*
UPA 30 mg QD	398	7.1 (6.2, 8.0)	4.3 (3.1, 5.5)	<0.0001	0.0069*
ACR20 Response Rate at Week 12 (Superiority of Upadacitinib vs Adalimumab)					
Placebo	423	36.2 (31.6, 40.7)			
ADA 40 mg EOW	429	65.0 (60.5, 69.5)			
UPA 15 mg QD	429	70.6 (66.3, 74.9)	5.6 (-0.6, 11.8)	0.0815	0.0815
UPA 30 mg QD	423	78.5 (74.6, 82.4)	13.5 (7.5, 19.4)	<0.0001	0.0069*
Proportion of Subjects with Resolution of Dactylitis (LDI = 0) at Week 24 (For Subjects with Baseline Presence of Dactylitis (LDI > 0))					
Placebo	126	39.7 (31.1, 48.2)			
UPA 15 mg QD	136	76.5 (69.3, 83.6)	36.8 (25.7, 47.9)	<0.0001	0.0815
UPA 30 mg QD	127	79.5 (72.5, 86.5)	39.8 (28.8, 50.9)	<0.0001	0.0815

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.0499 level.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	----- Between Group Difference (UPA - Control) ----- Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
Change from Baseline in Patient's Assessment of Pain NRS at Week 12 (Superiority of Upadacitinib vs Adalimumab)					
Placebo	392	-0.9 (-1.2, -0.7)			
ADA 40 mg EOW	406	-2.3 (-2.5, -2.1)			
UPA 15 mg QD	404	-2.3 (-2.5, -2.0)	0.0 (-0.3, 0.3)	0.8970	0.8970
UPA 30 mg QD	398	-2.7 (-2.9, -2.5)	-0.5 (-0.7, -0.2)	0.0028	0.0815
Change from Baseline in HAQ-DI at Week 12 (Superiority of Upadacitinib vs Adalimumab)					
Placebo	392	-0.14 (-0.18, -0.09)			
ADA 40 mg EOW	406	-0.34 (-0.38, -0.29)			
UPA 15 mg QD	404	-0.42 (-0.47, -0.37)	-0.08 (-0.15, -0.01)	0.0162	0.8970
UPA 30 mg QD	398	-0.47 (-0.52, -0.42)	-0.14 (-0.20, -0.07)	<0.0001	0.8970
Change from Baseline in Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) at Week 16					
Placebo	388	-8.2 (-10.2, -6.3)			
UPA 15 mg QD	396	-25.3 (-27.3, -23.4)	-17.1 (-19.6, -14.6)	<0.0001	0.8970
UPA 30 mg QD	395	-28.1 (-30.0, -26.1)	-19.8 (-22.3, -17.3)	<0.0001	0.8970
ACR50 Response Rate at Week 12					
Placebo	423	13.2 (10.0, 16.5)			
UPA 15 mg QD	429	37.5 (32.9, 42.1)	24.3 (18.7, 29.9)	<0.0001	
UPA 30 mg QD	423	51.8 (47.0, 56.5)	38.5 (32.8, 44.3)	<0.0001	

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	----- Between Group Difference (UPA - Control) ----- Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
ACR70 Response Rate at Week 12					
Placebo	423	2.4 (0.9, 3.8)			
UPA 15 mg QD	429	15.6 (12.2, 19.1)	13.3 (9.5, 17.0)	<0.0001	
UPA 30 mg QD	423	25.3 (21.2, 29.4)	22.9 (18.5, 27.3)	<0.0001	
ACR20 Response Rate at Week 2					
Placebo	423	12.1 (9.0, 15.2)			
UPA 15 mg QD	429	28.2 (23.9, 32.5)	16.1 (10.9, 21.4)	<0.0001	
UPA 30 mg QD	423	38.3 (33.7, 42.9)	26.2 (20.7, 31.8)	<0.0001	

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.

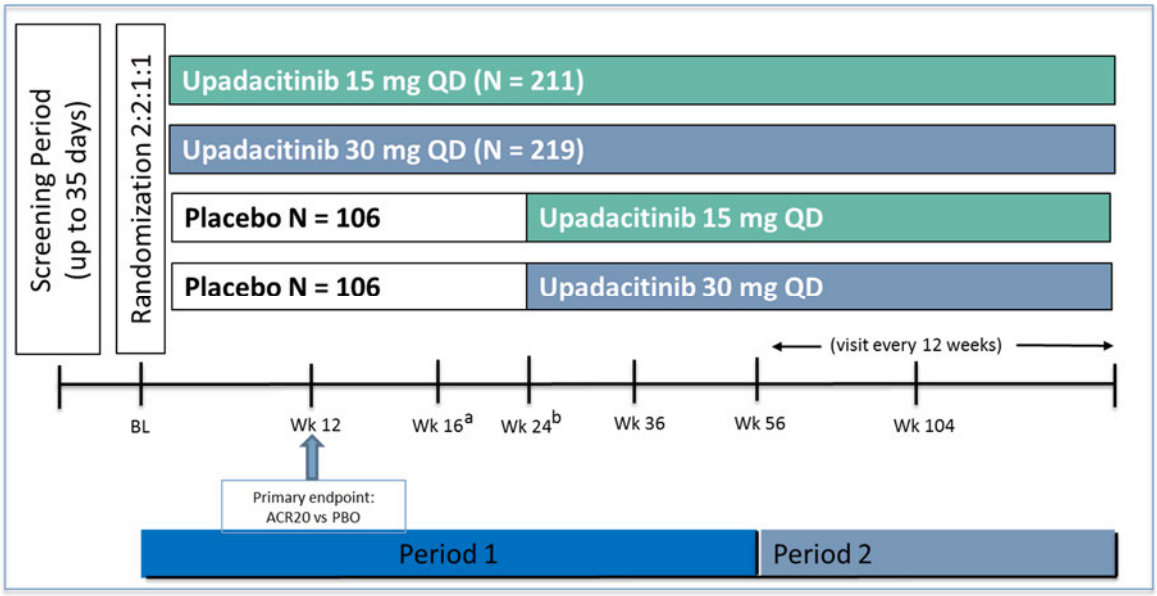
相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　1.1

2.7.3.2.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験

M15-554 試験は，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におけるウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。

試験デザインの概略を図 2.7.3-4 に示す。

図 2.7.3-4. 試験デザインの概略：M15-554 試験



ABT-494 = upadacitinib， ACR20 = American College of Rheumatology 20% response， BL = baseline， PBO = placebo， QD = once daily， Wk = week

a. At Week 16 rescue therapy was offered to subjects classified as non-responders (defined as not achieving at least 20% improvement in either or both tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC) at both Week 12 and Week 16). Starting at Week 16 (after Week 16 assessments were performed) and thereafter, subjects may use any therapy for psoriasis per investigator judgment, with the exception of non-bDMARDs, which were not initiated or modified at Week 16 unless non responder criteria were met.

b. At Week 24, all placebo subjects switched to ABT-494 15 mg QD or 30 mg QD (1:1 ratio) regardless of response.

Note: N represents actual number of subjects randomized to each treatment sequence.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Figure 1

本試験は 2 つのピリオドで構成された。第 1 ピリオドは 56 週間であり，24 週間のランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照期間と，その後の追加の 32 週間の盲検下投与期間（投与 24 週時～56 週時）で構成された。第 1 ピリオドは，中等症から重症の活動性乾癬性関節炎を有し，bDMARD で効果不十分又は忍容性のない患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の安全性，忍容性，及び有効性をプラセボと比較した。第 2 ピリオドは，投与

期間の合計を約 3 年以下とした非盲検（最後の被験者が第 1 ピリオドの最後の来院を完了するまでは盲検化）の長期継続試験とし，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の安全性，忍容性，及び有効性を評価する。

適格性基準を満たした被験者を，乾癬の程度（BSA の 3%以上，3%未満），1 種類以上の DMARD の現在の使用の有無，及びこれまでに治療が奏効しなかった（効果不十分であった）bDMARD の数（1 剤，2 剤以上）によって層別化し，2:2:1:1 の割合で以下の 4 つの群のいずれかにランダム化した。例外として日本では乾癬の程度（BSA の 3%以上，3%未満）のみにより層別ランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回
グループ 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回
グループ 3：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回
グループ 4：プラセボ投与後，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回

乾癬の程度が BSA の 3%未満の被験者は約 40%以下，2 種類以上の bDMARD が奏効しなかった被験者は約 30%以下となるよう組み入れた。

M15-554 試験では，642 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 211 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 219 名，プラセボ群 212 名）がランダム化され，1 名を除く 641 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 211 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 218 名，プラセボ群 212 名）の被験者が治験薬を投与された（表 2.7.3.6-3）。

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（表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8）。

主要評価項目

投与 12 週時の ACR20 反応率を表 2.7.3-4 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く，主要評価項目を達成した（$P < 0.0001$，CMH 検定）。

ノンレスポンダーと判定された被験者のほとんどは，いずれの投与群でも測定値に基づき判定されており，欠測のためにノンレスポンダーと判定された被験者の割合は低かった（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　2.5）。

主な副次評価項目

主な副次評価項目の結果を表 2.7.3-4 に示す。

多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のすべてで，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（多重性の調整による比較）。

ノンレスポンダーと判定された被験者の多くは，いずれの投与群でもおおむね測定値に基づき判定されており，治験薬の投与中止のため又は欠測のためにノンレスポンダーと判定された被験者の割合は低かった（ISE Table 1.2　7.6.2）。

追加の主な副次評価項目（投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率，投与 2 週時の ACR20 反応率）では，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で顕著に改善した。

表 2.7.3-4. 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-554 試験

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	------ Between Group Difference (UPA - Placebo) ------ Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
ACR20 Response Rate at Week 12					
Placebo	212	24.1 (18.3, 29.8)			
UPA 15 mg QD	211	56.9 (50.2, 63.6)	32.8 (24.0, 41.6)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	63.8 (57.4, 70.1)	39.7 (31.1, 48.3)	<0.0001*	<0.0001*
Change from Baseline in HAQ-DI at Week 12					
Placebo	180	-0.10 (-0.16, -0.03)			
UPA 15 mg QD	199	-0.30 (-0.37, -0.24)	-0.21 (-0.30, -0.12)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	204	-0.41 (-0.47, -0.35)	-0.31 (-0.40, -0.22)	<0.0001*	<0.0001*
Proportion of Subjects Achieving Static Investigator Global Assessment (sIGA) of Psoriasis of 0 or 1 and at Least a 2 Point Improvement from Baseline at Week 16 (For Subjects with Baseline sIGA >= 2)					
Placebo	163	9.2 (4.8, 13.6)			
UPA 15 mg QD	171	36.8 (29.6, 44.1)	27.6 (19.2, 36.1)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	164	40.2 (32.7, 47.7)	31.0 (22.3, 39.8)	<0.0001*	<0.0001*
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 Response Rate at Week 16 (For Subjects with >= 3% BSA Psoriasis at Baseline)					
Placebo	131	16.0 (9.7, 22.3)			
UPA 15 mg QD	130	52.3 (43.7, 60.9)	36.3 (25.6, 46.9)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	131	56.5 (48.0, 65.0)	40.5 (29.9, 51.0)	<0.0001*	<0.0001*

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.05 level.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	------ Between Group Difference (UPA - Placebo) ------ Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
Change from Baseline in SF-36 PCS at Week 12					
Placebo	185	1.62 (0.58, 2.67)			
UPA 15 mg QD	201	5.15 (4.14, 6.15)	3.52 (2.07, 4.98)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	206	7.06 (6.07, 8.06)	5.44 (3.99, 6.88)	<0.0001*	<0.0001*
Change from Baseline in FACIT-Fatigue at Week 12					
Placebo	184	1.3 (0.1, 2.5)			
UPA 15 mg QD	201	5.0 (3.8, 6.1)	3.7 (2.0, 5.4)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	206	6.1 (4.9, 7.2)	4.8 (3.1, 6.4)	<0.0001*	<0.0001*
Proportion of Subjects Achieving Minimal Disease Activity (MDA) at Week 24					
Placebo	212	2.8 (0.6, 5.1)			
UPA 15 mg QD	211	25.1 (19.3, 31.0)	22.3 (16.0, 28.6)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	28.9 (22.9, 34.9)	26.1 (19.7, 32.5)	<0.0001*	<0.0001*
Change from Baseline in Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) at Week 16					
Placebo	182	-1.5 (-4.7, 1.8)			
UPA 15 mg QD	191	-24.4 (-27.5, -21.2)	-22.9 (-27.4, -18.4)	<0.0001*	<0.0001*
UPA 30 mg QD	200	-29.7 (-32.8, -26.6)	-28.2 (-32.7, -23.8)	<0.0001*	<0.0001*

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.05 level.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	------ Between Group Difference (UPA - Placebo) ------ Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value	Adjusted P-value
ACR50 Response Rate at Week 12					
Placebo	212	4.7 (1.9, 7.6)			
UPA 15 mg QD	211	31.8 (25.5, 38.0)	27.0 (20.1, 33.9)	<0.0001*	
UPA 30 mg QD	218	37.6 (31.2, 44.0)	32.9 (25.9, 39.9)	<0.0001*	
ACR70 Response Rate at Week 12					
Placebo	212	0.5 (0.0, 1.4)			
UPA 15 mg QD	211	8.5 (4.8, 12.3)	8.1 (4.2, 11.9)	<0.0001*	
UPA 30 mg QD	218	16.5 (11.6, 21.4)	16.0 (11.0, 21.1)	<0.0001*	
ACR20 Response Rate at Week 2					
Placebo	212	10.8 (6.7, 15.0)			
UPA 15 mg QD	211	32.7 (26.4, 39.0)	21.9 (14.3, 29.4)	<0.0001*	
UPA 30 mg QD	218	33.5 (27.2, 39.8)	22.6 (15.1, 30.2)	<0.0001*	

Note: Adjusted p-values are provided for multiplicity adjusted endpoints.
[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　1.1

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験

M15-572 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.6-1（投与 24 週時）及び表 2.7.3.6-2（投与 56 週時）に示す。

本試験では，1705 名がランダム化され，1 名を除く 1704 名の被験者が治験薬を投与された。

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。

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。

2.7.3.3.1.1.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験

M15-554 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.6-3（投与 24 週時）及び表 2.7.3.6-4（投与 56 週時）に示す。

本試験では，642 名がランダム化され，1 名を除く 641 名の被験者が治験薬を投与された。

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 15 mg 群及び 30 mg 群では有害事象であった。

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。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験

M15-572 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.3-5（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-6（ベースラインの疾患特性）に示す。

本試験対象集団は，女性が 53.2%であり，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 歳未満であった。年齢の平均値は 50.8 歳（範囲：19.0 歳～83.0 歳）であった。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 6.1 年（診断からの期間）及び 9.2 年（症状の期間），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，SHS は 13.17 であった。また，ベースライン時の hsCRP が基準値上限を上回っていた被験者の割合は 75.1%（1280/1704 名）であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.1 3.1）。過去の non-bDMARD の数が 1 剤の被験者の割合は，65.6%（1117/1704 名）であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.1 3.3）。被験者の 18.3%（311/1704 名）がベースライン時に non-bDMARD を併用していなかった。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，投与群間でおおむね均衡していた。

選択基準に従い，圧痛関節数及び腫脹関節数の高値を特徴とする中等症から重症の活動性乾癬性関節炎の被験者を組み入れた。

表 2.7.3-5. 人口統計学的特性（FAS）：M15-572 試験

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
Sex, n (%)					
Female	211 (49.9)	222 (51.7)	238 (55.5)	236 (55.8)	907 (53.2)
Male	212 (50.1)	207 (48.3)	191 (44.5)	187 (44.2)	797 (46.8)
Age (years)					
Mean (SD)	50.4 (12.21)	51.4 (12.04)	51.6 (12.19)	49.9 (12.41)	50.8 (12.22)
Median (min, max)	50.0 (20.0, 81.0)	52.0 (21.0, 77.0)	52.0 (22.0, 83.0)	51.0 (19.0, 82.0)	51.0 (19.0, 83.0)
Age (years), n (%)					
< 65	367 (86.8)	362 (84.4)	367 (85.5)	371 (87.7)	1467 (86.1)
65 - < 75	52 (12.3)	61 (14.2)	52 (12.1)	46 (10.9)	211 (12.4)
≥ 75	4 (0.9)	6 (1.4)	10 (2.3)	6 (1.4)	26 (1.5)
Race, n (%)					
White	377 (89.1)	375 (87.4)	386 (90.0)	377 (89.1)	1515 (88.9)
Black or African American	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	9 (0.5)
American Indian/Alaska Native	2 (0.5)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	6 (0.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	4 (0.2)
Asian	37 (8.7)	41 (9.6)	37 (8.6)	34 (8.0)	149 (8.7)
Multiple	3 (0.7)	7 (1.6)	5 (1.2)	6 (1.4)	21 (1.2)

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	66 (15.6)	65 (15.2)	59 (13.8)	53 (12.5)	243 (14.3)
Not Hispanic or Latino	357 (84.4)	364 (84.8)	370 (86.2)	370 (87.5)	1461 (85.7)
Weight (kg)					
Mean (SD)	87.4 (21.36)	87.8 (21.90)	84.8 (18.89)	85.5 (18.83)	86.4 (20.32)
Median (min, max)	85.0 (41.0, 168.6)	85.0 (43.0, 217.2)	83.0 (46.3, 160.1)	84.0 (44.2, 143.0)	84.0 (41.0, 217.2)
Height (cm)					
Mean (SD)	169.5 (10.29)	169.2 (10.01)	167.8 (9.12)	168.7 (10.05)	168.8 (9.89)
Median (min, max)	169.0 (144.0, 200.7)	170.0 (144.7, 193.0)	167.6 (145.1, 194.5)	168.0 (139.0, 199.0)	168.0 (139.0, 200.7)
Body mass index (kg/m^2)					
Mean (SD)	30.4 (6.79)	30.7 (7.24)	30.1 (6.40)	30.1 (6.77)	30.3 (6.81)
Median (min, max)	29.5 (15.6, 61.9)	29.8 (16.5, 87.0)	29.1 (17.9, 56.0)	29.3 (16.7, 57.3)	29.5 (15.6, 87.0)
Body mass index (kg/m^2), n (%)					
< 25	94 (22.2)	95 (22.1)	87 (20.3)	104 (24.6)	380 (22.3)
≥ 25	329 (77.8)	334 (77.9)	342 (79.7)	319 (75.4)	1324 (77.7)
Tobacco/nicotine use,[a] n (%)					
Current	74 (17.5)	85 (19.8)	82 (19.1)	64 (15.1)	305 (17.9)
Former	84 (19.9)	78 (18.2)	85 (19.8)	91 (21.5)	338 (19.8)
Never	265 (62.6)	266 (62.0)	262 (61.1)	268 (63.4)	1061 (62.3)

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
Alcohol use,[a] n (%)					
Current	160 (37.8)	187 (43.6)	161 (37.6)	156 (36.9)	664 (39.0)
Former	36 (8.5)	23 (5.4)	38 (8.9)	40 (9.5)	137 (8.0)
Never	227 (53.7)	219 (51.0)	229 (53.5)	227 (53.7)	902 (53.0)
Unknown	0	0	1	0	1

ADA = adalimumab; EOW = every other week; max = maximum; min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

a. Percentages calculated on non-unknown values. A subject that was a current user of any type of tobacco is counted under “current.” Otherwise, a subject that was a former user of any type of tobacco is counted under “former.” A subject who had never used any tobacco is counted under “never.”

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.1　2

表 2.7.3-6. ベースラインの疾患特性（FAS）：M15-572 試験

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
Duration of PsA symptoms (years)					
n	423	428	429	423	1703
Mean (SD)	9.3 (8.58)	9.1 (8.78)	9.2 (8.63)	9.3 (8.28)	9.2 (8.56)
Median (min, max)	6.4 (0.6, 55.0)	6.0 (0.6, 55.3)	6.7 (0.6, 44.4)	6.7 (0.6, 54.3)	6.4 (0.6, 55.3)
Duration of PsA diagnosis (years)					
Mean (SD)	6.2 (7.01)	5.9 (7.06)	6.2 (7.41)	5.9 (6.37)	6.1 (6.97)
Median (min, max)	3.5 (0.1, 45.0)	3.5 (0.1, 40.9)	3.5 (0.1, 41.0)	3.4 (0.1, 33.2)	3.5 (0.1, 45.0)
RF status, n (%)					
Positive	20 (4.7)	13 (3.0)	15 (3.5)	23 (5.4)	71 (4.2)
Negative	403 (95.3)	416 (97.0)	414 (96.5)	400 (94.6)	1633 (95.8)
Anti-CCP status, n (%)					
Positive	16 (3.8)	11 (2.6)	9 (2.1)	17 (4.0)	53 (3.1)
Negative	406 (96.0)	418 (97.4)	419 (97.7)	405 (95.7)	1648 (96.7)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
TJC68					
Mean (SD)	20.0 (14.34)	20.1 (13.82)	20.4 (14.72)	19.4 (13.32)	20.0 (14.05)
Median (min, max)	15.0 (3.0, 68.0)	16.0 (3.0, 66.0)	16.0 (2.0, 68.0)	15.0 (3.0, 66.0)	16.0 (2.0, 68.0)

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
SJC66					
Mean (SD)	11.0 (8.16)	11.6 (8.75)	11.6 (9.31)	10.6 (7.06)	11.2 (8.37)
Median (min, max)	9.0 (3.0, 56.0)	9.0 (3.0, 52.0)	9.0 (3.0, 59.0)	9.0 (1.0, 56.0)	9.0 (1.0, 59.0)
Patient's Assessment of Pain (NRS)					
n	421	428	425	421	1695
Mean (SD)	6.1 (2.14)	6.0 (2.08)	6.2 (2.07)	5.9 (2.05)	6.0 (2.09)
Median (min, max)	6.0 (0.0, 10.0)	6.0 (0.0, 10.0)	6.0 (0.0, 10.0)	6.0 (0.0, 10.0)	6.0 (0.0, 10.0)
PGA (NRS)					
Mean (SD)	6.5 (1.64)	6.6 (1.65)	6.7 (1.62)	6.5 (1.68)	6.5 (1.65)
Median (min, max)	7.0 (1.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)	7.0 (1.0, 10.0)	7.0 (1.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)
PtGA (NRS)					
n	421	428	425	421	1695
Mean (SD)	6.3 (2.04)	6.3 (2.03)	6.6 (2.03)	6.4 (2.07)	6.4 (2.04)
Median (min, max)	6.0 (0.0, 10.0)	6.0 (1.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)	6.0 (0.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)
HAQ-DI					
n	421	428	425	421	1695
Mean (SD)	1.12 (0.639)	1.12 (0.626)	1.15 (0.653)	1.09 (0.630)	1.12 (0.637)
Median (min, max)	1.13 (0.00, 2.88)	1.13 (0.00, 3.00)	1.13 (0.00, 2.75)	1.13 (0.00, 2.88)	1.13 (0.00, 3.00)

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
hsCRP (mg/L)					
Mean (SD)	11.48 (15.800)	10.91 (15.463)	11.00 (14.910)	11.49 (15.355)	11.22 (15.373)
Median (min, max)	6.34 (0.20, 152.00)	5.40 (0.20, 117.00)	6.66 (0.20, 141.00)	6.89 (0.20, 169.00)	6.21 (0.20, 169.00)
BSA – psoriasis (Ps), n (%)					
< 3%	212 (50.1)	218 (50.8)	215 (50.1)	213 (50.4)	858 (50.4)
≥ 3%	211 (49.9)	211 (49.2)	214 (49.9)	210 (49.6)	846 (49.6)
BSA-Ps (for baseline > 0%)					
n	400	397	394	397	1588
Mean (SD)	9.41 (16.108)	7.98 (13.650)	8.29 (15.496)	8.18 (14.095)	8.47 (14.869)
Median (min, max)	3.00 (0.10, 90.00)	3.00 (0.03, 90.00)	3.00 (0.10, 97.00)	3.00 (0.10, 87.00)	3.00 (0.03, 97.00)
sIGA of psoriasis, n (%)					
0	24 (5.7)	34 (7.9)	34 (7.9)	21 (5.0)	113 (6.6)
1	86 (20.3)	65 (15.2)	73 (17.0)	78 (18.4)	302 (17.7)
2	167 (39.5)	181 (42.2)	170 (39.6)	173 (40.9)	691 (40.6)
3	119 (28.1)	132 (30.8)	133 (31.0)	128 (30.3)	512 (30.0)
4	27 (6.4)	17 (4.0)	19 (4.4)	23 (5.4)	86 (5.0)

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
PASI (for baseline BSA-Ps ≥ 3%)					
n	211	211	214	210	846
Mean (SD)	11.21 (11.425)	9.42 (8.535)	9.78 (9.954)	9.45 (8.750)	9.97 (9.746)
Median (min, max)	6.60 (0.10, 57.70)	6.30 (0.10, 53.70)	6.80 (0.10, 70.80)	6.45 (0.10, 47.20)	6.60 (0.10, 70.80)
PASDAS					
n	421	428	425	421	1695
Mean (SD)	6.18 (1.064)	6.15 (1.032)	6.31 (1.046)	6.17 (1.021)	6.20 (1.042)
Median (min, max)	6.14 (2.73, 9.27)	6.07 (3.45, 9.97)	6.21 (2.92, 9.66)	6.15 (2.81, 9.40)	6.14 (2.73, 9.97)
DAS28 (CRP)					
n	421	428	425	421	1695
Mean (SD)	4.90 (1.008)	4.88 (1.063)	4.94 (1.045)	4.88 (0.995)	4.90 (1.028)
Median (min, max)	4.86 (1.86, 7.81)	4.84 (2.01, 8.38)	4.87 (1.86, 8.17)	4.85 (1.84, 7.58)	4.85 (1.84, 8.38)
Presence of ≥ 1 erosion, n (%)					
Yes	161 (38.1)	183 (42.7)	165 (38.5)	159 (37.6)	668 (39.2)
No	227 (53.7)	218 (50.8)	241 (56.2)	234 (55.3)	920 (54.0)
Missing	35 (8.3)	28 (6.5)	23 (5.4)	30 (7.1)	116 (6.8)
Presence of dactylitis (defined as LDI > 0) , n (%)					
Yes	126 (29.8)	127 (29.6)	136 (31.7)	127 (30.0)	516 (30.3)
No	297 (70.2)	302 (70.4)	293 (68.3)	296 (70.0)	1188 (69.7)

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
LDI (for baseline LDI > 0)					
n	126	127	136	127	516
Mean (SD)	87.65 (114.764)	99.00 (163.109)	88.99 (106.495)	80.17 (132.391)	88.95 (130.428)
Median (min, max)	39.11 (10.00, 600.04)	52.91 (10.00, 1310.57)	55.96 (10.00, 726.44)	34.92 (10.00, 893.63)	41.88 (10.00, 1310.57)
Presence of enthesitis (defined as Total Enthesitis Count > 0) , n (%)					
Yes	322 (76.1)	330 (76.9)	333 (77.6)	331 (78.3)	1316 (77.2)
No	101 (23.9)	99 (23.1)	96 (22.4)	92 (21.7)	388 (22.8)
Leeds enthesitis Index (for baseline LEI > 0)					
n	241	265	270	267	1043
Mean (SD)	2.7 (1.52)	2.5 (1.42)	2.6 (1.55)	2.6 (1.49)	2.6 (1.50)
Median (min, max)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)
Morning Stiffness score[a]					
n	420	427	423	421	1691
Mean (SD)	5.29 (2.536)	5.24 (2.588)	5.65 (2.563)	5.34 (2.631)	5.38 (2.582)
Median (min, max)	5.50 (0.00, 10.00)	5.00 (0.00, 10.00)	6.00 (0.00, 10.00)	5.50 (0.00, 10.00)	5.50 (0.00, 10.00)
Presence of psoriatic spondylitis					
Yes	130 (30.7)	127 (29.6)	139 (32.4)	138 (32.6)	534 (31.3)
No	293 (69.3)	302 (70.4)	290 (67.6)	285 (67.4)	1170 (68.7)

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 429)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Total (N = 1704)
ASDAS (CRP) (among subjects with psoriatic spondylitis)					
n	130	125	138	137	530
Mean (SD)	3.39 (0.999)	3.24 (0.973)	3.43 (0.911)	3.41 (0.911)	3.37 (0.948)
Median (min, max)	3.29 (1.19, 5.92)	3.32 (0.76, 5.75)	3.54 (0.36, 6.05)	3.37 (0.97, 5.75)	3.37 (0.36, 6.05)
BASDAI (among subjects with psoriatic spondylitis)					
n	130	125	138	137	530
Mean (SD)	5.81 (1.863)	5.69 (2.193)	5.94 (2.026)	5.91 (2.119)	5.84 (2.049)
Median (min, max)	5.80 (1.40, 10.00)	5.90 (0.00, 9.80)	6.10 (1.20, 9.50)	6.20 (0.50, 10.00)	6.00 (0.00, 10.00)
SHS					
n	388	401	406	393	1588
Mean (SD)	13.32 (31.211)	14.97 (38.867)	13.14 (42.448)	11.20 (24.539)	13.17 (35.052)
Median (min, max)	1.00 (0.00, 242.50)	1.50 (0.00, 382.00)	1.00 (0.00, 465.00)	1.50 (0.00, 164.00)	1.50 (0.00, 465.00)

ADA = adalimumab; Anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide; ASDAS = ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA = body surface area; CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score (28 joints); EOW = every other week; FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDI = Leeds Dactylitis Index; max = maximum; min = minimum; NRS = Numerical Rating Scale; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; Ps = psoriasis; PsA = psoriatic arthritis; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; QD = once daily; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation; SHS = Modified PsA Sharp/van der Heijde Score; sIGA = Static Investigator Global Assessment of Psoriasis; SJC = Swollen Joint Count; TJC = Tender Joint Count

a. Morning stiffness score is the mean of BASDAI questions 5 and 6.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.1　3.1, Table 14.1　3.3

2.7.3.3.1.2.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験

M15-554 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3-7（人口統計学的特性）及び表 2.7.3-8（ベースラインの疾患特性）に示す。

本試験対象集団は，女性が 54.3%であり，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 歳未満であった。年齢の平均値は 53.4 歳（範囲：22.0 歳～83.0 歳）であった。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 10.1 年（診断からの期間）及び 13.4 年（症状の期間），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。また，ベースライン時の hsCRP が基準値上限を上回っていた被験者は 58.5%（375/641 名）であった（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.1 3.1）。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%（391/641 名）であった（M15-554 試験 CSR W24 Table 14.1 3.3）。被験者の 53.8%（345/641 名）がベースライン時に non-bDMARD を併用していなかった。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，投与群間でおおむね均衡していた。

選択基準に従い，圧痛関節数及び腫脹関節数の高値を特徴とする中等症から重症の活動性乾癬性関節炎の被験者を組み入れた。

表 2.7.3-7. 人口統計学的特性（FAS）：M15-554 試験

	Placebo (N = 212)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218)	Total (N = 641)
Sex, n (%)				
Female	120 (56.6)	113 (53.6)	115 (52.8)	348 (54.3)
Male	92 (43.4)	98 (46.4)	103 (47.2)	293 (45.7)
Age (years)				
Mean (SD)	54.1 (11.53)	53.0 (12.02)	53.0 (11.94)	53.4 (11.83)
Median (min, max)	55.0 (22.0, 83.0)	54.0 (25.0, 80.0)	53.0 (26.0, 79.0)	54.0 (22.0, 83.0)
Age (years), n (%)				
< 65	170 (80.2)	174 (82.5)	173 (79.4)	517 (80.7)
65 - < 75	37 (17.5)	31 (14.7)	38 (17.4)	106 (16.5)
≥ 75	5 (2.4)	6 (2.8)	7 (3.2)	18 (2.8)
Race, n (%)				
White	186 (87.7)	183 (86.7)	196 (89.9)	565 (88.1)
Black or African American	7 (3.3)	5 (2.4)	5 (2.3)	17 (2.7)
American Indian/Alaska Native	0	3 (1.4)	0	3 (0.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
Asian	17 (8.0)	19 (9.0)	16 (7.3)	52 (8.1)
Multiple	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

	Placebo (N = 212)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218)	Total (N = 641)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	53 (25.0)	36 (17.1)	50 (22.9)	139 (21.7)
Not Hispanic or Latino	159 (75.0)	175 (82.9)	168 (77.1)	502 (78.3)
Weight (kg)				
Mean (SD)	90.0 (23.02)	89.3 (23.56)	87.1 (21.71)	88.8 (22.76)
Median (min, max)	87.5 (43.0, 180.3)	86.6 (47.2, 188.2)	86.1 (41.9, 181.8)	86.6 (41.9, 188.2)
Height (cm)				
n	211	211	218	640
Mean (SD)	168.2 (10.87)	168.1 (9.99)	167.9 (9.21)	168.1 (10.02)
Median (min, max)	169.0 (140.0, 198.1)	167.6 (145.0, 200.7)	167.6 (144.0, 196.0)	167.6 (140.0, 200.7)
Body mass index (kg/m^2)				
n	211	211	218	640
Mean (SD)	31.8 (7.47)	31.5 (7.37)	30.8 (7.00)	31.3 (7.28)
Median (min, max)	30.5 (15.8, 61.7)	30.3 (17.5, 64.9)	30.0 (16.3, 61.1)	30.4 (15.8, 64.9)
Body mass index (kg/m^2), n (%)				
< 25	39 (18.4)	40 (19.0)	39 (17.9)	118 (18.4)
≥ 25	172 (81.1)	171 (81.0)	179 (82.1)	522 (81.4)
Missing	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

	Placebo (N = 212)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218)	Total (N = 641)
Tobacco/nicotine use,[a] n (%)				
Current	49 (23.1)	56 (26.5)	50 (22.9)	155 (24.2)
Former	54 (25.5)	56 (26.5)	76 (34.9)	186 (29.0)
Never	109 (51.4)	99 (46.9)	92 (42.2)	300 (46.8)
Alcohol use,[a] n (%)				
Current	114 (53.8)	106 (50.2)	126 (57.8)	346 (54.0)
Former	18 (8.5)	22 (10.4)	11 (5.0)	51 (8.0)
Never	80 (37.7)	83 (39.3)	81 (37.2)	244 (38.1)

FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

a. Percentages calculated on non-unknown values. A subject that was a current user of any type of tobacco is counted under “current.” Otherwise, a subject that was a former user of any type of tobacco is counted under “former.” A subject who had never used any tobacco is counted under “never.”

