2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 11
2.5.1.1 アトピー性皮膚炎の病態，疫学及び治療 11
2.5.1.1.1 アトピー性皮膚炎の病態 11
2.5.1.1.2 アトピー性皮膚炎の疫学 11
2.5.1.1.3 本邦におけるアトピー性皮膚炎に対する標準治療 12
2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報 15
2.5.1.2.1 医薬品の名称 15
2.5.1.2.2 化学名及び構造 15
2.5.1.2.3 アトピー性皮膚炎の病態生理におけるウパダシチニブの標的 16
2.5.1.3 アトピー性皮膚炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画 19
2.5.1.3.1 海外臨床開発計画 19
2.5.1.3.2 国内臨床開発計画 20
2.5.1.3.3 臨床試験の概要 20
2.5.1.3.4 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 26
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 27
2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言 27
2.5.1.6 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 33
2.5.1.7 参考文献 34
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 38
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 39
2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態 39
2.5.3.2 薬物相互作用 40
2.5.3.3 曝露－反応関係 41
2.5.3.4 用法・用量の妥当性 42
2.5.4 有効性の概括評価 43
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 43
2.5.4.2 有効性の評価項目 43
2.5.4.2.1 評価項目 43
2.5.4.2.2 統計解析 46
2.5.4.3 試験対象集団 46

2.5.4.4 有効性の成績 48
2.5.4.4.1 M16-045 試験 49
2.5.4.4.2 M16-047 試験 64
2.5.4.4.3 M17-377 試験 75
2.5.4.4.4 M16-048 試験 77
2.5.4.4.5 日本人部分集団の有効性の比較 80
2.5.4.4.6 部分集団別の有効性 84
2.5.4.5 有効性のまとめ 85
2.5.4.6 参考文献 90
2.5.5 安全性の概括評価 91
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団 91
2.5.5.2 評価方法 93
2.5.5.3 試験対象集団 93
2.5.5.3.1 安全性併合解析 93
2.5.5.4 曝露状況 95
2.5.5.4.1 安全性併合解析 95
2.5.5.4.2 個々の臨床試験 97
2.5.5.5 有害事象 100
2.5.5.5.1 有害事象の概要 100
2.5.5.5.2 比較的よく見られる有害事象 127
2.5.5.5.3 死亡 142
2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象 144
2.5.5.5.5 追加の重要な有害事象 149
2.5.5.5.6 特に注目すべき有害事象 151
2.5.5.6 臨床検査及び他の安全性評価項目 206
2.5.5.7 日本人被験者の安全性の比較 210
2.5.5.7.1 安全性併合解析 210
2.5.5.7.2 M16-045 試験 231
2.5.5.7.3 M16-047 試験 236
2.5.5.8 部分集団での安全性 241
2.5.5.9 安全性のまとめ 245
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 251
2.5.6.1 用量選択のベネフィット・リスク評価 251
2.5.6.2 治療の背景 251
2.5.6.2.1 疾患又は症状 251

2.5.6.2.2 現行の治療 252
2.5.6.2.3 現行の治療の不確実性 253
2.5.6.3 プロダクト・プロファイル 253
2.5.6.3.1 ベネフィット 258
2.5.6.3.2 リスク 267
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性 274
2.5.6.5 リスク管理のための方策 275
2.5.6.6 ベネフィット・リスク評価 275
2.5.6.7 参考文献 278
2.5.7 参考文献 284

表一覧

表 2.5.4-1. 各試験の主要評価項目 43
表 2.5.4-2. 多重性を調整した重要な副次評価項目：M16-045 試験，M16-047 試験 44
表 2.5.4-3. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験 52
表 2.5.4-4. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験 56
表 2.5.4-5. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験 62
表 2.5.4-6. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験 67
表 2.5.4-7. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験 70
表 2.5.4-8. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験 73
表 2.5.4-9. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（ITT 集団）：M17-377 試験 76
表 2.5.4-10. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験 77
表 2.5.4-11. 主要評価項目：投与 16 週時の EASI スコア（LOCF，第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 78
表 2.5.4-12. 第 1 ピリオドの重要な副次評価項目（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 79

表 2.5.4-13. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-045 試験 81
表 2.5.4-14. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-047 試験 83
表 2.5.5-1. 安全性併合解析対象集団の構成及び定義 92
表 2.5.5-2. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（全体集団） 102
表 2.5.5-3. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（日本人集団） 103
表 2.5.5-4. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（全体集団） 104
表 2.5.5-5. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（日本人集団） 106
表 2.5.5-6. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団） 110
表 2.5.5-7. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団） 111
表 2.5.5-8. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団） 113
表 2.5.5-9. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時） 117
表 2.5.5-10. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時） 118
表 2.5.5-11. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時） 119
表 2.5.5-12. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団） 153
表 2.5.5-13. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団） 154
表 2.5.5-14. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団） 155
表 2.5.5-15. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団） 159

表 2.5.5-16. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団）.....163
表 2.5.5-17. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団）.....164
表 2.5.5-18. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団，更新時）.....166
表 2.5.5-19. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....167
表 2.5.5-20. プラセボ対照併合解析集団の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）.....175
表 2.5.5-21. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）.....176
表 2.5.5-22. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）.....180
表 2.5.5-23. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）.....181
表 2.5.5-24. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....185
表 2.5.5-25. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....186
表 2.5.5-26 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団）.....216
表 2.5.5-27 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団）.....219
表 2.5.5-28 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....223
表 2.5.5-29 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....227
表 2.5.5-30. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験.....232

表 2.5.5-31. 投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験 234
表 2.5.5-32. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験 235
表 2.5.5-33. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験 237
表 2.5.5-34. 投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験 239
表 2.5.5-35. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験 240
表 2.5.6-1. 単独療法及び TCS 併用療法での成人（UPA 30 mg 群及び 15 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群）の皮膚症状の改善及び再燃の抑制に関する有効性結果 （プラセボ対照集団解析） 260
表 2.5.6-2. 単独療法及び TCS 併用療法での成人（UPA 30 mg 群及び 15 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群）のかゆみの軽減に関する有効性結果 （プラセボ対照集団解析） 262
表 2.5.6-3. 単独療法での成人（UPA 30 mg 群及び 15 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群）のアトピー性皮膚炎の症状，睡眠及び日常活動の影響，QoL に関する有効性結果 （プラセボ対照集団解析） 266
表 2.5.6-4. ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎臨床開発プログラムにおける主要リスクの発現件数及び発現割合（プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団） 268

図一覧

図 2.5.1.2-1. ウパダシチニブの構造 15
図 2.5.1.2-2. 急性期のアトピー性皮膚炎の皮膚病変に関与するサイトカイン 17
図 2.5.1.2-3. 慢性期のアトピー性皮膚炎の皮膚病変に関与するサイトカイン 18
図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M16-048 試験 21
図 2.5.1-5. 試験デザインの概略：M16-045 試験 23
図 2.5.1-6. 試験デザインの概略：M16-047 試験 24
図 2.5.1-7. 試験デザインの概略：M17-377 試験 26
図 2.5.6-1. アトピー性皮膚炎でのウパダシチニブのベネフィット・リスク評価の分類 255

図 2.5.6-2. 全体集団での UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィットリスクのフォレストプロット（プラセボ対照解析集団）..... 255
図 2.5.6-3. 成人での UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィットリスクのフォレストプロット（プラセボ対照解析集団）..... 256
図 2.5.6-4. 成人及び青少年での UPA 15 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィットリスクのフォレストプロット（プラセボ対照解析集団）..... 257

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ABT-494	Upadacitinib	ウパダシチニブ
AD	Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADerm-IS	Atopic Dermatitis Impact Scale	アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度
ADerm-SS	Atopic Dermatitis Symptom Scale	アトピー性皮膚炎症状の尺度
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
BMI	body mass index	体容量指数／体格指数
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index	小児皮膚疾患の QOL 評価尺度
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
CMH	Cochran Mantel Haenszel	--
COA	clinical outcome assessment	--
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCL	Cutaneous t cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚科関連 QOL 評価指標
EASI	Eczema Area and Severity Index	湿疹面積重症度指数
EASI 50/75/90/100	50%/75%/90%/100% reduction in Eczema Area and Severity Index	湿疹面積重症度指数スコアのベースラインからの 50%/75%/90%以上又は 100%の低下
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
EMA	European Medicines Agency	欧州当局 / 欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国当局 / 米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety	一般外来患者用不安抑うつテスト - 不安
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale-depression	一般外来患者用不安抑うつテスト - 抑うつ
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
hsCRP	high-sensitivity C Reactive Protein	高感度 C-反応性蛋白
ISS	integrated summary of safety	安全性併合解析
ITT	Intent-to-Treat	--
IL (-x)	Interleukin (-x)	インターロイキン（-x）
IRB	institutional review board	治験審査委員会

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）
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測値補完法
MACE	major adverse cardiac event	主要心血管事象
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化量
MCP-Mod	Multiple comparison-modeling approach	--
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重補完
MMRM	mixed effect model repeat measurement	混合効果・反復測定モデル
NCI	National Cancer Institute	（米）国立がん研究所
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	数値評価尺度
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積重症度指数
PBO	Placebo	プラセボ
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
POEM	Patient Oriented Eczema Measure	患者評価による湿疹重症度
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QOL	Quality of Life	生活の質
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎の重症度分類
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription	転写シグナル変換活性化因子
TCS	topical corticosteroids	副腎皮質ステロイド外用薬
TSLP	thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子
TSS-7	7-item total symptom score	7 項目合計症状スコア
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UPA	Upadacitinib	ウパダシチニブ
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
vIGA-AD	validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis	バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎
vIGA-AD 0/1	vIGA-AD of 0 or 1 with at least two grades of reduction from Baseline	vIGA-AD スコアが「0（消失）」又は「1（ほぼ消失）」であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上の低下

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）
WPAI:AD	Work Productivity and Activity Impairment Index: Atopic Dermatitis	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 アトピー性皮膚炎の病態，疫学及び治療

2.5.1.1.1 アトピー性皮膚炎の病態

アトピー性皮膚炎は，掻痒，乾皮症，及び湿疹病変を主体とする頻度の高い慢性の炎症性皮膚疾患である [1]。広範囲の皮疹及び激しいかゆみによって睡眠障害，不安，及び抑うつ症状が現れることもあり，生活の質（以下「QOL」）の低下や社会生活の障害をきたす [1]。これは患者やその家族にとって大きな損失であるとともに，社会経済的にも大きな損失である [1]。

アトピー性皮膚炎の一般的な臨床特性は，患者の年齢及び病変の慢性度，再燃頻度などにより異なり，紅斑，浮腫，乾燥症，びらん及び擦過傷，出血及び痂皮，並びに苔癬化などである。アトピー性皮膚炎は，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー，及び喘息などのアトピー性疾患を併発することが多く，これらの併発症の重症度は，アトピー性皮膚炎の重症度と密接に関連している [2]。アトピー性皮膚炎の主たる症状はそう痒症であり，患者やその家族にかかる負担の大半を占める [3]。アトピー性皮膚炎は顕著なそう痒を伴うため，睡眠障害が患者全体の 60%に，症状が増悪した患者の 83%に認められている [4]。アトピー性皮膚炎患者での睡眠障害は，行動障害及び神経認知機能障害に関連しており，重篤な皮膚疾患を有する患者では，その精神状態に大きな影響を及ぼす [5,6]。アトピー性皮膚炎患者では，うつ病及び不安症のリスクが上昇することも報告されている [7]。これらの精神疾患は，アトピー性皮膚炎の重症度が悪化するにつれて発現頻度が増加する [5,8,9]。また，発赤や浸潤を伴う顔周辺の症状は，高頻度に認められる上に治療が困難であり，外観に影響を及ぼすため，精神的な負担だけでなく社会的な負担となることも多い [10]。このように，アトピー性皮膚炎は，患者及びその家族の QOL に顕著な影響を及ぼす。実際，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者は，乾癬，そう痒症，及び慢性蕁麻疹の皮膚疾患患者と比較して，健康関連の QOL に重大な影響が認められている [11]。更に，慢性的な炎症，活性化された皮膚の代謝亢進，及びそう痒が原因の睡眠障害は，小児のアトピー性皮膚炎患者の成長に影響を及ぼすと考えられており [12]，特に食物アレルギーを合併している患者がこの影響を受けやすい [13]。

2.5.1.1.2 アトピー性皮膚炎の疫学

世界規模の調査では，アトピー性皮膚炎の有病率は，成人では 2-10%，小児では 15-30%であり，過去数十年にわたり罹患率は世界規模で上昇している [14]。アトピー性皮膚炎の患者の約 90%は生後 5 年以内に発症し，ほとんどの患者は成人までにアトピー性皮膚炎が消失するが，約 10～30%の患者は成人後も症状が持続する [15]。成人後に発症するケースも存在する [16]。

本邦では，アトピー性皮膚炎は，皮膚科で 2 番目に高頻度に認められる皮膚疾患である（1 番目は「その他の湿疹」である）[17]。2016 年に実施されたウェブベースのアンケートでは，成人の点有病率は 2.1%であり [18]，2006～2008 年に全国を対象に実施した有病率のアンケートでは，4 ヵ月健診を受けた乳児の 16.2%がアトピー性皮膚炎を発症していたことが示された [19]。本アン

ケートでも，3 歳までの乳児の累積発症率は 30%をやや上回り，これは上述の世界規模の調査結果と類似している。上記アンケートの結果を受け，厚生労働省は 2011 年時点で日本国民の約 1 割がアトピー性皮膚炎に罹患していると報告している [20]。また，厚生労働省が 2000～2002 年に国内で実施した調査の対象の 48,072 人でのアトピー性皮膚炎の有病率は，12～13 歳で 10.6%，18 歳で 8.2%であり [17]，本邦でも 12～17 歳の青少年のアトピー性皮膚炎患者は多く存在する。

2.5.1.1.3 本邦におけるアトピー性皮膚炎に対する標準治療

アトピー性皮膚炎は遺伝的要因を含んだ多因性の疾患であり，現在，疾患そのものを完治させ得る治療法は存在しない。そのため，薬物療法は対症療法を行うことが原則であり，治療の目標は，症状がないか，又はあっても軽微で，日常生活に支障がなく，薬物療法をあまり必要としない状態に到達し，その状態を維持することとされている [21]。

2.5.1.1.1 項で述べたようにアトピー性皮膚炎の病態は複雑で，患者の精神的・社会的な側面も考慮する必要があることから，本邦のアトピー性皮膚炎のガイドラインでは臨床現場での最終的な判断は主治医が患者の価値観や治療に対する希望も十分に反映して患者と協働して行うこと，また個々の患者ごとに症状の程度や背景などを勘案して適切な治療を選択することが重要であることが前提とされている [21]。

その上で，本邦のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインを含むアトピー性皮膚炎治療に関する大半の公表文献では，薬物療法は疾患の重症度に基づき段階的に治療するアプローチが推奨されている [21,22]。軽症から中等症のアトピー性皮膚炎は，主に皮膚軟化剤の定期的使用，刺激物の使用回避，Low 強度から Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬，カルシニューリン阻害外用薬により管理される。中等症から重症のアトピー性皮膚炎では，Medium 強度から High 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬から治療を開始し，局所治療では効果が不十分となった場合，光線治療又は全身療法（例：シクロスポリン）へ移行することが推奨されている。ただし，光線治療は光老化，紅斑，及び皮膚がん誘導が懸念されており，全身療法の副腎皮質ステロイドは，現在のアトピー性皮膚炎の臨床ガイドラインでは推奨されていない [21]。なお，現在のアトピー性皮膚炎の臨床ガイドラインでは青少年（12 歳-17 歳）患者の診断，評価，治療ガイダンスは成人のそれと区別されていない [21,22]。

以下に重症度別の治療について詳述する。

軽症のアトピー性皮膚炎に対する治療

副腎皮質ステロイド外用薬はアトピー性皮膚炎の第一選択の外用薬として使用されており，一般に軽症のアトピー性皮膚炎のコントロールには有効である。

カルシニューリン阻害外用薬は第二選択治療として推奨されており，原則として副腎皮質ステロイド外用薬で治療できない部位（例：顔面，間擦部位，又は皮膚萎縮部位）に制限される。副作用のリスクを避けるため，カルシニューリン阻害外用薬は短期又は間欠的療法としてのみ使用される場合が多い [23]。

中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療

中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者でも，副腎皮質ステロイド外用薬が第一選択薬として使用されているが，その有効性は限定的な場合がある。特に中等症から重症のアトピー性皮膚炎に必要なことが多い強力な薬剤（High 強度以上）を敏感な皮膚部位（例：眼瞼）に塗布すること，及び広範囲の長期塗布は，相当量の全身吸収に至る可能性があるため推奨されていない[21]。副腎皮質ステロイド外用薬の全身吸収と関連するリスクには，視床下部–下垂体–副腎系抑制，クッシング症候群，高血糖，潜在性糖尿病の露呈，体重増加，骨折のリスク増加を伴う骨粗鬆症，白内障，及び免疫担当細胞の阻害による皮膚感染の促進などがある[24]。加えて，患者による塗布を必要とする外用薬の有効性は，アドヒアランスにより大きく影響され，塗布範囲が広い患者では疾患コントロールが難しい一因となっている[26]。全身療法は外用療法に対する反応が十分でない患者又は外用療法が推奨されない場合に適応となる。既存の全身療法薬は，全身性ステロイド薬などの非選択的で広範に作用する免疫抑制薬などであり，重大な副作用（例：短期使用に伴う緑内障，浮腫，体重増加，血圧上昇，及び気分動揺。長期にわたって投与した場合の白内障，高血糖，骨粗鬆症，皮膚菲薄化，感染のリスク増加，及び小児の成長への影響）と関連している可能性がある[25,27]。

最重症のアトピー性皮膚炎に対する治療

臓器移植の目的で開発された強力な非選択的免疫抑制薬であるシクロスポリンは，その他の既存治療で十分な効果が得られない治療抵抗性の最重症アトピー性皮膚炎の患者に使用される。シクロスポリンは高血圧，腎及び肝機能障害，易感染性亢進の可能性，並びにがんの免疫監視機構の低下による腫瘍の発現（特に皮膚がん）などの毒性が一般に認識されていることから，アトピー性皮膚炎に対する使用は制限されており[23,28]，症状が軽快した後は速やかに一般的な外用治療に切り替えることが重要とされている[21]。

一方で，リアルワールドデータを用いたアンケート結果では，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者のうち，50%以上がこれらの治療を用いてなおコントロール不良とされており，大きなアンメットニーズが存在することが示唆されている[29]。

上記の治療に加え，インターロイキン（以下「IL」）-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体であるデュピルマブが本邦で 2018 年 1 月に承認された（適応症：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎成人患者。米国では，成人対象の中等症から重症［日本の重症度では重症から最重症：厚生労働科学研究班］のアトピー性皮膚炎治療薬として 2017 年 3 月に承認され，同様に欧州でも 2017 年 9 月に承認された）。デュピルマブは，副腎皮質ステロイド外用薬が効果不十分のアトピー性皮膚炎患者を対象とした単剤投与試験及び副腎皮質ステロイド外用薬併用試験でそれぞれ対照群と比較し有意に高い有効性を示した[30,31]。本邦のガイドラインにはデュピルマブは掲載されていないが，欧州のガイドラインではこれらの試験成績をエビデンスとし，外用治療薬が効果不十分で他の全身性治療薬が推奨されない中等症から重症のア

トピー性皮膚炎患者に対する寛解導入・維持薬として推奨されており，成人重症例における治療選択肢として治療アルゴリズムに組み込まれている[32]。また，シクロスポリンが効果不十分の患者を対象とした副腎皮質ステロイド外用薬併用試験でプラセボ及び副腎皮質ステロイド外用薬の併用群と比較し有意に高い有効性を示した[33]。更に，回帰分析を用いた湿疹面積重症度指数（以下「EASI」）50 及び EASI 75 の達成率の間接的な比較では，シクロスポリンに対し有意に高い有効性を示した[34]。このように，デュピルマブは全身治療を含めた既存治療と比較して高い有効性が期待されるが，日本人被験者も参加した複数のデュピルマブの国際共同第 III 相試験の副腎皮質ステロイド外用薬併用療法試験を含むいずれの試験でも，主要評価項目である投与 16 週時の「病変消失」又は「ほぼ病変消失」を達成した患者は，それぞれのデュピルマブ投与群で 40%未満と低かった[30,31]。また，かゆみに対する効果及びその敏速性にも課題が残り，30%の改善に 4 週間を要した[30,31]。安全性では，結膜炎をはじめとする眼に関する有害事象は治験[30,35]及びリアルワールド[36,37]の双方で多く認められており，デュピルマブを選択する上での患者にとっての懸念要素であると言える。また，デュピルマブのような皮下注射による治療を望まない患者には，有効性の高い経口剤による治療のニーズも存在する。注射（先端）恐怖症を有する割合は成人では 20%~50%，青少年では 20%~30%であるとされる[38]。そのため，デュピルマブは一部の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者のニーズを満たすものの，多くのアンメットニーズが依然として存在する。

更に，すべてのヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）ファミリーを阻害する外用 JAK 阻害剤であるデルゴシチニブが，本邦で世界に先駆けて 2020 年 1 月に承認された（適応：アトピー性皮膚炎成人患者）[39]。本邦のガイドラインには掲載されていないものの，デルゴシチニブは，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした単剤投与試験でプラセボ群と比較し有意に高い有効性を示した[39]。主要評価項目である投与 4 週後の modified EASI スコア（頭頚部スコアを含めない EASI スコア）の平均変化率は，-44%であった[39]。しかしながら，デルゴシチニブは承認されたばかりであり，実臨床での有効性及び安全性データは現時点で報告されていない。

本邦におけるアトピー性皮膚炎に対するこれらの標準治療や，デュピルマブ及びデルゴシチニブといった薬剤の現状から，皮膚症状及びかゆみに対しより高い有効性と効果発現の敏速性を持ち，許容可能な安全性プロファイルを持つ薬剤のニーズは高いと考えられる。

2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報

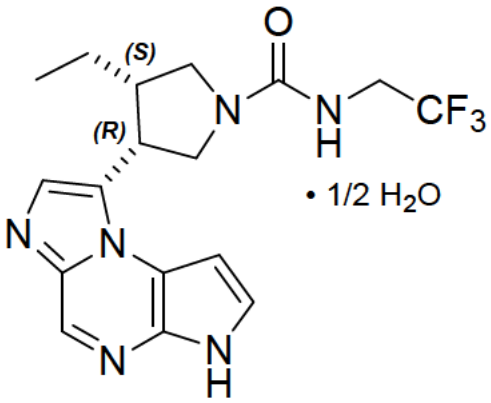
2.5.1.2.1 医薬品の名称

治験薬の名称	ABT-494（JAK 1 阻害剤）
一般名（JAN）	ウパダシチニブ水和物
一般名（INN）	Upadacitinib

2.5.1.2.2 化学名及び構造

化学名： (3S,4R)-3-Ethyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hydrate (2:1)

図 2.5.1.2-1. ウパダシチニブの構造



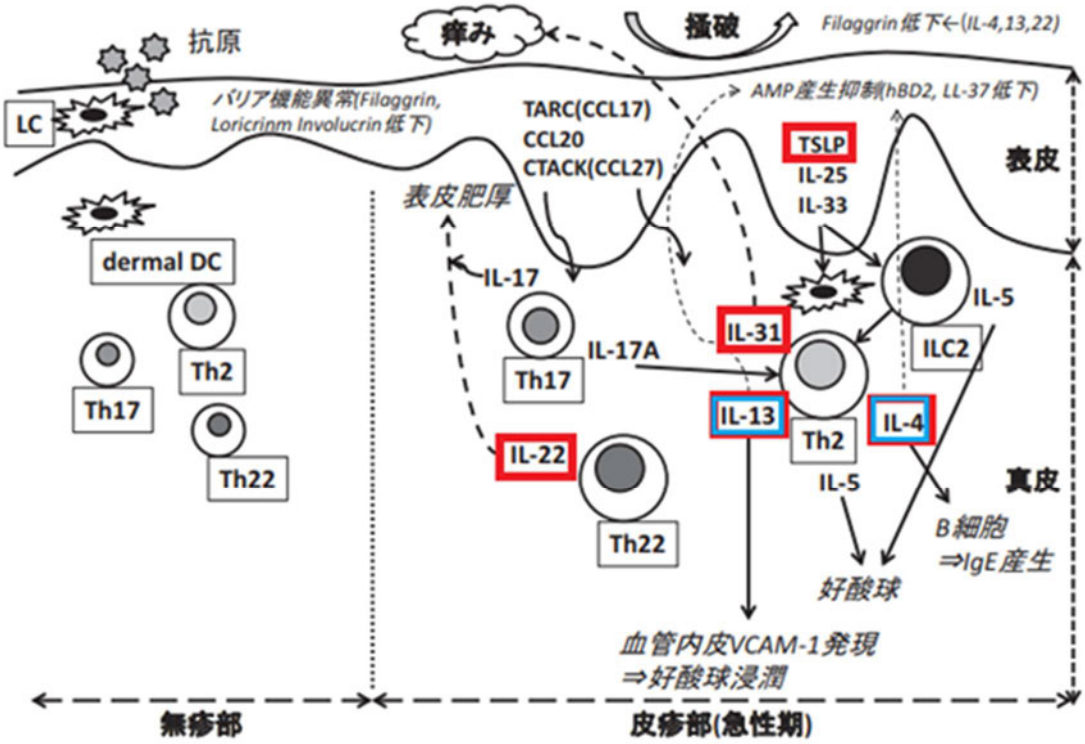
分子式：	$C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (半水和物，A-1293543.0)
分子量：	389.38 (半水和物，A-1293543.0)

ウパダシチニブは，選択的ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬であり，選択的かつ可逆的に JAK を阻害し，シグナル伝達兼転写活性化因子（以下「STAT」）リン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。in vitro での検討において，他のアイソフォームと比較して，より低濃度で JAK1 を阻害した。アトピー性皮膚炎をはじめ，乾癬性関節炎（関節症性乾癬），潰瘍性大腸炎，クローン病，軸性脊椎関節炎，及び巨細胞性動脈炎などに対して，本邦を含む世界各国で開発されており，本邦では 2020 年 1 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を適応症として承認を取得しており，「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎（関節症乾癬）（関節の構造的損傷の防止を含む）」の適応症を申請中である。

2.5.1.2.3 アトピー性皮膚炎の病態生理におけるウパダシチニブの標的

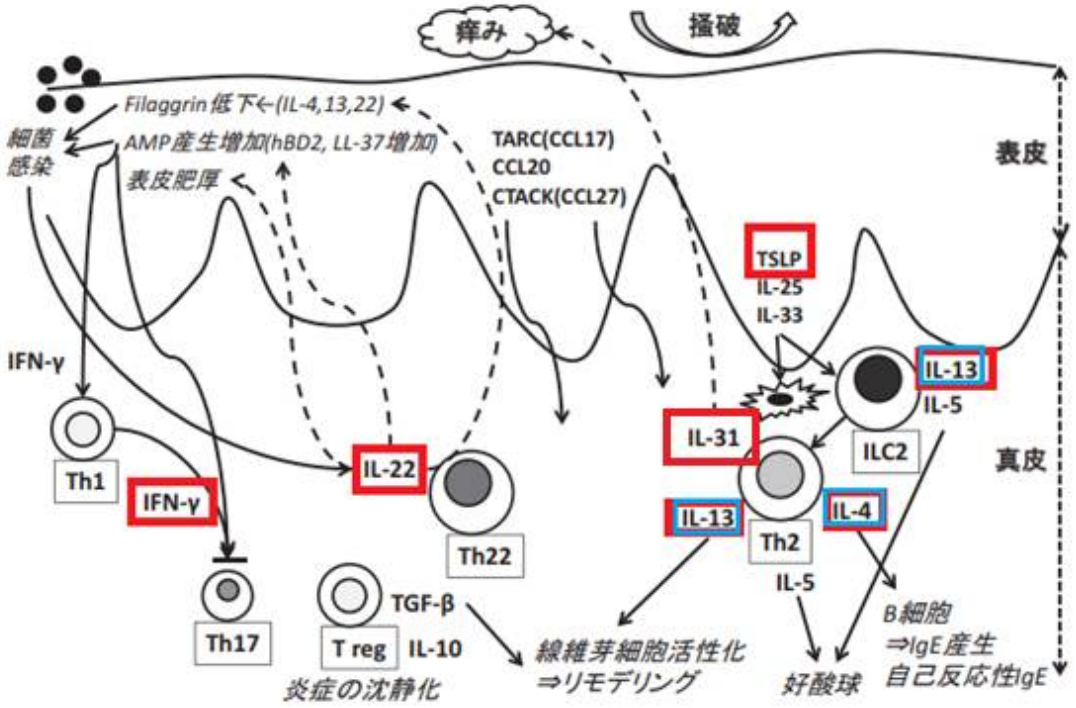
アトピー性皮膚炎の炎症の病因は複雑であり，急性期はヘルパーT（以下「Th」）2 及び Th22 細胞，慢性期は Th1，Th2，Th17，及び Th22 細胞の作用が大きく関与しており，アトピー性皮膚炎の皮膚病変は，これらの Th 細胞が産生する炎症性サイトカイン及びケモカインの局所発現により誘発される[40]。急性期のアトピー性皮膚炎の皮膚病変に関与するサイトカイン（IL-4，IL-13，IL-22，IL-31，及び胸腺間質性リンパ球新生因子［以下「TSLP」］）を図 2.5.1.2-2. に，慢性期のアトピー性皮膚炎の皮膚病変に関与するサイトカイン（IL-4，IL-13，IL-22，TSLP，及びインターフェロン-ガンマ（以下「IFN-γ」）を図 2.5.1.2-3. に示す。これらのサイトカインのうち，デュピルマブは IL-4 及び IL-13 のみを標的としているが，これら全てのサイトカインのシグナル伝達には，ウパダシチニブが標的とする JAK1 がシグナル伝達メディエーターとして関与している[41,42]。

図 2.5.1.2-2.　　急性期のアトピー性皮膚炎の皮膚病変に関与するサイトカイン



ウパダシチニブが JAK1 を阻害することにより影響を及ぼすサイトカインを赤枠，デュピルマブが阻害するサイトカインを青枠で示した。急性期では掻破などで破壊された皮膚は TSLP などを分泌し，2 型自然リンパ球が動員され，IL-13 などを分泌し，Th2 炎症を誘導する。Th2 細胞からの IL-4 は B 細胞に免疫グロブリン E 産生を，IL-13 は好酸球を動員させる。IL-4 及び IL-13 は共同して表皮のフィラグリン産生の低下や，アデノシン一リン酸（以下「AMP」）の産生抑制を引き起こすことで皮膚のバリア異常を誘導する。同様に Th2 サイトカインである IL-31 は痒みを引き起こし，更なる掻破を起こさせる。Th22 サイトカインの IL-22 は，AMP の産生を抑制するとともに，IL-17 と共同して表皮肥厚を誘導する [43]。

図 2.5.1.2-3.　　慢性期のアトピー性皮膚炎の皮膚病変に関与するサイトカイン



ウパダシチニブが JAK1 を阻害することにより影響を及ぼすサイトカインを赤枠，デュピルマブが阻害するサイトカインを青枠で示した。慢性期では，Th2 細胞に加えて Th22 細胞が増加し，IL-4，IL-13 及び IL-22 が共同して表皮のフィラグリンの発現を抑制し，皮膚バリア機能低下と細菌感染の原因となる。また IL-22 は表皮肥厚も引き起こす。細菌感染は T 細胞からの IL-22 産生を更に活性化し，IL-22 は AMP の産生増加を誘導し，AMP は T 細胞に対して IFN-γ の誘導因子として作用し，Th1 細胞が出現する。また，IFN-γ は表皮細胞のアポトーシスを誘導する。更に，炎症を鎮静化するために制御性 T 細胞（以下「T reg」）が IL-10 及びトランスフォーミング増殖因子 β（以下「TGF-β」）を産生し，TGF-β は IL-13 とともに線維芽細胞の活性化とリモデリングの促進に寄与すると考えられる [43]。

非受容体型チロシンキナーゼの一種である JAK ファミリーは炎症性疾患の病態生理で極めて重要な役割を持つシグナル伝達メディエーターとして注目されており，JAK1，JAK2，JAK3，及びチロシンキナーゼ 2 の 4 種に分類される。現在，これらの JAK ファミリーに対して異なる選択性プロファイルを有する JAK 阻害剤の開発が世界各国で進められており，本邦では，本剤の他に，経口剤として JAK1，JAK2，及び JAK3 に対して強い阻害活性を示すトファシチニブ，並びに JAK1 及び JAK2 に対してより強い阻害活性を示すバリシチニブ，及びすべての JAK ファミリーを阻害するペフィシチニブが関節リウマチに対する治療薬として承認されている。また，JAK 1 及び JAK2 に対してより強い阻害活性を示すルキソリチニブが骨髄線維症に対する治療薬として承認されている [44-47]。更に，すべての JAK ファミリーを阻害する外用 JAK 阻害剤であるデルゴシチニブが，本邦で世界に先駆けて 2020 年 1 月に承認された。

ウパダシニブは，in vitro 試験において，JAK1 の活性をより強く阻害し，有効濃度下で JAK2 及び JAK3 に及ぼす影響は小さかった。JAK1 は炎症性サイトカインシグナル伝達，JAK2 は赤血球成熟，JAK3 は免疫監視及びリンパ球機能において重要である。ウパダシチニブは，炎症性サイトカインシグナル伝達に重要な JAK1 を阻害することにより，アトピー性皮膚炎に関連する炎症を低減することが期待され，一方で増殖因子シグナル伝達及び宿主防御に関連する JAK2 及び JAK3 シグナル伝達への影響を低減できる可能性があることから，JAK 阻害薬のベネフィット-リスクプロファイルを改善することを期待し，開発された。

アトピー性皮膚炎は重篤な慢性疾患であり，基本治療である副腎皮質ステロイド外用薬の有効性は限定的な場合があり，全身治療の選択肢も限られているため，中等症以上のアトピー性皮膚炎の治療を選択するうえで，依然としてアンメットメディカルニーズが存在する。ウパダチニブは，JAK1 を標的とすることで，アトピー性皮膚炎，並びに関連する炎症及びそう痒の病理発生に関連している複数のサイトカインを阻害することにより，アトピー性皮膚炎に対する高い有効性を示すことが期待される。また，現在唯一承認されているアトピー性皮膚炎に対する抗体製剤であるデュピルマブの臨床試験と同程度の患者層を対象としたウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験から，ウパダシチニブはデュピルマブより高い有効性が期待できる結果が得られている。更に，注射剤であるデュピルマブに対し，ウパダシチニブは錠剤であるため，アトピー性皮膚炎患者に対する導入及び継続の利便性が期待される。したがって，ウパダシチニブは，今後のアトピー性皮膚炎の標準治療を大きく変える画期的な薬剤となる可能性がある。

2.5.1.3 アトピー性皮膚炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画

アトピー性皮膚炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発は，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に，複数の用量を用いたウパダシチニブ単独療法及び併用療法（副腎皮質ステロイド外用薬との併用）の有効性及び安全性を評価する目的で計画された。第 III 相試験（M16-045 試験［5.3.5.1-1 項及び 5.3.5.1-1-2 項］，M16-047 試験［5.3.5.1-3 項及び 5.3.5.1-3-2 項］，及び M17-377 試験［5.3.5.1-5 項及び 5.3.5.1-5-2 項］）ではウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の有効性及び安全性を検討することとした。第 IIb 相試験（M16-048 試験［5.3.5.1-6 項］）ではウパダシチニブ 7.5 mg（いずれも 1 日 1 回）についても有効性及び安全性を検討した。なお，M16-048 試験では，酒石酸塩 30%含有製剤（直接圧縮法）を用いたが，第 III 相試験では製造効率を高めた酒石酸塩 20%含有製剤（湿式造粒法）を用いた。

2.5.1.3.1 海外臨床開発計画

海外での臨床開発計画では，中等症から重症（日本の重症度では重症から最重症：厚生労働科学研究班）の成人アトピー性皮膚炎被験者を対象に，日本を含む国際共同，第 IIb 相，用量設定試験（M16-048 試験）を実施し，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の用法及び用量で検討した。本試験の有効性，安全性及び曝露–反応解析に基づき，第 III 相試験に対する用法及び用量としてウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を選

択した。また，別の疾患を対象としたウパダシチニブの試験より得られている薬物動態，薬力学，及び安全性データでも，これらの用量選択が支持された。

第 III 相試験は，ウパダシチニブを単独又は副腎皮質ステロイド外用薬と併用したときの有効性及び安全性を評価する 3 試験（M16-045 試験，M16-047 試験，及び M18-891 試験）であり，このうち M16-045 試験及び M16-047 試験は日本人を含む国際共同試験として実施した。

2.5.1.3.2 国内臨床開発計画

国内での臨床開発計画は，国際共同第 IIb 相試験（M16-048 試験），2 つの国際共同第 III 相試験（M16-045 試験及び M16-047 試験），及び国内第 III 相試験（M17-377 試験）の計 4 試験で構成される。

実際のアトピー性皮膚炎治療の中心として使用されるのは抗炎症外用薬であることから，第 III 相試験では単独療法に加えて抗炎症外用薬との併用療法での有効性と安全性の評価が必要であると判断し，単独療法試験（M16-045 試験）に加え，抗炎症外用薬との併用療法試験（M16-047 試験）にも日本から参加した。また，国内第 III 相試験（M17-377 試験）では抗炎症外用薬との併用療法でのウパダシチニブの長期安全性を検討することとした。抗炎症外用薬は，アトピー性皮膚炎患者での有効性及び安全性は科学的に十分に検討されており，ウパダシチニブと併用したときの安全性への影響は少ないと判断し，第 III 相臨床試験を開始した。

2.5.1.3.3 臨床試験の概要

2.5.1.3.3.1 第 IIb 相試験

M16-048 試験（単独療法試験）

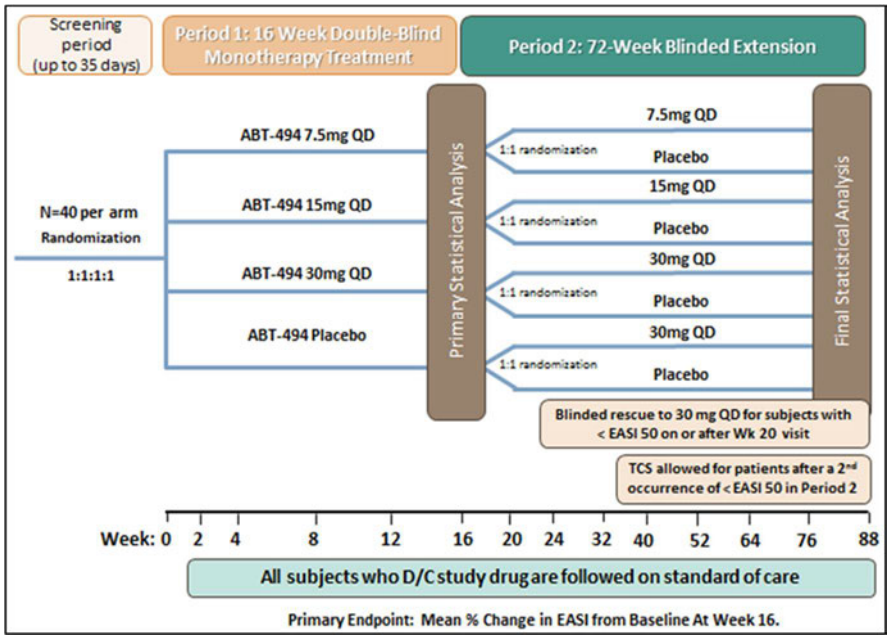
M16-048 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の成人（18 歳以上）のアトピー性皮膚炎患者を対象に，ウパダシチニブとプラセボの有効性及び安全性を比較する，ランダム化，二重盲検，第 IIb 相試験である。試験デザインの概略を図 2.5.1-4 に示す。

第 1 ピリオドでは，プラセボ，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群にそれぞれ 1:1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，16 週間投与した。地理的地域（米国 / プエルトリコ / カナダ，欧州（以下「EU」） / オーストラリア，及び日本）を層別因子とした。主要評価項目（投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率）では，プラセボ，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，及び 30 mg 群での用量反応関係を確認することとした。

投与 16 週時に第 2 ピリオドへ移行し，第 1 ピリオドでプラセボ群に割り付けられた被験者をプラセボ又はウパダシチニブ 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，及び 30 mg 群に割り付けられた被験者をプラセボ又は同じ用量群に，それぞれ 1:1 の割合で再度

ランダムに割り付け，72 週間投与した。地理的地域及び投与 16 週時の EASI 75 の達成の有無を層別因子とした。

図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M16-048 試験



D/C = discontinue; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; TCS = topical corticosteroids
相互参照：M16-048 試験 CSR Figure 1

2.5.1.3.3.2 第 III 相試験

M16-045 試験（単独療法試験）

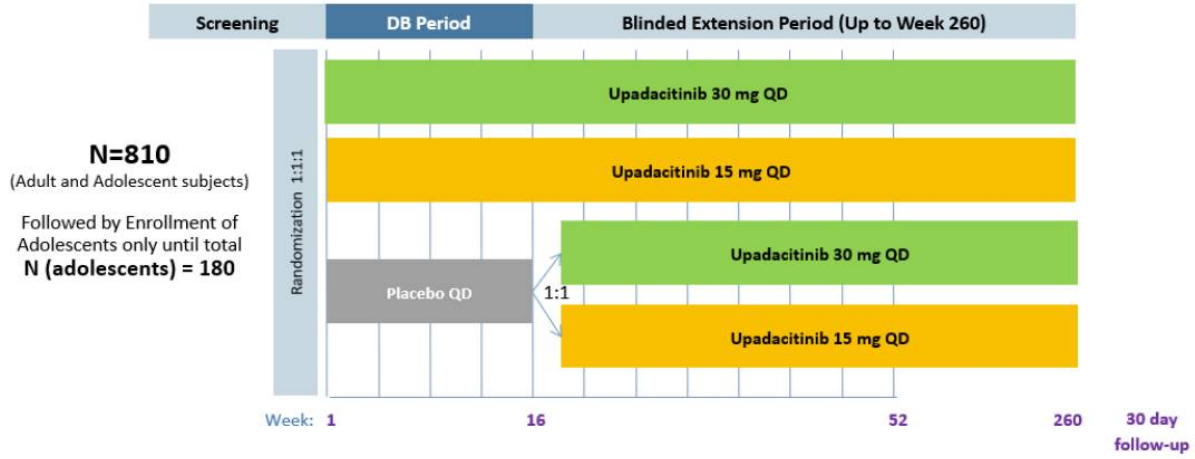
M16-045 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，アトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する，又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）のアトピー性皮膚炎患者を対象に，ウパダシチニブとプラセボの有効性及び安全性を比較するランダム化，二重盲検，第 III 相試験である。M16-045 試験は日本を含む国際共同試験である。試験デザインの概略を図 2.5.1-5 に示す。

二重盲検投与期間では，プラセボ，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群にそれぞれ 1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，16 週間投与した。被験者 810 名の主試験への登録が完了した後は，青少年被験者のみを引き続き同一デザインの追加試験（青少年サブスタディ）に登録し，試験全体（主試験 + 青少年サブスタディ）で青少年被験者を 180 名登録することとした。主試験では，ベースライン疾患重症度（中等症［バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎（以下「vIGA-AD」）スコア 3］vs. 重症［vIGA-AD スコア 4］），地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ / 日本 / 中国 / その他），及び年齢（青少年［12～17 歳］vs. 成人［18～75 歳］）を層別因子とした。青少年サブスタディでは，ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］vs. 重症［vIGAAD スコア 4］）及び地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ / その他）を層別因子とした。なお，青少年被験者に関しては，(1) 健康被験者並びに関節リウマチ（以下「RA」），クローン病（以下「CD」），アトピー性皮膚炎被験者全体の予備的母集団薬物動態解析において評価した体重 39 kg から 152 kg の範囲内で，体重とウパダシチニブの見かけのクリアランスに相関は認められなかったことから，体重が 40 kg 以上の青少年集団であれば，ウパダシチニブ曝露は成人と同程度であると考えられたこと，(2) 体重が軽い被験者（40 kg 未満）に対するウパダシチニブの使用経験は少ないことの 2 点から，第 III 相臨床プログラムにおいて，青少年被験者の体重は 40 kg 以上と規定した。

投与 16 週時に盲検継続投与期間へ移行し，二重盲検投与期間でプラセボ群に割り付けられた被験者をウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群に 1:1 の割合で再度ランダムに割り付け，投与 260 週時まで投与した。二重盲検投与期間でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 260 週時まで継続投与した。

本承認申請では投与 16 週及び 52 週データカットオフ時の中間報告書を用いた。

図 2.5.1-5.　　試験デザインの概略：M16-045 試験



DB = double-blind; QD = once daily
Note:　This schematic applies to both the main study and adolescent sub-study.

M16-047 試験（副腎皮質ステロイド外用薬併用療法試験）

M16-047 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）のアトピー性皮膚炎患者を対象に，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブとプラセボの有効性及び安全性を比較するランダム化，二重盲検，第 III 相試験である。M16-047 試験は日本を含む国際共同試験である。試験デザインの概略を図 2.5.1-6 に示す。

二重盲検投与期間では，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でのプラセボ，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群にそれぞれ 1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，16 週間投与した。被験者 810 名の主試験への登録が完了した後は，青少年被験者のみを引き続き同一デザインの追加試験（青少年サブスタディ）に登録し，試験全体（主試験 + 青少年サブスタディ）で青少年被験者を 180 名登録することとした。主試験では，ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］vs. 重症［vIGA-AD スコア 4］），地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ / 日本 / 中国 / その他），及び年齢（青少年［12～17 歳］vs. 成人［18～75 歳］）を層別因子とした。青少年サブスタディでは，ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］vs. 重症［vIGAAD スコア 4］）及び地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ / その他）を層別因子とした。なお，M16-045 試験と同様の理由から，青少年被験者の体重は 40 kg 以上と規定した。

投与 16 週時に，盲検継続投与期間へ移行し，二重盲検投与期間でプラセボ群に割り付けられた被験者をウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群に 1:1 の割合で再度ランダ

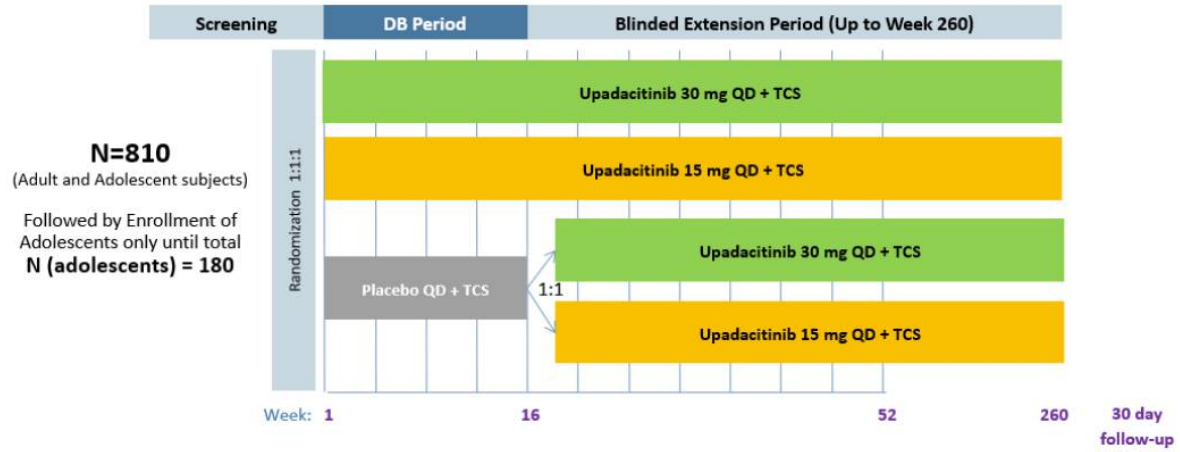
ムに割り付け，投与 260 週時まで投与した。二重盲検投与期間でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 260 週時まで継続投与した。

すべての被験者は，ベースラインより以下のステップダウンレジメンで，副腎皮質ステロイド外用薬による治療を開始し，投与 52 週時まで継続した：

- 活動性病変部に Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を最大 3 週間 1 日 1 回外用する。病変部位によっては，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害薬を用いる。
- 病変部が改善した場合（消失又はほぼ消失），又は 3 週間連続して Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を外用した場合，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬に切り替える。Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害薬を用いている場合は，これらを漸減する。この切り替え又は漸減後，7 日間治療した後，これらの外用薬による治療を中止する。
- 病変が再燃又は持続する場合は，上述のステップダウンレジメンによる治療を再開する。

本承認申請では投与 16 週及び 52 週データカットオフ時の中間報告書を用いた。

図 2.5.1-6. 試験デザインの概略：M16-047 試験



DB = double-blind; QD = once daily; TCS = topical corticosteroids

Notes: This schematic applies to both the main study and adolescent sub-study.
TCS inhibitors permitted for use in areas where TCS is generally not advisable.

M17-377 試験（副腎皮質ステロイド外用薬併用療法試験）

M17-377 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する日本人の中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）のアトピー性皮膚炎患者を対象に，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブとプラセボの安全性を比較するランダム化，二重盲検，第 III 相試験である。試験デザインの概略を図 2.5.1-7 に示す。

二重盲検投与期間では，プラセボ，ウパダシチニブ 15 mg，30 mg（いずれも 1 日 1 回）群にそれぞれ 1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，副腎皮質ステロイド外用薬併用下で 16 週間投与した。ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］vs. 重症［vIGA-AD スコア 4］），及び年齢（18 歳未満 vs. 18～40 歳 vs. 40 歳超）を層別因子とした。なお，M16-045 試験と同様の理由から，青少年被験者の体重は 40 kg 以上と規定した。

投与 16 週時に，盲検継続投与期間へ移行し，二重盲検投与期間でプラセボ群に割り付けられた被験者をウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群に 1:1 の割合で再度ランダムに割り付け，投与 160 週時まで投与した。二重盲検投与期間でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 160 週時まで継続投与した。

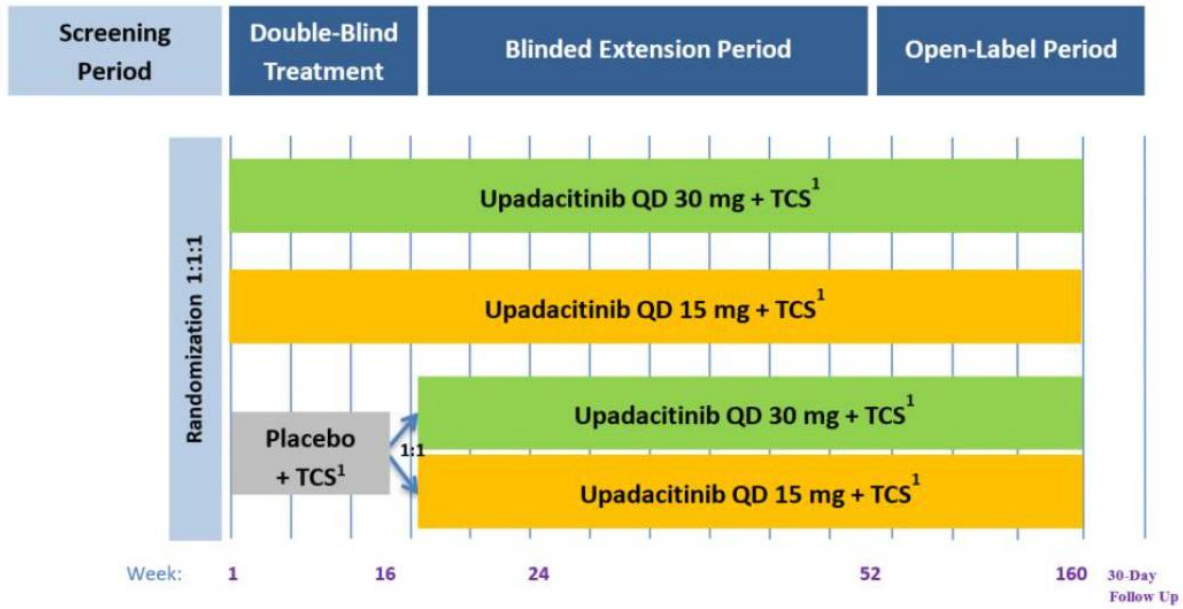
すべての被験者は，ベースラインより以下のステップダウンレジメンで，副腎皮質ステロイド外用薬による治療を開始し，投与 16 週時まで継続した：

- 活動性病変部に Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を最大 3 週間 1 日 1 回外用する。病変部位によっては，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害薬を用いる。
- 病変部が改善した場合（消失又はほぼ消失），又は 3 週間連続して Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を外用した場合，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬に切り替える。Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害薬を用いている場合は，これらを漸減する。この切り替え又は漸減後，7 日間治療した後，これらの外用薬による治療を中止する。
- 病変が再燃又は持続する場合は，上述のステップダウンレジメンによる治療を再開する。

なお，M17-377 試験では，機構との合意に基づき，全体の目標症例数の 9.4%にあたる症例数の青少年を組み入れることを目標とした。

本承認申請では投与 24 週及び 52 週データカットオフ時の中間報告書を用いた。

図 2.5.1-7.　　試験デザインの概略：M17-377 試験



QD = once daily; TCS = topical corticosteroids

1. Topical calcineurin inhibitors permitted for use in areas where TCS generally not advisable.

2.5.1.3.4　　国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

本承認申請では，評価資料として 2 つの国際共同第 III 相試験（M16-045 試験及び M16-047 試験），国際共同第 IIb 相試験（M16-048 試験），及び国内第 III 相試験（M17-377 試験）の計 4 試験の結果を用いることとした。以下にその妥当性を示す。

内因的要因について

日本人健康被験者を対象に，ウパダシチニブの速放カプセル製剤を用いてウパダシニブの単回投与及び反復投与時の薬物動態を検討した第 I 相試験（M13-543 試験）の結果，健康な日本人被験者と欧米被験者で曝露量は同程度であったことから，ウパダシチニブの薬物動態は日本人と欧米人間の民族的要因の影響を受けにくいものと考えられた。

外因的要因について

世界的には 1980 年に作成された Hanifin & Rajka の診断基準が頻用されている。日本皮膚科学会による診断基準 [21] が Hanifin & Rajka の診断基準と異なる点は，アトピー疾患の既往歴・家族歴を基本項目から参考項目にした点であるが，アトピー性皮膚炎の定義（概念）としてアトピー素因が明記されており，ほとんど一致している。

疾患活動性の評価方法について，臨床試験では米国の EASI（最高点数 72 点）が頻用されており，国内外で差はないと考えられる。

第一選択薬は副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬であり，重症の患者や効果不十分の場合には全身療法を実施する。承認薬が異なるものの診療ガイドラインに国内外で大きな差異はない[6,23,48-49]。

日本人集団と全体集団の一貫性について

M16-045 試験及び M16-047 試験のいずれも，主要評価項目の「投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合」及び「投与 16 週時に vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上低下した被験者の割合」で，日本人集団と全体集団でのウパダシチニブ（15 mg 及び 30 mg）の有効性は一貫していた（2.5.4.4.1 項，2.5.4.4.2 項）。また，M16-045 試験及び M16-047 試験のいずれでも，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の用量反応関係が認められ，日本人集団と全体集団で類似していた（2.5.4.4.5.1 項，2.5.4.4.5.2 項）。

国際共同第 III 相試験（M16-045 試験及び M16-047 試験）と国内第 III 相試験（M17-377 試験）の結果の類似性について

M17-377 試験で，日本人の中等症から重症の青少年及び成人のアトピー性皮膚炎患者を対象に，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの安全性は許容可能な範囲内であり，ウパダシチニブの他疾患を含めたこれまでに JAK 阻害剤で認められたものと比較し新たな安全性リスクは認められず，M16-045 試験及び M16-047 試験の結果と類似していた（2.5.5.9 項）。

以上のことから，本邦で「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の適応を取得するため，ウパダシチニブの単独療法及び併用療法の有効性，安全性，及び忍容性を国際共同試験にて評価を行うことは妥当であると申請者は考えている。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請に用いた国内外で行われたウパダシチニブの臨床試験（M16-048 試験，M16-045 試験，M16-047 試験，及び M20-017 試験［5.3.1.2-1 項］）は，いずれも日米 EU 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議の GCP ガイドライン（ICH-GCP）を遵守して実施された。国内臨床試験である M17-377 試験は，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドラインも遵守して実施された。

2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言

[redacted]に先立ち，日本医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）との医薬品[redacted]相談（受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]），医薬品[redacted]

[redacted]相談（受付日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行い，[redacted]について意見を求めた。

医薬品[redacted]相談

医薬品[redacted]相談の概要は，以下のとおりであった（1.13 参照）。

相談事項

- 相談事項 1：2 つの[redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）と[redacted]試験（[redacted]試験）の[redacted]を[redacted]とすることの[redacted]について。
- 相談事項 2：[redacted]として[redacted]するための[redacted]について。

相談事項 1：

機構の意見

＜[redacted]の[redacted]への[redacted]について＞

[redacted]では，ヤヌスキナーゼ阻害剤（バリシチニブ及びトファシチニブ）での報告（オルミエント錠 2 mg，同錠 4 mg 平成 29 年 5 月 19 日付け審査報告書及びゼルヤンツ錠 5 mg 平成 25 年 2 月 28 日付け審査報告書）と同様に[redacted]。更に，[redacted]（[redacted]）[redacted]によって，[redacted]との報告（[redacted]）があること等から，[redacted]と考える。しかしながら，[redacted]からは，[redacted]と判断でき，[redacted]試験[redacted]を[redacted]とすることは受入れ可能と考える。ただし，[redacted]には[redacted]があり，[redacted]ことを踏まえると，[redacted]試験[redacted]に当たり，以下の点に対応する必要があると考える。

・[redacted]を用いて，[redacted]こと
・[redacted]について，[redacted]こと

なお，[redacted]試験に関して，[redacted]と考えられる[redacted]を速やかに実施することを勧める。

＜[redacted]の[redacted]を[redacted]ことについて＞

[redacted]した際の長期安全性に大きな問題は認められず，[redacted]に[redacted]したときの[redacted]，[redacted]における[redacted]と相談者は説明している。

以上を踏まえると，[redacted]に対する[redacted]を[redacted]によって[redacted]と考える。

相談者の意見

＜[redacted]の[redacted]への[redacted]について＞

機構の意見を了解した。[redacted]を[redacted]し，[redacted]する。また，[redacted]に[redacted]を[redacted]し，[redacted]する。

なお，[redacted]試験では[redacted]ため，[redacted]。

＜[redacted]の[redacted]を[redacted]ことについて＞

[redacted]における[redacted]，[redacted]への[redacted]であること，また，[redacted]ことから，[redacted]に対する[redacted]と考える。なお，今後，[redacted]に対する[redacted]試験を実施する予定であり，当該試験から[redacted]し，[redacted]である。

相談事項 2：

機構の意見

[redacted]に[redacted]を[redacted]とした臨床データパッケージを構築できる可能性はあると考える。

なお，[redacted]に関しては，[redacted]ことに留意する必要がある。

＜[redacted]試験[redacted]ついて＞

（1）[redacted]について

[redacted]において[redacted]ことから，[redacted]を確認し，[redacted]を勧める。また，[redacted]試験で[redacted]が[redacted]に対する[redacted]ことから，[redacted]

[redacted]において[redacted]
が適切と考える。

（2）[redacted]について
[redacted]では，[redacted]にあたって，[redacted]
[redacted]に，[redacted]
[redacted]とする[redacted]試験において
[redacted]と考える。

相談者の意見
（1）[redacted]について
機構の意見を了解した。[redacted]は[redacted]で[redacted]する。
（2）[redacted]について
以下の理由から，[redacted]試験における[redacted]と考える。なお，[redacted]
[redacted]試験によって，[redacted]と考えられる[redacted]
[redacted]され，[redacted]している。
・[redacted]ため，[redacted]
[redacted]するため
・[redacted]では，[redacted]
[redacted]ため

医薬品[redacted]相談
医薬品[redacted][redacted][redacted]相談実施後，医薬品[redacted]相談を実施した。本相談の概要は，以下のとおりであった（1.13 参照）。

相談事項
医薬品[redacted][redacted][redacted]相談における議論を踏まえ，[redacted]試験，[redacted]試験及び[redacted]試験の試験計画を以下のように[redacted]ことについて，機構の意見を確認したい。
（1）[redacted]
[redacted]について
[redacted]は，[redacted]を[redacted]し，[redacted]
[redacted]であり，[redacted]
[redacted]である。また，[redacted]
[redacted]する。[redacted]によると，[redacted]
[redacted]するために[redacted]することは[redacted]であり，[redacted]

[redacted]は[redacted]とのことである。以上から，[redacted]試験で[redacted]する。ただし，[redacted]する。

（2）[redacted]について

対面助言を受け，全ての[redacted]試験において[redacted]する。[redacted]が[redacted]試験では，[redacted]する。[redacted]を全ての[redacted]試験に[redacted]する。

（3）[redacted]の[redacted]を[redacted]ことについて

[redacted]とは別に，[redacted]とした[redacted]試験を実施予定である（[redacted]）。[redacted]及び[redacted]の[redacted]試験での[redacted]を[redacted]し，[redacted]する。[redacted]では，[redacted]。[redacted]試験では，[redacted]の[redacted]を[redacted]が，[redacted]が[redacted]。以上から，[redacted]試験では，[redacted]する。

（4）[redacted]について

[redacted]試験の[redacted]を[redacted]し，[redacted]試験は[redacted]試験は[redacted]試験は[redacted]とする。また，[redacted]試験では[redacted]する。

機構の意見

（1）[redacted]について

[redacted]について，[redacted]及び[redacted]の[redacted]ことは理解する。

[redacted]の[redacted]のため，[redacted]をもって[redacted]異論はない。

（2）[redacted]について

[redacted]する。

[redacted]試験に加えて[redacted]試験及び[redacted]試験においても[redacted]であったが，[redacted]。

なお，[redacted]ことから，[redacted]場合に，[redacted]については相談者側で理解しておくこと。

（3）[redacted]の[redacted]を[redacted]ことについて

相談者の提案（[redacted]こと）は理解したが，[redacted]が[redacted]場合には，[redacted]ため，[redacted]。その場合は，[redacted]に相談すること。

（4）[redacted]について

[redacted]試験，[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]及び[redacted]試験に[redacted]ことについて理解した。

[redacted]試験の[redacted]について，[redacted]を[redacted]と機構は考える。

以上のとおり，[redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）と[redacted]試験（[redacted]試験）について[redacted]。[redacted]の結果，[redacted]では，[redacted]し，[redacted]による[redacted]こととした。また，[redacted]は[redacted]で[redacted]こととした。

これらの相談結果を踏まえ，[redacted]を[redacted]とし，[redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験），[redacted]試験（[redacted]試験），及び[redacted]試験（[redacted]試験）の[redacted]，[redacted]こととした。

2.5.1.6 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

本承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

相	国内試験 [a]	国際共同試験 [a]	海外試験
第 I 相 試験	---	---	M20-017（5.3.1.2-1 項）
第 IIb 相 試験	---	M16-048（5.3.5.1-6 項） アトピー性皮膚炎（比較試験）	---
第 III 相 試験	M17-377（5.3.5.1-5 項［24 週時報告書］），（5.3.5.1-5-2 項［52 週時報告書］） アトピー性皮膚炎（比較試験）	M16-045（5.3.5.1-1 項［16 週時報告書］），（5.3.5.1-1-2 項［52 週時報告書］） アトピー性皮膚炎（比較試験） M16-047（5.3.5.1-3 項［16 週時報告書］），（5.3.5.1-3-2 項［52 週時報告書］） アトピー性皮膚炎（比較試験）	

注：□ 評価資料

a. 日本人が参加している試験

2.5.1.7 参考文献

1. Williams HC, Wüthrich B. The natural history of atopic dermatitis. In: Williams HC, ed. Atopic dermatitis: the epidemiology, causes, and prevention of atopic eczema. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2000. p.41–59.
2. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(5):476-86.
3. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2005;352(22):2314-24.
4. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, et al. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. Sleep Med Rev. 2010;14(6):359-69.
5. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):491-8.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.
7. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(12):833-42.
8. Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CEM, et al. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. J Psychosom Res. 2004;57(2):195-200.
9. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, et al. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. Acta Derm Venereol. 2004;84(3):205-12.
10. Nishioka, K. Atopic eczema of adult type in Japan. Australas J Dermatol.1996;37 Suppl 1:S7-9.
11. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9(2):169-80.
12. Jonathan S, Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, et al. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based Study. J Invest Dermatol. 2015;135(1):56-66.
13. Rehka J, Jhamnani RD, Levin S, Rasooly M, et al. Impact of food allergy on the growth of children with moderate-severe atopic dermatitis. J. Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1526-9.

