2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 強直性脊椎炎の概要 8
2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報 9
2.5.1.3 強直性脊椎炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画 10
2.5.1.3.1 海外臨床開発計画 10
2.5.1.3.2 国内臨床開発計画 11
2.5.1.3.3 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 11
2.5.1.3.4 国内開発への規制当局の助言 13
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 13
2.5.1.5 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 13
2.5.1.6 参考文献 13
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態 19
2.5.3.2 薬物相互作用 19
2.5.3.3 有効性及び安全性に関する曝露－反応関係 20
2.5.3.4 用法・用量の妥当性 20
2.5.4 有効性の概括評価 21
2.5.4.1 試験デザイン及び評価項目 21
2.5.4.1.1 M16-098 試験 21
2.5.4.1.2 M19-944 試験 26
2.5.4.2 結果 29
2.5.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性 29
2.5.4.2.2 有効性の結果 31
2.5.4.2.3 日本人集団の有効性解析 45
2.5.4.3 有効性のまとめ 46

2.5.4.4 参考文献.....51
2.5.5 安全性の概括評価.....54
2.5.5.1 曝露状況.....54
2.5.5.2 有害事象.....55
2.5.5.2.1 有害事象の概要.....56
2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象.....60
2.5.5.2.3 重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象.....61
2.5.5.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....70
2.5.5.3.1 臨床検査値.....70
2.5.5.3.2 バイタルサイン.....70
2.5.5.3.3 妊娠.....71
2.5.5.3.4 特別な患者集団での安全性.....71
2.5.5.4 日本人患者の結果.....72
2.5.5.4.1 M16-098 試験.....72
2.5.5.4.2 M19-944 試験.....73
2.5.5.5 安全性の結論.....75
2.5.5.6 参考文献.....76
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....77
2.5.6.1 治療の背景.....77
2.5.6.1.1 疾患又は症状.....77
2.5.6.1.2 現行の治療.....77
2.5.6.2 プロダクト・プロファイル.....77
2.5.6.2.1 ベネフィット.....80
2.5.6.2.2 リスク.....86
2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性.....89
2.5.6.3 リスク管理のための方策.....89
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価のまとめ.....89
2.5.6.5 補遺.....91
2.5.6.6 参考文献.....91
2.5.7 参考文献.....95

表一覧

表 2.5.1-1. 臨床データパッケージ 13
表 2.5.4-1. 投与 14 週時の主要評価項目及び多重性を調整した主な副次評価項目：M16-098 試験 24
表 2.5.4-2. 主要評価項目及び主な副次評価項目の主要解析方法：M16-098 試験 25
表 2.5.4-3. 臨床反応；投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験 34
表 2.5.4-4. 臨床反応；投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）（FAS）：M16-098 試験 35
表 2.5.4-5. 臨床反応；投与 14 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量（平均値）（AO-MMRM，FAS）：M19-944 試験 37
表 2.5.4-6. 臨床反応；投与 14 週時の ASAS20 / PR 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）（FAS）：M19-944 試験 38
表 2.5.4-7. 投与 14 週時及び投与 52 / 64 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験 40
表 2.5.4-8. 投与 14 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量（平均値）（AO-MMRM，FAS）：M19-944 試験 42
表 2.5.4-9. 投与 14 週時及び投与 64 週時の炎症の客観的評価のベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験 44
表 2.5.4-10. 投与 14 週時の炎症の評価のベースラインからの変化量（平均値）（AO，FAS）：M19-944 試験 45
表 2.5.5-1. 第 1 ピリオドの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M16-098 試験 56
表 2.5.5-2. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M16-098 試験 57
表 2.5.5-3. 二重盲検投与期の有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M19-944 試験 58
表 2.5.5-4. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M19-944 試験 59
表 2.5.6-1. 強直性脊椎炎の疾患活動性評価項目の要約（ウパダシチニブ 15 mg QD 投与対プラセボ）：M16-098 試験 82

表 2.5.6-2. ウパダシチニブ 15 mg QD 投与による脊椎 MRI，SI 関節 MRI 及び hsCRP の改善：M16-098 試験 83
表 2.5.6-3. ウパダシチニブ 15 mg QD 投与による疼痛，機能関連の影響及び QoL の改善：M16-098 試験 84

図一覧

図 2.5.4-1. 試験デザインの概略：M16-098 試験 22
図 2.5.4-2. 試験デザインの概略：M19-944 試験 27
図 2.5.4-3. ウパダシチニブ投与 0 週時から投与 64 週時までの ASAS40 反応率の推移（AO，FAS）：M16-098 試験 33
図 2.5.4-4. ウパダシチニブ投与 0 週時から投与 14 週時までの ASAS40 反応率の推移（NRI-MI，FAS）：M19-944 試験 36
図 2.5.6-1. ウパダシチニブ 15 mg QD 投与対プラセボのベネフィット・リスク評価の分類....78
図 2.5.6-2. ウパダシチニブ 15 mg QD 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：M16-098 試験 79
図 2.5.6-3. ウパダシチニブ 15 mg QD 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：M19-944 試験 80

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ABT-494	－	ウパダシチニブ
AE	Adverse Event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	as observed	－
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society	国際脊椎関節炎評価学会
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	－
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	バース強直性脊椎炎疾患活動性指標
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	バース強直性脊椎炎疾患機能指標
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	バース強直性脊椎炎疾患計測学指標
$BASMI_{lin}$	Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	線形バース強直性脊椎炎疾患計測学指標
bDMARD	biologic disease-modifying antirheumatic drugs	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BMI	body mass index	体格指数
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	（既存の）合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
EU	European Union	欧州連合
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue	慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団

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）
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HI	Health Index	健康指標
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性たん白
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JPSA	Japan population sub-group analysis	－
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要心血管イベント
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score	マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重補完法
MMRM	mixed effect model repeated measurement	混合効果・反復測定モデル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	non-responder imputation	ノンレスポンダーインピュテーション
NRS	numeric rating scale	数値化格付けスケール
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド系抗炎症薬
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial	－
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PT	preferred term	（ICH 国際医薬用語集の）基本語
PtGA	patient's Global Assessment of Disease Activity	疾患活動性の患者による全般的評価
QD	once daily	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
SF-36	36-Item Short Form Health Survey	36 項目 Short Form 健康調査票
SF-36 MCS	36-Item Short Form Health Survey Mental Component Summary	36 項目 Short Form 健康調査票精神的側面の QoL サマリー
SF-36 PCS	36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary	36 項目 Short Form 健康調査票身体的側面の QoL サマリー
SI	sacroiliac	仙腸（関節）

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）
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	（ICH 国際医薬用語集の）器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
SSZ	Sulfasalazine	サラゾスルファピリジン
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害（に関する質問票）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 強直性脊椎炎の概要

脊椎関節炎は，臨床所見，放射線画像所見，及び遺伝子特性が共通する一群の疾患である [1]。これには強直性脊椎炎，関節症性乾癬，反応性関節炎，腸炎性関節炎，炎症性腸疾患関連関節炎，及び分類不能脊椎関節炎が含まれる [1, 2]。より普遍的で一貫した脊椎関節炎患者の分類法は，体軸性又は末梢性脊椎関節炎の主要で重要な臨床症状による分類である [3, 4]。国際脊椎関節炎評価学会（以下「ASAS」）は，体軸性脊椎関節炎患者 [5] 及び末梢性脊椎関節炎患者 [3] の分類基準を提案し，それらの妥当性を確認した。

体軸性脊椎関節炎の一連の疾患症状は，1984 年の改訂 New York criteria を基に強直性脊椎炎と X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の 2 つに大別され，強直性脊椎炎に分類するには従来型単純 X 線像で仙腸関節炎が認められなければならない [6]。強直性脊椎炎患者と X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者の臨床症状，疾病による患者への負荷及び治療反応性は類似しており，体軸性脊椎関節炎のこれら 2 つのカテゴリを区別する主な特徴となるのが，単純 X 線像における仙腸関節炎の存在である [7-10]。

強直性脊椎炎の臨床症状として，炎症性の背部痛，脊椎可動域の制限，付着部炎，並びに末梢関節及び関節外の症状を特徴とする [1, 7]。無治療のまま放置すると，強直性脊椎炎により重度の背部痛が引き起こされ，結果として機能性及び可動性喪失が悪化し，体軸骨格の癒合や生活の質（QoL）の低下に至る [2, 7]。

また，治療における不確実性として，慢性背部痛に対する初期管理はリウマチが専門でない医者によって行われることが多く，強直性脊椎炎を背部痛の原因と認識しない可能性があり，そのため診断が遅れ，治療が不十分となる場合がある [11]。単純 X 線像に代わり磁気共鳴画像法（以下「MRI」）を用いて仙腸関節炎を発見することで，初期段階の体軸性脊椎関節炎を特定できる可能性があり，活動性体軸性脊椎関節炎の治療患者集団の拡大につながると考えられる。

強直性脊椎炎の有病率は地域によって異なり，最大 0.5%と推定されている [12-14]。X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の推定有病率も同程度であり，米国における体軸性脊椎関節炎の全体の有病率は約 1%まで又はそれ以上であるが，総人口に占める割合は更に高い [15, 16]。日本において強直性脊椎炎は厚生労働省指定難病であり，強直性脊椎炎の有病率はわずか 0.0065%と推定されており，欧米諸国と比較して日本の強直性脊椎炎の有病率は低い [17]。

2016 年には ASAS とヨーロッパリウマチ学会（EULAR）により体軸性脊椎関節炎の治療に関する改訂 recommendation[18]，2019 年には米国リウマチ学会 / 米国脊椎炎協会 / 脊椎関節炎研究・治療ネットワーク（SPARTAN）により体軸性脊椎関節炎の治療に関する改訂 recommendation が発表された [19]。体軸性脊椎関節炎の第一選択治療は，非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）である。1 種類の NSAID による治療が不成功の場合，別の NSAID への変更が推奨される。少なくとも計 4 週間に及ぶ 2 種類の NSAID による治療にもかかわらず高い疾患活動性が持続する患者には，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）の開始が

推奨され，現行診療ではまず腫瘍壊死因子（以下「TNF」）阻害薬が使用される。TNF 阻害薬療法が不成功の場合，別の TNF 阻害薬又はインターロイキン（以下「IL」）-17 阻害薬への切換えが推奨される。この推奨は，TNF 阻害薬及び IL-17 阻害薬であるセクキヌマブの強直性脊椎炎を対象としたランダム化比較対照試験において，総合的に良好なベネフィット / リスクプロファイルが認められたことに基づく [7, 20-25]。また複数の TNF 阻害薬が，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象にした比較対照試験において好成績を示している [8, 26-28]。しかしながら，体軸性脊椎関節炎の治療における最近の進歩にもかかわらず，TNF 阻害薬の試験において ASAS40 反応を示す患者は約 45%–50%にすぎず，寛解状態に達する患者はわずか 15%–20%ほどであり，依然として大きなアンメットメディカルニーズが存在する。加えて，関節リウマチや関節症性乾癬といった他のリウマチ性疾患に比べると，まだ治療法が限られている。体軸性脊椎関節炎の場合，既存の合成 DMARD 及び長期の副腎皮質ステロイドが有効でなく，これらは体軸性症状の治療に推奨されない [18]。

TNF 阻害薬及びセクキヌマブに加えて，ウステキヌマブ（IL-12 / 23 阻害薬）及びリサンキズマブ（IL-23 阻害薬）も強直性脊椎炎の治療薬として評価されているが，有効性は示されていない [29-31]。他の IL-17 阻害薬については，強直性脊椎炎 [32-35] 及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 [35, 36] の治療に有効性が示されている。また，近年ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬であるトファシチニブ及びフィルゴチニブが，強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験で有効性を示し，強直性脊椎炎の徴候及び症状に対する有効性，並びに MRI による脊椎関節及び仙腸関節における活動性炎症の軽減が示されている [37-39]。

国内においては，日本リウマチ学会により，強直性脊椎炎（AS）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（2010 年 10 月改訂版）[40] が，日本脊椎関節炎学会により，脊椎関節炎診療の手引き 2020 が発表された [41]。少なくとも 3 ヵ月以上の NSAID による治療を実施し，効果不十分である患者に対して TNF 阻害薬の開始が推奨されているが，海外の治療方針との大きな差異はなく，強直性脊椎炎の治療薬として TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬以外に承認された bDMARD はない。なお，国内では TNF 阻害薬であるアダリムマブ及びインフリキシマブ，IL-17 阻害薬についてはセクキヌマブ，イキセキズマブ及びブロダルマブが強直性脊椎炎の適応を取得している。JAK 阻害薬については，強直性脊椎炎に対して承認されている薬剤はない。

以上のことから，強直性脊椎炎の治療薬として承認されている bDMARD は限定的であり，これらの治療において十分な効果が得られない現状を踏まえると，新たな作用機序を持つ治療選択肢が望まれている。

2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報

ウパダシチニブ（ABT-494）は，選択的かつ可逆的な JAK 阻害薬である。ウパダシチニブは，関節リウマチの治療薬として 2019 年 8 月に米国，2019 年 12 月に欧州連合（以下「EU」），2020 年 1 月に日本で承認されており，関節症性乾癬の治療薬として，2021 年 1 月に EU，2021 年 5 月に日本で承認されている。現在，ウパダシチニブは，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節

炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，多関節型若年性特発性関節炎，高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎を含むその他の免疫介在性炎症性疾患の治療薬としても開発中である。これらの免疫関連疾患の発症機序には JAK 経路を介するシグナル伝達に様々な炎症性サイトカインが関与していることを根拠としている。JAK シグナル伝達を活性化することにより，生存因子，サイトカイン，ケモカイン，及び白血球による細胞輸送や細胞増殖を促進するその他の分子が発現し，これらが炎症性疾患や自己免疫疾患の一因となる [42, 43]。

JAK ファミリーは，JAK1，2，3 及びチロシンキナーゼ 2 の 4 種類で構成される [44]。JAK ファミリーのうち，JAK1 は炎症性サイトカインのシグナル伝達において重要であるが，JAK2 は赤血球成熟にとって重要であり，JAK3 は免疫監視及びリンパ球機能に関わるシグナル伝達において重要な役割を示す。In vitro 選択性アッセイにおいて，ウパダシチニブは他のアイソフォームと比較して JAK1 を強く阻害することが確認された。ウパダシチニブの高い選択性により，選択性の低い他の JAK 阻害薬と比較してベネフィット / リスクプロファイルの改善が期待されている。他の JAK 阻害薬であるトファシチニブ及びフィルゴチニブの強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験における有効性から [37-39]，JAK を介した経路の阻害は，強直性脊椎炎患者に対する有効な治療であることが示唆される。

2.5.1.3 強直性脊椎炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画

強直性脊椎炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発は，成人の活動性強直性脊椎炎患者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回の投与の有効性及び安全性を評価する目的で計画された。当該臨床開発計画は，2 種類以上の NSAID で効果不十分又は NSAID に対して忍容性がなかったか禁忌で，bDMARD の使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 II/III 相ランダム化プラセボ対照試験（M16-098 試験）及び bDMARD による治療で効果不十分な活動性強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 III 相ランダム化プラセボ対照試験（M19-944 試験 Study 1）で構成された。M19-944 試験は強直性脊椎炎患者を対象とした Study 1 と X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした Study 2 で構成されるが，以降，特に断りのない限り，M19-944 試験は M19-944 試験 Study 1 のことを指す。

今般，M16-098 試験及び M19-944 試験にて強直性脊椎炎に対するウパダシチニブの有効性及び良好な安全性が確認されたことから，強直性脊椎炎の効能又は効果に対し，ウパダシチニブの承認申請を行うこととした。

2.5.1.3.1 海外臨床開発計画

強直性脊椎炎を対象としたウパダシチニブの臨床開発は，成人の活動性強直性脊椎炎患者を対象とした，日本を含む国際共同第 II/III 相試験（M16-098 試験）及び国際共同第 III 相試験（M19-944 試験）で構成される。

M16-098 試験は，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，多施設共同試験であり，14 週間の二重盲検投与期及び 90 週間の非盲検継続投与期で構成される。本試験では，2 種類以上の NSAID で効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした。本試験では，ウパダシチニブの投与量及び投与方法を 15 mg 1 日 1 回として有効性及び安全性を評価した。この投与量は，[redacted]を対象とした[redacted]の臨床試験結果及び[redacted]患者を対象とした[redacted]の臨床試験結果の情報を基に，関連するベネフィット / リスクバランスも考慮したうえで決定した。本試験の主要評価項目は，投与 14 週時における ASAS40 反応を達成した被験者の割合（以下「ASAS40 反応率」）として，プラセボと比較した。

M19-944 試験の試験デザインは M16-098 試験と類似している。M16-098 試験との主な試験デザインの違いとして，M19-944 試験では対象患者を bDMARD による治療で効果不十分な成人の活動性強直性脊椎炎患者とし，非盲検継続投与期の後に長期継続投与期を設定した。M19-944 試験の二重盲検投与期間，非盲検継続投与期間，ウパダシチニブの投与量及び投与方法，並びに主要評価項目は M16-098 試験と同様である。

本承認申請時において，ウパダシチニブの強直性脊椎炎の効能又は効果に対し，2021 年 1 月に EU で承認が得られており（既存治療で効果不十分な成人の強直性脊椎炎患者の治療として），米国では 2020 年 8 月に承認申請をした。

2.5.1.3.2 国内臨床開発計画

国内での臨床開発計画では，国際共同第 II/III 相試験（M16-098 試験）及び国際共同第 III 相試験（M19-944 試験）のいずれにも日本人患者を組み入れる計画とした。

本承認申請では M16-098 試験の投与 1 年データカットオフ時（データカットオフ 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）及び M19-944 試験の投与 14 週データカットオフ時（データカットオフ 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）の結果を用いた。

2.5.1.3.3 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

本承認申請時において，評価資料として，日本人強直性脊椎炎患者を含む国際共同第 II/III 相試験（M16-098 試験）及び国際共同第 III 相試験（M19-944 試験）の結果を用いることとした。

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

内因性要因

内因性要因がウパダシチニブの薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられる。強直性脊椎炎患者を対象にウパダシチニブの薬物動態を評価するため，M16-098 試験から得たデータを用いて母集団薬物動態分析を実施したところ，アジア人及び非アジア人の被験者間のウパダシチニブ薬物動態パラメータは類似していた（2.7.2.3.2 項）。また，これらの結果は関節リウマチを含む他の疾患におけるウパダシチニブの成績とも一致しており，ウパダシチニブの薬物動態パラメータに対して人種は有意な共変量ではなかった。

強直性脊椎炎の発症リスクについて，遺伝的要因としてヒト白血球抗原（以下「HLA」）-B27 の陽性率があげられる。一般的な欧米の母集団に比べて，日本人の母集団の HLA-B27 の陽性率が極めて低いと考えられていたが，近年の臨床試験において日本人強直性脊椎炎患者の HLA-B27 の陽性率も欧米の患者と同様に高かったことが示されている [17]。また，それ以外の疾患の特徴についても欧米の強直性脊椎炎患者と類似している。以上より，上述の遺伝的要因が日本人強直性脊椎炎患者の薬剤応答性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