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.1　2

表 2.7.3-8. ベースラインの疾患特性（FAS）：M15-554 試験

	Placebo (N = 212) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218) n (%)	Total (N = 641) n (%)
Duration of PsA symptoms (years)				
n	209	211	217	637
Mean ± SD	14.6 ± 11.70	12.2 ± 8.81	13.3 ± 10.84	13.4 ± 10.54
Median (min, max)	10.8 (0.7, 59.2)	10.3 (0.8, 47.2)	10.1 (0.8, 52.4)	10.4 (0.7, 59.2)
Duration of PsA diagnosis (years)				
Mean ± SD	11.0 ± 10.33	9.6 ± 8.36	9.7 ± 8.71	10.1 ± 9.18
Median (min, max)	7.6 (0.1, 54.8)	7.5 (0.1, 47.2)	7.0 (0.1, 42.9)	7.3 (0.1, 54.8)
RF status				
Positive	6 (2.8)	11 (5.2)	8 (3.7)	25 (3.9)
Negative	206 (97.2)	200 (94.8)	210 (96.3)	616 (96.1)
Anti-CCP status				
Positive	10 (4.7)	7 (3.3)	5 (2.3)	22 (3.4)
Negative	202 (95.3)	203 (96.2)	213 (97.7)	618 (96.4)
Missing	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
TJC68				
Mean ± SD	25.3 ± 17.62	24.9 ± 17.27	24.2 ± 15.87	24.8 ± 16.91
Median (min, max)	21.0 (3.0, 68.0)	20.0 (3.0, 68.0)	20.0 (3.0, 68.0)	20.0 (3.0, 68.0)

	Placebo (N = 212) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218) n (%)	Total (N = 641) n (%)
SJC66				
Mean ± SD	12.0 ± 8.85	11.3 ± 8.19	12.9 ± 9.41	12.1 ± 8.85
Median (min, max)	10.0 (3.0, 56.0)	9.0 (3.0, 57.0)	10.0 (3.0, 57.0)	10.0 (3.0, 57.0)
Patient's Assessment of Pain (NRS)				
n	209	208	218	635
Mean ± SD	6.6 ± 2.12	6.4 ± 2.13	6.2 ± 2.21	6.4 ± 2.16
Median (min, max)	7.0 (0.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)	6.0 (1.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)
PGA (NRS)				
Mean ± SD	6.5 ± 1.76	6.5 ± 1.80	6.6 ± 1.73	6.5 ± 1.76
Median (min, max)	7.0 (2.0, 10.0)	7.0 (1.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)
PtGA (NRS)				
n	209	208	218	635
Mean ± SD	6.8 ± 2.04	6.8 ± 1.91	6.7 ± 2.15	6.8 ± 2.04
Median (min, max)	7.0 (0.0, 10.0)	7.0 (2.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)	7.0 (0.0, 10.0)
HAQ-DI				
n	209	208	218	635
Mean ± SD	1.23 ± 0.691	1.10 ± 0.611	1.19 ± 0.662	1.17 ± 0.657
Median (min, max)	1.25 (0.00, 3.00)	1.13 (0.00, 2.50)	1.13 (0.00, 2.63)	1.13 (0.00, 3.00)

	Placebo (N = 212) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218) n (%)	Total (N = 641) n (%)
hsCRP (mg/L)				
Mean ± SD	10.40 ± 18.461	11.16 ± 18.546	10.53 ± 17.205	10.69 ± 18.047
Median (min, max)	4.06 (0.20, 135.00)	3.95 (0.22, 128.00)	4.24 (0.20, 107.00)	4.08 (0.20, 135.00)
BSA – psoriasis (Ps)				
< 3%	81 (38.2)	81 (38.4)	87 (39.9)	249 (38.8)
≥ 3%	131 (61.8)	130 (61.6)	131 (60.1)	392 (61.2)
BSA-Ps (for baseline > 0%)				
n	198	202	202	602
Mean ± SD	12.76 ± 18.389	9.95 ± 15.726	10.03 ± 15.757	10.90 ± 16.682
Median (min, max)	4.00 (0.10, 95.00)	3.50 (0.20, 83.00)	4.00 (0.10, 80.00)	4.00 (0.10, 95.00)
sIGA of psoriasis score				
0	17 (8.0)	9 (4.3)	16 (7.3)	42 (6.6)
1	32 (15.1)	31 (14.7)	38 (17.4)	101 (15.8)
2	59 (27.8)	82 (38.9)	78 (35.8)	219 (34.2)
3	88 (41.5)	78 (37.0)	77 (35.3)	243 (37.9)
4	16 (7.5)	11 (5.2)	9 (4.1)	36 (5.6)

	Placebo (N = 212) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218) n (%)	Total (N = 641) n (%)
PASI (for baseline BSA-Ps ≥ 3%)				
n	131	130	131	392
Mean ± SD	11.68 ± 11.425	10.13 ± 9.199	8.91 ± 9.088	10.24 ± 10.004
Median (min, max)	8.30 (0.30, 64.80)	6.55 (0.20, 48.10)	5.80 (0.20, 47.50)	6.80 (0.20, 64.80)
PASDAS				
n	209	207	217	633
Mean ± SD	6.38 ± 1.223	6.26 ± 1.067	6.28 ± 1.154	6.31 ± 1.150
Median (min, max)	6.23 (3.54, 9.63)	6.13 (3.20, 9.89)	6.25 (3.01, 9.69)	6.20 (3.01, 9.89)
DAS28 (CRP)				
n	209	208	218	635
Mean ± SD	5.15 ± 1.031	5.14 ± 0.994	5.13 ± 1.134	5.14 ± 1.054
Median (min, max)	5.11 (2.59, 7.63)	5.03 (1.77, 8.10)	5.03 (2.01, 7.85)	5.05 (1.77, 8.10)
Presence of dactylitis (defined as LDI > 0)				
Yes	64 (30.2)	55 (26.1)	50 (22.9)	169 (26.4)
No	148 (69.8)	156 (73.9)	168 (77.1)	472 (73.6)
Leeds Dactylitis Index (for baseline > 0)				
n	64	55	50	169
Mean ± SD	124.19 ± 178.759	96.27 ± 97.865	98.38 ± 153.426	107.47 ± 148.659
Median (min, max)	64.00 (10.00, 1056.47)	68.77 (10.00, 477.75)	52.16 (10.00, 947.64)	59.58 (10.00, 1056.47)

	Placebo (N = 212) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218) n (%)	Total (N = 641) n (%)
Presence of enthesitis (defined as Total Enthesitis Count > 0)				
Yes	173 (81.6)	173 (82.0)	181 (83.0)	527 (82.2)
No	39 (18.4)	37 (17.5)	36 (16.5)	112 (17.5)
Missing	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.3)
Leeds Enthesitis Index (for baseline > 0)				
N	144	133	152	429
Mean ± SD	3.3 ± 1.70	3.0 ± 1.64	2.9 ± 1.57	3.0 ± 1.64
Median (min, max)	3.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 6.0)
ASDAS (CRP) (among subjects with psoriatic spondylitis)				
N	74	75	68	217
Mean ± SD	3.44 ± 1.015	3.31 ± 0.934	3.26 ± 1.101	3.34 ± 1.014
Median (min, max)	3.40 (1.24, 5.69)	3.25 (1.06, 5.54)	3.31 (0.62, 5.62)	3.29 (0.62, 5.69)
BASDAI (among subjects with psoriatic spondylitis)				
N	74	75	68	217
Mean ± SD	6.54 ± 1.876	5.90 ± 2.143	6.04 ± 2.407	6.16 ± 2.153
Median (min, max)	7.00 (1.10, 9.80)	6.20 (1.20, 10.00)	6.10 (0.00, 10.00)	6.40 (0.00, 10.00)

	Placebo (N = 212) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 218) n (%)	Total (N = 641) n (%)
Morning Stiffness score (NRS)[a]				
N	208	208	218	634
Mean ± SD	5.84 ± 2.525	5.97 ± 2.461	5.70 ± 2.702	5.84 ± 2.565
Median (min, max)	6.00 (0.00, 10.00)	6.00 (0.00, 10.00)	5.50 (0.00, 10.00)	6.00 (0.00, 10.00)
Presence of psoriatic spondylitis				
Yes	75 (35.4)	76 (36.0)	68 (31.2)	219 (34.2)
No	137 (64.6)	135 (64.0)	149 (68.3)	421 (65.7)
Missing	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)

Anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide; ASDAS = ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA = body surface area; CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score (28 joints); FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDI = Leeds Dactylitis Index; max = maximum; min = minimum; NRS = Numerical Rating Scale; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; Ps = psoriasis; PsA = psoriatic arthritis; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; QD = once daily; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation; sIGA = Static Investigator Global Assessment of Psoriasis; SJC66 = number of swollen joints out of 66 assessed joints; TJC68 = number of tender joints out of 68 assessed joints

a. Morning stiffness score is the mean of BASDAI questions 5 and 6.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.1　3.1, Table 14.1　3.3

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，M15-572 試験及び M15-554 試験で得られた有効性の結果について，評価項目別に示す。なお，主要評価項目及び多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目の結果の一覧は表 2.7.3-3（M15-572 試験）及び表 2.7.3-4（M15-554 試験）に示した。また，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群とアダリムマブ群の比較にて名目 *P* 値（多重性を調整していない検定）が 0.05 未満となった場合，その旨記載した。

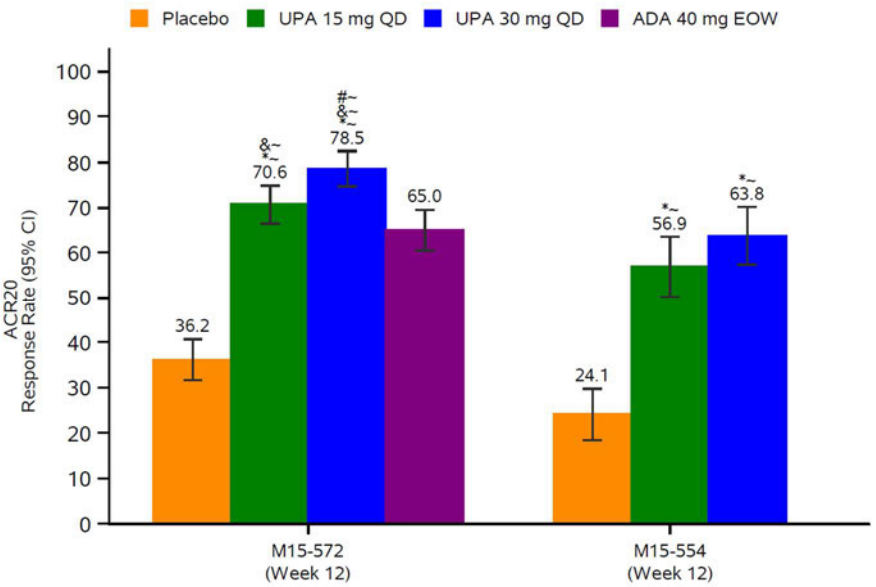
2.7.3.3.2.1 臨床症状及び徴候

2.7.3.3.2.1.1 ACR20 / 50 / 70 反応率

投与 12 週時の ACR20 反応率（主要評価項目）を図 2.7.3-5（両試験），表 2.7.3-9（M15-572 試験），及び表 2.7.3-10（M15-554 試験）に示す。

いずれの試験でも，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 群で統計学的に有意に高く，主要評価項目を達成した（いずれも *P* < 0.0001，CMH 検定）（表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4）。

図 2.7.3-5. 投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験



* nominal *P* < 0.05 for UPA vs placebo.

& nominal *P* < 0.05 for non-inferiority UPA vs ADA.

\# nominal *P* < 0.05 for UPA vs ADA.

~ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis.

相互参照：ISE Figure 1.2 1.1.1

表 2.7.3-9. 投与 12 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	423	153 (36.2)	36.2 (31.6, 40.7)			
ADA 40 mg EOW	429	279 (65.0)	65.0 (60.5, 69.5)			
UPA 15 mg QD	429	303 (70.6)	70.6 (66.3, 74.9)	34.5	(28.2, 40.7)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	332 (78.5)	78.5 (74.6, 82.4)	42.3	(36.3, 48.3)	<0.0001*
AO						
Placebo	395	151 (38.2)	38.2 (33.4, 43.0)			
ADA 40 mg EOW	407	275 (67.6)	67.6 (63.0, 72.1)			
UPA 15 mg QD	411	301 (73.2)	73.2 (69.0, 77.5)	35.0	(28.6, 41.4)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	406	333 (82.0)	82.0 (78.3, 85.8)	43.8	(37.7, 49.9)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	423	151 (35.7)	35.7 (31.1, 40.3)			
ADA 40 mg EOW	429	275 (64.1)	64.1 (59.6, 68.6)			
UPA 15 mg QD	429	301 (70.2)	70.2 (65.8, 74.5)	34.5	(28.2, 40.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	333 (78.7)	78.7 (74.8, 82.6)	43.0	(37.0, 49.0)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　2.1

表 2.7.3-10. 投与 12 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	 95% CI [B]	 P-value [C]
NRI						
Placebo	212	51 (24.1)	24.1 (18.3, 29.8)			
UPA 15 mg QD	211	120 (56.9)	56.9 (50.2, 63.6)	32.8	(24.0, 41.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	139 (63.8)	63.8 (57.4, 70.1)	39.7	(31.1, 48.3)	<0.0001*
AO						
Placebo	185	50 (27.0)	27.0 (20.6, 33.4)			
UPA 15 mg QD	205	119 (58.0)	58.0 (51.3, 64.8)	31.0	(21.7, 40.3)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	207	138 (66.7)	66.7 (60.2, 73.1)	39.6	(30.6, 48.7)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	212	50 (23.6)	23.6 (17.9, 29.3)			
UPA 15 mg QD	211	119 (56.4)	56.4 (49.7, 63.1)	32.8	(24.0, 41.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	138 (63.3)	63.3 (56.9, 69.7)	39.7	(31.1, 48.3)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　2.1

投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率（追加の主な副次評価項目）をそれぞれ表 2.7.3.6-5 及び表 2.7.3.6-6（M15-572 試験），表 2.7.3.6-7 及び表 2.7.3.6-8（M15-554 試験）に示す。
いずれの試験でも，投与 12 週時の ACR50 / 70 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 群で顕著に高かった。

両試験の投与 24 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率をそれぞれ表 2.7.3.6-9，表 2.7.3.6-10，及び表 2.7.3.6-11 に示す。
いずれの試験のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でも，ACR20 / 50 / 70 反応率（NRI）は，投与 12 週時から投与 24 週時まで持続した（M15-572 試験 CSR W24 Figure 14.2 6.2，Figure 14.2 6.3，Figure 14.2 6.4，M15-554 試験 CSR W24 Figure 14.2 6.2，Figure 14.2 6.3，Figure 14.2 6.4）。
いずれの試験でも，投与 12 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率のうち，特に厳格な指標である ACR50 / 70 反応率は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高い傾向にあった。その傾向は，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 M15-554 試験と比較して，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た M15-572 試験で顕著に認められた。投与 12 週時までに認められたウパダシチニブ 30 mg 群の 15 mg 群と比較した有効性の増分（15 mg 群との差）は，M15-554 試験では投与 24 週時までに経時的に小さくなり，M15-572 試験では投与 24 週時までおおむね維持された（表 2.7.3.6-10 及び表 2.7.3.6-11，M15-572 試験 CSR W24 Figure 14.2 6.3，Figure 14.2 6.4，M15-554 試験 CSR W24 Figure 14.2 6.3，Figure 14.2 6.4）。

投与 2 週時の ACR20 反応率（追加の主な副次評価項目）を表 2.7.3.6-12（M15-572 試験）及び表 2.7.3.6-13（M15-554 試験）に示す。
いずれの試験のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群でも早期に効果がみられ，投与 2 週時の ACR20 反応率（NRI）はプラセボ群と比較して顕著に高かった。

M15-572 試験では，投与 12 週時の ACR20 反応率について，ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する非劣性及び優越性（多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目）を検討した。その結果をそれぞれ表 2.7.3.6-14 及び表 2.7.3.6-15 に示す。
投与 12 週時の ACR20 反応率で，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群のアダリムマブ群に対する非劣性が示され，更に，ウパダシチニブ 30 mg 群の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）（表 2.7.3-3）。
また，ACR20 / 50 / 70 反応率（NRI）について，ウパダシチニブ 15 mg 群では，アダリムマブ群と比較して投与 20 週時及び投与 24 週時で顕著に高く（名目 P 値 < 0.05），ウパダシチニブ 30 mg 群では，アダリムマブ群と比較して投与 2 週時から投与 24 週時まで顕著に高かった（名目 P 値 < 0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.11.1，Table 14.2 4.12.1，Table

14.2　4.13.1，投与 12 週時：表 2.7.3-9，表 2.7.3.6-5，表 2.7.3.6-6，投与 24 週時：表 2.7.3.6-9，表 2.7.3.6-10，表 2.7.3.6-11）。

2.7.3.3.2.1.2　　ACR コアセット

ACR コアセットの項目は，HAQ-DI，圧痛関節数，腫脹関節数，PGA（NRS），PtGA（NRS），患者による疼痛度評価（NRS），及び hsCRP であった。

投与 12 週時の ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量を表 2.7.3-11（M15-572 試験）及び表 2.7.3-12（M15-554 試験）に示す。

いずれの試験でも，投与 12 週時の ACR コアセットのすべての項目で，ベースラインからの改善は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きかった。また，ウパダシチニブ各用量群では，すべての項目で投与 12 週時から投与 24 週時までおおむね更に改善した（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.4.1，Table 14.2　4.5.1，Table 14.2　4.6.1，Table 14.2　4.7.1，Table 14.2　4.8.1，Table 14.2　4.9.1，Table 14.2　4.10.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.1.1，Table 14.2　4.2.1，Table 14.2　4.3.1，Table 14.2　4.4.1，Table 14.2　4.5.1，Table 14.2　4.6.1，Table 14.2　4.7.1）。

M15-572 試験では，投与 12 週時の患者による疼痛度評価（NRS）のベースラインからの変化量について，ウパダシチニブ 30 mg 群ではアダリムマブ群と比較して大きな改善が認められた（名目 *P* 値 ＜0.05）（表 2.7.3.6-16）。

また，投与 12 週時及び投与 24 週時の ACR コアセットの項目のうち，ウパダシチニブ 15 mg 群では，アダリムマブ群と比較して投与 12 週時及び投与 24 週時の HAQ-DI，投与 24 週時の PtGA（NRS）及び患者による疼痛度評価（NRS）で大きな改善が認められ（名目 *P* 値 ＜ 0.05），ウパダシチニブ 30 mg 群では，アダリムマブ群と比較して投与 12 週時及び投与 24 週時の腫脹関節数及び hsCRP を除くすべての項目で大きな改善が認められた（名目 *P* 値 ＜ 0.05）（表 2.7.3-11，M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.4.1，Table 14.2　4.5.1，Table 14.2　4.6.1，Table 14.2　4.7.1，Table 14.2　4.8.1，Table 14.2　4.9.1，Table 14.2　4.10.1）。

表 2.7.3-11. 投与 12 週時の ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）：M15-572 試験

ACR Component Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline Within Group LS Mean (95% CI)[a]	Between Group Comparison (Upadacitinib - Placebo) LS Mean Diff (95% CI[a]) *P*-Value[a]		Between Group Comparison (Upadacitinib - ADA) LS Mean Diff (95% CI[a]) *P*-Value[a]	
TJC68								
Placebo	395	19.6	12.4	-7.1 (-8.1, -6.2)				
ADA 40 mg eow	409	19.9	9.3	-10.3 (-11.3, -9.3)				
Upadacitinib 15 mg QD	410	20.4	8.7	-11.3 (-12.2, -10.3)	-4.1 (-5.4, -2.8)	< 0.0001*	-0.9 (-2.3, 0.4)	0.1590
Upadacitinib 30 mg QD	402	19.6	7.0	-12.6 (-13.6, -11.6)	-5.5 (-6.8, -4.1)	< 0.0001*	-2.3 (-3.6, -1.0)	0.0007*
SJC66								
Placebo	395	10.9	5.6	-5.3 (-5.9, -4.8)				
ADA 40 mg eow	409	11.6	3.7	-7.6 (-8.1, -7.1)				
Upadacitinib 15 mg QD	410	11.5	3.4	-7.9 (-8.4, -7.3)	-2.5 (-3.2, -1.8)	< 0.0001*	-0.3 (-1.0, 0.4)	0.4167
Upadacitinib 30 mg QD	402	10.7	2.9	-8.0 (-8.5, -7.5)	-2.7 (-3.4, -2.0)	< 0.0001*	-0.4 (-1.1, 0.3)	0.2389
PGA (NRS)								
Placebo	395	6.5	4.3	-2.1 (-2.3, -1.9)				
ADA 40 mg eow	409	6.6	3.1	-3.4 (-3.6, -3.2)				
Upadacitinib 15 mg QD	409	6.7	3.0	-3.6 (-3.8, -3.4)	-1.4 (-1.7, -1.2)	< 0.0001*	-0.1 (-0.4, 0.1)	0.2590
Upadacitinib 30 mg QD	402	6.5	2.7	-3.8 (-4.0, -3.6)	-1.7 (-2.0, -1.4)	< 0.0001*	-0.4 (-0.7, -0.2)	0.0017*

ACR Component Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline Within Group LS Mean (95% CI)[a]	Between Group Comparison (Upadacitinib - Placebo) LS Mean Diff (95% CI[a]) *P*-Value[a]		Between Group Comparison (Upadacitinib - ADA) LS Mean Diff (95% CI[a]) *P*-Value[a]	
PtGA (NRS)								
Placebo	390	6.3	5.2	-1.2 (-1.4, -1.0)				
ADA 40 mg eow	405	6.3	3.7	-2.6 (-2.8, -2.4)				
Upadacitinib 15 mg QD	404	6.6	3.8	-2.7 (-2.9, -2.4)	-1.5 (-1.8, -1.2)	< 0.0001*	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.6300
Upadacitinib 30 mg QD	398	6.4	3.3	-3.1 (-3.3, -2.9)	-1.9 (-2.2, -1.6)	< 0.0001*	-0.5 (-0.8, -0.2)	0.0004*
Patient's Assessment of Pain (NRS)								
Placebo	392	6.1	5.1	-0.9 (-1.2, -0.7)				
ADA 40 mg eow	406	5.9	3.6	-2.3 (-2.5, -2.1)				
Upadacitinib 15 mg QD	404	6.2	3.8	-2.3 (-2.5, -2.0)	-1.3 (-1.6, -1.0)	< 0.0001*	0.0 (-0.3, 0.3)	0.9005
Upadacitinib 30 mg QD	398	6.0	3.3	-2.7 (-2.9, -2.5)	-1.8 (-2.1, -1.5)	< 0.0001*	-0.5 (-0.8, -0.2)	0.0025*
HAQ-DI								
Placebo	392	1.11	0.98	-0.13 (-0.18, -0.09)				
ADA 40 mg eow	406	1.11	0.78	-0.34 (-0.38, -0.29)				
Upadacitinib 15 mg QD	404	1.15	0.72	-0.42 (-0.47, -0.37)	-0.28 (-0.35, -0.22)	< 0.0001*	-0.08 (-0.15, -0.02)	0.0152*
Upadacitinib 30 mg QD	398	1.10	0.64	-0.47 (-0.52, -0.42)	-0.34 (-0.40, -0.27)	< 0.0001*	-0.14 (-0.20, -0.07)	< 0.0001*

ACR Component Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)[a]	Change from Baseline: Between Group Comparison (Upadacitinib - Placebo) LS Mean Diff (95% CI[a])	Change from Baseline: Between Group Comparison (Upadacitinib - Placebo) *P*-Value[a]	Change from Baseline: Between Group Comparison (Upadacitinib - ADA) LS Mean Diff (95% CI[a])	Change from Baseline: Between Group Comparison (Upadacitinib - ADA) *P*-Value[a]
hsCRP (mg/L)								
Placebo	384	11.3	10.2	-1.3 (-2.4, -0.1)				
ADA 40 mg eow	397	11.0	3.7	-7.6 (-8.7, -6.4)				
Upadacitinib 15 mg QD	403	11.3	4.2	-7.1 (-8.2, -6.0)	-5.9 (-7.4, -4.3)	< 0.0001*	0.5 (-1.1, 2.0)	0.5641
Upadacitinib 30 mg QD	398	11.7	4.1	-7.4 (-8.5, -6.3)	-6.1 (-7.7, -4.6)	< 0.0001*	0.2 (-1.4, 1.7)	0.8391

ACR = American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; CI = confidence interval; Diff = difference; DMARD = disease modifying antirheumatic drug; eow = every other week; FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LS = least square; MMRM = mixed effect model repeat measurement; NRS = Numerical Rating Scale; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; QD = once daily; SJC66 = number of swollen joints out of 66 assessed joints; TJC68 = number of tender joints out of 68 assessed joints

a. Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference, 95% CI and nominal p-value were based on MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors, and the continuous fixed covariate of baseline measurement.

* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.4.1, Table 14.2　4.5.1, Table 14.2　4.6.1, Table 14.2　4.7.1, Table 14.2　4.8.1, Table 14.2　4.9.1, Table 14.2　4.10.1

表 2.7.3-12. 投与 12 週時の ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）：M15-554 試験

ACR Component				Change from Baseline		
				Within Group	Between Group Comparison (Upadacitinib - Placebo)	
Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	LS Mean (95% CI)[a]	LS Mean Diff (95% CI[a])	*P*-Value[a]
TJC68						
Placebo	183	25.4	19.3	-6.2 (-7.9, -4.4)		
Upadacitinib 15 mg QD	202	24.8	12.2	-12.4 (-14.1, -10.7)	-6.2 (-8.7, -3.8)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	204	24.5	10.7	-13.7 (-15.4, -12.0)	-7.5 (-10.0, -5.1)	< 0.0001*
SJC66						
Placebo	183	11.8	7.2	-4.8 (-5.7, -3.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	202	11.2	4.4	-7.1 (-8.0, -6.2)	-2.3 (-3.6, -1.0)	0.0005*
Upadacitinib 30 mg QD	204	13.2	4.5	-8.0 (-8.9, -7.1)	-3.3 (-4.5, -2.0)	< 0.0001*
PGA (NRS)						
Placebo	183	6.4	5.0	-1.4 (-1.7, -1.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	202	6.5	3.3	-3.1 (-3.4, -2.9)	-1.7 (-2.1, -1.3)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	204	6.6	2.9	-3.7 (-3.9, -3.4)	-2.2 (-2.6, -1.8)	< 0.0001*
PtGA (NRS)						
Placebo	180	6.9	6.1	-0.6 (-0.9, -0.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	199	6.8	4.5	-2.3 (-2.6, -2.0)	-1.7 (-2.1, -1.2)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	204	6.6	3.8	-2.9 (-3.2, -2.6)	-2.2 (-2.7, -1.8)	< 0.0001*

ACR Component				Change from Baseline		
				Within Group	Between Group Comparison (Upadacitinib - Placebo)	
Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	LS Mean (95% CI)[a]	LS Mean Diff (95% CI[a])	*P*-Value[a]
Patient's Assessment of Pain (NRS)						
Placebo	180	6.6	6.0	-0.5 (-0.8, -0.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	199	6.3	4.4	-1.9 (-2.2, -1.6)	-1.4 (-1.9, -1.0)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	204	6.2	3.6	-2.6 (-2.8, -2.3)	-2.0 (-2.5, -1.6)	< 0.0001*
HAQ-DI						
Placebo	180	1.23	1.12	-0.10 (-0.16, -0.03)		
Upadacitinib 15 mg QD	199	1.08	0.79	-0.30 (-0.37, -0.24)	-0.21 (-0.30, -0.12)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	204	1.19	0.78	-0.41 (-0.47, -0.35)	-0.31 (-0.40, -0.22)	< 0.0001*
hsCRP (mg/L)						
Placebo	183	9.0	9.6	0.3 (-1.1, 1.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	199	11.2	3.9	-6.6 (-7.9, -5.3)	-6.9 (-8.7, -5.0)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	203	10.5	3.4	-6.8 (-8.1, -5.6)	-7.1 (-8.9, -5.3)	< 0.0001*

ACR = American College of Rheumatology; bDMARD = biologic disease modifying anti-rheumatic drug; CI = confidence interval; Diff = difference; FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LS = least square; MMRM = mixed effect model repeat measurement; NRS = Numerical Rating Scale; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; Ps = psoriasis; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; QD = once daily; SJC66 = number of swollen joints out of 66 assessed joints; TJC68 = number of tender joints out of 68 assessed joints

a. Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value were based on MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction and the stratification factor current DMARD use as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement.

* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.1.1, Table 14.2　4.2.1, Table 14.2　4.3.1, Table 14.2　4.4.1, Table 14.2　4.5.1, Table 14.2　4.6.1, Table 14.2　4.7.1

2.7.3.3.2.1.3 指趾炎に関する項目

指趾炎の評価はベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者を対象とした。指趾炎に関する項目は，LDI 及び指趾炎数（指趾炎を有する手足の指の数と定義）のベースラインからの変化量，並びに指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合であった。

投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合を図 2.7.3-6（両試験），表 2.7.3.6-17（M15-572 試験），及び M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.14.1 に示す。

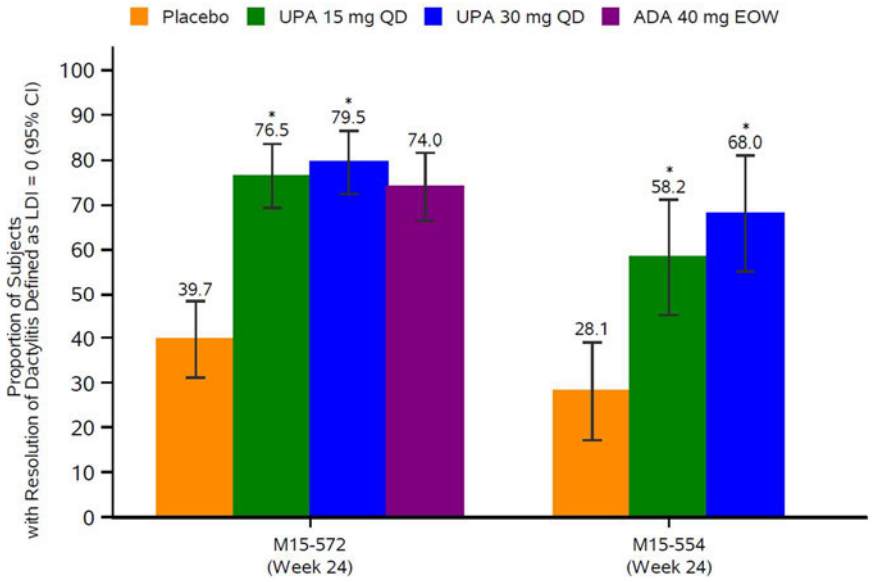
M15-572 試験では，投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合（NRI）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で顕著に高かった。

M15-554 試験では，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（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 群で顕著に高かった。

いずれの試験でも，指趾炎に関する項目すべてで投与 12 週時までにプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.15，Table 14.2　4.16，Table 14.2　4.17.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.12，Table 14.2　4.13，Table 14.2　4.14.1，Table 14.2　4.48，Table 14.2　4.49）。また，ウパダシチニブ各用量群では，すべての項目で投与 12 週時から投与 24 週時まで改善が持続した。

M15-572 試験では，指趾炎に関する項目はすべて，投与 12 週時から投与 24 週時までウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群とアダリムマブ群で同様の結果であった（図 2.7.3-6 及び M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.15，Table 14.2　4.16，Table 14.2　4.17.1）。

図 2.7.3-6. 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を対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験



* nominal $P < 0.05$ for UPA vs placebo

Note: Resolution of dactylitis at Week 24 in a ranked key secondary endpoint for Study M15-572 only.

相互参照：ISE Figure 1.2　3.3.5

2.7.3.3.2.1.4 腱付着部炎に関する項目

腱付着部炎に関する項目は，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（それぞれベースラインの LEI，SPARCC 腱付着部炎指標及び腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象），並びに腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義，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（それぞれベースラインの LEI，SPARCC 腱付着部炎指標及び腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）であった。

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）の割合を図 2.7.3-7（両試験），表 2.7.3.6-18（M15-572 試験），及び M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.16.1 に示す。

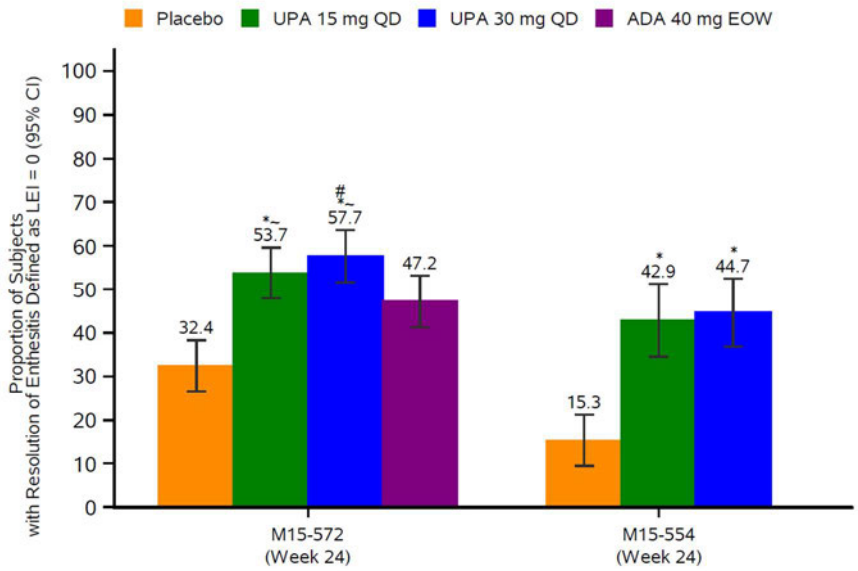
M15-572 試験では，投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義）の割合（多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目）（NRI）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（多重性の調整による比較）（表 2.7.3-3）。

M15-554 試験では，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（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 群で顕著に高かった。

いずれの試験でも，腱付着部炎に関する項目すべてで投与 12 週時までにプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.18，Table 14.2 4.19.1，Table 14.2 4.20，Table 14.2 4.21.1，Table 14.2 4.22，Table 14.2 4.23.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 4.15，Table 14.2 4.16.1，Table 14.2 4.17，Table 14.2 4.18.1，Table 14.2 4.19，Table 14.2 4.20.1，Table 14.2 4.49）。また，ウパダシチニブ各用量群では，すべての項目で投与 12 週時から投与 24 週時まで改善が持続した。

M15-572 試験のウパダシチニブ 15 mg 群では，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で，投与 24 週時までにアダリムマブ群と比較して大きな改善が認められ（名目 *P* 値 < 0.05），腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義，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）の割合は同様の結果であった。ウパダシチニブ 30 mg 群では，腱付着部炎に関する項目すべてで，投与 24 週時までにアダリムマブ群と比較して大きな改善が認められた（名目 *P* 値 < 0.05）（図 2.7.3-7 及び M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.18，Table 14.2 4.19.1，Table 14.2 4.20，Table 14.2 4.21.1，Table 14.2 4.22，Table 14.2 4.23.1）。

図 2.7.3-7. 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を対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験



* nominal $P < 0.05$ for UPA vs placebo

\# nominal $P < 0.05$ for UPA vs ADA.

~ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis.

Note: Resolution of enthesitis at Week 24 in a ranked key secondary endpoint for Study M15-572 only.

相互参照：ISE Figure 1.2　3.3.6

2.7.3.3.2.1.5 乾癬に関する項目

乾癬に関する項目は，BSA-Ps（ベースラインの BSA-Ps が 0%を超えていた被験者が対象）及び SAPS 質問票のベースラインからの変化量，PASI75 / 90 / 100 反応率（ベースラインの BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象），並びに sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）であった。SAPS 質問票以外の項目は投与 12 週時，投与 16 週時，及び投与 24 週時に評価し，SAPS 質問票は投与 16 週時及び投与 24 週時に評価した。

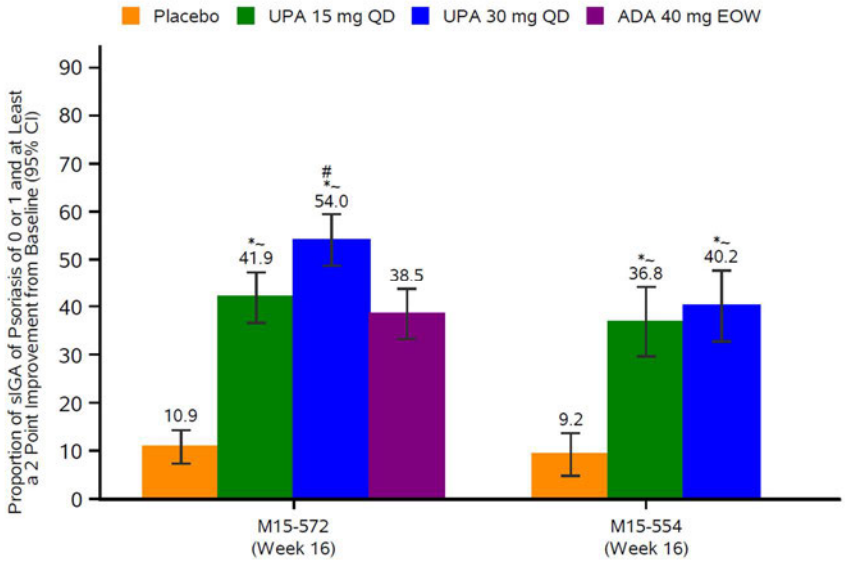
乾癬に関する項目のうち，多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目は，投与 16 週時の sIGA 改善率，投与 16 週時の PASI75 反応率，及び投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量であった。その結果を表 2.7.3.6-19，表 2.7.3.6-20，及び表 2.7.3.6-21（M15-572 試験），表 2.7.3.6-22，表 2.7.3.6-23，及び表 2.7.3.6-24（M15-554 試験）に示す。また，両試験の投与 16 週時の sIGA 改善率及び PASI75 反応率をそれぞれ図 2.7.3-8 及び図 2.7.3-9 に示す。

いずれの試験でも，乾癬に関する多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目（NRI又は MMRM）のうち，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 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に改善した（多重性の調整による比較）（表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4）。M15-554 試験では，投与 16 週時の SAPS 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 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に改善した（多重性の調整による比較）（表 2.7.3-4）。M15-572 試験では，投与 16 週時の SAPS 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 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（表 2.7.3-3）。また，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 群及び 30 mg 群で顕著に高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.25.1，Table 14.2　4.26.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.22.1，Table 14.2　4.23.1）。

いずれの試験でも，乾癬に関する項目すべてで投与 12 週時（SAPS 質問票は投与 16 週時）までにプラセボ群と比較してウパダシチニブ各用量群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 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　4.39，M15-554 試験 CSR W24 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　4.36）。また，ウパダシチニブ各用量群では，乾癬に関する項目すべてで投与 12 週時（SAPS 質問票は投与 16 週時）から投与 24 週時まで改善が持続した。
いずれの試験でも，投与 16 週時の PASI90 / 100 反応率は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高い傾向にあった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.25.1，Table 14.2　4.26.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.22.1，Table 14.2　4.23.1）。その傾向は，M15-554 試験と比較して M15-572 試験で顕著に認められた。また，M15-572 試験では，投与 16 週時の sIGA 改善率は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高い傾向にあった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.27.1）。ウパダシチニブ 30 mg 群の 15 mg 群と比較したこれらの有効性の増分（15 mg 群との差）は，投与 24 週時まで維持された。

M15-572 試験のウパダシチニブ 15 mg 群では，乾癬に関する項目の改善は，SAPS 質問票を除き，アダリムマブ群とおおむね同程度であった。投与 16 週時及び投与 24 週時の 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（名目 P 値 < 0.05）。ウパダシチニブ 30 mg 群では，投与 24 週時までの乾癬に関する項目のほとんどでアダリムマブ群と比較して大きな改善が認められた（名目 P 値 < 0.05）（図 2.7.3-8，図 2.7.3-9，及び M15-572 試験 CSR W24 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　4.39）。

図 2.7.3-8. 投与 16 週時の sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験



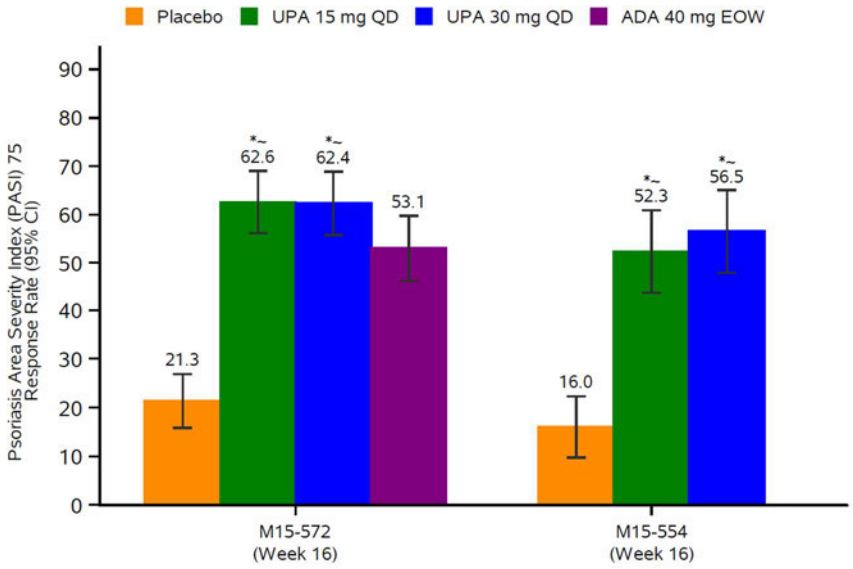
* nominal $P < 0.05$ for UPA vs placebo

\# nominal $P < 0.05$ for UPA vs ADA.

~ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis.

相互参照：ISE Figure 1.2　3.3.2

図 2.7.3-9. 投与 16 週時の PASI75 反応率（ベースラインの BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象）（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験



* nominal $P < 0.05$ for UPA vs placebo

~ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis.

相互参照：ISE Figure 1.2 3.3.3

2.7.3.3.2.1.6 追加の乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目

乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目は，MDA を達成した被験者の割合，DAS28（CRP），DAS28（ESR），PASDAS，及び DAPSA のベースラインからの変化量，並びに改変 PsARC の反応率であった。

投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合（多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目）を図 2.7.3-10（両試験），表 2.7.3.6-25（M15-572 試験），及び表 2.7.3.6-26（M15-554 試験）に示す。

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（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 群で統計学的に有意に高かった（多重性の調整による比較）（表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4）。

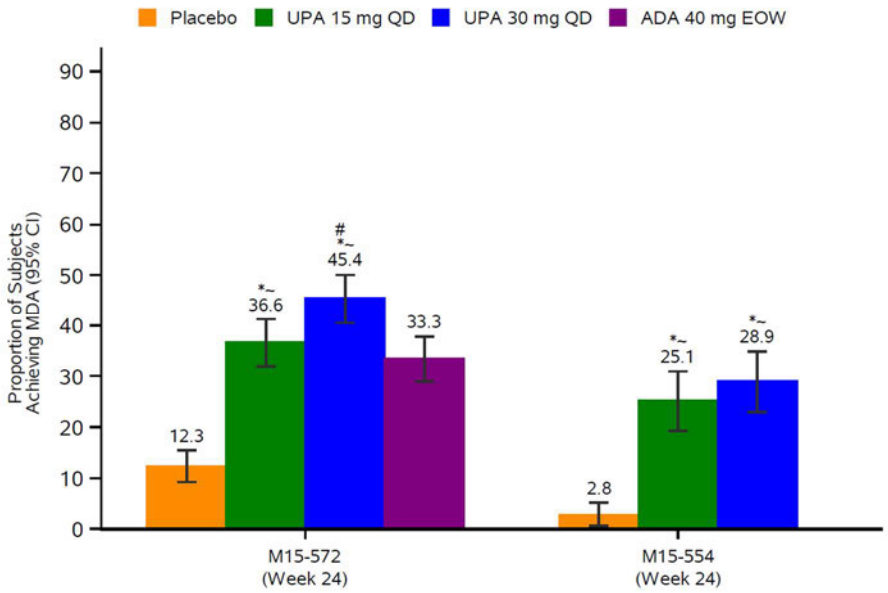
いずれの試験でも，乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目すべてで投与 12 週時までにプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.14.1，Table 14.2 4.29.1，Table 14.2 4.30，Table 14.2 4.31，Table

14.2　4.32，Table 14.2　4.33，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.11.1，Table 14.2　4.26.1，Table 14.2　4.27，Table 14.2　4.28，Table 14.2　4.29，Table 14.2　4.30）。また，ウパダシチニブ各用量群では，すべての項目で投与 12 週時から投与 24 週時までおおむね改善が持続した。

いずれの試験でも，投与 12 週時の乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目（特に MDA を達成した被験者の割合，DAS28［CRP］，及び PASDAS）での改善は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群でおおむね大きい傾向にあった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.14.1，Table 14.2　4.29.1，Table 14.2　4.30，Table 14.2　4.31，Table 14.2　4.32，Table 14.2　4.33，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.11.1，Table 14.2　4.26.1，Table 14.2　4.27，Table 14.2　4.28，Table 14.2　4.29，Table 14.2　4.30）。ウパダシチニブ 30 mg 群の 15 mg 群と比較した MDA を達成した被験者の割合に対する有効性の増分（15 mg 群との差）は，M15-554 試験では投与 24 週時まで経時的に小さくなり，M15-572 試験では投与 24 週時まで維持された。

M15-572 試験のウパダシチニブ 15 mg 群では，乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目のうち MDA を達成した被験者の割合を除くすべてで，投与 24 週時までにアダリムマブ群と比較して大きな改善が認められ（名目 P 値 < 0.05），MDA を達成した被験者の割合はアダリムマブ群と同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 群では，乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目すべてで，投与 12 週時までにアダリムマブ群と比較して大きな改善が認められ（名目 P 値 < 0.05），投与 12 週時から投与 24 週時まで改善が持続した（図 2.7.3-10 及び M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.14.1，Table 14.2　4.29.1，Table 14.2　4.30，Table 14.2　4.31，Table 14.2　4.32，Table 14.2　4.33）。

図 2.7.3-10. 投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験



* nominal $P < 0.05$ for UPA vs placebo

\# nominal $P < 0.05$ for UPA vs ADA.

~ Statistically significant in the multiplicity-controlled analysis.

相互参照：ISE Figure 1.2 3.3.4

2.7.3.3.2.1.7 体軸性脊椎関節炎に関する項目

体軸性脊椎関節炎の評価は，治験責任医師がベースラインに乾癬性脊椎炎を有していると判断した被験者を対象とした。体軸性脊椎関節炎に関する項目は，BASDAI 及び ASDAS のベースラインからの変化量，BASDAI50 反応率，並びに ASDAS における非活動性疾患を有する被験者（ASDAS < 1.3），主要改善を示した被験者（ベースラインからの変化量 ≤ –2.000）及び臨床的に重要な改善を示した被験者（ベースラインからの変化量 ≤ –1.100）の割合であった。

M15-554 試験のウパダシチニブ 15 mg 群の ASDAS における非活動性疾患を有する被験者の割合を除き，いずれの試験でも，BSDAI 及び ASDAS に関する項目すべてで投与 12 週時までにプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 4.40，Table 14.2 4.41.1，Table 14.2 4.45，Table 14.2 4.46.1，Table 14.2 4.47.1，Table 14.2 4.48.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 4.37，Table 14.2 4.38.1，Table 14.2 4.42，Table 14.2 4.43.1，Table 14.2 4.44.1，Table 14.2 4.45.1）。いずれの試験で

も，ウパダシチニブ各用量群では，すべての項目で投与 12 週時から投与 24 週時まで改善が持続した。

M15-572 試験では，投与 24 週時までに BASDAI 及び ASDAS に関する項目のほとんどで，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 群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値 < 0.05）。投与 24 週時の ASDAS における非活動性疾患を有する被験者の割合（ウパダシチニブ 15 mg 群）及び BASDAI50 反応率（ウパダシチニブ 30 mg 群）は，アダリムマブ群と同程度であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.40，Table 14.2　4.41.1，Table 14.2　4.45，Table 14.2　4.46.1，Table 14.2　4.47.1，Table 14.2　4.48.1）。

2.7.3.3.2.1.8　　関節の構造的損傷

M15-572 試験では，関節の構造的損傷について X 線画像上で評価した。

乾癬性関節炎用改変 SHS，関節裂隙狭小化スコア，及び関節びらんスコア

M15-572 試験の投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量（多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目）を表 2.7.3.6-27 及び図 2.7.3.6-1 に示す。

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）（表 2.7.3-3），関節の構造的損傷の進行が抑制されたことが示された。

投与 24 週時の関節裂隙狭小化スコア及び関節びらんスコアのベースラインからの変化は，SHS のベースラインからの変化と同様であり，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 群で顕著に小さかった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.2，ISE Table 1.2　7.8）。

投与 24 週時の SHS，関節裂隙狭小化スコア，及び関節びらんスコアのベースラインからの変化量は，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（表 2.7.3.6-27，M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.2，ISE Table 1.2　7.8）。

AO を用いた結果及び感度分析の結果は，線形外挿を用いた結果と同様であった（表 2.7.3.6-27，M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.2，Table 14.2　3.4.3，ISE Table 1.2　7.8）。

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

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，2 つの定義（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下及び 0.5 以下）で検討した。

M15-572 試験では，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 以下と定義）の割合（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 群で顕著に高く，関節の構造的損傷の進行が抑制されたことが示された（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（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.1.2）。

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の割合は，いずれの定義（SHS のベースラインからの変化量が 0 及び 0.5 以下）でも，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（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.1.1，Table 14.2　4.1.2）。

AO を用いた結果は，線形外挿を用いた結果と同様であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.1.1，Table 14.2　4.1.2）。

2.7.3.3.2.1.9　身体機能及び機能障害

2.7.3.3.2.1.9.1　HAQ-DI

投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目）を表 2.7.3.6-28（M15-572 試験）及び表 2.7.3.6-29（M15-554 試験）に示す。
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（MMRM）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減少し，身体機能の改善が認められた（多重性の調整による比較）（表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4）。また，ウパダシチニブ各用量群では，投与 12 週時から投与 24 週時まで HAQ-DI のベースラインからの改善が持続した（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.9.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.6.1）。

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 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（名目 P 値 < 0.05）（表 2.7.3.6-30）。また，投与 12 週時から投与 24 週時まで，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ各用量群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.9.1）。

更に，M15-572 試験及び M15-554 試験では，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について検討した。いずれの試験でも，投与 12 週時の 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，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で顕著に高かった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.49.1，M15-554 試験 CSR

W24 Table 14.2　4.46.1）。また，ウパダシチニブ各用量群では，投与 12 週時から投与 24 週時まで改善が持続した。

M15-572 試験では，投与 12 週時から投与 24 週時まで 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，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 群で顕著に高かった（名目 *P* 値 ＜0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.49.1）。

2.7.3.3.2.1.9.2　SF-36

投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目）を表 2.7.3.6-31（M15-572 試験）及び表 2.7.3.6-32（M15-554 試験）に示す。
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（MMRM）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増加した（多重性の調整による比較）（表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4）。

いずれの試験でも，SF-36 の精神的構成要素スコア（以下「MCS」）及び 8 つのドメインすべてで，投与 12 週時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 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.34 及び M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.31）。
また，ウパダシチニブ各用量群では，SF-36 の PCS，MCS 及び 8 つのドメインすべてで，投与 12 週時から投与 24 週時まで改善がおおむね持続した。

M15-572 試験では，投与 12 週時及び投与 24 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量で，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 群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値 ＜0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.34）。

2.7.3.3.2.1.9.3　FACIT-F 質問票

投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目）を表 2.7.3.6-33（M15-572 試験）及び表 2.7.3.6-34（M15-554 試験）に示す。
いずれの試験でも，投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（MMRM）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増加し（多重性の調整による比較）（表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4），疲労の改善が認められた。また，ウパダシチニブ各用量群では，投与 12 週時から投与 24 週時まで FACIT-F 質問票のベースラインからの改善が持続した（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.35，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.32）。

M15-572 試験では，投与 24 週時まで FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ 15 mg 群ではアダリムマブ群と同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 群ではアダリムマブ群と比較して，投与 12 週時では大きな改善が認められたが（名目 *P* 値 ＜ 0.05），投与 24 週時では同程度であった（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.35）。

2.7.3.3.2.1.9.4　その他の患者報告アウトカム

その他の患者報告アウトカムは，EQ-5D-5L，WPAI（absenteeism, presenteeism, overall work impairment 及び activity impairment），朝のこわばり（全体的な症状），朝のこわばりの重症度，及び朝のこわばりの持続時間のベースラインからの変化量であった。

M15-572 試験及び M15-554 試験では，EQ-5D-5L，WPAI（absenteeism［M15-572 試験のみ］，presenteeism，overall work impairment，及び activity impairment）及び朝のこわばり（全体的な症状，重症度及び持続時間）で，投与 12 週時までにプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きな改善が認められた（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.36，Table 14.2　4.37，Table 14.2　4.42，Table 14.2　4.43，Table 14.2　4.44，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.33，Table 14.2　4.34，Table 14.2　4.39，Table 14.2　4.40，Table 14.2　4.41）。また，ウパダシチニブ各用量群では，すべての項目で投与 12 週時から投与 24 週時までおおむね改善が持続した。

M15-572 試験では，投与 24 週時の EQ-5D-5L，WPAI の activity impairment 及び朝のこわばり（全体的な症状，重症度及び持続時間）において，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 群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値 ＜ 0.05）（M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.36，Table 14.2　4.37，Table 14.2　4.42，Table 14.2　4.43，Table 14.2　4.44）。

2.7.3.3.2.2　併合解析集団における結果

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。

2.7.3.3.2.2.1　試験対象集団

プラセボ対照併合解析集団での人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，投与群間でおおむね均衡していた（ISE Table 1.1　1.1，Table 1.1　1.2，Table 1.1　1.3，Table 1.1　1.4）。

2.7.3.3.2.2.2　主な有効性の結果

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，以下のとおり大きな改善が認められた。

- 投与 12 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，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 併合群で顕著に高かった（ISE Table 1.2　2.1）。
- 投与 16 週時及び投与 24 週時の LDI 及び指趾炎数のベースラインからの減少量（MMRM）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 併合群で顕著に大きかった（ISE Table 1.2　3.1，Table 1.2　3.2）。また，投与 16 週時及び投与 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 併合群で顕著に高かった（ISE Table 1.2　3.3）。
- 投与 16 週時及び投与 24 週時の 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減少量（MMRM）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 併合群で顕著に大きかった（ISE Table 1.2　4.1，Table 1.2　4.3，Table 1.2　4.5）。また，投与 16 週時及び投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義，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 併合群で顕著に高かった（ISE Table 1.2　4.2，Table 1.2　4.4，Table 1.2　4.6）。
- 投与 16 週時の sIGA 改善率及び PASI75 / 90 / 100 反応率は，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 併合群で顕著に高かった（ISE Table 1.2　2.3，Table 1.2　2.4）。
- 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 併合群で顕著に高かった（ISE Table 1.2　2.5）。
- 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの減少量（MMRM）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 併合群で顕著に大きく，身体機能の改善が認められた（ISE Table 1.2　2.2）。

2.7.3.3.2.2.3　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（ベースラインの sIGA が 2 以上であった被験者が対象），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 週時及び投与 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。その結果を図 2.7.3.6-2（投与 12 週時の ACR20 反応率），ISE Table 1.2　5.1，Table 1.2　5.2，Table 1.2　5.3，Table 1.2　5.4，Table 1.2　5.5，Table 1.2　5.6，Table 1.2　5.7 に示す。

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。

2.7.3.3.2.2.4 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（ベースラインの sIGA が 2 以上であった被験者が対象），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），及び投与 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。その結果を図 2.7.3.6-3（投与 12 週時の ACR20 反応率），ISE Table 1.2 6.1.1，Table 1.2 6.1.2，Table 1.2 6.2，Table 1.2 6.3，Table 1.2 6.4，Table 1.2 6.5 に示す。

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（ISE Table 1.2 6.1.1）。

2.7.3.3.2.2.5 前治療の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者でのウパダシチニブの有効性

前治療の bDMARD で効果不十分の被験者（12 週間以上の治療後に効果不十分のため bDMARD の投与を中止した被験者）及び前治療の bDMARD で忍容性のない被験者（安全性 / 忍容性のために 1 種類以上の bDMARD 投与を中止し［治療期間は問わない］，かつ効果不十分のために bDMARD を中止しなかった被験者）でのウパダシチニブの有効性を評価した。本解析は，前治療の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者に対するウパダシチニブの有効性を裏付けるため，M15-554 試験での投与 12 週時の ACR20 反応率について部分集団解析を実施した。

M15-554 試験の前治療の bDMARD で効果不十分又は忍容性のない被験者別の投与 12 週時の ACR20 反応率を表 2.7.3.6-35 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率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，前治療の bDMARD で効果不十分であった被験者と前治療の bDMARD

に忍容性のない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，前治療の bDMARD の投与の中止理由に関わらず，同程度の有効性が示された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性

本項では，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験の M15-572 試験及び M15-554 試験について，日本人部分集団の有効性の結果を示す。

2.7.3.3.3.1.1 国際共同第 III 相試験：M15-572 試験

####### 2.7.3.3.3.1.1.1 試験対象集団

被験者の内訳

M15-572 試験の日本人部分集団の被験者の内訳を M15-572 試験 JSA Table 14.1 1.3.2 J（投与 24 週時までの結果）に，全体集団での結果を 2.7.3.3.1.1.1 項に示す。

本試験では，日本人 15 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 4 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 4 名，アダリムマブ群 4 名，プラセボ群 3 名）がランダム化され，治験薬を投与された。投与 24 週時までに投与を中止した被験者はいなかった。投与 56 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びアダリムマブ群で各 1 名であり，治験薬の投与を中止した被験者の中止理由は，ウパダシチニブ 15 mg 群では効果不十分，アダリムマブ群では有害事象であった（M15-572 試験 JSA W56 Table 14.1 2.2 J）。

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

M15-572 試験の日本人部分集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-36（人口統計学的特性）並びに表 2.7.3.6-37 及び表 2.7.3.6-38（ベースラインの疾患特性）に，全体集団での結果を 2.7.3.3.1.2.1 項に示す。

日本人部分集団では，男性が 9 名，女性が 6 名であり，年齢の平均値は 49.4 歳，65 歳未満が 12 名，65 歳以上 75 歳未満が 3 名であった。非喫煙者（元喫煙及び未喫煙）が 11 名，喫煙者が 4 名であり，BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者数（8 名）と 25 kg/m^2 未満の被験者数（7 名）はほぼ同じであった。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 6.0 年（診断からの期間）及び 8.8 年（症状の期間），圧痛関節数（68 関節に基づく）は 16.7，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 11.5，SHS は 3.00 であった。また，ベースライン時の hsCRP が基準値上限を上回っていた被験者の割合は 66.7%（10/15 名）であった。過去の non-bDMARD の数が 1 剤の被験者の割合は，53.3%（8/15 名）であり，被験者の 26.7%（4/15 名）がベースライン時に non-bDMARD を併用していなかった。

2.7.3.3.3.1.1.2 主要評価項目

M15-572 試験の投与 12 週時の ACR20 反応率について，全体集団及び日本人部分集団の結果を表 2.7.3-13 に示す。

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 群で数値的に高かった。

全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

表 2.7.3-13. 全体集団及び日本人部分集団の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験

					Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo)		
	Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]
全体	Placebo	423	153 (36.2)	36.2 (31.6, 40.7)			
	Adalimumab 40 mg EOW	429	279 (65.0)	65.0 (60.5, 69.5)			
	Upadacitinib 15 mg QD	429	303 (70.6)	70.6 (66.3, 74.9)	34.5	(28.2, 40.7)	< 0.0001*
	Upadacitinib 30 mg QD	423	332 (78.5)	78.5 (74.6, 82.4)	42.3	(36.3, 48.3)	< 0.0001*
日本人	Placebo	3	0	0.0			
	Adalimumab 40 mg EOW	4	3 (75.0)	75.0 (32.6, 100.0)			
	Upadacitinib 15 mg QD	4	2 (50.0)	50.0 (1.0, 99.0)	50.0	(1.0, 99.0)	0.1797
	Upadacitinib 30 mg QD	4	3 (75.0)	75.0 (32.6, 100.0)	75.0	(32.6, 100.0)	0.0662

a. 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.

c. Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no) (日本人部分集団では調整なし).

* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.1，JSA Table 14.2 2.1 J

2.7.3.3.3.1.1.3 主な副次評価項目

M15-572 試験の順位付けされた主な副次評価項目について，日本人部分集団の結果を表 2.7.3-14 に，全体集団の結果を表 2.7.3-3 に示す。なお，日本人部分集団では，多重性の調整は行わなかった。

M15-572 試験の日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りがあるものの，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

表 2.7.3-14. 日本人部分集団の主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-572 試験

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Control) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
Change from Baseline in HAQ-DI at Week 12				
Placebo	3	-0.28 (-0.72, 0.16)		
UPA 15 mg QD	4	-0.14 (-0.52, 0.25)	0.14 (-0.44, 0.73)	0.5989
UPA 30 mg QD	4	-0.42 (-0.80, -0.03)	-0.14 (-0.73, 0.45)	0.6122
Proportion of Subjects Achieving Static Investigator Global Assessment (sIGA) of Psoriasis of 0 or 1 and at Least a 2 Point Improvement from Baseline at Week 16 (For Subjects with Baseline sIGA >= 2)				
Placebo	1	0.0		
UPA 15 mg QD	2	50.0 (0.0, 100.0)	50.0 (-19.3, 100.0)	0.4795
UPA 30 mg QD	3	66.7 (13.3, 100.0)	66.7 (13.3, 100.0)	0.3173
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 Response Rate at Week 16 (For Subjects with >= 3% BSA Psoriasis at Baseline)				
Placebo	2	50.0 (0.0, 100.0)		
UPA 15 mg QD	2	50.0 (0.0, 100.0)	0.0 (-98.0, 98.0)	1.0000
UPA 30 mg QD	2	100.0 (100.0, 100.0)	50.0 (-19.3, 100.0)	0.3173

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Control) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
Change from Baseline in Modified PsA Sharp/van der Heijde Score (SHS) at Week 24				
Placebo	2			
UPA 15 mg QD	4			
UPA 30 mg QD	4			
Proportion of Subjects Achieving MDA at Week 24				
Placebo	3	0.0		
UPA 15 mg QD	4	25.0 (0.0, 67.4)	25.0 (-17.4, 67.4)	0.3865
UPA 30 mg QD	4	75.0 (32.6, 100.0)	75.0 (32.6, 100.0)	0.0662
Proportion of Subjects with Resolution of Enthesitis (LEI = 0) at Week 24 (For Subjects with Baseline Presence of Enthesitis (LEI > 0))				
Placebo	2	50.0 (0.0, 100.0)		
UPA 15 mg QD	3	0.0	-50.0 (-100.0, 19.3)	0.2207
UPA 30 mg QD	3	66.7 (13.3, 100.0)	16.7 (-70.8, 100.0)	0.7389
ACR20 Response Rate at Week 12 (Non-Inferiority of Upadacitinib vs Adalimumab) [B]				
Placebo	3	0.0		
ADA 40 mg EOW	4	75.0 (32.6, 100.0)		
UPA 15 mg QD	4	50.0 (1.0, 99.0)	66.667 (1.329, 194.788)	0.6464
UPA 30 mg QD	4	75.0 (32.6, 100.0)	100.000 (39.223, 254.952)	0.1213

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.
[B]: Non-inferiority test of UPA vs ADA was based on three arm NI testing aiming UPA preserves at least 50% of the placebo-substracted ADA effect.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Control) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
Change from Baseline in SF-36 PCS at Week 12				
Placebo	3	0.39 (-8.13, 8.91)		
UPA 15 mg QD	4	3.63 (-3.83, 11.10)	3.25 (-8.18, 14.68)	0.5410
UPA 30 mg QD	4	7.76 (0.42, 15.10)	7.38 (-3.86, 18.61)	0.1741
Change from Baseline in FACIT-Fatigue at Week 12				
Placebo	3	-1.5 (-15.6, 12.5)		
UPA 15 mg QD	4	4.5 (-7.7, 16.7)	6.0 (-12.6, 24.6)	0.4886
UPA 30 mg QD	4	2.2 (-10.1, 14.4)	3.7 (-14.9, 22.4)	0.6678
ACR20 Response Rate at Week 12 (Superiority of Upadacitinib vs Adalimumab)				
Placebo	3	0.0		
ADA 40 mg EOW	4	75.0 (32.6, 100.0)		
UPA 15 mg QD	4	50.0 (1.0, 99.0)	-25.0 (-89.8, 39.8)	0.4945
UPA 30 mg QD	4	75.0 (32.6, 100.0)	0.0 (-60.0, 60.0)	1.0000
Proportion of Subjects with Resolution of Dactylitis (LDI = 0) at Week 24 (For Subjects with Baseline Presence of Dactylitis (LDI > 0))				
Placebo	2	100.0 (100.0, 100.0)		
UPA 15 mg QD	1	0.0	-100.0 (-100.0, -100.0)	0.1573
UPA 30 mg QD	3	66.7 (13.3, 100.0)	-33.3 (-86.7, 20.0)	0.4142

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Control) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
Change from Baseline in Patient's Assessment of Pain NRS at Week 12 (Superiority of Upadacitinib vs Adalimumab)				
Placebo	3	-1.9 (-4.7, 1.0)		
ADA 40 mg EOW	4	-3.8 (-6.2, -1.5)		
UPA 15 mg QD	4	-1.6 (-3.9, 0.8)	2.2 (-1.0, 5.5)	0.1600
UPA 30 mg QD	4	-2.0 (-4.3, 0.4)	1.9 (-1.5, 5.2)	0.2425
Change from Baseline in HAQ-DI at Week 12 (Superiority of Upadacitinib vs Adalimumab)				
Placebo	3	-0.28 (-0.72, 0.16)		
ADA 40 mg EOW	4	-0.26 (-0.65, 0.12)		
UPA 15 mg QD	4	-0.14 (-0.52, 0.25)	0.13 (-0.42, 0.67)	0.6209
UPA 30 mg QD	4	-0.42 (-0.80, -0.03)	-0.16 (-0.70, 0.39)	0.5371
Change from Baseline in Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) at Week 16				
Placebo	3	1.7 (-12.7, 16.1)		
UPA 15 mg QD	4	-5.1 (-17.6, 7.3)	-6.8 (-25.9, 12.3)	0.4471
UPA 30 mg QD	4	-16.8 (-29.2, -4.4)	-18.5 (-37.5, 0.5)	0.0556
ACR50 Response Rate at Week 12				
Placebo	3	0.0		
UPA 15 mg QD	4	0.0		
UPA 30 mg QD	4	50.0 (1.0, 99.0)	50.0 (1.0, 99.0)	0.1797

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Control) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
ACR70 Response Rate at Week 12				
Placebo	3	0.0		
UPA 15 mg QD	4	0.0		
UPA 30 mg QD	4	25.0 (0.0, 67.4)	25.0 (-17.4, 67.4)	0.3865
ACR20 Response Rate at Week 2				
Placebo	3	0.0		
UPA 15 mg QD	4	0.0		
UPA 30 mg QD	4	50.0 (1.0, 99.0)	50.0 (1.0, 99.0)	0.1797

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA, resolution of enthesitis and resolution of dactylitis at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for SHS are based on ANCOVA with linear extrapolation for missing data. Results for other continuous endpoints are based on MMRM model.