14. Bieber T. Atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2010;22(2): 125-37.

15. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, et al. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. Semin Cutan Med Surg. 2012;31(3 Suppl):S18-22.

16. Silverberg, JI. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019 Jan;7(1):28-33; Vakharia PP, Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. Am J Clin Dermatol. 2019;20(6):771-9).

17. Takeuchi S, Esaki H, Furue M. Epidemiology of atopic dermatitis in Japan. J Dermatol. 2014;41(3);200-4.

18. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018;73(6):1284-93.

19. 河野陽一：アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究，平成 18～20 年度総合研究報告書，2009:1-11.

20. Riumachi arerugi taisakuiinkai houkokusyo [in Japanese]. Report of the Committee to Provide the Means of Rheumatic and Allergic Diseases. Tokyo: The Disease Measures Working Group, Health Science Council of Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011.

21. Katoh N, Ohya Y, Ikeda, M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. Allergol Int. 2020;69:356-69.

22. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy. 2006;61(8):969-87.

23. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. Pediatr Drugs. 2013;15(4):303-10.

24. Coondoo A, Phiske M, Verma S, et.al. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. Indian Dermatol Online J. 2014;5(4):416-25.

25. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327-49.

26. Patel N, Feldman SR. Adherence in Atopic Dermatitis. Adv Exp Med Biol. 2017;1027:139-159. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_12. PMID: 29063437.

27. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. Br J Ophthalmol. 1998;82(6):704-8.

28. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):295-9.

29. Wei W, Anderson P, Gadkari A et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. J Dermatol 2018;45(2):150-7.

30. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48.

31. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10086):2287-303.

32. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(6):850-78.

33. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018;178(5):1083-101.

34. Ariëns LFM, Gadkari A, van Os-Medendorp H, et al. Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index. Acta Derm Venereol. 2019;99(10):851-7.

35. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020;S0190-9622(20):31152-X..

36. Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, et al. Use of Dupilumab for 543 Adult Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Multicenter, Retrospective Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;0.

37. Halling AS, Loft ND, Silverberg JI, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2020;S0190-9622(20):32442-7.

38. McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42.

39. CORECTIM Ointment 0.5% [package insert]. Chuoh-Ku, Tokyo; Japan Tobacco Inc., Apr 2020.
40. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):769-79.
41. Nobbe S, Dziunycz P, Mühleisen B, et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2012;92(1):24-8.
42. Yang X, Zheng SG. Interleukin-22: a likely target for treatment of autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2014;13(6):615-20.
43. Higashi, N. The Cytokine Network in Pathogensis of Atopic Dermatitis [Japanese]. Journal of Nippon Medical School. 2017;13(1):8-21.
44. XELJANZ Tablets [package insert]. Shibuya-Ku, Tokyo; Pfizer Japan Inc., Sep 2019.
45. OLUMIANT Tablets [package insert]. Chuou-ku, Kobe; Eli Lilly Japan K.K., Sep 2019.
46. JAKAVI Tablets [package insert]. Minato-ku, Tokyo; Novartis Pharma K.K., Nov 2018.
47. Smyraf Tablets [package insert]. Chuoh-ku, Tokyo; Astellas Pharma Inc., Sep 2019.
48. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-32.
49. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(9):1176-93.
50. Jiliang Li. JAK-STAT and bone metabolism. JAKSTAT. 2013;2(3):e23930.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は，フィルムコーティングを施した徐放性製剤を用いた，15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与である。市販用製剤は，15 mg では紫色，30 mg では赤色の，いずれも商業用ロゴがある製剤で，Sligo（アイルランド）のアッヴィの製造施設で製造される。アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相試験では，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。この臨床試験用製剤は，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，商業用ロゴはないものの，市販用製剤と素錠の組成が同一の黄色の製剤であった。

臨床試験用製剤の組成は，フィルムコーティング処方を除くと，市販用製剤の組成と同一である。「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づくと，この処方変更水準は B 水準となり，溶出試験で類似性が示されたことから，臨床試験用製剤と市販用製剤は，生物学的に同等な製剤であることが確認された。更に，第 I 相 M20-017 試験において，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の条件下で臨床試験用製剤と市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討したところ，15 mg 及び 30 mg 含量の製剤のいずれについても，相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は生物学的同等性の基準の範囲内であった。

関節リウマチの承認申請時に実施した第 I 相試験（M15-878 試験）から，ウパダシチニブ市販用製剤を投与後の血漿中曝露量は，高脂肪/高カロリー食の摂取によって臨床的に意味のある程度の影響を受けないことが示されている。そのため，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，アトピー性皮膚炎を対象とした開発において食事の影響を評価するための追加の試験は実施していない。なお，アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験でも食事の有無にかかわらずウパダシチニブが投与された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ウパダシチニブを単回及び反復投与したときの薬物動態，吸収，分布，代謝及び排泄，薬物相互作用及び特殊集団における薬物動態の評価を目的とした第 I 相試験は，関節リウマチの承認申請時に実施しており，アトピー性皮膚炎を対象とした開発において新たな第 I 相臨床薬理試験は実施していない。

第 IIb 相 M16-048 試験，第 III 相 M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験，並びに M16-045 試験と同じデザインの海外第 III 相 M18-891 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態（以下「PPK」）解析により，アトピー性皮膚炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した。また，M16-048 試験，M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験で得られたデータを用いて曝露－反応解析を実施し，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を評価した。詳細は 2.7.2 項に記載した。

2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態

PPK 解析により，アトピー性皮膚炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した。アトピー性皮膚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，成人（18 歳～75 歳）及び青少年（12～17 歳）患者における血漿中曝露量（モデル推定値）は，いずれの投与量においても，成人と青少年患者で類似していた。また，アトピー性皮膚炎患者及び関節リウマチ患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときのウパダシチニブの血漿中濃度（実測値及びモデル推定値）は，いずれの投与量においても同程度であった。

ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

肝機能障害の影響

関節リウマチ承認申請時に実施した第 I 相 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 15 mg を単回投与したときの AUC（中心値）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。また，PPK 解析において，ベースラインの ALT，AST，及び血清ビリルビン濃度とアトピー性皮膚炎患者でのウパダシチニブの見かけのクリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの中央コンパートメント分布容積（以下「Vc/F」）との間に関連傾向は認められなかった。

以上のことから，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アトピー性皮膚炎患者に投与する際，用量調節は不要と考えられる。重度肝機能障害を有する被験者を対象としたウパダシチニブの試験は実施していないため，重度肝機能障害を有する患者への投与は推奨されない。

腎機能障害の影響

関節リウマチの承認申請時に実施した第 I 相 M13-551 試験において，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者において，ウパダシチニブの C_{max}（中心値）は正常腎機能被験者

と同程度であったものの，AUC_{inf}（中心値）は正常腎機能被験者と比較してそれぞれ 18%，33%及び 44%高かった。また，PPK 解析において，クレアチニンクリアランス（以下「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，アトピー性皮膚炎患者における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結果，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おおむね一致していた。

以上のことから，ウパダシチニブを軽度又は中等度の腎機能障害を有するアトピー性皮膚炎患者に投与する際，用量調節は不要と考えられる。一方，重度の腎機能障害を有するアトピー性皮膚炎患者については，ウパダシチニブの AUC_{inf} が正常腎機能被験者と比較して 44%上昇したことから，1 日 1 回 15 mg の投与が推奨される。

年齢の影響

成人（18 歳～75 歳）及び青少年（12～17 歳，体重 40 kg 以上）のアトピー性皮膚炎患者から得られたデータを用いて PPK 解析を実施し，ウパダシチニブの曝露量に対する年齢の影響を評価した結果，連続変数及び離散変数（成人と青少年）のいずれの変数とした場合でも，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とならなかった。また，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，成人と青少年のアトピー性皮膚炎患者で類似していた。以上のことから，ウパダシチニブの曝露量に対し年齢は影響を及ぼさないと考えられる。

体重，性別及び人種の影響

アトピー性皮膚炎患者から得られたデータを用いた PPK 解析の結果，体重，性別及び人種はいずれもウパダシチニブの薬物動態に臨床的に意味ある影響を及ぼさないことが示された。これは，関節リウマチ承認申請時の知見と同様であった。そのため，ウパダシチニブをアトピー性皮膚炎患者に投与する際，体重，性別及び人種に基づく用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.2 薬物相互作用

関節リウマチ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 阻害薬との併用によってそれぞれ約 70%及び 75%増加し，強い CYP3A 誘導薬との併用によっていずれも約 50%減少することが示されている。強い CYP3A 阻害薬と併用したとき，ウパダシチニブの曝露量（AUC）が 75%増加したことから，強い CYP3A 阻害薬を継続的に投与中の患者には，1 日 1 回 15 mg の用量が推奨される。

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は，これらの薬剤との併用はウパダシチニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示されている。また，ウパダシチニブは，メトトレキサート，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，ロスバスタチン，アトルバスタチン並びに 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。

2.5.3.3 曝露－反応関係

第 IIb 相及び第 III 相試験で得られたデータを用いて曝露 - 反応解析を実施し，日本人アトピー性皮膚炎患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性との関係性について検討した。

EASI 75，EASI 90，vIGA-AD 0/1 及び最悪のかゆみの NRS の有効性評価項目を用いて曝露－反応解析を実施した。ロジスティック回帰モデルを用いて，ウパダシチニブ単独療法における曝露量と有効性の関係について検討したところ，投与 16 週時の EASI 75，EASI 90，vIGA-AD 0/1 及び最悪のかゆみの NRS スコアの有効性評価項目に対し，統計学的に有意な関係性が認められた。同様に，副腎皮質ステロイド外用薬併用療法におけるウパダシチニブの曝露量と有効性の関係について検討したところ，投与 16 週時の EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 に対し，統計学的に有意な関係性が認められた。

共変量解析の結果，ウパダシチニブ単独療法及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，曝露量と有効性の関係に対し，日本人と非日本人で有意な差は認められなかった。更に，年齢（成人と青少年）及び体重についても曝露量と有効性の関係に対し統計学的に有意な影響を与える因子と特定されなかったことから，年齢（成人と青少年）及び体重は，曝露量と有効性の関係に影響を及ぼさないことが示唆された。

ウパダシチニブ単独療法時及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法時において，日本人アトピー性皮膚炎患者に 1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与したときの 16 週時の有効性を最終曝露－反応モデルを用いて予測した。その結果，30 mg 投与時では 15 mg 投与時と比べ，単独療法における EASI 75，EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 の予測奏効率が 8～15%高く，副腎皮質ステロイド外用薬併用療法における EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 の予測奏効率がそれぞれ 12%及び 11%高かった。このことから，単独療法及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，15 mg 投与時と比べ 30 mg 投与時により高い臨床的なベネフィットが得られることが示唆された。副腎皮質ステロイド外用薬併用療法におけるプラセボでの EASI 90 及び vIGA-AD 0/1 の予測奏効率は，単独療法と比べて 3～5%高いものの，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の予測奏効率は，単独療法と副腎皮質ステロイド外用薬併用療法で類似していた。

ざ瘡，ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 超減少及びすべての感染症について，曝露－反応関係を適切に評価するのに十分な発現件数が認められた。ウパダシチニブの血漿中曝露量とこれら 3 項目の安全性の関係を評価した結果，投与 16 週時のすべての感染症の発現割合には曝露量との関連傾向は見られず，ロジスティック解析からざ瘡の発現確率に明らかな曝露量依存性は認められなかった。ヘモグロビン値のベースラインからの 2 g/dL 超の減少が認められた割合については，ウパダシチニブの曝露量の上昇によりわずかに増加する傾向が見られた。これは，関節リウマチ患者の曝露－反応解析においても認められた傾向と同様であった。

以上の曝露－反応解析の結果より，成人及び青少年の日本人アトピー性皮膚炎患者の治療に対し，単独療法又は副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与により臨床的に意義のあるベネフィットが得られることが示された。また，15 mg 投与時と比べて 30 mg 投与時では，16 週時までの有害事象の発現割合が臨床的に意味のある程度に増加することなく，皮膚症状やかゆみの有効性評価項目に対してより高い臨床的ベネフィットが得られることが示された。これは，単独療法又は副腎皮質ステロイド外用薬併用療法に関わらず同様であった。

2.5.3.4 用法・用量の妥当性

曝露－反応解析の結果により，成人（18 歳以上）のアトピー性皮膚炎患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与するという本申請用量が支持された。また，青少年患者（12 歳以上かつ 18 歳未満）については，ウパダシチニブの薬物動態，並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応関係は，成人と青少年で類似していたものの，現時点では 15 mg のみの適応とし，十分な安全性データが集積された時点で 30 mg の適切性について判断を行いたいと考える。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

アトピー性皮膚炎患者を対象とした ABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の有効性の評価には，臨床データパッケージ（2.5.1.6 項）のうち，第 III 相及び第 IIb 相の 4 試験を用いた。各臨床試験の概要を 2.5.1.3.3 項に示した。

国際共同第 III 相比較試験の M16-045 試験（全体集団：5.3.5.1-1 項［16 週時報告書］，5.3.5.1-1-2 項［52 週時報告書］，日本人集団：5.3.5.1-2 項［16 週時］，5.3.5.1-2-2 項［52 週時］）及び M16-047 試験（全体集団：5.3.5.1-3 項［16 週時報告書］，5.3.5.1-3-2 項［52 週時報告書］，日本人集団：5.3.5.1-4 項［16 週時］，5.3.5.1-4-2 項［52 週時］），国内第 III 相比較試験の M17-377 試験（5.3.5.1-5 項［24 週時報告書］，5.3.5.1-5-2 項［52 週時報告書］），並びに国際共同第 IIb 相比較試験の M16-048 試験（5.3.5.1-6 項）の 4 試験を有効性の評価資料とした。M16-048 試験を除いた 3 試験は実施中である。

2.5.4.2 有効性の評価項目

2.5.4.2.1 評価項目

各試験の主要評価項目を表 2.5.4-1 に，副次評価項目（その他の評価項目及び探索的評価項目を含む）を表 2.7.3-3 に示す。また，多重性を調整した重要な副次評価項目を表 2.5.4-2 に示す（各試験の主要評価項目の詳細は 2.7.3.1.2.1 項，副次評価項目の詳細は 2.7.3.1.2.2 項参照）。

表 2.5.4-1. 各試験の主要評価項目

試験番号	主要評価項目
第 III 相比較試験	
M16-045	投与 16 週時にベースラインから EASI 75 を達成した被験者の割合 投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合
M16-047	投与 16 週時にベースラインから EASI 75 を達成した被験者の割合 投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合
M17-377	－
第 IIb 相比較試験	
M16-048	投与 16 週時の EASI スコアのベースライン（投与 1 日目）からの変化率（%）

EASI = 湿疹面積重症度指数，EASI 75 = EASI スコアの 75%以上の低下，vIGA-AD = バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎

表 2.5.4-2. 多重性を調整した重要な副次評価項目：M16-045 試験，M16-047 試験

Endpoints assessed at Week 16 unless specified							
Monotherapy Studies (Study M16-045)				Combination Study (Study M16-047)			
US FDA		EMA		US FDA		EMA	
Testing	Name	Testing	Name	Testing	Name	Testing	Name
V3	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week16	V3	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week16	V3	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week16	V3	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week16
V4	EASI 90 at Week16	V4	EASI 90 at Week16	V4	EASI 90 at Week16	V4	EASI 90 at Week16
V5	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week 4	V5	%ΔWorst Pruritus NRS at Week16	V7	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week 4	V5	%ΔWorst Pruritus NRS at Week16
V6	EASI 75 at Week 2	V6	%ΔEASI at Week16	V8	EASI 75 at Week 4	V6	%ΔEASI at Week16
V7	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week 1	V7	EASI 75 at Week 2	V9	EASI 75 at Week 2	V7	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week 4
V8	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Day 2 (30 mg only)	V8	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week 1	V10	EASI 90 at Week 4	V8	EASI 75 at Week 4
V9	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Day 3 (15 mg only)	V9	↓ POEM ≥ 4 at Week16	V11	EASI 100 at Week16 (30 mg only)	V9	EASI 75 at Week 2
V10	Flare during DB Period [b]	V10	↓ DLQI[a] ≥ 4 at Week16	V12-H	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week 1	V10	EASI 90 at Week 4
V11-H-a	↓ ADerm-IS sleep ≥ 12 at Week16	V11	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Day 2 (30 mg only)			V11	EASI 100 at Week16 (30 mg only)
V11-H-b	↓ ADerm-SS skin pain ≥ 4 at Week16	V12	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Day 3 (15 mg only)			V12-H	↓ Worst Pruritus NRS ≥ 4 at Week 1
V11-H-c	↓ ADerm-SS TSS-7 ≥ 28 at Week16	V13	Flare during DB Period [b]				
V11-H-d	↓ ADerm-IS emotional state ≥ 11 at Week16	V14	%Δ SCORAD at Week 16				

Endpoints assessed at Week 16 unless specified							
Monotherapy Studies (Study M16-045)				Combination Study (Study M16-047)			
US FDA		EMA		US FDA		EMA	
Testing	Name	Testing	Name	Testing	Name	Testing	Name
V11-H-e	↓ ADerm-IS daily activities ≥14 at Week16	V15	HADS-A<8 and HADS-D<8 at Week16				
V12	EASI 100 at Week16	V16-H-a	↓ ADerm-IS sleep ≥ 12 at Week16				
		V16-H-b	↓ ADerm-SS skin pain ≥ 4 at Week16				
		V16-H-c	↓ ADerm-SS TSS-7 ≥ 28 at Week16				
		V16-H-d	↓ ADerm-IS emotional state ≥11 at Week16				
		V16-H-e	↓ ADerm-IS daily activities ≥14 at Week16				
		V17	EASI 100 at Week16				
		V18	DLQI[a] score of 0 or 1 at Week16				

ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; DB = double blind; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; H = Hochberg method; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; NRS = numerical rating scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; TSS-7 = 7-item total symptom score; US = United States; V = variable

Variables 1 and 2 were the co-primary endpoints; multiplicity controlled (V1 = EASI 75; V2= vIGA-AD 0/1) for all studies and agencies.

a. In subjects ≥ 16 years old at the screening visit

b. Flare was characterized as a clinically meaningful worsening in EASI, defined as an increase of EASI by ≥ 6.6 from Baseline for subjects with EASI ≤ 65.4 at Baseline, during the double-blind treatment period (Week 16).

↓ = reduction (improvement)

%Δ = percent change

相互参照：M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__9.1 の統計解析計画書 4.6 項，M16-047 試験総括報告書［16 週時］16.1__9.1 の統計解析計画書 4.6 項.

2.5.4.2.2 統計解析

2.5.4.2.2.1 解析対象集団

M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M16-048 試験では，Intent-to-Treat（以下「ITT」）集団及び治験実施計画書に適合した集団（以下「PPS」）集団を用いて，有効性の解析を実施した。また，M16-045 試験及び M16-047 試験の主試験では，主試験の ITT（以下「ITT_M」）集団を用いて，有効性の解析を実施した（解析対象集団の詳細は 2.7.3.1.3 項参照）。

M16-045 試験及び M16-047 試験は，日本を含む国際共同第 III 相比較試験であり，日本人のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った（M16-045 試験［16 週時］5.3.5.1-2 項，M16-047 試験［16 週時］5.3.5.1-4 項）。また，日本人部分集団は，症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。

2.5.4.2.2.2 統計解析方法

M16-045 試験及び M16-047 試験の二重盲検投与期では，主要な層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（以下 CMH）検定を用いて投与群間で主要評価項目を比較した。また，M16-045 試験及び M16-047 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では，事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて，全体の第 I 種の過誤率を両側 0.05 に制御した。M17-377 試験の二重盲検投与期では，カテゴリー変数は主要な層別因子で調整した CMH 検定を，連続変数は混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて投与群間でその他の探索的評価項目を比較した。M16-048 試験では，Multiple comparison-modeling approach（以下「MCP-Mod」）法を用いて投与 16 週時の主要評価項目について用量反応関係を評価し，得られた結果を用いて投与群間で主要評価項目を比較した（統計解析方法の詳細は 2.7.3.1.4 項参照）。

M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験の二重盲検投与期では，欠測値を補完する場合，カテゴリー変数はノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）法，連続変数は MMRM を用いた。なお，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）による来院中止・延期を考慮し，M16-045 試験及び M16-047 試験の主要評価項目では NRI-C 法を用いた。一方，感度分析として，COVID-19 を考慮しない NRI-NC 法を用いた解析も実施した。M16-048 試験では，2 値変数は NRI，連続変数は最終観測値による欠測値補完法（以下「LOCF」）を主な解析法とした（欠測値の補完方法の詳細は 2.7.3.1.4 項参照）。

2.5.4.3 試験対象集団

M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M16-048 試験では，合計 2187 名の被験者が試験に組み入れられ，2185 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた（各試験の被験者の内訳は 2.7.3.3.1 項参照）。日本人被験者は，日本を含む国際共同第 III 相比較試験に 96 名（M16-045 試

験 45 名，M16-047 試験 51 名），日本を含む国際共同第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）に 10 名，国内第 III 相比較試験（M17-377 試験）に 272 名が組み入れられ，すべての日本人被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。なお，M16-045 試験総括報告書（16 週時）のデータカットオフ日は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日又は最後の被験者の投与 16 週時来院日のいずれか遅い方（ただし，投与 16 週時来院日は治験薬投与開始 140 日目を超えない）とした。3 名の投与 16 週時来院日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降であったが，治験薬投与開始 140 日目以内であったため当該来院時のデータを解析に含めた。8 名の投与 16 週時来院日は，COVID-19 世界的流行により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日かつ治験薬投与開始 140 日目以降となったため，当該来院時のデータを解析に含めなかった。M16-047 試験総括報告書（16 週時）のデータカットオフ日は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日又は最後の被験者の投与 16 週時来院日のいずれか遅い方（ただし，投与 16 週時来院日は治験薬投与開始 140 日目を超えない）とした。5 名の投与 16 週時来院日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降であったが，治験薬投与開始 140 日目以内であったため当該来院時のデータを解析に含めた。6 名の投与 16 週時来院日は，COVID-19 世界的流行により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日かつ治験薬投与開始 140 日目以降となったため，当該来院時のデータを解析に含めなかった。

M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M16-048 試験に組み入れられた被験者では，男性の割合が高かった（範囲：53.8%～77.6%）。各試験の年齢の範囲（平均値 ± 標準偏差）は，34.0 ± 15.67～39.9 ± 15.77 歳であった。

ベースラインのその他の基準値の特性は，試験間で類似していた。各試験のアトピー性皮膚炎の罹病期間の範囲（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 20.738 ± 15.1406～26.02 ± 16.76 年，湿疹面積重症度指数（以下「EASI」）の範囲は 29.46 ± 12.190～34.91 ± 13.834 であった。いずれの試験でも，疾患活動性は中等症から重症のアトピー性皮膚炎を反映していた。

青少年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，アトピー性皮膚炎の罹病期間を除き，全体の試験対象集団と同様であった。

主要評価来院時（投与 16 週時）に治験薬の投与を完了した被験者の割合は，M16-045 試験及び M16-047 試験では，プラセボ（以下「PBO」）群で 84.7%及び 92.1%，ウパダシチニブ（以下「UPA」）15 mg 群で 96.8%及び 95.7%，UPA 30 mg 群で 94.0%及び 96.0%であり，PBO 群と比較して UPA 群で高かった。M17-377 試験では，二重盲検投与期を完了した被験者の割合は，いずれの投与群でも高かった（範囲：96.7%～97.8%）。M16-048 試験では，主要評価来院時（投与 16 週時）に治験薬の投与を完了した被験者の割合は，PBO 群で 48.8%，UPA 7.5 mg 群で 73.8%，UPA 15 mg 群で 88.1%，UPA 30 mg 群で 90.5%であり，PBO 群と比較して UPA 群で高かった。

第 III 相比較試験（M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験）では，治験薬の投与中止の主な理由は同意撤回及び有害事象であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった（範囲：0%～3.9%）。M16-048 試験では，治験薬の投与中止の主な理由は効果不十分であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の

割合は，PBO 群で 31.7%，UPA 7.5 mg 群で 14.3%，UPA 15 mg 群で 4.8%，UPA 30 mg 群で 2.4%であり，用量依存的に低下した（試験対象集団の詳細は 2.7.3.3.1 項，2.7.3.3.2.1 項参照）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

以下，M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験では，二重盲検投与期のプラセボ投与を盲検継続投与期でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与に切り替えた群を，それぞれ PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群と記載する。また，二重盲検投与期のウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与を盲検継続投与期でも継続した群を，それぞれ UPA 15 mg / UPA 15 mg 群，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と記載する。M16-048 試験では，第 1 ピリオドのウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg 投与を第 2 ピリオドでも継続した群を，それぞれ UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と記載する。

M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験のいずれの試験でも，人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性は各投与群で均衡しており，投与 16 週時（M16-045 及び M16-047 試験）又は 24 週時（M17-377 試験）カットオフデータと同様の傾向が認められた（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.1，Table 14.1 4.1，M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.1，Table 14.1 4.1，M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 4.1，Table 14.1 5.1）。

投与 52 週時データカットオフ時点で，治験薬の投与を継続している被験者の割合は，M16-045 試験及び M16-047 試験では，PBO / UPA 15 mg 群で 83.5%及び 81.3%，PBO / UPA 30 mg 群で 88.6%及び 93.5%，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 81.1%及び 79.3%，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 81.1%及び 85.9%であった。

治験薬の投与中止の主な理由は，M16-045 試験及び M16-047 試験では効果不十分，有害事象及び同意撤回であり，M17-377 試験では同意撤回であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，M16-045 試験及び M16-047 試験では，PBO / UPA 15 mg 群で 5.0%及び 6.3%，PBO / UPA 30 mg 群で 2.4%及び 1.4%，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 6.0%及び 8.0%，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 3.2%及び 3.0%であった。M17-377 試験では，いずれの投与群でも低かった（範囲：0%～2.2%）（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 2.1，M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 2.1，M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.2）。

2.5.4.4 有効性の成績

本項では，評価資料の M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M16-048 試験の有効性の成績を評価する（有効性成績の詳細は 2.7.3.2 項，2.7.3.3 項，2.7.3.5 項参照）。

2.5.4.4.1 M16-045 試験

M16-045 試験では，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，アトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する，又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回投与）とプラセボを比較した。

米国当局 / 米国食品医薬品局（以下「FDA」）の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.5.4-3 に，欧州当局 / 欧州医薬品庁（以下「EMA」）の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.5.4-4 に示す。また，日本人部分集団の結果を 2.5.4.4.5.1 項に示す。

主要評価項目では，投与 16 週時（主要評価時点）に EASI スコアのベースラインからの 75%以上の低下（以下「EASI 75」）を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時のバリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎（以下「vIGA-AD」）スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。また，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で 10%以上高く，両 UPA 群の 95%信頼区間は重ならなかった（表 2.7.3-38，表 2.7.3-43）。

重要な副次評価項目では，投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。皮膚症状の高い改善効果の指標である投与 16 週時に EASI スコアのベースラインからの 90%以上の低下（以下「EASI 90」）及び 100%の低下（以下「EASI 100」）を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者での EASI スコアのベースラインから 6.6 以上増加）が認められた被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に低かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。なお，UPA 30 mg 群では再燃が認められた被験者はいなかった。投与 16 週時のアトピー性皮膚炎の重症度分類（以下

「SCORAD」）スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

最悪のかゆみの数値評価尺度（以下「NRS」）がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，投与 1，4 及び 16 週時のいずれも，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高く，改善効果は投与 4 週時でプラトーに達した。また，投与 2 日目に UPA 30 mg 群（$P < 0.001$）で，投与 3 日目に UPA 15 mg 群（$P < 0.001$）で，多重性の調整の下，PBO 群と比較して統計学的に有意に高かった。投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

ベースライン時の患者評価による湿疹重症度（以下「POEM」）スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。ベースライン時の一般外来患者用不安抑うつテスト - 不安（以下「HADS-A」）が 8 以上又は一般外来患者用不安抑うつテスト - 抑うつ（以下「HADS-D」）が 8 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。投与 16 週時にアトピー性皮膚炎の影響の評価尺度（以下「ADerm-IS」）及びアトピー性皮膚炎症状の尺度（以下「ADerm-SS」）スコアがベースラインから臨床的に意義のある最小変化量（以下「MCID」）以上改善した被験者の割合は，いずれのドメインスコアでも，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれのドメインスコアも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。

投与 16 週時の皮膚科関連 QOL 評価指標（以下「DLQI」）関連の評価項目は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（2.7.3.3.2.2.5 項）。

以上より，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，すべての重要な副次評価項目で，多重性の調整の下，PBO 群と比較して統計学的に有意に高い有効性を示した。また，EASI 75 を達成した被験者の割合，及び最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1，Table 14.2　4.1.1，Table 14.2　4.2.1）。

その他の評価項目では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　4.3.1）。

投与 16 週時の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎（以下「WPAI:AD」）スコアのベースラインからの変化量及び変化率は，常習的欠勤（アブセンティズム）スコアを除き，いずれのドメインスコアでも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（2.7.3.3.2.2.12 項）。

青少年被験者では，2 つの主要評価項目（EASI 75，vIGA-AD スコア）で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。また，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.002$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，表 2.5.4-5）。

青少年被験者での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果と一貫していた（2.7.3.2.1 項）。

表 2.5.4-3. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16					
Placebo	281	16.3 [12.0, 20.7]			
UPA 15 mg QD	281	69.6 [64.2, 75.0]	53.3 [46.4, 60.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	79.7 [75.0, 84.4]	63.4 [57.1, 69.8]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16					
Placebo	281	8.4 [5.2, 11.7]			
UPA 15 mg QD	281	48.1 [42.3, 54.0]	39.8 [33.2, 46.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	62.0 [56.4, 67.7]	53.6 [47.2, 60.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo	272	11.8 [7.9, 15.6]			
UPA 15 mg QD	274	52.2 [46.3, 58.1]	40.5 [33.5, 47.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	280	60.0 [54.3, 65.7]	48.2 [41.3, 55.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16					
Placebo	281	8.1 [4.9, 11.3]			
UPA 15 mg QD	281	53.1 [47.2, 58.9]	45.1 [38.6, 51.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	65.8 [60.2, 71.3]	57.8 [51.5, 64.1]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 4 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo	272	4.4 [2.0, 6.9]			
UPA 15 mg QD	274	51.5 [45.5, 57.4]	47.1 [40.7, 53.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	280	66.8 [61.3, 72.3]	62.3 [56.3, 68.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2					
Placebo	281	3.6 [1.4, 5.7]			
UPA 15 mg QD	281	38.1 [32.4, 43.8]	34.5 [28.6, 40.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	47.4 [41.6, 53.2]	43.9 [37.7, 50.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo	272	0.4 [0.0, 1.1]			
UPA 15 mg QD	274	15.0 [10.7, 19.2]	14.6 [10.3, 18.8]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	280	19.6 [15.0, 24.3]	19.2 [14.6, 23.9]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 2 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 30 mg vs. Placebo)					
Placebo	270	3.7 [1.5, 6.0]			
UPA 30 mg QD	279	11.8 [8.0, 15.6]	8.1 [3.8, 12.5]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 3 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 15 mg vs. Placebo)					
Placebo	270	3.3 [1.2, 5.5]			
UPA 15 mg QD	275	16.4 [12.0, 20.7]	13.0 [8.1, 17.8]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Experiencing a Flare, Characterized as a Clinically Meaningful Worsening in EASI, Defined as an Increase of EASI by >= 6.6 from Baseline for Subjects with EASI <= 65.4 at Baseline, during DB Period					
Placebo	274	25.2 [20.0, 30.3]			
UPA 15 mg QD	279	1.1 [0.0, 2.3]	-24.1 [-29.3, -18.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	0.0	-25.2 [-30.3, -20.1]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 at Baseline					
Placebo	220	13.2 [8.7, 17.7]			
UPA 15 mg QD	218	55.0 [48.4, 61.6]	41.8 [33.9, 49.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	218	66.1 [59.8, 72.3]	52.9 [45.2, 60.6]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 at Baseline					
Placebo	233	15.0 [10.4, 19.6]			
UPA 15 mg QD	237	53.6 [47.2, 59.9]	38.7 [30.9, 46.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	249	63.5 [57.5, 69.4]	48.6 [41.0, 56.1]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS TSS-7 >= 28 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS TSS-7 >= 28 at Baseline					
Placebo	226	15.0 [10.4, 19.7]			
UPA 15 mg QD	233	53.6 [47.2, 60.1]	38.3 [30.4, 46.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	246	67.9 [62.1, 73.7]	52.9 [45.4, 60.3]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 at Baseline					
Placebo	212	19.8 [14.4, 25.2]			
UPA 15 mg QD	227	62.6 [56.3, 68.9]	42.7 [34.4, 50.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	226	72.6 [66.7, 78.4]	52.5 [44.7, 60.4]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 at Baseline					
Placebo	197	20.3 [14.7, 25.9]			
UPA 15 mg QD	203	65.0 [58.5, 71.6]	44.7 [36.2, 53.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	205	73.2 [67.1, 79.2]	53.1 [44.9, 61.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16					
Placebo	281	1.8 [0.2, 3.3]			
UPA 15 mg QD	281	16.7 [12.4, 21.1]	15.0 [10.4, 19.6]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	27.0 [21.9, 32.2]	25.3 [20.0, 30.6]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2 1.1.1

表 2.5.4-4. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16					
Placebo	281	16.3 [12.0, 20.7]			
UPA 15 mg QD	281	69.6 [64.2, 75.0]	53.3 [46.4, 60.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	79.7 [75.0, 84.4]	63.4 [57.1, 69.8]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16					
Placebo	281	8.4 [5.2, 11.7]			
UPA 15 mg QD	281	48.1 [42.3, 54.0]	39.8 [33.2, 46.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	62.0 [56.4, 67.7]	53.6 [47.2, 60.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo	272	11.8 [7.9, 15.6]			
UPA 15 mg QD	274	52.2 [46.3, 58.1]	40.5 [33.5, 47.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	280	60.0 [54.3, 65.7]	48.2 [41.3, 55.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16					
Placebo	281	8.1 [4.9, 11.3]			
UPA 15 mg QD	281	53.1 [47.2, 58.9]	45.1 [38.6, 51.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	65.8 [60.2, 71.3]	57.8 [51.5, 64.1]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Percent Change from Baseline of Worst Pruritus NRS at Week 16					
Placebo	123	-26.06 [-36.66, -15.46]			
UPA 15 mg QD	225	-62.79 [-71.60, -53.99]	-36.74 [-49.66, -23.81]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	236	-72.04 [-80.69, -63.39]	-45.98 [-58.82, -33.15]	<0.001***	Significant
Percent Change in EASI from Baseline at Week 16					
Placebo	128	-40.71 [-45.18, -36.23]			
UPA 15 mg QD	244	-80.24 [-83.99, -76.49]	-39.53 [-44.91, -34.15]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	259	-87.74 [-91.42, -84.06]	-47.03 [-52.37, -41.70]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2					
Placebo	281	3.6 [1.4, 5.7]			
UPA 15 mg QD	281	38.1 [32.4, 43.8]	34.5 [28.6, 40.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	47.4 [41.6, 53.2]	43.9 [37.7, 50.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo	272	0.4 [0.0, 1.1]			
UPA 15 mg QD	274	15.0 [10.7, 19.2]	14.6 [10.3, 18.8]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	280	19.6 [15.0, 24.3]	19.2 [14.6, 23.9]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in POEM >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with POEM >= 4 at Baseline					
Placebo	276	22.8 [17.8, 27.8]			
UPA 15 mg QD	278	75.0 [69.9, 80.1]	52.3 [45.2, 59.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	280	81.4 [76.9, 86.0]	58.6 [51.9, 65.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Age >= 16 Years Old at Screening Achieving an Improvement (Reduction) in DLQI >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with DLQI >= 4 at Baseline					
Placebo	250	29.0 [23.3, 34.7]			
UPA 15 mg QD	254	75.4 [70.1, 80.8]	46.7 [39.0, 54.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	256	82.0 [77.3, 86.7]	53.2 [45.9, 60.5]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 2 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 30 mg vs. Placebo)					
Placebo	270	3.7 [1.5, 6.0]			
UPA 30 mg QD	279	11.8 [8.0, 15.6]	8.1 [3.8, 12.5]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 3 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 15 mg vs. Placebo)					
Placebo	270	3.3 [1.2, 5.5]			
UPA 15 mg QD	275	16.4 [12.0, 20.7]	13.0 [8.1, 17.8]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Experiencing a Flare, Characterized as a Clinically Meaningful Worsening in EASI, Defined as an Increase of EASI by >= 6.6 from Baseline for Subjects with EASI <= 65.4 at Baseline, during DB Period					
Placebo	274	25.2 [20.0, 30.3]			
UPA 15 mg QD	279	1.1 [0.0, 2.3]	-24.1 [-29.3, -18.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	0.0	-25.2 [-30.3, -20.1]	<0.001***	Significant
Percent Change in SCORAD from Baseline at Week 16					
Placebo	125	-32.68 [-37.26, -28.11]			
UPA 15 mg QD	239	-65.71 [-69.20, -62.23]	-33.03 [-38.44, -27.61]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	253	-73.07 [-76.47, -69.68]	-40.39 [-45.75, -35.03]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving a HADS-A < 8 and HADS-D < 8 at Week 16 among Subjects with HADS-A >= 8 or HADS-D >= 8 at Baseline					
Placebo	126	14.3 [8.2, 20.4]			
UPA 15 mg QD	145	45.5 [37.4, 53.6]	31.5 [21.4, 41.6]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	144	49.2 [41.0, 57.4]	34.9 [24.8, 45.1]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 at Baseline					
Placebo	220	13.2 [8.7, 17.7]			
UPA 15 mg QD	218	55.0 [48.4, 61.6]	41.8 [33.9, 49.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	218	66.1 [59.8, 72.3]	52.9 [45.2, 60.6]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 at Baseline					
Placebo	233	15.0 [10.4, 19.6]			
UPA 15 mg QD	237	53.6 [47.2, 59.9]	38.7 [30.9, 46.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	249	63.5 [57.5, 69.4]	48.6 [41.0, 56.1]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS TSS-7 >= 28 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS TSS-7 >= 28 at Baseline					
Placebo	226	15.0 [10.4, 19.7]			
UPA 15 mg QD	233	53.6 [47.2, 60.1]	38.3 [30.4, 46.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	246	67.9 [62.1, 73.7]	52.9 [45.4, 60.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 at Baseline					
Placebo	212	19.8 [14.4, 25.2]			
UPA 15 mg QD	227	62.6 [56.3, 68.9]	42.7 [34.4, 50.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	226	72.6 [66.7, 78.4]	52.5 [44.7, 60.4]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 at Baseline					
Placebo	197	20.3 [14.7, 25.9]			
UPA 15 mg QD	203	65.0 [58.5, 71.6]	44.7 [36.2, 53.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	205	73.2 [67.1, 79.2]	53.1 [44.9, 61.3]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16					
Placebo	281	1.8 [0.2, 3.3]			
UPA 15 mg QD	281	16.7 [12.4, 21.1]	15.0 [10.4, 19.6]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	285	27.0 [21.9, 32.2]	25.3 [20.0, 30.6]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Age >= 16 Years Old at Screening Achieving DLQI Score of 0 or 1 at Week 16 for Subjects with DLQI > 1 at Baseline					
Placebo	252	4.4 [1.9, 7.0]			
UPA 15 mg QD	258	30.3 [24.7, 35.9]	25.9 [19.7, 32.1]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	261	41.5 [35.5, 47.4]	37.3 [30.8, 43.8]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2 1.2.1

表 2.5.4-5. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験

Efficacy Variable	PBO (N = 40)	UPA 15 mg QD (N = 42)	UPA 30 mg QD (N = 42)
EASI 75, n (%) [95% CI]	3 (8.3) [0.0, 17.2]	30 (71.4)*** [57.8, 85.1]	35 (83.3)*** [72.1, 94.6]
vIGA Score of 0/1, n (%) [95% CI][a]	3 (7.5) [0.0, 15.7]	16 (38.1)*** [23.4, 52.8]	29 (69.0)*** [55.1, 83.0]
Reduction in worst pruritus NRS ≥4 from Baseline[b], n (%) [95% CI]	6 (15.4)[c] [4.1, 26.7]	18 (45.0)[c], ** [29.6, 60.4]	23 (54.8)*** [39.7, 69.8]

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction from baseline.

b. Among subjects with baseline worst pruritus NRS ≥ 4.

c. N = 39 in PBO group, 40 in UPA 15 mg group.

**p < 0.01, ***p < 0.001

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（2.7.3.5.1 項）。vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（2.7.3.5.2 項）。

EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（2.7.3.5.1 項）。SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった（2.7.3.5.6 項）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（2.7.3.5.3 項）。最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合についても，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合と同様の結果であった（2.7.3.5.3 項）。

ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（2.7.3.5.4 項）。ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（2.7.3.5.7 項）。ADerm-IS 及び ADerm-SS スコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（2.7.3.5.8 項）。WPAI:AD スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，常習的欠勤（アブセンティズム）スコアを除くすべてのドメインスコア（疾病就業［プレゼンティズム］，活動への影響，仕事への総合的な影響）で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（2.7.3.5.12 項）。

DLQI 関連の評価項目では，いずれも UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（2.7.3.5.5 項）。

投与 16 週時から投与 52 週時までに EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者での EASI スコアのベースラインから 6.6 以上増加）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 6 件，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 4 件，PBO / UPA 15 mg 群で 3 件，PBO / UPA 30 mg 群で 1 件に認められ，いずれの投与群でも少なかった（2.7.3.5.16 項）。投与 16 週時のレスポンダー（EASI 75 を達成し，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者）のうち，投与 16 週時から投与 52 週時までに治療効果の喪失（投与 16 週時の EASI 改善率の 50%以上低下，かつ vIGA-AD スコア 2 以上）が認められた被験者は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 4 名（3.0%），UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 6 名（3.4%）であり，いずれの投与群でも少なかった（2.7.3.5.16 項）。

青少年被験者では，EASI 75 を達成した被験者の割合，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，並びに最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。これらの結果を含めて，EASI 関連，vIGA-AD スコア関連，及び最悪のかゆみの NRS 関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（2.7.3.5.1 項，2.7.3.5.2 項，2.7.3.5.3 項）。

2.5.4.4.2 M16-047 試験

M16-047 試験では，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象として，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回投与）とプラセボを比較した。

米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.5.4-6 に，欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.5.4-7 に示す。また，日本人部分集団の結果を 2.5.4.4.5.2 項に示す。

主要評価項目では，投与 16 週時（主要評価時点）に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。また，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で 10%以上高く，両 UPA 群の 95%信頼区間は重ならなかった（表 2.7.3-38，表 2.7.3-43）。

重要な副次評価項目では，EASI 75 を達成した被験者の割合は，投与 2 週時及び 4 週時のいずれも，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。皮膚症状の高い改善効果の指標である EASI 90 を達成した被験者の割合は，投与 4 週時及び 16 週時のいずれも，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。多重性を調整していないが，UPA 15 mg 群でも PBO 群と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，表 2.7.3-41）。投与 16 週時の EASI ス

コアのベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，投与 1，4 及び 16 週時のいずれも，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

以上より，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，すべての重要な副次評価項目で，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性を示した。また，EASI 75 を達成した被験者の割合，及び最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1，Table 14.2　4.1.1）。

その他の評価項目では，二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者での EASI スコアのベースラインから 6.6 以上増加）が認められた被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に低かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.5.1）。投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-54）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　4.2.1）。

ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-29）。ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録

表 2.7.3.6-65）。投与 16 週時に ADerm-IS 及び ADerm-SS スコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合は，いずれのドメインスコアでも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれのドメインスコアも UPA 15 mg 群：P ＜ 0.001，UPA 30 mg 群：P ＜ 0.001，2.7.3.3.2.2.8 項）。投与 16 週時の WPAI:AD スコアのベースラインからの変化量及び変化率は，常習的欠勤（アブセンティズム）スコアを除き，いずれのドメインスコアでも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（2.7.3.3.2.2.12 項）。

投与 16 週時の DLQI 関連の評価項目は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（2.7.3.3.2.2.5 項）。

EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに初めてすべての副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断するまでの期間は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に短かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$［log-rank 検定］，付録 図 2.7.3.6-3）。また，EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断した日数，及び Medium 以上の強度の副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断した日数は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で長かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　16.1.1，Table 14.2　16.1.2）。

青少年被験者では，2 つの主要評価項目（EASI 75，vIGA-AD スコア）で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた（EASI 75 では UPA 15 mg 群：$P = 0.014$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，vIGA-AD スコアでは UPA 15 mg 群：$P = 0.006$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。また，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.004$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，表 2.5.4-8）。

青少年被験者での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果と一貫していた（2.7.3.2.2 項）。

表 2.5.4-6. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16					
Placebo + TCS	304	26.4 [21.5, 31.4]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	64.6 [59.1, 70.0]	38.1 [30.8, 45.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	77.1 [72.3, 81.9]	50.6 [43.8, 57.4]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16					
Placebo + TCS	304	10.9 [7.4, 14.4]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	39.6 [34.1, 45.2]	28.5 [22.1, 34.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	58.6 [53.0, 64.2]	47.6 [41.1, 54.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo + TCS	294	15.0 [10.9, 19.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	288	51.7 [46.0, 57.5]	36.8 [29.7, 43.8]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	291	63.9 [58.4, 69.4]	48.8 [41.9, 55.7]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16					
Placebo + TCS	304	13.2 [9.4, 17.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	42.8 [37.2, 48.4]	29.5 [22.8, 36.3]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	63.1 [57.6, 68.6]	49.9 [43.3, 56.4]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 4 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo + TCS	294	15.0 [10.9, 19.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	288	52.4 [46.7, 58.2]	37.4 [30.4, 44.3]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	291	65.6 [60.2, 71.1]	50.6 [43.8, 57.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 4					
Placebo + TCS	304	14.8 [10.8, 18.8]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	58.7 [53.1, 64.2]	43.8 [37.0, 50.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	72.4 [67.3, 77.5]	57.6 [51.2, 63.9]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2					
Placebo + TCS	304	6.9 [4.1, 9.8]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	31.0 [25.8, 36.2]	24.0 [18.1, 29.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	44.1 [38.5, 49.8]	37.2 [31.0, 43.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 4					
Placebo + TCS	304	4.9 [2.5, 7.4]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	28.3 [23.2, 33.4]	23.3 [17.7, 28.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	43.8 [38.1, 49.4]	38.8 [32.8, 44.8]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16 for 30 mg					
Placebo + TCS	304	1.3 [0.0, 2.6]			
UPA 30 mg QD + TCS	297	22.6 [17.8, 27.3]	21.2 [16.3, 26.1]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo + TCS	294	3.1 [1.1, 5.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	288	12.2 [8.4, 15.9]	9.2 [4.9, 13.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	291	19.2 [14.7, 23.8]	16.2 [11.3, 21.1]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2 1.1.1

表 2.5.4-7. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-------- Between Group Difference (UPA - PBO) -------- Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16					
Placebo + TCS	304	26.4 [21.5, 31.4]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	64.6 [59.1, 70.0]	38.1 [30.8, 45.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	77.1 [72.3, 81.9]	50.6 [43.8, 57.4]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16					
Placebo + TCS	304	10.9 [7.4, 14.4]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	39.6 [34.1, 45.2]	28.5 [22.1, 34.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	58.6 [53.0, 64.2]	47.6 [41.1, 54.0]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo + TCS	294	15.0 [10.9, 19.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	288	51.7 [46.0, 57.5]	36.8 [29.7, 43.8]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	291	63.9 [58.4, 69.4]	48.8 [41.9, 55.7]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16					
Placebo + TCS	304	13.2 [9.4, 17.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	42.8 [37.2, 48.4]	29.5 [22.8, 36.3]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	63.1 [57.6, 68.6]	49.9 [43.3, 56.4]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Percent Change from Baseline of Worst Pruritus NRS at Week 16					
Placebo + TCS	184	-25.07 [-31.64, -18.49]			
UPA 15 mg QD + TCS	260	-58.14 [-64.24, -52.05]	-33.08 [-41.72, -24.44]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	247	-66.85 [-72.99, -60.72]	-41.79 [-50.46, -33.11]	<0.001***	Significant
Percent Change in EASI from Baseline at Week 16					
Placebo + TCS	206	-45.86 [-50.09, -41.63]			
UPA 15 mg QD + TCS	275	-77.99 [-81.87, -74.10]	-32.13 [-37.35, -26.91]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	276	-87.31 [-91.20, -83.41]	-41.45 [-46.68, -36.22]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 4 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo + TCS	294	15.0 [10.9, 19.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	288	52.4 [46.7, 58.2]	37.4 [30.4, 44.3]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	291	65.6 [60.2, 71.1]	50.6 [43.8, 57.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 4					
Placebo + TCS	304	14.8 [10.8, 18.8]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	58.7 [53.1, 64.2]	43.8 [37.0, 50.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	72.4 [67.3, 77.5]	57.6 [51.2, 63.9]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [B]
Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2					
Placebo + TCS	304	6.9 [4.1, 9.8]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	31.0 [25.8, 36.2]	24.0 [18.1, 29.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	44.1 [38.5, 49.8]	37.2 [31.0, 43.3]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 4					
Placebo + TCS	304	4.9 [2.5, 7.4]			
UPA 15 mg QD + TCS	300	28.3 [23.2, 33.4]	23.3 [17.7, 28.9]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	297	43.8 [38.1, 49.4]	38.8 [32.8, 44.8]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16 for 30 mg					
Placebo + TCS	304	1.3 [0.0, 2.6]			
UPA 30 mg QD + TCS	297	22.6 [17.8, 27.3]	21.2 [16.3, 26.1]	<0.001***	Significant
Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline					
Placebo + TCS	294	3.1 [1.1, 5.0]			
UPA 15 mg QD + TCS	288	12.2 [8.4, 15.9]	9.2 [4.9, 13.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD + TCS	291	19.2 [14.7, 23.8]	16.2 [11.3, 21.1]	<0.001***	Significant

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2 1.2.1

表 2.5.4-8. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験

Efficacy Variable	PBO (N = 40)	UPA 15 mg QD (N = 39)	UPA 30 mg QD (N = 37)
EASI 75, n (%) [95% CI]	12 (30.0) [15.8, 44.2]	22 (56.4)* [40.8, 72.0]	28 (75.7)*** [61.9, 89.5]
vIGA Score of 0/1, n (%) [95% CI][a]	3 (7.5) [0.0, 15.7]	12 (30.8)** [16.3, 45.3]	24 (64.9)*** [49.5, 80.2]
Reduction in worst pruritus NRS ≥4 from Baseline[b], n (%) [95% CI]	5 (13.2)[c] [2.4, 23.9]	15 (41.7)[c, **] [25.6, 57.8]	18 (54.5)[c, ***] [37.6, 71.5]

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction from baseline.

b. Among subjects with baseline worst pruritus NRS ≥ 4.

c. N = 38 in PBO group, 36 in UPA 15 mg group, 33 in UPA 30 mg group.