外因性要因

体軸性脊椎関節炎について，疾患概念は国内外で大きな差異はなく，体軸性脊椎関節炎の診断は，徴候及び症状に基づき患者が報告した既往歴，検査所見及び画像所見などの臨床的情報を考慮して，リウマチ専門医などの医師が実施する。診断アルゴリズムが ASAS によって提唱されており，国際的にこのアルゴリズムが適用されている [45]。

強直性脊椎炎については，臨床的基準（炎症性背部痛，脊椎可動性の低下，胸郭可動域の縮小）の有無に基づいて国際的に 1984 年の改訂 New York criteria が用いられており，仙腸関節炎の X 線基準を満たすことで強直性脊椎炎に分類される [6]。また，疾患活動性の評価方法に国内と海外で違いはなく，国際的な評価指標が用いられている。

国内外において治療方針は同様であり，治療薬は国内外で大きな差異はなく，ウパダシチニブの有効性及び安全性評価に影響する可能性は低い。

以上より，M16-098 試験及び M19-944 試験において，日本人部分集団と全体集団にデータの一貫性が示された場合，海外データの利用は可能と判断した。

日本人部分集団と全体集団の一貫性について

M16-098 試験及び M19-944 試験では，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率において，日本人部分集団及び全体集団におけるウパダシチニブ 15 mg の有効性に一貫性が認められた（2.5.4.2.3 項）。

以上より，日本人部分集団と全体集団でウパダシチニブ 15 mg の有効性に一貫性が示されたことから，日本人患者での有効性及び安全性を評価する目的で，海外データを含む M16-098 試験及び M19-944 試験の臨床試験成績を国内承認申請に用いることは妥当と判断した。また，日本

人部分集団の症例数は限定的であるものの，主な副次評価項目の結果においても，全体集団との一貫性を示した。

2.5.1.3.4 国内開発への規制当局の助言

ウパダシチニブの強直性脊椎炎を対象とする臨床開発計画に関し，医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）を行い，[redacted]及び[redacted]（[redacted]及び[redacted]を含む）について相談した。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請に使用した国内外で行われたウパダシチニブの臨床試験では，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠し治験を実施した。

2.5.1.5 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

本承認申請に用いた臨床データパッケージは表 2.5.1-1 のとおりである。

表 2.5.1-1. 臨床データパッケージ

開発の相	試験番号	日本人の参加の有無	試験のカテゴリ (評価 / 参考)	提出データ
国際共同試験				
第 II/III 相	M16-098 (5.3.5.1-1 項)	○	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日でカットオフした有効性・安全性データ(52 週間以上)
第 III 相	M19-944 (5.3.5.1-2 項)	○	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日でカットオフした有効性・安全性データ(14 週以上)

2.5.1.6 参考文献

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
2. Mahmood F, Helliwell P. Ankylosing spondylitis: a review. Europ Med J. 2017;2(4):134-9.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.

4. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374(26):2563-74.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
6. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8.
7. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73-84.
8. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39-47.
9. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum. 2015;44(5):556-62.
10. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. Arthritis Rheum. 2013;65(12):3096-106.
11. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. Clin Rheumatol. 2019;38(3):625-34.
12. Braun J, Bollow M, Remlinger G. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum. 1998;41(1):58-67.
13. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):689-93.
14. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008;58(1):15-25.
15. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. Am J Med Sci. 2013;345(6):431-6.
16. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(2):110-8.

17. Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. J Rheumatol. 2001;28(3):554-9.

18. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.

19. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599-613.

20. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum. 2005;52(2):582-91.

21. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136-46.

22. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3230-6.

23. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402-12.

24. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48.

25. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):571-5.

26. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):815-22.

27. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2014;66(8):2091-102.

28. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(10):2702-12.

29. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). Ann Rheum Dis. 2014;73(5):817-23.

30. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(2):258-70.

31. Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1295-302.

32. van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis. 2020;79(5):595-604.

33. van der Heijde D, Wei JC, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10163):2441-51.

34. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2019;71(4):599-611.

35. Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, et al. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Ann Rheum Dis. 2021;0:1-8.

36. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2020;395(10217):53-64.

37. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1340-7.

38. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2021;0:1-10.

39. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2018;392(10162):2378-87.

40. 日本リウマチ学会. 強直性脊椎炎（AS）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（2010 年 10 月改訂版） https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_AS_101124.pdf Accessed 17 May 2021.

41. 日本脊椎関節炎学会，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班. 脊椎関節炎診療の手引き 2020. 診断と治療社. 2020.

42. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. N Engl J Med. 2013;368(2):161-70.

43. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. J Cell Sci. 2004;117(8):1281-3.

44. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. J Immunol. 2007;178(5):2623-9.

45. van den Berg R, Hooge M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1646-53.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

市販用 15 mg 製剤は商業用ロゴがある紫色の錠剤であり，Sligo（アイルランド）のアッヴィの製造施設で製造される。M16-098 試験では，臨床試験用製剤を用い，15 mg の 1 日 1 回の用法・用量が検討された。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。本試験で使用した臨床試験用製剤と市販用製剤は，関節症性乾癬の承認申請時に提出した絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後投与時における成績（M20-017 試験）より，生物学的に同等な製剤であることが確認されている。そのため，臨床試験用製剤と市販用製剤での食事の影響は同様と考えられる。

関節リウマチの承認申請時に実施した第 I 相試験（M15-878 試験）から，ウパダシチニブ市販用製剤を投与後の血漿中 C_{max} 及び AUC_{inf} は，高脂肪/高カロリー食の摂取によってそれぞれ 39%及び 29%増加するものの，臨床的に意味のない程度の影響であることが示されている。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，強直性脊椎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。M16-098 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，強直性脊椎炎を対象とした開発において新たな臨床薬理試験は実施していない。

強直性脊椎炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態及び曝露量と有効性及び安全性の関係は M16-098 試験で得られたデータを用いて評価した。詳細は 2.7.2 項に記載し，本項ではその概略を示す。

2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態

M16-098 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，強直性脊椎炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した。

<u>ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響</u>

第 II/III 相試験において強直性脊椎炎患者及び関節リウマチ患者にウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与したときのウパダシチニブの血漿中曝露量（実測値及びモデル推定値）は同程度であり，また，人種差も認められなかった。

体重，年齢，人種，性別，肝機能障害及び腎機能障害の影響に関する評価は関節リウマチ申請時に提出済みであり（関節リウマチ申請時 CTD2.7.2.3.5.2 から 2.7.2.3.5.5），これらの内因性要因を有する被験者に対する用量調節は必要ないと考えられる。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，投与しないこととする。

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。また，強い CYP2D6 阻害薬，OATP1B 阻害薬，メトトレキサート，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。更に，ウパダシチニブは，メトトレキサート，経口避妊薬（エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル），スタチン系薬剤（ロスバスタチン，アトルバスタチン）並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A で代謝される薬物の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。

2.5.3.3 有効性及び安全性に関する曝露－反応関係

M16-098 試験で得られたデータを用いて曝露－反応解析を実施し，強直性脊椎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。有効性評価項目に関しては，ウパダシチニブ曝露量と投与 14 週時における ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率との関係性を検討した。その結果，ウパダシチニブ濃度上昇に伴って ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率が高くなる傾向は認められなかった。

安全性に関しては，投与 14 週時の感染症，血小板数のベースラインからの増加，Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率について，ウパダシチニブ曝露量の増加に伴う増加傾向は認められなかった。14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少）の発現率に関しては，ウパダシチニブ曝露量の増加により緩やかに増加する傾向が認められたものの，より臨床的に意味のある 14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインから 2 g/dL 超減少の発現は認められなかった。

2.5.3.4 用法・用量の妥当性

有効性に関する投与 14 週時の ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率の曝露－反応解析では，ウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与群において，ウパダシチニブ曝露量の増加に伴い有効性が高くなる傾向は認められなかった。この結果より，ウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与で得られる曝露量で強直性脊椎炎患者に対する有効性は最大に達しており，1 日 1 回 15 mg より高い投与量で更に有効性が高くなる可能性は低いと考えられた。また，強直性脊椎炎患者から得られたデータを用いて安全性に関する曝露－反応解析を実施した結果，これまでに関節リウマチ患者で認められていなかった新たな曝露量依存的な有害事象及び臨床検査値異常は特定されなかった。

以上の曝露－反応解析の結果は，強直性脊椎炎患者にウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与するという本申請用量を支持するものであった。

2.5.4 有効性の概括評価

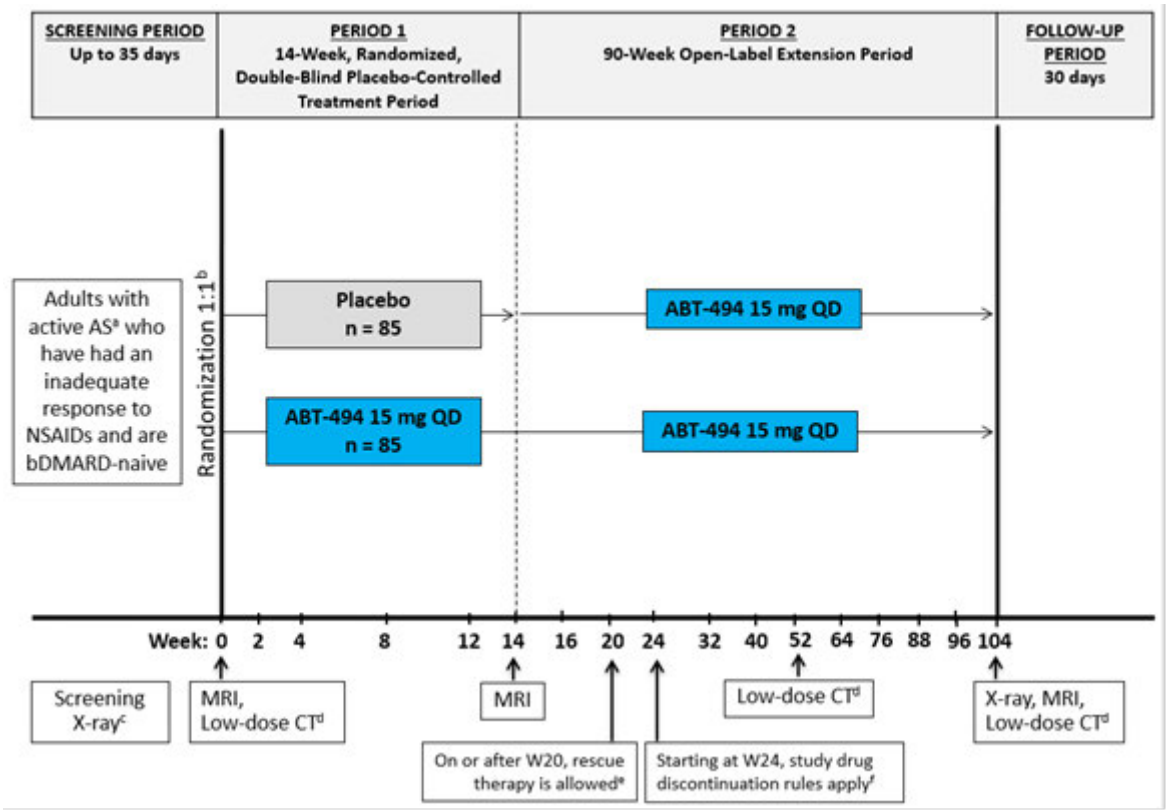
2.5.4.1 試験デザイン及び評価項目

2.5.4.1.1 M16-098 試験

M16-098 試験は，活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，2 つのピリオドで構成される多施設共同第 II/III 相試験である（図 2.5.4-1）。第 1 ピリオドは，非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）で効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）使用経験のない活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較評価する 14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間である。対象被験者は，2 種類以上の NSAID を最大推奨用量又は最大耐量で計 4 週間以上投与され，治験責任（分担）医師によって効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された患者とした。また，本試験に適切な被験者集団の選定及び試験期間中の被験者の安全性確保のため，その他にも選択基準及び除外基準を設定した。適格基準を満たした被験者をウパダシチニブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する非盲検長期継続投与期間である。第 2 ピリオドでは，すべての被験者にウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与するが，本試験期間中，治験実施医療機関及び被験者に対して第 1 ピリオドの治療割付けの盲検性を維持することとした。

図 2.5.4-1. 試験デザインの概略：M16-098 試験



AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; CT = computer tomography; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; MRI = magnetic resonance imaging; NRS = numeric rating scale; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; SSZ = Sulfasalazine; ULN = upper limit of normal; W = week

a. Clinical diagnosis of AS and meeting the modified New York Criteria for AS. Subject must have had baseline disease activity as defined by having BASDAI score ≥ 4 and Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 – 10 NRS at the Screening and Baseline Visit.

b. Stratified by geographic region (US/Canada, Japan, rest of world) and hsCRP (≤ ULN vs > ULN).

c. The x-rays of the spine and pelvis were not required during the Screening Period if the subject had a previous anteroposterior pelvis x-ray and lateral spine x-rays within 90 days of the Screening Period, provided that the x-rays were confirmed to be adequate for the required evaluations and were deemed acceptable by the central imaging vendor.

d. For subjects at select sites who consent to participation in the low-dose CT scan substudy.

e. Starting at Week 16, subjects who do not achieve at least an ASAS20 response at two consecutive visits will have the option to add or modify doses of NSAIDs, acetaminophen/paracetamol, low potency opioid medications (tramadol or combination of acetaminophen and codeine or hydrocodone), and/or modify dose of MTX or SSZ at Week 20 or thereafter.

f. Starting at Week 24, subjects who still do not achieve at least an ASAS20 response at two consecutive visits will be discontinued from study drug treatment.

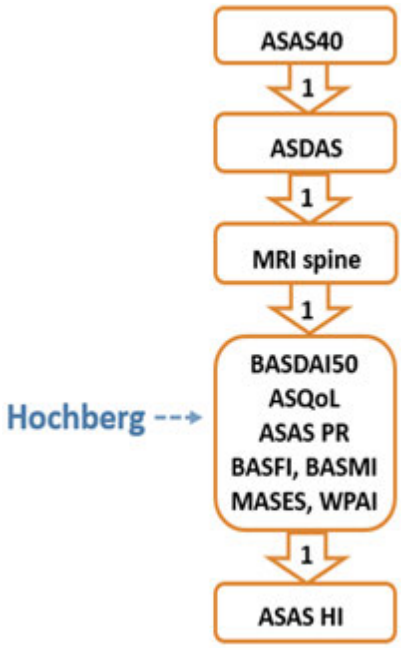
相互参照：M16-098 試験中間 CSR Figure 1

主要評価項目は，投与 14 週時における国際脊椎関節炎評価学会（以下「ASAS」）40 反応を達成した被験者の割合（以下「ASAS40 反応率」）とした。ASAS40 反応率は，下記の 4 ドメイン中 3 ドメイン以上において，ベースラインから 40%以上及び 2 単位以上（0–10 評価スケールに基づく）改善し，かつ残るドメインで悪化が認められなかった被験者の割合と定義した。

- 疾患活動性の患者による全般的評価（以下「PtGA」）—PtGA（数値化格付けスケール［以下「NRS」］スコア 0–10）
- 疼痛—全般背部痛の患者による評価（NRS スコア 0–10）
- 機能—バース強直性脊椎炎疾患機能指標（以下「BASFI」）（NRS スコア 0–10）
- 炎症—朝のこわばりに関連する 2 つのバース強直性脊椎炎疾患活動性指標（以下「BASDAI」）の質問の平均値（BASDAI の質問 5 及び 6 の NRS スコア 0–10 の平均値）

主要評価項目及び多重性を調整した主な副次評価項目を投与 14 週時に評価した。投与 14 週時におけるこれらの評価項目を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1. 投与 14 週時の主要評価項目及び多重性を調整した主な副次評価項目：M16-098 試験

Rank Upadacitinib vs Placebo alpha = 0.05	Endpoint
	Proportion of subjects with ASAS40 (Primary Endpoint) Δ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) (CRP) Δ MRI Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) score (Spine) Proportion of subjects with BASDAI50 response Δ Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) Proportion of subjects with ASAS partial remission (PR) Δ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) Δ Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index ($BASMI_{lin}$) Δ Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) Δ Work Productivity & Activity Impairment (WPAI) Δ ASAS Health Index (HI)

Δ change from baseline

Note: BASDAI50, ASQoL, ASAS PR, BASFI, $BASMI_{lin}$, MASES, and WPAI were tested in the Hochberg procedure, and no ranking was specified among them. Per the Hochberg procedure, all endpoints were tested using the assigned α according to the magnitude of nominal *P*-value starting from the largest one. If an endpoint was significant, all endpoints with smaller *P*-values were significant. If an endpoint was not significant, then the procedure advanced to the next endpoint.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.1　9

追加の評価項目については，2.7.3.1.2.1 項及び 2.7.3.1.3 項に示した。

統計解析

M16-098 試験の有効性の解析方法に関する詳細は，2.7.3.1.5.1 項及び統計解析計画書に記載した（M16-098 試験中間治験総括報告書［以下「M16-098 試験中間 CSR」］Appendix 16.1　9）。多重性を調整した主な副次評価項目の解析において，ステップダウン法による検定手順には Hochberg 法により検定した評価項目（BASDAI50 反応を達成した被験者の割合［以下「BASDAI50 反応率」］及び ASAS 部分寛解［以下「PR」］率と Ankylosing Spondylitis Quality of Life［以下「ASQoL」］，BASFI，線形バース強直性脊椎炎疾患計測学指標［以下

「$BASMI_{lin}$」］，マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア［以下「MASES」］並びに仕事の生産性及び活動障害［以下「WPAI」］のベースラインからの変化量）も含めた（表 2.5.4-1）。Hochberg 法では，*P* 値の大きさに基づき調整した α を割り当てた。主要解析方法の要約を表 2.5.4-2 に示す。

すべての有効性の解析は，ランダムに割り付けられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた最大の解析対象集団（以下「FAS」）を対象に実施した（2.7.3.1.4 項）。