相互参照：M15-572 試験 JSA Table 14.2　1.1 J

日本人部分集団解析を実施したその他の有効性評価項目でも，日本人部分集団と全体集団の結果に大きな違いは認められなかった（M15-572 試験 JSA Table 14.2 4.9.2 J，Table 14.2 4.11.1 J，Table 14.2 4.12.1 J，Table 14.2 4.13.1 J，Table 14.2 4.14.1 J，Table 14.2 4.24.1 J，Table 14.2 4.25.1 J，Table 14.2 4.26.1 J，Table 14.2 4.27.1 J，Table 14.2 4.49.1 J，Table 14.2 4.50 J）。

2.7.3.3.3.1.2 国際共同第 III 相試験：M15-554 試験

2.7.3.3.3.1.2.1 試験対象集団

被験者の内訳

M15-554 試験の日本人部分集団の被験者の内訳を JSA Table 14.1 1.3.2 J（投与 24 週時までの結果）に，全体集団での結果を 2.7.3.3.1.1.2 項に示す。

本試験では，日本人 39 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 13 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 14 名，プラセボ群 12 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 78.6%～91.7%）であった。治験薬の投与を中止した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 76.9%（投与群別で 64.3%～84.6%）であり，治験薬の投与を中止した被験者の中止理由は，プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群では効果不十分（各 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 では有害事象（3 名）及び効果不十分（2 名）であった（M15-554 試験 JSA W56 Table 14.1 2.2 J）。

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

M15-554 試験の日本人部分集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-39（人口統計学的特性）並びに表 2.7.3.6-40 及び表 2.7.3.6-41（ベースラインの疾患特性）に，全体集団での結果を 2.7.3.3.1.2.2 項に示す。

日本人部分集団では，男性が 23 名，女性が 16 名であり，年齢の平均値は 49.6 歳，65 歳未満が 36 名，65 歳以上 75 歳未満が 3 名であった。非喫煙者（元喫煙及び未喫煙）が 27 名，喫煙者が 12 名であり，BMI は 25 kg/m^2 以上の被験者が 59.0%（23/39 名）であった。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 9.3 年（診断からの期間）及び 12.3 年（症状の期間），圧痛関節数（68 関節に基づく）は 17.5，腫脹関節数（66 関節に基づく）は 12.3 であった。また，ベースライン時の hsCRP が基準値上限を上回っていた被験者の割合は 46.2%（18/39 名）であった。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，53.8%（21/39 名）であり，被験者の 43.6%（17/39 名）がベースライン時に non-bDMARD を併用していなかった。

2.7.3.3.3.1.2.2 主要評価項目

M15-554 試験の投与 12 週時の ACR20 反応率について，全体集団及び日本人部分集団の結果を表 2.7.3-15 に示す。

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 群で数値的に高かった。

全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。

表 2.7.3-15. 全体集団及び日本人部分集団の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-554 試験

					Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo)		
	Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Point Estimate	95% CI[b]	P-value[c]
全体	Placebo	212	51 (24.1)	24.1 (18.3, 29.8)			
	Upadacitinib 15 mg QD	211	120 (56.9)	56.9 (50.2, 63.6)	32.8	(24.0, 41.6)	< 0.0001*
	Upadacitinib 30 mg QD	218	139 (63.8)	63.8 (57.4, 70.1)	39.7	(31.1, 48.3)	< 0.0001*
日本人	Placebo	12	4 (33.3)	33.3 (6.7, 60.0)			
	Upadacitinib 15 mg QD	13	8 (61.5)	61.5 (35.1, 88.0)	28.2	(–9.4, 65.8)	0.1670
	Upadacitinib 30 mg QD	14	8 (57.1)	57.1 (31.2, 83.1)	23.8	(–13.4, 61.0)	0.2339

a. 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.

c. Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no) (日本人部分集団では調整なし).

* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.1，JSA Table 14.2 2.1 J

2.7.3.3.3.1.2.3 主な副次評価項目

M15-554 試験の順位付けされた主な副次評価項目について，日本人部分集団の結果を表 2.7.3-16 に，全体集団の結果を表 2.7.3-4 に示す。なお，日本人部分集団では，多重性の調整は行わなかった。

日本人部分集団では，すべての項目でプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で大きな改善がおおむね認められた。

M15-554 試験の日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りがあるものの，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

表 2.7.3-16. 日本人部分集団の主な副次評価項目の結果の要約（FAS）：M15-554 試験

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Placebo) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
Change from Baseline in HAQ-DI at Week 12				
Placebo	11	0.02 (-0.27, 0.32)		
UPA 15 mg QD	12	-0.14 (-0.42, 0.14)	-0.16 (-0.57, 0.25)	0.4247
UPA 30 mg QD	13	-0.54 (-0.81, -0.26)	-0.56 (-0.96, -0.16)	0.0080*
Proportion of Subjects Achieving Static Investigator Global Assessment (sIGA) of Psoriasis of 0 or 1 and at Least a 2 Point Improvement from Baseline at Week 16 (For Subjects with Baseline sIGA >= 2)				
Placebo	3	0.0 (0.0, 0.0)		
UPA 15 mg QD	7	28.6 (0.0, 62.0)	28.6 (-4.9, 62.0)	0.3261
UPA 30 mg QD	7	42.9 (6.2, 79.5)	42.9 (6.2, 79.5)	0.1985
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 Response Rate at Week 16 (For Subjects with >= 3% BSA Psoriasis at Baseline)				
Placebo	6	33.3 (0.0, 71.1)		
UPA 15 mg QD	7	28.6 (0.0, 62.0)	-4.8 (-55.2, 45.7)	0.8586
UPA 30 mg QD	6	83.3 (53.5, 100.0)	50.0 (1.9, 98.1)	0.0926

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.05 level.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Placebo) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
Change from Baseline in SF-36 PCS at Week 12				
Placebo	12	0.16 (-3.85, 4.18)		
UPA 15 mg QD	13	1.01 (-2.82, 4.85)	0.85 (-4.69, 6.39)	0.7562
UPA 30 mg QD	13	9.62 (5.76, 13.49)	9.46 (3.84, 15.08)	0.0016*
Change from Baseline in FACIT-Fatigue at Week 12				
Placebo	12	-2.4 (-6.4, 1.5)		
UPA 15 mg QD	13	3.8 (0.0, 7.6)	6.2 (0.7, 11.7)	0.0275*
UPA 30 mg QD	13	5.8 (1.9, 9.6)	8.2 (2.6, 13.7)	0.0050*
Proportion of Subjects Achieving Minimal Disease Activity (MDA) at Week 24				
Placebo	12	0.0 (0.0, 0.0)		
UPA 15 mg QD	13	30.8 (5.7, 55.9)	30.8 (5.7, 55.9)	0.0400*
UPA 30 mg QD	14	35.7 (10.6, 60.8)	35.7 (10.6, 60.8)	0.0239*
Change from Baseline in Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) at Week 16				
Placebo	12	8.1 (-0.9, 17.1)		
UPA 15 mg QD	13	-12.2 (-21.0, -3.4)	-20.2 (-32.8, -7.7)	0.0025*
UPA 30 mg QD	12	-19.9 (-29.1, -10.8)	-28.0 (-40.8, -15.2)	<0.0001*

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.05 level.

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	- Between Group Difference (UPA - Placebo) - Point Estimate (95% CI)	Nominal P-value
ACR50 Response Rate at Week 12				
Placebo	12	0.0 (0.0, 0.0)		
UPA 15 mg QD	13	30.8 (5.7, 55.9)	30.8 (5.7, 55.9)	0.0400*
UPA 30 mg QD	14	21.4 (0.0, 42.9)	21.4 (-0.1, 42.9)	0.0946
ACR70 Response Rate at Week 12				
Placebo	12	0.0 (0.0, 0.0)		
UPA 15 mg QD	13	15.4 (0.0, 35.0)	15.4 (-4.2, 35.0)	0.1652
UPA 30 mg QD	14	14.3 (0.0, 32.6)	14.3 (-4.0, 32.6)	0.1814
ACR20 Response Rate at Week 2				
Placebo	12	8.3 (0.0, 24.0)		
UPA 15 mg QD	13	53.8 (26.7, 80.9)	45.5 (14.2, 76.8)	0.0169*
UPA 30 mg QD	14	21.4 (0.0, 42.9)	13.1 (-13.5, 39.7)	0.3656

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for MDA at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 JSA Table 14.2　1.1 J

日本人部分集団解析を実施したその他の有効性評価項目でも，日本人部分集団のウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群では，プラセボ群と比較しておおむね大きな改善が認められ，全体集団の結果と大きな違いは認められなかった（M15-554 試験 JSA Table 14.2 4.6.1 J，Table 14.2 4.8.1 J，Table 14.2 4.9.1 J，Table 14.2 4.10.1 J，Table 14.2 4.21.1 J，Table 14.2 4.22.1 J，Table 14.2 4.23.1 J，Table 14.2 4.24.1 J，Table 14.2 4.46.1 J，Table 14.2 4.47 J）。

2.7.3.3.3.2 国際共同第 III 相試験の部分集団別の有効性解析

2.7.3.3.3.2.1 M15-572 試験

M15-572 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，及び現在の non-bDMARD の使用の有無であった。部分集団解析結果を図 2.7.3.6-4 に示す。

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。

- 年齢：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.1
- 性別：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.2
- BMI：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.3
- 人種：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.4
- 地理的地域：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.5
- 乾癬性関節炎の罹患期間：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.6
- ベースライン hsCRP：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.7
- 過去の non-bDMARD の数：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.8
- 現在の non-bDMARD の使用の有無：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.9

2.7.3.3.3.2.2 M15-554 試験

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，過去の効果不十分であった bDMARD の数，及び現在の non-bDMARD の使用の有無であった。部分集団解析結果を図 2.7.3.6-5 に示す。

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。

- 年齢：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.1
- 性別：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.2
- BMI：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.3

- 人種：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.4
- 地理的地域：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.5
- 乾癬性関節炎の罹患期間：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.6
- ベースライン hsCRP：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.7
- 過去の効果不十分であった bDMARD の数：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.8
- 現在の non-bDMARD の使用の有無：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 2.4.9

2.7.3.3.3.3 併合解析

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，及びベースライン hsCRP であった。部分集団解析結果を図 2.7.3.6-6 に示す。

投与 12 週時の ACR20 反応率は，いずれの部分集団でも，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で一貫して良好な点推定値を示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験における用量設定根拠

日本人を含む国際共同第 III 相試験（M15-572 試験及び M15-554 試験）にて評価した用法用量であるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の 1 日 1 回投与は，関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験で評価されていた用量であり，（1）圧痛関節及び腫脹関節，炎症マーカー，及び ACR 反応率に対するウパダシチニブの有効性が関節リウマチと乾癬性関節炎で同様であると考えられていたこと，（2）関節リウマチでの有効性が示されていた他のヤヌスキナーゼ阻害薬について，乾癬性関節炎に対する proof of concept が示されていることから，ウパダシチニブにおいても乾癬性関節炎での有効性の検討が妥当であると考えられた。また，関節リウマチでの検討により，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量で有効性がプラトーに達すると考えられていたことから，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与を超える高用量で検討しても，更に大きな治療効果は得られないと考えられた。

関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブ速放性カプセル製剤を用いた後期第 II 相試験 2 試験では，評価したすべての用法・用量（ウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg 及び 18 mg の 1 日 2 回投与並びに 24 mg 1 日 1 回投与）は，概して忍容性が良好であり，予測不可能な安全性上の懸念はなかった（関節リウマチ申請時 CTD 2.7.4 項）。第 II 相試験の結果より，関節リウマチを対象とした第 III 相試験ではウパダシチニブ 6 mg 1 日 2 回投与及び 12 mg 1 日 2 回投与で得られる曝露量を選択した。

バイオアベイラビリティ試験では，ウパダシチニブの 1 日 1 回投与用錠剤の 15 mg 1 日 1 回投与と 30 mg 1 日 1 回投与のレジメンは，関節リウマチ患者対象の第 II 相試験で用いた速放性カプセル製剤の 6 mg 1 日 2 回投与及び 12 mg 1 日 2 回投与と，1 日の血漿中濃度－時間曲線下面積

（以下「AUC」）は等しく，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及び最低血漿中濃度はそれぞれ同程度であることが示された（関節リウマチ申請時 CTD 2.7.2 項）。

当該第 III 相試験で評価した予定の最高用量（30 mg 1 日 1 回投与）での平均曝露量（AUC 及び C_{max}）は，イヌの 9 ヵ月前臨床毒性試験（GLP 試験）における無毒性量（1.5 mg/kg/日），過去の臨床試験で健康被験者又は患者を対象に評価したウパダシチニブの平均最大曝露量を下回ると考えられた。

以上より，第 III 相試験で検討するウパダシチニブ投与量として，15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与を選択した。

2.7.3.4.2 推奨用法用量の設定根拠

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に，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の 1 日 1 回投与による有効性，安全性及び忍容性をプラセボ及びアダリムマブと比較した。その結果，有効性に関して，主要評価項目である投与 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 群で統計学的に有意に高かった（2.7.3.2.1 項）。多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のうち，プラセボ群と比較した投与 12 週時の HAQ-DI，SF-36 PCS 及び FACIT-F，投与 16 週時の sIGA 改善率及び PASI75 反応率並びに投与 24 週時の SHS，MDA を達成した被験者の割合及び腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義）の割合について，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（多重性の調整による比較）。また，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（2.7.3.3.2.1 項）。一方で，これまでに得られた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，いずれも維持されなかった（2.7.3.5 項）。

日本人部分集団における有効性に関して（2.7.3.3.3.1.1 項），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，全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。順位付けされた主な副次評価項目においても，日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りはあるものの，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

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に，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の 1 日 1 回投与による有効性及び安全性をプラセボと比較した。その結果，有効性に関して，主要評価項目である投与

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 群で統計学的に有意に高かった（2.7.3.2.2 項）。多重性を調整した，順位付けされた主な副次評価項目のすべてで，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（多重性の調整による比較）。また，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（2.7.3.3.2.1 項）。一方で，これまでに得られた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，いずれも維持されなかった（2.7.3.5 項）。

日本人部分集団における有効性に関して（2.7.3.3.3.1.2 項），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，全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果に一貫性が認められた。順位付けされた主な副次評価項目の結果においても，日本人部分集団は被験者数が少なく，解釈には限りがあるものの，全体集団とおおむね一貫していると考えられた。

有効性の曝露－反応関係

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第 III 相試験における曝露-反応解析の結果を 2.7.2.3.3 項に記載した。曝露-反応解析の結果から，本申請の用量・用法が適切であることが示された。

まとめ

全体として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与は，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及び包括的な疾患コントロールで，プラセボと比較して優れて有効性を示した。また，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与は，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に対して，筋骨格症状，関節の構造的損傷，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で，アダリムマブと比較して優れた又は同様の有効性を示した。

ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与の有効性は，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は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与と比較して有効性が高い傾向を示した。しかし，ほとんどの疾患活動性の指標において，ウパダシチニブ 30 mg で認められた 15 mg との差は時間の経過とともに小さくなり，長期投与で持続しなかった。なお，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。

また，安全性データより，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与は許容可能な安全性プロファイルを示した（2.7.4 項）。

以上より，安全性プロファイルも考慮した上で用法・用量（案）について次のとおりとした。

通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

長期有効性の評価は，M15-572 試験及び M15-554 試験で個別に行った。両試験とも，投与 56 週時までの有効性データを示す。なお，投与 56 週時まで各試験を完了した被験者は，M15-572 試験で 86.2%，M15-554 試験で 74.6%であった（M15-572 試験 CSR W56 Table 14.1 2.1，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.1 2.1）。

長期有効性の解析は，AO データに基づいた。プラセボを投与された被験者は，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（1:1 の割合）に切り替えたことから（切り替えた群を「プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群」及び「プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群」とする），M15-572 試験では 5 グループ（アダリムマブ群を含む），M15-554 試験では 4 グループに分けてデータを示す。長期有効性の比較は，順位付けされた主な副次評価項目には含まれていないことから，多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.5.1 ACR20 / 50 / 70 反応率

投与 56 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移を図 2.7.3-11（M15-572 試験）及び図 2.7.3-12（M15-554 試験）に示す。また，投与 56 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.1，Table 14.2 1.2，Table 14.2 1.3，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.1，Table 14.2 1.2，Table 14.2 1.3 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の ACR20 / 50 / 70 反応率は，投与 24 週時から投与 56 週時まで経時的に上昇又は持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示した。

M15-572 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及びアダリムマブ群の投与 56 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，それぞれ 85.9% / 68.2% / 45.8%，87.2% / 70.4% / 50.4%，及び 81.2% / 60.1% / 36.5%であった。プラセボ→ウパダシチニブ群の投与 56 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群で 87.6% / 64.4% / 34.8%，プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群で 86.8% / 70.3% / 40.6%であった。

M15-554 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群の投与 56 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，それぞれ 79.6% / 52.8% / 31.1%及び 78.1% / 50.9% / 34.5%であった。プラセボ→ウパダシ

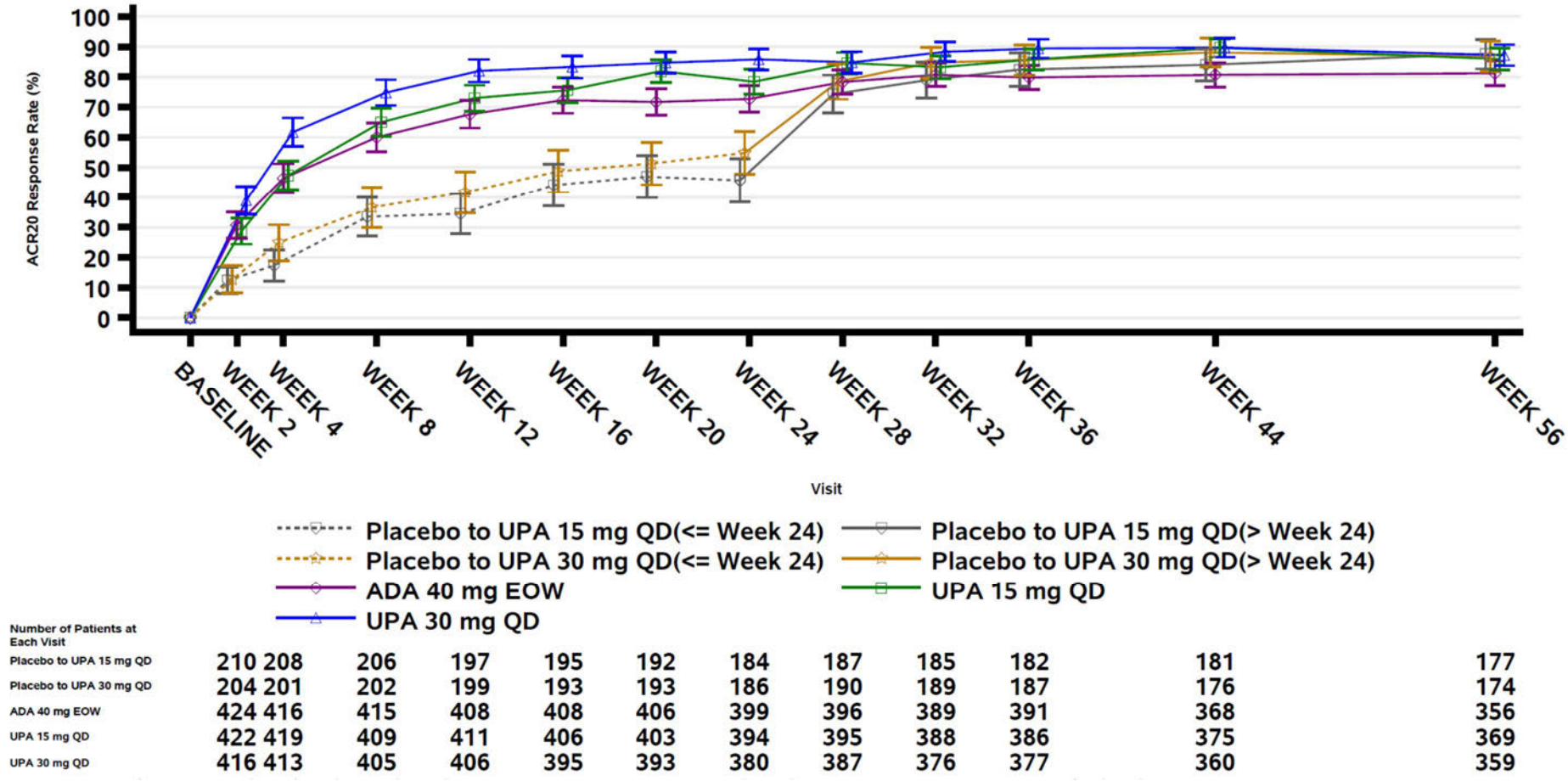
チニブ群の投与 56 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群で 78.3% / 47.8% / 24.6%，プラセボ→ウパダシチニブ 30 mg 群で 78.2% / 56.4% / 28.2%であった。

いずれの試験でも，投与 56 週時に認められたウパダシチニブ 15 mg 群の ACR20 / 50 / 70 反応率は，30 mg 群と同様又は 30 mg 群に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率は，アダリムマブ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群ではほとんどの時点で顕著に高く，ウパダシチニブ 30 mg 群では全ての時点で顕著に高かった（名目 *P* 値 ＜0.05）。

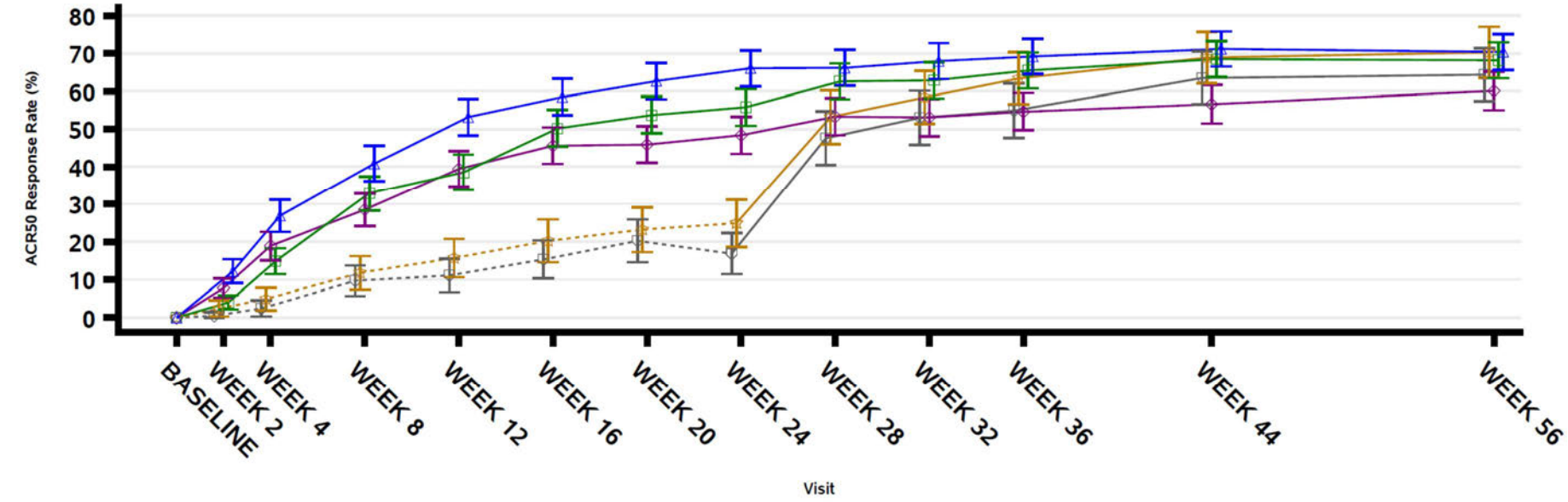
図 2.7.3-11. ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO，FAS）：M15-572 試験

ACR20 反応率



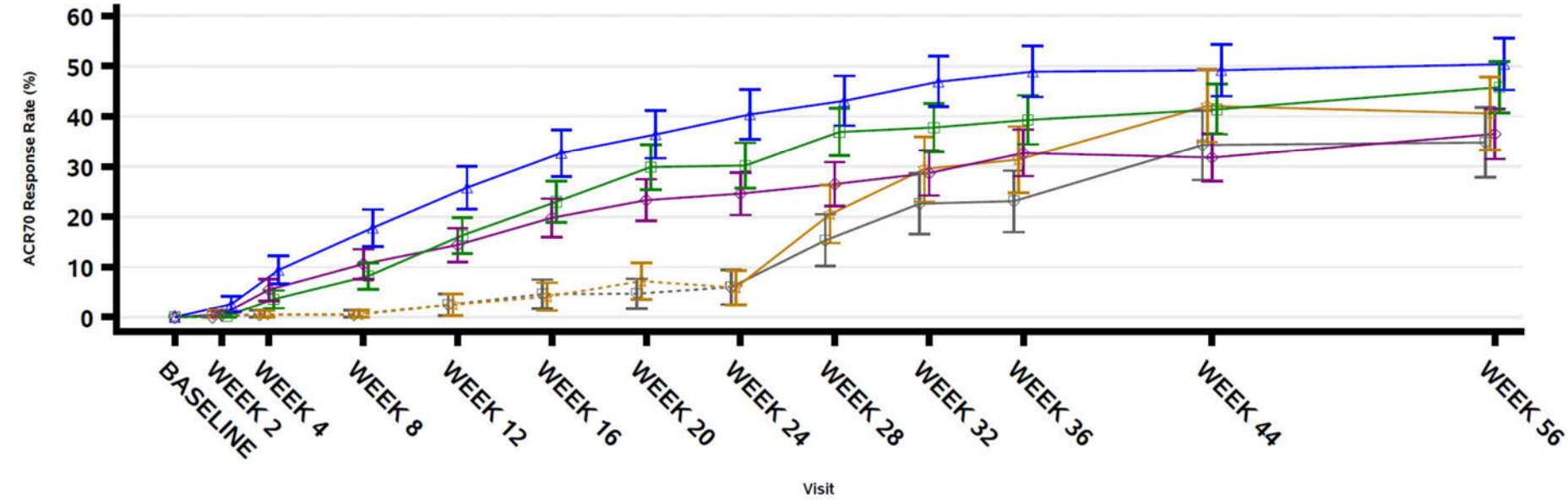
Number of Patients at Each Visit											
Placebo to UPA 15 mg QD	210 208	206	197	195	192	184	187	185	182	181	177
Placebo to UPA 30 mg QD	204 201	202	199	193	193	186	190	189	187	176	174
ADA 40 mg EOW	424 416	415	408	408	406	399	396	389	391	368	356
UPA 15 mg QD	422 419	409	411	406	403	394	395	388	386	375	369
UPA 30 mg QD	416 413	405	406	395	393	380	387	376	377	360	359

ACR50 反応率



Number of Patients at Each Visit												
Placebo to UPA 15 mg QD	210	208	206	199	196	193	184	189	185	182	181	177
Placebo to UPA 30 mg QD	207	206	204	198	193	194	185	188	190	186	177	175
ADA 40 mg EOW	424	419	414	406	408	407	399	396	390	390	366	356
UPA 15 mg QD	422	418	414	410	406	404	398	396	388	386	375	368
UPA 30 mg QD	418	413	409	406	395	394	380	388	375	377	361	358

ACR70 反応率



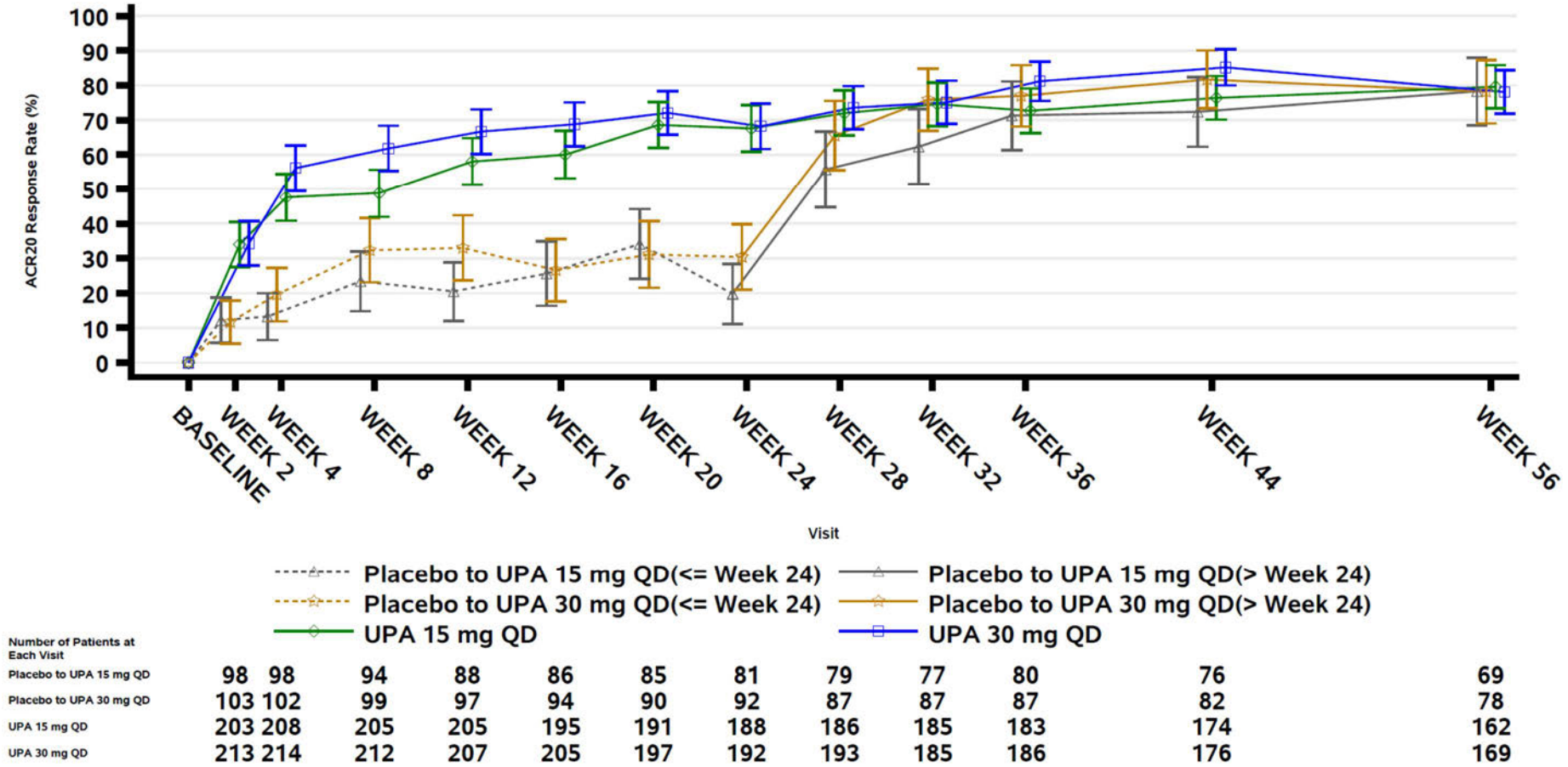
Number of Patients at Each Visit											
Placebo to UPA 15 mg QD	210 209	207	199	196	193	184	189	186	182	181	178
Placebo to UPA 30 mg QD	209 206	205	199	195	194	186	190	190	188	178	175
ADA 40 mg EOW	424 421	416	411	410	407	399	396	390	391	368	359
UPA 15 mg QD	423 420	416	412	409	405	397	398	389	384	374	371
UPA 30 mg QD	419 414	411	407	395	393	381	385	377	378	362	359

Note: Patients randomized to Placebo to UPA 15 mg QD or Placebo to UPA 30 mg QD switched to UPA 15 mg QD or UPA 30 mg QD at Week 24 and their data up to Week 24 are under Placebo exposure.