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（2.7.3.5.1 項）。vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（2.7.3.5.2 項）。

EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（2.7.3.5.1 項）。SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった（2.7.3.5.6 項）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（2.7.3.5.3 項）。最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合についても，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合と同様の結果であった（2.7.3.5.3 項）。

ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（2.7.3.5.4 項）。ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（2.7.3.5.7 項）。ADerm-IS 及び ADerm-SS スコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで持続した。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（2.7.3.5.8 項）。WPAI:AD スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，活動への影響スコアのみ，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（2.7.3.5.12 項）。

DLQI 関連の評価項目では，いずれも UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（2.7.3.5.5 項）。

投与 16 週時から投与 52 週時までに EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者での EASI スコアのベースラインから 6.6 以上増加）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 8 件，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 1 件，PBO / UPA 15 mg 群で 5 件，PBO / UPA 30 mg 群で 2 件に認められ，いずれの投与群でも少なかった（2.7.3.5.16 項）。投与 16 週時のレスポンダー（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善し，さらに EASI 75 を達成した被験者）のうち，投与 16 週時から投与 52 週時までに治療効果の喪失（投与 16 週時の EASI 改善率の 50%以上低下，かつ vIGA-AD スコア 2 以上）が認められた被験者は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 8 名（7.0%），UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 5 名（2.9%）であり，いずれの投与群でも少なかった（2.7.3.5.16 項）。

青少年被験者では，EASI 75 を達成した被験者の割合，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，並びに最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。これらの結果を含めて，EASI 関連，vIGA-AD スコア関連，及び最悪のかゆみの NRS 関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（2.7.3.5.1 項，2.7.3.5.2 項，2.7.3.5.3 項）。

2.5.4.4.3 M17-377 試験

M17-377 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する日本人の中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回投与）とプラセボを比較した。

本試験では，有効性の評価項目は，その他の探索的評価項目と位置付けられた。投与 16 週時のその他の探索的評価項目の結果を表 2.5.4-9 に示す。なお，M17-377 試験の投与 24 週時カットオフ後に，プラセボ群の 1 名で投与 16 週時にレスキュー治療が追加されたため（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.1），投与 52 週時カットオフデータでは，投与 16 週時以降の EASI 50，75 及び 90 を達成した被験者の割合，投与 2 週時以降の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量，盲検継続投与期以降の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，盲検継続投与期以降の最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合，並びに投与 1 週時以降の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量が更新された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 1.1，Table 14.2 2.1，Table 14.2 3.1，Table 14.2 5.1，Table 14.2 6.1，Table 14.2 7.1，Table 14.2 9.1，Table 14.2 10.1，Table 14.2 11.1）。

投与 16 週時（主要評価時点）のその他の探索的評価項目（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，EASI 50，EASI 75 及び EASI 90 を達成した被験者の割合，EASI スコアのベースラインからの変化率［%］及び変化量，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合，並びに最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率［%］及び変化量）は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。また，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，EASI 50，EASI 75 及び EASI 90 を達成した被験者の割合，並びに最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合では，投与 24 週時まで改善効果は持続した。

青少年被験者では，投与 16 週時のその他の探索的評価項目（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，EASI 75 を達成した被験者の割合，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高かった（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-9. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（ITT 集団）：M17-377 試験

Efficacy Variable	PBO (N = 90)	UPA 15 mg QD (N = 91)	UPA 30 mg QD (N = 91)
vIGA-AD Score of 0/1 (NRI), n (%) [95% CI][a]	6 (6.7) [1.5, 11.8]	37 (40.7)*** [30.6, 50.8]	43 (47.3)*** [37.0, 57.5]
Percent change in EASI (MMRM) LS Mean (SE) [95% CI]	–36.33 (3.870)[c] [–43.95, –28.71]	–75.47 (3.465)[c, ***] [–82.29, –68.65]	–82.36 (3.478)[c, ***] [–89.21, –75.51]
EASI 90 (NRI), n (%) [95% CI]	5 (5.6) [0.8, 10.3]	38 (41.8)*** [31.6, 51.9]	44 (48.4)*** [38.1, 58.6]
EASI 75 (NRI), n (%) [95% CI]	16 (17.8) [9.9, 25.7]	59 (64.8)*** [55.0, 74.6]	68 (74.7)*** [65.8, 83.7]
EASI 50 (NRI), n (%) [95% CI]	25 (27.8) [18.5, 37.0]	77 (84.6)*** [77.2, 92.0]	79 (86.8)*** [79.9, 93.8]
Reduction in worst pruritus NRS ≥ 4 from Baseline[b] (NRI), n (%) [95% CI]	11 (12.2) [5.5, 19.0]	37 (41.1)[d, ***] [30.9, 51.3]	43 (47.3)*** [37.0, 57.5]
Percent change from Baseline in worst pruritus NRS (MMRM), LS Mean (SE) [95% CI]	–28.357 (3.9754)[e] [–36.176, –20.538]	–47.103 (3.6952)[e, ***] [–54.376, –39.831]	–53.660 (3.6857)[e, ***] [–60.914, –46.406]

CI = confidence interval; DB = double blind; LS Mean = least squares mean; MMRM = Mixed-Effect Model Repeat Measurement; NRI = non-responder imputation; NRS = numerical rating score; PBO = placebo; QD = once daily; SE = standard error; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction.

b. Among subjects with baseline pruritus NRS ≥ 4.

c. N = 58 in PBO group, 86 in UPA 15 mg group, 86 in UPA 30 mg group.

d. N = 90.

e. N = 57 in PBO group, 83 in UPA 15 mg group, 86 in UPA 30 mg group.

***p < 0.001

Note: MMRM is the mixed-effect model repeat measurement with baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and stratification factors in the model. An unstructured variance covariance matrix is used. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug or randomization if no study drug is given. Subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value and reach Week 16 are included in the analyses.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2__1.1, Table 14.2__2.1, Table 14.2__3.1, Table 14.2__5.1, Table 14.2__7.1, Table 14.2__9.1, Table 14.2__10.1

表 2.5.4-10. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験

Efficacy Variable	PBO (N = 9)	UPA 15 mg QD (N = 10)	UPA 30 mg QD (N = 10)
vIGA-AD Score of 0/1, n (%) [95% CI][a]	1 (11.1) [0.0, 31.6]	7 (70.0)* [41.6, 98.4]	5 (50.0) [19.0, 81.0]
EASI 75, n (%) [95% CI]	2 (22.2) [0.0, 49.4]	7 (70.0) [41.6, 98.4]	9 (90.0)** [71.4, 100.0]
Reduction in worst pruritus NRS ≥ 4 from Baseline[b] (NRI), n (%) [95% CI]	0 [0.0, 0.0]	1 (10.0) [0.0, 28.6]	3 (30.0) [1.6, 58.4]

CI = confidence interval; DB = double-blind; ITT = intent-to-treat; MMRM = Mixed-Effect Model Repeat Measurement; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; QD = once daily; SE = standard error; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction from baseline.

b. Among subjects with baseline worst pruritus NRS ≥ 4.

*p < 0.05, **p < 0.01

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.2__1.1, Table 14.2__7.1, Table 14.2__9.1

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

盲検継続投与期移行時のその他の探索的評価項目（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，EASI 50，EASI 75 及び EASI 90 を達成した被験者の割合，EASI スコアのベースラインからの変化率［%］及び変化量，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合，並びに最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率［%］及び変化量）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，EASI 75，EASI 50 及び EASI 90 を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（2.7.3.5.1 項，2.7.3.5.2 項，2.7.3.5.3 項）。

青少年被験者では，盲検継続投与期移行時のその他の探索的評価項目（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，EASI 75 を達成した被験者の割合，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時までおおむね維持された（2.7.3.5.1 項，2.7.3.5.2 項，2.7.3.5.3 項）。

2.5.4.4.4 M16-048 試験

M16-048 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患

者を対象として，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回投与）とプラセボを比較した。

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）を表 2.5.4-11 に示す。また，第 1 ピリオドの重要な副次評価項目の結果を表 2.5.4-12 に示す。

主要評価項目では，投与 16 週時（主要評価時点）の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.032$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），用量反応関係が認められた。

大部分の重要な副次評価項目（投与 16 週時に EASI 75，EASI 50 及び EASI 90 を達成した被験者の割合，投与 16 週時に IGA が 0 又は 1 を達成した被験者の割合，投与 16 週時のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%），並びにかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時にかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合を含む）で，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で臨床的に重要かつ統計学的に有意に高い有効性が認められた。また，大部分の重要な副次評価項目で，投与群間に用量反応関係が示された。

UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg，UPA 15 mg / UPA 15 mg 及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 88 週時まで持続した。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群は，第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドを通して，主な有効性評価項目で，他の投与群と比較して最も高い有効性を示した（2.7.3.5 項）。

表 2.5.4-11. 主要評価項目：投与 16 週時の EASI スコア（LOCF，第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

Dose	Mean Percentage Improvement in EASI Score
Upadacitinib 30 mg QD (n = 42)	74%***
Upadacitinib 15 mg QD (n = 42)	62%***
Upadacitinib 7.5 mg QD (n = 42)	39%*
Placebo (n = 39)	23%

EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily
*p < 0.05, ***p < 0.001
相互参照：M16-048 試験 CSR Table 10

表 2.5.4-12. 第 1 ピリオドの重要な副次評価項目（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

	Week 16 (unless otherwise specified)			
	PBO (N = 41)	**UPA 7.5 mg QD (N = 42)**	**UPA 15 mg QD (N = 42)**	**UPA 30 mg QD (N = 42)**
EASI score				
% change in EASI at Wk 8, LS mean	18%	44%***	65%***	83%***
EASI 50 at Wk 16, %	22%	50%**	71%***	83%***
EASI 50 at Wk 8, %	22%	55%***	71%***	93%***
EASI 75 at Wk 16, %	10%	29%*	52%***	69%***
EASI 75 at Wk 8, %	7%	31%**	52%***	81%***
EASI 90 at Wk 16, %	2%	14%*	26%**	50%***
EASI 90 at Wk 8, %	0%	10%	26%***	45%***
IGA score				
0/1 Score at Wk 16, %	2%	14%*	31%***	50%***
Pruritus NRS				
% change in pruritus NRS at Wk 16, LS mean	10%	40%**	48%***	69%***
pruritus NRS score improvement ≥ 4-point from Baseline of ≥ 4 at Wk 16	6%	24%*	59%***	53%***
SCORAD score				
% change in SCORAD score at Wk 16, LS mean	12%	33% **	47%***	60%***
% change in SCORAD score at Wk 8, LS mean	7%	35%***	44%***	65%***
SCORAD 50 at Wk 16, %	7%	29%**	43%***	62%***
SCORAD 50 at Wk 8, %	7%	33%**	43%***	76%***
SCORAD 75 at Wk 16, %	2%	5%	21%**	41%***
SCORAD 75 at Wk 8, %	0%	10%*	10%	31%***
SCORAD 90 at Wk 16, %	0%	2%	10%*	24%***
SCORAD 90 at Wk 8, %	0%	5%	2%	14%*
BSA				
% BSA affected at Wk 16, LS mean	4%	12%	27%***	31%***

BSA = body surface area; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least square; NRS = Numerical Rating Scale; PBO = placebo; QD = once daily; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; UPA = upadacitinib; Wk = Week

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 11

2.5.4.4.5 日本人部分集団の有効性の比較

日本を含む国際共同第 III 相比較試験の M16-045 試験及び M16-047 試験について，全体の試験対象集団（ITT_M 集団）及び日本人部分集団でのウパダシチニブの有効性を比較した（日本人部分集団の結果の詳細は 2.7.3.3.3.1 項参照）。

2.5.4.4.5.1 M16-045 試験

主要評価項目である投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合について，ITT_M 集団全体及び日本人部分集団の比較を表 2.5.4-13 に示す。

日本人部分集団では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P < 0.001$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P < 0.001$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも，日本人部分集団の主要評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

表 2.5.4-13. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-045 試験

				Response Rate Difference (Upadacitinib – placebo)		
Endpoint	Treatment	N	Response Rate (95% CI)[a]	Adjusted Difference	(95% CI)[b]	P-value[b]
EASI 75						
全体	Placebo	281	16.3 (12.0, 20.7)			
	Upadacitinib 15 mg QD	281	69.6 (64.2, 75.0)	53.3	(46.4, 60.2)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	285	79.7 (75.0, 84.4)	63.4	(57.1, 69.8)	< 0.001***
日本人	Placebo	14	7.1 (0.0, 20.6)			
	Upadacitinib 15 mg QD	15	73.3 (51.0, 95.7)	66.5	(40.8, 92.2)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	16	56.3 (31.9, 80.6)	49.0	(22.2, 75.8)	< 0.001***
vIGA-AD score 0 or 1 with at least 2 grades of reduction from baseline						
全体	Placebo	281	8.4 (5.2, 11.7)			
	Upadacitinib 15 mg QD	281	48.1 (42.3, 54.0)	39.8	(33.2, 46.4)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	285	62.0 (56.4, 67.7)	53.6	(47.2, 60.0)	< 0.001***
日本人	Placebo	14	0			
	Upadacitinib 15 mg QD	15	33.3 (9.5, 57.2)	34.6	(16.0, 53.1)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	16	50.0 (25.5, 74.5)	49.9	(25.6, 74.2)	< 0.001***

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis.

a. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, 95% CI for adjusted difference and P-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2__2.1.1，Table 14.2__3.1.1，W16 Japan Study Data Table 14.2__2.1.1_J，Table 14.2__3.1.1_J

重要な副次評価項目について，日本人部分集団では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P < 0.001$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。

この結果を含めて，日本人部分集団では，大部分の重要な副次評価項目で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意又は数値的に改善効果が高かった。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での投与 16 週時の重要な副次評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果とおおむね一貫していた。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人部分集団では，EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。

これらの結果を含めて，日本人部分集団では，大部分の有効性評価項目で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね持続した。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での投与 52 週時の有効性評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果とおおむね一貫していた。

2.5.4.4.5.2 M16-047 試験

主要評価項目である投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合について，ITT_M 集団全体及び日本人部分集団の比較を表 2.5.4-14 に示す。

日本人部分集団では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P = 0.002$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P = 0.009$，UPA 30 mg 群 $P = 0.001$）。

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも，日本人部分集団の主要評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

表 2.5.4-14. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-047 試験

				Response Rate Difference (Upadacitinib – placebo)		
Endpoint	Treatment	N	Response Rate (95% CI)[a]	Adjusted Difference	(95% CI)[b]	P-value[b]
EASI 75						
全体	Placebo	304	26.4 (21.5, 31.4)			
	Upadacitinib 15 mg QD	300	64.6 (59.1, 70.0)	38.1	(30.8, 45.4)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	297	77.1 (72.3, 81.9)	50.6	(43.8, 57.4)	< 0.001***
日本人	Placebo	18	27.8 (7.1, 48.5)			
	Upadacitinib 15 mg QD	16	68.8 (46.0, 91.5)	41.8	(15.5, 68.0)	0.002**
	Upadacitinib 30 mg QD	17	76.5 (56.3, 96.6)	51.0	(27.6, 74.3)	< 0.001***
vIGA-AD score 0 or 1 with at least 2 grades of reduction from baseline						
全体	Placebo	304	10.9 (7.4, 14.4)			
	Upadacitinib 15 mg QD	300	39.6 (34.1, 45.2)	28.5	(22.1, 34.9)	< 0.001***
	Upadacitinib 30 mg QD	297	58.6 (53.0, 64.2)	47.6	(41.1, 54.0)	< 0.001***
日本人	Placebo	18	11.1 (0.0, 25.6)			
	Upadacitinib 15 mg QD	16	43.8 (19.4, 68.1)	33.8	(8.5, 59.0)	0.009**
	Upadacitinib 30 mg QD	17	52.9 (29.2, 76.7)	43.3	(17.9, 68.7)	0.001**

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis.

a. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, 95% CI for adjusted difference and P-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2__2.1.1，Table 14.2__3.1.1，W16 Japan Study Data Table 14.2__2.1.1_J, Table 14.2__3.1.1_J

重要な副次評価項目について，日本人部分集団では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P = 0.009$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。

この結果を含めて，日本人部分集団では，すべての重要な副次評価項目で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意又は数値的に改善効果が高かった。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での投与 16 週時の重要な副次評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果とおおむね一貫していた。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人部分集団では，EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。

これらの結果を含めて，日本人部分集団では，大部分の有効性評価項目で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね持続した。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での投与 52 週時の有効性評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果とおおむね一貫していた。

2.5.4.4.6 部分集団別の有効性

第 III 相比較試験（M16-045 試験，M16-047 試験）では，年齢，性別，体容量指数（以下「BMI」），人種，体重，地理的地域，ベースラインの vIGA-AD，ベースラインの EASI，高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」），過去の全身療法歴，副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬に対する不耐性，並びに局所療法に対する効果不十分に基づき部分集団を設定し，有効性を評価した。第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）では，年齢，性別，BMI，人種及び体重に基づき部分集団を設定し，有効性を評価した（部分集団別の有効性の詳細は 2.7.3.3.3.2 項参照）。

M16-045 試験では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，すべての部分集団で PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，各 UPA 群の PBO 群に対するリスク差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。解析したすべての部分

集団で，PBO 群と比較して UPA 15mg 群及び 30mg 群は，一貫して有効性を示した。また，被験者数の少ない一部の集団を除くすべての部分集団で，UPA 15mg 群と比較して UPA 30mg 群は，一貫して数値的に高い有効性を示し，各部分集団での各 UPA 群の有効性は類似していた。

M16-047 試験では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，すべての部分集団で PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。また，被験者数の少ないその他の人種（アメリカインディアン・アラスカ先住民，ハワイ先住民・その他の太平洋諸島の住民，黒人・アフリカ系アメリカ人が該当）の部分集団を除き，すべての部分集団で各 UPA 群の PBO 群に対するリスク差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。解析したすべての部分集団で，PBO 群と比較して UPA 15mg 群及び 30mg 群は，一貫して有効性を示した。また，被験者数の少ない一部の集団を除くすべての部分集団で，UPA 15mg 群と比較して UPA 30mg 群は，一貫して数値的に高い有効性を示し，各部分集団での各 UPA 群の有効性は類似していた。

2.5.4.5 有効性のまとめ

アトピー性皮膚炎は，掻痒及び湿疹病変を特徴とする複雑な慢性炎症性疾患であり，激しいかゆみ，睡眠障害及び QOL の低下をきたす。アトピー性皮膚炎の臨床症状の根底には，皮膚バリア障害，免疫調節異常，並びに特に Th2 分極化による IL-4，IL-13，IL-22 及び IL-31 を含む多様なサイトカイン及びケモカインの発現がある。JAK 1/3 がこれらのサイトカインのシグナル伝達に関与していることを根拠として，アトピー性皮膚炎の治療を目的としたウパダシチニブなどの JAK 阻害薬の研究開発が行われている。

全身療法を必要とする中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相，国際共同，プラセボ対照比較試験である M16-045 試験及び M16-047 試験では，アトピー性皮膚炎の湿疹範囲及び重症度の改善効果の指標（投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，投与 16 週時の vIGA AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合）で，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，PBO 群に対する統計学的優越性を一貫して示した。疾患活動性に関する他の指標（投与 16 週時の SCORAD 及び EASI スコアのベースラインからの変化率［%］など）でも，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，PBO 群と比較して統計学的に有意に高い有効性を示した。また，厳しい基準での疾患コントロール達成の指標（投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合，及び投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合）では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，PBO 群と比較して統計学的に有意に高い有効性を示した。さらに，アトピー性皮膚炎の湿疹範囲及び重症度の改善効果の指標（投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合［M16-045 試験，M16-047 試験］，及び投与 4 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合［M16-047 試験］）では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，PBO 群と比較して速やかに意義のある改善を達成した。

M16-045 試験及び M16-047 試験では，すべての疾患活動性の指標を通して，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高い有効性が認められ，ウパダシチニブの有効性は用量依存的であった。曝露-反応解析の結果，ウパダシチニブの曝露量の増加に伴い有効性が高くなることが示され，ウパダシチニブの用量依存的な有効性が支持された。重要な点として，高い反応を達成した被験者の割合（厳しい基準での疾患コントロール達成の指標である投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合，及び投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合）は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。投与 16 週時に vIGA AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，並びに EASI 90 を達成した被験者の割合の差（UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群）は，M16-045 試験ではそれぞれ 13.9%及び 12.7%で，EASI 75 を達成した被験者の割合の両群間の差（10.1%）と比較し数値的に高く，M16-047 試験の vIGA AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，並びに EASI 90 を達成した被験者の割合ではそれぞれ 19.0%及び 20.3%で，EASI 75 を達成した被験者の割合（12.5%）と比較して数値的に高かった。M16-045 試験及び M16-047 試験の両試験で，投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合は，UPA 30mg 群（27.0%及び 22.6%）で，UPA 15mg 群（16.7%及び 12.0%）の倍程度であった。 ウパダシチニブの単独投与試験である M16-045 試験では，UPA 30 mg 群の 25%以上の被験者が投与 16 週時に EASI 100（皮膚症状の完全な消失を示す最も厳しい指標）を達成した。これらの高い皮膚症状の改善効果は，アトピー性皮膚炎の影響（睡眠，精神状態，日常活動及び全般的な QOL）を評価する患者報告アウトカム（以下「PRO」）での高い改善と関連があるため，アトピー性皮膚炎患者に意義のある改善である。乾癬に対する治療パラダイム（乾癬面積重症度指数［以下「PASI」］スコアの 90%以上の改善又は低い PASI スコアの絶対値［例：2 以下］の達成）が臨床的に意義のある治療目標と考えられている様に [1]，薬剤開発の進展によって，アトピー性皮膚炎に対する治療目標も EASI 90 又は EASI 100 となる可能性がある。ウパダシチニブ療法の高い反応は，これらの治療目標を達成できる可能性が示唆された。

アトピー性皮膚炎は，疾患活動性の再燃を特徴とする動的疾患である。再燃は，患者に苦痛を与え，疾患の負担を増加させる。また，再燃を予測することは不可能である。M16-045 試験及び M16-047 試験では，被験者はベースライン時に中等症から重症の疾患活動性を有していたが，投与 16 週時までに疾患の臨床的に意義のある悪化（再燃［EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の上昇］）が認められた被験者の割合は，M16-045 試験の PBO 群で 25.2%，M16-047 試験の PBO 群で 12.9%であった。一方，投与 16 週時までに悪化が認められた被験者の割合は，M16-045 試験及び M16-047 試験の各 UPA 群のいずれでも 1.5%未満であり，PBO 群と比較して統計学的に有意に低かった。

副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与試験である M16-047 試験では，ウパダシチニブの投与は，EASI 75 を達成した被験者での副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断した日数が長いこ

と，及び EASI 75 を達成した被験者での副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断するまでの期間が短いことと関連していた。併用投与試験（M16-047 試験）での各 UPA 群の反応率（投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合）は，単独投与試験（M16-045 試験）での各 UPA 群の反応率と類似していた。単独投与試験での PBO 群の反応率と比較して，併用投与試験での PBO 群（プラセボと副腎皮質ステロイド外用薬の併用投与）の反応率は増加したが，副腎皮質ステロイド外用薬の併用がウパダシチニブの投与のベネフィットを大幅に向上させるほどの反応率の増加ではないと考えられる。副腎皮質ステロイド外用薬は，疾患活動性を管理するために用いられるが，その長期投与は局所性及び全身性の副作用と関連している。ウパダシチニブは，再燃の割合を全体的に低下させ，ステロイドの使用量を減らす効果があることから，ステロイドの副作用を防ぐことに有用である。これらのデータは，ウパダシチニブ単独療法（副腎皮質ステロイド外用薬の併用なし）が，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者の疾患活動性を管理できる可能性を示している。

掻痒（かゆみ）は，アトピー性皮膚炎の主要な特徴であり，患者の身体的及び精神的健康に大きな影響を与える。アトピー性皮膚炎の管理，及びアトピー性皮膚炎が全般的な健康に及ぼす影響の最小化のために効果的かつ迅速に症状を改善させる治療選択肢を持つことは，患者及び医師にとって価値がある。M16-045 試験及び M16-047 試験では，顕著なかゆみの改善（投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率［%］）及び意義のあるかゆみの改善（投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）で，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，PBO 群に対する統計学的優越性を示した。また，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，投与 2～3 日目（M16-045 試験）及び投与 1 週時（M16-045 試験及び M16-047 試験）と速やかに意義のあるかゆみの改善を達成した。厳しい基準でのかゆみの改善達成の指標（投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合）でも，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，PBO 群と比較して統計学的に有意に高い有効性を示した。疾患活動性の指標と同様に，かゆみの改善効果は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高く，用量依存性が認められた。

アトピー性皮膚炎は，患者の QOL の様々な面に負の影響を与える。M16-045 試験及び M16-047 試験では，アトピー性皮膚炎が患者の身体的及び精神的健康に及ぼす影響の範囲を評価するために，PRO が用いられた。PRO には，睡眠，精神状態，皮膚の痛み及び他の症状，日常活動，並びに全般的な QOL が含まれた。M16-045 試験及び M16-047 試験では，MCID 基準値を用いてこれらすべての PRO を評価した。その結果，アトピー性皮膚炎の影響（睡眠，精神状態，全般的な QOL）の改善，並びに皮膚の痛み及び他のアトピー性皮膚炎関連の症状の改善で，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，PBO 群に対する統計学的優越性を示した。これら PRO での改善効果は，用量依存性が認められ，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。M16-045 試験及び M16-047 試験では，ウパダシチニブは，疾患活動性及びかゆみの改善に加えて，アト

ピー性皮膚炎関連の PRO である睡眠，皮膚の痛み及び他の症状，精神状態，並びに全般的な QOL に有益かつ意義のある影響を与え，これらの影響は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で大きいことが一貫して示された。

M16-045 試験及び M16-047 試験の日本人部分集団解析では，すべての主要評価項目及び大部分の重要な副次評価項目で，UPA15 mg 群及び UPA30 mg 群は，PBO 群と比較して統計学的に有意又は数値的に改善効果が高かった。また，国内第 III 相比較試験の M17-377 試験では，その他の探索的評価項目として検討された有効性評価項目（投与 16 週時）である EASI 75 を達成した被験者の割合，vIGA AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，並びに最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，いずれも PBO 群と比較して UPA15 mg 群及び 30 mg で統計学的に有意に高く，UPA 30 mg 群は UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。これらの M17-377 試験の結果は，副腎皮質ステロイド外用薬併用下の同様の試験デザインである M16-047 試験の結果と類似していた。

M16-045 試験及び M16-047 試験の部分集団別の解析では，アトピー性皮膚炎の湿疹範囲及び重症度の改善効果は，ベースライン時の疾患重症度，体重，性別，人種，地理的地域及び年齢にかかわらずすべての部分集団で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。また，被験者数の少ない一部の部分集団を除くすべての部分集団で，UPA 30 mg 群は，UPA 15 mg 群と比較して高い有効性を示した。いずれの部分集団での結果も，全体の試験対象集団での結果と一貫していた。

M16-045 試験及び M16-047 試験では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時まで持続した。また，大部分の有効性評価項目で，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して投与 52 週時まで高い有効性を示した。M16-048 試験では，UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 88 週時まで持続した。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群は，第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドを通して，主な有効性評価項目で，他の投与群と比較して最も高い有効性を示した。M17-377 試験では，その他の探索的評価項目として検討された項目の投与 16 週時の改善効果は，投与 52 週時まで持続した（2.7.3.5 項）。したがって，ウパダシチニブの有効性は，投与 52 週時まで持続することが示唆された。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回投与）の単独投与，及び副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与は，全身療法を必要とする中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者に有効である。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回投与）は，優れた疾患コントロール及びかゆみの改善を示した。また，睡眠の質，皮膚の痛み及び他の症状，精神状態，並びに全般的な QOL には，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回投与）は臨床的に意義のある改善を示した。すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目

（M17-377 試験では投与 16 週時のその他の探索的評価項目）で，ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回投与）は，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回投与）と比較して高い有効性を示した。

国際共同及び国内第 III 相試験の有効性結果から，ウパダシチニブは臨床的に意義のあるアトピー性皮膚炎の治療となる可能性があり，医療従事者のウパダシチニブの使用に関する知識を深められると考えられる。

2.5.4.6 参考文献

1. Gerdes S, Körber A, Biermann M, et al. Absolute and relative psoriasis area and severity index (PASI) treatment goals and their association with health-related quality of life. J Dermatolog Treat. 2020;31(5):470-5.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団

アトピー性皮膚炎患者を対象としたABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の安全性の評価には，臨床データパッケージ（2.5.1.6項）のうち，第III相及び第IIb相の4試験を用いた。各臨床試験の概要を2.5.1.3.3項に示す。

安全性の評価に用いた評価資料は，アトピー性皮膚炎患者を対象とした，日本を含む国際共同第III相比較試験のM16-045試験（5.3.5.1-1項［16週時報告書］及び5.3.5.1-1-2項［52週時報告書］）及びM16-047試験（5.3.5.1-3項［16週時報告書］及び5.3.5.1-3-2項［52週時報告書］），国内第III相比較試験のM17-377試験（5.3.5.1-5項［24週時報告書］及び5.3.5.1-5-2項［52週時報告書］），並びに日本を含む国際共同第IIb相比較試験のM16-048試験（5.3.5.1-6項）の4試験とした。M16-045試験，M16-047試験及びM17-377試験では，成人に加え青少年の安全性を評価した。日本を含む国際共同試験であるM16-045試験（5.3.5.1-2項［16週時解析結果］及び5.3.5.1-2-2項［52週時解析結果］）及びM16-047試験（5.3.5.1-4項［16週時解析結果］及び5.3.5.1-4-2項［52週時解析結果］）では，日本人部分集団の安全性も評価した。

また，これら個々の試験の解析に加え，安全性併合解析として短期の安全性をプラセボ対照併合解析及び長期の安全性を長期第III相ウパダシチニブ併合解析の結果を申請時はintegrated summary of safety（以下「ISS」）（5.3.5.3-1項），更新時はUpdated ISS（5.3.5.3-1-2項）を用いて，ウパダシチニブの安全性を評価した。プラセボ対照併合解析では，評価資料とした4試験に加え，海外第III相比較試験であるM18-891試験のデータを併合した。長期第III相ウパダシチニブ併合解析では，第III相比較試験（4試験）のデータを併合した。

本概括評価では，安全性併合解析結果を示し，次に個々の試験の結果として，日本を含む第III相比較試験のM16-045試験，M16-047試験及びM17-377試験，並びに第IIb相比較試験のM16-048試験の結果からウパダシチニブの安全性を評価した。安全性併合解析集団の構成及び定義を表2.5.5-1に示す。

本概括評価では，安全性併合解析であるプラセボ対照併合解析集団及び長期第III相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の結果を示した。また，個々の試験として，日本人アトピー性皮膚炎患者が参加したM16-045試験，M16-047試験及びM17-377試験の結果を示した。特に注目すべき有害事象については，安全性併合解析の結果を示した。

表 2.5.5-1. 安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	目的	解析集団	評価期間	併合した試験	併合群	併合群の比較 [b]
プラセボ対照併合解析集団	ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与の短期安全性をプラセボと比較して評価する。	日本人集団 [c] 全体集団	短期 （16 週間）	M16-045（第 III 相） M16-047（第 III 相） M17-377（第 III 相） M16-048（第 IIb 相） M18-891（第 III 相）	UPA 15 mg 併合群 UPA 30 mg 併合群 PBO 併合群	UPA 15 mg 併合群と PBO 併合群の比較 UPA 30 mg 併合群と PBO 併合群の比較
長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団 [a]	各併合群での全ウパダシチニブ投与の長期安全性を評価する。	日本人集団 [c] 全体集団	長期 （全曝露）	M16-045（第 III 相） M16-047（第 III 相） M17-377（第 III 相） M18-891（第 III 相）	UPA 15 mg 併合群 UPA 30 mg 併合群	N / A

PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

a. ウパダシチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

b. 有害事象及び特に注目すべき有害事象の概観，並びに臨床検査値の異常で比較した併合群

c. 治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した（海外試験である M18-891 試験のデータは含まれていない）。

2.5.5.2 評価方法

ウパダシチニブの安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び心電図から評価した。発現した有害事象は，治験責任（担当）医師が重症度，治験薬との因果関係及び重篤性を評価した。有害事象のコーディングにはICH国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いた。いずれの試験でも，治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者を安全性の解析対象とした。いずれの評価でも実際に投与された治験薬に基づいて解析した（安全性の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 項参照）。

2.5.5.3 試験対象集団

安全性併合解析の被験者の内訳並びに人口統計学的及びその他の基準値の特性を 2.7.4.1.3 項に示した。個々の試験の被験者の内訳並びに人口統計学的及びその他の基準値の特性を 2.5.4.3 項に示した。

2.5.5.3.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

安全性併合解析集団のプラセボ対照併合解析集団（16 週）では，合計 2979 名（ウパダシチニブ［以下「UPA」］15 mg 併合群：990 名，UPA 30 mg 併合群：997 名，プラセボ［以下「PBO」］併合群：992 名，以下同順）の被験者のデータを併合した。そのうち，日本人は 376 名（125 名，127 名及び 124 名）であった。

プラセボ対照併合解析集団では，投与 16 週のプラセボ対照期間を完了した被験者の割合はUPA 15 mg 併合群 95.7%（947 名），UPA 30 mg 併合群 95.4%（951 名），PBO 併合群 87.6%（869 名）であった。プラセボ対照期間中に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 4.2%，UPA 30 mg 併合群 4.6%，PBO 併合群 12.0%であった（付録 表 2.7.4.7-1）。人口統計学的特性では，各併合群の人口統計学的特性はおおむね均衡していた。いずれの併合群でも，過半数の被験者が男性であり，白人に次いでアジア人が多く，18～39 歳の被験者が多かった（各併合群の平均年齢は 33.7～34.7 歳）。また，大部分の被験者の地域は北米，又は西欧及びオセアニアであった。体格指数（以下「BMI」）の平均値の範囲は 25.6～26.1 kg/m^2 であった。

日本人部分集団では，投与 16 週のプラセボ対照期間を完了した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 98.4%（123 名），UPA 30 mg 併合群 95.3%（121 名），PBO 併合群 90.3%（112 名）であった。プラセボ対照期間中に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 1.6%，UPA 30 mg 併合群 4.7%，PBO 併合群 9.7%であった（付録 表 2.7.4.7-2）。日本人部分集団の性別及び年齢は，全体集団とおおむね同様であった。BMI の平均値の範囲は 23.6～24.3 kg/m^2 であり全体集団と比較してやや低く，体重も低かった（付録 表 2.7.4.7-7）。各併合群の病歴，治療歴及び併用薬の種類は，おおむね同様であり，いずれの併合群でも大多数の被験者に副腎皮質ス

テロイド外用薬による前治療歴があり，ほとんどが効果不十分とされている（ISS Table 2.3　1.3.3，Table 2.3　1.3.4，Table 2.3　1.3.4_J 及び Table 2.3　1.3.5）

また，プラセボ対照併合解析集団では，合計 372 名（124 名，124 名及び 124 名）の青少年被験者のデータが得られ，そのうち，日本人は 33 名（11 名，12 名及び 10 名）であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，合計 2749 名（UPA 15 mg 併合群：1371 名，UPA 30 mg 併合群：1378 名，以下同順）のウパダシチニブを投与された被験者のデータを併合し，そのうち，日本人は 358 名（177 名及び 181 名）であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 89.9%（1233 名），UPA 30 mg 併合群 91.7%（1264 名）であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 10.1%，UPA 30 mg 併合群 8.3%であった（付録 表 2.7.4.7-3）。各 UPA 併合群の人口統計学的特性はおおむね均衡していた。いずれの UPA 併合群でも，過半数の被験者が男性であり，白人に次いでアジア人が多く，18～39 歳の被験者が多かった（平均年齢は 33.5 歳及び 34.5 歳）。また，大部分の被験者の地域は北米，又は西欧及びオセアニアであった。BMI の平均値は 25.7 及び 25.8 kg/m^2 であった。

日本人部分集団では，データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 94.9%（168 名），UPA 30 mg 併合群 94.5%（171 名）であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 5.1%，UPA 30 mg 併合群 5.5%であった（付録 表 2.7.4.7-4）。日本人部分集団の性別及び年齢は，全体集団とおおむね同様であった。BMI の平均値は 23.8 及び 24.0 kg/m^2 であり，全体集団と比較してやや低かった（ISS Table 2.2　2.2.1，Table 2.2　2.2.2 及び Table 2.2　2.2.2_J）。各併合群の病歴，治療歴及び併用薬の種類は，おおむね同様であり，いずれの併合群でも大多数の被験者に副腎皮質ステロイド外用薬による前治療歴があり，ほとんどが効果不十分とされている（ISS Table 2.3　2.3.3，Table 2.3　2.3.4，Table 2.3　2.3.4_J 及び Table 2.3　2.3.5）。

また，長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，合計 361 名（181 名及び 180 名）の青少年被験者のデータが得られ，そのうち，日本人は 32 名（16 名及び 16 名）であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，合計 2752 名（UPA 15 mg 併合群：1372 名，UPA 30 mg 併合群：1380 名，以下同順）のウパダシチニブを投与された被験者のデータを併合し，そのうち，日本人は 358 名（177 名及び 181 名）であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 85.1%（1167 名），UPA 30 mg 併合群 88.0%（1215

名）であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合はUPA 15 mg併合群 14.9%，UPA 30 mg 併合群 12.0%であった（付録 表 2.7.4.7-5）。

日本人部分集団では，データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 92.1%（163 名），UPA 30 mg 併合群 90.6%（164 名）であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 7.9%，UPA 30 mg 併合群 9.4%であった（付録 表 2.7.4.7-6）。

人口統計学的特性は各 UPA 併合群で均衡しており，申請時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

また，更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，合計 361 名（181 名及び 180 名）の青少年被験者のデータが得られ，そのうち，日本人は 32 名（16 名及び 16 名）であった。

2.5.5.4 曝露状況

本項では，安全性併合解析，日本を含む第 III 相比較試験（M16-045 試験及び M16-047 試験），国内第 III 相比較試験（M17-377 試験）及び日本を含む国際共同第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）の曝露状況を示す（曝露状況の詳細は 2.7.4.1.2 項参照）。

2.5.5.4.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

安全性併合解析集団のプラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団では，合計 1987 名（UPA 15 mg 併合群：990 名，UPA 30 mg 併合群：997 名）がウパダシチニブの投与を，992 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 110.2 日，UPA 30 mg 併合群 110.1 日及び PBO 併合群 103.9 日であった。いずれの併合群でもほとんどの被験者が 12 週間以上の治験薬投与を受けた。UPA 投与群間で曝露状況は同様であったが，PBO 併合群では UPA 併合群より治験薬投与を中止する被験者が多かった（表 2.7.4-13 及び表 2.7.4-15）。

日本人部分集団では，合計 252 名（UPA 15 mg 併合群：125 名，UPA 30 mg 併合群：127 名）がウパダシチニブの投与を，124 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 110.6 日，UPA 30 mg 併合群 109.2 日及び PBO 併合群 105.6 日であった。いずれの併合群でもほとんどの被験者が 12 週間以上の治験薬投与を受けた（表 2.7.4-14 及び表 2.7.4-15）。日本人部分集団の曝露状況は，全体集団と同様であった。

青少年被験者の全体集団では，合計 248 名（UPA 15 mg 併合群：124 名，UPA 30 mg 併合群：124 名）がウパダシチニブの投与を，124 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 111.0 日，UPA 30 mg 併合群 111.6 日及び PBO 併合群 105.8 日であった（表 2.7.4-16）。

青少年被験者の日本人部分集団では，合計 23 名（UPA 15 mg 併合群：11 名，UPA 30 mg 併合群：12 名）がウパダシチニブの投与を，10 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，

UPA 15 mg 併合群 112.0 日，UPA 30 mg 併合群 111.5 日及び PBO 併合群 112.1 日であった（表 2.7.4-17）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団では，合計 2749 名（UPA 15 mg 併合群：1371 名，UPA 30 mg 併合群：1378 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 254.4 日及び UPA 30 mg 併合群 258.2 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 1076 名（78.5%）及び UPA 30 mg 併合群で 1084 名（78.7%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 253 名（18.5%）及び UPA 30 mg 併合群で 267 名（19.4%）であった（表 2.7.4-19 及び表 2.7.4-21）。曝露状況は UPA 併合群間で同様であった。

日本人部分集団では，合計 358 名（UPA 15 mg 併合群：177 名，UPA 30 mg 併合群：181 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 280.3 日及び UPA 30 mg 併合群 277.1 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 152 名（85.9%）及び UPA 30 mg 併合群で 151 名（83.4%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 42 名（23.7%）及び UPA 30 mg 併合群で 44 名（24.3%）であった（表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21）。日本人部分集団の曝露期間は，全体集団よりも長かった。

青少年被験者の全体集団では，合計 361 名（UPA 15 mg 併合群：181 名，UPA 30 mg 併合群：180 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 267.4 日及び UPA 30 mg 併合群 272.1 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 150 名（82.9%）及び UPA 30 mg 併合群で 146 名（81.1%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 40 名（22.1%）及び UPA 30 mg 併合群で 47 名（26.1%）であった（表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-24）。

青少年被験者の日本人部分集団では，合計 32 名（UPA 15 mg 併合群：16 名，UPA 30 mg 併合群：16 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 266.7 日及び UPA 30 mg 併合群 257.0 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 15 名（93.8%）及び UPA 30 mg 併合群で 13 名（81.3%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 4 名（25.0%）及び UPA 30 mg 併合群で 3 名（18.8%）であった（表 2.7.4-23 及び表 2.7.4-24）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団では，合計 2752 名（UPA 15 mg 併合群：1372 名，UPA 30 mg 併合群：1380 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 374.6 日及び UPA 30 mg 併合群 382.8 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 1201 名（87.5%）及び UPA 30 mg 併合群で 1214

名（88.0%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 776 名（56.6%）及び UPA 30 mg 併合群で 823 名（59.6%）であった（表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-27）。曝露状況は UPA 併合群間で同様であった。

日本人部分集団では，合計 358 名（UPA 15 mg 併合群：177 名，UPA 30 mg 併合群：181 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 465.3 日及び UPA 30 mg 併合群 460.7 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 174 名（98.3%）及び UPA 30 mg 併合群で 171 名（94.5%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 145 名（81.9%）及び UPA 30 mg 併合群で 148 名（81.8%）であった（表 2.7.4-26 及び表 2.7.4-27）。日本人部分集団の曝露期間は，全体集団よりも長かった。UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

青少年被験者の全体集団では，合計 361 名（UPA 15 mg 併合群：181 名，UPA 30 mg 併合群：180 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 392.2 日及び UPA 30 mg 併合群 399.7 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 163 名（90.1%）及び UPA 30 mg 併合群で 162 名（90.0%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 109 名（60.2%）及び UPA 30 mg 併合群で 116 名（64.4%）であった（表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-30）。全体集団と同様に，青少年被験者の全体集団でも UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

青少年被験者の日本人部分集団では，合計 32 名（UPA 15 mg 併合群：16 名，UPA 30 mg 併合群：16 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 453.4 日及び UPA 30 mg 併合群 417.9 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 16 名（100%）及び UPA 30 mg 併合群で 14 名（87.5%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 14 名（87.5%）及び UPA 30 mg 併合群で 12 名（75.0%）であった（表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-30）。青少年被験者の全体集団と同様に，青少年被験者の日本人部分集団でも UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

2.5.5.4.2 個々の臨床試験

2.5.5.4.2.1 M16-045 試験

投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-31（全体集団）及び表 2.7.4-32（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-34（全体集団）及び表 2.7.4-35（青少年被験者集団）に示した。

投与 16 週時

投与 16 週時までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 110.6 日，UPA 30 mg 群 109.2 日及び PBO 群 102.4 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 111.7 日，UPA 30 mg 群 112.4 日及び PBO 群 103.7 日であり，全体集団と同様であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 447.1 日及び UPA 30 mg 群 448.5 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 446.5 日及び UPA 30 mg 群 471.4 日であり，全体集団と同様であった。

2.5.5.4.2.2 M16-047 試験

投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-37（全体集団）及び表 2.7.4-38（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-40（全体集団）及び表 2.7.4-41（青少年被験者集団）に示した。

投与 16 週時

投与 16 週時までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 111.2 日，UPA 30 mg 群 111.8 日及び PBO 群 108.1 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 110.2 日，UPA 30 mg 群 113.4 日及び PBO 群 107.0 日であり，全体集団と同様であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 422.1 日及び UPA 30 mg 群 446.6 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 443.9 日及び UPA 30 mg 群 475.7 日であり，全体集団と同様であった。

2.5.5.4.2.3 M17-377 試験

投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-43（全体集団）及び表 2.7.4-44（青少年被験者集団）に，投与 24 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-46（全体集団）及び表 2.7.4-47（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-46（全体集団）及び表 2.7.4-47（青少年被験者集団）に示した。

投与 16 週時

投与 16 週時までの曝露期間の全体集団の平均値は，投与群にわたり同程度であった（UPA 15 mg 群 110.1 日，UPA 30 mg 群 110.0 日及び PBO 群 110.1 日）。

青少年被験者集団の平均値は，投与群にわたり同程度であった（UPA 15 mg 群 112.0 日，UPA 30 mg 群 111.8 日及び PBO 群 112.2 日）。

投与 24 週時データカットオフ

投与 24 週時までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 投与群間で同程度であった（UPA 15 mg 群 227.3 日，UPA 30 mg 群 218.8 日）。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 投与群間で同程度であった（UPA 15 mg 群 259.8 日，UPA 30 mg 群 225.3 日）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 投与群間でおおむね同程度であった（UPA 15 mg 群 415.3 日，UPA 30 mg 群 402.1 日）。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群の方が長かった（UPA 15 mg 群 444.6 日，UPA 30 mg 群 380.6 日）。

2.5.5.4.2.4 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の曝露状況を表 2.7.4-52 に，第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）の曝露状況を表 2.7.4-53 に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の曝露期間の平均値は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で長かった（PBO 群 81.2 日，UPA 7.5 mg 群 101.4 日，UPA 15 mg 群 104.1 日，UPA 30 mg 群 108.9 日）。

第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）

第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週時まで）の曝露期間の全体集団の平均値は 420.4 日であり，投与群にわたり同程度であった（PBO / PBO 群 464.1 日，PBO / UPA 30 mg 群 411.5 日，UPA 7.5 mg / PBO 群 439.1 日，UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群 396.8 日，UPA 15 mg / PBO 群 418.4 日，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 421.9 日，UPA 30 mg / PBO 群 389.8 日，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 438.4 日）。

2.5.5.5 有害事象

M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M16-048 試験，並びに ISS に含めた各試験のデータカットオフについては，2.7.4.1.1.1 項及び 2.7.4.1.1.2.1.1 項に示した。治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬（ウパダシチニブ又はプラセボ）投与開始以降かつ治験薬最終投与の 30 日後までに発現した又は重症度が悪化した有害事象と定義した。なお，二重盲検期間後にプラセボからウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に切り替えた場合，ウパダシチニブの投与開始後に発現した有害事象は，ウパダシチニブ投与下の有害事象として取り扱った。同様に，プラセボ投与時に発現した有害事象は，ウパダシチニブ投与下の有害事象としてカウントしなかった。同様に，切替え前に発現した有害事象は，切替え後の治験薬ではカウントしなかった。有害事象は（米）国立がん研究所（以下「NCI」）の有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）に基づいて分類した。

2.5.5.5.1 有害事象の概要

本項では，安全性併合解析，日本を含む第 III 相比較試験（M16-045 試験及び M16-047 試験），国内第 III 相比較試験（M17-377 試験）及び日本を含む国際共同第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）の有害事象の概要を示す（詳細は 2.7.4.2.1 項参照）。なお，各試験の有害事象の概要表の「severe AE」は，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）に相当する。

2.5.5.5.1.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-2（全体集団）及び表 2.5.5-3（日本人集団）に示す。

プラセボ対照併合解析集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 63.1%（625 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 69.0%（688 / 997 名）及び PBO 併合群 57.1%（566 / 992 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.0%（20 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 2.0%（20 / 997 名）及び PBO 併合群 2.7%（27 / 992 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.3%（23 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 2.7%（27 / 997 名）及び PBO 併合群 3.5%（35 / 992 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.5%（45 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 4.6%（46 / 997 名）及び PBO 併合群 4.3%（43 / 992 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，各併合群にわたりおおむね同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 31.3%（310 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 39.2%（391 / 997 名）及び PBO 併合群 19.8%（196 / 992 名）であり，UPA 併合群で PBO

併合群と比較して高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。いずれの併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-4（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）及び表 2.5.5-5（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 66.9%（83 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 73.4%（91 / 124 名）及び PBO 併合群 47.6%（59 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.4%（3 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。UPA 30 mg 併合群で重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.4%（3 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。UPA 30 mg 併合群で治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 7.3%（9 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 0.8%（1 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群及び PBO 併合群間で同程度であったが，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で高かった。UPA 30 mg 併合群では重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，Grade 3 以上の有害事象も 1 名に認められたのみであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 29.8%（37 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 33.1%（41 / 124 名）及び PBO 併合群 12.1%（15 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。いずれの併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

プラセボ対照併合解析集団では，青少年被験者の UPA 15 mg 併合群で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かったことを除き，青少年被験者の安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。

表 2.5.5-2. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（全体集団）

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	566 (57.1)	625 (63.1)	688 (69.0)	6.1 [1.8, 10.4]	12.0 [7.8, 16.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	196 (19.8)	310 (31.3)	391 (39.2)	11.6 [7.8, 15.3]	19.5 [15.6, 23.4]
Severe AE	43 (4.3)	45 (4.5)	46 (4.6)	0.2 [-1.6, 2.0]	0.3 [-1.5, 2.1]
Serious AE	27 (2.7)	20 (2.0)	20 (2.0)	-0.7 [-2.0, 0.6]	-0.7 [-2.0, 0.6]
AE leading to discontinuation of study drug	35 (3.5)	23 (2.3)	27 (2.7)	-1.2 [-2.7, 0.3]	-0.8 [-2.4, 0.7]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4 1.1.1

表 2.5.5-3. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（日本人集団）

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	57 (46.0)	72 (57.6)	79 (62.2)	11.9 [-0.2, 24.1]	16.3 [4.3, 28.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	15 (12.1)	19 (15.2)	36 (28.3)	3.0 [-5.5, 11.4]	16.1 [6.4, 25.8]
Severe AE	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (3.9)	-0.8 [-4.2, 2.6]	1.4 [-2.8, 5.7]
Serious AE	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	-1.6 [-4.7, 1.5]	-0.9 [-4.3, 2.5]
AE leading to discontinuation of study drug	6 (4.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	-3.3 [-7.4, 0.8]	-3.4 [-7.6, 0.7]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4 1.1.1 J

表 2.5.5-4. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（全体集団）

Subgroup: Adolescent

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	59 (47.6)	83 (66.9)	91 (73.4)	19.2 [0.4, 38.1]	25.6 [6.3, 45.0]
AE with reasonable possibility of being drug related$	15 (12.1)	37 (29.8)	41 (33.1)	17.7 [6.2, 29.1]	20.9 [9.1, 32.8]
Severe AE	3 (2.4)	9 (7.3)	1 (0.8)	4.8 [-0.6, 10.2]	-1.7 [-4.8, 1.5]
Serious AE	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0.1 [-3.8, 4.0]	-2.4 [-5.2, 0.3]
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0.1 [-3.8, 4.0]	-2.4 [-5.1, 0.3]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

Subgroup: Adult

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=868) n (%)	UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	UPA 30 mg QD (N=873) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	507 (58.4)	542 (62.6)	597 (68.4)	4.2 [-3.1, 11.5]	10.0 [2.5, 17.5]
AE with reasonable possibility of being drug related$	181 (20.9)	273 (31.5)	350 (40.1)	10.7 [5.9, 15.5]	19.2 [14.1, 24.4]
Severe AE	40 (4.6)	36 (4.2)	45 (5.2)	-0.4 [-2.4, 1.5]	0.6 [-1.5, 2.6]
Serious AE	24 (2.8)	17 (2.0)	20 (2.3)	-0.8 [-2.2, 0.6]	-0.5 [-2.0, 1.0]
AE leading to discontinuation of study drug	32 (3.7)	20 (2.3)	27 (3.1)	-1.4 [-3.0, 0.2]	-0.6 [-2.3, 1.1]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.1

表 2.5.5-5. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	6 (60.0)	9 (81.8)	10 (83.3)	21.1 [-50.7, 92.9]	24.0 [-45.5, 93.6]
AE with reasonable possibility of being drug related$	1 (10.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	8.0 [-23.8, 39.9]	5.2 [-23.2, 33.6]
Severe AE	0	0	1 (8.3)	0.0	8.8 [-8.4, 25.9]
Serious AE	0	0	0	0.0	0.0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0.0	0.0
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

Subgroup: Adult

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=114) n (%)	UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	51 (44.7)	63 (55.3)	69 (60.0)	10.8 [-7.6, 29.1]	15.4 [-3.3, 34.1]
AE with reasonable possibility of being drug related$	14 (12.3)	17 (14.9)	34 (29.6)	2.5 [-7.1, 12.0]	17.2 [5.4, 29.0]
Severe AE	3 (2.6)	2 (1.8)	4 (3.5)	-0.9 [-4.8, 3.0]	0.8 [-3.7, 5.3]
Serious AE	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.7)	-1.7 [-5.2, 1.7]	-0.9 [-4.7, 2.9]
AE leading to discontinuation of study drug	6 (5.3)	2 (1.8)	2 (1.7)	-3.6 [-8.5, 1.3]	-3.6 [-8.5, 1.3]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.1_J

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-6（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.5.5-7（全体集団及び日本人集団）に示す。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 66.6%（913 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 73.2%（1009 / 1378 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 3.7%（51 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 4.2%（58 / 1378 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 3.2%（44 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 3.5%（48 / 1378 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 6.6%（90 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 7.8%（108 / 1378 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 35.1%（481 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 42.4%（584 / 1378 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 326.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 379.3 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 8.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 6.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 12.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 15.2 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で低い傾向があった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 119.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 147.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別の有害事象の 100 人年あたりの発現率の結果から，いずれの併合群でも投与期間が長くなるほど 100 人年あたりの有害事象の発現件数は減少する傾向があった。その傾向は，治験薬と関連ありの有害事象の発現率でも同様であった。また，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）でも，投与期間の延長に伴い 100 人年あたりの発現件数が明らかに増加することはなかった。いずれの期間でも，死亡に至った有害事象はなかった（付録 表 2.7.4.7-23）。

日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.5.5-8（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 338.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 357.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 4.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 6.7 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 12.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 10.4 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 135.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 133.5 件 / 100 人年であり，UPA 併合群間で同程度であった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率では，全体として青少年被験者の安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。

表 2.5.5-6. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1371) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1378) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	117 (66.1)	135 (74.6)	913 (66.6)	1009 (73.2)
AE with reasonable possibility of being drug related$	49 (27.7)	64 (35.4)	481 (35.1)	584 (42.4)
Severe AE	9 (5.1)	9 (5.0)	90 (6.6)	108 (7.8)
Serious AE	7 (4.0)	4 (2.2)	51 (3.7)	58 (4.2)
AE leading to discontinuation of study drug	6 (3.4)	3 (1.7)	44 (3.2)	48 (3.5)
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　2.1.1

表 2.5.5-7. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	**UPA 30 mg QD (N=181)**	**UPA 15 mg QD (N=1371)**	**UPA 30 mg QD (N=1378)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=135.8) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=137.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=955.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=974.2) Events (E/100PY) [95% CI]
Adverse event (AE)	342 (251.8) [225.8, 279.9]	390 (284.0) [256.5, 313.7]	3113 (326.0) [314.6, 337.6]	3695 (379.3) [367.2, 391.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	89 (65.5) [52.6, 80.6]	114 (83.0) [68.5, 99.7]	1136 (119.0) [112.1, 126.1]	1432 (147.0) [139.5, 154.8]
Severe AE	9 (6.6) [3.0, 12.6]	10 (7.3) [3.5, 13.4]	118 (12.4) [10.2, 14.8]	148 (15.2) [12.8, 17.8]
Serious AE	7 (5.2) [2.1, 10.6]	4 (2.9) [0.8, 7.5]	66 (6.9) [5.3, 8.8]	78 (8.0) [6.3, 10.0]
AE leading to discontinuation of study drug	7 (5.2) [2.1, 10.6]	4 (2.9) [0.8, 7.5]	51 (5.3) [4.0, 7.0]	63 (6.5) [5.0, 8.3]
AE leading to death	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
$ As assessed by investigator.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	**UPA 30 mg QD (N=181)**	**UPA 15 mg QD (N=1371)**	**UPA 30 mg QD (N=1378)**
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2
Occurring <= 30 days after last dose	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2
Occurring > 30 days after last dose	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.4　2.1.2