表 2.5.4-2. 主要評価項目及び主な副次評価項目の主要解析方法：M16-098 試験

Endpoints (upadacitinib vs placebo)	Primary Analysis Methods
Proportion of subjects achieving: • ASAS40 • ASAS PR • BASDAI50 • ASAS20	• Point estimate and 95% CI of the response rate for upadacitinib group and placebo group. The 95% CI was based on normal approximation. • Point estimate, 95% CI, and *P*-value for the treatment comparison between upadacitinib group and placebo group, where the *P*-value is constructed using the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor of hsCRP level (≤ ULN vs > ULN). The 95% CI was based on normal approximation. • Imputation: NRI for primary analysis • Analysis Set: FAS
Change from Baseline in: • ASDAS(CRP) • MRI SPARCC Spine score • ASQoL • BASFI • $BASMI_{lin}$ • MASES • WPAI • ASAS HI • MRI SPARCC SI joint score	• LS mean and 95% CI within each treatment group using MMRM model with fixed effects of treatment, visit and treatment-by-visit interaction, hsCRP level (≤ ULN vs > ULN) and baseline value as covariate. • LS mean, 95% CI and P-values between upadacitinib group and the placebo group using MMRM model with fixed effects of treatment, visit and treatment-by-visit interaction, hsCRP level (≤ ULN vs > ULN) and baseline value as covariate. • Analysis Set: FAS

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.1 9

計画された解析に関する変更の詳細は，M16-098 試験中間 CSR 9.6.2 項及び 9.6.3 項に記載した。また，スウェーデン医薬品庁の要請により，強直性脊椎炎の症状持続期間，付着部炎の既往歴，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）併用及び BASDAI のベースライン時のスコアを検討因子として，投与 14 週時の ASAS40 反応率の部分集団別の事後解析も実施した。

2.5.4.1.2 M19-944 試験

M19-944 試験 Study 1 は，bDMARD で効果不十分な活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，3 つの期間（二重盲検投与期，非盲検継続投与期及び寛解・投与中止期）で構成される多施設共同第 III 相試験であり，現在進行中である（図 2.5.4-2）。

二重盲検投与期は，改訂ニューヨーク基準を満たす強直性脊椎炎と臨床診断され，かつスクリーニング時及びベースライン時に BASDAI スコアが 4 以上並びに全般背部痛の患者による評価スコア（NRS スコア 0–10 に基づく）が 4 以上の活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較評価する 14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間である。被験者は，1 種類又は 2 種類の bDMARD による治療（1 種類以上の腫瘍壊死因子［以下「TNF」］阻害剤又はインターロイキン［以下「IL」］-17 阻害剤）歴があり，効果不十分（適切な用量での bDMARD の 12 週間以上の投与後）又は bDMARD に忍容性がなく（投与期間不問），当該 bDMARD 療法を中止した患者とした。2 種類の bDMARD（TNF 阻害剤及び IL-17 阻害剤の両剤を含む）で効果不十分であった患者は不適格とした。2 種類の bDMARD による治療歴のある被験者の割合は，すべての被験者の 30%以下とした。また，本試験に適切な被験者集団の選定及び試験期間中の被験者の安全性確保のため，その他にも選択基準及び除外基準を設定した。適格基準を満たした被験者をウパダシチニブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

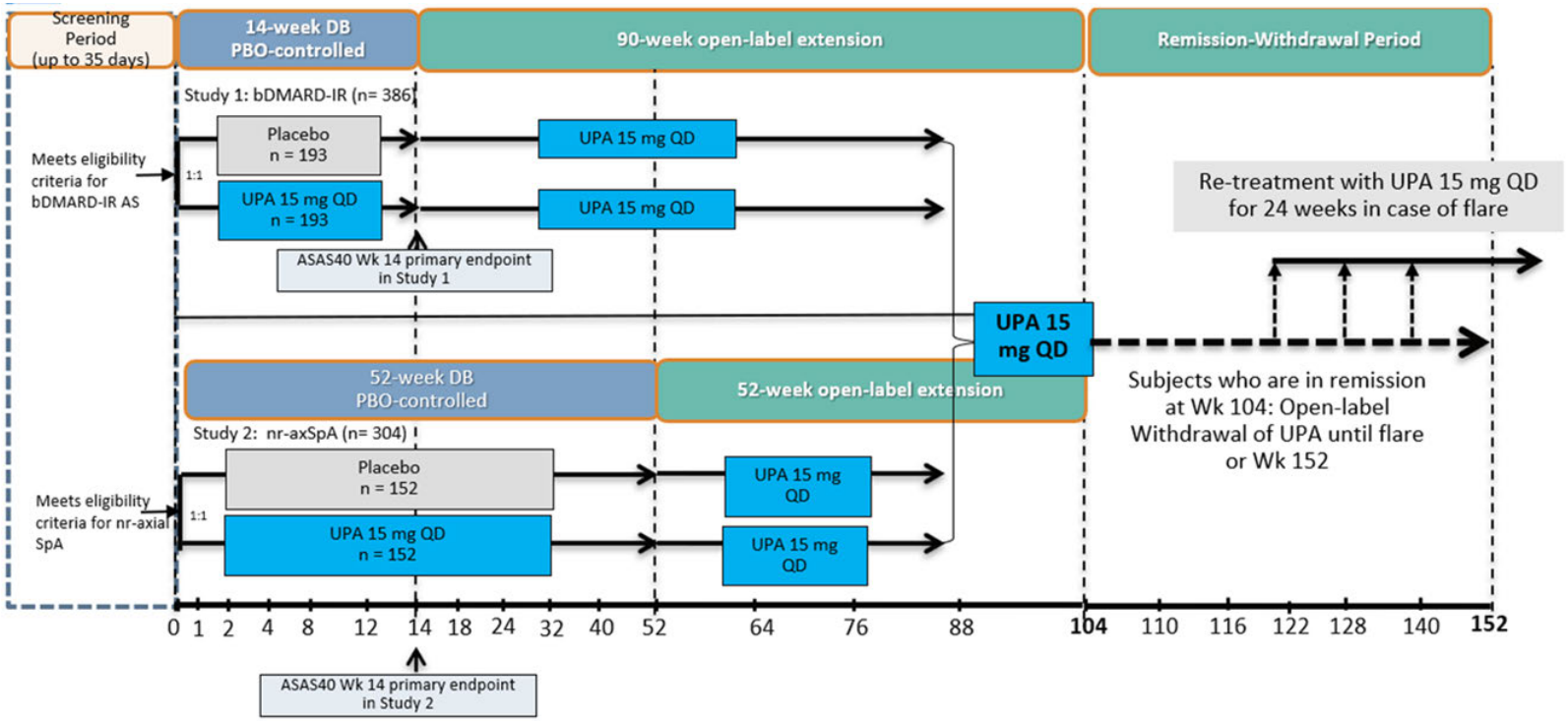
プラセボ群の被験者は，非盲検継続投与期の投与 14 週時にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与へ切り替えた。非盲検継続投与期は，二重盲検投与期を完了した強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び忍容性を評価する非盲検長期継続投与期間である。非盲検継続投与期間中は，すべての被験者にウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与するが，本試験期間中，治験実施医療機関及び被験者に対して二重盲検投与期の治療割付けの盲検性を維持することとした。

寛解・投与中止期

投与 104 週時に強直性脊椎炎疾患活動性スコア（以下「ASDAS」）（C 反応性たん白［以下「CRP」］）1.3 未満，かつ投与 88 週時に ASDAS（CRP）2.1 未満である被験者を非盲検寛解・投与中止期に適格とした。投与開始後 152 週時まで被験者を追跡調査し，疾患のフレアの有無を評価することとした。

以下，特に断りがない限り，「M19-944 試験」は M19-944 試験 Study 1 を示す。

図 2.5.4-2. 試験デザインの概略：M19-944 試験



AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis International Society; bDMARD-IR = biologic disease-modifying antirheumatic drug inadequate responder; DB = double-blind; nr-axSpA = non-radiographic axial spondyloarthritis; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib; Wk = week

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Figure 1

主要評価項目は，投与 14 週時における ASAS40 反応率とした。投与 14 週時の多重性を調整した副次評価項目を以下に示す。

1. ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量
2. 磁気共鳴画像法（以下「MRI」）カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム（以下「SPARCC」）スコア（脊椎）のベースラインからの変化量
3. BASDAI50 反応率（BASDAI スコアにおいてベースラインから 50%以上改善した被験者の割合）
4. ASAS20 反応率
5. ASDAS 非活動性疾患（ASDAS が 1.3 未満）
6. 全般背部痛の患者による評価（NRS スコア 0–10）のベースラインからの変化量
7. 夜間背部痛の患者による評価（NRS スコア 0–10）のベースラインからの変化量
8. ASDAS 低疾患活動性（ASDAS が 2.1 未満）
9. BASFI のベースラインからの変化量
10. ASAS PR 率（ASAS の各 4 ドメインでのスコアが 2 単位以下であった被験者の割合）
11. ASQoL のベースラインからの変化量
12. ASAS 健康指標（以下「HI」）のベースラインからの変化量
13. $BASMI_{lin}$ のベースラインからの変化量
14. MASES（ベースラインで付着部炎を有する［MASES が 0 超］被験者対象）のベースラインからの変化量

また，追加の副次評価項目として，投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（仙腸［以下「SI」］関節）のベースラインからの変化量も評価した。

統計解析

M19-944 試験の有効性の解析方法に関する詳細は，2.7.3.1.5.2 項及び統計解析計画書に記載した（M19-944 試験中間治験総括報告書［以下「M19-944 試験中間 CSR」］Appendix 16.1 9）。統計解析計画書は，投与 14 週時のデータベース固定，盲検解除及び解析実施前に最終化した。主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の解析について，ステップダウン法による検定手順を用いて全体の第 1 種の過誤確率を 0.05（両側）に厳格に制御した。全体的に，2 値変数の評価項目の主要解析には，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）による欠測データを補完するため多重補完法（以下「MI」）をノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）に組み合わせて用いた（以下「NRI-MI」）。連続変数の評価項目には，すべての測定値に基づく混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いた。

すべての有効性の解析は，FAS を対象に実施した（2.7.3.1.4 項）。

2.5.4.2 結果

2.5.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

2.5.4.2.1.1 M16-098 試験

M16-098 試験では，20 ヵ国 62 の治験実施医療機関で 187 例がランダム化され，内訳はプラセボ群が 94 例，ウパダシチニブ群が 93 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。各投与群で 89 例が第 1 ピリオドで治験薬の投与を完了後，第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された。第 1 ピリオドで治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，有害事象であり，プラセボ群で 3 例及びウパダシチニブ群で 2 例であった（表 2.7.3-11）。データカットオフ日までに，第 2 ピリオドに移行した被験者のうち，28 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，効果不十分であった（表 2.7.3-12）。計 182 例がウパダシチニブを 1 回以上投与され，内訳は，ウパダシチニブ群にランダムに割り付けられ，ウパダシチニブを投与された被験者 93 例，第 1 ピリオドでプラセボ投与を完了し，第 2 ピリオドでウパダシチニブ投与に切り替えた被験者（以下「プラセボ / ウパダシチニブ群」）89 例であった。

ベースライン時の人口統計学的特性は，両投与群間でおおむね均衡していた（M16-098 試験中間 CSR Table 8）。本試験の男性及び女性被験者の比率（男性：約 71%，女性：約 29%）は，集団ベースの推定，臨床試験及び強直性脊椎炎の臨床コホートで報告された人口統計学的特性での比率と一貫していた [1-5]。BASDAI 及び ASDAS（CRP）の各総スコア及び各項目，PtGA，疼痛の患者による全般的評価，高感度 C 反応性たん白（以下「hsCRP」）並びに MRI SPARCC スコアを含む疾患活動性の主な指標のベースライン値は，活動性強直性脊椎炎の被験者集団に特有のものであった（表 2.7.3-7）。ベースライン時の強直性脊椎炎の症状持続期間の平均値は 14.4 年（中央値：10.6 年），強直性脊椎炎の診断からの期間の平均値は 6.9 年（中央値：3.5 年）であった。0–10 ポイントの NRS スコアを用いて評価した PtGA，全般背部痛の患者による評価，疼痛の患者による全般的評価，BASDAI 及び炎症（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）のベースライン時の平均値及び中央値は，6.4 から 7.0 であった。hsCRP の平均値は 10.7 mg/L（中央値：7.4 mg/L；基準値上限［ULN］：2.87 mg/L）であった。MRI SPARCC スコア（脊椎）及び MRI SPARCC スコア（SI 関節）の平均値は，それぞれ 11.2（中央値：4.5）及び 6.6（中央値：0.5）であった。

NSAID が禁忌の 1 例を除いたすべての被験者（186/187 例）に NSAID の前治療歴があった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.2.1）。各投与群で，被験者の約 37%から 38%に csDMARD の前治療歴があり（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.3.1），約 18%から 19%に副腎皮質ステロイドの前治療歴があった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.4.1）。

第 1 ピリオドで 1 種類以上の NSAID を併用した被験者の割合は，プラセボ群で 86.2%及びウパダシチニブ群で 76.3%であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.6.1）。csDMARD を併用した被験者の割合は両投与群で同程度であり，プラセボ群で 18.1%及びウパダシチニブ群で 14.0%であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.7.1）。1 種類以上の副腎皮質ステロイドを

併用した被験者の割合は，プラセボ群で 12.8%及びウパダシチニブ群で 6.5%であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.8.1）。

2.5.4.2.1.2　M19-944 試験

M19-944 試験では，22 ヵ国 119 の治験実施医療機関で 420 例がランダム化され，内訳はプラセボ群が 209 例，ウパダシチニブ群が 211 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。プラセボ群で 203 例（97.1%）及びウパダシチニブ群で 206 例（97.6%），計 409 例が二重盲検投与期で治験薬の投与を完了した。その後，計 408 例が非盲検継続投与期に移行し，治験薬を投与された。

二重盲検投与期で治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，有害事象であった。投与群別では，プラセボ群で有害事象（3 例）及びウパダシチニブ群で「その他」（2 例）であった。非盲検継続投与期では，プラセボ群（二重盲検投与期でプラセボ投与を完了し，非盲検継続投与期でウパダシチニブ投与に切り替え，以下同じ）で 11 例及びウパダシチニブ群（ウパダシチニブ群にランダムに割り付けられ，ウパダシチニブを投与，以下同じ）で 18 例が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，いずれの投与群も効果不十分であった（表 2.7.3-13）。非盲検継続投与期では，計 408 例が治験薬を 1 回以上投与され，内訳はプラセボ群で 203 例及びウパダシチニブ群で 205 例であった。

ベースライン時の人口統計学的特性は，両投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3-8）。本試験の男性及び女性被験者の比率は，集団ベースの推定，臨床試験及び強直性脊椎炎の臨床コホートで報告された人口統計学的特性での比率と一貫していた [5, 22]。被験者の希望の薬剤投与経路及び最も煩わしい体軸性脊椎関節炎の症状を評価する患者経験データ（以下「PED」）は，両投与群間で均衡していた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　4）。最も希望が多かった投与経路は経口（61.6%）であった。最も多かった煩わしい症状は夜間背部痛又は夜間よく眠れない（63.8%）及び頚部又は腰部の疼痛（60.7%）であった。

BASDAI 及び ASDAS（CRP）の各総スコア及び各項目，PtGA，疼痛の患者による全般的評価，hsCRP 並びに MRI SPARCC スコアを含む疾患活動性の主な指標のベースライン値は，活動性強直性脊椎炎の被験者集団に特有のものであった（表 2.7.3-9，表 2.7.3-10）[23-26]。ベースライン時の強直性脊椎炎の症状持続期間の平均値は 12.8 年（中央値：10.8 年），強直性脊椎炎の診断からの期間の平均値は 7.7 年（中央値：5.3 年）であった。主な疾患活動性関連の指標（NRS スコア 0–10 に基づく）のベースライン時の平均値は，PtGA が 7.3，全般背部痛の患者による評価が 7.4，疼痛の患者による全般的評価が 7.5，BASDAI が 6.8 及び炎症（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）が 6.8 であった。hsCRP のスクリーニング時の平均値は 15.2 mg/L（中央値：8.6 mg/L；ULN：2.87 mg/L）であった。スクリーニング時に被験者の 67.1%で hsCRP が 5 mg/L 超であった。

MRI SPARCC スコア（脊椎）及び MRI SPARCC スコア（SI 関節）の平均値は，それぞれ 9.7（中央値：3.0）及び 5.3（中央値：0.0）であった。

治験実施計画書からの逸脱と判断されたプラセボ群の 1 例を除き，すべての患者で 1 種類以上の bDMARD による治療歴があった。（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.1.4.1）。TNF 阻害剤（2 種類まで）のみによる前治療で効果不十分であった被験者の割合はプラセボ群で 56.5%及びウパダシチニブ群で 58.3%であり，IL-17 阻害剤のみによる前治療で効果不十分であった被験者の割合はプラセボ群で 11.5%及びウパダシチニブ群で 12.8%であった。bDMARD（TNF 阻害剤又は IL-17 阻害剤）による前治療に忍容性がなかった（効果不十分を除く）被験者の割合はプラセボ群で 23.4%及びウパダシチニブ群で 21.3%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　4）。NSAID が禁忌の 2 例（各投与群 1 例）を除いたすべての被験者（418/420 例）に NSAID の前治療歴があった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.1.1.1）。

二重盲検投与期で，1 種類以上の NSAID を併用した被験者の割合はプラセボ群で 78.5%及びウパダシチニブ群で 77.7%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.1.1）。csDMARD を併用した被験者の割合はプラセボ群で 30.1%及びウパダシチニブ群で 32.2%であり，両投与群で同程度であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.2.1）。1 種類以上の経口副腎皮質ステロイドを併用した被験者の割合はプラセボ群で 10.5%及びウパダシチニブ群で 13.7%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.3.1）。

2.5.4.2.2　有効性の結果

M16-098 試験及び M19-944 試験で，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回を投与した結果，投与 14 週時の臨床反応（疾患活動性を含む），疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム，付着部炎，脊椎可動性並びに炎症の客観的評価において，プラセボ投与と比較して大きな改善が認められた。

M16-098 試験の各評価項目の結果を以下に示す。徴候及び症状（ASAS40 反応率，ASAS PR 率，ASDAS［CRP］，BASDAI50 反応率），身体機能（BASFI）及び炎症（MRI SPARCC スコア［脊椎］）においてウパダシチニブ群で改善が認められ，本試験では主要評価項目及び副次評価項目を達成した。また，付着部炎（MASES），脊椎可動性（バース強直性脊椎炎疾患計測学指標［以下「BASMI」］），並びに全般的な健康及び健康関連の生活の質（以下「QoL」）（ASAS HI 及び ASQoL）の評価項目でもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。結果の方向性及び効果の大きさは主要評価項目及び順位付けした副次評価項目内で一貫しており，疾病負荷の包括的な軽減と一致していた。主要評価項目及び副次評価項目の詳細は臨床的有効性の概要（2.7.3 項）に示す。

ウパダシチニブ群では，投与 2 週時（ベースライン後の最初の来院日）から速やかにウパダシチニブの効果が発現し，投与 64 週時（又は最後の来院日）まで効果が持続した。同様に，プラセボ / ウパダシチニブ群では，ウパダシチニブ投与への切り替え後に速やかな改善が認められ，1 年を通して効果が持続した。