相互参照：M15-572 試験 CSR W56 Figure 14.2　2.1.1, Figure 14.2　2.2.1, Figure 14.2　2.3.1

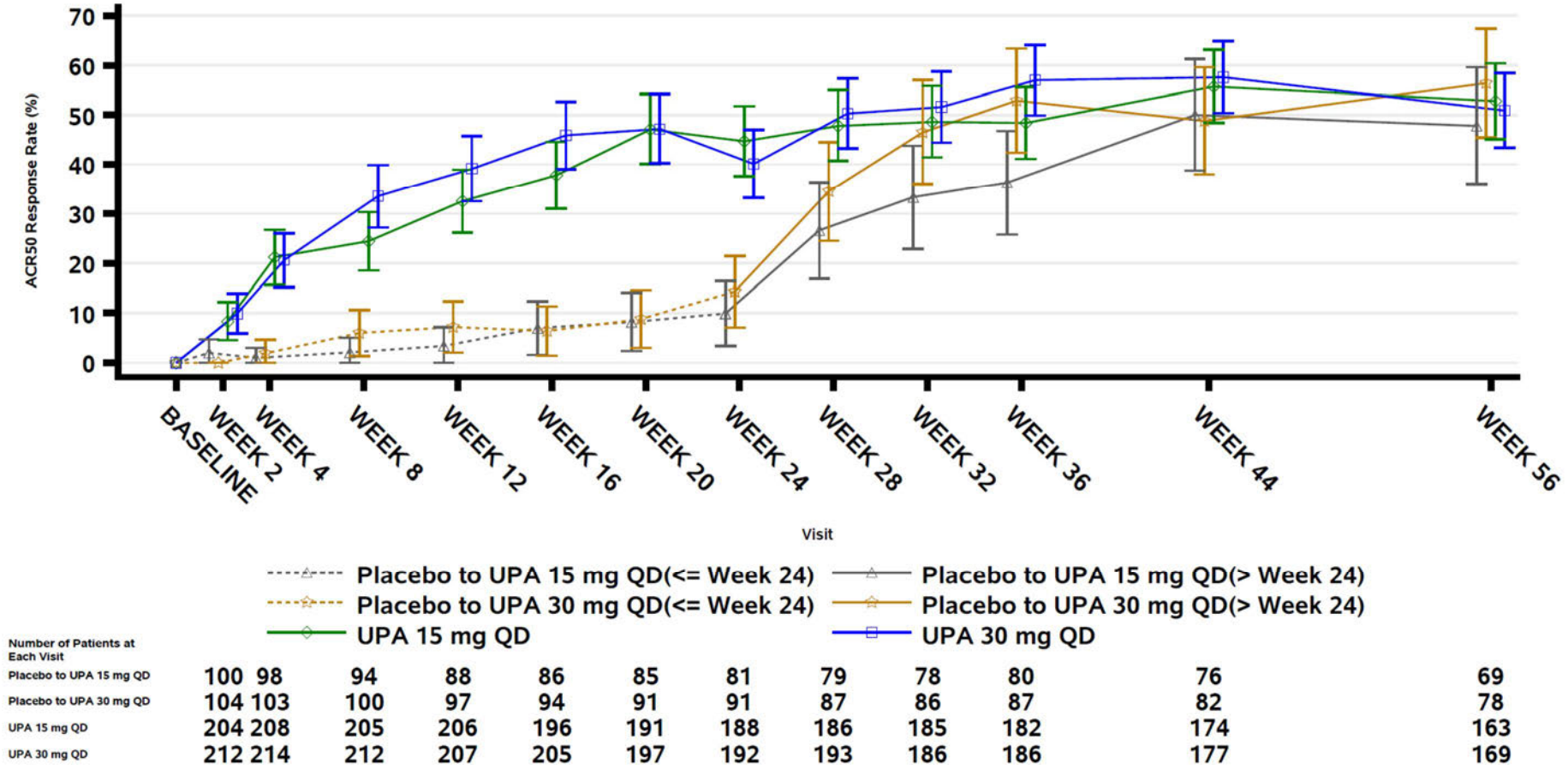
図 2.7.3-12. ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO，FAS）：M15-554 試験

ACR20 反応率



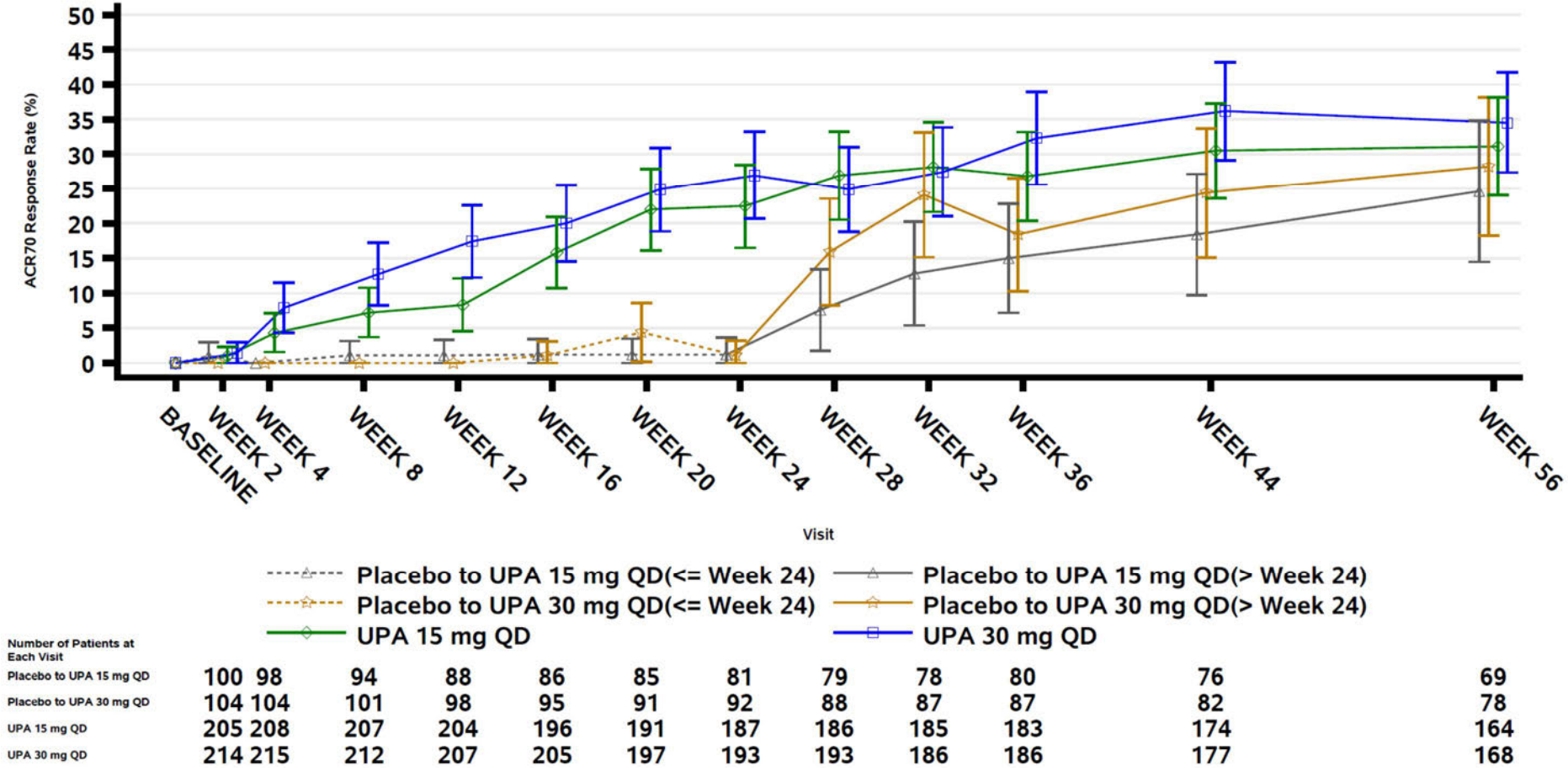
Number of Patients at Each Visit												
Placebo to UPA 15 mg QD	98	98	94	88	86	85	81	79	77	80	76	69
Placebo to UPA 30 mg QD	103	102	99	97	94	90	92	87	87	87	82	78
UPA 15 mg QD	203	208	205	205	195	191	188	186	185	183	174	162
UPA 30 mg QD	213	214	212	207	205	197	192	193	185	186	176	169

ACR50 反応率



Number of Patients at Each Visit												
Placebo to UPA 15 mg QD	100	98	94	88	86	85	81	79	78	80	76	69
Placebo to UPA 30 mg QD	104	103	100	97	94	91	91	87	86	87	82	78
UPA 15 mg QD	204	208	205	206	196	191	188	186	185	182	174	163
UPA 30 mg QD	212	214	212	207	205	197	192	193	186	186	177	169

ACR70 反応率



Number of Patients at Each Visit												
Placebo to UPA 15 mg QD	100	98	94	88	86	85	81	79	78	80	76	69
Placebo to UPA 30 mg QD	104	104	101	98	95	91	92	88	87	87	82	78
UPA 15 mg QD	205	208	207	204	196	191	187	186	185	183	174	164
UPA 30 mg QD	214	215	212	207	205	197	193	193	186	186	177	168

Note: Patients randomized to Placebo to UPA 15 mg QD or Placebo to UPA 30 mg QD switched to UPA 15 mg QD or UPA 30 mg QD at Week 24 and their data up to Week 24 are under Placebo exposure.

相互参照：M15-554 試験 CSR W56 Figure 14.2 2.1.1, Figure 14.2 2.2.1, Figure 14.2 2.3.1

2.7.3.5.2 ACR コアセット

ACR コアセットの項目は，HAQ-DI，圧痛関節数，腫脹関節数，PGA（NRS），PtGA（NRS），患者による疼痛度評価（NRS）及び hsCRP であった。投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.4，Table 14.2 1.5，Table 14.2 1.6，Table 14.2 1.7，Table 14.2 1.8，Table 14.2 1.9，Table 14.2 1.10，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.4，Table 14.2 1.5，Table 14.2 1.6，Table 14.2 1.7，Table 14.2 1.8，Table 14.2 1.9，Table 14.2 1.10 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の ACR コアセットの項目はすべて，投与 24 週時から投与 56 週時まで経時的に更に改善するか，改善が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示し，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 56 週時に認められたウパダシチニブ 15 mg での ACR コアセットの項目の改善は，プラセボから切り替えた群も含め，30 mg 群と同様又は 30 mg 群に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの ACR コアセットの項目の改善は，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 群で顕著に大きいか（名目 P 値 < 0.05），数値的に大きかった。

2.7.3.5.3 指趾炎に関する項目

指趾炎に関する項目は，LDI 及び指趾炎数（指趾炎を有する手足の指の数と定義）のベースラインからの変化量，並びに指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合であった。投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.16，Table 14.2 1.17，Table 14.2 1.18，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.16，Table 14.2 1.17，Table 14.2 1.18 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の指趾炎に関する項目のうち，LDI 及び指趾炎数のベースラインからの変化量は，投与 24 週時から投与 56 週時まで経時的に更に改善するか，改善が持続し，指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合は投与 24 週時から投与 56 週時まで更に改善したか，同程度であった。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，LDI 及び指趾炎数並びに指趾炎が消失した被験者の割合の改善の推移は，ウパダシチニブ群の投与開始後と同様となり，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの全ての時点で，LDI 及び指趾炎数のベースラインからの変化量の平均値並びに指趾炎が消失した被験者（LDI が 0 と定義）の割合は，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。

2.7.3.5.4 腱付着部炎に関する項目

腱付着部炎に関する項目は，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（それぞれベースラインの LEI，SPARCC 腱付着部炎指標及び腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象），並びに腱付着部炎が消失した被験者（LEI が 0 と定義）の割合，腱付着部炎が消失した被験者（SPARCC 腱付着部炎指標が 0 と定義）の割合，及び腱付着部炎が消失した被験者（腱付着部炎総数が 0 と定義）の割合（それぞれベースラインの LEI，SPARCC 腱付着部炎指標及び腱付着部炎総数が 0 を超えていた被験者が対象）であった。投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.19，Table 14.2 1.20，Table 14.2 1.21，Table 14.2 1.22，Table 14.2 1.23，Table 14.2 1.24，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.19，Table 14.2 1.20，Table 14.2 1.21，Table 14.2 1.22，Table 14.2 1.23，Table 14.2 1.24 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の 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は，投与 24 週時から投与 56 週時まで経時的に更に改善するか，改善が持続し，腱付着部炎が消失した被験者の割合は投与 24 週時と比較して投与 56 週時で高かった。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，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並びに腱付着部炎が消失した被験者の割合の改善の推移は，投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示し，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 36 週時の 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（名目 P 値 < 0.05）以外，腱付着部炎に関する項目全てで，投与 24 週時から投与 56 週時までの全ての時点で，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群とアダリムマブ群でおおむね同程度であった。

2.7.3.5.5 乾癬に関する項目

乾癬に関する項目は，BSA-Ps（ベースラインの BSA-Ps が 0%を超えていた被験者が対象）及び SAPS 質問票のベースラインからの変化量，PASI75 / 90 / 100 反応率（ベースラインの BSA の

3%以上の乾癬を有していた被験者が対象），並びに sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）であった。投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 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 1.43，M15-554 試験 CSR W56 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 1.43 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の PASI75 / 90 / 100 反応率は，投与 24 週時から投与 56 週時まで経時的に更に改善するか，改善が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，PASI75 / 90 / 100 反応率の推移は投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示し，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。sIGA 改善率でもおおむね同様の傾向が認められた。ウパダシチニブ群の BSA-Ps 及び SAPS 質問票のベースラインからの変化量の平均値は，投与 24 週時から投与 56 週時まで更に減少するか，減少が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブに切り替えた後，BSA-Ps 及び SAPS 質問票の改善の推移は，ウパダシチニブ群の投与開始後と同様となり，投与 56 週時でのプラセボ→ウパダシチニブ群の改善は，ウパダシチニブ群と同程度であった。

M15-572 試験では，プラセボから切り替えた群も含め，ウパダシチニブ 15 mg での PASI75 / 90 反応率及び SAPS 質問票の改善は，投与 24 週時から投与 56 週時までに経時的に 30 mg と同程度になるか，近づいた。投与 56 週時の PASI100 反応率及び sIGA 改善率並びに BSA-Ps のベースラインからの減少の平均値は，プラセボ→ウパダシチニブの 30 mg と比較して 15 mg で低かった。
また，投与 56 週時の PASI75 / 90 / 100 反応率，sIGA 改善率及び BSA-Ps の改善はウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。SAPS 質問票の改善は，投与 24 週時から投与 56 週時までの全ての時点で，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 群で顕著に大きかった（名目 *P* 値 ＜0.05）。

M15-554 試験では，プラセボから切り替えた群も含め，ウパダシチニブ 15 mg での投与 56 週時の PASI75 / 90 反応率，SAPS 質問票及び BSA-Ps の改善は，30 mg と同程度になるか，近づいた。プラセボから切り替えた群も含め，投与 56 週時の sIGA 改善率はウパダシチニブ 30 mg と比較して 15 mg でやや低かった。また，投与 56 週時の PASI100 反応率は，プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 群で他の群と比較してやや低かった。

2.7.3.5.6 追加の乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目

乾癬性関節炎疾患活動性に関する項目は，MDA を達成した被験者の割合，DAPSA，DAS28（CRP），DAS28（ESR），及び PASDAS のベースラインからの変化量，並びに改変 PsARC の反応率であった。投与 56 週時までの結果を，MDA を達成した被験者の割合は表 2.7.3.6-42 に，

その他の項目は M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.11，Table 14.2 1.12，Table 14.2 1.13，Table 14.2 1.14，Table 14.2 1.31，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.11，Table 14.2 1.12，Table 14.2 1.13，Table 14.2 1.14，Table 14.2 1.31 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の MDA を達成した被験者の割合及び改変 PsARC の反応率は，投与 24 週時から投与 56 週時まで経時的に更に上昇するか，上昇が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，MDA を達成した被験者の割合及び改変 PsARC の反応率の推移は投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示し，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での MDA を達成した被験者の割合の上昇は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。また，ウパダシチニブ群の DAPSA，DAS28（CRP），DAS28（ESR）及び PASDAS のベースラインからの変化量の平均値は，投与 24 週時から投与 56 週時まで更に改善するか，改善が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブに切り替えた後，これらの項目の改善の推移はウパダシチニブ群の投与開始後と同様となり，投与 56 週時でのプラセボ→ウパダシチニブ群の改善は，ウパダシチニブ群と同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改変 PsARC，DAPSA，DAS28（CRP），DAS28（ESR）及び PASDAS の改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの全ての時点で，MDA を達成した被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で顕著に大きかった（名目 P 値 < 0.05）。投与 24 週時から投与 56 週時までの改変 PsARC の反応率は，アダリムマブ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群ではほとんどの時点で同程度であり，ウパダシチニブ 30 mg 群では多くの時点で顕著に大きかった（名目 P 値 < 0.05）。投与 24 週時から投与 56 週時までの全ての時点で，DAPSA，DAS28（CRP），DAS28（ESR）及び PASDAS のベースラインからの変化量の平均値は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で顕著に大きかった（名目 P 値 < 0.05）。ウパダシチニブ 15 mg 群でも投与 24 週時から投与 56 週時まで同様の傾向が認められ，アダリムマブ群と比較して，DAS28（CRP）及び PASDAS は全ての時点で，DAS28（ESR）ではほとんどの時点で，DAPSA では多くの時点で顕著に大きかった（名目 P 値 < 0.05）。

2.7.3.5.7 体軸性脊椎関節炎に関する項目

体軸性脊椎関節炎の評価は，治験責任医師がベースラインに乾癬性脊椎炎を有していると判断した被験者を対象とした。体軸性脊椎関節炎に関する項目は，BASDAI 及び ASDAS のベースラインからの変化量，BASDAI50 反応率，並びに ASDAS における非活動性疾患を有する被験者

（ASDAS < 1.3），主要改善を示した被験者（ベースラインからの変化量 ≤ –2.000），及び臨床的に重要な改善を示した被験者（ベースラインからの変化量 ≤ –1.100）の割合であった。投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.37，Table 14.2 1.38，Table 14.2 1.39，Table 14.2 1.40，Table 14.2 1.41，Table 14.2 1.42，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.37，Table 14.2 1.38，Table 14.2 1.39，Table 14.2 1.40，Table 14.2 1.41，Table 14.2 1.42 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の BASDAI 及び ASDAS に関する項目は，投与 24 週時から投与 56 週時まで更に改善するか，改善が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，BASDAI 及び ASDAS に関する項目は，投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示した。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの BASDAI 及び ASDAS に関する項目のうち，改善がアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群で顕著に大きかった（名目 *P* 値 < 0.05）のは，BASDAI のベースラインからの変化量（15 mg 群の投与 36 週時），BASDAI50 反応率（15 mg 群の投与 56 週時），ASDAS のベースラインからの変化量（30 mg 群の全ての時点），ASDAS における主要改善を示した被験者の割合（15 mg 群及び 30 mg 群の全ての時点），ASDAS における臨床的に重要な改善を示した被験者の割合（30 mg 群の全ての時点）であった。

2.7.3.5.8 関節の構造的損傷

M15-572 試験では，関節の構造的損傷について X 線画像上で評価した。関節の構造的損傷に関する項目は，SHS，関節裂隙狭小化スコア及び関節びらんスコアのベースラインからの変化量，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（2 つの定義：SHS のベースラインからの変化量が 0 以下及び 0.5 以下）であった。本項では，ベースライン，投与 16 週（該当する場合），投与 24 週，投与 56 週，投与中止時（該当する場合）及び投与 56 週までの予定外来院（該当する場合）を含めた画像判定（2 回目の画像判定）に基づいた結果を示す。投与 24 週時及び投与 56 週時の結果を M15-572 試験 CSR W56 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，Table 14.2 1.52 及び Figure 14.2 2.16.1 に示す。

乾癬性関節炎用改変 SHS，関節裂隙狭小化スコア，及び関節びらんスコア

M15-572 試験では，2 回目の画像判定に基づくと，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 群で顕著に小さく（名目 *P* 値 < 0.05），関節の構造的損傷の進行が抑制されたことが示された。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でも同様の結果が認められ，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，関節びらんスコアのベースラインからの変化量は顕著に小さく（名目 *P* 値 < 0.05），関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの増加の平均値は数値的に小さかった。AO を用いたときの結果は，線形外挿と同様であった。2 回目の画像判定での投与 24 週時の SHS の結果は，1 回目の画像判定（2.7.3.3.2.1.8 項）と同様であった。

ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の SHS に関する結果は，投与 24 週時と投与 56 週時で同様であった。投与 56 週時の SHS，関節裂隙狭小化スコア及び関節びらんスコアのベースラインからの変化量（線形外挿）は，プラセボ→ウパダシチニブ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で顕著に小さかった（名目 *P* 値 ＜0.05）。

投与 24 週時及び投与 56 週時の SHS，関節裂隙狭小化スコア及び関節びらんスコアのベースラインからの変化量の平均値（線形外挿及び AO）は，ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。

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

M15-572 試験では，2 回目の画像判定に基づくと，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の割合（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下）（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 群で顕著に高かった（名目 *P* 値 ＜0.05）。SHS のベースラインからの変化量が 0.5 以下とした定義でも同様の結果が得られた。AO を用いたときの結果は，線形外挿と同様であった。2 回目の画像判定での投与 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の割合は，1 回目の画像判定（2.7.3.3.2.1.8 項）と同様であった。

投与 56 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の割合（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下）（線形外挿）は，プラセボ→ウパダシチニブ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で顕著に大きかった（名目 *P* 値 < 0.05）。プラセボ→ウパダシチニブ群では，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）（AO）は，投与 24 週時と投与 56 週時で同様であった（投与 24 週時にウパダシチニブに切り替え）。SHS のベースラインからの変化量を 0.5 以下とした定義でも同様の結果が得られた。

投与 24 週時及び投与 56 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の割合（SHS のベースラインからの変化量が 0 以下）（線形外挿及び AO）は，ウパダシチニブ 15 mg

群，30 mg 群及びアダリムマブ群で同程度であった。SHS のベースラインからの変化量を 0.5 以下とした定義でも同様の結果が得られた。

2.7.3.5.9 身体機能及び機能障害

HQA-DI

HAQ-DI のベースラインからの変化量及び 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について，投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.9, Table 14.2 1.15，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.9, Table 14.2 1.15 に示す。HAQ-DI のベースラインからの変化量の結果は 2.7.3.5.2 項に示した。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の 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，投与 24 週時から投与 56 週時まで更に上昇するか，上昇が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，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の推移は投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の改善を示し，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの 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，アダリムマブ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg 群では全ての時点で顕著に大きく，ウパダシチニブ 30 mg 群ではほとんどの時点で顕著に大きかった（名目 *P* 値 ＜0.05）。

SF-36

SF-36 PCS 及び MCS のドメインのベースラインからの変化量について，投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2 1.32，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2 1.32 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の SF-36 PCS 及び MCS のドメインのベースラインからの変化量の平均値は，投与 24 週時から投与 56 週時まで経時的に更に改善するか，おおむね改善が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示し，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの全ての時点で，SF-36 PCS のベースラインからの改善は，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 群で顕著に大きかった（名目 *P* 値 ＜0.05）。

FACIT-F 質問票

FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量について，投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2　1.33，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2　1.33 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量の平均値は，投与 24 週時から投与 56 週時まで更に改善するか，改善が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の経時的な改善を示し，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの FACIT-F 質問票のベースラインからの改善をアダリムマブ群と比較した結果，ウパダシチニブ 15 mg 群の投与 36 週時で顕著に大きかった（名目 *P* 値 ＜0.05）。

2.7.3.5.10　その他の患者報告アウトカム

その他の患者報告アウトカムは，EQ-5D-5L，WPAI（absenteeism, presenteeism, overall work impairment 及び activity impairment）及び朝のこわばり（全体的な症状，重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量であった。投与 56 週時までの結果を M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2　1.34，Table 14.2　1.35，Table 14.2　1.44，Table 14.2　1.45，Table 14.2　1.46，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2　1.34，Table 14.2　1.35，Table 14.2　1.44，Table 14.2　1.45，Table 14.2　1.46 に示す。

いずれの試験でも，ウパダシチニブ群の EQ-5D-5L，WPAI（presenteeism，overall work impairment，及び activity impairment）及び朝のこわばり（全体的な症状，重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量の平均値では，投与 24 週時から投与 56 週時まで更に改善するか，改善が持続した。プラセボ→ウパダシチニブ群では，投与 24 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた後，EQ-5D-5L，WPAI（presenteeism，overall work impairment，及び activity impairment）及び朝のこわばり（全体的な症状，重症度及び持続時間）でおおむね投与 1 日時からウパダシチニブ投与を開始した被験者と同様の改善が認められ，投与 56 週時にはウパダシチニブ各用量群とおおむね同程度であった。投与 24 週時から投与 56 週時（M15-572 試験）又は投

与 56 週時（M15-554 試験）のウパダシチニブ 15 mg での改善は，プラセボから切り替えた群も含めて，30 mg と同程度又は，30 mg に近づいた。

M15-572 試験では，投与 24 週時から投与 56 週時までの WPAI の項目のうち，改善がアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群で顕著に大きかった（名目 *P* 値 < 0.05）のは，overall work impairment（ウパダシチニブ 15 mg 群の投与 36 週時），presenteeism（ウパダシチニブ 15 mg 群の投与 56 週時），activity impairment（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の全ての時点）であった。また，投与 24 週時から投与 56 週時までの朝のこわばりの改善をアダリムマブ群と比較した結果，全体的な症状及び重症度ではウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の全ての時点で顕著に大きく，持続期間ではウパダシチニブ 30 mg 群の全ての時点で顕著に大きかった（名目 *P* 値 < 0.05）。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. 投与 24 週時の被験者の内訳：M15-572 試験

	Placebo (N = 423)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 430)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Overall Total (N = 1705)
Randomized, n	423	429	430	423	1705
FAS, n	423	429	429	423	1704
Per Protocol Analysis Set, n	413	424	402	394	1633
Safety Analysis Set, n	423	429	429	423	1704
Completed study drug up to Week 12, n (%)	399 (94.3)	410 (95.6)	412 (95.8)	405 (95.7)	1626 (95.4)
Discontinued study drug (primary reason), n (%)	24 (5.7)	19 (4.4)	18 (4.2)	18 (4.3)	79 (4.6)
Adverse event	9 (2.1)	8 (1.9)	5 (1.2)	12 (2.8)	34 (2.0)
Withdrawal by subject	9 (2.1)	7 (1.6)	7 (1.6)	5 (1.2)	28 (1.6)
Lost to follow up	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.9)	0	7 (0.4)
Lack of efficacy	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	3 (0.2)
Other	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.4)
Completed study drug up to Week 24, n (%)	377 (89.1)	388 (90.4)	395 (91.9)	388 (91.7)	1548 (90.8)
Discontinued study drug (primary reason), n (%)	44 (10.4)	36 (8.4)	31 (7.2)	34 (8.0)	145 (8.5)
Adverse event	11 (2.6)	18 (4.2)	10 (2.3)	19 (4.5)	58 (3.4)
Withdrawal by subject	19 (4.5)	10 (2.3)	10 (2.3)	10 (2.4)	49 (2.9)
Lost to follow up	3 (0.7)	3 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.5)	13 (0.8)
Lack of efficacy	7 (1.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	11 (0.6)
Other	4 (0.9)	2 (0.5)	5 (1.2)	3 (0.7)	14 (0.8)

ADA = adalimumab; EOW = every other week; FAS = Full Analysis Set; QD = once daily

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.1　1.1, Table 14.1　1.3.1, Table 14.1　1.3.2

表 2.7.3.6-2. 投与 56 週時の被験者の内訳：M15-572 試験

	Placebo / Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Placebo / Upadacitinib 30 mg QD (N = 212)	ADA 40 mg EOW (N = 429)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 430)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 423)	Overall Total (N = 1705)
Randomized, n	211	212	429	430	423	1705
FAS, n	211	212	429	429	423	1704
Safety Analysis Set, n	211	212	429	429	423	1704
Completed study drug up to Week 56, n (%)	172 (81.5)	175 (82.5)	353 (82.3)	362 (84.2)	357 (84.4)	1419 (83.2)
Discontinued study drug (primary reason), n (%)	39 (18.5)	36 (17.0)	76 (17.7)	68 (15.8)	66 (15.6)	285 (16.7)
Adverse event	9 (4.3)	13 (6.1)	23 (5.4)	21 (4.9)	29 (6.9)	95 (5.6)
Withdrawal by subject	12 (5.7)	14 (6.6)	20 (4.7)	24 (5.6)	22 (5.2)	92 (5.4)
Lost to follow up	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)	7 (1.6)	3 (0.7)	18 (1.1)
Lack of efficacy	12 (5.7)	5 (2.4)	24 (5.6)	11 (2.6)	8 (1.9)	60 (3.5)
Due to meeting discontinuation criteria (starting week 36)	4 (1.9)	3 (1.4)	12 (2.8)	4 (0.9)	4 (0.9)	27 (1.6)
COVID-19 infection	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	0	0	0
Other	3 (1.4)	3 (1.4)	5 (1.2)	5 (1.2)	4 (0.9)	20 (1.2)

ADA = adalimumab; EOW = every other week; FAS = Full Analysis Set; QD = once daily
相互参照：M15-572 試験 CSR W56 Table 14.1　1, Table 14.1　2.2

表 2.7.3.6-3. 投与 24 週時の被験者の内訳：M15-554 試験

	Placebo (N = 212)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 219)	Overall Total (N = 642)
Randomized, n	212	211	219	642
FAS, n	212	211	218	641
Per Protocol Analysis Set, n	203	192	196	591
Safety Analysis Set, n	212	211	218	641
Completed study drug up to Week 12, n (%)	183 (86.3)	202 (95.7)	206 (94.1)	591 (92.1)
Discontinued study drug (primary reason), n (%)	29 (13.7)	9 (4.3)	13 (5.9)	51 (7.9)
Adverse event	6 (2.8)	4 (1.9)	6 (2.7)	16 (2.5)
Withdrawal by subject	12 (5.7)	0	3 (1.4)	15 (2.3)
Lost to follow up	4 (1.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	8 (1.2)
Lack of efficacy	7 (3.3)	0	1 (0.5)	8 (1.2)
Other	0	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.6)
Completed study drug up to Week 24, n (%)	169 (79.7)	185 (87.7)	189 (86.3)	543 (84.6)
Discontinued study drug (primary reason), n (%)	43 (20.3)	26 (12.3)	30 (13.7)	99 (15.4)
Adverse event	9 (4.2)	15 (7.1)	16 (7.3)	40 (6.2)
Withdrawal by subject	13 (6.1)	0	7 (3.2)	20 (3.1)
Lost to follow up	5 (2.4)	4 (1.9)	1 (0.5)	10 (1.6)
Lack of efficacy	14 (6.6)	5 (2.4)	2 (0.9)	21 (3.3)
Other	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	8 (1.2)

FAS = Full Analysis Set; QD = once daily

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.1　1.1, Table 14.1　1.3.1, Table 14.1　1.3.2

表 2.7.3.6-4. 投与 56 週時の被験者の内訳：M15-554 試験

	Placebo / Upadacitinib 15 mg QD (N = 106)	Placebo / Upadacitinib 30 mg QD (N = 106)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Upadacitinib 30 mg QD (N = 219)	Overall Total (N = 642)
Randomized, n	106	106	211	219	642
FAS, n	106	106	211	218	641
Safety Analysis Set, n	106	106	211	218	641
Completed study drug up to Week 56, n (%)	65 (61.3)	72 (67.9)	159 (75.4)	155 (70.8)	451 (70.2)
Discontinued study drug (primary reason), n (%)	41 (38.7)	34 (32.1)	52 (24.6)	64 (29.2)	191 (29.8)
Adverse event	10 (9.4)	7 (6.6)	18 (8.5)	23 (10.5)	58 (9.0)
Withdrawal by subject	10 (9.4)	6 (5.7)	3 (1.4)	11 (5.0)	30 (4.7)
Lost to follow up	3 (2.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	8 (3.7)	21 (3.3)
Lack of efficacy	17 (16.0)	15 (14.2)	20 (9.5)	14 (6.4)	66 (10.3)
Due to meeting discontinuation criteria (starting week 36)	1 (0.9)	2 (1.9)	7 (3.3)	2 (0.9)	12 (1.9)
COVID-19 infection	0	0	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	0	0
Other	1 (0.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	8 (3.7)	16 (2.5)

FAS = Full Analysis Set; QD = once daily

相互参照：M15-554 試験 CSR W56 Table 14.1　1, Table 14.1　2.2

表 2.7.3.6-5. 投与 12 週時の ACR50 反応率（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	Response Rate Diff (UPA - Placebo) Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	423	56 (13.2)	13.2 (10.0, 16.5)			
ADA 40 mg EOW	429	161 (37.5)	37.5 (32.9, 42.1)			
UPA 15 mg QD	429	161 (37.5)	37.5 (32.9, 42.1)	24.3	(18.7, 29.9)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	219 (51.8)	51.8 (47.0, 56.5)	38.5	(32.8, 44.3)	<0.0001*
AO						
Placebo	397	53 (13.4)	13.4 (10.0, 16.7)			
ADA 40 mg EOW	405	160 (39.5)	39.5 (34.7, 44.3)			
UPA 15 mg QD	410	158 (38.5)	38.5 (33.8, 43.2)	25.2	(19.4, 31.0)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	406	216 (53.2)	53.2 (48.3, 58.1)	39.9	(34.0, 45.7)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	423	53 (12.5)	12.5 (9.4, 15.7)			
ADA 40 mg EOW	429	160 (37.3)	37.3 (32.7, 41.9)			
UPA 15 mg QD	429	158 (36.8)	36.8 (32.3, 41.4)	24.3	(18.8, 29.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	216 (51.1)	51.1 (46.3, 55.8)	38.5	(32.8, 44.2)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.15

表 2.7.3.6-6. 投与 12 週時の ACR70 反応率（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	Response Rate Diff (UPA - Placebo) Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	423	10 (2.4)	2.4 (0.9, 3.8)			
ADA 40 mg EOW	429	59 (13.8)	13.8 (10.5, 17.0)			
UPA 15 mg QD	429	67 (15.6)	15.6 (12.2, 19.1)	13.3	(9.5, 17.0)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	107 (25.3)	25.3 (21.2, 29.4)	22.9	(18.5, 27.3)	<0.0001*
AO						
Placebo	398	10 (2.5)	2.5 (1.0, 4.1)			
ADA 40 mg EOW	410	59 (14.4)	14.4 (11.0, 17.8)			
UPA 15 mg QD	412	67 (16.3)	16.3 (12.7, 19.8)	13.7	(9.9, 17.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	407	105 (25.8)	25.8 (21.5, 30.0)	23.3	(18.8, 27.8)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	423	10 (2.4)	2.4 (0.9, 3.8)			
ADA 40 mg EOW	429	59 (13.8)	13.8 (10.5, 17.0)			
UPA 15 mg QD	429	67 (15.6)	15.6 (12.2, 19.1)	13.3	(9.5, 17.0)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	105 (24.8)	24.8 (20.7, 28.9)	22.5	(18.1, 26.8)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.16

表 2.7.3.6-7. 投与 12 週時の ACR50 反応率（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	212	10 (4.7)	4.7 (1.9, 7.6)			
UPA 15 mg QD	211	67 (31.8)	31.8 (25.5, 38.0)	27.0	(20.1, 33.9)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	82 (37.6)	37.6 (31.2, 44.0)	32.9	(25.9, 39.9)	<0.0001*
AO						
Placebo	185	10 (5.4)	5.4 (2.1, 8.7)			
UPA 15 mg QD	206	67 (32.5)	32.5 (26.1, 38.9)	27.1	(19.9, 34.3)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	207	81 (39.1)	39.1 (32.5, 45.8)	33.7	(26.3, 41.1)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	212	10 (4.7)	4.7 (1.9, 7.6)			
UPA 15 mg QD	211	67 (31.8)	31.8 (25.5, 38.0)	27.0	(20.1, 33.9)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	81 (37.2)	37.2 (30.7, 43.6)	32.4	(25.4, 39.5)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 3.8

表 2.7.3.6-8. 投与 12 週時の ACR70 反応率（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	212	1 (0.5)	0.5 (0.0, 1.4)			
UPA 15 mg QD	211	18 (8.5)	8.5 (4.8, 12.3)	8.1	(4.2, 11.9)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	36 (16.5)	16.5 (11.6, 21.4)	16.0	(11.0, 21.1)	<0.0001*
AO						
Placebo	186	1 (0.5)	0.5 (0.0, 1.6)			
UPA 15 mg QD	204	17 (8.3)	8.3 (4.5, 12.1)	7.8	(3.9, 11.7)	0.0002*
UPA 30 mg QD	207	36 (17.4)	17.4 (12.2, 22.6)	16.9	(11.6, 22.1)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	212	1 (0.5)	0.5 (0.0, 1.4)			
UPA 15 mg QD	211	17 (8.1)	8.1 (4.4, 11.7)	7.6	(3.8, 11.4)	0.0001*
UPA 30 mg QD	218	36 (16.5)	16.5 (11.6, 21.4)	16.0	(11.0, 21.1)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 3.9

表 2.7.3.6-9. 投与 24 週時の ACR20 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験

Study Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)[b]	 *P*-value[c]
Study M15-572				
Placebo	423	45.2 (40.4, 49.9)		
Adalimumab 40 mg eow	429	67.1 (62.7, 71.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	429	73.4 (69.2, 77.6)	28.3 (22.0, 34.6) 6.3 (0.2, 12.4)	< 0.0001* (vs. placebo) 0.0466* (vs. adalimumab)
Upadacitinib 30 mg QD	423	78.5 (74.6, 82.4)	33.3 (27.2, 39.5) 11.4 (5.4, 17.3)	< 0.0001* (vs. placebo) 0.0002* (vs. adalimumab)
Study M15-554				
Placebo	212	20.3 (14.9, 25.7)		
Upadacitinib 15 mg QD	211	59.2 (52.6, 65.9)	39.0 (30.4, 47.5)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	218	61.5 (55.0, 67.9)	41.2 (32.8, 49.6)	< 0.0001*

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation.

c. Nominal *P*-value was constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).