表 2.5.5-8. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16)	UPA 30 mg QD (N=16)	UPA 15 mg QD (N=181)	UPA 30 mg QD (N=180)
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=11.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=11.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=132.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=134.1) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	27 (231.1) [152.3, 336.3]	40 (355.3) [253.8, 483.8]	448 (338.1) [307.5, 370.9]	480 (357.9) [326.6, 391.4]
AE with reasonable possibility of being drug related$	9 (77.0) [35.2, 146.2]	6 (53.3) [19.6, 116.0]	179 (135.1) [116.0, 156.4]	179 (133.5) [114.6, 154.5]
Severe AE	0	1 (8.9) [0.2, 49.5]	17 (12.8) [7.5, 20.5]	14 (10.4) [5.7, 17.5]
Serious AE	0	0	6 (4.5) [1.7, 9.9]	7 (5.2) [2.1, 10.8]
AE leading to discontinuation of study drug	1 (8.6) [0.2, 47.7]	0	8 (6.0) [2.6, 11.9]	9 (6.7) [3.1, 12.7]
AE leading to death	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Occurring <= 30 days after the last dose	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Occurring > 30 days after the last dose	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

Subgroup: Adult

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	**UPA 30 mg QD (N=165)**	**UPA 15 mg QD (N=1190)**	**UPA 30 mg QD (N=1198)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=124.1) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=126.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=822.4) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=840.1) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	315 (253.7) [226.5, 283.4]	350 (277.7) [249.3, 308.3]	2665 (324.0) [311.9, 336.6]	3215 (382.7) [369.6, 396.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	80 (64.4) [51.1, 80.2]	108 (85.7) [70.3, 103.4]	957 (116.4) [109.1, 124.0]	1253 (149.2) [141.0, 157.6]
Severe AE	9 (7.2) [3.3, 13.8]	9 (7.1) [3.3, 13.6]	101 (12.3) [10.0, 14.9]	134 (16.0) [13.4, 18.9]
Serious AE	7 (5.6) [2.3, 11.6]	4 (3.2) [0.9, 8.1]	60 (7.3) [5.6, 9.4]	71 (8.5) [6.6, 10.7]
AE leading to discontinuation of study drug	6 (4.8) [1.8, 10.5]	4 (3.2) [0.9, 8.1]	43 (5.2) [3.8, 7.0]	54 (6.4) [4.8, 8.4]
AE leading to death	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/124.1	0/126.0	0/822.4	0/840.1
Occurring <= 30 days after the last dose	0/124.1	0/126.0	0/822.4	0/840.1
Occurring > 30 days after the last dose	0/124.1	0/126.0	0/822.4	0/840.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　2.9.1

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-9（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.5.5-10（全体集団及び日本人集団）に示す。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 73.0%（1001 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 78.7%（1086 / 1380 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 5.1%（70 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 5.7%（79 / 1380 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.2%（58 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 4.6%（63 / 1380 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 9.3%（127 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 11.3%（156 / 1380 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で低い傾向があった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 39.2%（538 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 48.1%（664 / 1380 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 併合群 1 名のみであった。UPA 15 mg 併合群で死亡に至った有害事象はなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 290.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 329.8 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 8.1 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 4.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 12.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 15.6 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で低い傾向があった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 99.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 122.5 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 併合群 1 名のみであった。UPA 15 mg 併合群で死亡に至った有害事象はなかった。更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別の有害事象の 100 人年あたりの発現率の結果から，いずれの併合群でも投与期間が長くなるほど 100 人年あたりの有害事象の発現件数は減少する傾向があった。その傾向は，治験薬と関連ありの有害事象の発現率でも同様であった。また，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）でも，投与期間の延長に伴い 100 人年あたりの発現件数が明らかに増加することはなかった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 併合群 1 名のみであった。UPA 15 mg 併合群で死亡に至った有害事象はなかった（付録 表 2.7.4.7-24）。

日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.5.5-11（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 295.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 300.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 2.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 4.6 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 14.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 7.6 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 114.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 107.1 件 / 100 人年であり，UPA 併合群間で同程度であった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率では，全体として青少年被験者の安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。

表 2.5.5-9. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	140 (79.1)	150 (82.9)	1001 (73.0)	1086 (78.7)
AE with reasonable possibility of being drug related$	67 (37.9)	77 (42.5)	538 (39.2)	664 (48.1)
Severe AE	14 (7.9)	13 (7.2)	127 (9.3)	156 (11.3)
Serious AE	10 (5.6)	6 (3.3)	70 (5.1)	79 (5.7)
AE leading to discontinuation of study drug	7 (4.0)	6 (3.3)	58 (4.2)	63 (4.6)
AE leading to death	0	0	0	1 (<0.1)
All deaths	0	0	0	1 (<0.1)
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	1 (<0.1)
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.1.1

表 2.5.5-10. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	**UPA 30 mg QD (N=181)**	**UPA 15 mg QD (N=1372)**	**UPA 30 mg QD (N=1380)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=225.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=228.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1407.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1446.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Adverse event (AE)	529 (234.6) [215.0, 255.5]	575 (251.9) [231.7, 273.3]	4092 (290.8) [282.0, 299.9]	4770 (329.8) [320.5, 339.3]
AE with reasonable possibility of being drug related$	126 (55.9) [46.5, 66.5]	153 (67.0) [56.8, 78.5]	1398 (99.4) [94.2, 104.7]	1772 (122.5) [116.9, 128.3]
Severe AE	17 (7.5) [4.4, 12.1]	16 (7.0) [4.0, 11.4]	170 (12.1) [10.3, 14.0]	226 (15.6) [13.7, 17.8]
Serious AE	13 (5.8) [3.1, 9.9]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	95 (6.8) [5.5, 8.3]	117 (8.1) [6.7, 9.7]
AE leading to discontinuation of study drug	8 (3.5) [1.5, 7.0]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	65 (4.6) [3.6, 5.9]	79 (5.5) [4.3, 6.8]
AE leading to death	0	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
$ As assessed by investigator.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.1.2

表 2.5.5-11. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時）

Subgroup: Adolescent

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16)	**UPA 30 mg QD (N=16)**	**UPA 15 mg QD (N=181)**	**UPA 30 mg QD (N=180)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=19.9) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=18.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=194.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=197.0) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	44 (221.5) [161.0, 297.4]	55 (300.5) [226.3, 391.1]	574 (295.3) [271.7, 320.5]	592 (300.5) [276.8, 325.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	13 (65.5) [34.9, 111.9]	6 (32.8) [12.0, 71.3]	223 (114.7) [100.2, 130.8]	211 (107.1) [93.1, 122.6]
Severe AE	2 (10.1) [1.2, 36.4]	1 (5.5) [0.1, 30.4]	28 (14.4) [9.6, 20.8]	15 (7.6) [4.3, 12.6]
Serious AE	1 (5.0) [0.1, 28.1]	0	12 (6.2) [3.2, 10.8]	5 (2.5) [0.8, 5.9]
AE leading to discontinuation of study drug	1 (5.0) [0.1, 28.1]	1 (5.5) [0.1, 30.4]	10 (5.1) [2.5, 9.5]	9 (4.6) [2.1, 8.7]
AE leading to death	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Occurring > 30 days after the last dose	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

Subgroup: Adult

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	**UPA 30 mg QD (N=165)**	**UPA 15 mg QD (N=1191)**	**UPA 30 mg QD (N=1200)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=205.6) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=210.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1212.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1249.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	485 (235.9) [215.3, 257.8]	520 (247.7) [226.8, 269.9]	3518 (290.1) [280.6, 299.9]	4178 (334.4) [324.3, 344.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	113 (55.0) [45.3, 66.1]	147 (70.0) [59.1, 82.3]	1175 (96.9) [91.4, 102.6]	1561 (124.9) [118.8, 131.3]
Severe AE	15 (7.3) [4.1, 12.0]	15 (7.1) [4.0, 11.8]	142 (11.7) [9.9, 13.8]	211 (16.9) [14.7, 19.3]
Serious AE	12 (5.8) [3.0, 10.2]	7 (3.3) [1.3, 6.9]	83 (6.8) [5.5, 8.5]	112 (9.0) [7.4, 10.8]
AE leading to discontinuation of study drug	7 (3.4) [1.4, 7.0]	6 (2.9) [1.0, 6.2]	55 (4.5) [3.4, 5.9]	70 (5.6) [4.4, 7.1]
AE leading to death	0	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/205.6	0/210.0	0/1212.7	1/1249.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Occurring <= 30 days after the last dose	0/205.6	0/210.0	0/1212.7	1/1249.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Occurring > 30 days after the last dose	0/205.6	0/210.0	0/1212.7	0/1249.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.9.1

2.5.5.5.1.2 個々の臨床試験

2.5.5.5.1.2.1 M16-045 試験

投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要を表 2.5.5-30（全体集団）及び表 2.7.4-65（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-67（全体集団）及び表 2.7.4-68（青少年被験者集団）に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-70（全体集団）及び表 2.7.4-71（青少年被験者集団）に示した。

投与 16 週時

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 62.6%（176 / 281 名），UPA 30 mg 群 73.3%（209 / 285 名）及び PBO 群 59.1%（166 / 281 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.1%（6 / 281 名），UPA 30 mg 群 2.8%（8 / 285 名）及び PBO 群 2.8%（8 / 281 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.4%（4 / 281 名），UPA 30 mg 群 3.9%（11 / 285 名）及び PBO 群 4.3%（12 / 281 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.7%（16 / 281 名），UPA 30 mg 群 7.4%（21 / 285 名）及び PBO 群 5.0%（14 / 281 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 30.6%（86 / 281 名），UPA 30 mg 群 43.2%（123 / 285 名）及び PBO 群 19.6%（55 / 281 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 61.9%（26 / 42 名），UPA 30 mg 群 81.0%（34 / 42 名）及び PBO 群 45.0%（18 / 40 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 30 mg 群では重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，UPA 30 mg 群で重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象，並びに UPA 投与群で治験薬の投与中止に至った有害事象の報告がなかったこと以外は，全体集団と一貫していた。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 75.8%（304 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 84.3%（344 / 408 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 6.5%（26 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 8.3%（34 / 408 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（18 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 7.1%（29 / 408 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 11.5%（46 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 17.4%（71

/ 408 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 39.2%（157 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 55.6%（227 / 408 名）であった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 群 1 名のみであった。UPA 15 mg 群で死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 68.3%（41 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 83.3%（50 / 60 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.0%（3 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 5.0%（3 / 60 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.0%（3 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 5.0%（3 / 60 名）であった。いずれの UPA 投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，全体集団とおおむね一貫していた。

2.5.5.5.1.2.2 M16-047 試験

投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-33（全体集団）及び表 2.7.4-74（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-76（全体集団）及び表 2.7.4-77（青少年被験者集団）に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-79（全体集団）及び表 2.7.4-80（青少年被験者集団）に示した。

投与 16 週時

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 66.7%（200 / 300 名），UPA 30 mg 群 72.4%（215 / 297 名）及び PBO 群 62.7%（190 / 303 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.3%（7 / 300 名），UPA 30 mg 群 1.3%（4 / 297 名）及び PBO 群 3.0%（9 / 303 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.3%（4 / 300 名），UPA 30 mg 群 1.3%（4 / 297 名）及び PBO 群 2.3%（7 / 303 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.3%（16 / 300 名），UPA 30 mg 群 3.4%（10 / 297 名）及び PBO 群 5.0%（15 / 303 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 37.3%（112 / 300 名），UPA 30 mg 群 43.4%（129 / 297 名）及び PBO 群 21.8%（66 / 303 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 69.2%（27 / 39 名），UPA 30 mg 群 83.8%（31 / 37 名）及び PBO 群 43.6%（17 / 39 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.6%（1 / 39 名）及び PBO 群 2.6%（1 / 39 名）であった。UPA 30 mg 群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，いずれの投与群でも重篤な有害事象が報告されず，UPA 30 mg 群及び PBO 群で Grade 3 以上の有害事象，UPA 30 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象の報告がなかったこと以外は，全体集団と一貫していた。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 80.4%（356 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 86.0%（375/ 436 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.6%（25 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 6.2%（27 / 436 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.1%（18 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 3.7%（16 / 436 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 11.1%（49 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 11.5%（50 / 436 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 46.7%（207 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 54.8%（239 / 436 名）であった。いずれの投与群でも、死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 87.9%（51 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 81.5%（44 / 54 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.4%（2 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 1.9%（1 / 54 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.2%（3 / 58 名）であり，UPA 30 mg 群ではなかった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，全体集団とおおむね一貫していた。

2.5.5.5.1.2.3 M17-377 試験

投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-82（全体集団及び青少年被験者集団）に示した。また，投与 24 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-84（全体集団及び青少年被験者集団），全体集団及び青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-86（全体集団）及び表 2.7.4-87（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-89（全体集団及び青少年被験者集団），100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-91（全体集団及び青少年被験者集団）に示した。

投与 16 週時

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 56.0%（51 / 91 名），UPA 30 mg 群 63.7%（58 / 91 名）及び PBO 群 42.2%（38 / 90 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.1%（1 / 91 名），UPA 30 mg 群 1.1%（1 / 91 名）及び PBO 群 1.1%（1 / 90 名）であっ

た。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.2%（2 / 91 名），UPA 30 mg 群 1.1%（1 / 91 名）及び PBO 群 1.1%（1 / 90 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.2%（2 / 91 名）及び UPA 30 mg 群 4.4%（4 / 91 名）であった。PBO 群では Grade 3 以上の有害事象はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 13.2%（12 / 91 名），UPA 30 mg 群 26.4%（24 / 91 名）及び PBO 群 12.2%（11 / 90 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 90.0%（9 / 10 名），UPA 30 mg 群 80.0%（8 / 10 名）及び PBO 群 66.7%（6 / 9 名）であった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

投与 24 週時データカットオフ

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 60.2%（80 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 69.9%（95 / 136 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.2%（3 / 136 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 0.7%（1 / 136 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（6 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 5.9%（8 / 136 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 21.8%（29 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 31.6%（43 / 136 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 64.3%（9 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 78.6%（11 / 14 名）であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はなかった。

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 251.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 300.7 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 3.7 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.2 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 7.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 11.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 71.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 95.7 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 271.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 382.2 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象はなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 10.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 30 mg 群

11.6 件 / 100 人年であり，UPA 15 mg 群では報告されなかった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 90.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 57.9 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 75.2%（100 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 80.9%（110 / 136 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（6 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.9%（4 / 136 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.2%（3 / 136 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 7.5%（10 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 7.4%（10 / 136 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 33.8%（45 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 39.0%（53 / 136 名）であり，UPA 30 mg 群で高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 78.6%（11 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 85.7%（12 / 14 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 7.1%（1 / 14 名）であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 224.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 257.8 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 3.3 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 2.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 2.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 6.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 8.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 59.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 72.1 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 240.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 329.1 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.9 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 6.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 11.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 6.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 76.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 34.3 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

2.5.5.5.1.2.4 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-93 に示した。また，全期間（第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド）の有害事象の概要（発現割合）及び 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-95 及び表 2.7.4-96 に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 73.8%（31 / 42 名），UPA 15 mg 群 76.2%（32 / 42 名），UPA 30 mg 群 78.6%（33 / 42 名）及び PBO 群 62.5%（25 / 40 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 30 mg 群では重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 9.5%（4 / 42 名），UPA 15 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 30 mg 群 9.5%（4 / 42 名）及び PBO 群 7.5%（3 / 40 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 7.5 mg 群及び UPA 30 mg 群では Grade 3 以上の有害事象はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 40.5%（17 / 42 名），UPA 15 mg 群 35.7%（15 / 42 名），UPA 30 mg 群 57.1%（24 / 42 名）及び PBO 群 27.5%（11 / 40 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 78.6%（33 / 42 名），UPA 15 mg 群 78.6%（33 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 77.2%（88 / 114 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 6.1%（7 / 114 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 9.5%（4 / 42 名），UPA 15 mg 群 4.8%（2 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 8.8%（10 / 114 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 0%（0 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 7.0%（8 / 114 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 42.9%（18 / 42 名），UPA 15 mg 群 42.9%（18 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 48.2%（55 / 114 名）であった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 群で 2 名に報告され，1 名は治験薬の投与中止後（投与中止後 4.5 ヵ月）の死亡であったが，残り 1 名は治験薬投与下（治験薬の投与中止 2 日後）での死亡であった。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 565.8 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 526.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 305.7 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群で最も低かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 19.7 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 6.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 32.9 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 9.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 10.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事

象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群で最も高かった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 8.4 件 / 100 人年であった。UPA 7.5mg 群では Grade 3 以上の有害事象はなかった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 203.9 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 241.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 126.4 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，UPA 30 mg 群 3.1 件 / 100 人年であった。UPA 7.5 mg 及び UPA 15 mg 群では死亡に至った有害事象はなかった。

なお，全期間の集計では，第 2 ピリオドでレスキュー治療に切り替えた被験者が UPA 30 mg 群に含まれており被験者数が増加しているため，結果の解釈には注意が必要である。

2.5.5.5.2 比較的よく見られる有害事象

本項では，安全性併合解析，日本を含む第 III 相比較試験（M16-045 試験及び M16-047 試験），国内第 III 相比較試験（M17-377 試験）及び日本を含む国際共同第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）で認められた発現割合が高い有害事象，治験薬と関連ありの有害事象及び重症度別の有害事象）を示す（詳細は 2.7.4.2.1.1 項参照）。

2.5.5.5.2.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.1（器官別大分類［以下「SOC」］及び基本語別，全体集団及び日本人集団）及び ISS Table 2.4　1.3.7（発現割合の高い順，全体集団及び日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団で発現割合が高かった有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%以上）は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：9.9%［98 / 990 名］，UPA 30 mg 併合群：15.5%［155 / 997 名］，PBO 併合群：2.5%［25 / 992 名］，以下同順），上咽頭炎（9.2%［91 / 990 名］，10.8%［108 / 997 名］，7.9%［78 / 992 名］），上気道感染（7.4%［73 / 990 名］，8.4%［84 / 997 名］，5.8%［58 / 992 名］），頭痛（5.2%［51 / 990 名］，5.8%［58 / 997 名］，4.1%［41 / 992 名］）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.2%［42 / 990 名］，5.2%［52 / 997 名］，2.1%［21 / 992 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。また，アトピー性皮膚炎（悪化）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群（3.4%，34 / 990 名）及び UPA 30 mg 併合群（1.4%，14 / 997 名）と比較して，PBO 併合群（7.8%，77 / 992 名）で高かった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 37.4%（370 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 42.0%（419 / 997 名）及び PBO 併合群 29.6%（294 / 992 名）であった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

プラセボ対照併合解析集団のいずれかの併合群で 2%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：7.0%［69 / 990 名］，UPA 30 mg 併合群：11.6%［116 / 997

名］，PBO 併合群：1.7%［17 / 992 名］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.9%［29 / 990 名］，3.2%［32 / 997 名］，1.3%［13 / 992 名］），上気道感染（2.9%［29 / 990 名］，2.2%［22 / 997 名］，1.3%［13 / 992 名］），口腔ヘルペス（1.2%［12 / 990 名］，2.9%［29 / 997 名］，0.6%［6 / 992 名］），頭痛（1.7%［17 / 990 名］，2.6%［26 / 997 名］，1.0%［10 / 992 名］）及び好中球減少症（0.7%［7 / 990 名］，2.1%［21 / 997 名］，0.2%［2 / 992 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。上咽頭炎では併合群にわたり同程度であった（1.8%［18 / 990 名］，2.3%［23 / 997 名］，2.1%［21 / 992 名］）（付録 表 2.7.4.7-25）。

プラセボ対照併合解析集団のいずれかの併合群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 併合群：0.7%［7 / 990 名］，UPA 30 mg 併合群：0.7%［7 / 997 名］，PBO 併合群：0%［0 / 992 名］），アトピー性皮膚炎（0.7%［7 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，1.4%［14 / 992 名］），虫垂炎（0.3%［3 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），好中球減少症（0%［0 / 990 名］，0.3%［3 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），帯状疱疹（0.2%［2 / 990 名］，0.1%［1 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），湿疹（0.2%［2 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0.2%［2 / 992 名］），単純ヘルペス（0%［0 / 990 名］，0.2%［2 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），アナフィラキシー反応（0%［0 / 990 名］，0.2%［2 / 997 名］，0.1%［1 / 992 名］），網膜剥離及び悪心（各 0.2%［2 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），並びに蜂巣炎及び全身性剥脱性皮膚炎（各 0%［0 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0.2%［2 / 992 名］）であった（ISS Table 2.4　1.3.3）。

青少年被験者及び成人被験者の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.6.5（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者で発現割合が高かった有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%以上）は，ざ瘡（14.5%［18 / 124 名］，16.1%［20 / 124 名］，1.6%［2 / 124 名］），上気道感染（12.1%［15 / 124 名］，12.1%［15 / 124 名］，4.0%［5 / 124 名］），上咽頭炎（9.7%［12 / 124 名］，7.3%［9 / 124 名］，7.3%［9 / 124 名］），頭痛（5.6%［7 / 124 名］，8.1%［10 / 124 名］，4.8%［6 / 124 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.6%［7 / 124 名］，7.3%［9 / 124 名］，2.4%［3 / 124 名］），インフルエンザ（2.4%［3 / 124 名］，5.6%［7 / 124 名］，0%［0 / 124 名］），発熱（3.2%［4 / 124 名］，5.6%［7 / 124 名］，0%［0/ 124 名］）及び嘔吐（0.8%［1 / 124 名］，5.6%［7 / 124 名］，0.8%［1 / 124 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。アトピー性皮膚炎（悪化）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群（4.0%，5 / 124 名）及び UPA 30 mg 併合群（1.6%，2 / 124 名）と比較して，PBO 併合群（8.9%，11 / 124 名）で高かった。青少年被験者で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 41.1%（51 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 47.6%（59 / 124 名）及び PBO 併合群 25.0%（31 / 124 名）であった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　2.3.1（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）及び ISS Table 2.4　2.3.8（発現割合の高い順，全体集団及び日本人集団）に示した。100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.3.2（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　9.9.2（SOC 及び基本語別，全体集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：19.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：28.9 件 / 100 人年，以下同順），上咽頭炎（22.1 件 / 100 人年，22.0 件 / 100 人年），上気道感染（15.6 件 / 100 人年，16.2 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.8 件 / 100 人年，10.8 件 / 100 人年）及び口腔ヘルペス（6.4 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年）であった。有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 119.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 135.5 件 / 100 人年であった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 2 件 / 100 人年以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：13.9 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：22.2 件 / 100 人年，以下同順），口腔ヘルペス（4.5 件 / 100 人年，6.4 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.8 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），上気道感染（5.2 件 / 100 人年，4.9 件 / 100 人年），上咽頭炎（4.8 件 / 100 人年，4.2 件 / 100 人年），帯状疱疹（2.6 件 / 100 人年，4.5 件 / 100 人年），単純ヘルペス（4.4 件 / 100 人年，4.1 件 / 100 人年），好中球減少症（0.9 件 / 100 人年，3.2 件 / 100 人年），頭痛（2.3 件 / 100 人年，3.0 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（3.2 件 / 100 人年，1.4 件 / 100 人年），下痢（1.4 件 / 100 人年，2.8 件 / 100 人年），体重増加（2.0 件 / 100 人年，2.6 件 / 100 人年），毛包炎（2.2 件 / 100 人年，2.3 件 / 100 人年）及び悪心（1.9 件 / 100 人年，2.2 件 / 100 人年）であった。ざ瘡，口腔ヘルペス，帯状疱疹，好中球減少症，下痢では UPA 30 mg 併合群，アトピー性皮膚炎では UPA 15 mg 併合群の発現率の方が高かった（付録 表 2.7.4.7-26）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 100 人年あたりの有害事象の発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（発現率 0.5 件 / 100 人年以上）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.3 件 / 100 人年，2.0 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（1.4 件 / 100 人年，0.1 件 / 100 人年），帯状疱疹（0.4 件 / 100 人年，0.8 件 / 100 人年）及び喘息（0.2 件 / 100 人年，0.5 件 / 100 人年）であった（ISS Table 2.4　2.3.4）。

青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.3（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者で100人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が10件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（20.4 件 / 100 人年，30.6 件 / 100 人年），上気道感染（22.6 件 / 100 人年，24.6 件 / 100 人年），上咽頭炎（19.6 件 / 100 人年，15.7 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（14.3 件 / 100 人年，11.2 件 / 100 人年），頭痛（13.6 件 / 100 人年，12.7 件 / 100 人年）及び発熱（5.3 件 / 100 人年，11.9 件 / 100 人年）であった。青少年被験者で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 112.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 122.3 件 / 100 人年であった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合を Updated ISS Table 2.4　2.3.1（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）及び Updated ISS Table 2.4　2.3.8（発現割合の高い順，全体集団及び日本人集団）に示した。100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.3.2（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　9.9.2（SOC 及び基本語別，全体集団）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：14.5 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：23.2 件 / 100 人年，以下同順），上咽頭炎（18.5 件 / 100 人年，17.2 件 / 100 人年），上気道感染（12.3 件 / 100 人年，11.7 件 / 100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.4 件 / 100 人年，10.0 件 / 100 人年）であった。全体集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 106.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 116.6 件 / 100 人年であった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 2 件 / 100 人年以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：10.7 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：17.4 件 / 100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.5 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），口腔ヘルペス（3.9 件 / 100 人年，5.4 件 / 100 人年），上気道感染（4.1 件 / 100 人年，3.5 件 / 100 人年），上咽頭炎（3.9 件 / 100 人年，3.0 件 / 100 人年），帯状疱疹（2.8 件 / 100 人年，4.7 件 / 100 人年），単純ヘルペス（3.8 件 / 100 人年，3.2 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（2.6 件 / 100 人年，1.4 件 / 100 人年），毛包炎（1.9 件 / 100 人年，2.1 件 / 100 人年），好中球減少症（0.7 件 / 100 人年，2.5 件 / 100 人年），頭痛（1.6 件 / 100 人年，2.0 件 / 100 人年）及び下痢（1.0 件 / 100 人年，2.1 件 / 100 人年）であった。発現率は，申請時の結果と同様に，ざ瘡，口腔ヘルペス，帯状疱疹，好中球減少症及び下痢では UPA 30 mg 併合群，アトピー性皮膚炎では UPA 15 mg 併合群の発現率の方が高かった。（付録 表 2.7.4.7-27）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 100 人年あたりの有害事象の発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（発現率 0.5 件 / 100 人年以上）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.1 件 / 100 人年，2.3 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（1.0 件 / 100 人年，0.1 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（0.4 件 / 100 人年，0.8 件 / 100 人年）であった（Updated ISS Table 2.4　2.3.4）。

青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.3（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（16.0 件 / 100 人年，24.9 件 / 100 人年），上気道感染（18.0 件 / 100 人年，18.3 件 / 100 人年），上咽頭炎（16.5 件 / 100 人年，11.7 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.3 件 / 100 人年，10.2 件 / 100 人年）及び頭痛（9.8 件 / 100 人年，10.2 件 / 100 人年）であった。青少年被験者で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 98.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 103.6 件 / 100 人年であった。

日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

2.5.5.5.2.1.1　ざ瘡

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のざ瘡の事象（ざ瘡及び関連する事象）の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4　1.3.13，Table 2.4　1.3.14 及び Table 2.4　1.3.15（全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4　1.6.10.1，Table 2.4　1.6.10.2 及び Table 2.4　1.6.10.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 10.5%（104 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 16.3%（163 / 997 名），PBO 併合群で 2.7%（27 / 992 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。重篤なざ瘡は認められず（ISS Table 2.4　1.3.2），Grade 3 以上のざ瘡は UPA 30 mg 併合群で 1 名認められた（ISS Table 2.4　1.3.3）。これらの事象の大多数は顔に発現し，炎症性丘疹，膿疱又は面皰を伴った。比較的よく見られたリスク因子は，ざ瘡の既往歴（29.8%～44.4%）及び家族歴（22.2%～28.8%）であった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.1%（1 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.1%（1 / 997 名）で，PBO 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　1.3.5）。いずれのざ瘡の重症度も Grade 2 であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関係あり」と判断された。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 項に記載した。

青少年部分集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 15.3%（19 / 124 名），UPA 30 mg 併合群で 17.7%（22 / 124 名），PBO 併合群で 1.6%（2 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4　2.3.9，Table 2.4　2.3.10 及び Table 2.4　2.3.11（全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4　2.9.8.1，Table 2.4　2.9.8.2 及び Table 2.4　2.9.8.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 13.1%（179 / 1371 名），UPA 30 mg 併合群で 20.1%（277 / 1378 名）であり，UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で高かった。重篤なざ瘡は認められず（ISS Table 2.4　2.3.3），Grade 3 以上のざ瘡は UPA 30 mg 併合群の 2 件に認められた（ISS Table 2.4　2.3.4）。これらの事象の大多数は顔に発現し，炎症性丘疹，膿疱又は面皰を伴った。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（25.3%～30.2%）及びざ瘡の既往歴（28.5%～28.9%）であった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡の発現率（件 / 100 人年）は，UPA 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群いずれも 0.1 件 / 100 人年（1 件）であった（ISS Table 2.4　2.3.6）。いずれのざ瘡の重症度も Grade 2 であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関係あり」と判断された。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

青少年被験者の全体集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 14.9%（27 / 181 名），UPA 30 mg 併合群で 24.4%（44 / 180 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（36.4%～48.1%）及びその他（25.9%～34.1%）であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を Updated ISS Table 2.4　2.3.9，Table 2.4　2.3.10 及び Table 2.4　2.3.11（全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を Updated ISS Table 2.4　2.9.8.1，Table 2.4　2.9.8.2 及び Table 2.4　2.9.8.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 14.5%（199 / 1372 名），UPA 30 mg 併合群で 22.9%（316 / 1380 名）であり，UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で高かった。重篤なざ瘡は認められず（Updated ISS Table 2.4　2.3.3），Grade 3 以上のざ瘡は UPA 30 mg 併合群の 3 件に認められた（Updated ISS Table 2.4　2.3.4）。これらの事象の大多数は顔に発現し，炎症性丘疹，膿疱又は面皰を伴った。比較的よく見られたリスク因子は，ざ瘡の既往歴（28.2%～31.2%）及び家族歴（25.3～28.6%）であった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡の発現率（件 / 100 人年）は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（3 件）であった（Updated ISS Table 2.4　2.3.6）。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

青少年被験者の全体集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 17.7%（32 / 181 名），UPA 30 mg 併合群で 27.8%（50 / 180 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（34.0%～46.9%）及びその他（34.4%～36.0%）であった。

2.5.5.5.2.2 個々の臨床試験

2.5.5.5.2.2.1 M16-045 試験

投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-97（全体集団）及び表 2.7.4-98（青少年被験者集団）に示した。治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-28 に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-100（全体集団）及び表 2.7.4-101（青少年被験者集団）に，発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件 / 100 人年以上）の基本語別の発現割合を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 15（全体集団及び青少年被験者集団）に示した。治験薬と関連ありの有害事象の集計表は更新時の 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　1.10.1 及び Table 14.3　1.10.2 に示した。

投与 16 週時

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：6.8%［19 / 281 名］，UPA 30 mg 群：17.2%［49 / 285 名］，PBO 群：2.1%［6 / 281 名］，以下同順），上気道感染（8.9%［25 / 281 名］，13.3%［38 / 285 名］，7.1%［20 / 281 名］），上咽頭炎（7.8%［22 / 281 名］，11.6%［33 / 285 名］，5.7%［16 / 281 名］），頭痛（5.0%［14 / 281 名］，6.7%［19 / 285 名］，4.3%［12 / 281 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.7%［16 / 281 名］，5.6%［16 / 285 名］，2.5%［7 / 281 名］）及びアトピー性皮膚炎（3.2%［9 / 281 名］，1.4%［4 / 285 名］，9.3%［26 / 281 名］）であった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 38.4%（108 / 281 名），UPA 30 mg 群 49.8%（142 / 285 名）及び PBO 群 27.4%（77 / 281 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（43.2%，123 / 285 名）で最も高く，次いで UPA 15 mg 群（30.6%，86 / 281 名），PBO 群（19.6%，55 / 281 名）の順であった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：5.3%［15 / 281 名］，UPA 30 mg 群：12.6%［36 / 285 名］，PBO 群：1.4%［4 / 281 名］）のみであった。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（14.3%［6 / 42 名］，21.4%［9 / 42 名］，0%［0 / 40 名］），上気道感染（11.9%［5 / 42 名］，16.7%［7 / 42 名］，7.5%［3 / 40 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.5%［4 / 42 名］，11.9%［5 / 42 名］，5.0%［2 / 40 名］），上咽頭炎（7.1%［3 / 42 名］，11.9%［5 / 42 名］，2.5%［1 / 40 名］），頭痛（4.8%［2 / 42 名］，7.1%［3 / 42 名］，5.0%［2 / 40 名］），好中球減少

症（0%［0 / 42 名］，7.1%［3 / 42 名］，2.5%［1 / 40 名］），耳感染及びインフルエンザ（各 0%［0 / 42 名］，7.1%［3 / 42 名］，0%［0 / 40 名］），皮膚細菌感染及びアトピー性皮膚炎（各 2.4%［1 / 42 名］，0%［0 / 42 名］，5.0%［2 / 40 名］）であった。青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 35.7%（15 / 42 名），UPA 30 mg 群 59.5%（25 / 42 名）及び PBO 群 22.5%（9 / 40 名）であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：10.2%［41 / 401 名］，UPA 30 mg 群：24.3%［99 / 408 名］，以下同順），上気道感染（13.2%［53 / 401 名］，13.5%［55 / 408 名］），上咽頭炎（12.5%［50 / 401 名］，12.0%［49 / 408 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.5%［22 / 401 名］，10.8%［44 / 408 名］），アトピー性皮膚炎（10.2%［41 / 401 名］，6.1%［25 / 408 名］），頭痛（5.7%［23 / 401 名］，5.9%［24 / 408 名］），帯状疱疹（4.0%［16 / 401 名］，5.9%［24 / 408 名］），尿路感染（3.7%［15 / 401 名］，5.1%［21 / 408 名］）及び口腔ヘルペス（3.2%［13 / 401 名］，6.1%［25 / 408 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群（56.6%，227 / 401 名）及び UPA 30 mg 群（60.3%，246 / 408 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（55.6%，227 / 408 名）の方が，UPA 15 mg 群（39.2%，157 / 401 名）よりも高かった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：8.5%［34 / 401 名］，UPA 30 mg 群：19.9%［81 / 408 名］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.5%［18 / 401 名］，6.9%［28 / 408 名］），上気道感染（5.5%［22 / 401 名］，3.9%［16 / 408 名］）及び帯状疱疹（2.7%［11 / 401 名］，5.6%［23 / 408 名］）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 30 mg 群（126.1 件 / 100 人年）の方が，UPA 15 mg 群（85.2 件 / 100 人年）よりも高かった。各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（8.6 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.1 件 / 100 人年）及び上気道感染（5.3 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（19.0 件 / 100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.4 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（10.0%［6 / 60 名］，35.0%［21 / 60 名］），上気道感染（16.7%［10 / 60 名］，20.0%［12 / 60 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.3%［5 / 60 名］，15.0%［9 / 60 名］），上咽頭炎（10.0%［6 / 60 名］，8.3%［5 / 60 名］），頭痛（8.3%［5 / 60 名］，6.7%［4 / 60 名］），咳嗽（13.3%［8 / 60 名］，1.7%［1 / 60 名］），アトピー性皮膚炎（10.0%［6 / 60 名］，3.3%［2 /

60 名］），好中球減少症（1.7%［1 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），発熱（8.3%［5 / 60 名］，3.3%［2 / 60 名］），膿痂疹（6.7%［4 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），下痢（1.7%［1 / 60 名］，8.3%［5 / 60 名］），蕁麻疹（8.3%［5 / 60 名］，1.7%［1 / 60 名］），体重増加（1.7%［1 / 60 名］，6.7%［4 / 60 名］），嘔吐，単純ヘルペス及び尿路感染（各 1.7%［1 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），結膜炎，耳感染，インフルエンザ及び接触皮膚炎（各 0%［0 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），並びに湿疹（5.0%［3 / 60 名］，0%［0 / 60 名］）であった。青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 43.3%（26 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 66.7%（40 / 60 名）であった。

2.5.5.5.2.2.2 M16-047 試験

投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-103（全体集団）及び表 2.7.4-104（青少年被験者集団）に示した。治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-29 に示した。投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-106（全体集団），表 2.7.4-107（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-108（成人被験者集団）に，発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件 / 100 人年以上）の基本語別の発現割合を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 15（全体集団及び青少年被験者集団）に示した。治験薬と関連ありの有害事象の集計表は更新時の 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重症度別の有害事象の発現率を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　1.10.1 及び Table 14.3　1.10.2 に示した。

投与 16 週時

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：12.3%［37 / 300 名］，UPA 30 mg 群：13.5%［40 / 297 名］，PBO 群：11.2%［34 / 303 名］，以下同順），ざ瘡（10.0%［30 / 300 名］，13.8%［41 / 297 名］，2.0%［6 / 303 名］），上気道感染（7.0%［21 / 300 名］，7.7%［23 / 297 名］，7.3%［22 / 303 名］），口腔ヘルペス（3.3%［10 / 300 名］，7.7%［23 / 297 名］，1.7%［5 / 303 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.3%［13 / 300 名］，6.1%［18 / 297 名］，2.3%［7 / 303 名］），頭痛（5.0%［15 / 300 名］，4.7%［14 / 297 名］，5.0%［15 / 303 名］）及びアトピー性皮膚炎（3.7%［11 / 300 名］，0.7%［2 / 297 名］，6.6%［20 / 303 名］）であった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 43.0%（129 / 300 名），UPA 30 mg 群 46.1%（137 / 297 名）及び PBO 群 37.3%（113 / 303 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（43.4%，129 / 297 名）で最も高く，次いで UPA 15 mg 群（37.3%，112 / 300 名），PBO 群（21.8%，66 / 303 名）の順であった。副腎

皮質ステロイド外用薬（TCS）と関連ありの各有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも 2%以下であった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（9.0%［27 / 300 名］，12.1%［36 / 297 名］，1.0%［3 / 303 名］）及び口腔ヘルペス（2.0%［6 / 300 名］，5.4%［16 / 297 名］，1.3%［4 / 303 名］）であった。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（12.8%［5 / 39 名］，13.5%［5 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），上咽頭炎（15.4%［6 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，7.7%［3 / 39 名］），頭痛（10.3%［4 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，7.7%［3 / 39 名］），上気道感染（2.6%［1 / 39 名］，10.8%［4 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］），下痢（2.6%［1 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，7.7%［3 / 39 名］），嘔吐及びカタル（各 2.6%［1 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］，咳嗽（7.7%［3 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），腹痛及び発熱（各 0%［0 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），上腹部痛（5.1%［2 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），インフルエンザ，咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 2.6%［1 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），鼻漏（5.1%［2 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），アトピー性皮膚炎（7.7%［3 / 39 名］，0%［0 / 37 名］，5.1%［2 / 39 名］），毛包炎（0%［0 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），せつ及び食欲減退（5.1%［2 / 39 名］，0%［0 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），ウイルス性上気道感染（0%［0 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］），体重増加（0%［0 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］），皮膚感染及びブドウ球菌皮膚感染（0%［0 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，5.1%［2 / 39 名］）並びにブドウ球菌検査陽性（0%［0 / 39 名］，0%［0 / 37 名］，5.1%［2 / 39 名］）であった。青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 41.0%（16 / 39 名），UPA 30 mg 群 56.8%（21 / 37 名）及び PBO 群 28.2%（11 / 39 名）であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：14.0%［62 / 443 名］，UPA 30 mg 群：18.6%［81 / 436 名］，以下同順），上咽頭炎（17.2%［76 / 443 名］，16.7%［73 / 436 名］），上気道感染（10.2%［45 / 443 名］，10.3%［45 / 436 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.4%［37 / 443 名］，11.2%［49 / 436 名］），アトピー性皮膚炎（10.6%［47 / 443 名］，6.7%［29 / 436 名］），頭痛（6.5%［29 / 443 名］，6.4%［28 / 436 名］），口腔ヘルペス（4.5%［20 / 443 名］，8.3%［36 / 436 名］），咳嗽（5.2%［23 / 443 名］，6.0%［26 / 436 名］），単純ヘルペス（5.2%［23 / 443 名］，5.5%［24 / 436 名］）及び帯状疱疹（4.1%［18 / 443 名］，6.4%［28 / 436 名］）であった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群（59.4%，263 / 443 名）及び UPA 30 mg 群（63.8%，278 / 436 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（54.8%，239 / 436 名）の方が，UPA 15 mg 群（46.7%，207 / 443 名）よりも高かった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：11.7%［52 / 443 名］，UPA 30 mg 群：15.4%［67 / 436 名］，以下同順），上咽頭炎（6.5%［29 / 443 名］，5.3［23 / 436 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.4%［15 / 443 名］，7.3［32 / 436 名］）及び口腔ヘルペス（3.6%［16 / 443 名］，5.7［25 / 436 名］）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 30 mg 群（135.4 件 / 100 人年）の方が，UPA 15 mg 群（124.0 件 / 100 人年）よりも高かった。副腎皮質ステロイド外用薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：1.6 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群：1.5 件 / 100 人年）を除きいずれの投与群でも 1 件 / 100 人年未満であった。各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（11.1 件 / 100 人年），上咽頭炎（8.0 件 / 100 人年），単純ヘルペス（7.2 件 / 100 人年）及び口腔ヘルペス（6.8 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（15.6 件 / 100 人年），口腔ヘルペス（8.4 件 / 100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（20.7%［12 / 58 名］，24.1%［13 / 54 名］），上咽頭炎（15.5%［9 / 58 名］，11.1%［6 / 54 名］），上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 6.9%［4 / 58 名］，13.0%［7 / 54 名］），頭痛（12.1%［7 / 58 名］，7.4%［4 / 54 名］），アトピー性皮膚炎（12.1%［7 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］），カタル（6.9%［4 / 58 名］，9.3%［5 / 54 名］），単純ヘルペス（8.6%［5 / 58 名］，3.7%［2 / 54 名］），悪心（5.2%［3 / 58 名］，7.4%［4 / 54 名］），腹痛（3.4%［2 / 58 名］，9.3%［5 / 54 名］），咳嗽及び膿痂疹（各 6.9%［4 / 58 名］，3.7%［2 / 54 名］），下痢（1.7%［1 / 58 名］，9.3%［5 / 54 名］），嘔吐（3.4%［2 / 58 名］，7.4%［4 / 54 名］），鼻漏（5.2%［3 / 58 名］，3.7%［2 / 54 名］），咽頭炎及び好中球数減少（各 3.4%［2 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］），喘息及びそう痒症（各 5.2%［3 / 58 名］，1.9%［1 / 54 名］），インフルエンザ様疾患，発熱，ブドウ球菌皮膚感染及び尿路感染（各 1.7%［1 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］），並びにウイルス性上気道感染及び体重増加（0%［0 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］）であった。青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 56.9%（33 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 64.8%（35 / 54 名）であった。

2.5.5.5.2.2.3 M17-377 試験

投与 16 週時までに全 UPA 投与群で 5 名以上に発現した全体集団の有害事象の基本語別の発現割合を表 2.7.4-109 に，青少年被験者集団の有害事象は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3　1.5.1.2 に示した。治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-30 に示した。

投与 24 週時データカットオフまでの発現割合が高かった全体集団の有害事象（全 UPA 投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-111 に，青少年被験者集団の有害事象は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3　1.5.2.2 に示した。治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-31 及び付録 表 2.7.4.7-32 に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の基本語別の発現割合を更新時の 2.7.6 項に示した。投与 52 週時データカットオフまでの発現率が高かった有害事象（全 UPA 投与群で 2 件 / 100 人年以上）の基本語別の発現率を表 2.7.4-113（全体集団）に示し，青少年被験者集団の有害事象は M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　1.6.2.2 に示した。治験薬と関連ありの有害事象の集計表は更新時の 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　1.10.2 及び Table 14.3　1.10.3 に示した。

投与 16 週時

全体集団の全 UPA 投与群で 5 名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：13.2%［12 / 91 名］，UPA 30 mg 群：19.8%［18 / 91 名］，PBO 群：5.6%［5 / 90 名］，以下同順），上咽頭炎（13.2%［12 / 91 名］，15.4%［14 / 91 名］，15.6%［14 / 90 名］），発熱（4.4%［4 / 91 名］，3.3%［3 / 91 名］，1.1%［1 / 90 名］），関節痛（0%［0 / 91 名］，5.5%［5 / 91 名］，0%［0 / 90 名］）及び毛包炎（3.3%［3 / 91 名］，2.2%［2 / 91 名］，2.2%［2 / 90 名］）であった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 31.9%（29 / 91 名），UPA 30 mg 群 36.3%（33 / 91 名）及び PBO 群 27.8%（25 / 90 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（26.4%，24 / 91 名）で最も高く，次いで UPA 15 mg 群（13.2%，12 / 91 名），PBO 群（12.2%，11 / 90 名）の順であった。各投与群で 5 名以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，UPA 30 mg 群でのざ瘡（7.7%，7 / 91 名）のみであった。

青少年被験者集団の全UPA投与群で2名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（30.0%［3 / 10 名］，30.0%［3 / 10 名］，11.1%［1 / 9 名］），上気道感染（30.0%［3 / 10 名］，10.0%［1 / 10 名］，0%［0 / 9 名］），発熱及びインフルエンザ（各 10.0%［1 / 10 名］，10.0%［1 / 10 名］，0%［0 / 9 名］）及び上咽頭炎（10.0%［1 / 10 名］，10.0%［1 / 10 名］，33.3%［3 / 9 名］）であった。青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 60.0%（6 / 10 名），UPA 30 mg 群 50.0%（5 / 10 名）及び PBO 群 44.4%（4 / 9 名）であった。

投与 24 週時データカットオフ

全体集団の全 UPA 投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：15.0%［20 / 133 名］，UPA 30 mg 群：27.9%［38 / 136 名］，以下同順），上咽頭炎（18.0%［24 / 133 名］，20.6%［28 / 136 名］）及び帯状疱疹（3.8%［5 / 133 名］，8.1%，11 / 136 名）であった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 40.6%（54 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 44.1%（60 / 136 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 21.8%（29 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 31.6%（43 / 136 名）であった。各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）は，UPA 30 mg 群でのざ瘡（12.5%，17 / 136 名）及び帯状疱疹（7.4%，10 / 136 名）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 71.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 95.7 件 / 100 人年であった。各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（7.2 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（20.9 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（12.3 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団の全UPA投与群で2名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（28.6%［4 / 14 名］，35.7%［5 / 14 名］），上咽頭炎（14.3%，2 / 14 名，35.7%，5 / 14 名），上気道感染（21.4%［3 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），並びに発熱，インフルエンザ，喘息及び口腔咽頭痛（各 7.1%［1 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］）であった。青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かったSOCは，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はUPA 15 mg群50.0%（7 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 64.3%（9 / 14 名）であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団の全 UPA 投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：24.1%［32 / 133 名］，UPA 30 mg 群：30.9%［42 / 136 名］，以下同順），ざ瘡（17.3%［23 / 133 名］，32.4%［44 / 136 名］），帯状疱疹（5.3%［7 / 133 名］，13.2%［18 / 136 名］），インフルエンザ（4.5%［6 / 133 名］，8.1%［11 / 136 名］）及び発熱（5.3%［7 / 133 名］，5.1%［7 / 136 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 56.4%（75 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 61.0%（83 / 136 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 33.8%（45 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 39.0%（53 / 136 名）であった。各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（5.3%，7 / 133 名），UPA 30 mg 群ではざ瘡（13.2%，18 / 136 名）及び帯状疱疹（11.8%，16 / 136 名）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 59.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 72.1 件 / 100 人年であった。各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（5.3 件 / 100 人年）及びカポジ水痘様発疹（5.3 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（12.0 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（11.4 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団の全UPA投与群で2名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（35.7%［5 / 14 名］，42.9%［6 / 14 名］），上咽頭炎（21.4%［3 / 14 名］，42.9%［6 / 14 名］），上気道感染（21.4%［3 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），インフルエンザ（14.3%［2 / 14 名］，14.3%［2 / 14 名］），発熱（14.3%［2 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），咽頭炎及び喘息（各 7.1%［1 / 14 名］，14.3%［2 / 14 名］），貧血，外耳炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 14.3%［2 / 14 名］，0%［0 / 14 名］），アレルギー性結膜炎，伝染性軟属腫，口腔咽頭痛及びアトピー性皮膚炎（各 7.1%［1 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），並びに頭痛（0%［0 / 14 名］，14.3%［2 / 14 名］）であった。青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 64.3%（9 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 71.4%（10 / 14 名）であった。

2.5.5.5.2.2.4 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）で発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-114 に示した。第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-33 に示した。

全期間（第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド）で発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）及び 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現件数 5 件以上）の基本語別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-116 及び表 2.7.4-117 に示した。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬と関連あり有害事象の発現率（件 / 100 人年）を 2.7.6 項に示した。重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-34 及び付録 表 2.7.4.7-35 に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

各投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（16.7%，7 / 42 名），アトピー性皮膚炎（14.3%，6 / 42 名），ざ瘡（9.5%，4 / 42 名），並びに頭痛，悪心，インフルエンザ及び口腔咽頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 15 mg 群では上気道感染（11.9%，5 / 42 名），上咽頭炎（9.5%，4 / 42 名），並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 30 mg 群ではざ瘡（14.3%，6 / 42 名），上気道感染（11.9%，5 / 42 名），

アトピー性皮膚炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 9.5%，4 / 42 名），並びに上咽頭炎及び悪心（各 7.1%，3 / 42 名），PBO 群では上気道感染（10.0%，4 / 40 名），並びにアトピー性皮膚炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，接触皮膚炎，靭帯捻挫，血尿及び蛋白尿（各 5.0%，2 / 40 名）であった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 7.5 mg 群 52.4%（22 / 42 名），UPA 15 mg 群 42.9%（18 / 42 名），UPA 30 mg 群 40.5%（17 / 42 名）及び PBO 群 22.5%（9 / 40 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 40.5%（17 / 42 名），UPA 15 mg 群 35.7%（15 / 42 名），UPA 30 mg 群 57.1%（24 / 42 名）及び PBO 群 27.5%（11 / 40 名）であった。

各投与群で 2 名以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（9.5%，4 / 42 名），並びに下痢，悪心，毛包炎，インフルエンザ及び頭痛（各 4.8%，2 / 42 名），UPA 15 mg 群では好中球減少症，単純ヘルペス，膿疱性皮疹，上気道感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 4.8%，2 / 42 名），UPA 30 mg 群ではざ瘡（11.9%，5 / 42 名），悪心（7.1%，3 / 42 名），並びに好中球減少症，膿痂疹，上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 4.8%，2 / 42 名），PBO 群では下痢及び血尿（各 5.0%，2 / 40 名）であった。

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

各投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染及びアトピー性皮膚炎（各 16.7%，7 / 42 名），ざ瘡（9.5%，4 / 42 名），並びに上咽頭炎，皮膚感染，頭痛，悪心，インフルエンザ及び口腔咽頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 15 mg 群では上気道感染（16.7%，7 / 42 名），アトピー性皮膚炎及び上咽頭炎（11.9%，5 / 42 名），並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 30 mg 群では上気道感染（22.8%，26 / 114 名），アトピー性皮膚炎（19.3%，22 / 114 名），ざ瘡（11.4%，13 / 114 名），上咽頭炎（9.6%，11 / 114 名），帯状疱疹（8.8%，10 / 114 名），膿痂疹（7.0%，8 / 114 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 6.1%，7 / 114 名）並びに悪心及び尿路感染（各 5.3%，6 / 114 名）であった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 7.5 mg 群 54.8%（23 / 42 名），UPA 15 mg 群 50.0%（21 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 59.6%（68 / 114 名）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 42.9%（18 / 42 名），UPA 15 mg 群 42.9%（18 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 48.2%（55 / 114 名）であった。各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（9.5%，4 / 42 名），UPA 15 mg 群では上気道感染及びアトピー性皮膚炎（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 30 mg 群では帯状疱疹及び上気道感染（各 8.8%，10 / 114 名），ざ瘡（7.9%，9 / 114 名），並びに膿痂疹（6.1%，7 / 114 名）であった。

いずれかの投与群で発現件数が 5 件以上であった有害事象のうち，各投与群で発現率が 5 件 / 100 人年以上であった有害事象は，UPA 7.5 mg 群ではアトピー性皮膚炎（59.2 件 / 100 人年），

上気道感染（46.1 件 / 100 人年），ざ瘡（39.5 件 / 100 人年），皮膚感染（26.3 件 / 100 人年），上咽頭炎，悪心及び頭痛（各 19.7 件 / 100 人年），毛包炎，尿路感染及び下痢（各 13.2 件 / 100 人年），並びに膿痂疹（6.6 件 / 100 人年），UPA 15 mg 群では上気道感染（33.8 件 / 100 人年），上咽頭炎（29.0 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎及び下痢（各 24.2 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 14.5 件 / 100 人年），並びにざ瘡，毛包炎，尿路感染及び単純ヘルペス（各 9.7 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群では上気道感染（36.0 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（19.2 件 / 100 人年），上咽頭炎（12.3 件 / 100 人年），ざ瘡（10.7 件 / 100 人年），帯状疱疹（7.7 件 / 100 人年），悪心，毛包炎，膿痂疹，皮膚感染，尿路感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 6.1 件 / 100 人年），並びに単純ヘルペス及び頭痛（各 5.4 件 / 100 人年）であった。有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 7.5 mg 群 217.1 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 154.6 件 / 100 人年，及び UPA 30 mg 群 133.3 件 / 100 人年であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 203.9 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 241.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 126.4 件 / 100 人年であった。各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（26.3 件 / 100 人年），下痢，悪心，毛包炎，インフルエンザ及び頭痛（各 13.2 件 / 100 人年），並びに好中球減少症，霰粒腫，消化器痛，疲労，膿瘍，眼感染，上咽頭炎，膿疱性皮疹，副鼻腔炎，皮膚感染，体重増加，食欲減退，緊張性頭痛，湿性咳嗽，ざ瘡，アトピー性皮膚炎及び間擦疹（各 6.6 件 / 100 人年）であった。UPA 15 mg 群では下痢（19.3 件 / 100 人年），上気道感染及びアトピー性皮膚炎（各 14.5 件 / 100 人年），並びに好中球減少症，上腹部痛，疲労，単純ヘルペス，膿疱性皮疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，頭痛及び咳嗽（各 9.7 件 / 100 人年）であった。UPA 30 mg 群では上気道感染（10.0 件 / 100 人年），帯状疱疹及びざ瘡（各 7.7 件 / 100 人年），並びに毛包炎，膿痂疹及び皮膚感染（各 5.4 件 / 100 人年）であった。

2.5.5.5.3 死亡

本項では，安全性併合解析，日本を含む国際共同第 III 相比較試験（M16-045 試験及び M16-047 試験），国内第 III 相比較試験（M17-377 試験）及び日本を含む国際共同第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）の死亡及び死亡に至った有害事象を示す（死亡及び死亡に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.2 項参照）。

2.5.5.5.3.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）では，投与 16 週時までに死亡した被験者はいなかった（ISS Table 2.4　1.3.6）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，データカットオフ時点までに死亡した被験者はいなかった（ISS Table 2.4　2.3.7）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-118 に示す。死亡の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-1 に示した。

ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 1 名（M16-045 試験）に，心筋梗塞による死亡が報告された。

2.5.5.5.3.2　個々の臨床試験

2.5.5.5.3.2.1　M16-045 試験

M16-045 試験では，投与 16 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 1 名で心筋梗塞による死亡が報告された。死亡に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-119 及び表 2.7.4-120，一覧表を表 2.7.4-121 に示す。また，M16-045 試験の死亡の詳細は更新時の 2.7.6 項に示した。

ウパダシチニブ投与開始の 399 日後，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を発症後，心筋梗塞を発現し，死亡した。本被験者は，糖尿病，高血圧，高コレステロール及び肥満を含め複数の心疾患リスク因子を有していた。治験責任（担当）医師は，本事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

2.5.5.5.3.2.2　M16-047 試験

M16-047 試験では，投与 16 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-047 試験では，投与 52 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.5.3.2.3　M17-377 試験

M17-377 試験では，投与 24 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M17-377 試験では，投与 52 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.5.3.2.4 M16-048 試験

M16-048 試験では，第 1 ピリオドまでに死亡した被験者はいなかった。第 2 ピリオドへ移行し，ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 2 名で死亡が報告された。試験終了時（投与 88 週時）までの死亡に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-122 及び表 2.7.4-123 に示した。一覧表を付録 表 2.7.4.7-36 に示した。