M19-944 試験の各評価項目の結果を以下に示す。本試験では主要評価項目を達成した。また，投与 14 週時の疾患活動性（ASDAS［CRP］，ASDAS 非活動性疾患，ASDAS 低疾患活動性，BASDAI50 反応率，ASAS20 反応率及び ASAS PR 率），疼痛（全般背部痛の患者による評価及

び夜間背部痛の患者による評価），身体機能（BASFI），炎症（MRI SPARCC スコア［脊椎］），QoL（ASQoL 及び ASAS HI），脊椎可動性（BASMI），及び付着部炎（MASES）においてウパダシチニブ群で改善が認められ，すべての多重性を調整した副次評価項目を達成した。効果の方向性及び大きさは主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目内で一貫しており，疾病負荷の包括的な軽減に対するエビデンスが得られた。主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の詳細は臨床的有効性の概要（2.7.3 項）に示す。

ウパダシチニブ群では，ASAS40 反応率では投与 4 週時から，ASAS の個々のドメインの大半（全般背部痛の患者による評価，PtGA 及び炎症）では投与 1 週時から，ウパダシチニブの速やかな効果の発現が認められた。

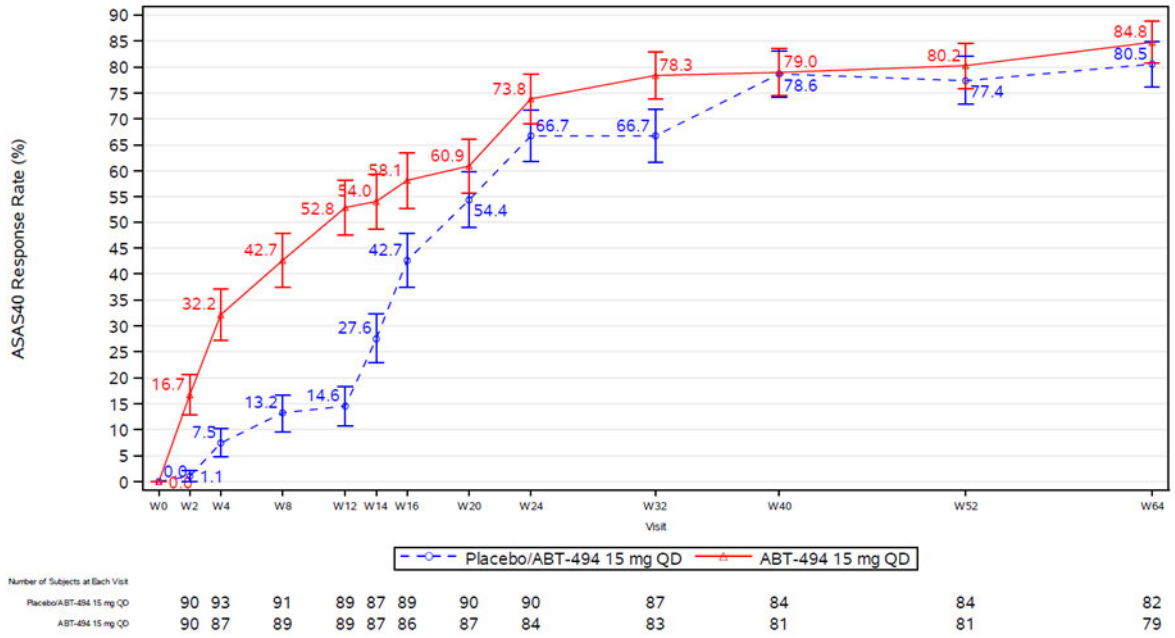
2.5.4.2.2.1 臨床反応

2.5.4.2.2.1.1 M16-098 試験

強直性脊椎炎被験者におけるウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与に対する臨床反応は，ASAS20 / 40 反応率，ASAS PR 率，BASDAI50 反応率，ASDAS（CRP）疾患活動性及び反応の分類，並びに ASDAS（CRP）及び BASDAI のベースラインからの変化量を用いて評価した。主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，ウパダシチニブ群で 51.6%及びプラセボ群で 25.5%であり，投与群間で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（名目 *P* 値＜0.001）（表 2.5.4-4，図 2.7.3-3）。ウパダシチニブ群では，速やかな改善が認められ，その後も投与 64 週時まで改善が持続し，経時的に更に改善した。（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　42.1）。プラセボ / ウパダシチニブ群では，ウパダシチニブの初回投与後 2 週時の早期に改善が認められ，その後，更に改善した。ウパダシチニブ投与 64 週時までの ASAS40 反応率の推移を図 2.5.4-3 に示す。

事前に規定した部分集団（スクリーニング時の年齢，性別，体格指数，人種，地域及び hsCRP）別の解析及び追加部分集団別の事後解析の結果，すべての部分集団で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で良好な治療効果が認められた（2.7.3.2.3.8.1 項）。

図 2.5.4-3. ウパダシチニブ投与 0 週時から投与 64 週時までの ASAS40 反応率の推移（AO, FAS）：M16-098 試験



相互参照：M16-098 試験中間 CSR Figure 5

臨床反応の評価項目である投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量を表 2.5.4-3 に示す。

ASAS 複合評価項目を構成する各ドメインは，背部痛，患者による全般的評価，身体機能及び炎症に関する強直性脊椎炎の主な臨床的特徴の指標である。ウパダシチニブ群では，投与 14 週時に ASAS の個々のドメインでスコアの一貫した改善が認められた（名目 P 値 ≤ 0.001）。ウパダシチニブ群では，いずれの ASAS のドメインも投与 2 週時の早期にスコアが改善し（M16-098 試験中間 CSR Table 15），その後，改善が持続し，経時的に更に改善した（M16-098 試験中間 CSR Table 20）。プラセボ / ウパダシチニブ群では，ウパダシチニブ投与への切り替え後にウパダシチニブ群と同様の速やかな改善が認められ，改善の程度もウパダシチニブ群と同程度であった。

表 2.5.4-3. 臨床反応；投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

	Week 14[a]			Week 64[b]	
Endpoint	Placebo	Upadacitinib 15 mg QD	Nominal *P*-value	Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD	Upadacitinib 15 mg QD
Patient's Assessment of Total Back Pain	–1.68	–3.21	< 0.001	–4.46	–4.95
Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA)	–1.31	–2.96	< 0.001	–4.61	–4.61
BASFI	–1.30	–2.29	0.001[c]	–3.60	–3.75
Inflammation (mean of BASDAI Q5 and Q6)	–1.90	–3.15	< 0.001	–4.74	–4.78

a. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM analysis.

b. Results are as observed.

c. Statistically significant result in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 9.1, Table 14.2 24.1, Table 14.2 28.1, Table 14.2 32.1, Table 14.2 42.7, Table 14.2 42.30, Table 14.2 42.22, Table 14.2 42.26

臨床反応の評価項目である投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）を表 2.5.4-4 に示す。

追加の主な副次評価項目である ASAS20 反応率では，ウパダシチニブ群で投与 0 週時から投与 14 週時まで ASAS40 反応率と一貫した改善の傾向が認められ（M16-098 試験中間 CSR Figure 4），投与 64 週時まで改善が持続した。

ASAS のアウトカムの改善に対する厳格な基準を用いた ASAS PR 率[6]を順位付けした副次評価項目として評価した結果，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた。

BASDAI50 は，bDMARD による治療管理の指針として日常の臨床診療で使用されている疾患活動性の指標である[7]。順位付けした副次評価項目である BASDAI50 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高く，投与群間で統計学的に有意な差が認められた。同様に，投与 14 週時の BASDAI のベースラインからの変化量においても，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

ASDAS（CRP）は，患者の自己報告の項目と炎症の客観的評価指標（CRP 値）を組み合わせた，患者と臨床医が関わるドメインの複合スコアに基づいて疾患活動性を評価する指標である。順位付けした副次評価項目である ASDAS のベースラインからの変化量において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた。

最近では，ASDAS による評価の臨床的意義の解釈を容易にするため，疾患活動性及び反応の基準に対する ASDAS カットオフ値が設けられ，その妥当性が確認されている[8, 9]。臨床的寛解

を示す ASDAS 非活動性疾患，及び ASDAS 低疾患活動性 [10] は，treat-to-target の推奨に沿った主な治療目標であり，評価する病態を表すため説明的に名付けられた分類である [6]。ASDAS 大幅改善は，ベースライン時の疾患活動性に依存しない，ASDAS の臨床的に重要な変化と定義されている。投与 14 週時に ASDAS 非活動性疾患，ASDAS 低疾患活動性及び ASDAS 大幅改善を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高く，投与 2 週時からプラセボ群との差が認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 17）。

上記のすべての評価項目（ASAS PR 率，BASDAI50 反応率，ASDAS［CRP］のベースラインからの変化量，並びに ASDAS 非活動性疾患，ASDAS 低疾患活動性及び ASDAS 大幅改善を達成した被験者の割合）は，投与 64 週時まで更に改善した。これらの結果から，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与で示された一貫した有効性は臨床的に意義のあるものであることが裏付けられた。

表 2.5.4-4. 臨床反応；投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）（FAS）：M16-098 試験

	Week 14[a]			Week 64[b]	
Endpoint	Placebo	Upadacitinib 15 mg QD	Nominal *P*-value	Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD	Upadacitinib 15 mg QD
ASAS40	25.5%	51.6%	< 0.001[c]	80.5%	84.8%
ASAS20	40.4%	64.5%	0.001	96.3%	93.7%
ASAS Partial Remission	1.1%	19.4%	< 0.001[c]	39.0%	46.3%
BASDAI50	23.4%	45.2%	0.002[c]	76.8%	82.3%
BASDAI, Δ	–1.63	–2.75	< 0.001	–4.42	–4.45
ASDAS(CRP), Δ	–0.54	–1.45	< 0.001[c]	–2.18	–2.04
ASDAS Low Disease Activity	10.6%	49.5%	< 0.001	85.9%	84.4%
ASDAS Inactive Disease	0	16.1%	< 0.001	43.6%	41.6%
ASDAS Clinically Important Improvement	18.1%	52.7%	< 0.001	87.2%	84.2%
ASDAS Major Improvement	5.3%	32.3%	< 0.001	56.4%	56.6%

Δ = change from baseline; ASAS = Assessment in SpondyloArthritis international Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a. Results for proportion of subjects (binary endpoints) are based on non-responder imputation analysis. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on mixed effect model repeated measurement analysis.

b. Results are as observed.

c. Statistically significant results in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

Note: All ASDAS outcomes are based on ASDAS(CRP). Results for change from baseline are LS mean (Week 14) and mean (Week 64).

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　1.1，Table 14.2　6.1，Table 14.2　14.1，Table 14.2　17，Table 14.2　18，Table 14.2　19，Table 14.2　20，Table 14.2　41，Table 14.2　42.1，Table 14.2　42.2，Table 14.2　42.4，Table 14.2　42.6，Table 14.2　42.12，Table 14.2　42.15，Table 14.2　42.16，Table 14.2　17，Table 14.2　18，Table 14.2　42.40

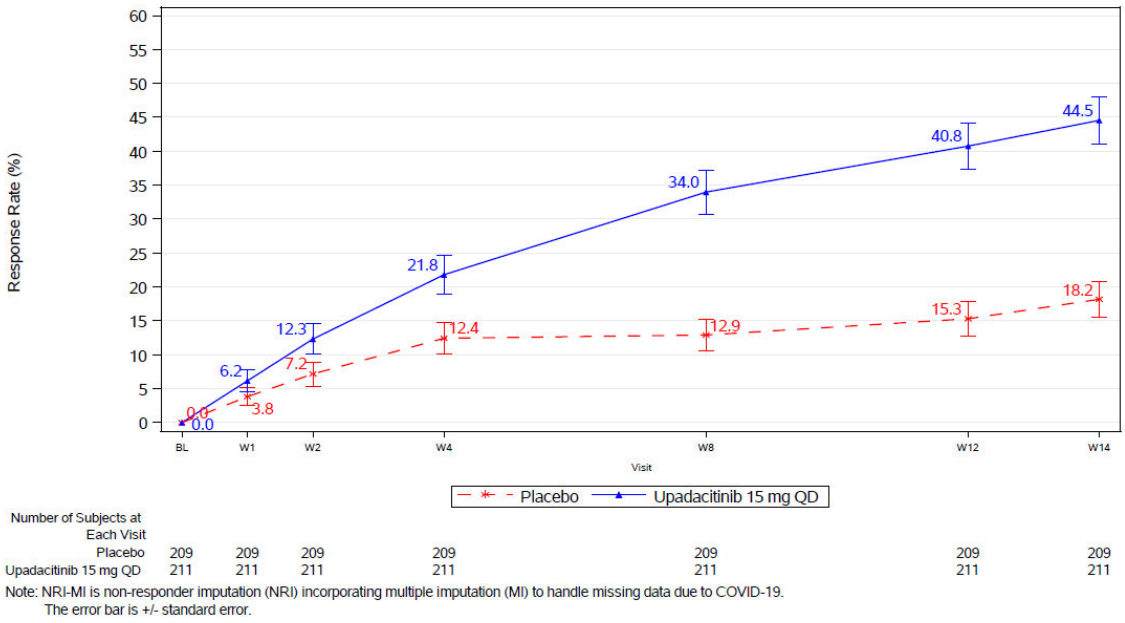
2.5.4.2.2.1.2　M19-944 試験

ウパダシチニブ投与 14 週時までの ASAS40 反応率の推移を図 2.5.4-4 に示す。

bDMARD で効果不十分な強直性脊椎炎被験者におけるウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与に対する臨床反応は，ASAS20 / 40 反応率，ASAS PR 率，BASDAI50 反応率，ASDAS（CRP）疾患活動性及び反応の分類，並びに ASDAS（CRP）及び BASDAI のベースラインからの変化量を用いて評価した。主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，ウパダシチニブ群で 44.5%及びプラセボ群で 18.2%であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった。COVID-19 による欠測データを補完する NRI-MI を用いたプラセボ調整後の群間差は 26.4%であった（*P* 値 < 0.0001）。プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 4 週時の早期から投与 14 週時まで改善が認められた。

部分集団別の解析の結果，すべての部分集団で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で良好な治療効果が認められた（2.7.3.2.3.8.2 項）。

図 2.5.4-4.　ウパダシチニブ投与 0 週時から投与 14 週時までの ASAS40 反応率の推移（NRI-MI，FAS）：M19-944 試験



Note: Nominal $P \leq 0.05$ at Weeks 4 to 12 and $P < 0.0001$ at Week 14.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Figure 2

多重性を調整した副次評価項目である投与 14 週時の ASAS20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高く（*P* 値＜0.0001）（表 2.7.3-19），投与 1 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値≤0.05）（M19-944 試験中間 CSR Figure 3）。

臨床反応の評価項目である投与 14 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量を表 2.5.4-5 に示す。

投与 14 週時の BASFI 及び全般背部痛の患者による評価のベースラインからの変化量において，多重性を調整した解析で，それぞれプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた（*P* 値＜0.0001）。全般背部痛の患者による評価，PtGA 及び炎症（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）では投与 1 週時から，BASFI では投与 4 週時から，それぞれ投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値≤0.05）（M19-944 試験中間 CSR Table 15）。

表 2.5.4-5. 臨床反応；投与 14 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量（平均値）（AO-MMRM，FAS）：M19-944 試験

Endpoint	Placebo N = 209	Upadacitinib 15 mg QD N = 211	*P*-value
Change from Baseline in:			
Patient's Assessment of Total Back Pain	–1.47	–3.00	< 0.0001[a]
PtGA	–1.38	–2.97	< 0.0001
BASFI	–1.09	–2.26	< 0.0001[a]
Inflammation (mean of BASDAI Q5 and Q6)	–1.59	–2.94	< 0.0001

AO = as observed; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; FAS = full analysis set; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; QD = once daily

a. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity adjusted analysis.

Note: N is the number of subjects contributing to the MMRM model.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 8.1, Table 14.2 11.1, Table 14.2 26, Table 14.2 31

臨床反応の評価項目である投与 14 週時の ASAS 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）を表 2.5.4-6 に示す。

多重性を調整した副次評価項目である投与 14 週時の ASAS PR 率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高く，投与 2 週時及び投与 8 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値≤0.05）（M19-944 試験中間 CSR Figure 4）。

多重性を調整した副次評価項目である投与 14 週時の BASDAI50 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（*P* 値＜0.0001）。BASDAI50 反応率では投与 4 週時から，BASDAI 及びその各項目では，投与 1 週時又は投与 4 週時から，それぞれ投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（M19-944 試験中間 CSR Figure 5，Table 14.2　26）。

多重性を調整した副次評価項目である投与 14 週時の ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められ（*P* 値＜0.0001），投与 1 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値≤0.001）（M19-944 試験中間 CSR Table 17）。

多重性を調整した副次評価項目である投与 14 週時の ASDAS 非活動性疾患及び ASDAS 低疾患活動性を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（*P* 値＜0.0001）。ASDAS 低疾患活動性，ASDAS 臨床的に重要な改善及び ASDAS 大幅改善を達成した被験者の割合は，投与 1 週時又は投与 2 週時から投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった（名目 *P* 値≤0.05）。ASDAS 非活動性疾患を達成した被験者の割合は，投与 4 週時から投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった（名目 *P* 値≤0.01）（M19-944 試験中間 CSR Table 18）。

表 2.5.4-6.　臨床反応；投与 14 週時の ASAS20 / PR 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）（FAS）：M19-944 試験

Endpoint	Placebo N = 209	Upadacitinib 15 mg QD N = 211	*P*-value[a]
ASAS20, %	38.3	65.4	< 0.0001[b]
ASAS PR, %	4.3	17.5	< 0.0001[b]
BASDAI50, %	16.7	43.1	< 0.0001[b]
ASDAS Low Disease Activity, %	10.1	44.1	< 0.0001[b]
ASDAS Inactive Disease, %	1.9	12.8	< 0.0001[b]
ASDAS Clinically Important Improvement, %	21.6	61.6	< 0.0001
ASDAS Major Improvement, %	4.8	30.3	< 0.0001
BASDAI, Δ (mean)	–1.44	–2.71	< 0.0001
ASDAS, Δ (mean)	–0.49	–1.52	< 0.0001[b]

Δ = change from Baseline; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; PR = partial remission; QD = once daily

a. For categorical endpoints, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test was used with non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-MI). For continuous endpoints, mixed-effect model repeated measurements (MMRM) was used.

b. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity adjusted analysis.

Note: All ASDAS outcomes are based on ASDAS(CRP).