* Statistically significant at 0.05 level

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.11.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.8.1

表 2.7.3.6-10. 投与 24 週時の ACR50 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験

Study Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)[b]	 *P*-value[c]
Study M15-572				
Placebo	423	18.9 (15.2, 22.6)		
Adalimumab 40 mg eow	429	44.3 (39.6, 49.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	429	52.4 (47.7, 57.2)	33.5 (27.5, 39.6) 8.2 (1.5, 14.8)	< 0.0001* (vs. placebo) 0.0173* (vs. adalimumab)
Upadacitinib 30 mg QD	423	60.5 (55.9, 65.2)	41.6 (35.6, 47.6) 16.2 (9.6, 22.8)	< 0.0001* (vs. placebo) < 0.0001* (vs. adalimumab)
Study M15-554				
Placebo	212	9.4 (5.5, 13.4)		
Upadacitinib 15 mg QD	211	38.4 (31.8, 45.0)	29.0 (21.3, 36.6)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	218	36.2 (29.9, 42.6)	26.8 (19.3, 34.3)	< 0.0001*

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation.

c. Nominal *P*-value was constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).

* Statistically significant at 0.05 level

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.12.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.9.1

表 2.7.3.6-11. 投与 24 週時の ACR70 反応率（NRI，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験

Study Treatment	N	Responder % (95% CI)[a]	Response Rate Difference (Upadacitinib – Control) Point Estimate (95% CI)[b]	 *P*-value[c]
Study M15-572				
Placebo	423	5.2 (3.1, 7.3)		
Adalimumab 40 mg eow	429	22.6 (18.7, 26.6)		
Upadacitinib 15 mg QD	429	28.7 (24.4, 33.0)	23.5 (18.7, 28.2) 6.1 (0.2, 11.9)	< 0.0001* (vs. placebo) 0.0425* (vs. adalimumab)
Upadacitinib 30 mg QD	423	36.4 (31.8, 41.0)	31.2 (26.2, 36.3) 13.8 (7.7, 19.9)	< 0.0001* (vs. placebo) < 0.0001* (vs. adalimumab)
Study M15-554				
Placebo	212	0.9 (0.0, 2.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	211	19.4 (14.1, 24.8)	18.5 (13.0, 24.0)	< 0.0001*
Upadacitinib 30 mg QD	218	23.9 (18.2, 29.5)	22.9 (17.1, 28.7)	< 0.0001*

a. 95% CI for response rate were calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CI for response rate difference were calculated based on normal approximation.

c. Nominal *P*-value was constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).

* Statistically significant at 0.05 level

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　4.13.1，M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　4.10.1

表 2.7.3.6-12.　投与 2 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	423	51 (12.1)	12.1 (9.0, 15.2)			
ADA 40 mg EOW	429	130 (30.3)	30.3 (26.0, 34.7)			
UPA 15 mg QD	429	121 (28.2)	28.2 (23.9, 32.5)	16.1	(10.9, 21.4)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	162 (38.3)	38.3 (33.7, 42.9)	26.2	(20.7, 31.8)	<0.0001*
AO						
Placebo	414	52 (12.6)	12.6 (9.4, 15.8)			
ADA 40 mg EOW	424	130 (30.7)	30.7 (26.3, 35.0)			
UPA 15 mg QD	422	121 (28.7)	28.7 (24.4, 33.0)	16.1	(10.7, 21.5)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	416	162 (38.9)	38.9 (34.3, 43.6)	26.4	(20.7, 32.1)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	423	52 (12.3)	12.3 (9.2, 15.4)			
ADA 40 mg EOW	429	130 (30.3)	30.3 (26.0, 34.7)			
UPA 15 mg QD	429	121 (28.2)	28.2 (23.9, 32.5)	15.9	(10.6, 21.2)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	162 (38.3)	38.3 (33.7, 42.9)	26.0	(20.4, 31.6)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.17

表 2.7.3.6-13. 投与 2 週時の ACR20 反応率（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	212	23 (10.8)	10.8 (6.7, 15.0)			
UPA 15 mg QD	211	69 (32.7)	32.7 (26.4, 39.0)	21.9	(14.3, 29.4)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	73 (33.5)	33.5 (27.2, 39.8)	22.6	(15.1, 30.2)	<0.0001*
AO						
Placebo	201	24 (11.9)	11.9 (7.5, 16.4)			
UPA 15 mg QD	203	69 (34.0)	34.0 (27.5, 40.5)	22.0	(14.1, 30.0)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	213	73 (34.3)	34.3 (27.9, 40.6)	22.3	(14.5, 30.1)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	212	24 (11.3)	11.3 (7.1, 15.6)			
UPA 15 mg QD	211	69 (32.7)	32.7 (26.4, 39.0)	21.4	(13.7, 29.0)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	73 (33.5)	33.5 (27.2, 39.8)	22.2	(14.6, 29.7)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 3.10

表 2.7.3.6-14.　投与 12 週時の ACR20 反応率（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する非劣性）（NRI，FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	Non-inferiority: Response Rate Diff (UPA-ADA) Point Estimate (95% CI) [B]	Effect Preservation Ratio (95% CI) [C]	3-Arm Non-Inferiority Z Statistics	P-value
NRI							
Placebo	423	153 (36.2)	36.2 (31.6, 40.7)				
ADA 40 mg EOW	429	279 (65.0)	65.0 (60.5, 69.5)				
UPA 15 mg QD	429	303 (70.6)	70.6 (66.3, 74.9)	5.6 (-0.6, 11.8)	119.381 (97.987, 147.942)	7.301	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	332 (78.5)	78.5 (74.6, 82.4)	13.5 (7.5, 19.4)	146.604 (122.817, 180.398)	10.788	<0.0001*

[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: The percent of ADA effect preservation is the point estimate of 3-Arm NI analysis, which is calculated by (UPA - PBO)/(ADA - PBO)*100. The value is not calculated if numerator or denominator is negative and will be set to 'NA'. The confidence interval of the ratio is calculated using Fieller's method.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.8.1

表 2.7.3.6-15.　投与 12 週時の ACR20 反応率（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する優越性）（NRI，FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	Response Rate Diff (UPA - ADA) Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	423	153 (36.2)	36.2 (31.6, 40.7)			
ADA 40 mg EOW	429	279 (65.0)	65.0 (60.5, 69.5)			
UPA 15 mg QD	429	303 (70.6)	70.6 (66.3, 74.9)	5.6	(-0.6, 11.8)	0.0815
UPA 30 mg QD	423	332 (78.5)	78.5 (74.6, 82.4)	13.5	(7.5, 19.4)	<0.0001*

[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.11

表 2.7.3.6-16. 投与 12 週時の患者による疼痛度評価（NRS）のベースラインからの変化量（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する優越性）（MMRM，FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - ADA) LS Mean Diff (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - ADA) P-value
MMRM [A]						
Placebo	392	6.1	5.1	-0.9 (-1.2, -0.7)		
ADA 40 mg EOW	406	5.9	3.6	-2.3 (-2.5, -2.1)		
UPA 15 mg QD	404	6.2	3.8	-2.3 (-2.5, -2.0)	0.0 (-0.3, 0.3)	0.8970
UPA 30 mg QD	398	6.0	3.3	-2.7 (-2.9, -2.5)	-0.5 (-0.7, -0.2)	0.0028*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.12

表 2.7.3.6-17. 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を対象）（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	126	50 (39.7)	39.7 (31.1, 48.2)			
ADA 40 mg EOW	127	94 (74.0)	74.0 (66.4, 81.6)			
UPA 15 mg QD	136	104 (76.5)	76.5 (69.3, 83.6)	36.8	(25.7, 47.9)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	127	101 (79.5)	79.5 (72.5, 86.5)	39.8	(28.8, 50.9)	<0.0001*
AO						
Placebo	108	65 (60.2)	60.2 (51.0, 69.4)			
ADA 40 mg EOW	121	106 (87.6)	87.6 (81.7, 93.5)			
UPA 15 mg QD	127	112 (88.2)	88.2 (82.6, 93.8)	28.0	(17.2, 38.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	118	108 (91.5)	91.5 (86.5, 96.6)	31.3	(20.8, 41.9)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	126	65 (51.6)	51.6 (42.9, 60.3)			
ADA 40 mg EOW	127	106 (83.5)	83.5 (77.0, 89.9)			
UPA 15 mg QD	136	112 (82.4)	82.4 (75.9, 88.8)	30.8	(19.9, 41.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	127	108 (85.0)	85.0 (78.8, 91.2)	33.5	(22.7, 44.2)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
Non-responder imputation with additional rescue handling is used, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.7

表 2.7.3.6-18. 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を対象）（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	241	78 (32.4)	32.4 (26.5, 38.3)			
ADA 40 mg EOW	265	125 (47.2)	47.2 (41.2, 53.2)			
UPA 15 mg QD	270	145 (53.7)	53.7 (47.8, 59.7)	21.3	(13.0, 29.7)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	267	154 (57.7)	57.7 (51.8, 63.6)	25.3	(16.9, 33.7)	<0.0001*
AO						
Placebo	214	95 (44.4)	44.4 (37.7, 51.0)			
ADA 40 mg EOW	250	137 (54.8)	54.8 (48.6, 61.0)			
UPA 15 mg QD	250	158 (63.2)	63.2 (57.2, 69.2)	18.8	(9.9, 27.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	246	157 (63.8)	63.8 (57.8, 69.8)	19.4	(10.5, 28.4)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	241	95 (39.4)	39.4 (33.2, 45.6)			
ADA 40 mg EOW	265	137 (51.7)	51.7 (45.7, 57.7)			
UPA 15 mg QD	270	158 (58.5)	58.5 (52.6, 64.4)	19.1	(10.6, 27.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	267	157 (58.8)	58.8 (52.9, 64.7)	19.4	(10.8, 27.9)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
Non-responder imputation with additional rescue handling is used, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.6

表 2.7.3.6-19. 投与 16 週時の sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	313	34 (10.9)	10.9 (7.4, 14.3)			
ADA 40 mg EOW	330	127 (38.5)	38.5 (33.2, 43.7)			
UPA 15 mg QD	322	135 (41.9)	41.9 (36.5, 47.3)	31.1	(24.7, 37.5)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	324	175 (54.0)	54.0 (48.6, 59.4)	43.1	(36.7, 49.6)	<0.0001*
AO						
Placebo	295	34 (11.5)	11.5 (7.9, 15.2)			
ADA 40 mg EOW	321	127 (39.6)	39.6 (34.2, 44.9)			
UPA 15 mg QD	306	136 (44.4)	44.4 (38.9, 50.0)	32.9	(26.3, 39.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	311	176 (56.6)	56.6 (51.1, 62.1)	45.1	(38.5, 51.7)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	313	34 (10.9)	10.9 (7.4, 14.3)			
ADA 40 mg EOW	330	127 (38.5)	38.5 (33.2, 43.7)			
UPA 15 mg QD	322	136 (42.2)	42.2 (36.8, 47.6)	31.4	(25.0, 37.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	324	176 (54.3)	54.3 (48.9, 59.7)	43.5	(37.0, 49.9)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.2

表 2.7.3.6-20. 投与 16 週時の PASI75 反応率（ベースラインの BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象）（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	211	45 (21.3)	21.3 (15.8, 26.9)			
ADA 40 mg EOW	211	112 (53.1)	53.1 (46.3, 59.8)			
UPA 15 mg QD	214	134 (62.6)	62.6 (56.1, 69.1)	41.3	(32.8, 49.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	210	131 (62.4)	62.4 (55.8, 68.9)	41.1	(32.5, 49.6)	<0.0001*
AO						
Placebo	200	45 (22.5)	22.5 (16.7, 28.3)			
ADA 40 mg EOW	204	112 (54.9)	54.9 (48.1, 61.7)			
UPA 15 mg QD	207	136 (65.7)	65.7 (59.2, 72.2)	43.2	(34.5, 51.9)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	202	132 (65.3)	65.3 (58.8, 71.9)	42.8	(34.1, 51.6)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	211	45 (21.3)	21.3 (15.8, 26.9)			
ADA 40 mg EOW	211	112 (53.1)	53.1 (46.3, 59.8)			
UPA 15 mg QD	214	136 (63.6)	63.6 (57.1, 70.0)	42.2	(33.7, 50.7)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	210	132 (62.9)	62.9 (56.3, 69.4)	41.5	(33.0, 50.1)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.3

表 2.7.3.6-21. 投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	388	44.0	34.6	-8.2 (-10.2, -6.3)		
ADA 40 mg EOW	407	43.0	19.8	-22.7 (-24.7, -20.8)		
UPA 15 mg QD	396	44.0	17.5	-25.3 (-27.3, -23.4)	-17.1 (-19.6, -14.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	395	43.5	14.7	-28.1 (-30.0, -26.1)	-19.8 (-22.3, -17.3)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	407	44.0	34.8	-7.9 (-9.8, -5.9)		
ADA 40 mg EOW	417	42.7	20.3	-22.0 (-23.9, -20.1)		
UPA 15 mg QD	410	44.2	18.0	-24.7 (-26.6, -22.8)	-16.9 (-19.4, -14.4)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	410	43.0	14.6	-27.7 (-29.6, -25.8)	-19.9 (-22.4, -17.4)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 16 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.14

表 2.7.3.6-22. 投与 16 週時の sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象）（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	163	15 (9.2)	9.2 (4.8, 13.6)			
UPA 15 mg QD	171	63 (36.8)	36.8 (29.6, 44.1)	27.6	(19.2, 36.1)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	164	66 (40.2)	40.2 (32.7, 47.7)	31.0	(22.3, 39.8)	<0.0001*
AO						
Placebo	141	16 (11.3)	11.3 (6.1, 16.6)			
UPA 15 mg QD	158	63 (39.9)	39.9 (32.2, 47.5)	28.5	(19.3, 37.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	155	67 (43.2)	43.2 (35.4, 51.0)	31.9	(22.5, 41.3)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	163	16 (9.8)	9.8 (5.2, 14.4)			
UPA 15 mg QD	171	63 (36.8)	36.8 (29.6, 44.1)	27.0	(18.5, 35.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	164	67 (40.9)	40.9 (33.3, 48.4)	31.0	(22.2, 39.8)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 3.2

表 2.7.3.6-23. 投与 16 週時の PASI75 反応率（ベースラインの BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象）（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	 95% CI [B]	 P-value [C]
NRI						
Placebo	131	21 (16.0)	16.0 (9.7, 22.3)			
UPA 15 mg QD	130	68 (52.3)	52.3 (43.7, 60.9)	36.3	(25.6, 46.9)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	131	74 (56.5)	56.5 (48.0, 65.0)	40.5	(29.9, 51.0)	<0.0001*
AO						
Placebo	115	23 (20.0)	20.0 (12.7, 27.3)			
UPA 15 mg QD	123	68 (55.3)	55.3 (46.5, 64.1)	35.3	(23.9, 46.7)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	125	75 (60.0)	60.0 (51.4, 68.6)	40.0	(28.7, 51.3)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	131	23 (17.6)	17.6 (11.0, 24.1)			
UPA 15 mg QD	130	68 (52.3)	52.3 (43.7, 60.9)	34.8	(24.0, 45.5)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	131	75 (57.3)	57.3 (48.8, 65.7)	39.7	(29.0, 50.4)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 3.3

表 2.7.3.6-24.　投与 16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	182	52.6	49.5	-1.5 (-4.7, 1.8)		
UPA 15 mg QD	191	49.5	25.3	-24.4 (-27.5, -21.2)	-22.9 (-27.4, -18.4)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	200	47.6	19.4	-29.7 (-32.8, -26.6)	-28.2 (-32.7, -23.8)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	195	53.2	48.9	-2.4 (-5.6, 0.8)		
UPA 15 mg QD	198	49.9	26.1	-23.9 (-27.1, -20.7)	-21.5 (-26.0, -17.0)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	210	47.0	20.3	-28.6 (-31.7, -25.6)	-26.2 (-30.7, -21.8)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 16 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　3.7

表 2.7.3.6-25.　投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	Response Rate Diff (UPA - Placebo) Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	423	52 (12.3)	12.3 (9.2, 15.4)			
ADA 40 mg EOW	429	143 (33.3)	33.3 (28.9, 37.8)			
UPA 15 mg QD	429	157 (36.6)	36.6 (32.0, 41.2)	24.3	(18.8, 29.8)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	192 (45.4)	45.4 (40.6, 50.1)	33.1	(27.4, 38.8)	<0.0001*
AO						
Placebo	379	52 (13.7)	13.7 (10.3, 17.2)			
ADA 40 mg EOW	404	146 (36.1)	36.1 (31.5, 40.8)			
UPA 15 mg QD	405	162 (40.0)	40.0 (35.2, 44.8)	26.3	(20.4, 32.2)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	387	191 (49.4)	49.4 (44.4, 54.3)	35.6	(29.6, 41.7)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	423	52 (12.3)	12.3 (9.2, 15.4)			
ADA 40 mg EOW	429	146 (34.0)	34.0 (29.5, 38.5)			
UPA 15 mg QD	429	162 (37.8)	37.8 (33.2, 42.3)	25.5	(19.9, 31.0)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	423	191 (45.2)	45.2 (40.4, 49.9)	32.9	(27.2, 38.5)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
Non-responder imputation with additional rescue handling is used, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.5

表 2.7.3.6-26.　投与 24 週時の MDA を達成した被験者の割合（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (UPA - Placebo)---------- Point Estimate	95% CI [B]	P-value [C]
NRI						
Placebo	212	6 (2.8)	2.8 (0.6, 5.1)			
UPA 15 mg QD	211	53 (25.1)	25.1 (19.3, 31.0)	22.3	(16.0, 28.6)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	63 (28.9)	28.9 (22.9, 34.9)	26.1	(19.7, 32.5)	<0.0001*
AO						
Placebo	175	6 (3.4)	3.4 (0.7, 6.1)			
UPA 15 mg QD	194	56 (28.9)	28.9 (22.5, 35.2)	25.4	(18.5, 32.4)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	196	64 (32.7)	32.7 (26.1, 39.2)	29.2	(22.1, 36.3)	<0.0001*
AO (with imputation)						
Placebo	212	6 (2.8)	2.8 (0.6, 5.1)			
UPA 15 mg QD	211	56 (26.5)	26.5 (20.6, 32.5)	23.7	(17.3, 30.1)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	218	64 (29.4)	29.4 (23.3, 35.4)	26.5	(20.1, 33.0)	<0.0001*

Note: AO (with imputation): Missing evaluations based on as-observed data are imputed as non-responders.
Non-responder imputation with additional rescue handling is used, where subjects rescued at Week 16 are imputed as non-responders.
[A]: 95% CI for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no).
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　3.5

表 2.7.3.6-27.　投与 24 週時の乾癬性関節炎用改変 SHS のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) - LS Mean Diff (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) - P-value [A]
Linear Extrapolation						
Placebo	372	13.05	13.31	0.25 (0.13, 0.36)		
ADA 40 mg EOW	384	14.89	14.92	0.01 (-0.11, 0.13)		
UPA 15 mg QD	391	13.44	13.42	-0.04 (-0.16, 0.07)	-0.29 (-0.44, -0.14)	0.0002*
UPA 30 mg QD	383	11.36	11.41	0.03 (-0.08, 0.15)	-0.21 (-0.36, -0.06)	0.0069*
AO						
Placebo	365	13.27	13.53	0.24 (0.12, 0.35)		
ADA 40 mg EOW	391	15.31	15.35	0.01 (-0.10, 0.13)		
UPA 15 mg QD	387	13.58	13.55	-0.05 (-0.16, 0.07)	-0.28 (-0.43, -0.14)	0.0002*
UPA 30 mg QD	381	11.22	11.27	0.03 (-0.08, 0.14)	-0.21 (-0.35, -0.06)	0.0061*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.4.1

表 2.7.3.6-28. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	392	1.11	0.98	-0.14 (-0.18, -0.09)		
ADA 40 mg EOW	406	1.11	0.78	-0.34 (-0.38, -0.29)		
UPA 15 mg QD	404	1.15	0.72	-0.42 (-0.47, -0.37)	-0.28 (-0.35, -0.22)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	398	1.10	0.64	-0.47 (-0.52, -0.42)	-0.34 (-0.40, -0.27)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	397	1.11	0.98	-0.14 (-0.19, -0.09)		
ADA 40 mg EOW	408	1.11	0.78	-0.34 (-0.39, -0.29)		
UPA 15 mg QD	407	1.15	0.73	-0.42 (-0.47, -0.37)	-0.28 (-0.35, -0.22)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	406	1.10	0.64	-0.47 (-0.52, -0.42)	-0.33 (-0.40, -0.27)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2 3.1.1

表 2.7.3.6-29. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	180	1.23	1.12	-0.10 (-0.16, -0.03)		
UPA 15 mg QD	199	1.08	0.79	-0.30 (-0.37, -0.24)	-0.21 (-0.30, -0.12)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	204	1.19	0.78	-0.41 (-0.47, -0.35)	-0.31 (-0.40, -0.22)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	184	1.24	1.13	-0.09 (-0.16, -0.03)		
UPA 15 mg QD	204	1.09	0.80	-0.31 (-0.37, -0.25)	-0.22 (-0.31, -0.13)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	207	1.19	0.79	-0.39 (-0.45, -0.33)	-0.30 (-0.39, -0.21)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 3.1.1

表 2.7.3.6-30. 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（ウパダシチニブ各用量のアダリムマブに対する優越性）（MMRM，FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - ADA) LS Mean Diff (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - ADA) P-value
MMRM [A]						
Placebo	392	1.11	0.98	-0.14 (-0.18, -0.09)		
ADA 40 mg EOW	406	1.11	0.78	-0.34 (-0.38, -0.29)		
UPA 15 mg QD	404	1.15	0.72	-0.42 (-0.47, -0.37)	-0.08 (-0.15, -0.01)	0.0162*
UPA 30 mg QD	398	1.10	0.64	-0.47 (-0.52, -0.42)	-0.14 (-0.20, -0.07)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.13

表 2.7.3.6-31. 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	394	35.19	38.44	3.19 (2.41, 3.96)		
ADA 40 mg EOW	410	35.91	42.54	6.82 (6.07, 7.58)		
UPA 15 mg QD	405	34.71	42.81	7.86 (7.09, 8.63)	4.67 (3.67, 5.67)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	398	35.61	44.43	8.90 (8.13, 9.68)	5.72 (4.71, 6.72)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	408	35.09	38.35	3.18 (2.42, 3.94)		
ADA 40 mg EOW	418	35.95	42.45	6.72 (5.97, 7.47)		
UPA 15 mg QD	413	34.66	42.65	7.75 (6.99, 8.51)	4.57 (3.58, 5.57)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	410	35.83	44.44	8.79 (8.03, 9.55)	5.61 (4.62, 6.61)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.10

表 2.7.3.6-32.　投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	185	34.33	36.07	1.62 (0.58, 2.67)		
UPA 15 mg QD	201	35.08	40.11	5.15 (4.14, 6.15)	3.52 (2.07, 4.98)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	206	34.66	41.74	7.06 (6.07, 8.06)	5.44 (3.99, 6.88)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	196	34.35	35.95	1.50 (0.49, 2.52)		
UPA 15 mg QD	205	34.99	40.06	5.16 (4.17, 6.15)	3.66 (2.24, 5.08)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	212	34.70	41.62	6.92 (5.95, 7.90)	5.42 (4.01, 6.82)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2　3.4

表 2.7.3.6-33. 投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-572 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	394	30.3	32.8	2.8 (1.9, 3.7)		
ADA 40 mg EOW	410	29.8	35.3	5.7 (4.8, 6.6)		
UPA 15 mg QD	404	29.0	35.5	6.3 (5.4, 7.2)	3.5 (2.4, 4.7)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	398	29.6	36.6	7.1 (6.2, 8.0)	4.3 (3.1, 5.5)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	408	30.0	32.4	2.7 (1.8, 3.6)		
ADA 40 mg EOW	418	29.7	35.1	5.6 (4.7, 6.5)		
UPA 15 mg QD	412	28.9	35.3	6.2 (5.4, 7.1)	3.5 (2.4, 4.7)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	410	29.8	36.5	6.9 (6.0, 7.8)	4.2 (3.0, 5.4)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean difference and 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Table 14.2　3.9

表 2.7.3.6-34. 投与 12 週時の FACIT-F 質問票のベースラインからの変化量（FAS）：M15-554 試験

Imputation Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI)	Change from Baseline: Between Group Comparison (UPA - Placebo) LS Mean Diff (95% CI)	P-value
MMRM [A]						
Placebo	184	26.4	28.1	1.3 (0.1, 2.5)		
UPA 15 mg QD	201	27.9	32.8	5.0 (3.8, 6.1)	3.7 (2.0, 5.4)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	206	29.0	34.8	6.1 (4.9, 7.2)	4.8 (3.1, 6.4)	<0.0001*
ANCOVA [B]						
Placebo	195	26.4	28.2	1.3 (0.2, 2.5)		
UPA 15 mg QD	205	27.7	32.7	5.0 (3.9, 6.2)	3.7 (2.0, 5.3)	<0.0001*
UPA 30 mg QD	212	29.0	34.6	6.0 (4.8, 7.1)	4.6 (3.0, 6.2)	<0.0001*

[A]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on Mixed-Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement. MMRM analysis uses observed longitudinal data up to Week 12 prior to study drug premature discontinuation.
[B]: Within group LS mean and 95% CI, and between group LS mean, 95% CI and nominal p-value are based on ANCOVA model including treatment and the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and baseline value as covariate. ANCOVA analysis uses all as observed data.
* Statistically significant at 0.05 level.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Table 14.2 3.6

表 2.7.3.6-35. 投与 12 週時の ACR20 反応率（bDMARD で効果不十分又は忍容性のなかった被験者）（NRI，FAS）：M15-554 試験

Parameter Subgroup Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	Response Rate Diff (UPA - Placebo) Point Estimate	 95% CI [B]
ACR20					
Exclusively Intolerance to Prior bDMARDs					
Placebo	18	7 (38.9)	38.9 (16.4, 61.4)		
UPA 15 mg QD	15	11 (73.3)	73.3 (51.0, 95.7)	34.4	(2.7, 66.2)
UPA 30 mg QD	17	12 (70.6)	70.6 (48.9, 92.2)	31.7	(0.5, 62.9)
Inadequate Response to Prior bDMARDs					
Placebo	194	44 (22.7)	22.7 (16.8, 28.6)		
UPA 15 mg QD	195	108 (55.4)	55.4 (48.4, 62.4)	32.7	(23.6, 41.8)
UPA 30 mg QD	201	127 (63.2)	63.2 (56.5, 69.9)	40.5	(31.6, 49.4)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% CI for response rate difference are calculated based on normal approximation.

相互参照：ISE Table 1.2　7.5

表 2.7.3.6-36. 日本人部分集団の人口統計学的特性（FAS）：M15-572 試験

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Sex - n (%)							
FEMALE	1 (100)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	6 (40.0)
MALE	0	2 (100)	2 (66.7)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	9 (60.0)
Age (year)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	61.0 (-)	53.5 (20.51)	56.0 (15.13)	49.8 (14.10)	49.3 (13.65)	44.3 (15.22)	49.4 (13.48)
Median	61.0	53.5	61.0	49.5	48.0	47.5	49.0
Min, Max	61.0, 61.0	39.0, 68.0	39.0, 68.0	34.0, 66.0	34.0, 67.0	23.0, 59.0	23.0, 68.0
Age (year) - n (%)							
< 65	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100)	12 (80.0)
65 -< 75	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	3 (20.0)
>= 75	0	0	0	0	0	0	0
Race - n (%)							
WHITE	0	0	0	0	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0	0	0	0	0
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0	0	0	0	0
ASIAN	1 (100)	2 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	15 (100)
MULTIPLE	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Geographic Region - n (%)							
NORTH AMERICA	0	0	0	0	0	0	0
WESTERN EUROPE AND OCEANIA	0	0	0	0	0	0	0
EASTERN EUROPE	0	0	0	0	0	0	0
LATIN-AMERICA	0	0	0	0	0	0	0
ASIA	1 (100)	2 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	15 (100)
OTHER	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity - n (%)							
HISPANIC OR LATINO	0	0	0	0	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	1 (100)	2 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	15 (100)
Weight (kg)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	63.6 (-)	80.4 (0.85)	74.8 (9.72)	76.7 (23.17)	76.3 (20.51)	61.5 (11.93)	72.2 (17.13)
Median	63.6	80.4	79.8	73.5	70.5	65.2	71.0
Min, Max	63.6, 63.6	79.8, 81.0	63.6, 81.0	52.0, 107.8	59.2, 104.8	44.2, 71.5	44.2, 107.8
Height (cm)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	157.0 (-)	174.3 (1.06)	168.5 (9.99)	168.8 (11.91)	165.2 (9.70)	164.3 (10.43)	166.6 (9.61)
Median	157.0	174.3	173.5	166.8	164.5	165.0	166.0
Min, Max	157.0, 157.0	173.5, 175.0	157.0, 175.0	156.6, 184.9	154.1, 177.6	153.0, 174.0	153.0, 184.9

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Body Mass Index (kg/m^2)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	25.8 (-)	26.5 (0.04)	26.3 (0.39)	26.4 (4.41)	28.1 (7.90)	22.7 (3.17)	25.8 (4.91)
Median	25.8	26.5	26.4	26.5	25.7	22.8	25.8
Min, Max	25.8, 25.8	26.4, 26.5	25.8, 26.5	21.2, 31.5	21.5, 39.4	18.9, 26.2	18.9, 39.4
Body Mass Index (kg/m^2) - n (%)							
< 25	0	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	7 (46.7)
>= 25	1 (100)	2 (100)	3 (100)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	8 (53.3)
Tobacco/Nicotine Use$ - n (%)							
CURRENT	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	4 (26.7)
FORMER	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	5 (33.3)
NEVER	0	0	0	2 (50.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	6 (40.0)
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0	0
Alcohol Use$ - n (%)							
CURRENT	0	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	7 (46.7)
FORMER	0	0	0	0	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (20.0)
NEVER	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	5 (33.3)
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0	0

$ Percentages calculated on non-unknown values. A subject that is a current user of any type of tobacco is counted under CURRENT. Otherwise a subject that is a former user of any type of tobacco is counted under FORMER. A subject who has never used any tobacco is counted under NEVER.

相互参照：M15-572 試験 JSA Table 14.1　2 J

表 2.7.3.6-37. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（FAS）：M15-572 試験

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Tender Joint Count 68							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	13.0 (-)	11.5 (7.78)	12.0 (5.57)	10.0 (4.76)	23.3 (25.79)	20.5 (9.47)	16.7 (14.32)
Median	13.0	11.5	13.0	10.0	15.0	20.5	13.0
Min, Max	13.0, 13.0	6.0, 17.0	6.0, 17.0	5.0, 15.0	3.0, 60.0	9.0, 32.0	3.0, 60.0
Swollen Joint Count 66							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	5.0 (-)	10.5 (3.54)	8.7 (4.04)	8.5 (4.65)	16.3 (21.27)	11.8 (5.85)	11.5 (11.04)
Median	5.0	10.5	8.0	8.5	7.0	10.5	8.0
Min, Max	5.0, 5.0	8.0, 13.0	5.0, 13.0	4.0, 13.0	3.0, 48.0	7.0, 19.0	3.0, 48.0
Physician's Global Assessment of Disease Activity (NRS 0-10)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	5.0 (-)	5.0 (1.41)	5.0 (1.00)	7.3 (0.50)	7.0 (2.16)	5.5 (3.00)	6.3 (2.02)
Median	5.0	5.0	5.0	7.0	7.5	6.0	7.0
Min, Max	5.0, 5.0	4.0, 6.0	4.0, 6.0	7.0, 8.0	4.0, 9.0	2.0, 8.0	2.0, 9.0

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Patient's Assessment of Pain (NRS 0-10)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	10.0 (-)	6.5 (2.12)	7.7 (2.52)	5.0 (1.83)	5.0 (3.56)	4.3 (1.50)	5.3 (2.53)
Median	10.0	6.5	8.0	5.0	5.5	5.0	5.0
Min, Max	10.0, 10.0	5.0, 8.0	5.0, 10.0	3.0, 7.0	1.0, 8.0	2.0, 5.0	1.0, 10.0
Patient's Global Assessment of Disease Activity (NRS 0-10)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	10.0 (-)	7.0 (2.83)	8.0 (2.65)	6.5 (2.52)	5.3 (3.40)	6.0 (0.82)	6.3 (2.44)
Median	10.0	7.0	9.0	7.0	6.0	6.0	7.0
Min, Max	10.0, 10.0	5.0, 9.0	5.0, 10.0	3.0, 9.0	1.0, 8.0	5.0, 7.0	1.0, 10.0
Health Assessment Questionnaire Disability Index >= 0.35 - n (%)							
Yes	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	10 (66.7)
No	0	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (33.3)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Health Assessment Questionnaire Disability Index							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	1.50 (-)	0.38 (0.530)	0.75 (0.750)	0.56 (0.462)	0.81 (0.688)	0.56 (0.415)	0.67 (0.528)
Median	1.50	0.38	0.75	0.50	0.88	0.63	0.63
Min, Max	1.50, 1.50	0.00, 0.75	0.00, 1.50	0.13, 1.13	0.00, 1.50	0.00, 1.00	0.00, 1.50
High Sensitivity C-Reactive Protein (MG/L)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	4.54 (-)	5.96 (0.665)	5.49 (0.945)	14.20 (15.800)	2.85 (1.510)	12.02 (18.357)	8.85 (12.250)
Median	4.54	5.96	5.49	8.37	2.74	4.00	4.79
Min, Max	4.54, 4.54	5.49, 6.43	4.54, 6.43	2.64, 37.40	1.14, 4.79	0.67, 39.40	0.67, 39.40
Categories for hsCRP - n (%)							
<= ULN	0	0	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (33.3)
> ULN	1 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	10 (66.7)
Body Surface Area with Psoriasis - n (%)							
< 3%	0	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	7 (46.7)
>= 3%	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	8 (53.3)

ULN = 2.87 mg/L for hsCRP.