第 2 ピリオドへ移行し，ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 1 名（被験者番号 [redacted]，PBO / UPA 30 mg 群）が，ウパダシチニブ投与開始の 194 日後，通常の心臓アブレーション処置の合併症に続発して，食道瘻，敗血症及び心膜炎を発現した。治験薬は投与中止となり，被験者は 4.5 ヵ月後に死亡し，食道瘻，敗血症及び心膜炎が死因として報告された。残り 1 名の被験者（被験者番号 [redacted]，UPA 30 mg / PBO 群で第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療を受けた）は，第 2 ピリオドでのレスキュー治療への切替えから約 7 ヵ月経過後に心肺停止を発現し，ウパダシチニブの最終投与から 2 日後に自宅で死亡した。治験責任（担当）医師は，これらの事象と治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象

本項では，安全性併合解析，日本を含む国際共同第 III 相比較試験（M16-045 試験及び M16-047 試験），国内第 III 相比較試験（M17-377 試験）及び日本を含む国際共同第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）の重篤な有害事象を示す（重篤な有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.3 項参照）。

2.5.5.5.4.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-124（全体集団及び日本人集団）及び表 2.7.4-125（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団では，重篤な有害事象の発現割合は UPA 15 mg 併合群 2.0%（20 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 2.0%（20 / 997 名）及び PBO 併合群 2.7%（27 / 992 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 併合群で虫垂炎（3 名）及び網膜剥離（2 名），UPA 30 mg 併合群でアナフィラキシー反応（2 名），PBO 併合群でアトピー性皮膚炎（6 名），全身性剥脱性皮膚炎及び湿疹（各 2 名）であった。また，重篤な過敏症関連事象がいずれの併合群でも認められた（UPA 15 mg 併合群 1 名，UPA 30 mg 併合群 2 名及び PBO 併合群 2 名）。内訳は，UPA 15 mg 併合群では過敏症（1 名），UPA 30 mg 併合群ではアナフィラキシー反応（2 名）及び PBO 併合群ではアナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック（各 1 名）であ

った。いずれの事象も食物アレルギー，アレルギー専門医が患者に投与したアレルギー誘発物質などに起因する可能性もあり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

青少年被験者の全体集団では，重篤な有害事象の発現割合は UPA 15 mg 併合群 2.4%（3 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。UPA 30 mg 併合群では重篤な有害事象はなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，PBO 併合群のアトピー性皮膚炎（2 名）のみであった。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-126（全体集団及び日本人集団）及び表 2.7.4-127（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.9 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 8.0 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 併合群でアトピー性皮膚炎（0.4 件 / 100 人年），網膜剥離，虫垂炎及びヘルペス性状湿疹（各 0.3 件 / 100 人年）並びに蜂巣炎，肺炎及び躁病（各 0.2 件 / 100 人年），UPA 30 mg 併合群で肺炎（0.5 件 / 100 人年），帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年），動悸，裂孔原性網膜剥離，膵炎，アナフィラキシー反応，喘息及び人工流産（各 0.2 件 / 100 人年）であり，UPA 15 mg 併合群ではアトピー性皮膚炎，UPA 30 mg 併合群では肺炎の発現率が最も高かった。50 歳女性（UPA 15 mg 併合群）に中毒性表皮壊死融解症（1 件）が重篤な有害事象として報告された。本事象は cefadroxil 投与に起因する可能性もあり，被験者の治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する重篤な有害事象は 2 名で発現した（詳細については，M16-045 試験の 2.7.6 項の被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の叙述を参照）。本事象の消失後，被験者は治験薬の投与を再開した。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

青少年被験者の全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 4.5 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年であった。いずれの併合群でも 2 名又は 2 件以上に発現した重篤な有害事象はなかった。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-128（全体集団及び日本人集団）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.8 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 8.1 件 / 100 人年であった。2 件

以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 併合群でアトピー性皮膚炎（0.4 件 / 100 人年），虫垂炎（0.3 件 / 100 人年），網膜剥離及びヘルペス性状湿疹（各 0.2 件 / 100 人年），並びに胸痛，蜂巣炎，医療機器関連感染，帯状疱疹，膿痂疹，肺炎，躁病及び自殺企図（各 0.1 件 / 100 人年），UPA 30 mg 併合群で肺炎（0.4 件 / 100 人年），コロナウイルス感染，単純ヘルペス及び帯状疱疹（各 0.3 件 / 100 人年），並びに心房細動，動悸，裂孔原性網膜剥離，膵炎，アナフィラキシー反応，ヘルペス性状湿疹，腎盂腎炎，橈骨骨折，喘息，気胸及び人工流産（各 0.1 件 / 100 人年であり，UPA 15 mg 併合群ではアトピー性皮膚炎，UPA 30 mg 併合群では肺炎の発現率が最も高かった。日本人部分集団については 2.5.5.7.1 に記載した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-129（全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.2 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 2.5 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は UPA 15 mg 併合群で膿痂疹及びアトピー性皮膚炎（各 1.0 件 / 100 人年），UPA 30 mg 併合群ではなかった。

2.5.5.5.4.2 個々の臨床試験

2.5.5.5.4.2.1 M16-045 試験

投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-130（全体集団）及び表 2.7.4-131（青少年被験者集団）に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-37 に示した。投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-133（全体集団）及び表 2.7.4-134（青少年被験者集団）に，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-136（全体集団）及び表 2.7.4-137（青少年被験者集団）に，一覧表を付録 表 2.7.4.7-38 に示した。

投与 16 週時

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.1%（6 / 281 名），UPA 30 mg 群 2.8%（8 / 285 名）及び PBO 群 2.8%（8 / 281 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，PBO 群でのアトピー性皮膚炎（3 名）のみであった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名），UPA 30 mg 群 0%（0 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 6.5%（26 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 8.3%（34 / 408 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群での虫垂

炎（2 名），UPA 30 mg 群での肺炎（3 名），並びにコロナウイルス感染，ヘルペス性状湿疹及び腎盂腎炎（各 2 名）であった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.0%（3 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 5.0%（3 / 60 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 6.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 10.0 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群での虫垂炎及び躁病（各 2 件，0.4 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群での肺炎（3 件，0.6 件 / 100 人年），並びにコロナウイルス感染，ヘルペス性状湿疹，単純ヘルペス及び腎盂腎炎（各 2 件，0.4 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 5.2 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.5.4.2.2 M16-047 試験

投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-86（全体集団）に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-39 に示した。なお，青少年被験者集団では重篤な有害事象は認められなかった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.3　2.1.1.2 参照）。投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-141（全体集団）及び表 2.7.4-142（青少年被験者集団）に，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-144（全体集団）及び表 2.7.4-145（青少年被験者集団）に，一覧表を付録 表 2.7.4.7-40 に示した。

投与 16 週時

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.3%（7 / 300 名），UPA 30 mg 群 1.3%（4 / 297 名）及び PBO 群 3.0%（9 / 303 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団では，重篤な有害事象はなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.6%（25 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 6.2%（27 / 436 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群でのアトピー性皮膚炎（2 名），UPA 30 mg 群でのコロナウイルス感染及び帯状疱疹（各 2 名）であった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.4%（2 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 1.9%（1 / 54 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 8.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 8.1 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群での医療機器関連感染及びアトピー性皮膚炎（各 2 件，0.4 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群での動悸，裂孔原性網膜剥離，コロナウイルス感染及び帯状疱疹（各 2 件，0.4 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.4 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.5.4.2.3 M17-377 試験

投与 16 週時までの全体集団の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-147 に示した。なお，青少年被験者集団では重篤な有害事象は認められなかった（M17-377 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3　2.1.1.2 参照）。

投与 24 週時データカットオフまでの全体集団の重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-149 及び表 2.7.4-151 に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-41 に示した。なお，青少年被験者集団では重篤な有害事象は認められなかった（M17-377 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3　2.1.2.2 及び Table 14.3　2.1.3.2 参照）。

投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-153（全体集団）及び表 2.7.4-154（青少年被験者集団），100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-156（全体集団）及び表 2.7.4-157（青少年被験者集団）に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-42 に示した。

投与 16 週時

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.1%（1 / 91 名），UPA 30 mg 群 1.1%（1 / 91 名）及び PBO 群 1.1%（1 / 90 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団では，重篤な有害事象はなかった。

投与 24 週時データカットオフ

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.2%（3 / 136 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（UPA 30 mg 群 2 名）のみであった。UPA 15 mg 群では 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群 3.7 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（UPA 15 mg 群 1.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 2.5 件 / 100 人年）のみであった。

青少年被験者集団では，重篤な有害事象はなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（6 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.9%（4 / 136 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 30 mg 群での帯状疱疹（2 名）のみであった。UPA 15 mg 群では 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群 3.3 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（UPA 15 mg 群 0.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.3 件 / 100 人年）及び虫垂炎（UPA 15 mg 群 0.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 0.7 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象は，虫垂炎（UPA 15 mg 群 1 件）のみであった。

2.5.5.5.4.2.4 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-159 に，全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-160 及び表 2.7.4-161 に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-43 に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 6.1%（7 / 114 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 19.7 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年，及び UPA 30 mg 群 6.9 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.5.5 追加の重要な有害事象

安全性データの評価に基づき，自殺念慮及び自殺行為，汎血球減少症，網膜剥離を含む追加の重要な有害事象について事後解析を実施した。本項では，国際共同治験（M16-045 試験，

M16-047 試験，M18-891 試験及び M16-048 試験）の併合解析の安全性レビューに基づいた事後解析に加えて，M17-377 試験の安全性レビュー結果も示した。詳細については，2.7.4.2.1.4.1.2 項に示した。

2.5.5.5.5.1 自殺念慮及び自殺行為

アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験では，精神障害，自殺念慮又は自殺行為の病歴に関連する特定の除外基準を設定しなかった。プラセボ対照期間ではベースライン時に，うつ病，不安障害，不眠症などを含む精神障害の病歴が報告された被験者の割合は，UPA 30 mg 併合群 20.9%，UPA 15 mg 併合群 19.7%及び PBO 併合群 18.3%であった。ベースライン時に，自殺企図が UPA 15 mg 併合群 1 名及び UPA 30 mg 併合群 1 名で，自殺念慮が UPA 30 mg 併合群 1 名で，それぞれ報告された。

自殺念慮及び自殺行為の事象（企図的過量投与，故意の自傷行為，自殺念慮，自殺行為，希死念慮を有するうつ病，自殺企図及び自殺既遂の基本語を含む）を特定するため，アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験の併合解析の安全性データの医学的評価を実施した。留意事項として，UPA 15 mg 併合群の大うつ病 1 件は，データベースロック後に治験責任（担当）医師により自殺企図に変更された。さらに，安全性データ評価により，被験者 1 名が意図的に複数薬剤を過量投与した事象が過量投与（基本語，SOC「傷害，中毒及び処置合併症」）にコーディングされていたことが判明した。アッヴィ社は本事象を企図的過量投与と判断した。これらの 2 件の事象は自殺念慮及び自殺行為の事象に含まれた。M17-377 試験を含めて，自殺既遂は報告されなかった。

プラセボ対照期間においては，自殺念慮及び自殺行為の事象は UPA 15 mg 併合群 5 件，UPA 30 mg 併合群 2 件及び PBO 併合群 2 件に報告された（表 2.7.4-162）。故意の自傷行為（4 件）はいずれも非重篤な事象であった。重篤と判断された事象は，自殺企図 3 件（各併合群 1 件），意図的な過量投与（企図的過量投与）と判断された過量投与（UPA 15 mg 併合群 1 件）及び自殺企図と判断された大うつ病（UPA 15 mg 併合群 1 件）であった。UPA 30 mg 併合群の 1 件（自殺企図）及び UPA 15 mg 併合群の 2 件（過量投与及び故意の自傷行為）が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。重篤な事象 1 件が治験薬の投与中止に至った（UPA 30 mg 併合群，基本語：自殺企図）。

長期投与時では，これらに加えて 2 件（UPA 15 mg 併合群に重篤な自殺念慮 1 件，UPA 30 mg 併合群に非重篤な自殺念慮 1 件）報告された。UPA 15 mg 併合群の自殺念慮は，治験責任（担当）医師により，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

自殺念慮及び自殺行為の事象が認められた全被験者に，うつ病，自殺企図，双極性障害，パーソナリティ障害又は社会的ストレス要因を含む精神障害の病歴があった。

M17-377 試験では自殺念慮及び自殺行為の事象は報告されなかった。

アトピー性皮膚炎患者集団では，自殺企図を含む自殺念慮及び自殺行為の背景率が高いことから，報告されたこれらの事象は，アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では予期された事象であった。アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験で報告された自殺念慮及び自殺

行為の事象の発現割合は，一般的なアトピー性皮膚炎患者集団と比較して高いものではなかった。利用可能な情報の総合的な評価として，ウパダシチニブ治療と自殺念慮及び自殺行為のリスク増加との関連性は示唆されなかった。

2.5.5.5.5.2 汎血球減少症

本概要のデータベースロック時点までに，汎血球減少症 2 件が UPA 30 mg 併合群で認められた。2 件の汎血球減少症のうち 1 件は B 型インフルエンザ感染に関連するものであり，また 2 件のいずれも negative rechallenge（治験薬の再投与による再発なし）であった。これらのことから，ウパダシチニブ治療と汎血球減少症との因果関係を示す確定的な結論は導かれなかった。

2.5.5.5.5.3 網膜剥離

プラセボ対照期間においては，PBO 併合群 1 件（裂孔原性網膜剥離）及び UPA 15 mg 併合群 3 件（網膜剥離 2 件及び網膜裂孔 1 件，2 名 3 件に発現）に網膜剥離の事象が認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。

長期投与時では，プラセボ対照期間終了後にこれらに加えて 4 件の網膜剥離の事象が報告された。内訳は UPA 15 mg 併合群で 1 件（網膜剥離），UPA 30 mg 併合群で 3 件（網膜剥離 1 件及び裂孔原性網膜剥離 2 件，いずれも同一被験者）であった。

アトピー性皮膚炎患者では網膜剥離は珍しいものではなく，報告されたこれらの事象はアトピー性皮膚炎患者（特にアジア人患者）を対象とした臨床試験では予期された事象であった。加えて治験中に網膜剥離を発現した被験者は近視，白内障，過去の網膜剥離，アレルギー性結膜炎，並びに目の摩擦及び擦り傷のようなリスク因子を有していたことが，データ評価で示された。これらのデータに基づき，ウパダシチニブ投与と網膜剥離発現に因果関係は確定されなかった。

2.5.5.6 特に注目すべき有害事象

本項では，安全性併合解析の特に注目すべき有害事象を示す（特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.5 項参照）。

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の特に注目すべき有害事象の発現割合を表 2.5.5-12（全体集団），表 2.5.5-13（日本人集団），表 2.5.5-14（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）及び表 2.5.5-15（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示す。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合を表 2.5.5-16（全体集団及び日本人集団）に示し，100 人年あたりの発現率（名 /100 人年）を表 2.5.5-17（全体集団及び日本人集団）に示す。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合を表 2.5.5-18（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（名 / 100 人年）を表 2.5.5-19（全体集団及び日本人集団）に示す。

表 2.5.5-12. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団）

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Serious infection	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	0.2 [-0.5, 0.9]	-0.0 [-0.6, 0.6]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	4 (0.4)	9 (0.9)	8 (0.8)	0.5 [-0.2, 1.2]	0.4 [-0.3, 1.1]
Herpes zoster	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)	0.9 [0.1, 1.8]	1.3 [0.4, 2.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.6)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.6 [0.1, 1.1]
Malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.6)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.6 [0.1, 1.1]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.2 [-0.1, 0.5]
Malignancy excluding NMSC	0	0	4 (0.4)	0.0	0.4 [0.0, 0.8]
Lymphoma	0	0	1 (0.1)	0.0	0.1 [-0.1, 0.3]
Hepatic disorder	12 (1.2)	16 (1.6)	16 (1.6)	0.4 [-0.6, 1.4]	0.4 [-0.6, 1.4]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	4 (0.4)	3 (0.3)	14 (1.4)	-0.1 [-0.6, 0.4]	1.0 [0.2, 1.8]
Neutropenia	3 (0.3)	11 (1.1)	30 (3.0)	0.8 [0.1, 1.5]	2.7 [1.6, 3.8]
Lymphopenia	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	-0.1 [-0.5, 0.3]	-0.0 [-0.5, 0.5]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	21 (2.1)	42 (4.2)	52 (5.2)	2.1 [0.6, 3.7]	3.1 [1.5, 4.7]
Renal dysfunction	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated MACE*	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated VTE**	1 (0.1)	0	0	-0.1 [-0.3, 0.1]	-0.1 [-0.3, 0.1]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Study M16-048 was not adjudicated for gastrointestinal perforation.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　1.2.1

表 2.5.5-13. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団）

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Serious infection	0	0	1 (0.8)	0.0	0.8 [-0.8, 2.3]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.8)	2.4 [-1.1, 5.9]	-0.1 [-2.3, 2.2]
Herpes zoster	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0.8 [-0.7, 2.2]	3.2 [0.1, 6.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0.8 [-0.8, 2.4]	1.6 [-0.6, 3.8]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	1 (0.8)	0	1 (0.8)	-0.8 [-2.2, 0.7]	0.0 [-2.1, 2.2]
Neutropenia	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0.8 [-0.8, 2.4]	3.2 [0.1, 6.2]
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0.0 [-2.1, 2.2]	0.8 [-1.8, 3.4]
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	1 (0.8)	0	0.8 [-0.8, 2.4]	0.0
Adjudicated VTE**	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Study M16-048 was not adjudicated for gastrointestinal perforation.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　1.2.1_J

表 2.5.5-14. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団）

Subgroup: Adolescent

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0.0 [-2.1, 2.2]	-0.8 [-2.4, 0.8]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (0.8)	0	0.8 [-0.7, 2.3]	0.0
Herpes zoster	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0.8 [-0.8, 2.3]	2.4 [-0.3, 5.1]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	5 (4.0)	0	4.0 [0.5, 7.5]	0.0
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	0	1 (0.8)	0	0.8 [-0.8, 2.3]	0.0
Neutropenia	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (4.8)	0.9 [-2.0, 3.7]	4.0 [-0.2, 8.2]
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (2.4)	7 (5.6)	9 (7.3)	3.1 [-1.8, 8.1]	4.8 [-0.7, 10.3]
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE#	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated VTE##	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

Subgroup: Adult

	Placebo (N=868) n (%)	Overall — Active — UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall — Active — UPA 30 mg QD (N=873) n (%)	Treatment Comparison [95% CI] — UPA 15 mg QD - Placebo	Treatment Comparison [95% CI] — UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	4 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.6)	0.2 [-0.5, 0.9]	0.1 [-0.6, 0.8]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	4 (0.5)	8 (0.9)	8 (0.9)	0.5 [-0.3, 1.2]	0.5 [-0.3, 1.2]
Herpes zoster	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)	0.9 [-0.0, 1.9]	1.1 [0.1, 2.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.7)	0.3 [-0.0, 0.7]	0.7 [0.1, 1.2]
Malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.7)	0.3 [-0.0, 0.7]	0.7 [0.1, 1.2]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0.3 [-0.0, 0.7]	0.2 [-0.1, 0.5]
Malignancy excluding NMSC	0	0	4 (0.5)	0.0	0.5 [0.0, 0.9]
Lymphoma	0	0	1 (0.1)	0.0	0.1 [-0.1, 0.3]
Hepatic disorder	12 (1.4)	11 (1.3)	16 (1.8)	-0.1 [-1.2, 1.0]	0.4 [-0.7, 1.6]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=868) n (%)	UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	UPA 30 mg QD (N=873) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	4 (0.5)	2 (0.2)	14 (1.6)	-0.2 [-0.8, 0.3]	1.1 [0.2, 2.1]
Neutropenia	2 (0.2)	9 (1.0)	24 (2.7)	0.8 [0.1, 1.6]	2.5 [1.4, 3.7]
Lymphopenia	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	-0.1 [-0.6, 0.4]	-0.0 [-0.6, 0.5]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	18 (2.1)	35 (4.0)	43 (4.9)	2.0 [0.3, 3.6]	2.9 [1.1, 4.6]
Renal dysfunction	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated MACE#	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated VTE##	1 (0.1)	0	0	-0.1 [-0.3, 0.1]	-0.1 [-0.3, 0.1]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.3.1

表 2.5.5-15. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	0	0	0	0.0	0.0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (9.1)	0	9.0 [-8.7, 26.8]	0.0
Herpes zoster	0	0	0	0.0	0.0
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	0	0	0	0.0	0.0
Neutropenia	0	0	0	0.0	0.0
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	1 (9.1)	0	9.0 [-8.7, 26.8]	0.0
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE#	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated VTE##	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

Subgroup: Adult

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=114) n (%)	UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	0	0	1 (0.9)	0.0	0.9 [-0.8, 2.6]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	1.8 [-1.8, 5.3]	-0.0 [-2.5, 2.4]
Herpes zoster	0	1 (0.9)	4 (3.5)	0.8 [-0.8, 2.5]	3.5 [0.1, 6.9]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0.9 [-0.8, 2.6]	1.8 [-0.7, 4.2]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=114) n (%)	UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	1 (0.9)	0	1 (0.9)	-0.8 [-2.4, 0.8]	0.0 [-2.4, 2.4]
Neutropenia	0	1 (0.9)	4 (3.5)	0.9 [-0.8, 2.6]	3.5 [0.1, 6.9]
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (0.9)	0	2 (1.7)	-0.8 [-2.4, 0.8]	0.9 [-2.0, 3.8]
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE#	0	1 (0.9)	0	0.9 [-0.8, 2.6]	0.0
Adjudicated VTE##	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.3.1_J

表 2.5.5-16. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1371) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1378) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Serious infection	4 (2.3)	3 (1.7)	22 (1.6)	26 (1.9)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	7 (4.0)	6 (3.3)	21 (1.5)	16 (1.2)
Herpes zoster	11 (6.2)	15 (8.3)	37 (2.7)	55 (4.0)
Active tuberculosis	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Possible malignancy	0	0	4 (0.3)	9 (0.7)
Malignancy	0	0	4 (0.3)	9 (0.7)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	4 (0.3)	3 (0.2)
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	6 (0.4)
Lymphoma	0	1 (0.6)	0	3 (0.2)
Hepatic disorder	6 (3.4)	5 (2.8)	36 (2.6)	46 (3.3)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0
Anemia	2 (1.1)	4 (2.2)	9 (0.7)	25 (1.8)
Neutropenia	1 (0.6)	6 (3.3)	21 (1.5)	34 (2.5)
Lymphopenia	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (1.1)	6 (3.3)	67 (4.9)	90 (6.5)
Renal dysfunction	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Adjudicated MACE*	1 (0.6)	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
Adjudicated VTE**	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　2.2.1

表 2.5.5-17. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	**UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 15 mg QD (N=1371) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 30 mg QD (N=1378) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**
Serious infection	4/134.8 (3.0) [0.8, 7.6]	3/136.2 (2.2) [0.5, 6.4]	22/947.1 (2.3) [1.5, 3.5]	26/966.3 (2.7) [1.8, 3.9]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	7/133.1 (5.3) [2.1, 10.8]	6/133.4 (4.5) [1.7, 9.8]	21/946.7 (2.2) [1.4, 3.4]	16/966.6 (1.7) [0.9, 2.7]
Herpes zoster	11/131.2 (8.4) [4.2, 15.0]	15/130.5 (11.5) [6.4, 19.0]	37/938.9 (3.9) [2.8, 5.4]	55/952.1 (5.8) [4.4, 7.5]
Active tuberculosis	0/135.8	0/137.3	1/954.8 (0.1) [0.0, 0.6]	1/974.1 (0.1) [0.0, 0.6]
Possible malignancy	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	9/970.8 (0.9) [0.4, 1.8]
Malignancy	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	9/970.8 (0.9) [0.4, 1.8]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	3/972.2 (0.3) [0.1, 0.9]
Malignancy excluding NMSC	0/135.8	0/137.3	0/955.0	6/972.9 (0.6) [0.2, 1.3]
Lymphoma	0/135.8	1/137.2 (0.7) [0.0, 4.1]	0/955.0	3/973.2 (0.3) [0.1, 0.9]
Hepatic disorder	6/133.4 (4.5) [1.7, 9.8]	5/132.8 (3.8) [1.2, 8.8]	36/938.9 (3.8) [2.7, 5.3]	46/951.0 (4.8) [3.5, 6.5]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2
Anemia	2/134.5 (1.5) [0.2, 5.4]	4/135.6 (3.0) [0.8, 7.6]	9/950.5 (0.9) [0.4, 1.8]	25/960.7 (2.6) [1.7, 3.8]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	**UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 15 mg QD (N=1371) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 30 mg QD (N=1378) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**
Neutropenia	1/135.2 (0.7) [0.0, 4.1]	6/134.3 (4.5) [1.6, 9.7]	21/945.2 (2.2) [1.4, 3.4]	34/952.6 (3.6) [2.5, 5.0]
Lymphopenia	0/135.8	0/137.3	2/954.1 (0.2) [0.0, 0.8]	6/969.0 (0.6) [0.2, 1.3]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	2/134.9 (1.5) [0.2, 5.4]	6/134.3 (4.5) [1.6, 9.7]	67/915.7 (7.3) [5.7, 9.3]	90/923.9 (9.7) [7.8, 12.0]
Renal dysfunction	0/135.8	0/137.3	1/953.9 (0.1) [0.0, 0.6]	1/974.0 (0.1) [0.0, 0.6]
Adjudicated MACE*	1/135.8 (0.7) [0.0, 4.1]	0/137.3	2/955.0 (0.2) [0.0, 0.8]	1/974.2 (0.1) [0.0, 0.6]
Adjudicated VTE**	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　2.2.6

表 2.5.5-18. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Serious infection	5 (2.8)	5 (2.8)	30 (2.2)	37 (2.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	11 (6.2)	8 (4.4)	28 (2.0)	29 (2.1)
Herpes zoster	15 (8.5)	25 (13.8)	56 (4.1)	88 (6.4)
Active tuberculosis	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Possible malignancy	1 (0.6)	0	7 (0.5)	13 (0.9)
Malignancy	1 (0.6)	0	6 (0.4)	11 (0.8)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	4 (0.3)	6 (0.4)
Malignancy excluding NMSC	1 (0.6)	0	2 (0.1)	5 (0.4)
Lymphoma	0	1 (0.6)	0	3 (0.2)
Hepatic disorder	8 (4.5)	12 (6.6)	51 (3.7)	68 (4.9)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	1 (<0.1)	0
Anemia	4 (2.3)	6 (3.3)	15 (1.1)	41 (3.0)
Neutropenia	2 (1.1)	6 (3.3)	24 (1.7)	41 (3.0)
Lymphopenia	0	1 (0.6)	4 (0.3)	10 (0.7)
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (1.7)	10 (5.5)	80 (5.8)	124 (9.0)
Renal dysfunction	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
Adjudicated MACE*	1 (0.6)	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
Adjudicated VTE**	0	0	2 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.2.1

表 2.5.5-19. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	**UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 15 mg QD (N=1372) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 30 mg QD (N=1380) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**
Serious infection	5/222.5 (2.2) [0.7, 5.2]	5/224.9 (2.2) [0.7, 5.2]	30/1391.1 (2.2) [1.5, 3.1]	37/1430.2 (2.6) [1.8, 3.6]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	11/220.2 (5.0) [2.5, 8.9]	8/220.2 (3.6) [1.6, 7.2]	28/1392.4 (2.0) [1.3, 2.9]	29/1427.1 (2.0) [1.4, 2.9]
Herpes zoster	15/213.8 (7.0) [3.9, 11.6]	25/211.4 (11.8) [7.7, 17.5]	56/1375.7 (4.1) [3.1, 5.3]	88/1397.3 (6.3) [5.1, 7.8]
Active tuberculosis	0/225.5	0/228.3	1/1407.0 (<0.1) [0.0, 0.4]	1/1446.4 (<0.1) [0.0, 0.4]
Possible malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	7/1404.2 (0.5) [0.2, 1.0]	13/1441.4 (0.9) [0.5, 1.5]
Malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	6/1404.3 (0.4) [0.2, 0.9]	11/1441.6 (0.8) [0.4, 1.4]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/225.5	0/228.3	4/1404.5 (0.3) [0.1, 0.7]	6/1442.1 (0.4) [0.2, 0.9]
Malignancy excluding NMSC	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	2/1406.8 (0.1) [0.0, 0.5]	5/1445.9 (0.3) [0.1, 0.8]
Lymphoma	0/225.5	1/228.2 (0.4) [0.0, 2.4]	0/1407.0	3/1445.5 (0.2) [0.0, 0.6]
Hepatic disorder	8/218.9 (3.7) [1.6, 7.2]	12/218.9 (5.5) [2.8, 9.6]	51/1371.8 (3.7) [2.8, 4.9]	68/1399.9 (4.9) [3.8, 6.2]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0/225.5	0/228.3	1/1406.9 (<0.1) [0.0, 0.4]	0/1446.5
Anemia	4/223.4 (1.8) [0.5, 4.6]	6/224.0 (2.7) [1.0, 5.8]	15/1399.5 (1.1) [0.6, 1.8]	41/1420.2 (2.9) [2.1, 3.9]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	**UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 15 mg QD (N=1372) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 30 mg QD (N=1380) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**
Neutropenia	2/224.2 (0.9) [0.1, 3.2]	6/222.0 (2.7) [1.0, 5.9]	24/1389.0 (1.7) [1.1, 2.6]	41/1410.7 (2.9) [2.1, 3.9]
Lymphopenia	0/225.5	1/227.8 (0.4) [0.0, 2.4]	4/1405.5 (0.3) [0.1, 0.7]	10/1439.0 (0.7) [0.3, 1.3]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3/223.1 (1.3) [0.3, 3.9]	10/221.5 (4.5) [2.2, 8.3]	80/1340.0 (6.0) [4.7, 7.4]	124/1353.7 (9.2) [7.6, 10.9]
Renal dysfunction	0/225.5	0/228.3	1/1405.4 (<0.1) [0.0, 0.4]	2/1445.8 (0.1) [0.0, 0.5]
Adjudicated MACE*	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	3/1407.0 (0.2) [0.0, 0.6]	1/1446.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Adjudicated VTE**	0/225.5	0/228.3	2/1406.9 (0.1) [0.0, 0.5]	0/1446.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.2.6

2.5.5.5.6.1 重篤な感染症

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の重篤な感染症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.7%（7 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.5%（5 / 997 名），PBO 併合群で 0.5%（5 / 992 名）であった。死亡に至った重篤な感染症は認められなかった。日本人部分集団では，重篤な感染症の発現割合は，UPA 30 mg 併合群で 0.8%（1 / 127 名）であり，UPA 15 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 30 mg 併合群で発現した重篤な感染症は単純ヘルペスであった（表 2.7.4-174）。

青少年被験者の全体集団では，重篤な感染症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。内訳は，UPA 15 mg 併合群では膿痂疹（1 名），PBO 併合群では蜂巣炎及び皮下組織膿瘍（各 1 名，同一被験者）であった。青少年被験者の日本人部分集団では，重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4-175）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.5 件 / 100 人年（24 件），UPA 30 mg 併合群で 3.4 件 / 100 人年（33 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 15 mg 併合群では虫垂炎及びヘルペス性状湿疹（各 0.3 件 / 100 人年，3 件），並びに蜂巣炎及び肺炎（各 0.2 件 / 100 人年，2 件），UPA 30 mg 併合群では肺炎（0.5 件 / 100 人年，5 件）及び帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年，3 件）であった（表 2.7.4-176）。死亡に至った重篤な感染症は認められなかった。重篤な感染症の Kaplan-Meier プロットでは，被験者数が少なかったため 12 ヵ月以降の解釈については限界があるものの，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，重篤な感染症が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-2）。日本人部分集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.9 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 2.2 件 / 100 人年（3 件）であり，いずれも Grade 3 以上であった。2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 30 mg 併合群での帯状疱疹（1.5 件 / 100 人年，2 件）のみであった（表 2.7.4-176）。

青少年被験者の全体集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 5.2 件 / 100 人年（7 件）であり，UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で高かった。しかしながら，UPA 30 mg 併合群の被験者 1 名では同時に 4 件の重篤な感染症が報告された。青少年被験者の日本人部分集団では，重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4-177）。

重篤な感染症の種類は，アトピー性皮膚炎患者集団で予期されるものであった。

UPA 15 mg 又は UPA 30 mg 投与が長期になることにより，重篤な感染症のリスクが上がることはなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.4 件 / 100 人年（34 件），UPA 30 mg 併合群で 3.2 件 / 100 人年（46 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 15 mg 併合群では虫垂炎（0.3 件 / 100 人年，4 件），ヘルペス性状湿疹（0.2 件 / 100 人年，3 件），並びに蜂巣炎，医療機器関連感染，帯状疱疹，膿痂疹及び肺炎（各 0.1 件 / 100 人年，2 件），UPA 30 mg 併合群では肺炎（0.4 件 / 100 人年，6 件），コロナウイルス感染，単純ヘルペス及び帯状疱疹（各 0.3 件 / 100 人年，4 件），並びにヘルペス性状湿疹及び腎盂腎炎（各 0.1 件 / 100 人年，2 件）であった（表 2.7.4-178）。重篤な感染症の Kaplan-Meier プロットでは，被験者数が少なかったため 12 ヵ月以降の解釈については限界があるものの，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，重篤な感染症が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-3）。日本人部分集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.2 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 併合群で 2.2 件 / 100 人年（5 件）であり，いずれも Grade 3 以上であった。2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 30 mg 併合群での帯状疱疹のみであった（表 2.7.4-178 及び Updated ISS Table 2.4　2.4.3.2）。

青少年被験者の全体集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.6 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 併合群で 2.5 件 / 100 人年（5 件）であった。申請時カットオフまでに 4 件の重篤な感染症が UPA 30 mg 併合群 1 名（M16-045 試験，被験者番号 [redacted]）で報告されていたが，再検討した結果 4 件のうち 2 件のみが重篤な感染症と判定され，UPA 30 mg 併合群の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は申請時から減少した（申請時：5.2 件 / 100 人年［7 件］）。2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 15 mg 併合群での膿痂疹のみであった。青少年被験者の日本人部分集団では，重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）は UPA 15 mg 併合群で 5.0 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は虫垂炎（1 件）であった（表 2.7.4-179）。

重篤な感染症の種類は，アトピー性皮膚炎患者集団で予期されるものであった。

UPA 15 mg 又は UPA 30 mg 投与が長期になることにより，重篤な感染症のリスクが上がることはなかった。

2.5.5.5.6.2　日和見感染

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.9%（9 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.8%（8 / 997 名），PBO 併合群で 0.4%（4 / 992 名）であった。各併合群で 2 名以上に発現した日和見感染は，いずれの併合群でもヘルペス性状湿疹（UPA 15 mg 併合群 5 名，UPA 30 mg 併合群 5 名，PBO 併合群 2 名）及びカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 4 名，UPA 30 mg 併合群 3 名，PBO 併合群 2 名）であった。死亡に至った日和見感染は認められなかった。日本人部分集団では，日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 3.2%（4

/ 125 名），UPA 30 mg 併合群で 0.8%（1 / 127 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であった。発現した事象はカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 4 名，UPA 30 mg 併合群 1 名，PBO 併合群 1 名）のみであった（付録 表 2.7.4.7-65）。

青少年被験者の全体集団では，日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった。青少年被験者の日本人部分集団では，日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 9.1%（1 / 11 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった（付録 表 2.7.4.7-66）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.4 件 / 100 人年（23 件），UPA 30 mg 併合群で 2.3 件 / 100 人年（22 件）であった。後述する 1 名のニューモシスチス・イロベチイ肺炎を除き，すべての日和見感染はヘルペス性状湿疹及びカポジ水痘様発疹であった（付録 表 2.7.4.7-67）。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもヘルペス性状湿疹（UPA 15 mg 併合群 1.7 件 / 100 人年［16 件］，UPA 30 mg 併合群 1.1 件 / 100 人年［11 件］）及びカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 0.6 件 / 100 人年［6 件］，UPA 30 mg 併合群 1.1 件 / 100 人年［11 件］）であった（付録 表 2.7.4.7-67）。100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であった（ISS Table 2.4　2.4.2.1）。重篤な有害事象として，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 名で認められ，治験薬の投与中止に至った（M17-377 試験，被験者番号 [redacted]）。本事象は β-D-グルカン増加により，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断された。死亡に至った日和見感染は認められなかった。日和見感染の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，日和見感染が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-4）。日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.2 件 / 100 人年（7 件），UPA 30 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（8 件）と同程度であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 4.4 件 / 100 人年［6 件］，UPA 30 mg 併合群 5.8 件 / 100 人年［8 件］）であった（付録 表 2.7.4.7-67）。100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.1）。

青少年被験者の全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件）と同程度であった。青少年被験者の日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.6 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった（付録 表 2.7.4.7-68）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.3 件 / 100 人年（33 件），UPA 30 mg 併合群で 2.6 件 / 100 人年（37 件）と同程度であった（付録 表 2.7.4.7-67）。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもヘルペス性状湿疹（UPA 15 mg 併合群 1.4 件 / 100 人年［20 件］，UPA 30 mg 併合群 1.4 件 / 100 人年［20 件］）及びカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 0.9 件 / 100 人年［12 件］，UPA 30 mg 併合群 1.1 件 / 100 人年［16 件］）であった（付録 表 2.7.4.7-67）。100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった。重篤な有害事象として，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 名で認められ，被験者は治験薬の投与を中止し，その後回復した（M17-377 試験，被験者番号 [redacted]）。本事象は β-D-グルカン増加により，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断された。日和見感染の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，日和見感染が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-5）。日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（13 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（10 件）と同程度であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 5.3 件 / 100 人年［12 件］，UPA 30 mg 併合群 4.4 件 / 100 人年［10 件］）であった。100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（1 件，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.1）。

青少年被験者の全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.0 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（1 件）と同程度であった。青少年被験者の日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.0 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった（付録 表 2.7.4.7-70）。

2.5.5.5.6.3　活動性結核

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）では，いずれの併合群でも，活動性結核は認められなかった（ISS Table 2.4　1.3.17.17）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）

であった。UPA 15 mg 併合群では肺結核，UPA 30 mg 併合群では結核が発現し，UPA 15 mg 併合群の肺結核は Grade 3 以上であった（付録 表 2.7.4.7-71 及び ISS Table 2.4　2.4.3.17）。100 人年あたりの重篤な活動性結核の発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.15）。死亡に至った活動性結核は認められなかった。日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-71）。

青少年被験者では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-72）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）であった。UPA 15 mg 併合群では肺結核，UPA 30 mg 併合群では結核が発現し，UPA 15 mg 併合群の肺結核は Grade 3 以上であった（付録 表 2.7.4.7-73 及び Updated ISS Table 2.4　2.4.3.17）。100 人年あたりの重篤な活動性結核の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.15）。死亡に至った活動性結核は認められなかった。日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-73）。

青少年被験者では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-74）。

2.5.5.5.6.4　帯状疱疹

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の帯状疱疹の発現割合を表 2.5.5-20（全体集団及び日本人集団）及び表 2.5.5-21（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の帯状疱疹の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.4%（14 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 1.8%（18 / 997 名），PBO 併合群で 0.5%（5 / 992 名）であり，いずれの発現事象も帯状疱疹であった。地域による部分集団解析では，帯状疱疹の発現割合はアジア（日本以外）で高かった（ISS Table 2.4　1.7.1 及び Table 2.4　1.7.2）。年齢による部分集団解析では，65 歳以上の被験者では帯状疱疹は認められなかったものの，65 歳以上の被験者数は少ないため（PBO 併合群 41 名，UPA 15 mg 併合群 37 名，UPA 30 mg 併合群 55 名），この結果の解釈には注意が必要である。帯状疱疹ワクチンの接種歴及び帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では一定の傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.7.3 及び Table 2.4　1.7.4）。日本人部分集団では，帯状疱疹の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 3.1%（4 / 127 名）であり，PBO 併合群では認められなかった。

青少年被験者の全体集団では，帯状疱疹の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名），UPA 30 mg 併合群で 2.4%（3 / 124 名）であり，PBO 併合群では認められなかった。青少年被験者の全体集団では，重篤な帯状疱疹は認められなかった。青少年被験者の日本人部分集団では，帯状疱疹は認められなかった。

表 2.5.5-20. プラセボ対照併合解析集団の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Any adverse event	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)
帯状疱疹	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：ISS Table 2.4 1.3.17.14

表 2.5.5-21. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Any adverse event	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
Any adverse event	0	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)
帯状疱疹	0	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.7.14

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.5.5-22（全体集団及び日本人集団）及び表 2.5.5-23（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

全体集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 4.1 件 / 100 人年（39 件），UPA 30 mg 併合群で 6.1 件 / 100 人年（59 件）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（3 件），UPA 30 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（3 件）であり，2 件以上発現した事象は，UPA 30 mg 併合群の帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年［3 件］）であった（ISS Table 2.4　2.4.2.12）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.4.14）。地域による部分集団解析では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群では他の地域と比較して日本で高く，UPA 30 mg 併合群では他の地域と比較してラテンアメリカ，日本及びアジア（日本以外）で高かった（ISS Table 2.4　2.7.1）。年齢及び帯状疱疹ワクチンの接種歴による部分集団解析では，一定の傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　2.7.2 及び Table 2.4　2.7.3）。帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では，既往歴無の被験者と比較して既往歴有の被験者での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かったが，既往歴有の被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。いずれの UPA 併合群でも，帯状疱疹の既往歴有の被験者で帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かった（ISS Table 2.4　2.7.4）。UPA 併合群で発現した帯状疱疹のほとんどは皮膚に分布しており，その大部分は単一の皮膚分節に分布していた。皮膚以外に及ぶ帯状疱疹の罹患は，UPA 30 mg 併合群では眼 4 名（7.4%），耳（ラムゼイ・ハント症候群）2 名（3.7%）及び中枢神経系 1 名（1.9%）に認められたが，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　2.7.5）。なお，眼帯状疱疹の症例は，データベースロック後の追跡調査で，いずれも眼窩周囲に及ぶ顔面の帯状疱疹であり，眼に及んだ帯状疱疹ではないことが確認された。また，中枢神経系に帯状疱疹が報告された UPA 30 mg 併合群の 1 名は，当初中枢神経系に及んだ帯状疱疹の他に，3 つ以上の皮膚分節に分布する帯状疱疹が報告されたが，データベースロック後の追跡調査で，感染が中枢神経系には及んでいないことが確認された。帯状疱疹の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，帯状疱疹が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-6）。日本人部分集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.8 件 / 100 人年（12 件），UPA 30 mg 併合群で 12.4 件 / 100 人年（17 件）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件）であった（ISS Table 2.4　2.4.2.12）。内訳は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹及び皮膚播種性帯状疱疹（各 0.7 件 / 100 人年［1 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（1.5 件 / 100 人年［2 件］）であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.4.14）。年齢による部分集団解析では，65 歳以上の被験者では帯状疱疹が認められなかったが，65 歳以上の被験者数は少なく，年齢による影響は確認できなかった。

青少年被験者の全体集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 3.7 件 / 100 人年（5 件）であった。重篤な帯状疱疹又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.9.6.12 及び Table 2.4　2.9.7.14）。また，青少年被験者の日本人部分集団では，帯状疱疹は認められなかった。

表 2.5.5-22. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
Any adverse event	12 (8.8)	17 (12.4)	39 (4.1)	59 (6.1)
感染症および寄生虫症	11 (8.1)	15 (10.9)	37 (3.9)	57 (5.9)
帯状疱疹	9 (6.6)	15 (10.9)	34 (3.6)	55 (5.6)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	2 (0.2)	0
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.4.1.14

表 2.5.5-23. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=11.7) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=11.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=132.5) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=134.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)
帯状疱疹	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	12 (9.7)	17 (13.5)	38 (4.6)	54 (6.4)
感染症および寄生虫症	11 (8.9)	15 (11.9)	36 (4.4)	52 (6.2)
帯状疱疹	9 (7.2)	15 (11.9)	33 (4.0)	50 (6.0)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.8)	0	2 (0.2)	0
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.9.5.14

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.5.5-24（全体集団及び日本人集団）及び表 2.5.5-25（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

全体集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 4.1 件 / 100 人年（58 件），UPA 30 mg 併合群で 6.6 件 / 100 人年（96 件）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（6 件）であり，2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群で帯状疱疹（0.1 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群で帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年［4 件］）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.12）。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.14）。地域による部分集団解析では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群では他の地域と比較して日本で高く，UPA 30 mg 併合群では他の地域と比較してラテンアメリカ，日本及びアジア（日本以外）で高かった（Updated ISS Table 2.4　2.7.1）。年齢による部分集団解析では，一定の傾向は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.7.2）。帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では，既往歴無の被験者と比較して既往歴有の被験者での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かったが，既往歴有の被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。いずれの UPA 併合群でも，帯状疱疹の既往歴有の被験者で帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かった（Updated ISS Table 2.4　2.7.4）。UPA 併合群で発現した帯状疱疹のほとんどは皮膚に分布しており，大部分は非重篤で，片側の一つ又は二つの皮膚分節に分布していた。皮膚以外に及ぶ帯状疱疹の罹患は，UPA 30 mg 併合群では眼 4 名（4.6%），耳（ラムゼイ・ハント症候群）3 名（3.4%）及びその他 3 名（3.4%），UPA 15 mg 併合群では眼 1 名（1.8%）が認められた（Updated ISS Table 2.4　2.7.5）。帯状疱疹の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，帯状疱疹が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-7）。日本人部分集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 7.1 件 / 100 人年（16 件），UPA 30 mg 併合群で 12.7 件 / 100 人年（29 件）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.9 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 1.3 件 / 100 人年（3 件）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.12）。内訳は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹及び皮膚播種性帯状疱疹（各 0.4 件 / 100 人年［1 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（1.3 件 / 100 人年［3 件］）であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.14）。年齢による部分集団解析では，65 歳以上の被験者では帯状疱疹が認められなかったが，65 歳以上の被験者数は少なく，年齢による影響は確認できなかった。

青少年被験者の全体集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 3.0 件 / 100 人年（6 件）であった。重篤な帯状疱疹又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった

（Updated ISS Table 2.4　2.9.6.12 及び Table 2.4　2.9.7.14）。また，青少年被験者の日本人部分集団では，帯状疱疹は認められなかった。

表 2.5.5-24. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	16 (7.1)	29 (12.7)	58 (4.1)	96 (6.6)
感染症および寄生虫症	15 (6.7)	27 (11.8)	56 (4.0)	94 (6.5)
帯状疱疹	13 (5.8)	26 (11.4)	52 (3.7)	84 (5.8)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
眼帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.1)	2 (0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.1)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.4.1.14

表 2.5.5-25. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=19.9) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=18.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=194.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=197.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	0	1 (0.5)	6 (3.0)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.5)	6 (3.0)
帯状疱疹	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)
眼帯状疱疹	0	0	0	2 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	16 (7.8)	29 (13.8)	57 (4.7)	90 (7.2)
感染症および寄生虫症	15 (7.3)	27 (12.9)	55 (4.5)	88 (7.0)
帯状疱疹	13 (6.3)	26 (12.4)	51 (4.2)	80 (6.4)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)
播種性帯状疱疹	1 (0.5)	0	2 (0.2)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	1 (0.5)	0	3 (0.2)
眼帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4__2.9.5.14

2.5.5.5.6.5 悪性腫瘍

プラセボ対照併合解析集団

全体集団の悪性腫瘍の発現割合は，悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（3 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.6%（6 / 997 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（3 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.2%（2 / 997 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.4%（4 / 997 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.1%（1 / 997 名）であった。PBO 併合群ではいずれの悪性腫瘍も認められず，UPA 15 mg 併合群では非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫が認められなかった。いずれかの UPA 併合群で 2 名以上に発現した事象はなく，内訳は，非黒色腫皮膚癌では，UPA 15 mg 併合群で基底細胞癌，ボーエン病及び皮膚有棘細胞癌が各 1 名，UPA 30 mg 併合群で皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下「CTCL」）及びケラトアカントーマが各 1 名，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では，UPA 30 mg 併合群で結腸腺癌，肛門扁平上皮癌，胃癌及び浸潤性乳管癌が各 1 名，リンパ腫では，UPA 30 mg 併合群で CTCL が 1 名であった（ISS Table 2.4 1.3.17.5，Table 2.4 1.3.17.6，Table 2.4 1.3.17.7 及び Table 2.4 1.3.17.8）。これらの悪性腫瘍はいずれも治験薬投与開始から 3 ヵ月以内に発現した。なお，非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫として検索された UPA 30 mg 併合群の CTCL の 1 名（M18-891 試験）は，データベースロック後に，事象名が治験実施医療機関の誤報告であったことが判明し，実際の事象名は真菌感染－鼠径部の真菌症とのことであった。

日本人部分集団又は青少年被験者では，いずれの併合群でも悪性腫瘍（悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫）は認められなかった（ISS Table 2.4 1.3.17.5，Table 2.4 1.3.17.6，Table 2.4 1.3.17.7，Table 2.4 1.3.17.8，Table 2.4 1.6.7.5，Table 2.4 1.6.7.6，Table 2.4 1.6.7.7 及び Table 2.4 1.6.7.8）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団では，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名），UPA 30 mg 併合群で 0.9 名 / 100 人年（9 名）であり，重篤な悪性腫瘍は UPA 30 mg 併合群の 4 名，治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は UPA 30 mg 併合群の 5 名に認められた（ISS Table 2.4 2.4.1.5，Table 2.4 2.4.2.3 及び Table 2.4 2.4.4.5）。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.6 名 / 100 人年（6 名）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。重篤な非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は UPA 30 mg 併合群の 4 名，治験薬の投与中止に至った非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は UPA 30 mg 併合群の 4 名に認められた（ISS Table 2.4 2.4.1.7，Table 2.4 2.4.2.5 及び Table 2.4 2.4.4.7）。プラセボ対照期間で報告された 4 名に加えて，長期投与時では新たに，表皮内黒色腫及び扁平上皮癌（各 1 名）が UPA 30 mg 併合群に認められた。黒色腫を有する被験者の悪性病変は試験前から認められていた。扁平上皮癌は，誤って非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍に分類された。

非黒色腫皮膚癌の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 /100 人年（4 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（3 名）であり，重篤な非黒色腫皮膚癌は認められず，治験薬の投与中止に至った非黒色腫皮膚癌は UPA 30 mg 併合群の 1 名に認められた（ISS Table 2.4　2.4.1.6，Table 2.4　2.4.2.4 及び Table 2.4　2.4.4.6）。いずれかの UPA 併合群で 2 名以上に発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では皮膚有棘細胞癌，UPA 30 mg 併合群では CTCL（各 2 名）であった。

リンパ腫の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 /100 人年（3 名）であり，重篤なリンパ腫は認められず，治験薬の投与中止に至ったリンパ腫は UPA 30 mg 併合群の 1 名に認められた（ISS Table 2.4　2.4.1.8，Table 2.4　2.4.2.6 及び Table 2.4　2.4.4.8）。3 名のうち 1 名のリンパ腫はリンパ球形態異常（Grade 1）であり，その後の検査で異常が消失したことから，悪性であることは確認されなかった。

CTCL は M16-048 試験を含めて 3 名報告された。医学専門家のレビューにより，第 III 相試験で 1 名の CTCL が判定されたが，ベースライン時に本事象を有していた可能性があると判断した。他の 1 名の CTCL は治験実施医療機関による入力エラーであり，実際の有害事象は真菌感染（mycosis inguinalis）であった。他の 1 名は菌状息肉症であり，M16-048 試験で報告された。その結果，CTCL と判定された事象は 2 名となった。

重篤な悪性腫瘍又は治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は UPA 15 mg 併合群では認められず，UPA 30 mg 併合群でも 2 名以上に認められた事象はなかった。死亡に至った悪性腫瘍は認められなかった。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-8 及び図 2.7.4.7-10）。2011 年から 2015 年までの Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）プログラムで得られた一般米国人集団の年齢及び性別による発症率データ，並びに年齢及び性別による患者年あたりの用量別のウパダシチニブ曝露期間から，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の標準化罹患比（以下「SIR」）は，ウパダシチニブ 15 mg 投与で 0（95%信頼区間：0–1.67），ウパダシチニブ 30 mg 投与で 1.91（95%信頼区間：0.62–4.47），及び全ウパダシチニブ投与で 1.03（95%信頼区間：0.34–2.42）であった。この結果により，ウパダシチニブの投与を受けた被験者の悪性腫瘍のリスクは一般集団と意味のある差がないことが示された。アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験プログラムを通して，悪性腫瘍を発現した被験者の大部分は明らかなリスク因子を有していた。悪性腫瘍の事象は比較的早期に発現していたか，試験参加前から悪性腫瘍を有していた被験者で認められたことから，ウパダシチニブの投与との因果関係がある可能性は非常に少ないと考えられる。

日本人部分集団の悪性腫瘍の発現割合は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.6%（1 / 181 名）であり（100 人年あたりの発現率は 0.7 名 /100 人年［1 名］），その他の悪性腫瘍は認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.1.4，Table 2.4　2.4.1.5，Table 2.4　2.4.1.6，Table 2.4　2.4.1.7，Table 2.4　2.4.1.8 及び Table 2.4　2.4.3.8）。青少年被験者で発現した本事象はリンパ球形態異常

（Grade 1）であり，その後の検査で異常が消失したことから，悪性であることは確認されなかった。重篤な悪性腫瘍又は治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

青少年被験者の全体集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.7 名 / 100 人年（1 名）であった（ISS Table 2.4　2.9.5.8）。日本人部分集団で前述したとおり，本事象はリンパ球形態異常であった。その他の悪性腫瘍は認められなかった。重篤な悪性腫瘍又は治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，リンパ腫で UPA 30 mg 併合群で 9.0 名 / 100 人年（1 名）であった。日本人部分集団で前述したとおり，本事象はリンパ球形態異常であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団では，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（6 名），UPA 30 mg 併合群で 0.8 名 / 100 人年（11 名）であり，重篤な悪性腫瘍は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（4 名），治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（5 名）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.5，Table 2.4　2.4.2.3 及び Table 2.4　2.4.4.5）。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（5 名）であった。重篤な非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（4 名），治験薬の投与中止に至った非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（4 名）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.7，Table 2.4　2.4.2.5 及び Table 2.4　2.4.4.7）。

非黒色腫皮膚癌の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（4 名），UPA 30 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（6 名）であり，重篤な非黒色腫皮膚癌は認められず，治験薬の投与中止に至った非黒色腫皮膚癌は UPA 30 mg 併合群の 1 名に認められた（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.6，Table 2.4　2.4.2.4 及び Table 2.4　2.4.4.6）。いずれかの UPA 併合群で 2 名以上に発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では皮膚有棘細胞癌（2 名），UPA 30 mg 併合群では CTCL 及び皮膚有棘細胞癌（各 2 名）であった。CTCL が認められた 2 名（いずれも M18-891 試験）のうち 1 名は，申請時安全性併合解析データベースロック後に，事象名が治験実施施設の誤報告であったことが判明し，実際の事象名は真菌感染－鼠径部の真菌症であった。申請以降に新たに CTCL は報告されなかった。なお，更新時安全性併合解析では M18-891 試験データは更新せず，申請時データ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）をそのまま併合しているため，本事象は修正されず集計された。

リンパ腫の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.2 名 / 100 人年（3 名）であり（このうち 1 名は前述の誤報告であった被験者），重篤なリンパ腫は認められず，治験薬の投与中止に至ったリンパ腫は UPA 30 mg 併合群の 2 名に認められた（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.8, Table 2.4　2.4.2.6 及び Table 2.4　2.4.4.8）。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-9 及び図 2.7.4.7-11）。年齢及び性別で調整した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の SIR はウパダシチニブ 15 mg 投与で 0.56（95%信頼区間：0.07-2.04），ウパダシチニブ 30 mg 投与で 1.22（95%信頼区間：0.40-2.84）及び全ウパダシチニブ投与で 0.92（95%信頼区間：0.37-1.89）であり，ウパダシチニブ投与による悪性腫瘍のリスクは一般集団で予測される範囲内であった。

日本人部分集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，UPA 15 mg 併合群で非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が 0.4 名 / 100 人年（1 名），UPA 30 mg 併合群でリンパ腫が 0.4 名 / 100 人年（1 名）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.7 及び Table 2.4　2.4.1.8）。内訳は UPA 15 mg 併合群で乳癌及び結腸癌（同一の 1 名，M16-045 試験，被験者番号 [redacted]），UPA 30 mg 併合群でリンパ球形態異常であった。上述の通り，リンパ球形態異常は真の悪性腫瘍（リンパ腫）とは見なされなかった。その他の悪性腫瘍は認められなかった。重篤な悪性腫瘍は，UPA 15 mg 併合群で 1 名（乳癌及び結腸癌）に認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.3，Table 2.4　2.4.2.4，Table 2.4　2.4.2.5 及び Table 2.4　2.4.2.6）。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，UPA 15 mg 併合群で 1 名（乳癌），UPA 30 mg 併合群で 1 名（リンパ球形態異常）に認められた（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.5，Table 2.4　2.4.4.6，Table 2.4　2.4.4.7 及び Table 2.4　2.4.4.8）。

青少年被験者の全体集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.5 名 / 100 人年（1 名）であった（Updated ISS Table 2.4　2.9.5.8）。日本人部分集団で前述したとおり，本事象はリンパ球形態異常であり，非重篤で治験薬の投与中止に至った（Updated ISS Table 2.4__2.9.7.8）。その他の悪性腫瘍は認められなかった。重篤な悪性腫瘍は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。UPA 30 mg 併合群で 1 名に治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍（リンパ球形態異常）が認められた。