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　3.1，Table 14.2　5.1，Table 14.2　6.1，Table 14.2　7.1，Table 14.2　10.1，Table 14.2　12.1，Table 14.2　21.1，Table 14.2　23.1，Table 14.2　26

2.5.4.2.2.2　疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム

2.5.4.2.2.2.1　M16-098 試験

投与 14 週時及び投与 52 / 64 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量を表 2.5.4-7 に示す。

疼痛，身体機能並びに他の健康関連アウトカム及び QoL において，投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。全般背部痛並びに頚部，背部及び臀部に関する BASDAI の質問 2 に基づく疼痛（BASDAI の質問 2 に基づき患者が評価した頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛［2.7.3 項］），夜間背部痛及び末梢関節痛 / 腫脹を含む様々な疼痛に関する評価で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で一貫して大きな改善が認められた。

- 全般背部痛の患者による評価では，投与 2 週時からプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められ（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　24.1），投与 14 週時まで改善が持続した（名目 P 値 < 0.001）。
- 頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛（BASDAI の質問 2）では，投与 2 週時からプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められ（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　29），投与 14 週時まで改善が持続した（名目 P 値 < 0.001）。
- 夜間背部痛の患者による評価では，投与 2 週時からプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められ（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　25），投与 14 週時まで改善が持続した（名目 P 値 < 0.001）。
- 末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3）では，投与 2 週時からプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められ（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　30），投与 14 週時まで改善が持続した（名目 P 値 = 0.004）。

強直性脊椎炎患者では，疼痛，炎症及びこわばりによる身体機能障害が頻繁に認められ，QoL 及び健康に大きな悪影響を及ぼすことがある [11]。ASAS / OMERACT では，身体機能が強直性脊椎炎の主要な疾患ドメインであり，この疾患ドメインの評価に対して推奨されかつ最も広範に使用されている指標は BASFI であるとされている。BASFI を用いて評価した投与 14 週時の身体機能では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた。投与 2 週時からプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められ（M16-098 試験中間 CSR Table 15），投与 64 週時まで改善が持続した（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　42.7）。

また，ASAS HI 及び ASQoL を用いて評価した全般的な健康及び健康関連の QoL では，それぞれプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。医師及び強直性脊椎炎患者にとって強直性脊椎炎の包括的な治療目標は，症状管理及び機能（身体的，情緒的及び社会的）の改善により健康関連の QoL 及び健康全般を最適化することであるため，これらの健康アウトカムの評価項目は特に有益である。

第 2 ピリオドの疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのすべての評価項目のスコアにおいて，ウパダシチニブ群では更に改善が認められ，プラセボ / ウパダシチニブ群ではウパダシチニブ群とほぼ同程度のベースラインからの改善が認められた。

表 2.5.4-7. 投与 14 週時及び投与 52 / 64 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

	Week 14[a]			Week 52/64[b]	
Endpoint	Placebo	Upadacitinib 15 mg QD	Nominal *P*-value	Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD	Upadacitinib 15 mg QD
BASFI[c]	–1.30	–2.29	0.001[c]	–3.60	–3.75
Patient's Assessment of Total Back Pain	–1.68	–3.21	< 0.001	–4.46	–4.95
Patient's Assessment of Total Back Pain (BASDAI Q2)	–1.59	–3.31	< 0.001	–5.06	–5.05
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain	–1.68	–3.34	< 0.001	–4.62	–4.87
Peripheral Pain/Swelling (BASDAI Q3)	–1.48	–2.46	0.004	–4.20	–3.95
Patient's Global Assessment of Pain	–1.40	–3.30	< 0.001	–4.71	–4.77
ASQoL[d]	–2.67	–4.20	0.016	–5.88	–6.52
ASAS HealthIndex[d]	–1.38	–2.75	0.007	–3.63	–4.76

a. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM.

b. Results are as observed.

c. Statistically significant result in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

d. Long-term results are from Week 52.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 9.1, Table 14.2 24.1, Table 14.2 29, Table 14.2 25, Table 14.2 30, Table 14.2 26, Table 14.2 7.1, Table 14.2 13.1, Table 14.2 42.7, Table 14.2 42.22, Table 14.2 42.27, Table 14.2 42.23, Table 14.2 42.28, Table 14.2 42.24, Table 14.2 42.5, Table 14.2 42.11

2.5.4.2.2.2.2 M19-944 試験

投与 14 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量を表 2.5.4-8 に示す。

疼痛，身体機能並びに他の健康関連アウトカム及び QoL において，投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。以下に示すように，様々な評価で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で一貫して大きな改善が認められた。

- 全般背部痛の患者による評価では，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められ（*P* 値＜0.0001），投与 1 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値＜0.001）（M19-944 試験中間 CSR Table 19）。
- 夜間背部痛の患者による評価では，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められ（*P* 値＜0.0001），投与 2 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値＜0.01）（M19-944 試験中間 CSR Table 19）。
- 頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛（BASDAI の質問 2）では，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められ（名目 *P* 値＜0.0001），投与 1 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値＜0.01）（M19-944 試験中間 CSR Table 19）。
- 疼痛の患者による全般的評価では，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められ（名目 *P* 値＜0.0001），投与 1 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値＜0.001）（M19-944 試験中間 CSR Table 19）。
- 末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3）では，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められ（名目 *P* 値＜0.0001），投与 4 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値＜0.01）（M19-944 試験中間 CSR Table 19）。

BASFI を用いて評価した投与 14 週時の身体機能では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められ（*P* 値＜0.0001），投与 4 週時から投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（名目 *P* 値≤0.01）（M19-944 試験中間 CSR Table 15）。

また，ASAS HI 及び ASQoL を用いて評価した投与 14 週時の全般的な健康及び健康関連の QoL では，いずれもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められ，投与 1 週時から投与 14 週時までウパダシチニブ群でベースラインからの大きな改善が認められた（名目 *P* 値≤0.05）（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 13.1, Table 14.2 14.1）。

倦怠感 / 疲労（慢性疾患療法の機能的評価–倦怠感［以下「FACIT-F」］，BASDAI の質問 1）及び健康関連 QoL（36 項目 Short Form 健康調査票［以下「SF-36」］身体的側面の QoL サマリー［以下「PCS」］）スコア及び精神的側面の QoL サマリー（以下「MCS」）スコアでは，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。SF-36 PCS では投与 1 週時から，並びに SF-36 MCS 及び BASDAI の質問 1 では投与 4 週時から，それぞれ投与 14 週時までプラセボ群との差が認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 26, Table 14.2 29, Table 14.2 33）。

表 2.5.4-8. 投与 14 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量（平均値）（AO-MMRM，FAS）：M19-944 試験

	Placebo		Upadacitinib 15 mg QD		
Endpoint	N	Mean Change	N	Mean Change	P-value
Patient's Assessment of Total Back Pain	209	-1.47	211	–3.00	< 0.0001[a]
Patient's Assessment of Back Pain (BASDAI Q2)	209	–1.53	211	–3.02	< 0.0001
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain	208	–1.52	211	–3.21	< 0.0001[a]
Peripheral Joint Pain/Swelling (BASDAI Q3)	209	–1.17	211	–2.32	< 0.0001
Patient's Global Assessment of Pain	209	–1.40	211	–3.06	< 0.0001
BASFI	209	–1.09	211	–2.26	< 0.0001[a]
ASQoL	208	–2.03	210	–5.10	< 0.0001[a]
ASAS HI	208	–1.07	211	–2.93	< 0.0001[a]
FACIT-F	205	3.76	209	7.30	< 0.0001
Fatigue/Tiredness (BASDAI Q1)	209	–1.44	211	–2.56	< 0.0001
SF-36 PCS	204	3.61	208	7.46	< 0.0001
SF-36 MCS	204	0.79	208	3.24	0.0006

AO = as observed; ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI Q1/Q2/Q3 = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index Question 1/Question 2/Question 3; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FAS = full analysis set; QD = once daily; SF-36 MCS = 36-Item Short Form Health Survey Mental Component Summary; SF-36 PCS = 36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary

a. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity adjusted analysis.

Note: N is the number of subjects contributing to the MMRM model.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 8.1, Table 14.2 9.1, Table 14.2 11.1, Table 14.2 13.1, Table 14.2 14.1, Table 14.2 26, Table 14.2 29, Table 14.2 30, Table 14.2 33

2.5.4.2.2.3 末梢症状（付着部炎及び末梢関節炎）

2.5.4.2.2.3.1 M16-098 試験

付着部炎は，強直性脊椎炎の特徴であり，主な症状のひとつである。活動性の付着部炎をコントロールできることは，臨床的に意義のある治療目標である [6-8, 12]。第 1 ピリオドにおいて，ベースライン時に付着部炎が認められたウパダシチニブ群の被験者では，投与 14 週時の

MASES でプラセボ群と比較して大きな改善が認められた（名目 $P = 0.049$）（表 2.7.3.6-26）。改善は投与 52 週時まで持続するか，更に改善した（表 2.7.3.6-27）。ウパダシチニブ / プラセボ群では，投与 14 週時と比較して投与 24 週時及び投与 52 週時に大きな改善が認められた。

2.5.4.2.2.3.2 M19-944 試験

ベースライン時に付着部炎が認められたウパダシチニブ群の被験者では，投与 14 週時の MASES は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた（ウパダシチニブ群：–2.6，プラセボ群：–1.1，P 値 < 0.0001）（表 2.7.3.6-34）。

投与 14 週時の圧痛関節数（68 関節）のベースラインからの変化量では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（ウパダシチニブ群：–2.3，プラセボ群：–1.2，名目 P 値 = 0.0022）（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　35）。

同様に，投与 14 週時の腫脹関節数（66 関節）のベースラインからの変化量でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（ウパダシチニブ群：–0.9，プラセボ群：–0.4，名目 P 値 = 0.0026）（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　36）。

2.5.4.2.2.4 脊椎可動性

2.5.4.2.2.4.1 M16-098 試験

強直性脊椎炎での脊椎可動性障害は，脊椎炎症若しくは新骨形成のいずれか又は両方により引き起こされる可能性があり，脊椎可動性の維持又は改善が治療目標となる [8, 13, 14]。BASMI を用いて評価した投与 14 週時の脊椎可動性で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められた（名目 $P = 0.030$）（表 2.7.3.6-26）。ウパダシチニブ群では，投与 64 週時まで改善が持続し，また，更に改善した（表 2.7.3.6-28）。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 14 週時と比較して投与 24 週時から投与 64 週時まで大きな改善が認められた。

2.5.4.2.2.4.2 M19-944 試験

投与 14 週時の BASMI において，多重性を調整した解析で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた（ウパダシチニブ群：–0.48，プラセボ群：–0.16，P 値 < 0.0001）（表 2.7.3.6-35）。

2.5.4.2.2.5 炎症の評価

2.5.4.2.2.5.1 M16-098 試験

投与 14 週時及び投与 64 週時の炎症の客観的評価のベースラインからの変化量を表 2.5.4-9 に示す。

MRI SPARCC スコア（脊椎），MRI SPARCC スコア（SI 関節）及び hsCRP は，炎症の指標であり，強直性脊椎炎の疾患活動性の客観的評価に役立つ，患者報告のアウトカムを補完する指標である。投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（脊椎）では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められ，MRI SPARCC スコア（SI 関節）及び hsCRP のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きかった。

hsCRP のベースラインからの変化量において，ウパダシチニブ群では，投与 64 週時まで改善が持続した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 16 週時にベースラインからの顕著な改善が認められ，投与 64 週時まで顕著な改善が持続した（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　42.19）。

表 2.5.4-9.　投与 14 週時及び投与 64 週時の炎症の客観的評価のベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

	Week 14[a]			Week 64[b]	
Endpoint	Placebo	Upadacitinib 15 mg QD	Nominal *P*-value	Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD	Upadacitinib 15 mg QD
MRI Spine SPARCC[d]	–0.22	–6.93	< 0.001[c]	NA	NA
MRI SI Joints SPARCC[d]	–0.22	–3.91	< 0.001	NA	NA
hsCRP	0.18	–8.20	< 0.001	–8.60	–6.66

NA = not applicable

a. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM or ANCOVA analysis.

b. Results are as observed.

c. Statistically significant result in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

d. Summarized for subjects whose Baseline MRI data up to 3 days post first dose of study drug and Week 14 data up to the first dose of Period 2 study drug. MRI SPARCC Spine and MRI SPARCC SI Joint will be evaluated at the Week 104 study visit.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　5.1，Table 14.2　15.1，Table 14.2　21，Table 14.2　42.3，Table 14.2　42.13，Table 14.2　42.19

2.5.4.2.2.5.2　M19-944 試験

投与 14 週時の炎症の評価のベースラインからの変化量を表 2.5.4-10 に示す。

投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（脊椎）のベースラインからの変化量で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められ（*P* 値 < 0.0001），同様に，MRI SPARCC スコア（SI 関節）でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値 < 0.0001）。また，投与 14 週時の hsCRP のベースラインからの変化量でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値 < 0.0001）。

炎症の客観的な評価項目に基づく改善に加え，投与 14 週時の BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値のベースラインからの変化量で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値＜0.0001）。

表 2.5.4-10. 投与 14 週時の炎症の評価のベースラインからの変化量（平均値）（AO, FAS）：M19-944 試験

	Placebo		Upadacitinib 15 mg QD		
Endpoint	N	Mean Change	N	Mean Change	*P*-value
MRI SPARCC Spine	186	–0.04	181	–3.95	< 0.0001[a]
MRI SPARCC SI Joints	186	1.05	181	–2.26	< 0.0001
hsCRP	209	0.43	211	–10.90	< 0.0001
Inflammation (mean of BASDAI Q5 and Q6)	209	–1.59	211	–2.94	< 0.0001

AO = as observed; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; FAS = full analysis set; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; MRI = magnetic resonance imaging; QD = once daily; SI = sacroiliac; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

a. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity adjusted analysis.

Note: ANCOVA using AO data was used for MRI analysis and MMRM using AO data was used for other endpoints.

N for hsCRP and inflammation is the number of subjects contributing to the MMRM model.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 4.1, Table 14.2 17, Table 14.2 26, Table 14.2 27

2.5.4.2.3 日本人集団の有効性解析

2.5.4.2.3.1 M16-098 試験

M16-098 試験では，日本人集団を解析対象とした部分集団解析を実施した。本試験では，日本人 13 例がランダム化され，内訳は，プラセボ群が 7 例及びウパダシチニブ群が 6 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。各投与群で 6 例が第 1 ピリオドで治験薬の投与を完了後，第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された。プラセボ群の 1 例は，有害事象を主な理由として第 1 ピリオドで治験薬の投与を中止した。データカットオフ日までに，第 2 ピリオドに移行した被験者のうち，2 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した主な理由は，いずれの被験者も効果不十分であった（2.7.3.2.3.9.1.1.2 項）。

日本人部分集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，いずれも投与群間でおおむね均衡していた（2.7.3.2.3.9.1.1.1 項）。

日本人部分集団では，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（0.0%）と比較してウパダシチニブ群（33.3%）で数値的に高かった。全体集団での投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（25.5%）と比較してウパダシチニブ群（51.6%）で統計学的に有意に高く，全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果は一貫していた

（2.7.3.2.3.9.1.2 項）。また，日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果と異なる傾向は認められなかった（2.7.3.2.3.9.1.3 項）。

2.5.4.2.3.2 M19-944 試験

M19-944 試験では，日本人集団を解析対象とした部分集団解析を実施した。本試験では，日本人 12 例がランダム化され，内訳は，プラセボ群及びウパダシチニブ群が各 6 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。すべての被験者が二重盲検投与期で治験薬の投与を完了後，非盲検継続投与に移行し，治験薬を投与された。データカットオフ日までに，1 例が効果不十分を主な理由として治験薬の投与を中止していた（2.7.3.2.3.9.2.1.2 項）。

日本人部分集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，いずれも投与群間でおおむね均衡していた（2.7.3.2.3.9.2.1.1 項）。

日本人部分集団では，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（16.7%）と比較してウパダシチニブ群（50.0%）で数値的に高かった。全体集団での投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（18.2%）と比較してウパダシチニブ群（44.5%）で統計学的に有意に高く，全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果は一貫していた（2.7.3.2.3.9.2.2 項）。また，日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果とおおむね異なる傾向は認められなかった（2.7.3.2.3.9.2.3 項）。

2.5.4.3 有効性のまとめ

M16-098 試験及び M19-944 試験は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与は活動性強直性脊椎炎の成人患者の治療に有効であるという臨床的な意義及び統計学的に説得力のある結果を示す，よく管理された適切な比較試験である。M16-098 試験及び M19-944 試験によりウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与が活動性強直性脊椎炎患者に有効であることが示された。

M16-098 試験：

本試験では，2 種類以上の NSAID で効果不十分又は NSAID に対して忍容性がないか禁忌で，bDMARD の使用経験のない活動性強直性脊椎炎の成人被験者集団を対象とした。本試験には，14 週間の二重盲検プラセボ対照期間を設け，被験者をウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与又はプラセボ投与にランダムに割り付けた。主要評価項目及び副次評価項目は，妥当性が確認され，確立された評価項目を用いて評価した。本試験では主要評価項目を達成し，また，as observed 及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（NRI 法）を用いた補足的な解析の結果は，NRI 法を用いた主要解析の結果と一貫していた（2.7.3.2.3.1.1 項）。順位付けした主な副次評価項目の結果は，主要評価項目の結果と一貫していた。複数の順位付けした副次評価項目では，投与 14 週時に統計学的に有意な差が認められた。ウパダシチニブ群ではプラセボ群と比較して効果の発現が早く，投与 2 週時（ベースライン後の 1 回目の来院）の早期に大きな改善が認められた。

データカットオフ日時点で利用可能なデータに基づくと，有効性評価項目においてウパダシチニブの良好な治療効果が投与 64 週時（又は最後の来院日）まで持続していた。

本試験では，多くの有効性評価項目で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が一貫して認められ，内的及び外的妥当性が示された。内的整合性は，事前に規定した部分集団で認められた同様の効果により確認された。施設効果は認められなかった。

臨床反応

1. ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率
   ASAS40 反応は，強直性脊椎炎で臨床的に意義のある反応を評価する上で適切な主要有効性評価項目と考えられている [15]。本試験では，投与 14 週時の ASAS40 反応率はプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高く，主要評価項目を達成した。ウパダシチニブ群では速やかな改善が認められ，プラセボ / ウパダシチニブ群ではウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与への切り替え後 2 週時の早期に改善が認められ，その後，更に改善した。
   ASAS20 反応は，通常，ASAS40 反応より早く達成されるため，ASAS40 反応を用いるより，速やかに治療を比較判断できる指針となる。ASAS20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 2 週時から高く，投与 14 週時までウパダシチニブ群で高かった。
2. ASAS のドメイン
   全般背部痛，PtGA，身体機能及び炎症の 4 ドメインのすべてにおけるスコアの一貫した改善は，これらのドメインの複合的評価の結果が個々のドメインの改善により均等にもたらされているエビデンスとなり，これにより，ASAS40 反応の結果は更に意義のある，妥当なものとなる。全般背部痛の患者による評価，PtGA，BASFI 及び炎症（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）の投与 14 週時のベースラインからの変化量で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 P 値 ≤ 0.001）。
3. ASAS PR 率
   寛解は，treat-to-target の推奨で定義されている強直性脊椎炎の重要な治療目標である [6]。ASAS PR は，厳格なカットオフ値に基づく疾患非活動性の達成を評価し，CRP 値を用いずに治療効果を評価する指標である。投与 14 週時の ASAS PR 率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高く，統計学的に有意な差が認められた（名目 P 値 < 0.001）。
4. BASDAI50 反応率
   BASDAI50 の臨床的な意義は，bDMARD の TNF 阻害薬療法の管理指針としての役割に反映されている [7]。BASDAI は，臨床診療で一般的に使用されている指標であり，疲労及び付着部炎に関する疾患特性を評価する。投与 14 週時の BASDAI50 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高く説得力のある結果であった（名目 P 値 $= 0.002$）。