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Body Surface Area with Psoriasis (for Baseline > 0%)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	6.0 (-)	3.5 (3.54)	4.3 (2.89)	12.5 (17.94)	2.5 (1.91)	22.0 (34.87)	10.7 (19.92)
Median	6.0	3.5	6.0	5.0	2.0	6.0	3.0
Min, Max	6.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 39.0	1.0, 5.0	2.0, 74.0	1.0, 74.0
Static Investigator Global Assessment of Psoriasis - n (%)							
0	0	0	0	0	0	0	0
1	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	7 (46.7)
2	0	0	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (33.3)
3	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (20.0)
4	0	0	0	0	0	0	0
Psoriasis Area Severity Index (for Baseline BSA-Ps >= 3%)							
n	1	1	2	2	2	2	8
Mean (SD)	2.00 (-)	8.00 (-)	5.00 (4.243)	15.35 (16.051)	2.25 (2.333)	14.55 (3.606)	9.29 (8.935)
Median	2.00	8.00	5.00	15.35	2.25	14.55	6.00
Min, Max	2.00, 2.00	8.00, 8.00	2.00, 8.00	4.00, 26.70	0.60, 3.90	12.00, 17.10	0.60, 26.70

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Erythrocyte Sedimentation Rate (MM/H)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	8.0 (-)	18.5 (19.09)	15.0 (14.80)	21.0 (9.70)	8.5 (4.43)	53.8 (38.39)	25.2 (26.67)
Median	8.0	18.5	8.0	21.5	7.0	54.5	15.0
Min, Max	8.0, 8.0	5.0, 32.0	5.0, 32.0	10.0, 31.0	5.0, 15.0	6.0, 100.0	5.0, 100.0
Psoriatic Arthritis Disease Activity Score							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	7.17 (-)	5.62 (0.565)	6.13 (0.982)	6.12 (1.249)	5.97 (1.806)	6.52 (1.588)	6.19 (1.326)
Median	7.17	5.62	6.01	5.99	5.66	6.68	6.01
Min, Max	7.17, 7.17	5.22, 6.01	5.22, 7.17	4.84, 7.66	4.20, 8.35	4.59, 8.13	4.20, 8.35
Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	42.54 (-)	41.46 (16.928)	41.82 (11.986)	44.20 (23.799)	52.60 (51.193)	54.52 (29.835)	48.71 (30.401)
Median	42.54	41.46	42.54	37.57	36.47	51.00	39.62
Min, Max	42.54, 42.54	29.49, 53.43	29.49, 53.43	23.24, 78.40	10.99, 126.49	23.67, 92.40	10.99, 126.49

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Presence of Dactylitis (Defined as LDI > 0) - n (%)							
Yes	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	7 (46.7)
No	0	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	8 (53.3)
Leeds Dactylitis Index (for Baseline > 0)							
n	1	1	2	1	1	3	7
Mean (SD)	13.64 (-)	22.22 (-)	17.93 (6.071)	28.64 (-)	272.14 (-)	81.50 (63.506)	83.02 (96.009)
Median	13.64	22.22	17.93	28.64	272.14	74.13	28.64
Min, Max	13.64, 13.64	22.22, 22.22	13.64, 22.22	28.64, 28.64	272.14, 272.14	22.00, 148.37	13.64, 272.14
Dactylitis Count (for Baseline > 0)							
n	1	1	2	1	1	3	7
Mean (SD)	1.0 (-)	2.0 (-)	1.5 (0.71)	2.0 (-)	15.0 (-)	4.0 (2.00)	4.6 (4.89)
Median	1.0	2.0	1.5	2.0	15.0	4.0	2.0
Min, Max	1.0, 1.0	2.0, 2.0	1.0, 2.0	2.0, 2.0	15.0, 15.0	2.0, 6.0	1.0, 15.0
Presence of Enthesitis (Defined as Total Enthesitis Count > 0) - n (%)							
Yes	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100)	11 (73.3)
No	0	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	4 (26.7)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Total Enthesitis Count (for Baseline > 0)							
n	1	1	2	2	3	4	11
Mean (SD)	1.0 (-)	3.0 (-)	2.0 (1.41)	4.5 (2.12)	4.3 (3.21)	6.3 (7.18)	4.6 (4.54)
Median	1.0	3.0	2.0	4.5	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1.0, 1.0	3.0, 3.0	1.0, 3.0	3.0, 6.0	2.0, 8.0	2.0, 17.0	1.0, 17.0
SPARCC Enthesitis Index > 0 - n (%)							
Yes	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100)	11 (73.3)
No	0	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	4 (26.7)
SPARCC Enthesitis Index (for Baseline > 0)							
n	1	1	2	2	3	4	11
Mean (SD)	1.0 (-)	3.0 (-)	2.0 (1.41)	4.5 (2.12)	4.0 (3.61)	5.5 (6.35)	4.3 (4.13)
Median	1.0	3.0	2.0	4.5	3.0	2.5	3.0
Min, Max	1.0, 1.0	3.0, 3.0	1.0, 3.0	3.0, 6.0	1.0, 8.0	2.0, 15.0	1.0, 15.0
Leeds Enthesitis Index > 0 - n (%)							
Yes	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	9 (60.0)
No	0	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	6 (40.0)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Leeds Enthesitis Index (for Baseline > 0)							
n	1	1	2	1	3	3	9
Mean (SD)	1.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (0.00)	3.0 (-)	2.0 (0.00)	3.0 (1.73)	2.2 (1.20)
Median	1.0	1.0	1.0	3.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1.0, 1.0	1.0, 1.0	1.0, 1.0	3.0, 3.0	2.0, 2.0	2.0, 5.0	1.0, 5.0
Disease Activity Score Based on CRP							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	4.83 (-)	4.57 (0.608)	4.66 (0.456)	4.68 (0.623)	4.28 (1.408)	4.55 (1.923)	4.53 (1.165)
Median	4.83	4.57	4.83	4.70	4.02	5.05	4.63
Min, Max	4.83, 4.83	4.14, 5.00	4.14, 5.00	3.90, 5.42	2.88, 6.20	1.84, 6.26	1.84, 6.26
Disease Activity Score Based on ESR							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	4.71 (-)	4.69 (1.493)	4.70 (1.056)	4.94 (0.431)	4.29 (1.409)	5.45 (2.379)	4.86 (1.427)
Median	4.71	4.69	4.71	4.84	4.24	6.32	4.88
Min, Max	4.71, 4.71	3.63, 5.74	3.63, 5.74	4.54, 5.55	2.78, 5.92	1.95, 7.19	1.95, 7.19

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Presence of Psoriatic Spondylitis * - n (%)							
Yes	1 (100)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (26.7)
No	0	2 (100)	2 (66.7)	4 (100)	3 (75.0)	2 (50.0)	11 (73.3)
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Based on CRP (for Subjects with Presence of Psoriatic Spondylitis *)							
n	1	0	1	0	1	2	4
Mean (SD)	3.64 (-)		3.64 (-)		3.33 (-)	2.54 (1.532)	3.01 (1.047)
Median	3.64		3.64		3.33	2.54	3.48
Min, Max	3.64, 3.64		3.64, 3.64		3.33, 3.33	1.46, 3.62	1.46, 3.64
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (for Subjects with Presence of Psoriatic Spondylitis *)							
n	1	0	1	0	1	2	4
Mean (SD)	6.30 (-)		6.30 (-)		6.70 (-)	4.50 (3.394)	5.50 (2.280)
Median	6.30		6.30		6.70	4.50	6.50
Min, Max	6.30, 6.30		6.30, 6.30		6.70, 6.70	2.10, 6.90	2.10, 6.90

* The presence of psoriatic spondylitis at baseline was assessed by the investigator.

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Morning Stiffness Score (NRS 0-10)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	0.50 (-)	5.75 (1.061)	4.00 (3.122)	3.13 (4.328)	5.50 (2.944)	6.50 (2.160)	4.83 (3.189)
Median	0.50	5.75	5.00	1.50	6.00	6.00	5.50
Min, Max	0.50, 0.50	5.00, 6.50	0.50, 6.50	0.00, 9.50	1.50, 8.50	4.50, 9.50	0.00, 9.50
Morning Stiffness Severity (NRS 0-10)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	1.0 (-)	6.5 (2.12)	4.7 (3.51)	3.0 (4.08)	4.8 (3.30)	5.0 (2.83)	4.3 (3.18)
Median	1.0	6.5	5.0	1.5	5.0	4.0	3.0
Min, Max	1.0, 1.0	5.0, 8.0	1.0, 8.0	0.0, 9.0	1.0, 8.0	3.0, 9.0	0.0, 9.0
Morning Stiffness Duration (NRS 0-10)							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	0.0 (-)	5.0 (0.00)	3.3 (2.89)	3.3 (4.57)	6.3 (4.35)	8.0 (1.63)	5.3 (3.83)
Median	0.0	5.0	5.0	1.5	6.5	8.0	5.0
Min, Max	0.0, 0.0	5.0, 5.0	0.0, 5.0	0.0, 10.0	2.0, 10.0	6.0, 10.0	0.0, 10.0

Morning stiffness score is the mean of BASDAI questions 5 and 6.
Morning stiffness severity is BASDAI question 5.
Morning stiffness duration is BASDAI question 6.

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Presence of >= 1 Erosion - n (%)							
Yes	1 (100)	0	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (33.3)
No	0	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	9 (60.0)
Missing	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.7)
Modified PsA Sharp/van der Heijde Score							
n	1	1	2	4	4	4	14
Mean (SD)	17.00 (-)	2.00 (-)	9.50 (10.607)	3.25 (3.304)	1.88 (2.839)	0.63 (0.750)	3.00 (4.670)
Median	17.00	2.00	9.50	2.00	0.75	0.50	1.25
Min, Max	17.00, 17.00	2.00, 2.00	2.00, 17.00	1.00, 8.00	0.00, 6.00	0.00, 1.50	0.00, 17.00
Joint Erosion Score							
n	1	1	2	4	4	4	14
Mean (SD)	9.50 (-)	0.00 (-)	4.75 (6.718)	1.25 (1.555)	0.50 (1.000)	0.38 (0.750)	1.29 (2.585)
Median	9.50	0.00	4.75	0.75	0.00	0.00	0.00
Min, Max	9.50, 9.50	0.00, 0.00	0.00, 9.50	0.00, 3.50	0.00, 2.00	0.00, 1.50	0.00, 9.50

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Joint Space Narrowing Score							
n	1	1	2	4	4	4	14
Mean (SD)	7.50 (-)	2.00 (-)	4.75 (3.889)	2.00 (1.958)	1.38 (1.887)	0.25 (0.500)	1.71 (2.251)
Median	7.50	2.00	4.75	1.75	0.75	0.00	1.00
Min, Max	7.50, 7.50	2.00, 2.00	2.00, 7.50	0.00, 4.50	0.00, 4.00	0.00, 1.00	0.00, 7.50

相互参照：M15-572 試験 JSA Table 14.1　3.1_J

表 2.7.3.6-38. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性 -乾癬性関節炎の既往歴及び治療歴（FAS）：M15-572 試験

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Duration of PsA Symptoms in Years							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	17.0 (-)	2.6 (0.74)	7.4 (8.33)	11.3 (6.73)	5.9 (1.98)	10.4 (9.17)	8.8 (6.62)
Median	17.0	2.6	3.1	12.6	5.9	8.0	7.4
Min, Max	17.0, 17.0	2.1, 3.1	2.1, 17.0	3.1, 17.0	4.0, 7.8	2.4, 23.2	2.1, 23.2
Duration of PsA Diagnosis in Years							
n	1	2	3	4	4	4	15
Mean (SD)	8.5 (-)	2.5 (0.59)	4.5 (3.49)	9.4 (6.24)	5.1 (1.76)	4.4 (7.91)	6.0 (5.38)
Median	8.5	2.5	2.9	9.0	4.4	0.5	4.4
Min, Max	8.5, 8.5	2.1, 2.9	2.1, 8.5	3.1, 16.6	4.0, 7.8	0.2, 16.2	0.2, 16.6
Rheumatoid Factor (RF) Status - n (%)							
POSITIVE	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.7)
NEGATIVE	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	14 (93.3)
Anti-CCP Status - n (%)							
POSITIVE	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.7)
NEGATIVE	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	14 (93.3)
Number of Prior Non-Biologic DMARDs - n (%)							
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (100)	8 (53.3)
2	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	1 (25.0)	0	6 (40.0)
>=3	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (6.7)
Current Use of at Least 1 Non-Biologic DMARD at Baseline - n (%)							
Yes	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	4 (100)	2 (50.0)	11 (73.3)
No	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (50.0)	4 (26.7)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 1)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 2)	All Placebo (N = 3)	ADA 40 mg EOW (N = 4)	UPA 15 mg QD (N = 4)	UPA 30 mg QD (N = 4)	Total (N = 15)
Concomitant Non-Biologic DMARD at Baseline - n (%)							
MTX ALONE	1 (100)	0	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	6 (40.0)
MTX AND OTHER NON-BIOLOGIC DMARD	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	3 (20.0)
NON-BIOLOGIC DMARD OTHER THAN MTX	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (13.3)
NONE	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (50.0)	4 (26.7)
Current NSAID Use at Baseline - n (%)							
Yes	1 (100)	2 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (75.0)	14 (93.3)
No	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (6.7)
Current Corticosteroid Use at Baseline - n (%)							
Yes	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	2 (13.3)
No	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	4 (100)	4 (100)	13 (86.7)

相互参照：M15-572 試験 JSA Table 14.1　3.3 J

表 2.7.3.6-39. 日本人部分集団の人口統計学的特性（FAS）：M15-554 試験

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Sex - n (%)						
FEMALE	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	5 (38.5)	5 (35.7)	16 (41.0)
MALE	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)	8 (61.5)	9 (64.3)	23 (59.0)
Age (year)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	52.8 (9.24)	52.5 (9.01)	52.7 (8.70)	47.8 (11.60)	48.6 (5.67)	49.6 (8.94)
Median	52.5	55.0	53.0	45.0	48.0	48.0
Min, Max	41.0, 69.0	38.0, 62.0	38.0, 69.0	32.0, 72.0	38.0, 60.0	32.0, 72.0
Age (year) - n (%)						
< 65	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)	11 (84.6)	14 (100)	36 (92.3)
65 -< 75	1 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (15.4)	0	3 (7.7)
>= 75	0	0	0	0	0	0
Race - n (%)						
WHITE	0	0	0	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0	0	0	0
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0	0	0	0
ASIAN	6 (100)	6 (100)	12 (100)	13 (100)	14 (100)	39 (100)
MULTIPLE	0	0	0	0	0	0

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Geographic Region - n (%)						
NORTH AMERICA	0	0	0	0	0	0
WESTERN EUROPE AND OCEANIA	0	0	0	0	0	0
EASTERN EUROPE	0	0	0	0	0	0
LATIN-AMERICA	0	0	0	0	0	0
ASIA	6 (100)	6 (100)	12 (100)	13 (100)	14 (100)	39 (100)
OTHER	0	0	0	0	0	0
Ethnicity - n (%)						
HISPANIC OR LATINO	0	0	0	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	6 (100)	6 (100)	12 (100)	13 (100)	14 (100)	39 (100)
Weight (kg)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	74.4 (22.13)	72.5 (22.42)	73.5 (21.26)	76.9 (22.69)	75.4 (19.77)	75.3 (20.71)
Median	77.6	63.1	67.8	77.9	71.4	72.0
Min, Max	46.6, 104.2	58.1, 116.8	46.6, 116.8	47.5, 106.7	41.9, 125.5	41.9, 125.5
Height (cm)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	166.3 (12.05)	162.7 (4.66)	164.5 (8.92)	167.1 (11.79)	166.7 (6.06)	166.2 (8.99)
Median	168.5	161.6	164.4	166.2	167.2	166.0
Min, Max	144.0, 179.0	158.5, 171.2	144.0, 179.0	150.3, 181.5	159.0, 176.0	144.0, 181.5

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Body Mass Index (kg/m^2)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	26.5 (5.54)	27.5 (8.76)	27.0 (7.01)	27.0 (5.78)	27.1 (6.78)	27.0 (6.36)
Median	27.1	25.0	25.9	26.0	26.9	26.0
Min, Max	18.1, 32.5	20.5, 44.4	18.1, 44.4	19.7, 37.9	16.3, 44.3	16.3, 44.4
Body Mass Index (kg/m^2) - n (%)						
< 25	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)	6 (46.2)	5 (35.7)	16 (41.0)
>= 25	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)	7 (53.8)	9 (64.3)	23 (59.0)
Tobacco/Nicotine Use$ - n (%)						
CURRENT	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	4 (30.8)	5 (35.7)	12 (30.8)
FORMER	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	5 (38.5)	6 (42.9)	16 (41.0)
NEVER	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)	4 (30.8)	3 (21.4)	11 (28.2)
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0
Alcohol Use$ - n (%)						
CURRENT	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)	8 (61.5)	9 (64.3)	24 (61.5)
FORMER	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	3 (23.1)	1 (7.1)	8 (20.5)
NEVER	1 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (15.4)	4 (28.6)	7 (17.9)
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0

$ Percentages calculated on non-unknown values. A subject that is a current user of any type of tobacco iscounted under CURRENT. Otherwise a subject that is a former user of any type of tobacco is counted under FORMER. A subject who hasnever used any tobacco is counted under NEVER.

相互参照：M15-554 試験 JSA Table 14.1　2 J

表 2.7.3.6-40. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（FAS）：M15-554 試験

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Tender Joint Count 68						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	12.5 (9.35)	18.2 (9.95)	15.3 (9.67)	21.0 (19.79)	16.2 (12.40)	17.5 (14.48)
Median	11.0	21.5	18.0	11.0	12.5	14.0
Min, Max	3.0, 23.0	4.0, 29.0	3.0, 29.0	4.0, 65.0	4.0, 49.0	3.0, 65.0
Swollen Joint Count 66						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	9.7 (7.20)	10.7 (8.12)	10.2 (7.33)	15.4 (15.06)	11.2 (8.10)	12.3 (10.71)
Median	8.5	8.5	8.5	10.0	9.5	10.0
Min, Max	3.0, 19.0	3.0, 23.0	3.0, 23.0	4.0, 57.0	3.0, 35.0	3.0, 57.0
Physician's Global Assessment of Disease Activity (NRS 0-10)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	5.7 (1.63)	5.2 (1.72)	5.4 (1.62)	6.0 (2.20)	6.6 (2.82)	6.0 (2.29)
Median	5.5	5.0	5.0	6.0	7.0	6.0
Min, Max	4.0, 8.0	3.0, 8.0	3.0, 8.0	3.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Patient's Assessment of Pain (NRS 0-10)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	6.7 (0.82)	5.7 (3.08)	6.2 (2.21)	5.5 (1.61)	4.9 (2.38)	5.5 (2.11)
Median	7.0	5.0	7.0	5.0	4.5	6.0
Min, Max	5.0, 7.0	3.0, 10.0	3.0, 10.0	3.0, 9.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Patient's Global Assessment of Disease Activity (NRS 0-10)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	6.5 (0.55)	6.7 (2.94)	6.6 (2.02)	6.5 (1.76)	5.5 (2.28)	6.2 (2.05)
Median	6.5	8.0	7.0	7.0	5.5	6.0
Min, Max	6.0, 7.0	3.0, 10.0	3.0, 10.0	4.0, 9.0	3.0, 10.0	3.0, 10.0
Health Assessment Questionnaire Disability Index >= 0.35 - n (%)						
Yes	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	11 (84.6)	10 (71.4)	31 (79.5)
No	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)	4 (28.6)	8 (20.5)
Health Assessment Questionnaire Disability Index						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	0.88 (0.506)	0.83 (0.600)	0.85 (0.530)	0.73 (0.568)	0.70 (0.552)	0.76 (0.540)
Median	1.00	0.94	0.94	0.63	0.63	0.63
Min, Max	0.00, 1.38	0.00, 1.75	0.00, 1.75	0.00, 2.00	0.00, 2.13	0.00, 2.13
C-Reactive Protein (MG/L)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	3.18 (3.112)	8.09 (9.287)	5.63 (7.085)	19.96 (26.943)	8.92 (12.602)	11.59 (18.326)
Median	1.99	4.49	2.25	9.88	1.71	2.33
Min, Max	0.20, 8.66	1.57, 25.60	0.20, 25.60	0.43, 91.30	0.27, 44.50	0.20, 91.30
Categories for hsCRP - n (%)						
<= ULN	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)	6 (46.2)	8 (57.1)	21 (53.8)
> ULN	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)	7 (53.8)	6 (42.9)	18 (46.2)

ULN = 2.87 mg/L for hsCRP.

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Body Surface Area with Psoriasis - n (%)						
< 3%	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)	6 (46.2)	8 (57.1)	20 (51.3)
>= 3%	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)	7 (53.8)	6 (42.9)	19 (48.7)
Body Surface Area with Psoriasis (for Baseline > 0%)						
n	6	5	11	11	12	34
Mean (SD)	3.18 (3.353)	5.40 (5.771)	4.19 (4.503)	13.45 (18.370)	12.93 (23.640)	10.27 (17.691)
Median	2.00	4.00	3.00	5.00	2.00	3.00
Min, Max	0.10, 9.00	1.00, 15.00	0.10, 15.00	1.00, 60.00	0.20, 78.00	0.10, 78.00
Static Investigator Global Assessment of Psoriasis - n (%)						
0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	2 (15.4)	2 (14.3)	7 (17.9)
1	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)	4 (30.8)	5 (35.7)	15 (38.5)
2	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	3 (23.1)	5 (35.7)	11 (28.2)
3	0	0	0	3 (23.1)	1 (7.1)	4 (10.3)
4	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (5.1)
Psoriasis Area Severity Index (for Baseline BSA-Ps >= 3%)						
n	3	3	6	7	6	19
Mean (SD)	4.17 (3.465)	3.47 (2.802)	3.82 (2.844)	15.57 (11.070)	15.35 (16.345)	11.79 (12.177)
Median	3.80	2.60	3.20	18.00	8.15	7.60
Min, Max	0.90, 7.80	1.20, 6.60	0.90, 7.80	2.70, 33.40	1.00, 39.70	0.90, 39.70

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Erythrocyte Sedimentation Rate (MM/H)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	16.00 (8.786)	14.67 (9.585)	15.33 (8.794)	31.35 (29.284)	25.98 (26.046)	24.49 (23.847)
Median	16.00	9.00	13.00	18.00	13.00	16.00
Min, Max	5.00, 31.00	8.00, 28.00	5.00, 31.00	3.00, 93.00	4.00, 85.00	3.00, 93.00
Psoriatic Arthritis Disease Activity Score						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	5.98 (0.420)	6.03 (1.339)	6.01 (0.946)	6.41 (1.463)	5.74 (1.517)	6.05 (1.343)
Median	5.92	5.65	5.80	5.73	5.39	5.73
Min, Max	5.39, 6.57	4.71, 8.59	4.71, 8.59	5.04, 9.89	3.09, 8.53	3.09, 9.89
Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	38.51 (16.243)	49.26 (17.777)	43.89 (17.178)	68.26 (54.373)	46.71 (30.723)	53.02 (38.242)
Median	41.67	45.21	45.21	50.20	40.25	45.60
Min, Max	20.20, 56.31	29.19, 82.60	20.20, 82.60	25.27, 225.30	20.51, 142.50	20.20, 225.30
Presence of Dactylitis (Defined as LDI > 0) - n (%)						
Yes	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)	6 (46.2)	3 (21.4)	13 (33.3)
No	3 (50.0)	5 (83.3)	8 (66.7)	7 (53.8)	11 (78.6)	26 (66.7)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Leeds Dactylitis Index (for Baseline > 0)						
n	3	1	4	6	3	13
Mean (SD)	22.02 (11.117)	26.92 ()	23.25 (9.402)	186.82 (159.965)	75.39 (47.376)	110.77 (129.678)
Median	21.62	26.92	24.27	156.27	101.94	96.17
Min, Max	11.11, 33.33	26.92, 26.92	11.11, 33.33	17.65, 477.75	20.69, 103.54	11.11, 477.75
Dactylitis Count (for Baseline > 0)						
n	3	1	4	6	3	13
Mean (SD)	1.0 (0.00)	2.0 ()	1.3 (0.50)	8.5 (6.12)	2.7 (1.53)	4.9 (5.31)
Median	1.0	2.0	1.0	8.0	3.0	3.0
Min, Max	1.0, 1.0	2.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 18.0	1.0, 4.0	1.0, 18.0
Presence of Enthesitis (Defined as Total Enthesitis Count > 0) - n (%)						
Yes	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)	9 (69.2)	12 (85.7)	30 (76.9)
No	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	4 (30.8)	2 (14.3)	9 (23.1)
Total Enthesitis Count (for Baseline > 0)						
n	4	5	9	9	12	30
Mean (SD)	3.5 (2.08)	5.2 (2.17)	4.4 (2.19)	6.8 (5.63)	5.3 (2.99)	5.5 (3.79)
Median	3.5	6.0	4.0	6.0	6.0	6.0
Min, Max	1.0, 6.0	2.0, 7.0	1.0, 7.0	1.0, 18.0	1.0, 11.0	1.0, 18.0
SPARCC Enthesitis Index > 0 - n (%)						
Yes	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)	9 (69.2)	12 (85.7)	30 (76.9)
No	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	4 (30.8)	2 (14.3)	9 (23.1)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
SPARCC Enthesitis Index (for Baseline > 0)						
n	4	5	9	9	12	30
Mean (SD)	3.0 (1.83)	4.8 (1.92)	4.0 (2.00)	5.7 (4.82)	4.9 (2.57)	4.9 (3.23)
Median	3.0	5.0	4.0	4.0	5.5	4.5
Min, Max	1.0, 5.0	2.0, 7.0	1.0, 7.0	1.0, 16.0	1.0, 9.0	1.0, 16.0
Leeds Enthesitis Index > 0 - n (%)						
Yes	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)	8 (61.5)	10 (71.4)	27 (69.2)
No	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	5 (38.5)	4 (28.6)	12 (30.8)
Leeds Enthesitis Index (for Baseline > 0)						
n	4	5	9	8	10	27
Mean (SD)	2.3 (0.96)	2.6 (1.14)	2.4 (1.01)	3.3 (2.25)	2.9 (1.45)	2.9 (1.59)
Median	2.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1.0, 3.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 6.0	1.0, 5.0	1.0, 6.0
Disease Activity Score Based on CRP						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	4.33 (0.962)	4.48 (1.099)	4.41 (0.988)	5.07 (1.288)	4.21 (1.358)	4.55 (1.256)
Median	4.57	4.60	4.57	4.73	4.14	4.54
Min, Max	3.07, 5.32	3.29, 6.31	3.07, 6.31	3.66, 8.10	2.01, 7.31	2.01, 8.10

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Disease Activity Score Based on ESR						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	4.78 (0.930)	4.63 (1.207)	4.71 (1.030)	5.38 (1.510)	4.63 (1.559)	4.91 (1.406)
Median	4.92	4.54	4.80	5.19	4.59	4.79
Min, Max	3.62, 6.12	3.45, 6.80	3.45, 6.80	3.25, 8.69	2.62, 7.95	2.62, 8.69
Presence of Psoriatic Spondylitis * - n (%)						
Yes	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)	6 (46.2)	7 (50.0)	21 (53.8)
No	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)	7 (53.8)	7 (50.0)	18 (46.2)
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Based on CRP (for Subjects with Presence of Psoriatic Spondylitis *)						
n	4	4	8	6	7	21
Mean (SD)	2.42 (0.318)	3.21 (0.558)	2.82 (0.596)	3.54 (1.097)	2.39 (1.500)	2.88 (1.147)
Median	2.58	3.17	2.59	3.25	1.82	2.75
Min, Max	1.95, 2.59	2.58, 3.92	1.95, 3.92	2.20, 5.17	0.62, 4.53	0.62, 5.17
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (for Subjects with Presence of Psoriatic Spondylitis *)						
n	4	4	8	6	7	21
Mean (SD)	5.20 (1.236)	5.05 (0.705)	5.12 (0.935)	5.03 (2.617)	3.10 (2.251)	4.42 (2.112)
Median	5.15	5.10	5.10	5.30	3.10	4.60
Min, Max	4.00, 6.50	4.30, 5.70	4.00, 6.50	1.20, 7.90	0.00, 6.10	0.00, 7.90

* The presence of psoriatic spondylitis at baseline was assessed by the investigator.

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Morning Stiffness Score (NRS 0-10)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	4.75 (2.208)	4.25 (3.110)	4.50 (2.585)	4.88 (2.459)	2.68 (2.334)	3.97 (2.588)
Median	4.25	4.00	4.25	5.00	2.50	4.00
Min, Max	2.50, 8.50	0.00, 9.50	0.00, 9.50	0.00, 10.00	0.00, 7.50	0.00, 10.00
Morning Stiffness Severity (NRS 0-10)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	5.0 (2.00)	4.3 (3.27)	4.7 (2.61)	5.4 (2.79)	2.9 (3.20)	4.3 (3.01)
Median	5.0	4.0	4.0	6.0	2.0	4.0
Min, Max	2.0, 7.0	0.0, 9.0	0.0, 9.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Morning Stiffness Duration (NRS 0-10)						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	4.5 (3.51)	4.2 (3.43)	4.3 (3.31)	4.4 (2.99)	2.4 (2.17)	3.7 (2.91)
Median	3.5	4.0	4.0	5.0	2.0	4.0
Min, Max	1.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 5.0	0.0, 10.0

Morning stiffness score is the mean of BASDAI questions 5 and 6.
Morning stiffness severity is BASDAI question 5.
Morning stiffness duration is BASDAI question 6.