青少年被験者の日本人部分集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 5.5 名 / 100 人年（1 名）であり（Updated ISS Table 2.4　2.9.5.8），日本人部分集団で記載した症例と同一である。

2.5.5.5.6.6 薬剤に関連する肝障害

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.6%（16 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 1.6%（16 / 997 名），PBO 併合群で 1.2%（12 / 992 名）と同程度であった（付録 表 2.7.4.7-75）。死亡に至った薬剤に関連する肝障害は認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）の投与 16 週時のベースラインからの変化量（平均値）は PBO 併合群（-0.347 U/L 及び-0.806 U/L）と比較して UPA 併合群（UPA 15 mg 併合群：1.101 U/L 及び 1.218 U/L，UPA 30 mg 併合群：2.158 U/L 及び 2.515 U/L）で大きな増加を示した（ISS Table 2.5　1.1）。ALT が基準値上限（以下「ULN」）の 5 倍以上の被験者の割合（UPA 15 mg 併合群 0.2%，UPA 30 mg 併合群 0.2%及び PBO 併合群 0.3%，以下同順）及び AST が ULN の 5 倍以上の被験者の割合（0.4%，0.5%及び 0.3%）は，併合群にわたり同程度であった（ISS Table 2.5　1.4.1）。日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 1.6%（2 / 127 名）であり，PBO 併合群では認められなかった（付録 表 2.7.4.7-75）。

青少年被験者の全体集団では，薬剤に関連する肝障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 4.0%（5 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった（付録 表 2.7.4.7-76）。青少年被験者では，UPA 15 mg 併合群の 1 名で ALT が ULN の 5 倍以上となった（ISS Table 2.5　1.4.2）。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも薬剤に関連する肝障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-76）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.2 件 / 100 人年（59 件），UPA 30 mg 併合群で 7.4 件 / 100 人年（72 件）であった（付録 表 2.7.4.7-77）。重篤な薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.7）。Hy's law に該当又はウパダシチニブに起因する薬剤関連肝障害の可能性のある被験者はいなかった。死亡に至った薬剤に関連する肝障害は認められなかった。日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.6 件 / 100 人年（9 件），UPA 30 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（8 件）であった（付録 表 2.7.4.7-77）。重篤な薬剤に関連する肝障害又は治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.7 及び Table 2.4　2.4.4.9）。

青少年被験者の全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.8 件 / 100 人年（9 件），UPA 30 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件）であった（付録 表 2.7.4.7-78）。いずれの併合群でも重篤な薬剤に関連する肝障害は認められなかった（ISS

Table 2.4　2.9.6.7）。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも薬剤に関連する肝障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-78）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.1 件 / 100 人年（86 件），UPA 30 mg 併合群で 7.6 件 / 100 人年（110 件）であった（付録 表 2.7.4.7-79）。重篤な薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.7）。Hy's law に該当又はウパダシチニブに起因する薬剤関連肝障害の可能性のある被験者はいなかった。日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（13 件），UPA 30 mg 併合群で 8.3 件 / 100 人年（19 件）であった（付録 表 2.7.4.7-79）。重篤な薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められず（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.7），治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.9 件 / 100 人年（2 件，肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.9）。

青少年被験者の全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.7 件 / 100 人年（13 件），UPA 30 mg 併合群で 1.0 件 / 100 人年（2 件）であった（付録 表 2.7.4.7-80）。いずれの併合群でも重篤な薬剤に関連する肝障害は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.6.7）。治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（1 件，肝機能異常）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.7.9）。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも薬剤に関連する肝障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-80）。

2.5.5.5.6.7　消化管穿孔

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のいずれの併合群でも，消化管穿孔は認められなかった（ISS Table 2.4　1.3.17.10）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれの併合群でも，消化管穿孔は認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.1.10）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の判定された消化管穿孔の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併

合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.10）。発現した事象は腸管穿孔（1 件）であり、重篤な消化管穿孔と判断された（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.8）。治験薬の投与中止に至った消化管穿孔は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.10）。日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された消化管穿孔は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-81）。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも判定された消化管穿孔は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-82）。

2.5.5.5.6.8　貧血

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の貧血の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.3%（3 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 1.4%（14 / 997 名），PBO 併合群で 0.4%（4 / 992 名）であった（付録 表 2.7.4.7-83）。死亡に至った貧血は認められなかった。ヘモグロビンの投与 16 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，PBO 併合群（-0.48 g/L）と比較して UPA 30 mg 併合群（-7.79 g/L）及び UPA 15 mg 併合群（-5.36 g/L）で大きな減少を示した（ISS Table 2.5　1.1）。UPA 30 mg 併合群の 1 名に Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた（Table 2.5　1.3.1）。日本人部分集団では，貧血の発現割合は，UPA 30 mg 併合群で 0.8%（1 / 127 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。発現した事象はいずれも貧血（基本語）であった（付録 表 2.7.4.7-83）。日本人部分集団では Grade 2 以上のヘモグロビン減少は UPA 15 mg 併合群の 2 名に認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.5　1.2.1 J）。

青少年被験者の全体集団では，貧血の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はヘモグロビン減少であった（付録 表 2.7.4.7-84）。いずれの併合群でも，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも貧血は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-84）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.3 件 / 100 人年（12 件），UPA 30 mg 併合群で 3.4 件 / 100 人年（33 件）であった。UPA 15 mg 併合群ではすべて，UPA 30 mg 併合群のほとんどの事象が Grade 2 以下であった。 UPA 30 mg 併合群で Grade 3 以上の事象は，貧血（3 件）及びヘモグロビン減少（1 件）であった（付録 表 2.7.4.7-85 及び ISS Table 2.4　2.4.3.11）。100 人年あたりの重篤な貧血の発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.9）。治験薬の投与中止に至った貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（2 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。死亡に至った貧血は認められなかった。ヘモグロビン

の投与 52 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 15 mg 併合群（-3.229 g/L）と比較して UPA 30 mg 併合群（-4.946 g/L）で減少量が大きかった。最初の 16 週間で減少した UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群のヘモグロビン値は，その後次第にベースライン値に向けて改善し，52 週までのウパダシチニブの継続投与により安定した（ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。全体的に，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は少なかった（UPA 30 mg 併合群 4 名［0.3%］，UPA 15 mg 併合群 0%）（ISS Table 2.5　2.3.1）。日本人部分集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.9 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 3.6 件 / 100 人年（5 件）であった（付録 表 2.7.4.7-85）。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.9 及び Table 2.4　2.4.4.11）。日本人部分集団では，ヘモグロビンの Grade 2 以上の減少は UPA 15 mg 併合群の 3 名に認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.5　2.2.1 J）。

青少年被験者の全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 3.0 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群のヘモグロビン減少（2.3 件 / 100 人年［3 件］）であった（付録 表 2.7.4.7-86）。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.9.6.9 及び Table 2.4　2.9.7.11）。いずれの UPA 併合群でも，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団の貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（付録 表 2.7.4.7-86）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.4 件 / 100 人年（19 件），UPA 30 mg 併合群で 3.4 件 / 100 人年（49 件）であった。UPA 15 mg 併合群ではすべて，UPA 30 mg 併合群のほとんどの事象が Grade 2 以下であった。UPA 30 mg 併合群で Grade 3 以上の事象は，貧血（3 件）及びヘモグロビン減少（1 件）であった（付録 表 2.7.4.7-87 及び Updated ISS Table 2.4　2.4.3.11）。100 人年あたりの重篤な貧血の発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.9）。治験薬の投与中止に至った貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。ヘモグロビンの投与 52 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 15 mg 併合群（-4.099 g/L）と比較して UPA 30 mg 併合群（-6.513 g/L）で減少量が大きかった。最初の 16 週間で減少した UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群のヘモグロビン値は，その後次第にベースライン値に向けて改善し，52 週までのウパダシチニブの継続投与により安定した（Updated ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。全体的に，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は少なかった（UPA 30 mg 併合群 6 名［0.4%］，UPA 15 mg 併合群 0%）（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。日本人部分集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.7 件 / 100 人年（6 件），UPA 30 mg 併合群で

3.1 件 / 100 人年（7 件）であった（付録 表 2.7.4.7-87）。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.9 及び Table 2.4　2.4.4.11）。日本人部分集団では，Grade 2 以上のヘモグロビン減少は 4 名に認められた（Updated ISS Table 2.5　2.2.1 J）。

青少年被験者の全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 4.6 件 / 100 人年（9 件），UPA 30 mg 併合群で 1.0 件 / 100 人年（2 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群の貧血（2.6 件 / 100 人年［5 件］）及びヘモグロビン減少（1.5 件 / 100 人年［3 件］）であった（付録 表 2.7.4.7-88）。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.6.9 及び Table 2.4　2.9.7.11）。いずれの UPA 併合群でも，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団の貧血は，UPA 15 mg 併合群で 2 件認められた（付録 表 2.7.4.7-88）。

2.5.5.5.6.9　　好中球減少症

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.1%（11 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 3.0%（30 / 997 名），PBO 併合群で 0.3%（3 / 992 名）であった（付録 表 2.7.4.7-89）。重篤な好中球減少症又は死亡に至った好中球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.3）。好中球数の投与 16 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，PBO 併合群（-0.160 × 10^9/L）と比較して UPA 15 mg 併合群（-0.707 × 10^9/L）及び UPA 30 mg 併合群（-0.956 × 10^9/L）で大きな減少を示した（ISS Table 2.5　1.1）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 15 mg 併合群（0.6%，6 / 987 名）と比較して UPA 30 mg 併合群（1.2%，12 / 995 名）で多く認められたが，Grade 4 以上の好中球数減少（< 0.5 × 10^9/L）は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.1）。日本人部分集団では，好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 3.1%（4 / 127 名）であり，PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，好中球減少症（UPA 30 mg 併合群 3 名）及び好中球数減少（UPA 15 mg 併合群 1 名，UPA 30 mg 併合群 1 名）であった（付録 表 2.7.4.7-89）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 15 mg 併合群 3 名（2.4%）で認められたが，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.1 J）。

青少年被験者の全体集団では，好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.6%（2 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 4.8%（6 / 124 名），PBO 併合群 0.8%（1 / 124 名）であった（付録 表 2.7.4.7-90）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 15 mg 併合群の 1 名（0.8%）及び UPA 30 mg 併合群の 3 名（2.4%）に認められ，PBO 併合群では Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。いずれの併合群でも Grade 4 以上の好中球数減少は認められなかった（ISS table 2.5　1.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも好中球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-90）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.4 件 / 100 人年（23 件），UPA 30 mg 併合群で 4.9 件 / 100 人年（48 件）であった（付録 表 2.7.4.7-91）。いずれの UPA 併合群でも重篤な好中球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.10）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（2 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.4.12）。死亡に至った好中球減少症は認められなかった。好中球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 15 mg 併合群（-0.720 × 10^9/L）と比較して UPA 30 mg 併合群（-1.064 × 10^9/L）で減少量が大きかった（ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の好中球数減少は，UPA 15 mg 併合群 10 名（0.7%）及び UPA 30 mg 併合群 17 名（1.2%）であった（ISS Table 2.5　2.3.1）。これらの数値の大部分は一過性で，データカットオフ時点まで治験薬の投与を中止することなく，治験期間中にベースライン値又は基準範囲内の値に回復した。Grade 4 以上の好中球数減少はまれであり，UPA 30 mg 併合群の 2 名に認められた。感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と減少した好中球数の値との間に，明確な関連性は認められなかった（ISS Table 2.4　2.6.1）。日本人部分集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（6 件）であった（付録 表 2.7.4.7-91）。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.10 及び Table 2.4　2.4.4.12）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 2 名（1.1%）及び UPA 15 mg 併合群の 3 名（1.7%）に認められたが，Grade 4 以上の好中球数減少は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1 J）。

青少年被験者の全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 3.0 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 8.9 件 / 100 人年（12 件）であった（付録 表 2.7.4.7-92）。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　2.9.6.10 及び Table 2.4　2.9.7.12）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 4 名（2.3%）及び UPA 15 mg 併合群の 2 名（1.1%）に認められた。また，UPA 30 mg 併合群の 1 名（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]）に Grade 4 の好中球数減少が認められた。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも好中球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-92）。Grade 3 以上の好中球数減少もなかった（ISS Table 2.5　2.3.2 J）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.9 件 / 100 人年（27 件），UPA 30 mg 併合群で 4.0 件 / 100 人年（58 件）であった（付録 表 2.7.4.7-93）。いずれの UPA 併合群でも重篤な好中球減少症は

認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.10）。治験薬の投与中止に至った好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（3 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.12）。好中球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 15 mg 併合群で-0.767 × 10^9/L，UPA 30 mg 併合群で-1.091 × 10^9/L であった（Updated ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の好中球数減少は，UPA 30 mg 併合群（1.5%）が UPA 15 mg 併合群（0.9%）よりわずかに高かった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。これらの数値の大部分は一過性で，データカットオフ時点まで治験薬の投与を中止することなく，治験期間中にベースライン値又は基準範囲内の値に回復した。Grade 4 以上の好中球数減少はまれであり，UPA 30 mg 併合群の 2 名に認められた。感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と減少した好中球数の値との間に，明確な関連性は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.6.1）。日本人部分集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.9 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 3.5 件 / 100 人年（8 件）であった（付録 表 2.7.4.7-93）。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.10 及び Table 2.4　2.4.4.12）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 3 名（1.7%）及び UPA 15 mg 併合群の 3 名（1.7%）に認められたが，Grade 4 以上の好中球数減少は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 3.1 件 / 100 人年（6 件），UPA 30 mg 併合群で 7.6 件 / 100 人年（15 件）であった（付録 表 2.7.4.7-94）。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.6.10 及び Table 2.4　2.9.7.12）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 5 名（2.8%）及び UPA 15 mg 併合群の 3 名（1.7%）に認められた。また，UPA 30 mg 併合群の 1 名（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]）に Grade 4 の好中球数減少が認められた。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも好中球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-94）。UPA 30 mg 併合群の 1 名に Grade 3 以上の好中球数減少が認められた（Updated ISS Table 2.5　2.3.2_J）。

2.5.5.5.6.10　リンパ球減少症

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団のリンパ球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.2%（2 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3%（3 / 997 名），PBO 併合群で 0.3%（3 / 992 名）であった（付録 表 2.7.4.7-95）。重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症及び死亡に至ったリンパ球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.3，Table 2.4　1.2.5，Table 2.4　1.3.6）。リンパ球数の投与 16 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 15 mg 併合群 0.197 × 10^9/L，UPA 30 mg 併合群 0.229 × 10^9/L 及び PBO 併合群 0.033 ×

10^9/L と増加した（ISS Table 2.5　1.1）。しかし，6 名の被験者（UPA 30 mg 併合群 3 名，UPA 15 mg 併合群 2 名，PBO 併合群 1 名）に Grade 3 以上のリンパ球数の減少が認められた。Grade 4 以上のリンパ球数の減少は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.1）。日本人部分集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-95）。なお，UPA 15 mg 併合群の 1 名に Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた（ISS Table 2.5　1.3.1 J）。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-96）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 併合群で 0.6 件 / 100 人年（6 件）であった（付録 表 2.7.4.7-97）。いずれの併合群でも重篤なリンパ球減少症又は治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.11 及び Table 2.4　2.4.4.13）。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，リンパ球数の平均値は投与初期に増加し，その後ベースライン付近まで回復した（ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。リンパ球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量（平均値）は UPA 15 mg 併合群 0.073×10^9/L，UPA 30 mg 併合群–0.004×10^9/L であった（ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 4 名（0.3%），UPA 30 mg 併合群で 7 名（0.5%）であった。Grade 4 以上のリンパ球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1）。感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と減少したリンパ球数の値との間に，明確な関連性は認められなかった（ISS Table 2.4　2.6.1）。日本人部分集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-97）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が UPA 15 mg 併合群の 2 名（1.1%）に認められたが，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1 J）。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-98）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が UPA 15 mg 併合群の 1 名（0.6%）に認められたが，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でもリンパ球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.2 J）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（7 件），UPA 30 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（11 件）であった（付録 表 2.7.4.7-99）。いずれの併合群でも重篤なリンパ球減少症又は治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.11 及び Table 2.4　2.4.4.13）。更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，

リンパ球数の平均値は投与初期に増加し，その後ベースライン付近まで回復した（Updated ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。リンパ球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量（平均値）は UPA 15 mg 併合群 0.026 × 10^9/L，UPA 30 mg 併合群-0.018 × 10^9/L であった（Updated ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 6 名（0.4%），UPA 30 mg 併合群で 11 名（0.8%）であった。Grade 4 以上のリンパ球数減少は認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と減少したリンパ球数の値との間に，明確な関連性は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.6.1）。日本人部分集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群ではリンパ球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-99）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が UPA 15 mg 併合群の 2 名（1.1%）に認められたが，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-100）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が UPA 15 mg 併合群の 1 名（0.6%）に認められたが，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2_J）。

2.5.5.5.6.11　　クレアチンホスホキナーゼ増加

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 4.2%（42 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 5.2%（52 / 997 名），PBO 併合群で 2.1%（21 / 992 名）であった（付録 表 2.7.4.7-101）。死亡に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。UPA 15 mg 併合群の 1 名に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し，横紋筋融解症と診断された。ウパダシチニブ UPA 15 mg 投与中の 23 歳の男性（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]）が，水上オートバイを操縦した後にクレアチンホスホキナーゼの増加（27,814 – 47,012 U/L）と筋肉痛を発現し，投与 85 日目に横紋筋融解症と診断された。腎機能に変化はなかった。治験薬の投与は中止された。被験者は入院して治療を受け，本事象は投与 113 日目に消失した。この重症で重篤な横紋筋融解症は，治験責任（担当）医師により，治験薬と関連ありと判断され，他の要因として水上オートバイの操縦が挙げられた。クレアチンホスホキナーゼの投与 16 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 30 mg 併合群が 145.36 U/L，UPA 15 mg 併合群が 90.26 U/L で，PBO 併合群の 4.71 U/L より大きかった（ISS Table 2.5　1.1）。Grade 3 以上又は Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で多く認められた。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で多く認められたが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 併合群の両群で同程度であった（ISS Table 2.5　1.3.1）。日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），

UPA 30 mg 併合群で 1.6%（2 / 127 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であった（付録 表 2.7.4.7-101）。

青少年被験者の全体集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 5.6%（7 / 124 名），UPA 30 mg 併合群で 7.3%（9 / 124 名），PBO 併合群で 2.4%（3 / 124 名）であった（付録 表 2.7.4.7-102）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は全体集団と同程度であったが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群と比較し UPA 15 mg 併合群で多く認められた（ISS Table 2.5　1.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 9.1%（1 / 11 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった（付録 表 2.7.4.7-102）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.8 件 / 100 人年（84 件），UPA 30 mg 併合群で 10.8 件 / 100 人年（105 件）であり，大部分は Grade 2 以下であった（付録 表 2.7.4.7-103 及び ISS Table 2.4　2.4.3.15）。いずれの UPA 併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.2.13）。死亡に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼの投与 16 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 30 mg 併合群が 125.62 U/L で，UPA 15 mg 併合群の 82.35 U/L より高かった（ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で多く認められたが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 併合群の両群で同程度であった（ISS Table 2.5　2.3.1）。日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（6 件）であり，過半数が Grade 2 以下であった（付録 表 2.7.4.7-103 及び ISS Table 2.4　2.4.3.15）。

青少年被験者の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 14.3 件 / 100 人年（19 件），UPA 30 mg 併合群で 11.2 件 / 100 人年（15 件）であった（付録 表 2.7.4.7-104）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は全体集団と同程度であったが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で多かった（ISS Table 2.5　2.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.6 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 8.9 件 / 100 人年（1 件）であった（付録 表 2.7.4.7-104）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 7.4 件 / 100 人年（104 件），UPA 30 mg 併合群で 10.0 件 / 100 人年（145 件）であり，大部分は Grade 2 以下であった（付録 表 2.7.4.7-105

及び Updated ISS Table 2.4　2.4.3.15）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群で 1 件認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.13）。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.15）。クレアチンホスホキナーゼの投与 52 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 30 mg 併合群が 117.613 U/L で，UPA 15 mg 併合群の 81.024 U/L より高かった（Updated ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で多く認められたが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 併合群の両群で同程度であった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.3 件 / 100 人年（3 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（10 件）であり，Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群では 4 件認められたが，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（付録 表 2.7.4.7-105 及び Updated ISS Table 2.4　2.4.3.15）。

青少年被験者の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 11.3 件 / 100 人年（22 件），UPA 30 mg 併合群で 10.2 件 / 100 人年（20 件）であった（付録 表 2.7.4.7-106）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加はいずれの UPA 併合群でも同程度であったが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群と比較し UPA 15 mg 併合群で多く認められた（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。青少年被験者の日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 10.1 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 5.5 件 / 100 人年（1 件）であった。（付録 表 2.7.4.7-106）。

2.5.5.5.6.12　　腎機能障害

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の腎機能障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.1%（1 / 990 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，急性腎障害であった（付録 表 2.7.4.7-107）。死亡に至った腎機能障害は認められなかった。血清クレアチニンの投与 16 週時のベースラインからの変化量（平均値）は，UPA 30 mg 併合群が 3.609μmol/L，UPA 15 mg 併合群が 2.137μmol/L で，PBO 併合群の 0.410μmol/L より大きかった（ISS Table 2.5　1.1）。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加が、UPA 30 mg 併合群のみ 1 名（0.1%）に認められた。Grade 4 以上のクレアチニン上昇はいずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.1）。日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-107）。なお，いずれの併合群でも，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.1_J）。

青少年被験者では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-108）。なお，いずれの併合群でも Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.2）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であった。いずれも発現した事象は急性腎障害（Grade 2 以下）であり，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係はないと判断された（付録 表 2.7.4.7-109 及び ISS Table 2.4　2.4.3.16）。ウパダシチニブ投与により，投与期間にわたる血清中クレアチニンのわずかな増加が認められた（ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。血清クレアチニンの投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 5.353 µmol/L，UPA 15 mg 併合群が 4.547 µmol/L であった（ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群で各 1 名（<0.1%）に認められた（ISS Table 2.5　2.3.1）。ただし，UPA 15 mg 併合群の 1 名に認められた Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，データベースロック後にデータ入力ミスによるものであることが判明した（M16-045 試験，被験者番号 [redacted]）。Grade 4 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-109）。なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-110）。なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.2）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった（付録 表 2.7.4.7-111）。発現した事象は腎不全が UPA 30 mg 併合群で 1 件、急性腎障害が UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群で各 1 件であり，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された（Updated ISS Table 2.4　2.3.13）。UPA 30 mg 併合群の腎不全は Grade 3 以上の重篤な腎機能障害と判断された。いずれの UPA 併合群でも治験薬の投与中止に至った腎機能障害は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.14，Table 2.4　2.4.3.16 及び Table 2.4　2.4.4.16）。ウパダシチニブ投与により，投与期間にわたる血清クレアチニンのわずかな増加が認められた（Updated ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。血清クレアチニンの投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 5.519 µmol/L，UPA 15 mg 併合群が 4.336 µmol/L であった（Updated ISS Table

2.5　2.1）。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は UPA 30 mg 併合群で 2 名（0.1%）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。Grade 4 以上のクレアチニン増加は UPA 30 mg 併合群で 1 名（< 0.1%）に認められた。日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-111）。なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1 J）。

青少年被験者では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-112）。なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。

2.5.5.5.6.13　主要心血管事象及びその他の心血管事象

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.1%（1 / 990 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，非致死性脳卒中（小脳出血：M17-377 試験，被験者番号 [redacted]）であった（ISS Table 2.4　1.3.17.18）。死亡に至った主要心血管事象及びその他の心血管事象は認められなかった。日本人部分集団では，判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，非致死性脳卒中であった（ISS Table 2.4　1.3.17.18）。

青少年被験者では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.6.7.18）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.2 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（1 名）であった（ISS Table 2.4　2.4.1.18）。判定された事象はいずれも非致死性脳卒中（脳血管発作［UPA 30 mg 併合群］，虚血性脳卒中［UPA 15 mg 併合群］，小脳出血［UPA 15 mg 併合群］）であり，いずれも Grade 3 以上であった（ISS Table 2.4　2.4.3.18）。いずれの事象も重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　2.4.2.16 及び Table 2.4　2.4.4.18）。判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-12）。日本人部分集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.7 名 / 100 人年（1 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象はいずれも非致死性脳卒中であり，Grade 3 以

上であった（ISS Table 2.4　2.4.1.18 及び ISS Table 2.4　2.4.3.18）。本事象は，重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　2.4.2.16 及び Table 2.4　2.4.4.18）。脳血管発作及び虚血性脳卒中を発現した被験者では，高脂質症，糖尿病，喫煙歴及び肥満などの複数の心血管事象リスク因子が認められた。

青少年被験者では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった（ISS Table 2.4　2.9.5.18）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.2 名 / 100 人年（3 名），UPA 30 mg 併合群で 0.1 名未満 / 100 人年（1 名）であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.18）。判定された事象はいずれも非致死性脳卒中であり，いずれも Grade 3 以上であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.3.18）。いずれの事象も重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.16 及び Table 2.4　2.4.4.18）。判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった（付録 図 2.7.4.7-13）。日本人部分集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（1 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は非致死性脳卒中であり，Grade 3 以上であった（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.18 及び Table 2.4　2.4.3.18）。本事象は，重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った（Updated ISS Table 2.4　2.4.2.16 及び Table 2.4　2.4.4.18）。

青少年被験者では，判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.5.18）。

2.5.5.5.6.14　　血栓症

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の全体集団の判定された血栓症の発現割合は，PBO 併合群で 0.2%（2 / 992 名）であり，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は肺塞栓症及び動脈血栓塞栓症（非心臓性，非神経性）（非致死性）各 1 名であった。死亡に至った判定された血栓症は認められなかった。日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった（ISS Table 2.4　1.3.17.19）。

青少年被験者では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった（ISS Table 2.4　1.6.7.19）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれの UPA 併合群でも判定された血栓症は認められなかった（ISS Table 2.4　2.4.1.19）。

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎のプログラム全体では，1 件の判定された血栓症（肺塞栓症）が，M16-048 試験でウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた 69 歳の女性で認められた。この被験者には，喫煙歴，高血圧，虚血性心疾患，慢性閉塞性肺疾患，肺気腫の血栓症のリスク因子が認められた。この肺塞栓症は重篤な有害事象として報告されたが，治験薬の投与中止には至らなかった。また，第 III 相試験では深部静脈血栓症が 1 件報告されたが，画像診断により血栓症が認められなかったため，心血管事象判定委員会により静脈血栓塞栓症ではないと判定された。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団の判定された血栓症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.4.1.19）。発現した事象は深部静脈血栓症及び肺塞栓症（非心臓性，非神経性）（非致死性）各 1 名であり，いずれも治験薬の投与中止に至った（Updated ISS Table 2.4　2.4.4.19）。深部静脈血栓症は Grade 3 以上の重篤な血栓症と判断された（Updated ISS Table 2.4　2.4.3.19 及び Table 2.4　2.4.2.17）。

日本人部分集団又は青少年被験者では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

2.5.5.6　臨床検査及び他の安全性評価項目

本項では，安全性併合解析の臨床検査及び他の安全性評価項目を示す（臨床検査値の評価結果の詳細は 2.7.4.3 項参照，他の安全性評価項目の評価結果の詳細は 2.7.4.4 項参照）。

安全性併合解析

申請時

血液学的検査（血小板）

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団では，いずれの UPA 併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，平均値のベースラインからの変化量は UPA 15 mg 併合群で-15.440 × 10^9/L，UPA 30 mg 併合群で-19.798 × 10^9/L であった。UPA 併合群では，投与 4 週時から投与 16 週時に増加し，その後投与 32 週まで一定となった。血小板数が Grade 3 以上に悪化した被験者はいなかった。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも低かった（ISS Table 2.4　2.3.2）。日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に

減少し，平均値のベースラインからの変化量は UPA 15 mg 併合群で-12.8 × 10^9/L，UPA 30 mg 併合群で-13.9 × 10^9/L であった。UPA 併合群では，投与 4 週時から投与 20 週時に増加し，その後投与 32 週まで一定となった。血小板数が Grade 3 以上に悪化した被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加はいずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.3.2）。日本人部分集団の血小板数の推移では，UPA 併合群間のベースラインからの変化量に明確な違いが認められなかったものの，全体集団の推移とおおむね一貫していた。

青少年被験者の全体集団では，血小板数が Grade 3 以上に悪化した被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，UPA 30 mg 併合群の血小板減少症及び血小板数増加（各 1 名）以外は認められなかった（ISS Table 2.4　2.9.3）。青少年被験者の日本人部分集団では，血小板数が Grade 3 以上に悪化した被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.9.3）。

血液生化学検査（脂質）

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団では，投与 32 週時のコレステロール，低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」）及び高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）のベースラインからの平均変化量は，UPA 30 mg 併合群の方が UPA 15 mg 併合群より大きかった。投与 32 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.296 mmol/L 及び 0.165 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.465 mmol/L 及び 0.233 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。日本人部分集団では，投与 32 週時のコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの UPA 併合群間の平均変化量に明確な違いが認められなかった。投与 32 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.366 mmol/L 及び 0.166 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.380 mmol/L 及び 0.245 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。日本人部分集団の脂質データの推移では，UPA 併合群間でベースラインからの変化量に明確な違いが認められなかったものの，全体集団の推移とおおむね一貫していた。

体重

プラセボ対照併合解析集団（16 週）で，体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 9.5%（82 / 861 名）及び UPA 30 mg 併合群 13.8%（120 / 870 名）であり，PBO 併合群 4.2%（36 / 858 名）と比較して多かった（ISS Table 2.6　1.2.1）。日本人部分集団では，体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 7.9%（9 / 114 名）及び UPA 30 mg 併合群 16.5%（19 / 115 名）であり，PBO 併合群 1.8%（2 / 113 名）と比較して多かった（ISS Table

2.6　1.2.1_J）。日本人部分集団で体重増加が認められた成人被験者の割合は，全体集団と同程度であった。

青少年被験者の体重は緩やかに増加した（ISS Table 2.6　1.2.2）。体重減少が認められた青少年被験者の割合は，12～14 歳女性では UPA 15 mg 併合群 10.0%（2 / 20 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 12 名），PBO 併合群 4.5%（1 / 22 名），12～14 歳男性では UPA 15 mg 併合群 0%（0 / 17 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 20 名），PBO 併合群 5.3%（1 / 19 名），15～17 歳女性では UPA 15 mg 併合群 0%（0 / 40 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 39 名），PBO 併合群 4.3%（2 / 46 名），15～17 歳男性では UPA 15 mg 併合群 2.1%（1 / 47 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 53 名），PBO 併合群 5.6%（2 / 36 名）であった（ISS Table 2.6　1.2.3 及び Table 2.6　1.2.4）。青少年被験者の日本人部分集団の体重も緩やかに増加した。体重減少が認められた青少年被験者はいなかった（ISS Table 2.6　1.2.2_J）。

成長（身長他）

青少年被験者の身長はいずれの併合群でも増加していた（ISS Table 2.6　1.3.1）。また，タナーステージによる青少年の身体的発育の評価結果から，12～14 歳又は 15～17 歳の年齢層の男女で，併合群間で明確な違いは認められなかった（ISS Table 2.6　1.5.1 及び Table 2.6　1.5.2）。ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。青少年被験者の日本人集団でも，身長はいずれの併合群でも増加する傾向がみられた（ISS Table 2.6　1.3.1_J）。M17-377 試験の投与 16 週時まで及び投与 24 週時データカットオフまでの成長曲線の評価（表 2.7.4-187，表 2.7.4-188 及び図 2.7.4-1）から，ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

血液学的検査（血小板）

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団では，投与 4 週時から投与 16 週時までに増加し，その後投与 52 週まで一定となった。血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも低かった（Updated ISS Table 2.4　2.3.2）。日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，投与 4 週時から投与 40 週時までに増加し，その後投与 52 週まで一定となった後，ベースライン付近に回復した。血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加はいずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.3.2）。日本人部分集団の血小板数の推移では，UPA 併合群間のベースラインからの変化量に明確な違いが認められなかったものの，全体集団の推移とおおむね一貫していた。

青少年被験者の全体集団では，血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，UPA 30 mg 併合群の血小板減少症及び血小板数増加（各 1 名）以外は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.3）。青少年被験者の日本人部分集団では，血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.3）。

血液生化学検査（脂質）

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の全体集団では，投与 52 週時のコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 30 mg 併合群の方が UPA 15 mg 併合群より大きかった。投与 52 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.351 mmol/L 及び 0.156 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.540 mmol/L 及び 0.239 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。日本人部分集団では，投与 20 週時までのコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量に，UPA 併合群間で明確な違いが認められなかったが，投与 32 週時以降のコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 30 mg 併合群の方が UPA 15 mg 併合群より大きかった。投与 52 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.384 mmol/L 及び 0.185 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.503 mmol/L 及び 0.282 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。日本人部分集団の血小板数及び脂質データの推移は，全体集団の推移とおおむね一貫していた。

体重

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 25.5%（301 / 1180 名）及び UPA 30 mg 併合群 29.5%（352 / 1194 名）であった（Updated ISS Table 2.6　2.2.1）。日本人部分集団では，体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 31.7%（51 / 161 名）及び UPA 30 mg 併合群 34.8%（57 / 164 名）であった（Updated ISS Table 2.6　2.2.1_J）。

青少年被験者の体重は緩やかに増加した（Updated ISS Table 2.6　2.1.2）。体重減少が認められた青少年被験者の割合は，12～14 歳女性では UPA 15 mg 併合群 6.5%（2 / 31 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 20 名），12～14 歳男性では UPA 15 mg 併合群 3.6%（1 / 28 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 28 名），15～17 歳女性では UPA 15 mg 併合群 1.8%（1 / 56 名），UPA 30 mg 併合群 3.3%（2 / 61 名），15～17 歳男性では UPA 15 mg 併合群 7.8%（5 / 64 名），UPA 30 mg 併合群 8.6%（6 / 70 名）であった（Updated ISS Table 2.6　2.2.3 及び Table 2.6　2.2.4）。体重減少が認められた青少年被験者はいなかった（Updated ISS Table 2.6　2.2.2_J）。

成長（身長）

青少年被験者の身長はいずれの併合群でも増加していた（Updated ISS Table 2.6　2.3.1）。また，青少年の身長に，12～14 歳又は 15～17 歳の年齢層の男女で，併合群間で明確な違いは認められなかった（Updated ISS Table 2.6　2.3.2 及び Table 2.6　2.3.3）。ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。青少年被験者の日本人集団でも，身長はいずれの併合群でも増加する傾向がみられた（Updated ISS Table 2.6　2.3.1 J）。M17-377 試験の投与 52 週時データカットオフまでの成長曲線の評価（表 2.7.4-189 及び図 2.7.4-2）からも，ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

2.5.5.7　日本人被験者の安全性の比較

本項では，安全性併合解析，並びに日本を含む国際共同試験である M16-045 試験及び M16-047 試験について，全体集団及び日本人集団でのウパダシチニブの安全性を比較した（日本人集団の結果の詳細は 2.7.4.5.1 項，全体集団の結果の詳細は，M16-045 試験は 2.5.5.5.1.2.1 項，M16-047 試験は 2.5.5.5.1.2.2 項参照）。

2.5.5.7.1　安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-3 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-6 に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.5.5-7 に示した。また，100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.5.5-26（全体集団及び日本人集団）及び表 2.5.5-27（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.5.5-9 に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.5.5-10 に示した。また，100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.5.5-28（全体集団及び日本人集団）及び表 2.5.5-29（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

プラセボ対照併合解析集団

日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 57.6%（72 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 62.2%（79 / 127 名）及び PBO 併合群 46.0%（57 / 124 名）であり UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群で PBO 併合群と比較して高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。基本語別の発現割合が高かった有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%以上）は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：10.4%［13 / 125 名］，UPA 30 mg 併合群：19.7%［25 / 127 名］，PBO 併合群：6.5%［8

/ 124 名］，以下同順），上咽頭炎（16.8%［21 / 125 名］，18.1%［23 / 127 名］，12.1%［15 / 124 名］）及びインフルエンザ（5.6%［7 / 125 名］，3.9%［5 / 127 名］，1.6%［2 / 124 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。また，アトピー性皮膚炎（悪化）は UPA 30 mg 併合群では認められず，その発現割合は UPA 15 mg 併合群（4.0%，5 / 125 名）と比較して，PBO 併合群（7.3%，9 / 124 名）で高かった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 37.6%（47 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 38.6%（49 / 127 名）及び PBO 併合群 29.8%（37 / 124 名）であった（ISS Table 2.4　1.3.1）。日本人部分集団でのざ瘡の事象（ざ瘡及び関連する事象）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 12.0%（15 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 21.3%（27 / 127 名），PBO 併合群で 8.1%（10 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった（ISS Table 2.4　1.3.13）。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 1.6%（2 / 127 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。いずれの併合群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなく，アナフィラキシー反応に関連する重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4-79）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 1.6%（2 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 1.6%（2 / 127 名）及び PBO 併合群 4.8%（6 / 124 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 1.6%（2 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 3.9%（5 / 127 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群でほぼ同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 15.2%（19 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 28.3%（36 / 127 名）及び PBO 併合群 12.1%（15 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群で PBO 併合群と比較して高かった。いずれの併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者の日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 81.8%（9 / 11 名），UPA 30 mg 併合群 83.3%（10 / 12 名）及び PBO 併合群 60.0%（6 / 10 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高い傾向があった。いずれかの併合群に 2 名以上発現した有害事象は，ざ瘡（27.3%［3 / 11］，25.0%［3 / 12 名］，10.0%［1 / 10 名］），上気道感染（27.3%［3 / 11］，8.3%［1 / 12 名］，0%［0 / 10 名］），上咽頭炎（9.1%［1 / 11］，25.0%［3 / 12 名］，30.0%［3 / 10 名］）及びインフルエンザ（9.1%［1 / 11］，16.7%［2 / 12 名］，0%［0 / 10 名］）であった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 54.5%（6 / 11 名），UPA 30 mg 併合群 58.3%（7 / 12 名）及び PBO 併合群 40.0%（4 / 10 名）であった（ISS Table 2.4　1.6.5）。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 30 mg 併合群 8.3%（1 / 12 名）であった。UPA 15 mg 併合群及び PBO 併合群では，Grade 3 以上の有害事象はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 18.2%（2 / 11 名），UPA 30 mg 併合群 16.7%（2 / 12 名）及び PBO 併合群 10.0%（1 / 10 名）であった。いずれの併合群でも，死亡に至

った有害事象，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.5.5-5）。

プラセボ対照併合解析集団では，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。青少年被験者の日本人部分集団では有害事象の発現割合が UPA 併合群及び PBO 併合群とも他の集団と比較して高い傾向があった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 66.1%（117 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 74.6%（135 / 181 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.0%（7 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 2.2%（4 / 181 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 3.4%（6 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 1.7%（3 / 181 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 5.1%（9 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 5.0%（9 / 181 名）であった。日本人部分集団でのざ瘡の事象（ざ瘡及び関連する事象）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 19.2%（34 / 177 名），UPA 30 mg 併合群で 29.8%（54 / 181 名）であった（ISS Table 2.4　2.3.11）。比較的よく見られたリスク因子は，ざ瘡の家族歴（26.5%～29.6%）及び既往歴（25.9%～29.4%）であった（ISS Table 2.4　2.3.10）。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 27.7%（49 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 35.4%（64 / 181 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 251.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 284.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。日本人部分集団で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，上咽頭炎（42.7 件 / 100 人年，39.3 件 / 100 人年），ざ瘡（25.0 件 / 100 人年，37.9 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（11.8 件 / 100 人年，5.8 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（6.6 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年）であった。日本人部分集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 113.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 127.5 件 / 100 人年であった（ISS Table 2.4　2.3.2）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 2.9 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 30 mg 併合群の帯状疱疹（1.5 件 / 100 人年）のみであった。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 2.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.6 件 / 100 人

年及び UPA 30 mg 併合群 7.3 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 65.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 83.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象の発現率では，日本人部分集団での安全性プロファイルが比較的良好である傾向がみられたが，全体として日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。また，長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率は，活動性結核，リンパ球減少症，クレアチンホスホキナーゼ増加，腎機能障害，悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では全体集団のみで発現又は全体集団の方が高い傾向があり，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）及び帯状疱疹では日本人部分集団の方が高い傾向が認められた。その他の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率に明確な差は認められなかった。現時点では，52 週以上の投与を受けた被験者が少なく，また日本人集団の被験者数も少ないため解釈には注意が必要である。

青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 231.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 355.3 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれかの併合群に 2 件以上発現した有害事象は，ざ瘡（34.2 件 / 100 人年，44.4 件 / 100 人年），上咽頭炎（25.7 件 / 100 人年，71.1 件 / 100 人年），上気道感染（25.7 件 / 100 人年，8.9 件 / 100 人年），インフルエンザ（8.6 件 / 100 人年，17.8 件 / 100 人），毛包炎（0 件 / 100 人年，17.8 件 / 100 人年）及びアレルギー性結膜炎（17.1 件 / 100 人年，0 件 / 100 人年）であった。有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 85.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 204.3 件 / 100 人年であった（ISS Table 2.4　2.9.3）。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 8.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 0 件であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 0 件及び UPA 30 mg 併合群 8.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 77.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 53.3 件 / 100 人年であった。いずれの UPA 併合群でも重篤な有害事象又は死亡に至った有害事象はなかった（表 2.5.5-8）。

青少年被験者の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現件数は全体的に少なく，青少年被験者の日本人部分集団のいずれかの UPA 併合群で 2 件以上発現した特に注目すべき有害事象はなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 79.1%（140 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 82.9%（150 / 181 名）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 5.6%（10 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 3.3%（6 / 181 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.0%（7 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 3.3%（6 / 181 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 7.9%（14 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 7.2%（13 / 181 名）であった。日本人部分集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 22.6%（40 / 177 名），UPA 30 mg 併合群で 34.3%（62 / 181 名）であった。比較的よく見られたざ瘡のリスク因子は，ざ瘡の既往歴（27.4%～32.5%）及び家族歴（25.0%～30.6%）であった（Updated ISS Table 2.4　2.3.10）。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 37.9%（67 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 42.5%（77 / 181 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 234.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 251.9 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。日本人部分集団で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，上咽頭炎（34.1 件 / 100 人年，32.9 件 / 100 人年），ざ瘡（17.3 件 / 100 人年，27.2 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（10.2 件 / 100 人年，5.7 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（5.8 件 / 100 人年，11.4 件 / 100 人年）であった。日本人部分集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 105.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 114.3 件 / 100 人年であった（Updated ISS Table 2.4　2.3.2）。

日本人部分集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.8 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 3.1 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 30 mg 併合群の帯状疱疹（1.3 件 / 100 人年）のみであった。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 3.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 3.1 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 7.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 7.0 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 55.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 67.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象の発現率では，日本人部分集団での安全性プロファイルが比較的良好である傾向がみられたが，全体として日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。また，更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率は，活動性結核，リンパ球減少症，クレアチンホスホキナーゼ増加，腎機能障

害，悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では全体集団のみで発現又は全体集団の方が高い傾向があり，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）及び帯状疱疹では日本人部分集団の方が高い傾向が認められた。その他の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率に明確な差は認められなかった。現時点では，52 週以上の投与を受けた被験者が少なく，また日本人集団の被験者数も少ないため解釈には注意が必要である。

青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 221.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 300.5 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれかの併合群に 2 件以上発現した有害事象は，上咽頭炎（25.2 件 / 100 人年，49.2 件 / 100 人年），ざ瘡（25.2 件 / 100 人年，32.8 件 / 100 人年），インフルエンザ（10.1 件 / 100 人年，16.4 件 / 100 人），咽頭炎（5.0 件 / 100 人年，16.4 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（10.1 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年），上気道感染及び発熱（各 15.1 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），喘息（5.0 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年），アレルギー性結膜炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 10.1 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），毛包炎，単純ヘルペス及び頭痛（各 0 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年），並びに貧血，外耳炎及び咳嗽（各 10.1 件 / 100 人年，0 件 / 100 人年）であった。青少年被験者の日本人部分集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 90.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 153.0 件 / 100 人年であった（Updated ISS Table 2.4　2.9.3）。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 0 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.5 件/ 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 10.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 65.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 32.8 件 / 100 人年であり，UPA 15 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現件数は全体的に少なく，青少年被験者の日本人部分集団のいずれかの UPA 併合群で 2 件以上発現した特に注目すべき有害事象は貧血（UPA 15 mg 併合群 2 件及び UPA 30 mg 併合群 0 件）及びクレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 併合群 2 件及び UPA 30 mg 併合群 1 件）であった。

表 2.5.5-26　長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1371)	UPA 30 mg QD (N=1378)
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=135.8) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=137.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=955.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=974.2) Events (E/100PY) [95% CI]
Serious infection	4 (2.9) [0.8, 7.5]	3 (2.2) [0.5, 6.4]	24 (2.5) [1.6, 3.7]	33 (3.4) [2.3, 4.8]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	7 (5.2) [2.1, 10.6]	8 (5.8) [2.5, 11.5]	23 (2.4) [1.5, 3.6]	22 (2.3) [1.4, 3.4]
Herpes zoster	12 (8.8) [4.6, 15.4]	17 (12.4) [7.2, 19.8]	39 (4.1) [2.9, 5.6]	59 (6.1) [4.6, 7.8]
Active tuberculosis	0	0	1 (0.1) [0.0, 0.6]	1 (0.1) [0.0, 0.6]
Hepatic disorder	9 (6.6) [3.0, 12.6]	8 (5.8) [2.5, 11.5]	59 (6.2) [4.7, 8.0]	72 (7.4) [5.8, 9.3]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0
Anemia	4 (2.9) [0.8, 7.5]	5 (3.6) [1.2, 8.5]	12 (1.3) [0.6, 2.2]	33 (3.4) [2.3, 4.8]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1371)	UPA 30 mg QD (N=1378)
Neutropenia	1 (0.7) [0.0, 4.1]	6 (4.4) [1.6, 9.5]	23 (2.4) [1.5, 3.6]	48 (4.9) [3.6, 6.5]
Lymphopenia	0	0	5 (0.5) [0.2, 1.2]	6 (0.6) [0.2, 1.3]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (1.5) [0.2, 5.3]	6 (4.4) [1.6, 9.5]	84 (8.8) [7.0, 10.9]	105 (10.8) [8.8, 13.0]
Renal dysfunction	0	0	1 (0.1) [0.0, 0.6]	1 (0.1) [0.0, 0.6]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1371)	UPA 30 mg QD (N=1378)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	9/970.8 (0.9) [0.4, 1.8]
Malignancy	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	9/970.8 (0.9) [0.4, 1.8]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	3/972.2 (0.3) [0.1, 0.9]
Malignancy excluding NMSC	0/135.8	0/137.3	0/955.0	6/972.9 (0.6) [0.2, 1.3]
Lymphoma	0/135.8	1/137.2 (0.7) [0.0, 4.1]	0/955.0	3/973.2 (0.3) [0.1, 0.9]
Adjudicated MACE*	1/135.8 (0.7) [0.0, 4.1]	0/137.3	2/955.0 (0.2) [0.0, 0.8]	1/974.2 (0.1) [0.0, 0.6]
Adjudicated VTE**	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　2.2.2

表 2.5.5-27　長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16)	UPA 30 mg QD (N=16)	UPA 15 mg QD (N=181)	UPA 30 mg QD (N=180)
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=11.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=11.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=132.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=134.1) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with				
Serious infection	0	0	1 (0.8) [0.0, 4.2]	7 (5.2) [2.1, 10.8]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (8.6) [0.2, 47.7]	0	2 (1.5) [0.2, 5.5]	1 (0.7) [0.0, 4.2]
Herpes zoster	0	0	1 (0.8) [0.0, 4.2]	5 (3.7) [1.2, 8.7]
Active tuberculosis	0	0	0	0
Hepatic disorder	0	0	9 (6.8) [3.1, 12.9]	2 (1.5) [0.2, 5.4]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0
Anemia	0	0	4 (3.0) [0.8, 7.7]	1 (0.7) [0.0, 4.2]
Neutropenia	0	0	4 (3.0) [0.8, 7.7]	12 (8.9) [4.6, 15.6]
Lymphopenia	0	0	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (8.6) [0.2, 47.7]	1 (8.9) [0.2, 49.5]	19 (14.3) [8.6, 22.4]	15 (11.2) [6.3, 18.4]
Renal dysfunction	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16)	UPA 30 mg QD (N=16)	UPA 15 mg QD (N=181)	UPA 30 mg QD (N=180)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Malignancy	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Malignancy excluding NMSC	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Lymphoma	0/11.7	1/11.1 (9.0) [0.2, 50.1]	0/132.5	1/134.0 (0.7) [0.0, 4.2]
Adjudicated MACE#	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Adjudicated VTE##	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

Subgroup: Adult

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	UPA 30 mg QD (N=165)	UPA 15 mg QD (N=1190)	UPA 30 mg QD (N=1198)
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=822.4)	(PYS=840.1)		
	Events (E/100PY) [95% CI]	Events (E/100PY) [95% CI]	Events (E/100PY) [95% CI]	Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with				
Serious infection	4 (3.2) [0.9, 8.2]	3 (2.4) [0.5, 7.0]	23 (2.8) [1.8, 4.2]	26 (3.1) [2.0, 4.5]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	6 (4.8) [1.8, 10.5]	8 (6.3) [2.7, 12.5]	21 (2.6) [1.6, 3.9]	21 (2.5) [1.5, 3.8]
Herpes zoster	12 (9.7) [5.0, 16.9]	17 (13.5) [7.9, 21.6]	38 (4.6) [3.3, 6.3]	54 (6.4) [4.8, 8.4]
Active tuberculosis	0	0	1 (0.1) [0.0, 0.7]	1 (0.1) [0.0, 0.7]
Hepatic disorder	9 (7.2) [3.3, 13.8]	8 (6.3) [2.7, 12.5]	50 (6.1) [4.5, 8.0]	70 (8.3) [6.5, 10.5]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0
Anemia	4 (3.2) [0.9, 8.2]	5 (4.0) [1.3, 9.3]	8 (1.0) [0.4, 1.9]	32 (3.8) [2.6, 5.4]
Neutropenia	1 (0.8) [0.0, 4.5]	6 (4.8) [1.7, 10.4]	19 (2.3) [1.4, 3.6]	36 (4.3) [3.0, 5.9]
Lymphopenia	0	0	5 (0.6) [0.2, 1.4]	6 (0.7) [0.3, 1.6]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (0.8) [0.0, 4.5]	5 (4.0) [1.3, 9.3]	65 (7.9) [6.1, 10.1]	90 (10.7) [8.6, 13.2]
Renal dysfunction	0	0	1 (0.1) [0.0, 0.7]	1 (0.1) [0.0, 0.7]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	UPA 30 mg QD (N=165)	UPA 15 mg QD (N=1190)	UPA 30 mg QD (N=1198)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	0/124.1	0/126.0	4/820.4 (0.5) [0.1, 1.2]	9/836.7 (1.1) [0.5, 2.0]
Malignancy	0/124.1	0/126.0	4/820.4 (0.5) [0.1, 1.2]	9/836.7 (1.1) [0.5, 2.0]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/124.1	0/126.0	4/820.4 (0.5) [0.1, 1.2]	3/838.0 (0.4) [0.1, 1.0]
Malignancy excluding NMSC	0/124.1	0/126.0	0/822.4	6/838.7 (0.7) [0.3, 1.6]
Lymphoma	0/124.1	0/126.0	0/822.4	2/839.2 (0.2) [0.0, 0.9]
Adjudicated MACE#	1/124.1 (0.8) [0.0, 4.5]	0/126.0	2/822.4 (0.2) [0.0, 0.9]	1/840.1 (0.1) [0.0, 0.7]
Adjudicated VTE##	0/124.1	0/126.0	0/822.4	0/840.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　2.9.2.2

表 2.5.5-28　長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=225.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=228.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1407.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1446.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Serious infection	5 (2.2) [0.7, 5.2]	5 (2.2) [0.7, 5.1]	34 (2.4) [1.7, 3.4]	46 (3.2) [2.3, 4.2]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	13 (5.8) [3.1, 9.9]	10 (4.4) [2.1, 8.1]	33 (2.3) [1.6, 3.3]	37 (2.6) [1.8, 3.5]
Herpes zoster	16 (7.1) [4.1, 11.5]	29 (12.7) [8.5, 18.2]	58 (4.1) [3.1, 5.3]	96 (6.6) [5.4, 8.1]
Active tuberculosis	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]	1 (<0.1) [0.0, 0.4]
Hepatic disorder	13 (5.8) [3.1, 9.9]	19 (8.3) [5.0, 13.0]	86 (6.1) [4.9, 7.5]	110 (7.6) [6.3, 9.2]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Anemia	6 (2.7) [1.0, 5.8]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	19 (1.4) [0.8, 2.1]	49 (3.4) [2.5, 4.5]
Neutropenia	2 (0.9) [0.1, 3.2]	8 (3.5) [1.5, 6.9]	27 (1.9) [1.3, 2.8]	58 (4.0) [3.0, 5.2]
Lymphopenia	0	1 (0.4) [0.0, 2.4]	7 (0.5) [0.2, 1.0]	11 (0.8) [0.4, 1.4]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (1.3) [0.3, 3.9]	10 (4.4) [2.1, 8.1]	104 (7.4) [6.0, 9.0]	145 (10.0) [8.5, 11.8]
Renal dysfunction	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]	2 (0.1) [0.0, 0.5]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	7/1404.2 (0.5) [0.2, 1.0]	13/1441.4 (0.9) [0.5, 1.5]
Malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	6/1404.3 (0.4) [0.2, 0.9]	11/1441.6 (0.8) [0.4, 1.4]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/225.5	0/228.3	4/1404.5 (0.3) [0.1, 0.7]	6/1442.1 (0.4) [0.2, 0.9]
Malignancy excluding NMSC	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	2/1406.8 (0.1) [0.0, 0.5]	5/1445.9 (0.3) [0.1, 0.8]
Lymphoma	0/225.5	1/228.2 (0.4) [0.0, 2.4]	0/1407.0	3/1445.5 (0.2) [0.0, 0.6]
Adjudicated MACE*	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	3/1407.0 (0.2) [0.0, 0.6]	1/1446.5 (<0.1) [0.0, 0.4]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	UPA 30 mg QD (N=181)	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Adjudicated VTE**	0/225.5	0/228.3	2/1406.9 (0.1) [0.0, 0.5]	0/1446.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.2.2

表 2.5.5-29　長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16)	UPA 30 mg QD (N=16)	UPA 15 mg QD (N=181)	UPA 30 mg QD (N=180)
Subgroup: Adolescent				
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=19.9)	(PYS=18.3)	(PYS=194.3)	(PYS=197.0)
	Events (E/100PY) [95% CI]	Events (E/100PY) [95% CI]	Events (E/100PY) [95% CI]	Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with				
Serious infection	1 (5.0) [0.1, 28.1]	0	5 (2.6) [0.8, 6.0]	5 (2.5) [0.8, 5.9]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (5.0) [0.1, 28.1]	0	2 (1.0) [0.1, 3.7]	1 (0.5) [0.0, 2.8]
Herpes zoster	0	0	1 (0.5) [0.0, 2.9]	6 (3.0) [1.1, 6.6]
Active tuberculosis	0	0	0	0
Hepatic disorder	0	0	13 (6.7) [3.6, 11.4]	2 (1.0) [0.1, 3.7]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0
Anemia	2 (10.1) [1.2, 36.4]	0	9 (4.6) [2.1, 8.8]	2 (1.0) [0.1, 3.7]
Neutropenia	0	0	6 (3.1) [1.1, 6.7]	15 (7.6) [4.3, 12.6]
Lymphopenia	0	0	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (10.1) [1.2, 36.4]	1 (5.5) [0.1, 30.4]	22 (11.3) [7.1, 17.1]	20 (10.2) [6.2, 15.7]
Renal dysfunction	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16)	UPA 30 mg QD (N=16)	UPA 15 mg QD (N=181)	UPA 30 mg QD (N=180)
Subgroup: Adolescent				
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Malignancy	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Malignancy excluding NMSC	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Lymphoma	0/19.9	1/18.2 (5.5) [0.1, 30.6]	0/194.3	1/196.9 (0.5) [0.0, 2.8]
Adjudicated MACE#	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Adjudicated VTE##	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	UPA 30 mg QD (N=165)	UPA 15 mg QD (N=1191)	UPA 30 mg QD (N=1200)
Subgroup: Adult				
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=205.6) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=210.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1212.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1249.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with				
Serious infection	4 (1.9) [0.5, 5.0]	5 (2.4) [0.8, 5.6]	29 (2.4) [1.6, 3.4]	41 (3.3) [2.4, 4.5]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	12 (5.8) [3.0, 10.2]	10 (4.8) [2.3, 8.8]	31 (2.6) [1.7, 3.6]	36 (2.9) [2.0, 4.0]
Herpes zoster	16 (7.8) [4.4, 12.6]	29 (13.8) [9.2, 19.8]	57 (4.7) [3.6, 6.1]	90 (7.2) [5.8, 8.9]
Active tuberculosis	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.5]	1 (<0.1) [0.0, 0.4]
Hepatic disorder	13 (6.3) [3.4, 10.8]	19 (9.0) [5.4, 14.1]	73 (6.0) [4.7, 7.6]	108 (8.6) [7.1, 10.4]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.5]	0
Anemia	4 (1.9) [0.5, 5.0]	7 (3.3) [1.3, 6.9]	10 (0.8) [0.4, 1.5]	47 (3.8) [2.8, 5.0]
Neutropenia	2 (1.0) [0.1, 3.5]	8 (3.8) [1.6, 7.5]	21 (1.7) [1.1, 2.6]	43 (3.4) [2.5, 4.6]
Lymphopenia	0	1 (0.5) [0.0, 2.7]	7 (0.6) [0.2, 1.2]	11 (0.9) [0.4, 1.6]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (0.5) [0.0, 2.7]	9 (4.3) [2.0, 8.1]	82 (6.8) [5.4, 8.4]	125 (10.0) [8.3, 11.9]
Renal dysfunction	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.5]	2 (0.2) [0.0, 0.6]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	UPA 30 mg QD (N=165)	UPA 15 mg QD (N=1191)	UPA 30 mg QD (N=1200)
Subgroup: Adult				
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
Possible malignancy	1/205.6 (0.5) [0.0, 2.7]	0/210.0	7/1209.8 (0.6) [0.2, 1.2]	13/1244.4 (1.0) [0.6, 1.8]
Malignancy	1/205.6 (0.5) [0.0, 2.7]	0/210.0	6/1210.0 (0.5) [0.2, 1.1]	11/1244.6 (0.9) [0.4, 1.6]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/205.6	0/210.0	4/1210.1 (0.3) [0.1, 0.8]	6/1245.1 (0.5) [0.2, 1.0]
Malignancy excluding NMSC	1/205.6 (0.5) [0.0, 2.7]	0/210.0	2/1212.5 (0.2) [0.0, 0.6]	5/1249.0 (0.4) [0.1, 0.9]
Lymphoma	0/205.6	0/210.0	0/1212.7	2/1248.6 (0.2) [0.0, 0.6]
Adjudicated MACE#	1/205.6 (0.5) [0.0, 2.7]	0/210.0	3/1212.7 (0.2) [0.1, 0.7]	1/1249.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Adjudicated VTE##	0/205.6	0/210.0	2/1212.5 (0.2) [0.0, 0.6]	0/1249.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.9.2.2