5. ASDAS（CRP）及び疾患活動性の ASDAS カットオフ値
ASDAS（CRP）は，炎症の客観的な指標である CRP 値を組み合わせた複合的スコアであり，患者報告によるアウトカムの評価項目を補完する評価項目である。投与 14 週時の ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に改善し，説得力のある結果であった（名目 *P* 値＜0.001）。
ASDAS（CRP）の解釈に新たな視点を加えるため，ASDAS（CRP）の疾患活動性及び反応を分類するカットオフ値が，ASDAS（CRP）を臨床的に意義のある方法で理解するために導入されて以来，ますます使用されている。ASDAS 非活動性疾患は寛解の一定義であり，treat-to-target の推奨における治療目標である[6]。ASDAS 低疾患活動性は，強直性脊椎炎の唯一の低疾患活動性の定義であり，2018 年に導入された[10]。ASDAS 大幅改善は，ASDAS の臨床的に重要な変化と定義され，ASDAS（CRP）の改善の臨床的意義に新たな見識を与えている。投与 14 週時の ASDAS（CRP）疾患活動性及び反応の各分類において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（各分類の名目 *P* 値＜0.001）。

疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム

1. 疼痛
身体機能及び他の健康関連アウトカムと共に疼痛を評価することにより，強直性脊椎炎患者の健康を包括的に臨床評価できる。背部痛は，強直性脊椎炎の重要な症状のひとつである。背部痛，夜間背部痛及び他の疼痛の評価項目の結果から，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の有効性を示す統計学的に説得力のあるエビデンスが示された。
投与 14 週時の全般背部痛の患者による評価において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。全般背部痛は投与 2 週時の早期に改善し，投与 14 週時まで改善が持続した。
夜間背部痛は，炎症性の背部痛と器質的な背部痛を区別する強直性脊椎炎の特徴であり，睡眠障害及び日中の疲労の一因となりうる[16-21]。夜間背部痛の患者による評価で，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値＜0.001）。夜間背部痛は投与 2 週時の早期に改善し，投与 14 週時まで更に改善した。
疾患の程度に応じて，頚部又は臀部を含む軸骨格に沿った様々な部位に疼痛が生じる可能性があり，治療反応についてこれらのすべての部位が観察される。投与 14 週時の頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛（BASDAI の質問 2 で評価）で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛は，投与 2 週時の早期に改善し，投与 14 週時まで更に改善した。
強直性脊椎炎では頚部，背部又は臀部以外の関節に疼痛が認められることがあり，治療の決定に関係する。投与 14 週時の末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3 で評価）は，プ

ラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。末梢関節痛 / 腫脹は，投与 2 週時の早期に改善し，投与 14 週時まで更に改善した。

2. 身体機能
BASFI は，強直性脊椎炎の患者において中心的な疾患ドメインであり，かつ，重要な治療アウトカムである身体機能の評価に特化した確立された指標である。BASFI のベースラインからの変化量では，投与 2 週時の早期にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められ，投与 14 週時に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（名目 *P* 値 = 0.001）。

3. 全般的な健康及び健康関連 QoL のアウトカム
健康及び健康関連の QoL を最適化することは，医師及び強直性脊椎炎患者にとって強直性脊椎炎の重要な包括的な治療目標である。全般的な健康及び健康関連 QoL のアウトカム（それぞれ ASAS HI 及び ASQoL を用いて評価）において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 14 週時にベースラインからの大きな改善が認められた。

付着部炎（MASES）

付着部炎は強直性脊椎炎の主な関節外症状であり，本試験では MASES を用いて評価した。第 1 ピリオドにおいて，投与 14 週時の MASES でプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

脊椎可動性（BASMI）

BASMI は，強直性脊椎炎の炎症又は構造的損傷に起因する脊椎可動性に関する貴重な情報を得る指標である。投与 14 週時の脊椎可動性でプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められた。

炎症の客観的評価

強直性脊椎炎では，MRI SPARCC 脊椎，MRI SPARCC SI 関節及び hsCRP は，強直性脊椎炎の疾患活動性の評価において客観的エビデンスとなり，患者報告による主観的評価を補完する評価項目である。MRI は，脊椎及び SI 関節の活動性炎症の軽減を示す唯一の客観的パラメータである。投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（脊椎）において，ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた（名目 *P* 値 < 0.001）。MRI SPARCC スコア（SI 関節）は順位付けした評価項目ではなかったが，投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群でベースラインからの大きな改善が認められ（名目 *P* 値 < 0.001），MRI SPARCC スコア（脊椎）の結果と一貫していた。CRP は，強直性脊椎炎の全身性炎症の単独の指標として有用であり，頻繁に使用される十分に理解された検査項目である。投与 14 週時の hsCRP のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きかった（名目 *P* 値 < 0.001）。

すべての臨床反応，疼痛，身体機能，他の健康関連アウトカム，付着部炎，脊椎可動性及び炎症の客観的評価において，ウパダシチニブ群では，投与 14 週時までに認められた改善が投与 64 週時（又は最後の来院日）まで持続した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与への切り替え後にほとんどの評価項目で速やかな改善が認められ，投与 64 週時（又は最後の来院日）にウパダシチニブ群と同様の改善が認められた。

日本人集団での有効性

M16-098 試験では，日本人 13 例がランダム化（プラセボ群：7 例，ウパダシチニブ群：6 例）され，これらのすべての被験者に治験薬が投与された。各投与群で 6 例が第 1 ピリオドで治験薬の投与を完了後，第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された。

日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体集団での結果と一貫していた。また，日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果と異なる傾向は認められなかった。

以上のとおり，強直性脊椎炎を対象とした第 II/III 相試験である M16-098 試験において，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回の投与により，徴候及び症状に関する妥当性が確認された有効性の複合評価項目，身体機能並びに炎症の評価項目において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた。

M19-944 試験：

本試験では，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率，並びに疾患活動性（ASDAS［CRP］，ASDAS 非活動性疾患，ASDAS 低疾患活動性，BASDAI50 反応率，ASAS20 反応率及び ASAS PR 率），疼痛（全般背部痛の患者による評価及び夜間背部痛の患者による評価），身体機能（BASFI），炎症（MRI SPARCC スコア［脊椎］），QoL（ASQoL 及び ASAS HI），脊椎可動性（BASMI）及び付着部炎（MASES）に関する投与 14 週時の多重性を調整した副次評価項目において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（SI 関節）でもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められ，臨床的に意義のある ASDAS 反応（ASDAS 大幅改善及び ASDAS 臨床的に重要な改善）を達成した被験者の割合もプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で一貫して高かった。

全般背部痛の患者による評価及び夜間背部痛の患者による評価での改善に加え，BASDAI の質問 2 に基づく頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛，末梢関節痛 / 腫脹，並びに疼痛の患者による全般的評価でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で一貫した速やかな改善が認められた。

また，投与 14 週時の倦怠感 / 疲労（FACIT-F 及び BASDAI の質問 1）及び健康関連 QoL（SF-36 PCS 及び SF-36 MCS）でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

日本人集団での有効性

M19-944 試験では，日本人 12 例がランダム化（プラセボ群：6 例，ウパダシチニブ群：6 例）され，これらのすべての被験者に治験薬が投与された。すべての被験者が二重盲検投与期で治験薬の投与を完了後，非盲検継続投与期に移行し，治験薬を投与された。

日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体集団での結果と一貫していた。また，日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果と異なる傾向は認められなかった。

2.5.4.4 参考文献

1. Exarchou S, Lie E, Linström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2016;75:1466-72.
2. Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, et al. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. Rheumatology. 2017;56:811-7.
3. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2017;76:1426-31.
4. Reveille JD. A registry of ankylosing spondylitis registries and prospects for global interfacing. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(4):468-76.
5. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. Curr Opin Rheumatol. 2014;26:377-83.
6. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77:3-17.
7. Landewe R, van Tubergen A. Clinical tools to assess and monitor spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2015;17:47.

8. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-91.
9. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):47-53.
10. Machado PM, Landewé R, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. Ann Rheum Dis. 2018;77(10):1539-40.
11. Law L, Beckman Rehnman J, Deminger A, et al. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. Arthritis Res Ther. 2018;20:284.
12. Dougados M and Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
13. Calvo-Gutierrez J, Garrido-Castro JL, Gil-Cabezas J, et al. Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage, and inflammation? Arthritis Care Res. 2015;67(1):74-9.
14. Vesović-Potić V, Mustur D, Stanisavljević D, et al. Relationship between spinal mobility measures and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2009;29:879-84.
15. EMA CHMP. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 12 October 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf.
16. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, et al. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. Arthritis Rheum. 2005;53(1):5-11.
17. Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, et al. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance. Rheumatol Int. 2012;32:2117-24.
18. van Tubergen A, Coenen J, Landewé R, et al. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. Arthritis Rheum. 2002;47:8-16.
19. Hammoudeh M, Zack DJ, Li W, et al. Associations between inflammation, nocturnal back pain and fatigue in ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. J Int Med Res. 2013;41(4):1150-9.

20. Li Y, Zhang S, Zhu J, et al. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. Arthritis Res Ther. 2012;14:R215.

21. Wadeley A, Clarke E, Leverment S, et al. Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood. Clin Rheumatol. 2018;37:1045-52.

22. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. RMD Open. 2019;5(2):e001108.

23. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48.

24. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):571-92.

25. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10163):2441-51.

26. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2019;71(4):599-611.

2.5.5 安全性の概括評価

活動性強直性脊椎炎に対するウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは，M16-098 試験のプラセボ対照期間（投与 0–14 週時）及び長期投与データ（ベースラインからデータカットオフ日［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］まで），並びに M19-944 試験 Study 1 の二重盲検投与期（投与 0–14 週時）及び長期投与データ（ベースラインからデータカットオフ日［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］まで）から評価した。本概括評価では，特に断りがない限り「M19-944 試験」は M19-944 試験 Study 1 を指す。

M16-098 試験及び M19-944 試験では，安全性評価のため有害事象（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）の収集，身体検査（バイタルサイン測定を含む）及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）を実施した。データモニタリング委員会及び判定委員会を含むその他の安全性評価の詳細は，2.7.4 項に示した。

静脈塞栓血栓イベントを含むすべての潜在的心血管系イベント及び死亡は，外部の独立した心血管系評価判定委員会が規定の手順書に従い盲検下で評価した。また，外部の独立データモニタリング委員会が，試験期間中，定期的に非盲検下で安全性データをレビューし，試験の継続，変更又は中止を提言することとした。

統計解析

統計解析手法の詳細は，M16-098 試験及び M19-944 試験の統計解析計画書に示し，一部を 2.7.4.1.1.2 項に記載した。解析計画の変更は，M16-098 試験中間治験総括報告書（以下「CSR」）（5.3.5.1-1 項）9.6.2 項及び 9.6.3 項並びに M19-944 試験中間 CSR（5.3.5.1-2 項）9.6.2 項に記載した。

M16-098 試験では，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，安全性データを投与群別（ウパダシチニブ群及びプラセボ群）に示した。データカットオフ日までの長期投与データでは，ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された全被験者のデータを要約した。

M19-944 試験では，二重盲検投与期では，安全性データを実際の投与群別（ウパダシチニブ群及びプラセボ群）に示した。データカットオフ日までの長期投与データでは，ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された全被験者のデータを要約した。

2.5.5.1 曝露状況

M16-098 試験では，182 例にウパダシチニブ 15 mg が 1 回以上投与され，これは 237.6 人年に相当した。第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，曝露期間の平均値は，いずれの群でも約 95 日であった。データカットオフ日時点で，ウパダシチニブの曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 182 例中 160 例（87.9%）であった（表 2.7.4.7-3）。

M19-944 試験では，データカットオフ日までに 414 例にウパダシチニブ 15 mg が 1 回以上投与され，これは 268.7 人年に相当した。データカットオフ日時点で，ウパダシチニブの曝露期間

が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上の被験者は，414 例中それぞれ 279 例（67.4%）及び 68 例（16.4%）であった（表 2.7.4.7-50）。

2.5.5.2 有害事象

M16-098 試験について，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，有害事象の発現被験者数及び発現割合を要約し，長期投与データでは，曝露量で調整した有害事象の発現率を示した。M19-944 試験について，二重盲検投与期では，有害事象の発現被験者数及び発現割合を要約し，長期投与データでは，曝露量で調整した有害事象の発現率を示した。有害事象の解析及び評価方法の詳細は，M16-098 試験統計解析計画書 10.0 項及び M19-944 試験統計解析計画書 9.2 項に示した。

治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬投与開始以降，治験薬最終投与の 30 日後又はデータカットオフ日のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。M16-098 試験では，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）における治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬投与開始以降，第 2 ピリオドの治験薬投与開始前又は治験薬最終投与の 30 日後のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。M19-944 試験では，二重盲検投与期における治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬投与開始以降，非盲検継続投与期の治験薬投与開始前又は治験薬最終投与の 30 日後のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。有害事象の発現日が治験薬投与開始日である事象は，有害事象の発現時刻が明確である場合を除き，治験薬投与後に発現した有害事象とみなした。有害事象は，特に記載のない限り治験薬投与後に発現した有害事象を示す。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語（以下「PT」）別に要約した。M16-098 試験では，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の有害事象は，MedDRA Version 21.1 を用いて M16-098 試験のプライマリーデータベースロックである Version G データベースを要約した。長期投与データは，MedDRA Version 22.0 を用いて Version J データベースを要約した。なお，MedDRA の Version 21.1 から 22.0 へのアップグレードに伴う PT への影響はなかった。

M16-098 試験の特に注目すべき有害事象は，M16-098 試験統計解析計画書 10.2.1.6 項に規定し，変更は M16-098 試験中間 CSR 9.6.2 項に示した。M19-944 試験の特に注目すべき有害事象は，M19-944 試験統計解析計画書 9.2.1.4 項に規定し，変更は M19-944 試験中間 CSR 9.6.2 項に示した。特に注目すべき有害事象は，他のヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬で報告された安全性の懸念，ウパダシチニブの非臨床試験及び関節リウマチの臨床開発プログラムにおける所見，並びに新規低分子医薬品の一般的な規制上の懸念に基づいて設定し，MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）/ company MedDRA query 及び MedDRA PT を用いて特定した。

2.5.5.2.1 有害事象の概要

2.5.5.2.1.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）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，ウパダシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。ウパダシチニブ群では，重症度が高度の有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。

表 2.5.5-1. 第 1 ピリオドの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

	Placebo (N = 94) n (%)	**Upadacitinib 15 mg QD (N = 93) n (%)**
Subjects with any treatment-emergent		
AE	52 (55.3)	58 (62.4)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	17 (18.1)	27 (29.0)
Severe AE	2 (2.1)	0
Serious AE	1 (1.1)	1 (1.1)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (3.2)	2 (2.2)
AE leading to death	0	0
Deaths[b]	0	0

AE = adverse event

a. As assessed by the investigator

b. Includes non treatment-emergent deaths

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.1.1

長期投与データの有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。

データカットオフ日までの長期投与データでは，有害事象はウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与された 182 例（237.6 人年）で 618 件（260.1 件 / 100 人年）認められた。重篤な有害事象は 14 件（5.9 件 / 100 人年），治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 件（6.3 件 / 100 人年）認められた。死亡は認められなかった。

表 2.5.5-2. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 182) (PYs = 237.6) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate	
AE	618 (260.1)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	186 (78.3)
Severe AE	7 (2.9)
Serious AE	14 (5.9)
AE leading to discontinuation of study drug	15 (6.3)
AE leading to death	0
Deaths[b]	0

AE = adverse event

a. As assessed by the investigator

b. Includes non treatment-emergent deaths.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　1.1.1.2

前部ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患

前部ぶどう膜炎は，強直性脊椎炎に最もよく見られる関節外症状とされ，強直性脊椎炎患者の 20%から 30%に認められる [1]。M16-098 試験では，ベースライン時（スクリーニング時）にウパダシチニブ群の 16 例（17.2%）及びプラセボ群の 24 例（25.5%）に前部ぶどう膜炎が認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　4）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，前部ぶどう膜炎のフレアがプラセボ群の 3 例（いずれも前部ぶどう膜炎の病歴あり）に認められ，ウパダシチニブ群では認められなかった（2.7.4.2.1.2.1.1 項）。長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者で前部ぶどう膜炎が 13 件（PT：虹彩毛様体炎，虹彩炎及びぶどう膜炎）認められ，100 人年あたりの発現率は 5.5 件 / 100 人年であった（2.7.6 項，表 2.7.4.7-6 及び M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　1.2.1.2）。ウパダシチニブを投与され，前部ぶどう膜炎を発現した被験者は，いずれも前部ぶどう膜炎の病歴を有していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.10.2）。

炎症性腸疾患については，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）ではプラセボ群の 1 例（炎症性腸疾患の病歴なし）に炎症性腸疾患の新規発現が認められ，ウパダシチニブ群では認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.11.1）。長期投与データでは，ウパダシチニブ投与期間中に炎症性腸疾患の新規発現又は増悪は認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.11.2）。

2.5.5.2.1.2 M19-944 試験

二重盲検投与期の有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示す。

14 週間の二重盲検投与期では，有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連ありと判断された有害事象及び新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。重症度が高度の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。ウパダシチニブ群では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡は認められなかった。

表 2.5.5-3. 二重盲検投与期の有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib – Placebo % (95% CI)[a]
Subjects with any treatment-emergent			
AE	77 (36.8)	86 (40.8)	3.9 (-5.4, 13.2)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment[b]	25 (12.0)	36 (17.1)	5.1 (-1.6, 11.8)
Severe AE	8 (3.8)	7 (3.3)	-0.5 (-4.1, 3.0)
SAE	1 (0.5)	6 (2.8)	2.4 (-0.1, 4.8)
AE leading to withdrawal of study treatment	3 (1.4)	0 (0.0)	-1.4 (-3.0, 0.2)
AE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
COVID-19 related AE[c]	6 (2.9)[d]	12 (5.7)	2.8 (-1.0, 6.7)
All deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0

AE = adverse event; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; QD = once daily; SAE = serious adverse event

a. The point estimate and 95% CI are calculated based on the normal approximation and separate group variance.

b. As assessed by investigator.

c. Based on investigator assessment of AEs associated with COVID-19 and not limited to preferred terms of COVID-19.

d. An AE with preferred term “urinary tract infection” was incorrectly attributed to COVID-19 by the site and has since been updated. Therefore, 5 subjects in the placebo group had COVID-19 related AEs.