相互参照：M15-554 試験 JSA Table 14.1　3.1 J

表 2.7.3.6-41. 日本人部分集団のベースラインの疾患特性 -乾癬性関節炎の既往歴及び治療歴（FAS）：M15-554 試験

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Duration of PsA Symptoms in Years						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	12.6 (8.80)	11.5 (6.07)	12.0 (7.23)	12.4 (8.02)	12.5 (11.29)	12.3 (8.89)
Median	9.6	10.4	10.4	12.4	9.2	11.8
Min, Max	3.0, 23.9	4.1, 18.7	3.0, 23.9	3.2, 29.8	1.1, 32.8	1.1, 32.8
Duration of PsA Diagnosis in Years						
n	6	6	12	13	14	39
Mean (SD)	6.4 (6.18)	9.2 (7.79)	7.8 (6.87)	10.1 (7.40)	9.8 (10.70)	9.3 (8.43)
Median	4.5	7.5	4.5	11.1	4.9	6.7
Min, Max	0.5, 18.1	1.7, 18.7	0.5, 18.7	1.8, 29.8	1.1, 32.8	0.5, 32.8
Rheumatoid Factor (RF) Status - n (%)						
POSITIVE	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (5.1)
NEGATIVE	6 (100)	6 (100)	12 (100)	12 (92.3)	13 (92.9)	37 (94.9)
Anti-CCP Status - n (%)						
POSITIVE	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.1)	3 (7.7)
NEGATIVE	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)	12 (92.3)	13 (92.9)	36 (92.3)
Number of Prior Non-Biologic DMARDs - n (%)						
0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	3 (23.1)	3 (21.4)	8 (20.5)
1	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)	5 (38.5)	5 (35.7)	17 (43.6)
2	0	2 (33.3)	2 (16.7)	3 (23.1)	4 (28.6)	9 (23.1)
>=3	1 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (15.4)	2 (14.3)	5 (12.8)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Number of Prior Biologic DMARDs - n (%)						
0	0	0	0	0	0	0
1	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	3 (23.1)	7 (50.0)	17 (43.6)
2	2 (33.3)	0	2 (16.7)	3 (23.1)	5 (35.7)	10 (25.6)
>=3	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	7 (53.8)	2 (14.3)	12 (30.8)
Number of Prior Biologic DMARDs Other Than Anti-TNF - n (%)						
0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	3 (23.1)	7 (50.0)	12 (30.8)
1	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	6 (46.2)	7 (50.0)	23 (59.0)
2	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (5.1)
>=3	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (5.1)
Number of Prior Anti-TNFs - n (%)						
0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)	2 (15.4)	1 (7.1)	8 (20.5)
1	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)	5 (38.5)	11 (78.6)	20 (51.3)
2	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	4 (30.8)	1 (7.1)	8 (20.5)
>=3	0	0	0	2 (15.4)	1 (7.1)	3 (7.7)
Number of Prior Failed Biologic DMARDs - n (%)						
0	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (5.1)
1	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)	5 (38.5)	8 (57.1)	21 (53.8)
2	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0	5 (35.7)	7 (17.9)
>=3	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	6 (46.2)	1 (7.1)	9 (23.1)
Current Use of at Least 1 Non-Biologic DMARD at Baseline - n (%)						
Yes	5 (83.3)	3 (50.0)	8 (66.7)	7 (53.8)	7 (50.0)	22 (56.4)
No	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	6 (46.2)	7 (50.0)	17 (43.6)

	Placebo to UPA 15 mg QD (N = 6)	Placebo to UPA 30 mg QD (N = 6)	All Placebo (N = 12)	UPA 15 mg QD (N = 13)	UPA 30 mg QD (N = 14)	Total (N = 39)
Current NSAID Use at Baseline - n (%)						
Yes	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)	11 (84.6)	10 (71.4)	32 (82.1)
No	1 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (15.4)	4 (28.6)	7 (17.9)
Current Corticosteroid Use at Baseline - n (%)						
Yes	0	2 (33.3)	2 (16.7)	0	0	2 (5.1)
No	6 (100)	4 (66.7)	10 (83.3)	13 (100)	14 (100)	37 (94.9)
Concomitant Non-Biologic DMARD at Baseline - n (%)						
MTX ALONE	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)	4 (30.8)	3 (21.4)	13 (33.3)
MTX AND OTHER NON-BIOLOGIC DMARD	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	3 (23.1)	1 (7.1)	6 (15.4)
NON-BIOLOGIC DMARD OTHER THAN MTX	0	0	0	0	3 (21.4)	3 (7.7)
NONE	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	6 (46.2)	7 (50.0)	17 (43.6)

相互参照：M15-554 試験 JSA Table 14.1　3.3　J

表 2.7.3.6-42. 投与 56 週時までの MDA を達成した被験者の割合（AO，FAS）：M15-572 試験及び M15-554 試験

	M15-572					M15-554			
Visit	Placebo to Upadacitinib 15 mg QD	Placebo to Upadacitinib 30 mg QD	Adalimumab 40 mg eow	Upadacitinib 15 mg QD	Upadacitinib 30 mg QD	Placebo to Upadacitinib 15 mg QD	Placebo to Upadacitinib 30 mg QD	Upadacitinib 15 mg QD	Upadacitinib 30 mg QD
Week 12									
N	210	210	426	425	421	102	105	210	217
Responder % (95% CI)[a]	7.6 (4.0, 11.2)	4.8 (1.9, 7.6)	25.1 (21.0, 29.2)	25.2 (21.1, 29.3)	36.1 (31.5, 40.7)	2.0 (0.0, 4.7)	6.7 (1.9, 11.4)	16.7 (11.6, 21.7)	23.0 (17.4, 28.6)
Week 24									
N	187	192	404	405	387	83	92	194	196
Responder % (95% CI)[a]	13.4 (8.5, 18.2)	14.1 (9.1, 19.0)	36.1 (31.5, 40.8)	40.0 (35.2, 44.8)	49.4 (44.4, 54.3)	2.4 (0.0, 5.7)	4.3 (0.2, 8.5)	28.9 (22.5, 35.2)	32.7 (26.1, 39.2)
Week 36									
N	188	193	400	402	392	80	91	187	191
Responder % (95% CI)[a]	38.3 (31.3, 45.2)	41.5 (34.5, 48.4)	42.0 (37.2, 46.8)	51.5 (46.6, 56.4)	54.1 (49.1, 59.0)	20.0 (11.2, 28.8)	34.1 (24.3, 43.8)	31.6 (24.9, 38.2)	42.9 (35.9, 50.0)
Week 56									
N	178	178	362	374	361	70	80	166	171
Responder % (95% CI)[a]	44.4 (37.1, 51.7)	50.0 (42.7, 57.3)	47.2 (42.1, 52.4)	54.8 (49.8, 59.9)	55.4 (50.3, 60.5)	27.1 (16.7, 37.6)	37.5 (26.9, 48.1)	38.6 (31.2, 46.0)	43.3 (35.8, 50.7)

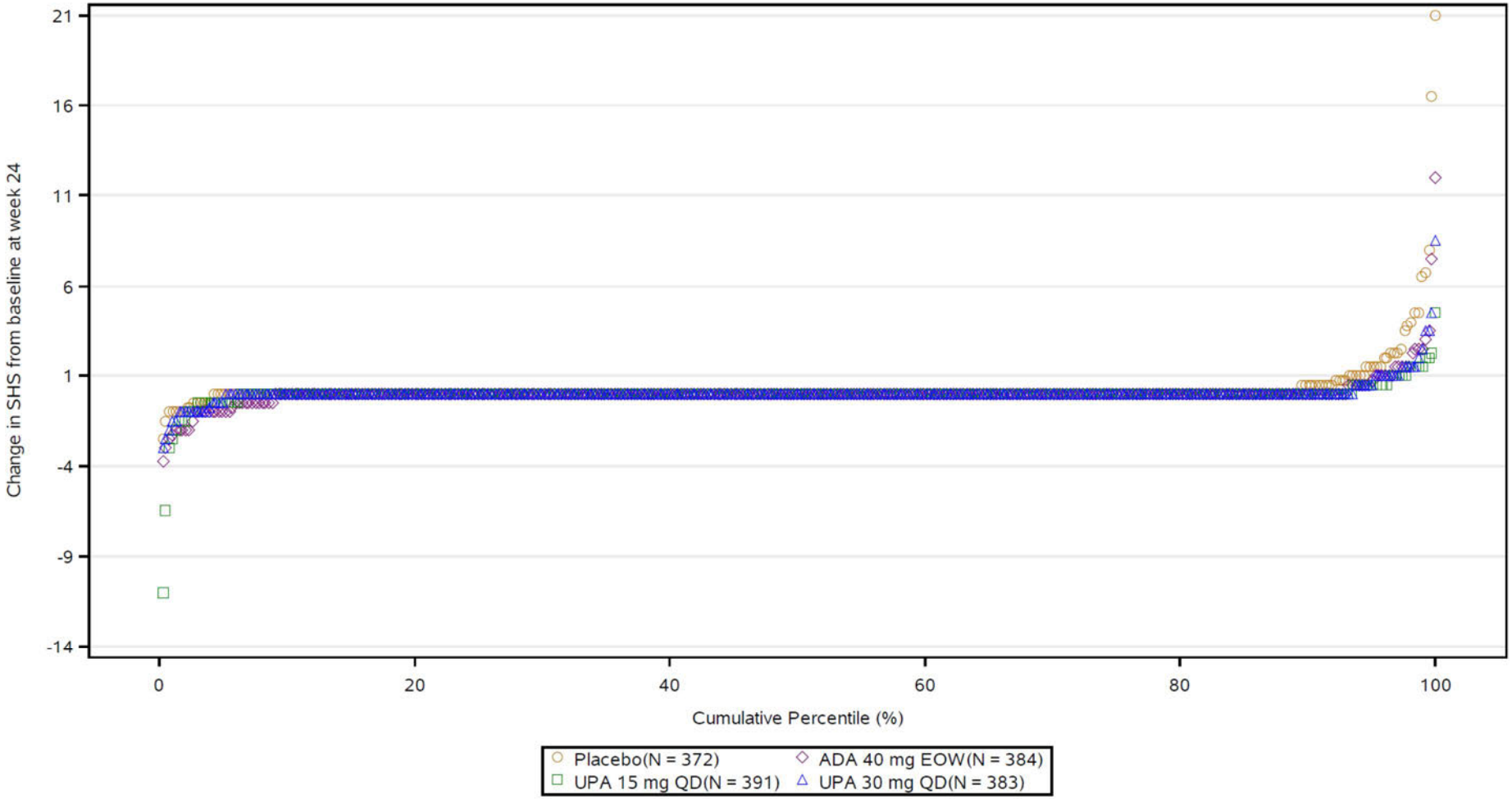
a. 95% CIs for response rate were calculated based on normal approximation to the binominal distribution.

Note: Subjects randomized to placebo to upadacitinib 15 mg QD or placebo to upadacitinib 30 mg QD switched to upadacitinib 15 mg QD or 30 mg QD, respectively, at Week 24, and their data up to Week 24 are under placebo exposure.

bDMARD-IR = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug therapy-intolerant or inadequate responder; non-biologic DMARD-IR = non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drug therapy-intolerant or inadequate responder

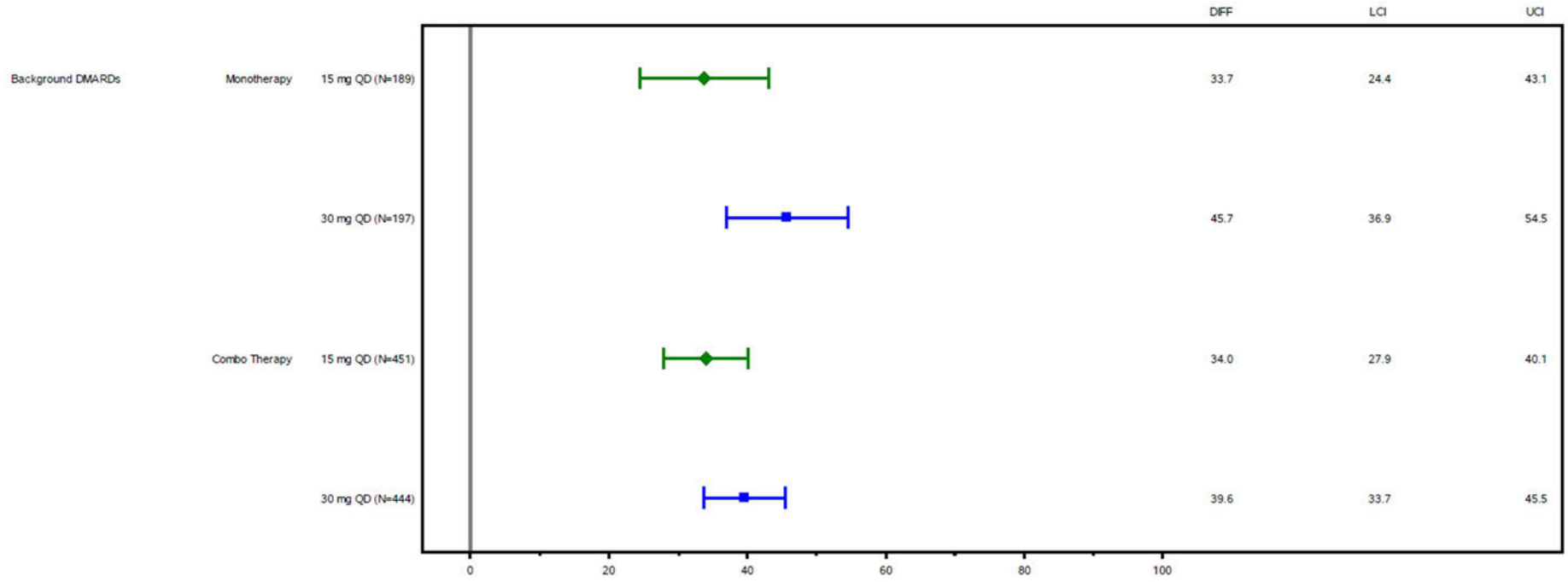
相互参照：M15-572 試験 CSR W56 Table 14.2　1.30，M15-554 試験 CSR W56 Table 14.2　1.30

図 2.7.3.6-1. 投与 24 週時の SHS のベースラインからの変化量（線形外挿）に関する累積確率プロット（FAS）：M15-572 試験



相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Figure 14.2__6.14.1

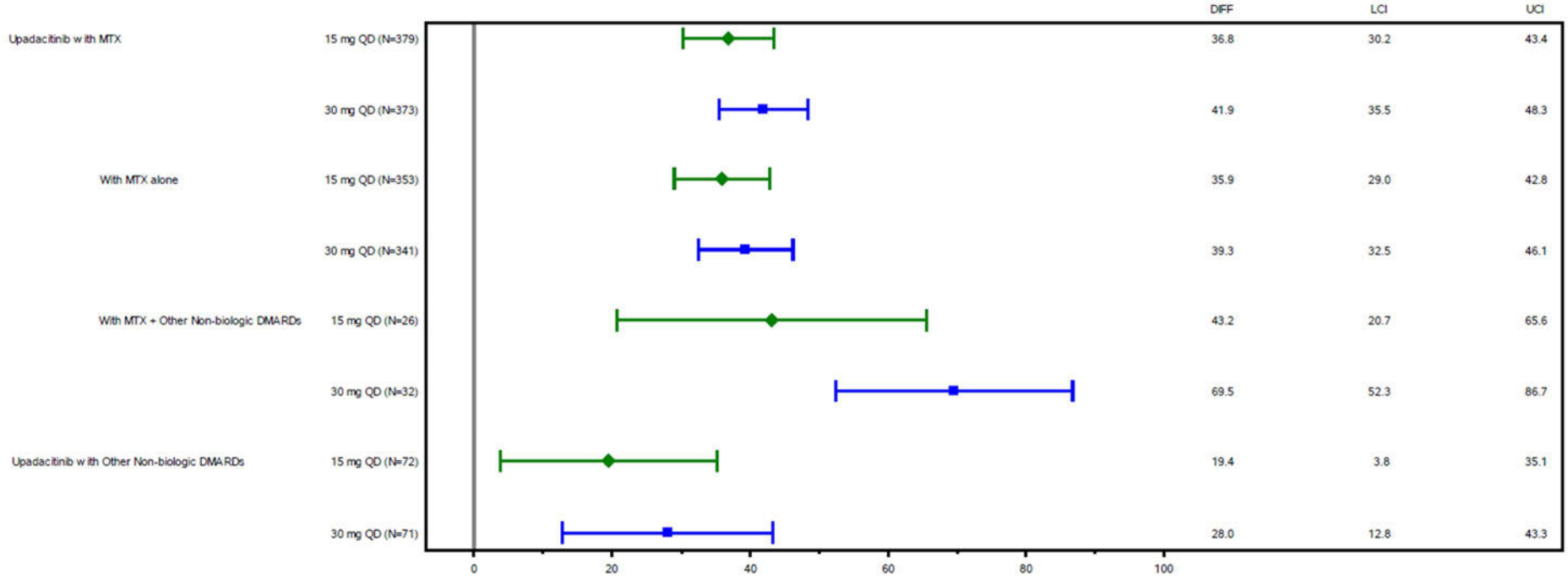
図 2.7.3.6-2. 投与 12 週時の ACR20 反応率のフォレストプロット（単独療法と併用療法の比較）：プラセボ対照併合解析集団



DIFF = Difference (vs Placebo); LCI = Lower limit of 95% CI; UCI = Upper limit of 95% CI.

相互参照：ISE Figure 1.2　2.1.2

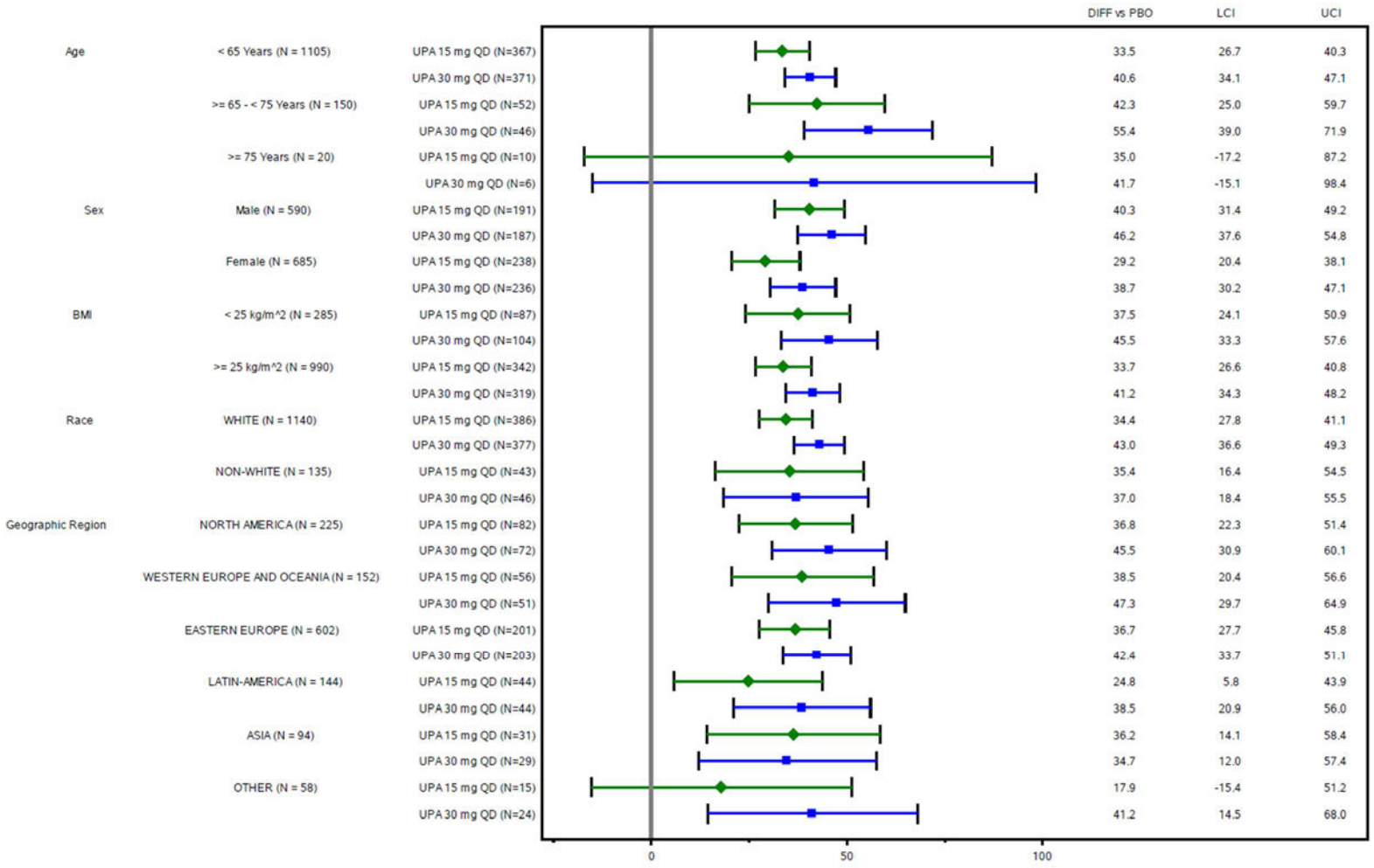
図 2.7.3.6-3. 投与 12 週時の ACR20 反応率のフォレストプロット（MTX 併用時と MTX 以外の non-bDMARD 併用時の比較）：プラセボ対照併合解析集団

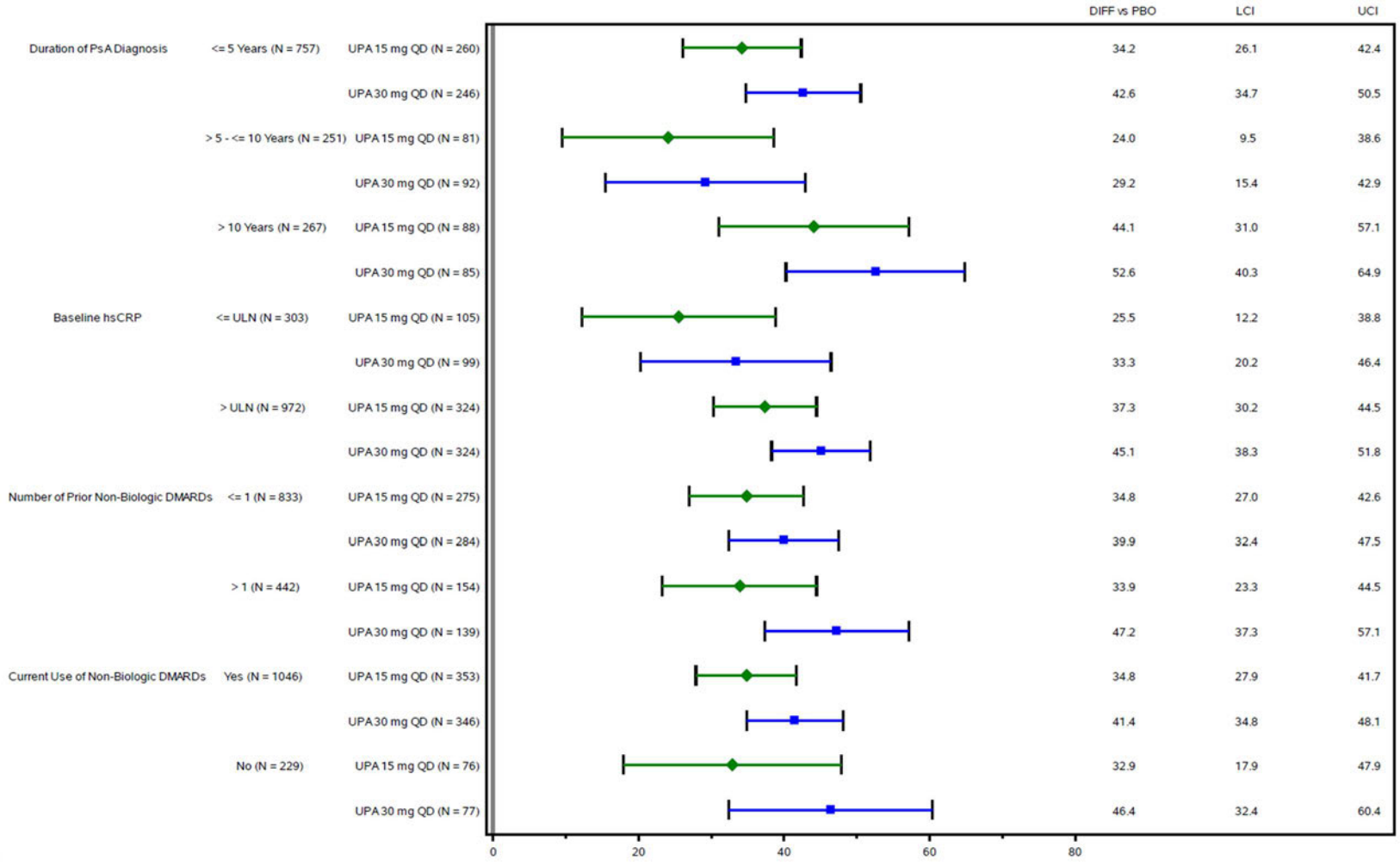


DIFF = Difference (vs Placebo); LCI = Lower limit of 95% CI; UCI = Upper limit of 95% CI.

相互参照：ISE Figure 1.2　2.1.2

図 2.7.3.6-4.　　部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）：M15-572 試験

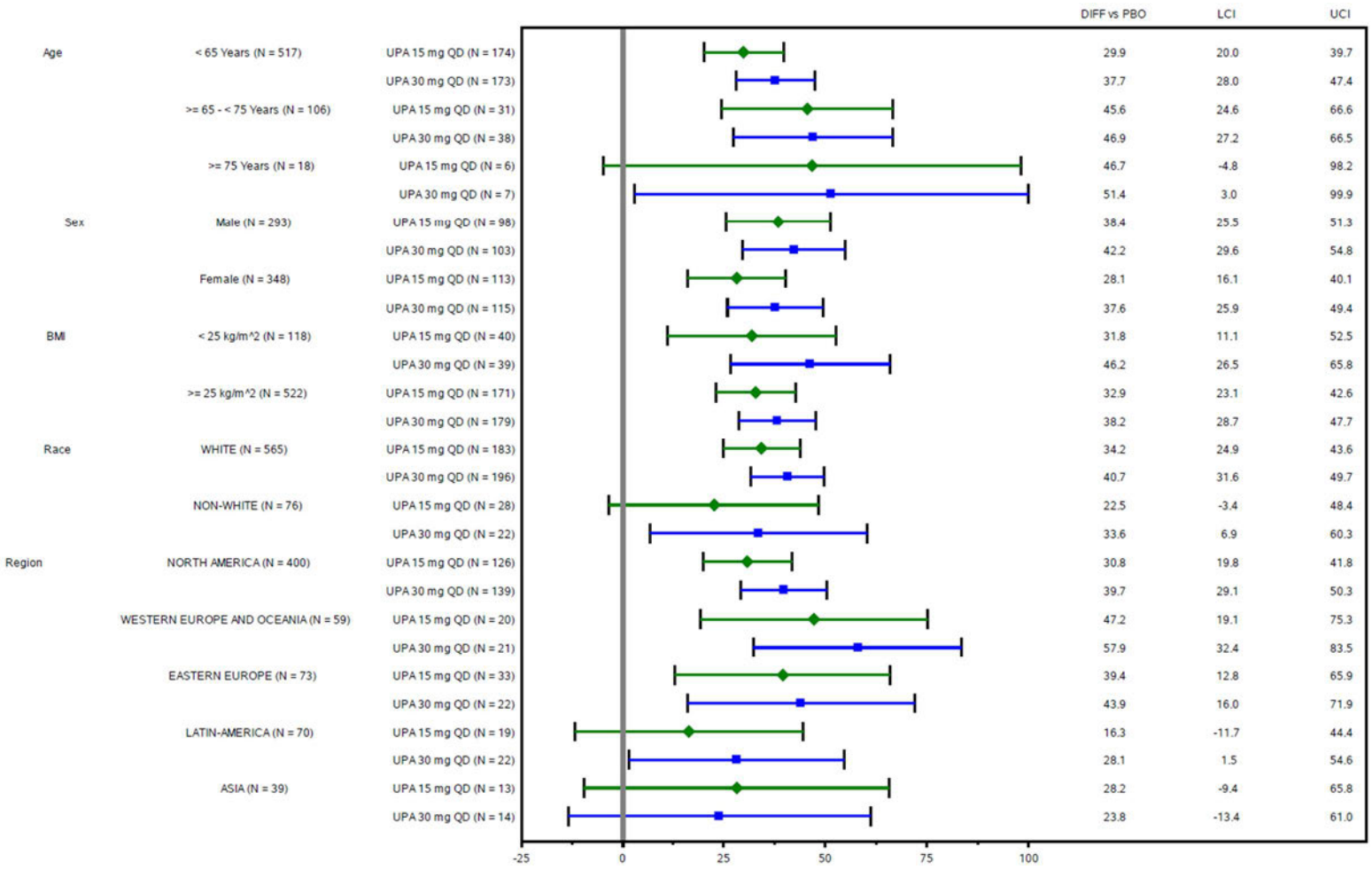


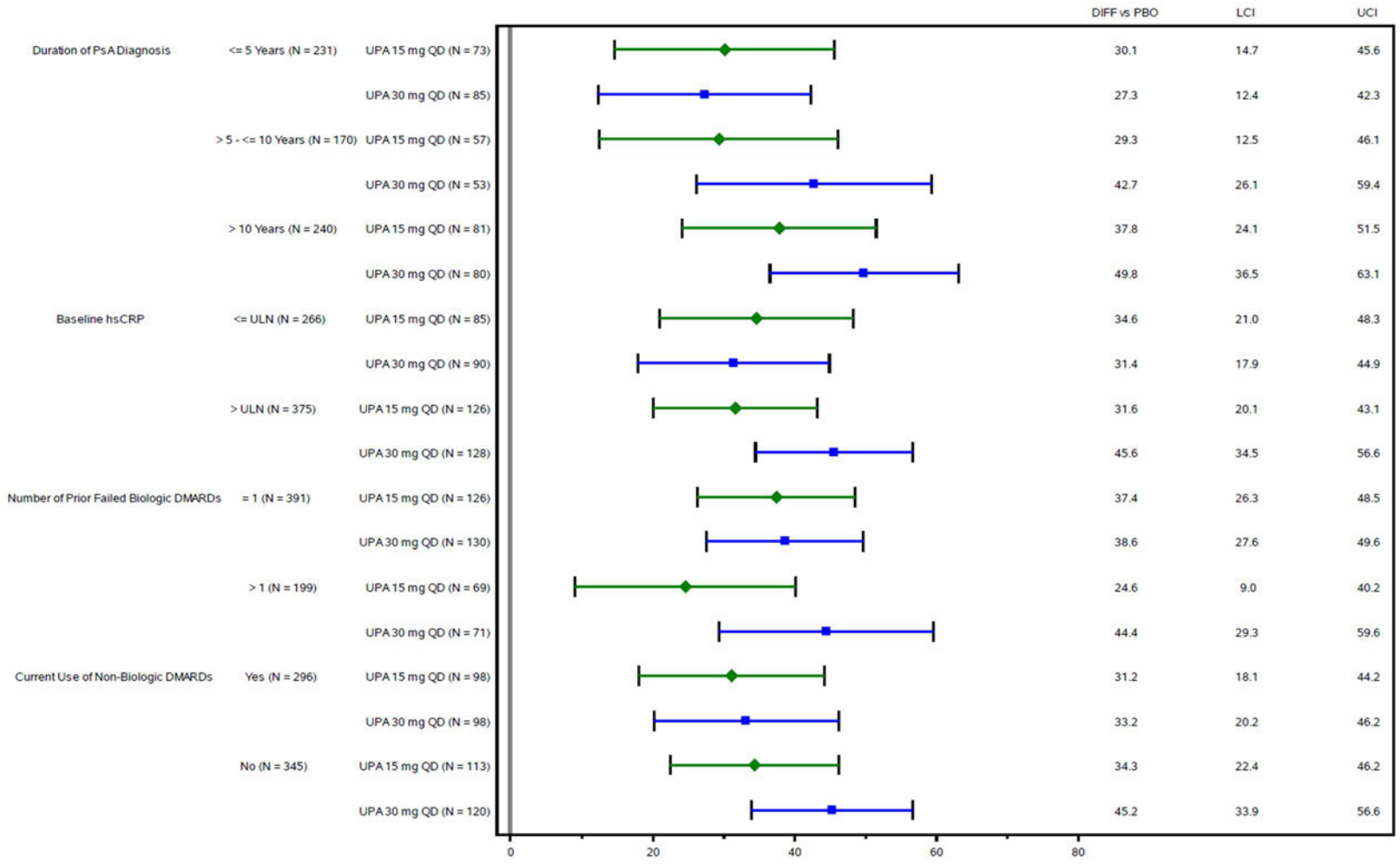


LCI = Lower limit of 95% CI; UCI = Upper limit of 95% CI.

相互参照：M15-572 試験 CSR W24 Figure 14.2　6.1.1，Figure 14.2　6.1.2

図 2.7.3.6-5.　　部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）：M15-554 試験

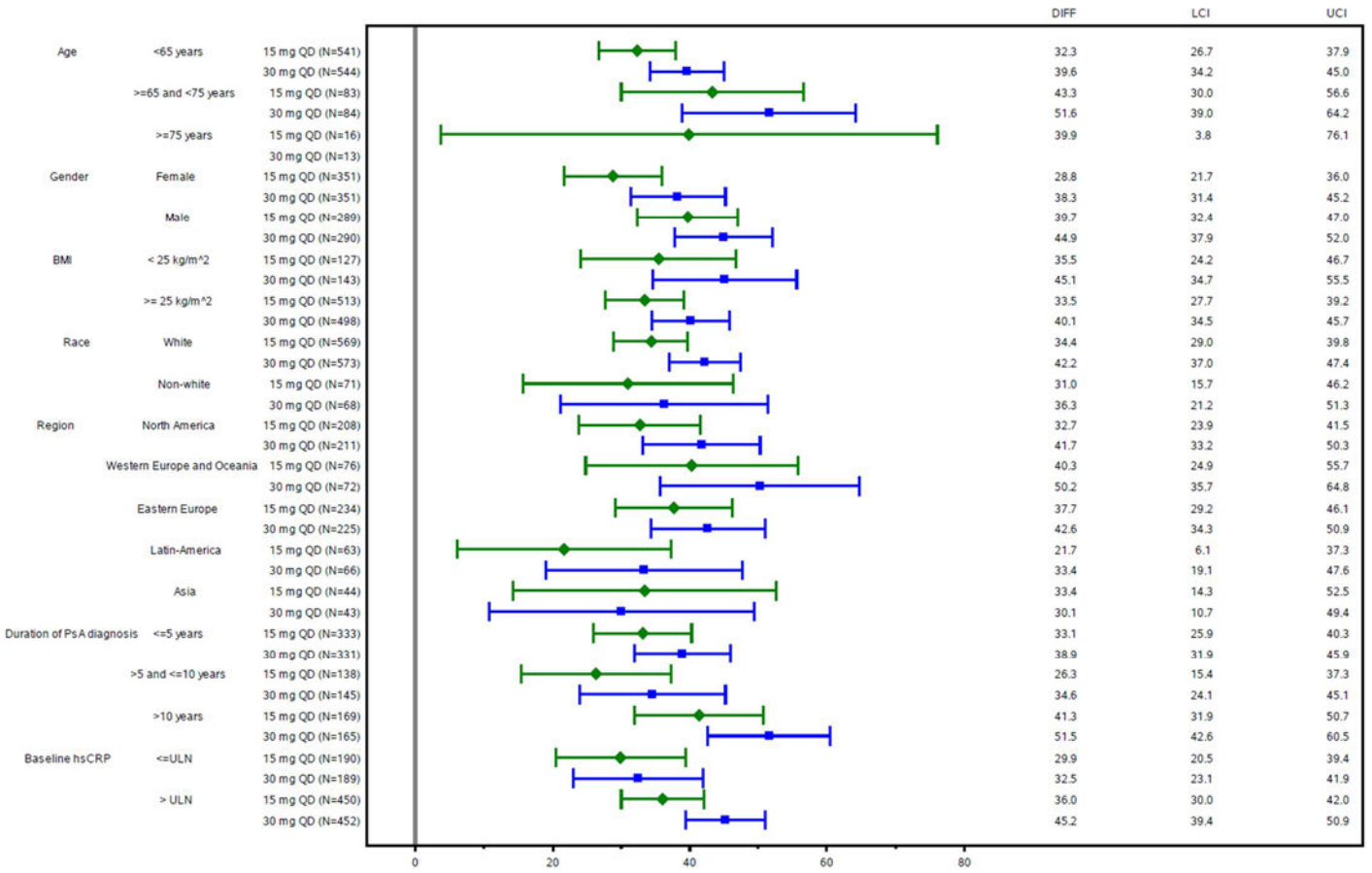




LCI = Lower limit of 95% CI; UCI = Upper limit of 95% CI.

相互参照：M15-554 試験 CSR W24 Figure 14.2　6.1.1，Figure 14.2　6.1.2

図 2.7.3.6-6.　　部分集団別の投与 12 週時の ACR20 反応率（NRI）：プラセボ対照併合解析集団



Note: Patients with missing BMI, or patients in other region subgroup are excluded from the figure.

For ≥75 years group (UPA 30 mg QD vs. placebo): the point estimate of the response rate difference and 95% CI can not be calculated due to empty stratum.

DIFF = Difference (vs Placebo); LCI = Lower limit of 95% CI; UCI = Upper limit of 95% CI.

相互参照：ISE Figure 1.2　2.1.1