2.5.5.7.2 M16-045 試験

全体集団及び日本人集団を比較した投与 16 週時までの有害事象の概要を表 2.5.5-30 に示す。

投与 16 週時

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 66.7%（10 / 15 名），UPA 30 mg 群 75.0%（12 / 16 名）及び PBO 群 64.3%（9 / 14 名）であった。日本人集団については，投与 16 週時までの全有害事象の発現割合を 2.7.4.5.1.1.2.1 項に示した。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 20.0%（3 / 15 名），UPA 30 mg 群 37.5%（6 / 16 名）及び PBO 群 21.4%（3 / 14 名）であった。UPA 15 mg 群では，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群 6.3%（1 / 16 名）及び PBO 群 14.3%（2 / 14 名），重篤な有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群 6.3%（1 / 16 名）及び PBO 群 7.1%（1 / 14 名），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群 6.3%（1 / 16 名）及び PBO 群 28.6%（4 / 14 名）であり，2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

PBO 群では Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったが，被験者数が少ないため，解釈には注意が必要であるものの日本人集団の安全性プロファイルに全体集団と大きく異なる点はなかった。

表 2.5.5-30. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験

	全体集団				日本人集団			
	Placebo (N=281)	UPA 15 mg QD (N=281)	UPA 30 mg QD (N=285)	UPA Total (N=566)	Placebo (N=14)	UPA 15 mg QD (N=15)	UPA 30 mg QD (N=16)	UPA Total (N=31)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	166 (59.1)	176 (62.6)	209 (73.3)	385 (68.0)	9 (64.3)	10 (66.7)	12 (75.0)	22 (71.0)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	55 (19.6)	86 (30.6)	123 (43.2)	209 (36.9)	3 (21.4)	3 (20.0)	6 (37.5)	9 (29.0)
Any severe AE	14 (5.0)	16 (5.7)	21 (7.4)	37 (6.5)	2 (14.3)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
Any SAE	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	14 (2.5)	1 (7.1)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	12 (4.3)	4 (1.4)	11 (3.9)	15 (2.7)	4 (28.6)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extension, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.1, M16-045 試験 W16 Japan Study Data Table 14.3 1.1.1.1 J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 95.0%（19 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 94.7%（18 / 19 名）であった。発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 群：55.0%［11 / 20 名］，UPA 30 mg 群：31.6%［6 / 19 名］，以下同順），上咽頭炎（30.0%［6 / 20 名］，36.8%［7 / 19 名］），ざ瘡（10.0%［2 / 20 名］，26.3%［5 / 19 名］），カポジ水痘様発疹（10.0%［2 / 20 名］，21.1%［4 / 19 名］），毛包炎（5.0%［1 / 20 名］，21.1%［4 / 19 名］），単純ヘルペス（10.0%［2 / 20 名］，15.8%［3 / 19 名］），帯状疱疹（15.0%［3 / 20 名］，10.5%［2 / 19 名］）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0%［0 / 20 名］，15.8%［3 / 19 名］）であった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群でいずれも「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はそれぞれ 70.0%（14 / 20 名）及び 73.7%（14 / 19 名）と同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 50.0%（10 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 68.4%（13 / 19 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 10.0%（2 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 10.5%（2 / 19 名）であった。

日本人集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 206.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 364.4 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で 10 件 / 100 人年超）は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 群：34.3 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群：19.3 件 / 100 人年，以下同順），上咽頭炎（18.7 件 / 100 人年，29.0 件 / 100 人年），ざ瘡（6.2 件 / 100 人年，19.3 件 / 100 人年），単純ヘルペス及びカポジ水痘様発疹（各 6.2 件 / 100 人年，16.1 件 / 100 人年），毛包炎（3.1 件 / 100 人年，12.9 件 / 100 人年），並びにヘルペス眼感染及び扁桃炎（各 0 件 / 100 人年，12.9 件 / 100 人年）であった。日本人集団で 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率はそれぞれ 74.9 件 / 100 人年及び 161.2 件 / 100 人年であった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 56.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 87.1 件 / 100 人年であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 9.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 9.7 件 / 100 人年であった。

表 2.5.5-31. 投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD (N=401)	UPA 30 mg QD (N=408)	Total (N=809)	UPA 15 mg QD (N=20)	UPA 30 mg QD (N=19)	Total (N=39)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	304 (75.8)	344 (84.3)	648 (80.1)	19 (95.0)	18 (94.7)	37 (94.9)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	157 (39.2)	227 (55.6)	384 (47.5)	10 (50.0)	13 (68.4)	23 (59.0)
Any severe AE	46 (11.5)	71 (17.4)	117 (14.5)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
Any SAE	26 (6.5)	34 (8.3)	60 (7.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	12 (3.0)	11 (2.7)	23 (2.8)	1 (5.0)	0	1 (2.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	18 (4.5)	29 (7.1)	47 (5.8)	3 (15.0)	3 (15.8)	6 (15.4)
Any AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
All Deaths	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3__1.1.1.1, M16-045 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3__1.1.1.1_J

表 2.5.5-32. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)	UPA 15 mg QD (N=20) (PYS=32.0) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=19) (PYS=31.0) Events (E/100PY)	Total (N=39) (PYS=63.0) Events (E/100PY)
Any AE	1288 (262.4)	1658 (330.9)	2946 (297.0)	66 (206.1)	113 (364.4)	179 (284.0)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	418 (85.2)	632 (126.1)	1050 (105.9)	18 (56.2)	27 (87.1)	45 (71.4)
Any severe AE	65 (13.2)	104 (20.8)	169 (17.0)	3 (9.4)	3 (9.7)	6 (9.5)
Any SAE	32 (6.5)	50 (10.0)	82 (8.3)	3 (9.4)	1 (3.2)	4 (6.3)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	13 (2.6)	13 (2.6)	26 (2.6)	2 (6.2)	0	2 (3.2)
Any AE leading to discontinuation of study drug	22 (4.5)	39 (7.8)	61 (6.1)	4 (12.5)	4 (12.9)	8 (12.7)
Any AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
All Deaths	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.1, M16-045 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3 1.1.2.1 J

2.5.5.7.3 M16-047 試験

全体集団及び日本人集団を比較した投与 16 週時までの有害事象の概要を表 2.5.5-33 に示す。

投与 16 週時

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 62.5%（10 / 16 名），UPA 30 mg 群 47.1%（8 / 17 名）及び PBO 群 55.6%（10 / 18 名）であった。日本人集団については，投与 16 週時までの全有害事象の発現割合を 2.7.4.5.1.2.2.1 項に示した。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 18.8%（3 / 16 名），UPA 30 mg 群 29.4%（5 / 17 名）及び PBO 群 5.6%（1 / 18 名）であった。UPA 投与群では，Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む），重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなく，PBO 群の発現割合は，いずれも 5.6%（1 / 18 名）であった。

被験者数が少ないため，解釈には注意が必要であるものの日本人集団の安全性プロファイルに全体集団と大きく異なる点はなかった。

表 2.5.5-33. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験

	全体集団				日本人集団			
	Placebo + TCS (N=303)	UPA 15 mg QD + TCS (N=300)	UPA 30 mg QD + TCS (N=297)	UPA Total (N=597)	Placebo + TCS (N=18)	UPA 15 mg QD + TCS (N=16)	UPA 30 mg QD + TCS (N=17)	UPA Total (N=33)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	190 (62.7)	200 (66.7)	215 (72.4)	415 (69.5)	10 (55.6)	10 (62.5)	8 (47.1)	18 (54.5)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	66 (21.8)	112 (37.3)	129 (43.4)	241 (40.4)	1 (5.6)	3 (18.8)	5 (29.4)	8 (24.2)
Any severe AE	15 (5.0)	16 (5.3)	10 (3.4)	26 (4.4)	1 (5.6)	0	0	0
Any SAE	9 (3.0)	7 (2.3)	4 (1.3)	11 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	1 (0.3)	4 (1.3)	0	4 (0.7)	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	7 (2.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)	1 (5.6)	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extension, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.1，M16-047 試験 W16 Japan Study Data Table 14.3 1.1.1.1 J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 87.5%（21 / 24 名）及び UPA 30 mg 群 84.6%（22 / 26 名）であった。発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：54.2%［13 / 24 名］，UPA 30 mg 群：26.9%［7 / 26 名］，以下同順），ざ瘡（33.3%［8 / 24 名］，30.8%［8 / 26 名］），帯状疱疹（12.5%［3 / 24 名］，19.2%［5 / 26 名］），インフルエンザ（16.7%［4 / 24 名］，15.4%［4 / 26 名］），毛包炎（16.7%［4 / 24 名］，7.7%［2 / 26 名］），アトピー性皮膚炎（20.8%［5 / 24 名］，3.8%［1 / 26 名］），齲歯（12.5%［3 / 24 名］，3.8%［1 / 26 名］）及び足部白癬（4.2%［1 / 24 名］，11.5%［3 / 26 名］）であった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はそれぞれ 79.2%（19 / 24 名）及び 76.9%（20 / 26 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 50.0%（12 / 24 名）及び UPA 30 mg 群 42.3%（11 / 26 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 8.3%（2 / 24 名）及び UPA 30 mg 群 3.8%（1 / 26 名）であった。

日本人集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 293.4 件/100 人年及び UPA 30 mg 群 159.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で 10 件/100 人年超）は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：63.9 件/100 人年，UPA 30 mg 群：14.7 件/100 人年，以下同順），ざ瘡（18.9 件/100 人年，21.0 件/100 人年），インフルエンザ（11.8 件/100 人年，8.4 件/100 人年），帯状疱疹（7.1 件/100 人年，10.5 件/100 人年）及びアトピー性皮膚炎（11.8 件/100 人年，2.1 件/100 人年）であった。日本人集団で 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群でいずれも「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率はそれぞれ 134.9 件/100 人年及び 77.8 件/100 人年であった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 42.6 件/100 人年及び UPA 30 mg 群 37.9 件/100 人年であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 9.5 件/100 人年及び UPA 30 mg 群 2.1 件/100 人年であった。

表 2.5.5-34.　投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD + TCS (N=443)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436)	Total (N=879)	UPA 15 mg QD + TCS (N=24)	UPA 30 mg QD + TCS (N=26)	Total (N=50)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	356 (80.4)	375 (86.0)	731 (83.2)	21 (87.5)	22 (84.6)	43 (86.0)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	207 (46.7)	239 (54.8)	446 (50.7)	12 (50.0)	11 (42.3)	23 (46.0)
Any severe AE	49 (11.1)	50 (11.5)	99 (11.3)	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (6.0)
Any SAE	25 (5.6)	27 (6.2)	52 (5.9)	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (6.0)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	10 (2.3)	7 (1.6)	17 (1.9)	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	18 (4.1)	16 (3.7)	34 (3.9)	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids,UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3　1.1.1.1，M16-047 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3　1.1.1.1 J

表 2.5.5-35. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)	UPA 15 mg QD + TCS (N=24) (PYS=42.3) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=26) (PYS=47.5) Events (E/100PY)	Total (N=50) (PYS=89.8) Events (E/100PY)
Any AE	1730 (338.0)	1848 (346.6)	3578 (342.4)	124 (293.4)	76 (159.9)	200 (222.7)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	635 (124.0)	722 (135.4)	1357 (129.9)	18 (42.6)	18 (37.9)	36 (40.1)
Any severe AE	67 (13.1)	71 (13.3)	138 (13.2)	4 (9.5)	1 (2.1)	5 (5.6)
Any SAE	41 (8.0)	43 (8.1)	84 (8.0)	4 (9.5)	1 (2.1)	5 (5.6)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	11 (2.1)	8 (1.5)	19 (1.8)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (2.2)
Any AE leading to discontinuation of study drug	20 (3.9)	20 (3.8)	40 (3.8)	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.1, M16-047 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3 1.1.2.1 J

2.5.5.8 部分集団での安全性

本項では，安全性併合解析の部分集団解析結果について評価する（部分集団における結果の詳細は 2.7.4.5.2 項参照）。

内因性要因（人種，年齢，性別，ベースライン時の BMI，ベースライン時の体重，スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）及び外因性要因（副腎皮質ステロイド外用薬併用療法の使用有無）の各区分で部分集団解析を実施した。プラセボ対照併合解析集団（16 週）及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団を対象に部分集団解析を実施し，ウパダシチニブの全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性を検討した。

BMI 及び体重の部分集団では，ウパダシチニブ投与を受けた被験者に，臨床的に意味のある有害事象リスクの増加は認められなかった。要因別の部分集団解析結果の要約を以下に示す。

人種

本部分集団解析では，大多数（約 60%）の被験者は白人であり，アジア人は約 30%であった。白人以外の被験者は白人と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

プラセボ対照併合解析集団の各 UPA 併合群で，有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，いずれの人種（白人，白人以外）でもおおむね同程度であった。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，各 UPA 併合群の有害事象及び UPA 15 mg 併合群の治験薬と関連ありの有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，白人が白人以外と比較して高かった。また，プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合及び発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも，白人以外と比較して白人の方が一貫して高かった（ただし，プラセボ対照併合解析集団での UPA 15 mg 併合群の重篤な有害事象の発現割合は同程度であった）（ISS Table 2.4　1.4.1 及び Table 2.4　2.5.1）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の白人と白人以外の比較で，UPA30 mg 併合群の治験薬と関連ありの有害事象では差がほとんどなかったが（白人で 122.9 件 / 100 人年及び白人以外で 121.9 件 / 100 人年），有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも，白人の方が白人以外より高かった（Updated ISS Table 2.4　2.5.1）。

有害事象及び特に注目すべき有害事象は，いずれの解析集団でも人種による違いが認められた。いずれの解析集団でも UPA 併合群での悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現割合及び発現率（名 / 100 人年）は，白人以外と比較して白人の方が高かった（ただし，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫は，UPA 15 mg 併合群では，いずれの人種でも認められなかった）。一方，好中球減少症，帯状疱疹，及び長期第 III 相ウパダシチニ

ブ併合解析集団での薬剤に関連する肝障害の発現割合及び発現率（件 / 100 人年）はウパダシチニブ用量依存性があり，白人と比較して白人以外の方が高かった。また日和見感染も白人以外で高い傾向が認められた。その他は，人種間で特筆すべき差は認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.15 及び Table 2.4　2.5.8）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で UPA 併合群での悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（名 / 100 人年）は，白人の方が白人以外より高かった。一方，好中球減少症，帯状疱疹及び薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）はウパダシチニブ用量依存性があり，白人以外の方が白人より高かった。また，日和見感染も白人以外で高い傾向が認められた。その他は，人種間で特筆すべき差は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.5.8）。

年齢

18 歳未満の被験者数は，18 歳以上の被験者数と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。また，65 歳以上 75 歳以下の被験者数についても 65 歳未満の被験者数と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

年齢に関して，65 歳未満のいずれの部分集団でも有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合及び発現率に一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.2 及び Table 2.4　2.5.2）。65 歳未満の部分集団と 65 歳以上 75 歳以下の部分集団を比較したところ，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現率は，UPA 併合群及び PBO 併合群とも 65 歳以上 75 歳以下の部分集団の方が高かった（ISS Table 2.4.　1.4.3 及び Table 2.4　2.5.3）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，65 歳未満のすべての部分集団の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象に一貫した傾向は認められなかった。65 歳未満の部分集団と 65 歳以上 75 歳以下の部分集団を比較したところ，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，65 歳以上 75 歳以下の部分集団の方が高かった。また，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 65 歳未満の部分集団ではウパダシチニブの両群でおおむね同程度であったが，65 歳以上 75 歳以下の部分集団では，30 mg 併合群で高かった（Updated ISS Table 2.4　2.5.2 及び Table 2.4　2.5.3）。

UPA 併合群では，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，いずれも 40 歳以上の成人で認められ，40 歳未満の成人又は青年の部分集団では認められなかった。PBO 併合群では，いずれの部分集団でも悪性腫瘍は認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.16 及び Table 2.4　2.5.9）。好中球減少症はすべての年齢の部分集団で用量依存的に認められ，青少年被験者の UPA 30 mg 併合群で発現割合及び発現率（件 / 100 人年）が高かった。好中球減少症以外には，一貫したパターンや傾向のある有害事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.16, Table 2.4　1.4.17, Table 2.4　2.5.9 及び Table 2.4　2.5.10）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群では，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍，及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，いずれも 40 歳以上の成人で認められ，40 歳未満の成人又は青年の部分集団では認められなかった。また，65 歳未満の部分集団と 65 歳以上 75 歳以下の部分集団を比較したところ，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブの両投与群で 65 歳未満の被験者の方が 65 歳以上の被験者より高く，一方，重篤な感染症，貧血，悪性腫瘍は，65 歳以上 75 歳以下の部分集団で UPA 30 mg 群の発現率が高かった。悪性腫瘍は，投与開始から発生までの時間が短く本剤との関連性が否定された事象であったか，同種の悪性腫瘍の既往を有する事象であった。その他の注目すべき有害事象については，65 歳未満の集団と高齢者集団で一貫した傾向は認められなかったが，結果の解釈には 65 歳以上の被験者数が少ないことを考慮する必要があった。好中球減少症はすべての年齢の部分集団で用量依存的に認められ，青少年被験者の UPA 30 mg 併合群で発現率（件 / 100 人年）が高かった。青少年被験者では好中球減少症以外には，一貫したパターンや傾向のある有害事象は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.5.9 及び Table 2.4　2.5.10）。

性別

プラセボ対照併合解析集団の UPA 併合群では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，男性と女性でおおむね同程度であった（ISS Table 2.4　1.4.4）。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）は UPA 15 mg 併合群のみで女性が高かった。有害事象，重篤な有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，男性と女性でおおむね同程度であった（ISS Table Table 2.4　2.5.4）。プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群では，特に注目すべき有害事象のほとんどについて，男性と女性で発現割合及び発現率（件 / 100 人年）はおおむね同程度であった（ISS Table 2.4　1.4.18 及び Table 2.4　2.5.11）。いずれの UPA 併合群でも，クレアチンホスホキナーゼ増加及び薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）は，女性と比較して男性で高かった（ISS Table 2.4　1.4.18 及び Table 2.4　2.5.11）。悪心，ざ瘡，単純ヘルペスの発現割合及び発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも女性の方が高い傾向があった（ISS Table 2.4　1.5.4 及び Table 2.4　2.5.18）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でも申請時と同様の傾向が認められた（Updated ISS Table Table 2.4　2.5.4，Table 2.4　2.5.11 及び Table 2.4　2.5.18）。

体重

プラセボ対照併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，体重による部分集団間でいずれの併合群でもおおむね同程度であった（<60 kg，60～100 kg，>100 kg）（ISS Tale 2.4　1.4.6.1）。長期第 III 相

ウパダシチニブ併合解析集団では，体重による部分集団間で有害事象の発現率に一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4　2.5.6.1）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，申請時と同様に体重による部分集団間で有害事象について一貫したパターンは認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.5.6.1，Table 2.4　2.5.6.2 及び Table 2.4　2.5.6.3，Table 2.4　2.5.13.1）。

スクリーニング時の推定糸球体濾過率

ベースライン時に推定糸球体濾過率（以下「eGFR」）（単位：mL/min/1.73 m^2）が 40 以上 60 未満（中等度の腎機能障害）の部分集団の被験者は著しく少なかったため，その他の部分集団との比較は行わなかった。したがって，結果の解釈には注意が必要である。以下には，eGFR が 60 以上 90 未満（軽度な腎機能障害）及び 90 以上（正常の腎機能）の結果を示す。

プラセボ対照併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合について，軽度な腎機能障害の部分集団と正常な腎機能の部分集団に一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.7）。特に注目すべき有害事象の大部分は発現被験者数が少なかったため，スクリーニング時の推定糸球体濾過率別に比較することは困難であった（ISS Table 2.4　1.4.21）。重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹は除く）及び帯状疱疹の発現被験者数については，2 つの UPA 併合群とも，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度な腎機能障害の部分集団の方が数値的にわずかに少なかった。しかしながら，悪性腫瘍は中等度の腎機能障害の部分集団で 1 名発現したことを除き，いずれも軽度な腎機能障害の部分集団で認められた。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）について，軽度な腎機能障害の部分集団及び正常な腎機能の部分集団に一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4　2.5.7）。特に注目すべき有害事象の大部分は発現被験者数が限られていたが（ISS Table 2.4　2.5.14），重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹は除く）及び帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）については，いずれの UPA 併合群でも発現率（件 / 100 人年）は，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度な腎機能障害の部分集団の方が数値的にわずかに低く，その傾向はプラセボ対照併合集団の結果と同様であった。しかし，貧血の発現率（件 / 100 人年）は，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度な腎機能障害の部分集団の方が高かった。また，悪性腫瘍のほとんどは，軽度な腎機能障害の部分集団で認められた（ISS Table 2.4　2.5.14）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，有害事象発現の傾向は申請時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団と同様であった（Updated ISS Table 2.4　2.5.7 及び Table 2.4　2.5.14）。

副腎皮質ステロイド外用薬併用療法

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，各 UPA 併合群で，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現率は，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与でおおむね同程度であった（ISS Table 2.4　1.8.1 及び Table 2.4　2.10.1）。プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，ざ瘡の発現割合はウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与で同程度であった（ISS Table 2.4　1.8.10.3 及び Table 2.4　2.10.8.3）。また，ヘルペス性状湿疹の発現割合及び発現率は，おおむね同程度であり，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与の各併合群間で用量依存性は認められなかった（ISS Table 2.4　1.8.10.4 及び Table 2.4　2.10.8.4）。

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で特に注目すべき有害事象の発現は，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与の各併合群間で概ね同程度であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，各併合群で，おおむね同程度であった（Updated ISS Table 2.4　2.10.2.2）。

2.5.5.9　安全性のまとめ

安全性併合解析

ウパダシチニブを単剤又は副腎皮質ステロイド外用薬と併用投与したときの安全性を，全身投与の適応となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有する 12 歳以上の患者で評価した。提示した安全性の結論は，国内外で実施された第 IIb 相及び第 III 相試験で 1 回以上ウパダシチニブの投与を受けた被験者から得られた安全性データを包括的に評価した結果に基づいている。投与後 16 週のプラセボ対照期間の評価に用いた被験者は合計 2979 名（UPA 15 mg 併合群：990 名，UPA 30 mg 併合群：997 名，PBO 併合群：992 名）であった。長期投与の安全性評価に用いた被験者は合計 2752 名（UPA 15 mg 併合群：1372 名，UPA 30 mg 併合群：1380 名）であり，このうち，ウパダシチニブの曝露期間が 24 週間以上であった被験者は 2415 名（UPA 15 mg 併合群：1201 名，UPA 30 mg 併合群：1214 名，以下同順），52 週間以上であった被験者は 1599 名（776 名及び 823 名）であった（Updated ISS Table 2.3　2.3.2）。第 III 相試験では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の安全性プロファイルを確実に評価できるように，被験者に投与するウパダシチニブの用量を切り替えないこととした。

全体での安全性

- 投与 16 週の全体集団の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 投与群で高く，UPA 30 mg 群で最も高かったが，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全体的に低く，UPA 両投与群及び PBO 群でおおむね同程度であった。長期投与では，

100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連ありの有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，UPA 30 mg 群と比較して UPA 15 mg 群で低かった。

- 青少年でも同様に，投与 16 週の有害事象及び治験薬に関連ありの有害事象の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 投与群で高く，UPA 30 mg 群で最も高かった。一方で，UPA 30 mg 群では重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，Grade 3 以上の有害事象の発現割合も PBO 群及び UPA 15 mg 群と比較して低かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群及び PBO 群で同程度であった。長期投与では，有害事象，治験薬と関連ありの有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象（件 / 100 人年）は，UPA 15 mg 群と UPA 30 mg 群で同程度であった。重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は UPA 30 mg 群と比較して UPA 15 mg 群で高かった。
- 年齢に関して，投与 16 週では，65 歳未満での重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合に一貫した傾向は認められなかったが，65 歳以上 75 歳以下では，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 併合群及び PBO 併合群ともに 65 歳未満より高かった。長期投与では，65 歳以上 75 歳以下での重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は，65 歳未満より高かった。特筆すべき点として，長期投与では，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 65 歳未満ではウパダシチニブの両群でおおむね同程度であったが，65 歳以上 75 歳以下では，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。
- 第 III 相試験で死亡に至った被験者は 1 名認められ，COVID-19 感染後の心筋梗塞によるものであった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］5.3.5.1-1-2 項）。また，第 IIb 相試験で，2 名の死亡がウパダシチニブ 30 mg 投与後に認められた。このうち 1 名は評価期間中に死亡し，治験責任（担当）医師は死亡原因を心肺停止と報告した。もう 1 名は評価期間以降（治験薬の最終投与 30 日後以降）に死亡した。全体として，死亡した被験者は少なく，ウパダシチニブの投与による死亡リスクの増加を示唆するデータは認められなかった。

特に注目すべき有害事象

- **重篤な感染症：** 全体集団では，投与 16 週時までの重篤な感染症の発現割合はすべての投与群で同程度であった。青少年では，重篤な感染症の発現割合 UPA 15 mg 群及び PBO 群で同程度であり，UPA 30 mg 群では重篤な感染症の発現はなかった。長期投与の重篤な感染症の発現率は，UPA 15 mg 群で 2.4 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群で 3.2 件 / 100 人年であった。青少年では，重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群で（2.6 件 / 100 人年［5 件］），UPA 30 mg 群で 2.5 件 / 100 人年（5 件）であった。重篤な感染症として報告された事象のほとんどは，アトピー性皮膚炎患者で多く見られるもの，ウパダシチニブで多く見られるもの，又は COVID-19 パンデミックの影響によるものであった。UPA 投与群での重篤な感染症の発現リスクは，長期間投与した場合でも増加しなかった。アトピー性皮膚炎での重篤な感染症の発現率（UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群）は，既承認の関節リウマチ，申請中の乾癬性関

節炎の UPA 15 mg 群と同程度であった（長期，関節リウマチ 3.4 件 / 100 人年，乾癬性関節炎 2.3 件 / 100 人年）。UPA 30 mg 群の発現率は，アトピー性皮膚炎では 3.2 件 / 100 人年であり，関節リウマチ 6.4 件 / 100 人年，乾癬性関節炎 5.2 件 / 100 人年と比較して低かった。

- **日和見感染：**投与 16 週時までの活動性結核及び帯状疱疹以外の日和見感染は，いずれもヘルペス性状湿疹及びカポジ水痘様発疹であった。全体集団では，ヘルペス性状湿疹又はカポジ水痘様発疹の発現は，PBO 群を含めたすべての投与群で認められ，その割合は PBO 群 0.4%（4 / 992 名），UPA 15 mg 群 0.9%（9 / 990 名），UPA 30 mg 群 0.8%（8 / 997 名）と少なかった。青少年被験者では UPA 15 mg 群で 1 名のみにカポジ水痘様発疹が認められた。長期投与では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群の日和見感染の発現率は同程度であった（2.3 件 / 100 人年及び 2.6 件 / 100 人年）。これらの日和見感染のほとんどはヘルペス性状湿疹又はカポジ水痘様発疹であった。これらは，アトピー性皮膚炎に起因する小水疱性の発疹である。重篤な日和見感染として，UPA 15 mg 群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎が成人 1 名のみに認められ，治験薬の投与中止に至った。青少年では，日和見感染の発現率は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で同程度であり，内訳はヘルペス性状湿疹及びカポジ水痘様発疹であった。
- **活動性結核：**投与 16 週までに活動性結核は認められなかった。長期投与では 2 名の被験者で活動性結核が発現した（各 UPA 投与群 1 件）。青少年被験者では，活動性結核は認められなかった。
- **帯状疱疹：**投与 16 週までの帯状疱疹の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 投与群で高かった。長期投与では，UPA 30 mg 群の帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群より高かった。青少年被験者でも同様の傾向が認められた。帯状疱疹で年齢に伴う発現リスクの増加は認められなかったが，帯状疱疹の既往歴のある患者では発現率が高くなる傾向も認められた。帯状疱疹の大部分は非重篤で，片側の一つ又は二つの皮膚分節に分布していた。眼窩周囲の帯状疱疹が UPA 15 mg 群で 1 名，UPA 30 mg 群で 4 名認められ，耳に及ぶ帯状疱疹が 30 mg 群で 3 名認められたが，UPA 併合群で中枢神経系，眼，肺及び肝臓に及ぶ帯状疱疹は認められなかった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率は，UPA 15 mg 群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった。
- **悪性腫瘍：**長期投与では，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群と比較し UPA 30 mg 群で高かった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は UPA 15 mg 群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 群で 0.3 名 / 100 人年（5 名）であったが，このうちのほとんどの発現時期は投与開始から早期であり，本剤との関係性は示唆されなかった。また，年齢及び性別で調整した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の SIR から，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群での悪性腫瘍のリスクは一般集団で予測される範囲内であることが示された。非黒色腫皮膚癌は，一般的に皮膚疾患で良くみられ，長期投与でも UPA 両群でみられた。リンパ種は，UPA 30 mg 群で 3 名に報告があったが，3 名のうち 1 名はリンパ球形態異常（Grade 1），もう 1 名は真菌感染であり，最終的な判定ではリンパ腫は 1 名（CTCL）であった。M16-048 試験の CTCL 1 名と合わせ，アトピー性皮膚炎プログラム全体で CTCL と判定された事象は合計 2 名で認められた。青少年被験者では悪性腫瘍は認められなかった。

- **消化管穿孔：**アトピー性皮膚炎の臨床試験プログラムを通して，消化管穿孔が UPA 15 mg 群で 1 名認められ，重篤と判断されたが，治験責任（担当）医師により治験薬との関連はないと判断された。
- **判定された主要心血管事象：**全体集団では，投与 16 週までに判定された主要心血管事象は UPA 15 mg 群で小脳出血が 1 名のみ認められた。長期投与では，判定された主要心血管事象の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，UPA 15 mg 群で 0.2 名 / 100 人年（3 名），UPA 30 mg 群で 0.1 名未満 / 100 人年（1 名）であり同程度であった。なお，COVID-19 感染後に心筋梗塞で死亡した 1 名では非特異的 ST 波変化が認められたが，ST 部分上昇は認められず，トロポニン値も上昇しなかった。本事象は心血管事象判定委員会により主要心血管事象には該当しないと判定された。
- **判定された血栓症：**国内外第 III 相試験で UPA 投与群では，判定された静脈血栓塞栓症の報告はなかった。PBO 群に肺塞栓症及び動脈血栓塞栓症（各 1 名）が報告された。長期投与では，判定された血栓症は UPA 15 mg 群で 2 名認められた。ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎のプログラム全体では，1 件の判定された血栓症（肺塞栓症）が，M16-048 試験の UPA 30 mg 群で認められた。
- **臨床検査値関連事象：**

  貧血：ヘモグロビン値は投与開始後 16 週間で用量依存的に減少したが，その後の長期投与でベースライン値へ戻り安定した。Grade 3 以上のヘモグロビン減少の発現割合は低く，UPA 15 mg 投与を受けた被験者では Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった。UPA 15 mg 群の貧血の発現割合は，PBO 群と同程度で，UPA 30 mg 群で高かった。貧血に起因した重篤な有害事象や治験薬の投与中止の頻度はまれ（≤ 0.1%）であり，青少年では認められなかった。長期投与では，貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。貧血に起因した重篤な有害事象や治験薬の投与中止の数は 0.2%以下と低く，青少年では認められなかった。

  好中球減少症：ウパダシチニブ投与により，投与期間にわたる好中球数のわずかな減少が認められた。Grade 3 の好中球数減少の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。Grade 4 の好中球減少が UPA 30 mg 群で 2 名に報告された。重篤な好中球減少症は認められなかったが，UPA 30 mg 群の 2 件に好中球減少症による治験薬の投与中止が報告された。長期投与では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な好中球減少症は認められず，UPA 30 mg 群の 3 件が好中球減少症により治験薬の投与中止に至った。好中球減少と重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹との間の関連を示すエビデンスは認められなかった。青少年の部分集団では好中球減少の傾向は全体集団の結果と類似しており，好中球減少症による治験薬の投与中止は報告されなかった。

  リンパ球減少症：ウパダシチニブ投与により，投与直後にリンパ球数の増加が認められ，続いてわずかな減少が認められた。Grade 3 のリンパ球数減少の発現割合は UPA 投与群間及び PBO 群で同程度であった。Grade 4 のリンパ球減少は認められなかった。UPA 15 mg 群又は UPA 30 mg 群の被験者では，重篤なリンパ球減少症は認められず，リンパ球減少症により治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった。長期投与では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で同程度であった。重篤なリンパ球減少症は認められず，リンパ球減少症に

より治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった。青少年被験者でのリンパ球減少症の報告はなかった。

クレアチンホスホキナーゼ増加：他のヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤と同様に，UPA 投与群でクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの増加が認められ，その発現割合は PBO 群と比較して UPA 投与群で高かった。UPA 投与群で重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかったが，UPA 投与群でクレアチンホスホキナーゼ増加による治験薬の投与中止が 2 件（各 UPA 投与群 1 件）報告された。クレアチンホスホキナーゼ増加の大部分は一過性であった。長期投与では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 群の青少年で 1 名認められ，無給水状態での運動後に認められた無症候性の事象であり，静脈内水分補給の後に回復した。UPA 15 mg 群の 23 歳男性で水上オートバイの操縦後に横紋筋融解症（筋肉痛，クレアチンホスホキナーゼ濃度が ULN の 20 倍超）が報告された。処置（静脈内水分補給）により事象は消失した。青少年でも，全体集団と同様なクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。

肝障害：ALT 及び AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は，投与群にわたり同程度であった。肝障害事象の大部分は，一過性かつ無症状のトランスアミナーゼ増加であった。青少年でも同様の傾向が認められた。UPA 投与群では重篤な肝障害は認められず，UPA 15 mg 群又は UPA 30 mg 群で投与中止に至った有害事象は少なかった。Hy's law に該当又はウパダシチニブに起因する薬剤関連肝障害の可能性のある事象は認められなかった。長期投与でも同様の傾向が認められた。

腎機能障害：UPA 投与群では，血清クレアチニンのわずかな増加が認められたが，臨床的意義はないと考えられた。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加はほとんど認められなかった。長期投与では，ウパダシチニブ投与による腎機能障害は UPA 15 mg 群で 1 件（0.1 件未満 / 100 人年），UPA 30 mg 群で 2 件（0.1 件 / 100 人年）のみであった。重篤な腎不全は UPA 30 mg 群で 1 名認められたが，COVID-19 感染に関連する事象であると判断された。ウパダシチニブに起因する腎不全は認められなかった。

脂質パラメータの変化

他の JAK 阻害剤と同様に，UPA 投与群で脂質検査値のベースラインからのわずかな増加が認められた。しかしながら，動脈硬化指数（総コレステロール：HDL-C 比，LDL-C：HDL-C 比）は上昇しなかった。長期投与でも，同様の傾向が認められた。

日本人部分集団で評価したウパダシチニブの用量について，以下にまとめた。

全体での安全性

日本人部分集団でも全体集団と同様に，投与 16 週の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 投与群で高かったが，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全体的に低く，UPA 投与群と

PBO 群でおおむね同程度であった。最も多く報告された特に注目すべき有害事象は帯状疱疹で，投与中止に至った特に注目すべき有害事象は活動性結核及び帯状疱疹を除く日和見感染（2 名，UPA 15 mg 群）であった。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎であり，PBO 群で多く報告された。ざ瘡の発現割合は PBO 群と比較して UPA 投与群で高かった。長期投与時では，有害事象と治験薬と関連ありの有害事象の発現率は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg で高かったが，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の発現率は全体的に低く，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群でおおむね同程度であった。ウパダシチニブ投与期間中の死亡は認められなかった。

特に注目すべき有害事象

長期投与時の日本人部分集団での重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg で同程度であった。帯状疱疹，好中球減少症，肝障害及びクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かったが，日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 群と比較して UPA 15 mg 群で高かった。その他の特に注目すべき有害事象では同程度であった。重篤な日和見感染として，UPA 15 mg 群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎が成人 1 名のみに認められ，治験薬の投与中止に至った。帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かったが，重篤な帯状疱疹は UPA 15 mg 群で 0.9 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 群で 1.3 件 / 100 人年（3 件）であり，治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。日和見感染症と帯状疱疹の発現率は，全体集団と比較して日本人部分集団でいずれの UPA 投与群でも高かった。クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率も UPA 15 mg と比較して UPA 30 mg で高かったが，重篤な事象，及び治験薬の投与中止に至った事象は認められず，横紋筋融解症の発現は認められなかった。リンパ球減少症は UPA 30 mg 群のみで認められ，発現率は 0.4 件 / 100 人年（1 件）であり，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。活動性結核，消化管穿孔，腎機能障害及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍として，乳癌及び結腸癌が UPA 15 mg 群で成人 1 名のみに認められ，治験薬の投与中止に至った。1 名で報告されたリンパ腫はリンパ球形態異常（Grade 1）であり悪性でなかった。主要心血管事象の発現率は低かったが，UPA 15 mg 群で小脳出血が 1 名認められた。

以上より，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者の治療薬として，全体集団では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルが許容可能であることが裏付けられた。青少年部分集団及び日本人部分集団の結果は全体集団と一貫していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 用量選択のベネフィット・リスク評価

2.5.6.2 治療の背景

2.5.6.2.1 疾患又は症状

アトピー性皮膚炎は，そう痒，乾皮症，及び湿疹病変を主体とする頻度の高い慢性の炎症性皮膚疾患である [1]。広範囲の皮疹及び激しいかゆみによって睡眠障害，不安，及び抑うつ症状が現れることもあり，生活の質の低下や社会生活の障害をきたす [1]。これは患者やその家族にとって大きな損失であるとともに，社会経済的にも大きな損失である [1]。

本邦では，アトピー性皮膚炎は，皮膚科で 2 番目に高頻度に認められる皮膚疾患である [2]。2016 年に実施された調査では，成人の点有病率は 2.1%であり [3]，2006～2008 年に実施した調査では，4 ヵ月健診を受けた乳児の 16.2%がアトピー性皮膚炎を発症していた [4]。本調査の結果を受け，厚生労働省は 2011 年時点で日本国民の約 1 割（2011 年時点での本邦の人口は約 1 億 2800 万人 [5]）がアトピー性皮膚炎に罹患していると結論付けている [6]。また，厚生労働省が 2000～2002 年に実施した調査でのアトピー性皮膚炎の有病率は，12～13 歳で 10.6%，18 歳で 8.2%であり [2]，12～17 歳の青少年のアトピー性皮膚炎患者は多く存在する。

アトピー性皮膚炎の一般的な臨床特性は，患者の年齢及び病変の慢性度，再燃頻度などにより異なり，紅斑，浮腫，乾燥症，びらん及び擦過傷，出血及び痂皮，並びに苔癬化などである。アトピー性皮膚炎は，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー，及び喘息などのアトピー性疾患を併発することが多く，これらの併発症の重症度は，アトピー性皮膚炎の重症度と密接に関連している [7]。アトピー性皮膚炎の主たる症状はそう痒症であり，患者やその家族にかかる負担の大半を占める [8]。アトピー性皮膚炎は顕著なそう痒を伴うため，睡眠障害が患者全体の 60%に，症状が増悪した患者の 83%に認められている [9]。アトピー性皮膚炎患者での睡眠障害は，行動障害及び神経認知機能障害に関連しており，重篤な皮膚疾患を有する患者では，その精神状態に大きな影響を及ぼす [10,11]。アトピー性皮膚炎患者では，うつ病及び不安症のリスクが上昇することも報告されている [12]。これらの精神疾患は，アトピー性皮膚炎の重症度が悪化するにつれて発現頻度が増加する [10,13,14]。また，発赤や浸潤を伴う顔周辺の症状は，高頻度に認められる上に治療が困難であり，外観に影響を及ぼすため，精神的な負担だけでなく社会的な負担となることも多い [15]。このように，アトピー性皮膚炎は，患者及びその家族の QOL に顕著な影響を及ぼす。実際，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者は，乾癬，そう痒症，及び慢性蕁麻疹の皮膚疾患患者と比較して，健康関連の QOL に重大な影響が認められている [16]。更に，慢性的な炎症，活性化された皮膚の代謝亢進，及びそう痒が原因の睡眠障害は，小児のアトピー性皮膚炎患者の成長に影響を及ぼすと考えられており [17]，特に食物アレルギーを合併している患者がこの影響を受けやすい [18]。

2.5.6.2.2 現行の治療

アトピー性皮膚炎は遺伝的要因を含んだ多因性の疾患であり，現在，疾患そのものを完治させ得る治療法は存在しない。そのため，薬物療法は対症療法を行うことが原則であり，治療の目標は，症状がないか，又はあっても軽微で，日常生活に支障がなく，薬物療法をあまり必要としない状態に到達し，その状態を維持することとされている[19]。

本邦のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインを含むアトピー性皮膚炎治療に関する大半の公表文献では，疾患の重症度に基づき段階的に治療するアプローチが推奨されている[19,20]。軽症から中等症のアトピー性皮膚炎は，主に皮膚軟化剤の定期的使用，刺激物の使用回避，Low 強度から Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬，カルシニューリン阻害外用薬又は局所 PDE-4 阻害剤により管理される。中等症から重症のアトピー性皮膚炎では，Medium 強度から High 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬から治療を開始し，局所治療では効果が不十分となった場合，光線治療又は全身療法（例：シクロスポリン）へ移行することが推奨されている。ただし，光線治療は光老化，紅斑，及び皮膚がん誘導が懸念されており，全身療法の副腎皮質ステロイドは，現在のアトピー性皮膚炎の臨床ガイドラインでは推奨されていない[19]。

なお，現在のアトピー性皮膚炎の臨床ガイドラインでは青少年（12 歳-17 歳）患者の診断，評価，治療ガイダンスは成人のそれと区別されていない[19,20]。

上記の治療に加え，インターロイキン（以下「IL」）-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体であるデュピルマブが本邦で 2018 年 1 月に承認された（適応症：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎成人患者。米国では，成人対象の中等症から重症［日本の重症度では重症から最重症：厚生労働科学研究班］のアトピー性皮膚炎治療薬として米国食品医薬品局により 2017 年 3 月に承認された）。デュピルマブは，副腎皮質ステロイド外用薬が効果不十分のアトピー性皮膚炎患者を対象とした単剤投与試験及び副腎皮質ステロイド外用薬併用試験でそれぞれ対照群と比較し有意に高い有効性を示した[22,23]。また，シクロスポリンが効果不十分の患者を対象とした副腎皮質ステロイド外用薬併用試験でプラセボ及び副腎皮質ステロイド外用薬の併用群と比較し有意に高い有効性を示した[24]。更に，回帰分析を用いた湿疹面積重症度指数（以下「EASI」）50 及び EASI 75 の達成率の間接的な比較では，シクロスポリンに対し有意に高い有効性を示した[25]。このように，デュピルマブは全身治療を含めた既存治療と比較して高い有効性が期待されるが，日本人被験者も参加した複数のデュピルマブの国際共同第 III 相試験の副腎皮質ステロイド外用薬併用療法試験を含むいずれの試験でも，主要評価項目である投与 16 週時の「病変消失」又は「ほぼ病変消失」を達成した患者は，それぞれのデュピルマブ投与群で 40%未満と低かった[22,23]。また，かゆみに対する効果及びその敏速性にも課題が残り，30%の改善に 4 週間を要した[22,23]。安全性では，結膜炎をはじめとする眼に関する有害事象は治験[22,23]及びリアルワールド[26,27]の双方で多く認められており，デュピルマブを選択する上での患者にとっての懸念要素であると言える。また，デュピルマブのような皮下注射による治療を望まない患者に対し，有効性の高い経口剤による治療を提供するニーズも存在する。注射（先端）恐怖症を有する割合は成人では 20%~50%，青少年では 20%~30%であるとされる[28]。そのため，

デュピルマブは一部の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者のニーズを満たすものの，多くのアンメットニーズが依然として存在する。

更に，JAK1 を含めたすべての JAK ファミリーを阻害する外用 JAK 阻害薬であるデルゴシチニブが，本邦で世界に先駆けて 2020 年 1 月に承認された（適応：アトピー性皮膚炎成人患者）[29]。本邦のガイドラインには掲載されていないものの，デルゴシチニブは，中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした単剤投与試験でプラセボ群と比較し有意に高い有効性を示した [29]。主要評価項目である投与 4 週後の modified EASI スコア（頭頚部スコアを含めない EASI スコア）の平均変化率は，-44%であった [29]。タクロリムスやシクロスポリン，デュピルマブなどの全身療法との併用試験は実施されておらず，本邦内での使用経験のデータもないため，他剤併用を含めた実臨床における有効性・安全性は現時点で不明である。

本邦におけるアトピー性皮膚炎に対するこれらの標準治療や，デュピルマブ及びデルゴシチニブといった薬剤の現状から，皮膚症状及びかゆみに対し高い有効性と効果の敏速性を持ち，良好な安全性プロファイルを持つ薬剤のニーズは高いと考えられる。

2.5.6.2.3 現行の治療の不確実性

アトピー性皮膚炎は患者によって様々な臨床特性やリスク因子があり，たどる経過も多岐に渡る多因性の疾患である。特定の臨床特性や経過に基づいた治療選択は確立されておらず，精度の高いバイオマーカーや診断テストなどは存在しないため，アトピー性皮膚炎治療の専門家以外による詳細な病状の把握は現状では難しい。加えて，中等症から重症患者の治療選択肢が少なく，適切な治療選択の妨げの一因となっている。

2.5.6.3 プロダクト・プロファイル

ウパダシチニブは，選択的かつ可逆的な経口ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬であり，アトピー性皮膚炎に対して開発中である。アトピー性皮膚炎の全身治療は副腎皮質ステロイド外用薬(以下「TCS」)と併用して行われる場合も多いため，第 III 相プログラムでは成人及び青少年でのウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（以下「UPA 15 mg」及び「UPA 30 mg」）の一日一回投与による単独療法及び TCS 併用療法の評価を行った。

ウパダシチニブ投与の主なベネフィット及びリスクを，評価の分類（図 2.5.6-1），フォレストプロット（図 2.5.6-2，図 2.5.6-3，及び図 2.5.6-4）により以下に示し，詳細を 2.5.6.3.1 項及び 2.5.6.3.2 項に示した。

なお，以下の用量設定に基づき，本項では 18 歳以上（本項では以下「成人」あるいは「Adult」）では UPA 15 mg 及び 30 mg，12 歳以上 18 歳未満（本項では以下「青少年」又は「Adolescent」）では UPA 15 mg のデータに基づきベネフィット及びリスクを論じる。

成人(18 歳以上)： ウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて，ウパダシチニブとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。
小児（12 歳以上かつ 30 kg 以上）： ウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与は，成人では，中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対し，単独療法及び TCS 併用療法のいずれでも，すべての有効性評価項目においてプラセボと比較し統計学的に有意な有効性を示した。これらの結果では用量相関性が認められ，UPA 30 mg はすべての評価項目で 15 mg よりも改善率が高かった。
ベネフィット・リスクを検討するにあたり，成人では長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団より十分な安全性データ（UPA 15 mg［1212.7 人年］，30 mg［1249.5 人年］）が集積されたと考えられた。短期及び長期安全性データに基づく評価により，アトピー性皮膚炎での UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与はいずれも，他疾患の安全性プロファイルと一貫していたことが示された。
成人では 2.5.4 項で示したように，アトピー性皮膚炎のプログラムでウパダシチニブ 30 mg はすべての有効性評価項目で 15 mg よりも高い改善効果を示した。一方，安全性では，重篤な有害事象や中止に至った有害事象の発現率に用量間で差は認められなかったが，全体的な有害事象や一部の特に注目すべき有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg と比較し 30 mg で高かった。これらに加え，15 mg でも臨床的意義のある有効性が認められたこと，またアトピー性皮膚炎の疾患特性上，治療時の重症度のみならず，患者の年齢や病変の慢性度，QoL の状況やそれまでの治療歴など，様々な要因を考慮した上で適切な治療を選択する必要があることを踏まえ本剤用量のリスクベネフィットバランスを考えた場合，個々の患者の状態に基づき，求められる治療ゴールを適切な時期で安全に達成し得る用量を選択することが望ましいことから，通常用量を 15 mg とした上で，必要に応じて 30 mg を投与可能とすることが，医療従事者及び患者にとってのメリットとなると考えた。
UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与は，青少年でも，成人集団と一貫した有効性を示した。安全性では，UPA 15 mg では 194.3 人年，UPA 30 mg では 197.0 人年のデータが得られた。アトピー性皮膚炎試験での青少年の安全性プロファイルは，成人と類似していた。また，青少年での UPA 15 mg の安全性プロファイルは，他疾患で既知の UPA 15 mg の安全性プロファイルと類似していたことが示された。したがって，青少年の安全性プロファイルは成人と一貫しており，かつ UPA 15 mg では他疾患を含めた十分な安全性データが集積されていることから，小児患者では現時点では用量を 15 mg とし，30 mg のデータについては引き続き集積していくことが適切であると考えた。また，小児アトピー性皮膚炎患者(M16-049)及び若年性突発性関節炎患者(M15-340)を対象とした試験の小児被験者から得られた薬物動態解析の結果から，体重 30 kg 以上の小児患者におけるウパダシチニブの曝露量は，成人患者及び体重 40 kg 以上の小児患者と比べ同程度となると予測されたことを踏まえ，現時点では小児患者では 30 kg 以上の体重制限を設定することが妥当であると考えた。

図 2.5.6-1. アトピー性皮膚炎でのウパダシチニブのベネフィット・リスク評価の分類

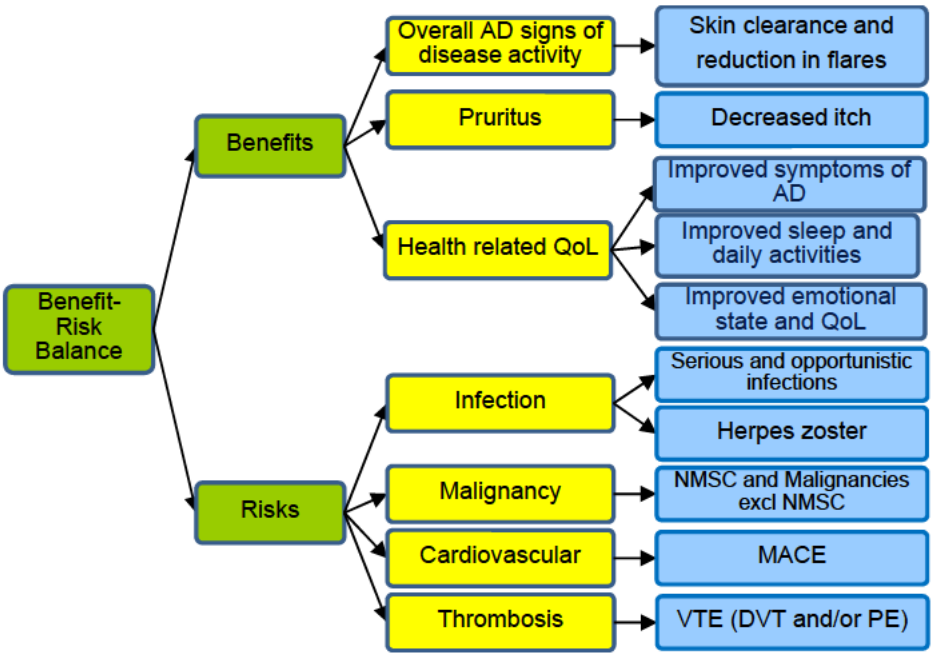
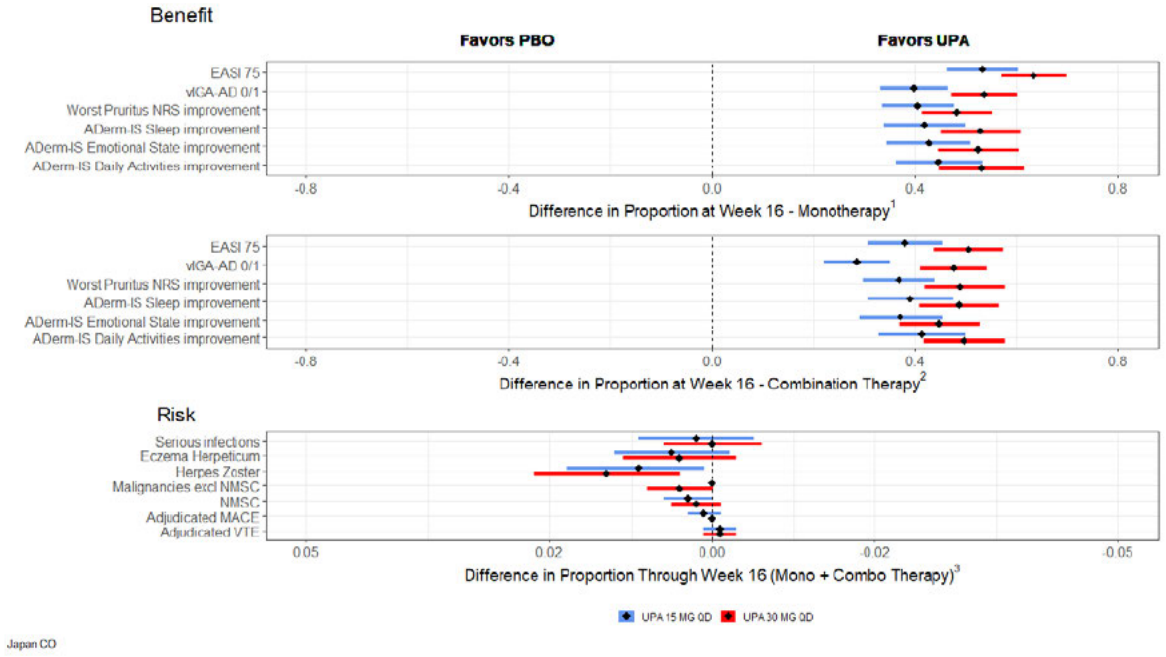


図 2.5.6-2. 全体集団での UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィットリスクのフォレストプロット（プラセボ対照解析集団）



PBO = Placebo; QD= once daily; UPA = Upadacitinib

NOTE: Eczema herpeticum in this forest plot includes all opportunistic infection. All events identified by the opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) were eczema herpeticum and Kaposi's varicelliform eruption.