Notes: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study drug treatment in Double-Blind Period. Any event with an unknown severity will be considered as severe and any AE with an unknown relationship will be considered as treatment related.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.1.1

長期投与データの有害事象の概要を表 2.5.5-4 に示す。

データカットオフ日までの長期投与データでは，死亡が 1 件認められた。詳細は 2.5.5.2.3.1 項に示す。

表 2.5.5-4. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7)	
	Events (E/100PYs)	95% CI[a]
Exposure-adjusted event rate		
AE	453 (168.6)	153.4, 184.8
AE with reasonable possibility of being related to study treatment[b]	155 (57.7)	49.0, 67.5
Severe AE	34 (12.7)	8.8, 17.7
SAE	28 (10.4)	6.9, 15.1
AE leading to withdrawal of study treatment	3 (1.1)	0.2, 3.3
AE leading to death	1 (0.4)	0.0, 2.1
COVID-19 related AE[c]	41 (15.3)	10.9, 20.7
All deaths	1 (0.4)	0.0, 2.1
Occurring ≤ 30 days after last dose	1 (0.4)	0.0, 2.1

AE = adverse event; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; E = Events; PYs = patient-years; QD = once daily; SAE = serious adverse event

a. 95% CI are calculated based on the exact method of the Poisson mean.

b. As assessed by the investigator.

c. Based on investigator assessment of AEs associated with COVID-19 and not limited to preferred terms of COVID-19.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　1.1.1.2

前部ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患

二重盲検投与期では，ウパダシチニブ群の 1 例及びプラセボ群の 3 例に前部ぶどう膜炎の発現が認められ，このうちウパダシチニブ群の 1 例及びプラセボ群の 2 例は前部ぶどう膜炎の病歴を有していた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.12.1）。長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者で前部ぶどう膜炎が 4 件認められ，100 人年あたりの発現率は 1.5 件 / 100 人年であった。このうち前部ぶどう膜炎の病歴を有していた被験者での発現は 3 件であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.12.2）。

炎症性腸疾患については，二重盲検投与期ではウパダシチニブ群の 1 例（炎症性腸疾患の病歴なし）に炎症性腸疾患の新規発現が認められ，プラセボ群では認められなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.13.1）。長期投与データでは，二重盲検投与期に既に報告されていた炎症性腸疾患以外は認められなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.13.2）。

2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.2.2.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）で，ウパダシチニブ群で発現割合が高かった SOC 別の有害事象（発現割合 15%以上）は，感染症および寄生虫症，胃腸障害及び臨床検査であった（2.7.6 項）。感染症の集計において，SOC 感染症および寄生虫症の発現割合は，ウパダシチニブ群で 20.4%，プラセボ群で 26.6%であった。高頻度に認められた感染症および寄生虫症（発現例数 2 例以上）は，ウパダシチニブ群では上咽頭炎，インフルエンザ及び扁桃炎であり，プラセボ群では上咽頭炎，鼻炎，上気道感染，咽頭炎，尿路感染及びウイルス感染であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.1.1.1.1）。

発現割合が高かった PT 別の有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，上咽頭炎及び頭痛であり，プラセボ群では下痢及び悪心であった（表 2.7.4-5）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ群ではそれぞれ 8.6%及び 4.3%であったのに対し，プラセボ群では各 2.1%であった。ウパダシチニブ群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった有害事象のうち，プラセボ群で最も多く見られた有害事象は悪心であった（ウパダシチニブ群：1.1%，プラセボ群：5.3%）。

長期投与データでは，100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（80.0 件 / 100 人年）であり，次いで筋骨格系および結合組織障害（27.4 件 / 100 人年），胃腸障害（26.9 件 / 100 人年），臨床検査（26.5 件 / 100 人年）であった（2.7.6 項）。100 人年あたりの発現率が高かった感染症は，上咽頭炎（15.6 件 / 100 人年）及び上気道感染（10.9 件 / 100 人年）であった（表 2.7.4.7-6）。100 人年あたりの発現率が高かった PT 別の有害事象（5 件 / 100 人年以上）は，上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，頭痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び下痢であった（表 2.7.4-6）。

2.5.5.2.2.2 M19-944 試験

二重盲検投与期で，発現割合が高かった SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%超）は，感染症および寄生虫症，胃腸障害，血液およびリンパ系障害，筋骨格系および結合組織障害，臨床検査及び代謝および栄養障害であった（2.7.6 項）。感染症および寄生虫症の発現割合は，ウパダシチニブ群で 13.7%，プラセボ群で 11.5%であった。高頻度に認められた感染症および寄生虫症（いずれかの投与群で発現割合 2%超）は，COVID-19 及び上咽頭炎であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　1.2.2.1）。

発現割合が高かった PT 別の有害事象（発現割合 2%超）は，ウパダシチニブ群では COVID-19，頭痛，好中球減少症，高尿酸血症及び上咽頭炎であり，プラセボ群では関節痛及び下痢であった（表 2.7.4-7）。

長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は感染症および寄生虫症であり（52.1 件 / 100 人年），次いで胃腸障害（19.7 件 / 100 人年）及び臨床検査（16.4 件 / 100 人年）が高かった。高頻度に認められた感染症および寄生虫症は，COVID-19（8.2 件 / 100 人年）及び上咽頭炎（5.2 件 / 100 人年）であった（2.7.6 項）。その他の感染症および寄生虫症の 100 人年あたりの発現率は 5 件 / 100 人年未満であった。

2.5.5.2.3 重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象

2.5.5.2.3.1 死亡

M16-098 試験では，データカットオフ日までに死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.6 項）。

M19-944 試験では，非盲検継続投与期に死亡が 1 件認められた（M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.2 7.2）。当該被験者は 41 歳の白人で，二重盲検投与期にプラセボを投与され，非盲検継続投与期にウパダシチニブを投与されていた（M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.2 5.1.2）。当該被験者は，警察の報告で自殺とされた高所からの転落による多発性外傷のため，投与 249 日目に死亡した。多発性外傷は，治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.7-56 及び M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.5.5）。剖検の実施については不明である。

2.5.5.2.3.2 その他の重篤な有害事象

2.5.5.2.3.2.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，ウパダシチニブ群の 1 例に変形性脊椎症，プラセボ群の 1 例に心血管障害の重篤な有害事象が発現した（2.7.4.2.1.7.1 項）。

長期投与データでは，12 例に 14 件（5.9 件 / 100 人年）の重篤な有害事象が認められた（表 2.7.4-9）。報告された重篤な有害事象に，明確な傾向は認められなかった。SOC 別でよく見られた重篤な有害事象は，筋骨格系および結合組織障害が 3 件（変形性関節症，関節周囲炎及び変形性脊椎症），傷害，中毒および処置合併症が 3 件（顔面骨骨折，多発骨折及び橈骨骨折）であった。その他の SOC の発現件数は各 2 件以下であった。

ウパダシチニブを投与され，重篤な有害事象を発現した被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

2.5.5.2.3.2.2 M19-944 試験

二重盲検投与期では，7 例（ウパダシチニブ群：6 例［2.8%］，プラセボ群：1 例［0.5%］）に重篤な有害事象が発現した。ウパダシチニブ群で認められた COVID-19 関連有害事象（COVID-19 及び COVID-19 肺炎）以外の重篤な有害事象（ぶどう膜炎，急性胆管炎）では，発現例数はいずれも 1 例であった（M19-944 試験中間 CSR 12.2.1.2 項）。

長期投与データでは，28 件（10.4 件 / 100 人年）の重篤な有害事象が認められた（表 2.7.4-10 及び M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.2 7.1）。継続中の COVID-19 の世界的大流行を反映した COVID-19 関連有害事象を除き，報告された重篤な有害事象に明確な傾向は認められなかった。SOC 別でよく見られた重篤な有害事象は，感染症および寄生虫症が 13 件（COVID-19［3 件］，COVID-19 肺炎［7 件］，合併症を伴う虫垂炎，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及び腹膜炎［各 1 件］），眼障害（ぶどう膜炎［2 件］，虹彩毛様体炎［1 件］），良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（基底細胞癌，リンパ増殖性障害及び子宮平滑筋腫［各 1 件］）であった。その他の SOC の発現件数は各 2 件以下であった（表 2.7.4-10）。

ウパダシチニブを投与され，重篤な有害事象を発現した被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

2.5.5.2.3.3 特に注目すべき有害事象

M16-098 試験及び M19-944 試験では，データカットオフ日時点で，ウパダシチニブ又はプラセボを投与された被験者において以下の特に注目すべき有害事象は認められなかった（表 2.7.4-13，表 2.7.4-14，表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16）。そのため，本項には以下の事象（腎機能障害を除く）については記載していない。

- 消化管穿孔
- 腎機能障害
- 活動性結核
- 主要心血管系事象と評価判定された事象
- 他の心血管系事象と評価判定された事象

2.5.5.2.3.3.1 重篤な感染症

M16-098 試験では重篤な感染症は認められなかった。

M19-944 試験の重篤な感染症の詳細は 2.7.4.2.1.9.1 項に記載した。M19-944 試験では，二重盲検投与期の重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ群（2.4%）でプラセボ群（なし）と比較して高かった（表 2.7.4-15）。長期投与データでは，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）は 6.0 件 / 100 人年であった（表 2.7.4-16）。最も多く認められた重篤な感染症は，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 関連の感染（COVID-19 及び COVID-19 肺炎）であった。

2.5.5.2.3.3.2 日和見感染

M19-944 試験では日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は認められなかった。

M16-098 試験の日和見感染の詳細は 2.7.4.2.1.9.2 項に記載した。M16-098 試験では，1 例に 2 件（各ピリオドに 1 件）の非重篤な食道カンジダ症が発現し，治験薬の投与中断に至った。いずれの事象も治療を受け回復した。

2.5.5.2.3.3.3 帯状疱疹

2.5.5.2.3.3.3.1 M16-098 試験

帯状疱疹の詳細は 2.7.4.2.1.9.3.1 項に記載した。第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，帯状疱疹は認められなかった（表 2.7.4-13）。長期投与データでは，帯状疱疹が 4 例に 5 件（2.1 件 / 100 人年）発現した。いずれの帯状疱疹も治験薬と関連ありと判断されたが，非重篤であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は 1 件のみであった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，発現は 1 分節に限定されていた。

M16-098 試験でのウパダシチニブ 15 mg 長期投与で報告された帯状疱疹はいずれも非重篤な事象であり，発現は 1 分節に限定されていた。

2.5.5.2.3.3.3.2 M19-944 試験

帯状疱疹の詳細は 2.7.4.2.1.9.3.2 項に記載した。二重盲検投与期では，帯状疱疹がウパダシチニブ群の 2 例（0.9%）に発現し，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-15）。長期投与データでは，帯状疱疹が 11 例に 11 件（4.1 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4.7-61，表 2.7.4-16 及び M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.8）。このうち 1 件は播種性の高度で重篤な事象であり，皮膚以外の組織に症状は認められなかった。

M19-944 試験でのウパダシチニブ投与で報告された帯状疱疹の多くは，非重篤で，重症度は軽度又は中等度であり，発現は 1 分節に限定されていた。いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

2.5.5.2.3.3.4 悪性腫瘍

2.5.5.2.3.3.4.1 M16-098 試験

悪性腫瘍の詳細は 2.7.4.2.1.9.4.1 項に記載した。第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌［以下「NMSC」］及びリンパ腫を含む）は認められなかった（表 2.7.4-13）。長期投与データでは，悪性腫瘍として重篤な舌扁平上皮癌が 1 件（0.4 件 / 100 人年）認められた。当該事象を発現した被験者には喫煙歴があり（40 年間 1 日あたりの喫煙量が 1 パック），当該事象診断前のウパダシチニブの曝露期間は 5 ヵ月未満であった。当該事象は，治験薬と関連なしと判断された。

2.5.5.2.3.3.4.2 M19-944 試験

悪性腫瘍の詳細は 2.7.4.2.1.9.4.2 項に記載した。二重盲検投与期では，悪性腫瘍として扁桃癌（左扁桃の扁平上皮癌）がプラセボ群の 1 例に認められた（表 2.7.4-15 及び M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.2 7.1）。長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者で悪性腫瘍として右鼻部の基底細胞癌が 1 件（0.4 件 / 100 人年）認められた。また，別の 1 例ではリンパ球形態異常が 1 件認められ，当該事象は悪性腫瘍リンパ腫 SMQ に含まれるため，特に注目すべき有害事象「リンパ腫」の発現率が 0.4 件 / 100 人年となったものの，当該事象はリンパ腫とは確認されなかった（表 2.7.4-16 及び M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.2.5）。いずれも治験薬の投与中断に至り，重症度は軽度であり，治験薬と関連なしと判断された（M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.2 7.1）。

長期投与データでみられた悪性腫瘍（疑いも含む）は，基底細胞癌及びリンパ増殖性障害であった（表 2.7.4.7-63）。

2.5.5.2.3.3.5 薬物性肝障害

2.5.5.2.3.3.5.1 M16-098 試験

薬物性肝障害の詳細は 2.7.4.2.1.9.5.1 項に記載した。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，薬物性肝障害の発現割合はウパダシチニブ群（5.4%）でプラセボ群（2.1%）と比較して高かった（表 2.7.4-13）。ウパダシチニブ群では，非重篤な薬物性肝障害が 5 例に 7 件認められた。薬物性肝障害は，いずれも無症状のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又は肝酵素上昇であり，治験薬の投与中止には至らなかった。重症度は，5 件が軽度，2 件が中等度であった。

投与 14 週時では，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」）のベースラインからの増加量（平均値）が，ウパダシチニブ群（いずれも 5.8 U/L）でプラセボ群（ALT：–2.7 U/L，AST：–1.4 U/L）と比較して大きかった（表 2.7.4.7-15）。ALT / AST 増加の多くは，基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍未満であった。

長期投与データでは，薬物性肝障害がウパダシチニブを投与された 15 例に 24 件（10.1 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-14）。いずれも非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。最も多く認められた薬物性肝障害は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12 件［5.1 件 / 100 人年］），次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 件［2.9 件 / 100 人年］）であった（表 2.7.4.7-16）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8 件及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4 件は，治験薬と関連ありと判断された。

投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者において ALT，AST 及びビリルビンのベースラインからの増加（平均値）が認められた。潜在的に臨床的に意義のある Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加が各 1 例に認められたが，治験薬の投与中止には至らず，正

常値又はベースライン値まで回復した。いずれの被験者も，Hy's law の生化学的基準には該当しなかった。

2.5.5.2.3.3.5.2 M19-944 試験

薬物性肝障害の詳細は 2.7.4.2.1.9.5.2 項に記載した。

二重盲検投与期では，薬物性肝障害の発現割合はウパダシチニブ群（6 例［2.8%］）でプラセボ群（2 例［1.0%］）と比較して高かった（表 2.7.4-18）。報告された薬物性肝障害は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，トランスアミナーゼ上昇であった。

長期投与データでは，薬物性肝障害がウパダシチニブを投与された 15 例（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.3）に 30 件（11.2 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-19）。最も多く認められた薬物性肝障害は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 件［3.3 件 / 100 人年］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10 件［3.7 件 / 100 人年］）であった。薬物性肝障害の半数は治験薬と関連ありと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.3.2.2）。薬物性肝障害のうち，食道静脈瘤 1 件は重篤であり治験薬の投与中止に至ったが，その他の薬物性肝障害は非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.3.2.2 及び Table 14.3 2.6.3）。

ウパダシチニブを投与された被験者 1 例が Hy's law の生化学的基準に該当した（CSS 用解析［M19-944 試験］Figure 2.5 1）。当該被験者は，急性胆管炎との診断が確認され，Hy's law に該当しないと判断された（M19-944 試験中間 CSR 12.2.1.3.2 項）。

データカットオフ日までの長期投与データでは，潜在的に臨床的に意義のある Grade 3 の AST 増加が 5 例（1.3%），Grade 3 の ALT 増加が 3 例（0.8%）に認められた（表 2.7.4.7-65）。Grade 4 の AST 増加又は ALT 増加は認められなかった。

2.5.5.2.3.3.6 貧血

2.5.5.2.3.3.6.1 M16-098 試験

貧血の詳細は 2.7.4.2.1.9.6.1 項に記載した。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，貧血は認められなかった（表 2.7.4-13）。投与 14 週時点で，ヘモグロビンのベースラインからの変化量（平均値）はウパダシチニブ群（0.1 g/L）及びプラセボ群（–0.2 g/L）でわずかであった（表 2.7.4.7-15）。いずれの投与群でも Grade 3 以上のヘモグロビン値は認められなかった（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データでは，貧血が 3 件（1.3 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4.7-19）。重篤，高度又は治験薬の投与中止に至った貧血はなかった。投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者では，投与期間中にヘモグロビン値の平均値にほぼ変化は認められなかった。Grade 3 以上のヘモグロビン値が認められた被験者はいなかった。

全体として，M16-098 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 投与によるヘモグロビン値への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.2.3.3.6.2 M19-944 試験

貧血の詳細は 2.7.4.2.1.9.6.2 項に記載した。

二重盲検投与期では，貧血の発現割合はウパダシチニブ群（3 例［1.4%］）でプラセボ群（1 例［0.5%］）と比較して高かった（表 2.7.4-15）。投与 14 週時までに，Grade 3 以上のヘモグロビン値は認められなかった（表 2.7.4.7-66）。投与 14 週時点で，ベースライン値及び 1 つ以上のベースライン後の値を有する被験者では，ヘモグロビンのベースラインからの変化量（平均値）はウパダシチニブ群（–2.0 g/L）及びプラセボ群（–1.8 g/L）のいずれもわずかであった（表 2.7.4.7-64）。

長期投与データでは，貧血が 10 件（3.7 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-16）。そのうちウパダシチニブを投与された被験者で認められた 4 件の貧血は治験薬と関連ありと判断された。失血性貧血 1 件を除きいずれも非重篤であった。多くは軽度又は中等度であり，1 例が貧血により治験薬の投与中止に至った。Grade 3 のヘモグロビン減少が 1 例（0.3%）に認められた（表 2.7.4.7-65）。

全体として，M19-944 試験では，ウパダシチニブ投与によるヘモグロビン値への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.2.3.3.7 リンパ球減少症