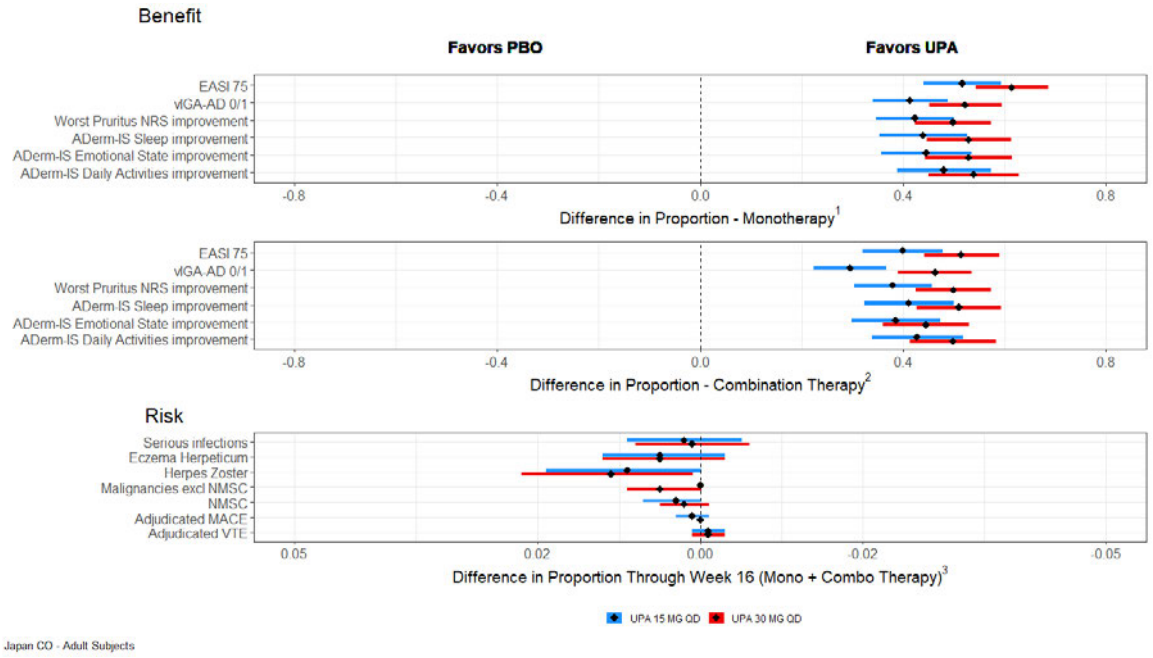
1. From study M16-045.

2. Information from study M16-047.

3. Integrated information from study M16-048, M16-045, M18-891, M16-047 and M17-377.

相互参照: Study M16-045 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1, Table 14.2 10.1.1; Study M16-047 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1, Table 14.2 10.1.1; ISS Table 2.4 1.2.1

図 2.5.6-3. 成人での UPA 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィットリスクのフォレストプロット（プラセボ対照解析集団）



PBO = Placebo; QD= once daily; UPA = Upadacitinib

NOTE: Eczema herpeticum in this forest plot includes all opportunistic infection. All events identified by the opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) were eczema herpeticum and Kaposi's varicelliform eruption.

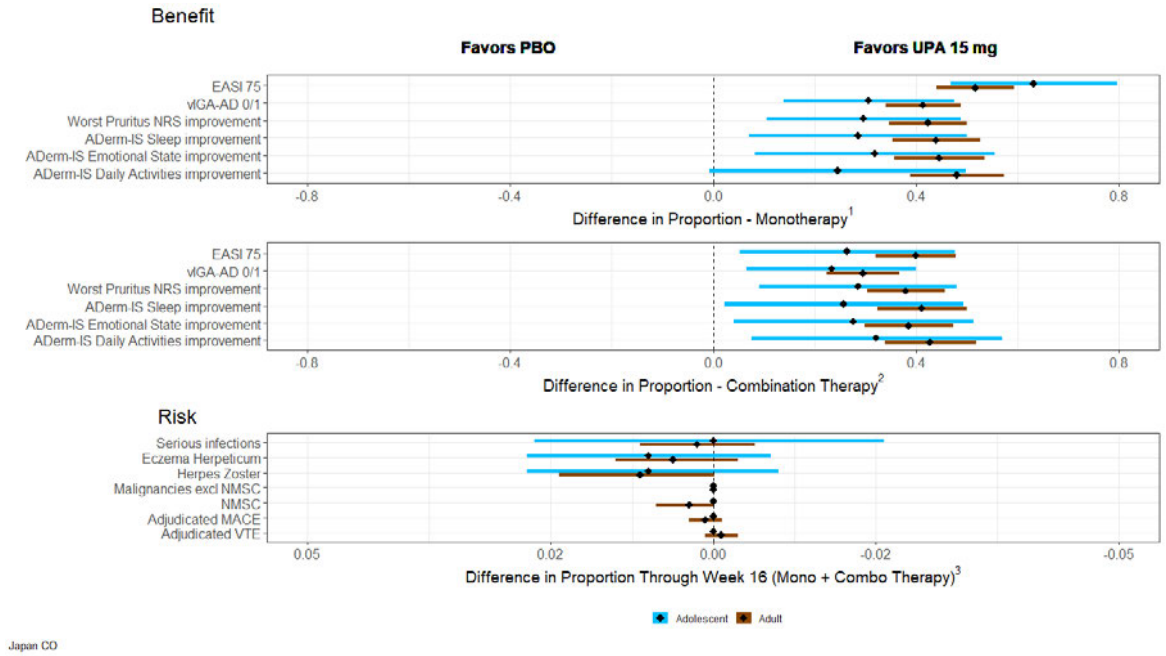
1. From study M16-045.

2. Information from study M16-047.

3. Integrated information from study M16-048, M16-045, M18-891, M16-047 and M17-377.

相互参照: Study M16-045 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1, Table 14.2 10.1.1; Study M16-047 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1, Table 14.2 10.1.1; ISS Table 2.4 1.6.3.1

図 2.5.6-4. 成人及び青少年での UPA 15 mg 1 日 1 回投与対プラセボのベネフィットリスクのフォレストプロット（プラセボ対照解析集団）



PBO = Placebo; QD= once daily; UPA = Upadacitinib

NOTE: Eczema herpeticum in this forest plot includes all opportunistic infection. All events identified by the opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) were eczema herpeticum and Kaposi's varicelliform eruption.

1. From study M16-045.

2. Information from study M16-047.

3. Integrated information from study M16-048, M16-045, M18-891, M16-047 and M17-377.

相互参照: Study M16-045 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1, Table 14.2 10.1.1; Study M16-047 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1, Table 14.2 10.1.1; ISS Table 2.4 1.6.3.1

2.5.6.3.1 ベネフィット

アトピー性皮膚炎治療でのウパダシチニブの主要なベネフィットは，皮膚症状の改善及び再燃の抑制，かゆみの軽減，アトピー性皮膚炎の症状の改善，睡眠及び日常活動の改善，精神状態及び QoL の改善である。詳細を以下に述べる。

皮膚症状の改善及び再燃の抑制

臨床的重要性：

炎症性の皮膚病変は，アトピー性皮膚炎の主な症状のひとつであり，重症かつ広範囲にわたる再燃を繰り返す場合があり，関連する症状，スキンケアの必要性，外見への影響などにより，患者にとって大きな負担となる[30]。これらの皮膚病変における炎症は，表皮バリア機能の低下を起こし，その結果起こりやすくなるかゆみは掻破行動に繋がり，湿疹が物理的に悪化するという悪循環が起こる[31,32]。そのため，炎症の治療はアトピー性皮膚炎では特に重要視される。また，ある程度の皮膚症状の改善が認められた状態からも，再燃は起こる場合があり，また重症化することもあり得るため[19]，より高い皮膚症状の改善（例：EASI 90 相当以上）を目標とした上で，その状態を維持していくことが求められる可能性がある。

これらの皮膚病変を評価するためのツールとして，以下を用いた：

- 湿疹面積重症度指数 (以下「EASI」) – アトピー性皮膚炎の重症度及び範囲を評価するバリデートされた評価尺度で，臨床現場及び治験で使用される。EASI スコアの範囲は 0–72 であり，アトピー性皮膚炎 の四つの疾患特性（発赤[紅斑，炎症]，肥厚化［硬結，丘疹，腫脹-急性湿疹］，引っ掻き［擦過傷］，及び苔癬化［皮膚の割れ，結節性痒疹-慢性湿疹］）それぞれの重症度と病変の面積の医師によるスコアの合計からなる[33]。
- バリデートされた治験責任医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎 (以下「vIGA-AD」) – アトピー性皮膚炎の重症度を 0（皮膚症状なし）から 4（重症）までの 5 段階で医師が評価するバリデートされた評価方法である[34]。
  なお，投与 16 週時に EASI スコアのベースラインからの 75%以上の改善（以下「EASI 75」）を達成した割合，及び投与 16 週時の vIGA-AD スコアが「0（消失）」又は「1（ほぼ消失）」であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上低下（以下「vIGA-AD 0/1」）を達成した割合は，近年のアトピー性皮膚炎の治験で主要評価項目として広く用いられており[35]，M16-045 試験及び M16-047 試験でも主要評価項目とした。
- アトピー性皮膚炎の重症度分類（以下「SCORAD」） – アトピー性皮膚炎の重症度及び範囲の評価を標準化するために作成され，バリデートされた評価方法で，臨床現場及び治験で使用される。また，かゆみ及び睡眠に関する主観的な評価も含まれる[36]。

主要なエビデンス：

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，皮膚症状の改善（投与 16 週時の EASI 75 及び vIGA-AD 0/1 の達成割合）の主要有効性評価項目で，PBO 群に対し統計学的に有意に高い結果を示した。これらの効果発現は敏速であり，EASI 75 では投与 2 週時点

で有意な改善が示され，投与 4 週時点で投与 16 週時の効果はほぼプラトーに達し，その後も改善・持続した。これらの結果は，ベースライン時の重症度（中等度又は重症）に関わらず一貫していた。

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，SCORAD でも一貫して，PBO 群に対し統計学的に有意に高い結果を示した。

また，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，より高い皮膚症状の改善の指標である EASI 90 及び EASI 100 でも，PBO 群に対し統計学的に有意に高い結果を示した。

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎試験では，再燃の定義を「EASI のベースラインからの 6.6 以上（EASI での臨床的に意義のある最小変化量［以下「MCID」］）の増加」とした。投与 16 週までに再燃が認められた割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で PBO 群より統計学的に有意に低かった。

UPA 30 mg 群は，EASI 90/100 といったより高い治療目標の達成や再燃の抑制を含めた皮膚症状の改善において，15 mg 群と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示し，UPA 30 mg が中等症から重症のアトピー性皮膚炎の治療において 15 mg より高い改善効果を持つことを示した。

全ての部分集団解析（人口統計学的特性及びベースライン時の基準値別）で，UPA 30 mg 群及び 15 mg 群は投与 16 週時の EASI 75 及び vIGA-AD 0/1 の達成割合で一貫して PBO 群より高い結果を示し，TCS 併用療法試験での「人種：その他」以外のすべての部分集団で，95%差信頼区間にゼロを含まなかった。これらの結果は単独療法試験及び TCS 併用療法試験で一貫していた。

単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，16 週時に得られたこれらの治療反応は， UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群のいずれでも 52 週時までおおむね維持された。EASI 75 及び vIGA-AD 0/1 の達成率は，52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。EASI 90 及び EASI 100 の達成率は， UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で 16 週時より 52 週時までおおむね維持された。EASI 90 及び EASI 100 の達成率は，52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

16 週時までの全体の結果を図 2.5.6-2 に，16 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群)の結果を表 2.5.6-1 に示す。図 2.5.6-3 及び図 2.5.6-4 はそれぞれ成人及び青少年の結果である。52 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群)の結果は 2.7.3.3.2.1 項を参照とのこと。

表 2.5.6-1. 単独療法及び TCS 併用療法での成人（UPA 30 mg 群及び 15 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群）の皮膚症状の改善及び再燃の抑制に関する有効性結果 （プラセボ対照集団解析）

	Adults			Adolescents	
	Placebo	**UPA 15 mg QD**	**UPA 30 mg QD**	**Placebo**	**UPA 15 mg QD**
EASI 75 Week 2 UPA monotherapy	3.7%	38.5%	46.5%	2.5%	35.7%
EASI 75 Week 2 with TCS	6.1%	30.7%	43.5%	12.5%	33.3%
EASI 75 Week 16 UPA monotherapy	17.7%	69.3%	79.1%	8.3%	71.4%
EASI 75 Week 16 with TCS	25.9%	65.8%	77.3%	30.0%	56.4%
vIGA-AD 0/1 Week 16 UPA monotherapy	8.6%	49.9%	60.8%	7.5%	38.1%
vIGA-AD 0/1 Week 16 with TCS	11.4%	40.9%	57.7%	7.5%	30.8%
% subjects with AD flare to Week 16 UPA monotherapy	25.8%	1.3%	0%	21.1%	0%
% subjects with AD flare to Week 16 with TCS	12.9%	1.2%	0.8%	12.8%	2.6%

相互参照: M16-045 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 2.5.1, Table 14.2 3.1.1 M16-047 W16 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 2.5.1, Table 14.2 3.1.1

かゆみの軽減

臨床的重要性：

かゆみ（そう痒症）はアトピー性皮膚炎を特徴づける症状であり，90%以上の患者が日常的に発現していることを報告している [11,37,38]。この顕著なかゆみは睡眠中にも発現し，睡眠障害，QoL の低下，うつ病や不安症などの精神状態への影響に繋がる [37,39]。アトピー性皮膚炎における皮膚症状は，慢性的なかゆみとそれに伴う掻破行動による悪循環により慢性化する [31,32]。掻破行動は皮膚のバリア機能を物理的に低下させることにより，病変部の易感染性を高め，感染性の合併症の罹患率を更に悪化させる [40]。かゆみを評価するためのツールとして，ウパダシチニブのプログラムでは最悪のかゆみの数値評価尺度（以下「NRS」）を用いた。最悪のかゆみの NRS は，被験者が過去 24 時間に感じたかゆみの程度を 0（かゆみなし）から 10（想像できる最悪のかゆみ）の 11 段階で評価するスケールであり，MCID は 4 ポイントの低下とされる。本質問票の信頼性，測定特性及び MCID の基準値の根拠の詳細は COA evidence dossier（5.3.5.4-1 項）に示す。

主要なエビデンス：

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，かゆみの改善（16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）で，PBO 群に対し統計学的に有意に高い結果を示した。この効果は単独療法では投与 2 日目又は 3 日目，併用療法では投与 1 週時の早期から発現した。UPA 30 mg は，かゆみの改善において，15 mg と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示した。

単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，16 週時に得られた最悪のかゆみの数値評価尺度スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は， UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群のいずれでも 52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの数値評価尺度スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は，52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

16 週時までの全体の結果を図 2.5.6-2 に，16 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群）の結果を表 2.5.6-2 に示す。図 2.5.6-3 及び図 2.5.6-4 はそれぞれ成人及び青少年の結果である。52 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群)の結果は 2.7.3.3.2.1 項を参照とのこと。

表 2.5.6-2.　単独療法及び TCS 併用療法での成人（UPA 30 mg 群及び 15 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群）のかゆみの軽減に関する有効性結果 （プラセボ対照集団解析）

	Adults			Adolescents	
	Placebo	**UPA 15 mg QD**	**UPA 30 mg QD**	**Placebo**	**UPA 15 mg QD**
Reduction in Worst Pruritus NRS ≥4 Day 2 UPA monotherapy	4.3%	10.5%	11.8%	0%	10.5%
Reduction in Worst Pruritus NRS ≥4 Day 3 UPA monotherapy	3.4%	16.5%	22.4%	2.6%	15.8%
Reduction in Worst Pruritus NRS ≥4 Week 1 UPA monotherapy	0.4%	15.4%	18.5%	0%	12.5%
Reduction in Worst Pruritus NRS ≥4 Week 1 With TCS	2.3%	12.3%	20.2%	7.9%	11.1%
Reduction in Worst Pruritus NRS ≥4 Week 16 UPA monotherapy	11.2%	53.4%	60.9%	15.4%	45.0%
Reduction in Worst Pruritus NRS ≥4 Week 16 With TCS	15.2%	53.2%	65.1%	13.2%	41.7%

相互参照:　M16045 W16 CSR Table 14.2　4.1.1, Table 14.2　4.2.1; M16047 W16 CSR Table 14.2　4.1.1

アトピー性皮膚炎の症状の改善

臨床的重要性：

かゆみ以外のアトピー性皮膚炎の症状も，患者にとって大きな負担であり，患者の日常生活に大きな影響を及ぼす。アトピー性皮膚炎症状の尺度（以下「ADerm-SS」）は，アッヴィ社が作成したアトピー性皮膚炎の症状を評価する 11 項目からなる自己記入式患者報告アウトカム（以下「PRO」）である。ADerm-SS の 7 項目合計症状スコア（以下「TSS-7」）は，睡眠中のかゆみ，覚醒中のかゆみ，皮膚の痛み，皮膚のひび割れ，皮膚のひび割れに起因する痛み，皮膚の乾燥，皮膚の剥落の七つの症状による負担を評価する。ADerm-SS TSS-7 の MCID は，28 ポイントである。本質問票の信頼性，測定特性及び MCID の基準値の根拠の詳細は COA evidence dossier（5.3.5.4-1 項）に示す。患者評価による湿疹重症度（以下「POEM」）は，アトピー性皮膚炎の症状を 7 項目（乾燥，かゆみ，皮膚の剥落，ひび割れ，不眠，出血，及び滲出の頻度）で評価するツールであり，MCID は 3.4 ポイントである [41]。

主要なエビデンス：

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，アトピー性皮膚炎の症状の改善（16 週時に ADerm-SS TSS-7 がベースラインから MCID 以上の改善した被験者の割合，及び 16 週時に POEM がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）で，PBO 群に対し統計学的に有意な改善を示した。UPA 30 mg 群は，いずれの評価項目でも，15 mg 群と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示した。

単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。

16 週時までの全体の結果を図 2.5.6-2 に，16 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群)及び青少年（UPA 15 mg 群)の単独療法での結果を表 2.5.6-3 に示す。TCS 併用療法の結果は単独療法の結果と一貫していたため，表では示していない。52 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群)の結果は 2.7.3.3.2.1 項を参照とのこと。

睡眠及び日常活動の改善

臨床的重要性：

睡眠障害は，睡眠時のかゆみに伴う症状として多く認められ，アトピー性皮膚炎患者の 2/3 が経験しているとされる [42,43]。アトピー性皮膚炎患者での睡眠障害は，行動障害及び神経認知機能障害に関連しており，重篤な皮膚疾患を有する患者では，その精神状態に大きな影響を及ぼし，二型糖尿病，高血圧，感染症などに繋がるおそれがあり，更にこれらは学業や仕事における効率性にも影響する [44,45,46]。ウパダシチニブのプログラムでは，アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度（以下「ADerm-IS」）の睡眠ドメインスコア及び日常活動ドメインスコアを用いてこれらの影響を評価した。ADerm-IS はアッヴィ社が作成したアトピー性皮膚炎の影響を評価する 10 項目

からなる自己記入式 PRO）である。本質問票の信頼性，測定特性及び MCID の基準値の根拠の詳細は COA evidence dossier（5.3.5.4-1 項）に示す。

主要なエビデンス：

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，アトピー性皮膚炎の影響の改善（16 週時に ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12［MCID］以上改善した被験者の割合，及び 16 週時に ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14［MCID］以上改善した被験者の割合）で，PBO 群に対し統計学的に有意な改善を示した。UPA 30 mg 群は，いずれの評価項目でも，UPA 15 mg 群と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示した。

単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，ADerm-IS の睡眠及び日常活動ドメインスコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合は， UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg 群は，いずれの評価項目でも，UPA 15 mg 群と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示した。

16 週時までの全体の結果を図 2.5.6-2 に，16 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群)及び青少年（UPA 15 mg 群)の単独療法での結果を表 2.5.6-3 に示す。TCS 併用療法の結果は単独療法の結果と一貫していたため，表では示していない。図 2.5.6-3 及び図 2.5.6-4 はそれぞれ成人及び青少年の結果である。52 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群)の結果は 2.7.3.3.2.1 項を参照とのこと。

精神状態及び QoL の改善

臨床的重要性：

アトピー性皮膚炎の兆候及び症状は，患者の精神的健康に大きく影響を及ぼし，うつ病及び不安症のリスクを増大させ，更にこれらは学業や仕事における効率性にも影響する [44,45,46]。また，発赤や浸潤を伴う顔周辺の症状は，高頻度に認められる上に治療が困難であり，外観に影響を及ぼすため，精神的な負担だけでなく社会的な負担となることも多い [27]。アトピー性皮膚炎は，患者の QOL に顕著な影響を及ぼし，この影響はアトピー性皮膚炎の重症度と連動して悪化することが知られている [47,48,49]。ウパダシチニブのプログラムでは，ADerm-IS の精神状態ドメインスコア，一般外来患者用不安抑うつテスト-不安及び一般外来患者用不安抑うつテスト-抑うつスコア（以下「HADS-A 及び HADS-D」），皮膚疾患の QOL 評価指標（以下「DLQI」）及び小児皮膚疾患の QOL 評価指標（以下「CDLQI」）を用いてこれらの影響を評価した。ADerm-IS の信頼性，測定特性及び MCID の基準値の根拠の詳細は COA evidence dossier（5.3.5.4-1 項）に示す。

主要なエビデンス：

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，精神状態及び QoL の改善（16 週時に ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11［MCID］以上改善

した被験者の割合，16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合，16 週時に DLQI/CDLQI スコア 0/1 を達成した被験者の割合）で，PBO 群に対し統計学的に有意な改善を示した。UPA 30 mg 群は，いずれの評価項目でも，UPA 15 mg 群と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示した。

単独療法及び TCS 併用療法いずれでも，ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合，HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合，DLQI/CDLQI スコア 0/1 を達成した被験者の割合は， UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg 群は，いずれの評価項目でも，UPA 15 mg 群と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示した。

16 週時までの全体の結果を図 2.5.6-2 に，16 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群)及び青少年（UPA 15 mg 群)の単独療法での結果を表 2.5.6-3 に示す。TCS 併用療法の結果は単独療法の結果と一貫していたため，表では示していない。図 2.5.6-3 及び図 2.5.6-4 はそれぞれ成人及び青少年の結果である。52 週時までの成人（UPA 15 mg 群及び 30 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群)の結果は 2.7.3.3.2.1 項を参照とのこと。

表 2.5.6-3. 単独療法での成人（UPA 30 mg 群及び 15 mg 群）及び青少年（UPA 15 mg 群）のアトピー性皮膚炎の症状，睡眠及び日常活動の影響，QoL に関する有効性結果（プラセボ対照集団解析）

	Adults			Adolescents	
	Placebo	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	Placebo	UPA 15 mg QD
Symptoms of AD					
POEM improvement ≥4 from Baseline Week 16 UPA monotherapy	21.8%	74.5%	80.7%	29.0%	78.0%
ADerm-SS TSS-7 improvement ≥28 Week 16 UPA monotherapy	14.9%	53.8%	67.6%	15.6%	52.9%
Sleep and Daily Activities					
ADerm-IS Sleep improvement ≥12 Week 16 UPA monotherapy	13.2%	57.1%	66.1%	12.9%	41.4%
ADerm-IS Daily Activities improvement ≥14 Week 16 UPA monotherapy	18.5%	66.5%	72.3%	31.0%	55.6%
Emotional State					
ADerm-IS Emotional State improvement ≥11 Week 16 UPA monotherapy	18.6%	63.1%	71.5%	27.6%	59.4%
HADS-A and HADS-D <8 Week 16 UPA monotherapy	16.7%	44.7%	49.5%	0	50.0%
QoL					
DLQI 0/1[a] at Week 16 UPA monotherapy	4.3%	30.7%	42.8%	7.1%	25.0%
Children's DLQI 0/1[b] At Week 16 UPA monotherapy	-	-	-	4.1%	30.0%

ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; POEM = Patient orientated Eczema Measure; UPA = upadacitinib;

* Consistent results were demonstrated with concomitant TCS.

a In subjects ≥ 16 years old at the screening visit.

b In subjects < 16 years of age at the screening visit.

相互参照: M16-045 CSR W16 Table 14.2_5.1.1, Table 14.2_6.2.1, Table 14.2_7.1.1, Table 14.2_9.1.1, Table 14.2_10.1.1, Table 14.2_11.2.1

日本でのベネフィット

日本の患者でも，同様のベネフィットが期待される。M16-045 試験，M16-047 試験で，日本人部分集団でのウパダシチニブの有効性を評価した（詳細は 2.7.3 項参照）。主要評価項目（16 週時の EASI 75 及び vIGA-AD 0/1 の達成率）の日本人部分集団解析では，UPA 15 mg 及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認め，いずれの用量でもこの治療反応は投与 52 週時までおおむね維持された。日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体的な傾向で全体集団での結果との大きな違いは認められなかった。また，安全性評価試験ではあるものの，52 週までは M16-047 試験と同様のデザインの日本人対象試験である M17-377 試験では，16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合，及び投与 16 週時に vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg 及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高く，いずれの用量でもこの治療反応は投与 52 週時までおおむね維持され，数値的に M16-047 試験と類似していた。

上述のベネフィットに関連する大部分の重要な副次評価項目で，日本人部分集団解析では，UPA 15 mg 及び 30 mg 群がプラセボに対して統計学的に有意に改善を認めた。日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での重要な副次評価項目の結果は，全体集団での結果とおおむね一貫していた。

2.5.6.3.2 リスク

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした臨床開発プログラムにおける主要リスクの概要を表 2.5.6-4 に示す。

表 2.5.6-4. ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎臨床開発プログラムにおける主要リスクの発現件数及び発現割合（プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団）

	Adults Placebo-controlled – Week 16			Adults Long-term UPA Phase 3 Analysis Set		Adolescents Placebo-controlled – Week 16		Adolescents Long-term UPA Phase 3 Analysis Set
	PBO (n= 868) 246.3 PY n (%) [EAR]	UPA 15 mg (n=866) 261.0PY n (%) [EAR]	UPA 30 mg (n=873) 262.8 PY n (%) [EAR]	UPA 15 mg QD (N=1191) 1212.7 PY n (EAR, 95%CI)	UPA 30 mg QD (N=1200) 1249.5 PY n (EAR, 95%CI)	PBO (N = 124) 35.9 PY n (%) [EAR]	UPA 15 mg QD (N = 124) 37.7 PY n (%) [EAR]	UPA 15 mg QD (N = 181) 132.5 PY n (EAR, 95%CI)
Serious infections	4(0.5%) [2.0]	6(0.7%) [2.3]	5(0.6%) [1.9]	29 (2.4, 95% CI=1.6, 3.4)	41 (3.3, 95% CI=2.4, 4.5)	1 (0.8%) [5.6]	1 (0.8%) [2.7]	5 (2.6, 95% CI=0.8, 6.0)
Opportunistic Infection*	4(0.5%) [1.6]	8(0.9%) [3.8]	8(0.9%) [3.4]	31 (2.6, 95% CI=1.7, 3.6)	36 (2.9, 95% CI= 2.0, 4.0)	0	1 (0.8%) [2.7]	2 (1.0, 95% CI= 0.1, 3.7)
Herpes zoster	5(0.6%) [2.0]	13(1.5%) [5.0]	15(1.7%) [5.7]	57 (4.7, 95% CI=3.6, 6.1)	90 (7.2, 95% CI= 5.8, 8.9)	0	1 (0.8%) [2.7]	1 (0.5, 95% CI= 0.0, 2.9)
Malignancies excluding NMSC	0	0	4(0.5%) [1.5]	2 (0.2, 95% CI=0.0, 0.6)	5 (0.4, 95% CI=0.1, 0.9)	0	0	0
NMSC	0	3(0.3%) [1.2]	2(0.2%) [0.8]	4 (0.3, 95% CI= 0.1, 0.8)	6 (0.5, 95% CI= 0.2, 1.0)	0	0	0
Adjudicated MACE	0	1(0.1%) [0.4]	0	3 (0.2, 95% CI= 0.1, 0.7)	1 (<0.1 95% CI= 0.0, 0.4)	0	0	0
Adjudicated VTE	1(0.1%) [0.4]	0	0	2 (0.2, 95% CI=0.0, 0.6)	0	0	0	0

NOTE: EAR=exposure adjusted rate which is provided as E/100PY for serious infections, opportunistic infection, herpes zoster and n/100PY for malignancies, adjudicated MACE, adjudicated VTE.

EAR = exposure-adjusted rate; MACE = major adverse cardiac event; NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo; PY = patient-years; UPA = upadacitinib; VTE = venous thromboembolic event.

*Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster

相互参照: ISS Table 2.4　1.6.3.1; Table 2.4　1.6.4.1; Updated ISS Table 2.4　2.9.2.2

重篤な感染症

臨床的重要性：

重篤な感染症は，死亡リスクの上昇に繋がる重要な懸念事項である。アトピー性皮膚炎患者では健康人と比べ，単純ヘルペス，帯状疱疹，伝染性軟属腫，天然痘，コクサッキーウイルスに感染しやすく，播種性や広範囲に症状が渡ることが多い[50]。また，アトピー性皮膚炎患者は，特に Staphylococcus aureus よる細菌性皮膚感染症の罹患のリスクが高い[51]。

日和見感染症のうち，ヘルペス性状湿疹及びカポジ水痘様発疹は共にアトピー性皮膚炎に起因する小水疱性の発疹であり，直ちに治療が必要となる場合がある[50]。アトピー性皮膚炎患者のうち 3%にヘルペス性状湿疹又はカポジ水痘様発疹が発現するとされており，この罹患率はアトピー性皮膚炎の重症度と共に上昇する[52]。

主要なエビデンス：

プラセボ対照併合解析集団では，成人での重篤な感染症の発現割合は UPA 30 mg 群, 15 mg 群, PBO 群で同程度であった。青少年での重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群及び PBO 群で同程度であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，重篤な感染症の発現率は成人では UPA 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ 2.4 件/100 人年及び 3.3 件/100 人年であり，青少年の UPA 15 mg 群では 2.6 件/100 人年（5 件）であった。成人では，最もよくみられた重篤な感染症は UPA 30 mg 群では肺炎（5 件）であり，15 mg 群では虫垂炎（3 件）及びヘルペス性状湿疹（3 件）であった。死亡に至った重篤な感染症は認められなかった。

プラセボ対照併合解析集団の日本人部分集団では，重篤な感染症の発現割合は UPA 30 mg 群で低く，15 mg 群及び PBO 群で認められなかった。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では， 成人での重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群で 1.9 件/100 人年(4 件)，UPA 30 mg 群では 2.4 件/100 人年（5 件）であった。

プラセボ対照併合解析集団では，すべての日和見感染症（活動性結核及び帯状疱疹を除く）は，ヘルペス性状湿疹又はカポジ水痘様発疹であった。これらのほとんどは非重篤であり，長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の成人での発現率は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であった。重篤な日和見感染症として，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が M17-377 試験の UPA 15 mg 群の日本人成人被験者 1 名で認められた。

プラセボ対照併合解析集団の日本人部分集団では，日和見感染症（活動性結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は UPA 30 mg 群, 15 mg 群, PBO 群で低く，UPA 30 mg 群及び 15 mg 群で同程度であった。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団では，日和見感染症の発現率は UPA 30 mg 群と比較し UPA 15 mg 群で高かった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，成人被験者 2 名で活動性結核が発現した。UPA 15 mg 群では肺結核，30 mg 群では結核が 1 件ずつ認められた。青少年及び日本人部分集団では活動性結核は認められなかった。

帯状疱疹

臨床的重要性：

アトピー性皮膚炎患者では，帯状疱疹などのヘルペス感染のリスクが高くなる [53]。JAK 阻害剤は帯状疱疹のリスク増加と関連しており，アジア地域の患者でのリスクが最も高い [54,55]。また，年齢の増加に伴い，水痘帯状疱疹の再活性化のリスクは増加する [56,57] ため，JAK 阻害剤による治療を受ける若いアトピー性皮膚炎患者にとっては懸念となる可能性がある。したがって，アトピー性皮膚炎における帯状疱疹の発現率の増加と重症度に JAK 阻害が関連している可能性がある。

主要なエビデンス：

プラセボ対照併合解析集団では，成人での帯状疱疹の発現率は UPA 30 mg 群及び 15 mg 群で PBO 群よりも高く，UPA 30 mg 群及び 15 mg 群で同程度であった。重篤な帯状疱疹及び治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。同様に，青少年では重篤な帯状疱疹及び治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。日本人部分集団では帯状疱疹は UPA 30 mg 群及び 15 mg 群のみで認められ，その発現率は UPA 30 mg 群で 15 mg 群より高かった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，帯状疱疹の発現率は成人では UPA 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ 4.7 件/100 人年及び 7.2 件/100 人年であり，青少年の UPA 15 mg 群では 0.5 件/100 人年であった。全体では，UPA 併合群で発現した帯状疱疹のほとんどは皮膚に分布しており，大部分は非重篤で，片側の一つ又は二つの皮膚分節に分布していた。眼に関わる帯状疱疹が 4 件報告されたが，いずれも眼窩周囲に及ぶ顔面の帯状疱疹であり，眼に及んだ帯状疱疹ではなかった。耳に関わる帯状疱疹が 3 件報告された。青少年では，重篤な帯状疱疹は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群では 0.1 件未満 / 100 人年，UPA 30 mg 群では 0.2 件 / 100 人年であった。重篤な帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群では 0.3 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群では 0.5 件 / 100 人年であった。

地域による部分集団解析では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群では他の地域と比較して日本で高く，UPA 30 mg 群では他の地域と比較してラテンアメリカ，日本及びアジア（日本以外）で高かった。日本人部分集団では，帯状疱疹の発現率は，成人では UPA 15 mg 群で 7.8 件 / 100 人年（16 件），30 mg 群で 13.8 件 / 100 人年（29 件）であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められず，重篤な帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群では 1.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群では 1.4 件 / 100 人年であった。

非黒色腫皮膚癌及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍

臨床的重要性：

慢性的な炎症状態や免疫性疾患は悪性腫瘍の発現リスクの増加と関連しているとされるが，複数のコホート研究では，アトピー性皮膚炎患者でリンパ腫以外の癌の発症リスクが増加するというエビデンスは得られなかった [58,59,60]。皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下「CTCL」）は希少癌であり，臨床症状，組織学的外観，免疫表現型及び予後が大きく異なる悪性の皮膚ホーミング T

細胞性リンパ腫の異種群である[61]。CTCL は多因性的な臨床症状を示すことから早期の診断が困難であり，成人期から発症したアトピー性皮膚炎と誤診されることもある[62,63]。

主要なエビデンス：

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍

プラセボ対照併合解析集団では，UPA 30 mg 群の成人被験者 4 名で非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が認められた。UPA 15 mg 群の成人及び青少年では，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は成人では UPA 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ 0 名/100 人年及び 0.7 名/100 人年であり，青少年の UPA 15 mg 群では 0 名/100 人年であった。発現した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の種類に特定の傾向は認められなかった。これらの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，発現時期がウパダシチニブ投与の開始から早期であったこと，また病期の進行した癌であったことから，ウパダシチニブが非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現に関連している可能性は低いと考えられる。そのため，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍はいずれも治験責任（担当）医師により治験薬との関連はないと判断された。

年齢及び性別で調整した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の標準化罹患比（以下「SIR」）は，全ウパダシチニブ投与で 1.03（95%信頼区間：0.34–2.42）であった。この結果により，ウパダシチニブ投与を受けた被験者の悪性腫瘍のリスクは一般集団と意味のある差がないことが示された。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は成人では UPA 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ 0.2 名/100 人年及び 0.4 名/100 人年であり，青少年の UPA 15 mg 群では 0 名/100 人年であった。発現した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の種類に特定の傾向は認められなかった。これらの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍のほとんどは，発現時期がウパダシチニブ投与の開始から早期であったこと，また病期の進行した癌であったことから，ウパダシチニブが非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現に関連している可能性は低いと考えられる。

年齢及び性別で調整した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の標準化罹患比（以下「SIR」）は，全ウパダシチニブ投与で 0.92（95%信頼区間：0.37-1.89）であった。この結果により，ウパダシチニブ投与を受けた被験者の悪性腫瘍のリスクは一般集団と意味のある差がないことが示された。

非黒色腫皮膚癌

プラセボ対照併合解析集団では，UPA 群の成人被験者 5 名で非黒色腫皮膚癌が認められた（UPA 15 mg 群 3 名，UPA 30 mg 群 2 名）。PBO 群及び青少年では，非黒色腫皮膚癌は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，非黒色腫皮膚癌の発現率は成人では UPA 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ 0.5 名/100 人年及び 0.4 名/100 人年であり，青少年の UPA 15 mg 群では 0 名/100 人年であった。UPA 30 mg 群及び 15 mg 群で認められた非黒色腫皮膚癌の発現率は，一般集団での発現率の範囲内であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，非黒色腫皮膚癌の発現率は成人では UPA 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ 0.3 名/100 人年及び 0.5 名/100 人年であり，青少年の UPA 15 mg 群では 0 名/100 人年であった。UPA 30 mg 群及び 15 mg 群で認められた非黒色腫皮膚癌の発現率は，一般集団での発現率の範囲内であった。

CTCL

CTCL は，M16-048 試験を含めて UPA 30 mg 群のみで 2 件確認され，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬との関連はないと判断された。アトピー性皮膚炎との誤診を含めた CTCL の診断の難しさから，治験開始前から CTCL が発現していた可能性も否定できない。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団では，黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍として，乳癌及び結腸癌が UPA 15 mg 群で成人 1 名のみに認められ，治験薬の中止に至った。当該被験者には結腸癌の家族歴があった。

主要心血管事象及びその他の心血管事象

臨床的重要性：

アトピー性皮膚炎患者における主要心血管事象及びその他の心血管事象のリスクは解明されていないものの，アトピー性皮膚炎は成人及び小児双方で肥満や高血圧，高コレステロール血症，糖尿病などのその他の心血管事象リスクと関連しているという研究報告もある [64,65,66]。ウパダシチニブを含む JAK 阻害薬は，脂質検査値の増加と関連しているとされている。トファシチニブの大規模な製造販売後臨床試験で，50 歳以上かつ少なくとも 1 つの心血管事象リスク因子を持つ患者では，トファシチニブ 5 mg 群及び TNF 阻害薬群と比較し，トファシチニブ 10 mg 群で心血管事象による突然死を含む死亡率が高かったことが示された [67]。各種 JAK 阻害剤の製造販売後臨床試験での主要心血管事象及びその他の心血管事象の長期的な評価は現在も継続中である。

主要なエビデンス：

プラセボ対照併合解析集団では，1 件の小脳出血が M17-377 試験の 15 mg 群の日本人成人被験者で認められた。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，脳血管発作，虚血性脳卒中，小脳出血及びくも膜下出血が各 1 件成人で認められた。内訳は UPA 15 mg 群で 3 名（0.2 名/100 人年），30 mg 群で 1 名（0.1 名未満/100 人年）であった。脳血管発作，虚血性脳卒中及びくも膜下出血を発現した被験者では，高脂質症，高血圧症，糖尿病，喫煙歴及び肥満などの複数の心血管事象リス

ク因子が認められた。いずれの事象も非致死性であった。青少年では主要心血管事象及びその他の心血管事象は認められなかった。

血栓症

臨床的重要性：

静脈血栓塞栓症の発現は，合併症の罹患及び死亡率に関連する。アトピー性皮膚炎と血液凝固亢進状態が関連しているというエビデンスはないものの，関節リウマチでの製造販売後臨床試験では，JAK 阻害剤と静脈血栓塞栓症の関連が認められた。バリシチニブの関節リウマチの第 III 相試験の結果から，JAK 阻害薬での静脈血栓塞栓症のリスク増加の懸念が初めて提起された[68]。直近では，心血管事象のリスク因子の高い関節リウマチ患者を対象としたトファシチニブの製造販売後臨床試験で，静脈血栓塞栓症のリスク増加が認められ，この傾向はトファシチニブの高用量である 10 mg 群 1 日 2 回投与でより顕著であった[69]。

主要なエビデンス：

プラセボ対照併合解析集団では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも判定された血栓症は認められなかった。PBO 群で，2 名（0.2%）の判定された血栓症が認められた。発現した事象は肺塞栓症及び動脈血栓塞栓症（非心臓性，非神経性）（非致死性）各 1 名であった。死亡に至った判定された血栓症は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，判定された血栓症の成人での 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.2 名 / 100 人年（2 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は深部静脈血栓症及び肺塞栓症（非心臓性，非神経性）（非致死性）各 1 名であり，いずれも治験薬の投与中止に至った。深部静脈血栓症は Grade 3 以上の重篤な血栓症と判断された。青少年では判定された血栓症は認められなかった。

M16-048 試験のプラセボ対照期間以降で，1 名の判定された血栓症が認められた。この 1 名を含め，ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎の臨床開発プログラム全体でウパダシチニブを投与された被験者での判定された血栓症の発現率は 0.1 名/100 人年未満であった。青少年及び日本人部分集団では判定された血栓症は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性

本ベネフィット・リスク評価の不確実性は，主に対象集団の長期データに関連する。ウパダシチニブとの関連性を確認するために長期間の観察を要するリスク（悪性腫瘍の潜在的リスク，並びに LDL-C / HDL-C の増加と MACE との関連性など）の評価に不確実性が残る。

UPA 30 mg は，他疾患の治験でも評価されているが，30 mg を申請用量とするのはアトピー性皮膚炎が初めてである。そのため，成人の長期安全性データの集積が今後も重要となる。

ウパダシチニブの他疾患での長期安全性データは，すべて成人被験者のデータに基づくものである。小児はウパダシチニブによる治療において新しい患者集団であるため，小児の長期安全性データの集積が今後も重要となる。

他疾患を含め，臨床試験で十分に評価されていない集団において，ウパダシチニブ投与に関する主要なリスクには不確実性が残る。臨床試験の除外基準に基づき，重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者，及び 75 歳以上の被験者におけるウパダシチニブの曝露は限定的である。

2.5.6.5 リスク管理のための方策

国内で市販されている他の JAK 阻害薬と同様に，ウパダシチニブの添付文書に，「警告」の項に重篤な感染症と結核（結核に関する事前検査，結核予防を含む），「重要な基本的注意」の項にウイルス再活性化（帯状疱疹を含む），悪性腫瘍，脂質検査値異常，血球減少，トランスアミナーゼ上昇を記載し注意喚起を行っている。また，ウパダシチニブ投与開始直前及び投与中に生ワクチン接種は避けることを注意喚起している。加えて，妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とし，かつ催奇形性に対する情報を記載している。

アトピー性皮膚炎の治療に関係する医療従事者に対しては，添付文書や患者向医薬品ガイドなどに加え，適正使用ガイドを含む追加のリスク最小化活動による情報提供を行い，適切に注意喚起することでリスクの最小化が可能であると考える。

アトピー性皮膚炎に対するウパダシチニブの臨床開発プログラムで得られたウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg の安全性プロファイルに，既承認の関節リウマチ及び申請中の乾癬性関節炎で特定されているものと異なる安全性上のリスクは認められなかったため，医薬品リスク管理計画を遂行することで，十分に管理できると考える。

2.5.6.6 ベネフィット・リスク評価

中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者では，全体的に限定的な治療選択肢，皮膚症状及びかゆみに対し高い有効性と効果の敏速性を持ち，許容可能な安全性プロファイルを持つ経口剤の必要性，既存治療で効果不十分な又は既存治療が使用不可の患者での治療選択肢の少なさなど，多くのアンメットニーズが存在する。選択的かつ可逆的な経口 JAK 阻害薬であるウパダシチニブの 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与を，単独療法及び TCS 併用療法で，中等症から重症の成人及び青少年のアトピー性皮膚炎被験者で評価した。

ウパダシチニブは，臨床開発プログラムにおいて，アトピー性皮膚炎の包括的な疾患コントロールが可能であることを示した。ウパダシチニブは，TCS の併用有無に関わらず，15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の双方で，バリデートされた評価項目でアトピー性皮膚炎におけるベネフィット（皮膚症状の改善，再燃の抑制，かゆみの改善）を示した。また，ウパダシチニブの効果発現は敏速であった。アトピー性皮膚炎を特徴づける症状であるかゆみの改善効果は，投与開始翌日から認められ，臨床的に意義のある皮膚症状の改善（EASI 75）は投与開始 2 週後に

認められた。皮膚症状の改善と共に，アトピー性皮膚炎の症状，睡眠，及び精神状態に関連する QoL の改善が認められた。特筆すべき点として，UPA 30 mg は，アトピー性皮膚炎の疾患コントロールで，15 mg と比較し数値的かつ臨床的意義のある優位性を示し，また両用量の有効性の差は，EASI 90，EASI 100，vIGA-AD 0/1 といった EASI 75 より高い皮膚症状の治療目標の達成率において，より顕著であった。すなわち，UPA 30 mg 1 日 1 回投与は，全体的に良好な有効性を示した UPA 15 mg 1 日 1 回投与より高いベネフィットを示した。これらの有効性は，成人で投与 16 週以降も認められ，52 週まで維持された。ウパダシチニブの単独療法で高い有効性が，第 III 相臨床開発プログラムで成人及び青少年の双方で示されたことで，医療者がウパダシチニブをどのように使用するかを検討する際の参考になると考える。

現在，ウパダシチニブは，関節リウマチ（既承認）及び乾癬性関節炎（申請中）を含めた他疾患でも評価されている。アトピー性皮膚炎を対象とした試験の全体集団は他疾患と比較し全般的に若く，12 歳以上の青少年も含まれていた。ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎試験で特定された主要リスクは，アトピー性皮膚炎特有の合併症として知られるヘルペス性状湿疹及びカポジ水痘様発疹以外は，他疾患で特定されたリスクと一貫していた。

成人での UPA 15 mg 1 日 1 回投与及び UPA 30 mg 1 日 1 回投与では，他試験の臨床試験結果と比較し，新たな安全性シグナルは認められなかった。アトピー性皮膚炎を対象とした試験のプラセボ対照期間では，重篤な感染症の発現割合は，プラセボ，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で同程度であった。長期投与時の成人での重篤な感染症の発現率は UPA 15 mg 群と比較し，UPA 30 mg 群で高かった。第 III 相試験で発現した日和見感染（活動性結核及び帯状疱疹を除く）のほとんどはヘルペス性状湿疹又はカポジ水痘様発疹であった。他疾患のウパダシチニブのプログラム及び他の JAK 阻害剤と同様に，帯状疱疹の発現率はプラセボと比較してウパダシチニブで高かった。非黒色種皮膚癌を含む悪性腫瘍が成人で認められたものの，悪性腫瘍の種類に特定の傾向は認められず，いずれの発現時期も投与開始から早期であり，本剤との関係性は示唆されなかった。第 III 相試験のプラセボ対照期間では，主要心血管事象が 1 件認められ，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

長期投与時の日和見感染，非黒色種皮膚癌，及び主要心血管事象の発現率は UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で同程度であった。報告された重篤な感染症の種類は，アトピー性皮膚炎患者で多く見られるもの，ウパダシチニブで多く見られるもの，又は COVID-19 パンデミックの影響によるものであった。更新時の ISS の発現率を申請時の ISS と比較したところ，UPA 15 mg 又は UPA 30 mg 投与が長期になることによる重篤な感染症のリスク増加は認められなかった。長期投与では，UPA 30 mg 群の帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群より高かった。長期投与時では非黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍は UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群のそれぞれで少数認められたが，いずれも医学的評価の結果，これらの悪性腫瘍のほとんどは，発現時期がウパダシチニブ投与の開始から早期であったこと，また病期の進行した癌であったことから，ウパダシチニブが非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現に関連している可能性は低いと考えられた。また，年齢及び性別で調整した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の標準化罹患比（SIR）から，UPA15 mg 群及び UPA 30 mg 群での悪性腫瘍のリスクが一般集団で予測される範囲内であることが示され

た。長期投与では，CTCL は，UPA 30 mg 群のみで 2 件確認された。一方，アトピー性皮膚炎との誤診を含めた CTCL の診断の難しさから，治験開始前から CTCL が発現していた可能性も否定できない。主要心血管事象の発現率は低かった。第 IIb 相試験で判定された静脈血栓塞栓症が 1 件認められたが，国内外第 III 相試験では，判定された静脈血栓塞栓症の報告はウパダシチニブを投与された被験者では認められなかった。

青少年での UPA 15 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは，成人のそれとおおむね一貫していた。16 週及び 52 週までの安全性データでは，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹の報告は少なかった。また，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍，主要心血管事象，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

また，小児患者の体重に関して，小児アトピー性皮膚炎患者(M16-049)及び若年性突発性関節炎患者(M15-340)を対象とした試験の小児被験者から得られた薬物動態解析の結果から，体重 30 kg 以上の小児患者におけるウパダシチニブの曝露量は，成人患者及び体重 40 kg 以上の小児患者と比べ同程度となると予測された。また，近年報告されている日本人の成長曲線では 98%以上の日本人青少年が体重 30 kg 以上に該当する [70]。これらを踏まえ，小児アトピー性皮膚炎患者の用法・用量に対する体重制限は 30 kg 以上とすることが妥当であると考える。

なお，65 歳以上の高齢者での安全性プロファイルを評価するにあたり，65 歳未満の部分集団と 65 歳以上 75 以下の部分集団を比較したところ，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は，65 歳以上 75 歳以下の部分集団の方が高く，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 65 歳未満の部分集団ではウパダシチニブの両群でおおむね同程度であったが，65 歳以上 75 歳以下の部分集団では，30 mg 併合群で高かった。また，重篤な感染症及び貧血の発現率は，65 歳以上 75 歳以下の部分集団で UPA 30 mg 群で高かった。65 歳以上 75 歳以下の部分集団で認められた悪性腫瘍は，投与開始から発生までの時間が短く本剤との関連性が否定された事象か，同種の悪性腫瘍の既往を有する事象であったものの，その発現率は UPA 30 mg 群で高い傾向が認められた。これらの結果を踏まえリスクベネフィットバランスを検討した結果，65 歳以上の高齢者では，UPA 15 mg 1 日 1 回を投与することを推奨する。

日本人での UPA 15 mg 1 日 1 回投与及び UPA 30 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは，全体集団のそれとおおむね一貫していた。プラセボ対照期間では，重篤な感染症及び日和見感染の発現率はプラセボ，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で低く，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で同程度であった。日和見感染のほとんどはヘルペス性状湿疹又はカポジ水痘様発疹であり，長期投与では重篤な日和見感染として，UPA 15 mg 群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎が成人 1 名のみに認められた。長期投与では，帯状疱疹の発現率は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かったが，重篤な帯状疱疹の発現率は低く（UPA 15 mg 群で 2 件，UPA 30 mg 群で 3 件），治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。主要心血管事象の発現

率は低かった。黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍として，乳癌及び結腸癌が UPA 15 mg 群で成人 1 名のみに認められた。静脈血栓塞栓症は認められなかった。

中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者では，UPA 30 mg は UPA 15 mg と比較し，高い有効性を示した一方で，一部の安全性評価項目では UPA 15 mg より高い発現率が認められた。これらに加え，UPA 15 mg でも臨床的意義のある有効性が認められたこと，また様々な要因を考慮した上で適切な治療を選択する柔軟性がアトピー性皮膚炎の治療で重要であることを踏まえ本剤用量のリスクベネフィットバランスを考えた場合，個々の患者の状態に基づき，求められる治療ゴールを適切な時期で安全に達成し得る用量を選択することが望ましいことから，通常用量を 15 mg 1 日 1 回とした上で，必要に応じて 30 mg 1 日 1 回を投与可能とすることが，医療従事者及び患者にとってのメリットとなると考える。

小児では，現時点で UPA 15 mg 1 日 1 回を用量とし，更なるデータの集積をまって 30 mg 1 日 1 回の適切性を判断するのが適切であると考える。

以上より，アトピー性皮膚炎の臨床開発プログラムで得られたデータは，成人ではウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及びウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回の両用量で，小児ではウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回の用量で，良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.5.6.7 参考文献

1. Williams HC, Wüthrich B. The natural history of atopic dermatitis. In: Williams HC, ed. Atopic dermatitis: the epidemiology, causes, and prevention of atopic eczema. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2000. p.41–59.
2. Takeuchi S, Esaki H, Furue M. J Dermatol. Epidemiology of atopic dermatitis in Japan. J Dermatol 2014 ;41(3);200-4.
3. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018 Jun;73(6):1284-93.
4. 河野陽一：アトピー性皮膚炎の発症及び悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究，平成 18～20 年度総合研究報告書，2009:1-11.
5. Jinko Suikei [in Japanese]. Population Estimate (as of 1 Oct 2011). Tokyo: Ministry of Internal Affairs and Communications, 2012.
6. Riumachi arerugi taisakuiinkai houkokusyo [in Japanese]. Report of the Committee to Provide the Means of Rheumatic and Allergic Diseases. Tokyo: The Disease Measures Working Group, Health Science Council of Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011.
7. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(5):476-86.

8. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2005;352(22):2314-24.
9. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, et al. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. Sleep Med Rev. 2010;14(6):359-69.
10. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):491-8.
11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.
12. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(12):833-42.
13. Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CEM, et al. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. J Psychosom Res. 2004;57(2):195-200.
14. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, et al. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. Acta Derm Venereol. 2004;84(3):205-12.
15. Nishioka, K. Atopic eczema of adult type in Japan. Australas J Dermatol. 1996;37 Suppl 1:S7-9.
16. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9(2):169-80.
17. Jonathan S, Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, et al. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based Study. J Invest Dermatol. 2015;135(1):56-66.
18. Rehka J, Jhamnani RD, Levin S, Rasooly M, et al. Impact of food allergy on the growth of children with moderate-severe atopic dermatitis. J. Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1526-9.
19. Katoh N, Ohya Y, Ikeda, M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. Allergol Int. 2020;69:356-69.
20. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy. 2006;61(8):969-87.

21. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327-49.

22. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48.

23. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10086):2287-303.

24. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018;178(5):1083-101.

25. Ariëns LFM, Gadkari A, van Os-Medendorp H, et al. Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index. Acta Derm Venereol. 2019;99(10):851-7.

26. Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, et al. Use of Dupilumab for 543 Adult Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Multicenter, Retrospective Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;0.

27. Halling AS, Loft ND, Silverberg JI, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2020;S0190-9622(20):32442-7.

28. McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42.

29. CORECTIM Ointment 0.5% [package insert]. Chuoh-Ku, Tokyo; Japan Tobacco Inc., Apr 2020.

30. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345-60.

31. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. Allergol Int. 2017;66(1):8-13.

32. Rinaldi G. The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. Dermatol Pract Concept. 2019;9(2):90-7.

33. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11-8.

34. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al. The validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD™): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020.

35. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol. 2015;172(5):1353-7.

36. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31.

37. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. Br J Dermatol. 2009;160(3):642-4.

38. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):390-401.

39. Halvorsen J, Lien L, Dalgard F, et al. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Function in Adolescents With Eczema: A Population-Based Study. J Invest Dermatol. 2014;134(7):1847-54.

40. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(1):4-13; quiz 4-5.

41. Howells L, Ratib S, Chalmers JR, et al. How should minimally important change scores for the Patient-Oriented Eczema Measure be interpreted? A validation using varied methods. Br J Dermatol. 2018;178(5):1135-42.

42. Hanifin JM, Reed ML. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. Dermatitis. 2007;18(2):82-91.

43. Wittkowski A, Richards H, Griffiths C, et al. Illness Perception in Individuals With Atopic Dermatitis. Psychol Health Med. 2007;12(4):433-44.

44. Silverberg J, Garg N, Paller A, et al. Sleep Disturbances in Adults With Eczema Are Associated With Impaired Overall Health: A US Population-Based Study. J Invest Dermatol. 2015;135(1):56-66.

45. Gillin JC. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? Acta Psychiatr Scand Suppl. 1998;393:39-43.

46. Jeon C, Yan D, Nakamura M, et al. Frequency and management of sleep disturbance in adults with atopic dermatitis: a systematic review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(3):349-64.

47. Zuberbier T, Orlow S, Paller A, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(1):226-32.

48. Silverberg J, Garg N, Paller A, et al. Sleep Disturbances in Adults With Eczema Are Associated With Impaired Overall Health: A US Population-Based Study. J Invest Dermatol. 2015;135(1):56-66.

49. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Sep;121(3):340-347. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30025911.

50. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing Factors and Clinical Features of Eczema Herpeticum: A Retrospective Analysis of 100 Cases. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):198-205.

51. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. Br J Dermatol. 2020;182(6):1331-42.

52. Beck L, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of Atopic Dermatitis Subjects With a History of Eczema Herpeticum. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):260-9.e2697.

53. Silverberg JI. Atopic Dermatitis in Adults. Med Clin North Am. 2020;104(1):157-76.

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

55. Yamaoka K. Benefit and Risk of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on Herpes Zoster. Drug Saf. 2016;39(9):823-40.

56. Yawn B, Saddier P, Wollan P, et al. Population-Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction. Mayo Clin Proc. 2007;82(11):1341-9.

57. Kedar S, Jayagopal L, Berger J. Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus. J Neuroophthalmol. 2019;39(2):220-31.

58. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, et al. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2005;141(9):1123-7.

59. Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. Br J Dermatol. 2010;163(5):1036-43.

60. Mansfield KE, Schmidt SAJ, Darvalics B, et al. Association Between Atopic Eczema and Cancer in England and Denmark. JAMA Dermatol. 2020.

61. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. Leuk Lymphoma. 2003;44 Suppl 3:S49-54.

62. Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):28-33.

63. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-607.

64. Zhang AS, J. Association of Atopic Dermatitis With Being Overweight and Obese: A Systematic Review and Metaanalysis. J Am Acad Dermatol. 2015;72(4):606-16e4.

65. Silverberg JI. Atopic disease and cardiovascular risk factors in US children. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(3):938-40.e1.

66. Silverberg J, Greenland P. Eczema and Cardiovascular Risk Factors in 2 US Adult Population Studies. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):721-8.e6.

67. XELJANZ Tablets [package insert]. Shibuya-Ku, Tokyo; Pfizer Japan Inc., Sep 2019.

68. Weinblatt M, Taylor P, Burmester G, et al. Cardiovascular Safety during Treatment with Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017;2352.

69. Xeljanz (tofacitinib) Article-20 procedure - Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. EMA. 2019;584781.

70. Isoyama T, Kato N, Ito Y, et al. Growth standard charts for Japanese Children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2016 Apr;25(2):71-76

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。