2.5.5.2.3.3.7.1 M16-098 試験

リンパ球減少症の詳細は 2.7.4.2.1.9.7.1 項に記載した。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，リンパ球減少症は認められなかった（表 2.7.4-13）。投与 14 週時では，リンパ球数の増加量（平均値）は，ウパダシチニブ群（0.139 × 10^9/L）でプラセボ群（0.015 × 10^9/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。いずれの投与群でも Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データでは，リンパ球減少症が 2 件（0.8 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-14）。重篤，高度又は治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はなかった。全体として，投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者でのリンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）はわずかであり，リンパ球数は増加と減少の間で推移する傾向があった。ベースライン後に Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（表 2.7.4.7-20）。

全体として，M16-098 試験では，ウパダシチニブ 15 mg の投与によるリンパ球数への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.2.3.3.7.2 M19-944 試験

リンパ球減少症の詳細は 2.7.4.2.1.9.7.2 項に記載した。

二重盲検投与期では，リンパ球減少症は 3 例（ウパダシチニブ群：1 例［0.5%］，プラセボ群：2 例［1.0%］）に認められた（表 2.7.4-15）。投与 14 週時のリンパ球数（平均値）は，ウパダシチニブ群ではベースラインから増加し（変化量：0.161 × 10^9/L），プラセボ群ではベースラインから減少した（変化量：–0.018 × 10^9/L）（表 2.7.4.7-64）。

長期投与データでは，リンパ球減少症が 3 件（1.1 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-16）。治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.7.2.2）。

全体として，ウパダシチニブ投与によるリンパ球数への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.2.3.3.8 好中球減少症

2.5.5.2.3.3.8.1 M16-098 試験

好中球減少症の詳細は 2.7.4.2.1.9.8.1 項に記載した。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，好中球減少症（Grade 2 の好中球数減少）がウパダシチニブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められ，治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4-13 及び M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.4.1）。投与 14 週時の好中球数の減少量（平均値）は，ウパダシチニブ群（–0.595 × 10^9/L）でプラセボ群（–0.052 × 10^9/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。また，好中球数がベースライン時の高値又は正常値からベースライン後に低値にシフトした被験者の割合は，ウパダシチニブ群（16.5%）でプラセボ群（4.3%）と比較して高かった。

長期投与データでは，好中球減少症が 7 件（2.9 件 / 100 人年）認められ（表 2.7.4-14），多くは感染症に関連していなかった。5 件の好中球減少症が治験薬と関連ありと判断された。いずれの好中球減少症も軽度，非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。

投与 64 週時までをとおして，好中球数のベースラインからの変化量（平均値）はわずかであった。Grade 3 の好中球数減少が 2 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.7-20）。

2.5.5.2.3.3.8.2 M19-944 試験

好中球減少症の詳細は 2.7.4.2.1.9.8.2 項に記載した。

二重盲検投与期では，好中球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ群（6 例［2.8%］）でプラセボ群（2 例［1.0%］）と比較して高かった（表 2.7.4-15）。投与 14 週時の好中球数の減少量（平均値）は，ウパダシチニブ群（–0.705 × 10^9/L）でプラセボ群（–0.171 × 10^9/L）と比較して大きかった（表 2.7.4.7-64）。

長期投与データでは，好中球減少症が 16 件（6.0 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-16）。本試験中，Grade 3 の好中球数減少は 6 例に認められた（表 2.7.4.7-65）。16 件中 15 件の好中球

減少症が治験薬と関連ありと判断された。5 件は軽度，8 件は中等度，3 件は高度であった。いずれも非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.6.2.2）。

2.5.5.2.3.3.9　クレアチンホスホキナーゼ増加

M19-944 試験ではクレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）増加は評価しなかった。

M16-098 試験の CPK 増加の詳細は 2.7.4.2.1.9.9 項に記載した。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，CPK 増加の発現割合はウパダシチニブ群（8 例［8.6%］）でプラセボ群（2 例［2.1%］）と比較して高かった（表 2.7.4-13）。治験薬と関連ありと判断された CPK 増加はウパダシチニブ群の 4 例及びプラセボ群の 1 例に認められ，いずれも軽度であった。高度の CPK 増加は認められなかった。

投与 14 週時の CPK 増加量（平均値）は，ウパダシチニブ群（58.5 U/L）でプラセボ群（-57.8 U/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。Grade 3 の CPK 増加（> 5 – 10 × ULN）が各群 1 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データでは，CPK 増加が 23 例に 28 件（11.8 件 / 100 人年）認められたが（表 2.7.4-14），高度の CPK 増加はなかった。16 件は治験薬と関連ありと判断された。いずれの CPK 増加も非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。

CPK の平均値はベースラインから投与 4 週時まで増加し，その後は投与 64 週時までおおむね安定していた。CPK 増加の多くは ULN の 4 倍未満であり，多くの被験者は無症状であった。CPK 増加が認められた被験者の 50%超で「運動又はその他の激しい身体活動」が報告された。

Grade 3 の CPK 増加が 5 例（2.7%），Grade 4 の CPK 増加が 2 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.7-20）。Grade 3 又は 4 の CPK 増加の多くは 1 時点のみで認められ，その後の検査では正常であった。Grade 3 又は 4 の CPK 増加が認められた被験者は，いずれも若年の男性であり，86%（7 例中 6 例）は治験薬の投与中断又は投与中止には至らなかった。横紋筋融解症は認められなかった。

多くの CPK 増加は無症候性で投与中止には至らないことから，臨床的な影響は最小限であると考えられる。

2.5.5.2.3.3.10　腎機能障害

2.5.5.2.3.3.10.1　M16-098 試験

腎機能障害の詳細は 2.7.4.2.1.9.10.1 項に記載した。データカットオフ日までに，腎機能障害に分類される有害事象は認められなかった（表 2.7.4-13 及び表 2.7.4-14）。投与 14 週時の血清クレアチニンのベースラインからの増加量（平均値）は，ウパダシチニブ群でプラセボ群と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者で血清クレアチニンのベースラインからの増加量（平均値）はわずかであった。Grade 3 以上のクレアチニン値は認められなかった（表 2.7.4.7-20）。

全体として，M16-098 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 投与によるクレアチニン値への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.2.3.3.10.2 M19-944 試験

腎機能障害の詳細は 2.7.4.2.1.9.10.2 項に記載した。データカットオフ日までに，腎機能障害に分類される有害事象は認められなかった（表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16）。投与 14 週時の血清クレアチニンのベースラインからの増加量（平均値）は，ウパダシチニブ群（3.0 µmol/L）でプラセボ群（–0.8 µmol/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-64）。本試験中，Grade 3 のクレアチニン増加が 1 例に認められた（表 2.7.4.7-65）。

全体として，M19-944 試験では，ウパダシチニブ投与によるクレアチニン値への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.5.5.2.3.3.11 静脈血栓塞栓症と評価判定された事象

M16-098 試験では静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。

M19-944 試験の静脈血栓塞栓症と評価判定された事象の詳細は 2.7.4.2.1.9.11 項に記載した。M19-944 試験では，二重盲検投与期に静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった（表 2.7.4-15）。

データカットオフ日までの長期投与データでは，致死的でない静脈血栓塞栓症として投与 103 日目に肺塞栓症が 1 例に 1 件（0.4 件 / 100 人年）発現した。当該事象は重篤で，治験薬と関連ありと判断されたが（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.11.2.2 及び Table 14.3 2.6.11），治験責任（分担）医師は経口避妊薬の服用及び座りがちな生活に関連する潜在的リスク因子についても指摘した。当該事象により治験薬の投与は中止された。

2.5.5.2.3.4 その他の注目すべき安全性データ（脂質）

2.5.5.2.3.4.1 M16-098 試験

ウパダシチニブを投与された被験者では，コレステロール，高比重リポタンパクコレステロール（以下「HDL-C」）及び低比重リポタンパクコレステロール（以下「LDL-C」）の平均値が投与 64 週時まで増加した（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.1.1.2.2）。長期投与データでは，ベースラインで低値又は正常値で，ベースライン後の最終評価時点で高値であった被験者の割合は，LDL-C が 5.0%，コレステロールが 6.1%，HDL-C が 15.5%であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.2.4）。Grade 3 のトリグリセリド増加が 4 例（2.2%），Grade 4 のトリグリセリド増加が 2 例（1.1%）に認められ，Grade 3 のコレステロール増加が 1 例（0.5%）に認められた（表 2.7.4.7-20）。非重篤な高トリグリセリド血症が 2 件報告された（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 7.1.1）。

2.5.5.2.3.4.2 M19-944 試験

強直性脊椎炎患者へのウパダシチニブ投与は総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C を含む脂質パラメータのベースラインからの増加と関連していた（2.7.4.3.2.1.2 項）。LDL-C 及び HDL-C のいずれも増加したものの，LDL-C ： HDL-C 比に基づくアテローム生成の指標には増加が認められなかった。心血管疾患の有病率及び死亡率に対する脂質パラメータの増加の影響は評価していない。

2.5.5.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.3.1 臨床検査値

2.5.5.3.1.1 M16-098 試験

ヘモグロビン，好中球数，リンパ球数，トランスアミナーゼ及び CPK の経時的な変化量の平均値及び潜在的に臨床的に意義のある異常値の評価は，該当する特に注目すべき有害事象の項に記載した（2.5.5.2.3.3 項）。その他の血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の評価では，ウパダシチニブ投与に関し意義のある安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.3 項）。

2.5.5.3.1.2 M19-944 試験

ヘモグロビン，好中球数，リンパ球数，トランスアミナーゼ及び血清クレアチニンの経時的な変化量の平均値及び潜在的に臨床的に意義のある異常値の評価は，該当する特に注目すべき有害事象の項に記載した（2.5.5.2.3.3 項）。血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の評価では，ウパダシチニブ投与に関し意義のある安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.3 項）。

2.5.5.3.2 バイタルサイン

2.5.5.3.2.1 M16-098 試験

投与 64 週時までをとおして，潜在的に臨床的に意義のある収集期血圧若しくは拡張期血圧の上昇若しくは低下，脈拍の上昇若しくは低下又は呼吸数の増加若しくは減少が認められた被験者は少なく，体温の上昇は認められなかった。ベースラインと比較して 7%超の体重減少が 8 例（4.4%），7%超の体重増加が 40 例（22.0%）に認められた（表 2.7.4.7-24）。

2.5.5.3.2.2 M19-944 試験

長期投与データでは，潜在的に臨床的に意義のある収集期血圧又は拡張期血圧の上昇又は低下が認められた被験者は少なく，呼吸数，体温又は脈拍では臨床的に意義のある値は認められなかった。ベースラインと比較して 7%超の体重減少が 15 例（3.8%），7%超の体重増加が 44 例（11.2%）に認められた（表 2.7.4.7-69）。

2.5.5.3.3 妊娠

- M16-098 試験で女性被験者の妊娠は報告されていない（M16-098 試験中間 CSR 12.4.2 項）。
- M19-944 試験では，非盲検継続投与期に妊娠が 1 件報告された（M19-944 試験中間 CSR 12.4.2 項）。
- 2020 年 2 月 15 日時点で，関節リウマチ，関節症性乾癬，アトピー性皮膚炎，潰瘍性大腸炎及びクローン病患者を対象とした臨床試験で，ウパダシチニブを投与されたと判断された女性被験者で妊娠が合計 39 件報告された。
- 39 件中 13 件では，ウパダシチニブを投与された女性被験者が生児を出産しており，妊娠 4 週から 8 週までに先天性異常は報告されなかった。様々なリスク因子（35 歳超，妊娠中のメトトレキサート［以下「MTX」］曝露など）を有する妊婦では，12 件の自然流産が確認され，その自然流産の発生率は，MTX 投与中のリウマチ性疾患患者で報告されたものと同様であった。選択的中絶を実施した 4 例では，胎児異常は報告されなかった。子宮外妊娠が 1 件，転帰不明が 1 件，妊娠継続中が 8 件であった。

強直性脊椎炎の臨床開発プログラムにおける妊娠転帰の詳細は 2.7.4.5.5 項に示した。

2.5.5.3.4 特別な患者集団での安全性

2.5.5.3.4.1 M16-098 試験

M16-098 試験では，有害事象の 100 人年あたりの発現率，特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率，並びに SOC 別及び PT 別の有害事象を，年齢，性別，人種及びベースラインの体格指数（以下「BMI」）の内因性要因に基づき評価した（2.7.4.5.2.1 項）。その結果，これらの内因性要因に関するウパダシチニブ投与の臨床的に重要なリスク増加は認められなかった。このことから，ウパダシチニブ 15 mg 投与について，年齢，性別，人種又は BMI に関し，関節リウマチ患者集団で報告済みの懸念事項の他に，特に懸念事項はないと考えられた。

外因性要因の評価では，M16-098 試験中に既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）を併用した被験者は 20%未満と少なかったため（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.7.2），ウパダシチニブと csDMARD を併用した場合の有害事象のリスク増加について結論は得られなかった。

2.5.5.3.4.2 M19-944 試験

M19-944 試験では，長期投与データの有害事象の 100 人年あたりの発現率，特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率，並びに SOC 別及び PT 別の有害事象を，年齢，性別，人種及びベースラインの BMI の内因性要因に基づき評価した（2.7.4.5.2.2 項）。その結果，これらの

内因性要因に関するウパダシチニブ投与の臨床的に重要なリスク増加は認められなかった。このことから，ウパダシチニブ 15 mg 投与について，年齢，性別，人種又は BMI に関し，特に懸念事項はないと考えられた。

2.5.5.4 日本人患者の結果

2.5.5.4.1 M16-098 試験

M16-098 試験の日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析の結果を以下に示す。詳細は 2.7.4.5.1.1 項に記載した。M16-098 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

M16-098 試験には，日本人 13 例（ウパダシチニブ群：6 例，プラセボ群：7 例）がランダムに割り付けられ，治験薬を投与された。このうち 12 例（各群 6 例）が第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の治験薬投与を完了し，第 2 ピリオドへ移行し，ウパダシチニブを投与された（2.7.3.2.3.9.1.1.2 項）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群 98.0 日，プラセボ群 88.6 日であった（表 2.7.4.7-25）。データカットオフ日時点で，ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された被験者でウパダシチニブの曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 83.3%であった。ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された 12 例の曝露期間の平均値は 526.7 日であった（表 2.7.4.7-26）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の有害事象発現割合は，ウパダシチニブ群で 66.7%（4/6 例），プラセボ群で 42.9%（3/7 例）（以下同順）であった。いずれかの群で最も発現割合が高かった PT 別の有害事象は上咽頭炎（33.3%［2/6 例］，14.3%［1/7 例］）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は各群 1 例以下であった（表 2.7.4.7-27）。

長期投与データでは，有害事象はウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与された 12 例（17.3 人年）で 56 件（323.7 件 / 100 人年）認められた。100 人年あたりの発現率が高かった PT 別の有害事象は，上咽頭炎（34.7 件 / 100 人年），虹彩毛様体炎（28.9 件 / 100 人年），帯状疱疹（23.1 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（17.3 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は 2 件（11.6 件 / 100 人年）以下であった（表 2.7.4.7-28）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（66.7%）でプラセボ群（14.3%）と比較して高かった。PT 別の有害事象の発現はいずれの群も各 1 例以下であった（M16-098 試験 Japan population sub-group analysis［以下「JPSA」］Table 14.3　1.3.3.1_J）。

長期投与データでは，治験責任（分担）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された有害事象は 24 件（138.7 件 / 100 人年）であった。100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの PT 別の有害事象は，帯状疱疹（23.1 件 / 100 人年），上咽頭炎（17.3 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（17.3 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害

事象の発現は 2 件（11.6 件 / 100 人年）以下であった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.3.3.2 J）。

重症度が高度の有害事象は，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では認められず（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.3.4.1 J），長期投与データで認められた 1 件の高血圧緊急症（5.8 件 / 100 人年）のみであった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.3.4.2 J）。

日本人部分集団では，データカットオフ日までに死亡は認められなかった。重篤な有害事象は第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では認められず（表 2.7.4-20），長期投与データでは失神及び高血圧緊急症が各 1 件（5.8 件 / 100 人年）（表 2.7.4.7-29）の計 2 件（11.6 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-21）。これらの事象は同一被験者（被験者番号 [redacted]）に発現し，いずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.7-30）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）でプラセボ群の 1 例（14.3%）のみに認められ（表 2.7.4-20），長期投与データでは認められなかった。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）で認められた特に注目すべき有害事象は，CPK 増加，薬物性肝障害及び日和見感染（いずれもウパダシチニブ群 1 例に発現）であった（表 2.7.4.7-31）。

長期投与データで認められた特に注目すべき有害事象は，日和見感染（11.6 件 / 100 人年），帯状疱疹（23.1 件 / 100 人年），薬物性肝障害（28.9 件 / 100 人年），リンパ球減少症（5.8 件 / 100 人年），CPK 増加（17.3 件 / 100 人年）であった（表 2.7.4.7-32）。

日本人集団で認められたそれぞれの特に注目すべき有害事象の発現頻度の解釈は，限られた被験者数及び曝露期間に基づくことを考慮すると，全体集団と比較する際には注意が必要であり，帯状疱疹の発現頻度においては，アジア人で JAK 阻害薬投与による発現のリスクが高いことが知られている[2]ことも考慮する必要がある。

2.5.5.4.2 M19-944 試験

M19-944 試験の日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析の結果を以下に示す。詳細は 2.7.4.5.1.2 項に記載した。M19-944 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

M19-944 試験には，日本人 12 例（ウパダシチニブ群：6 例，プラセボ群：6 例）がランダムに割り付けられ，治験薬を投与された。全患者が二重盲検投与期の治験薬投与を完了し，非盲検継続投与期へ移行し，ウパダシチニブを投与された（2.7.3.2.3.9.2.1.2 項）。

二重盲検投与期では，曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群 96.2 日，プラセボ群 97.0 日であった（表 2.7.4.7-70）。データカットオフ日時点で，ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された被験者でウパダシチニブの曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 41.7%であった。ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された 12 例の曝露期間の平均値は 243.6 日であった（表 2.7.4.7-71）。

二重盲検投与期の有害事象発現割合は，ウパダシチニブ群で 66.7%（4/6 例），プラセボ群で 33.3%（2/6 例）（以下同順）であった。いずれかの群で最も発現割合が高かった PT 別の有害事

象は，頭痛（33.3%［2/6 例］，なし）及び帯状疱疹（33.3%［2/6 例］，なし）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は各群 1 例以下であった（表 2.7.4.7-73）。

長期投与データでは，有害事象はウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与された 12 例（8.0 人年）で 29 件（362.4 件 / 100 人年）認められた。100 人年あたりの発現率が高かった PT 別の有害事象は，リンパ球減少症（37.5 件 / 100 人年），便秘（25.0 件 / 100 人年），膀胱炎（25.0 件 / 100 人年），頭痛（25.0 件 / 100 人年），帯状疱疹（25.0 件 / 100 人年）及び注射部位疼痛（25.0 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は 1 件（12.5 件 / 100 人年）以下であった（表 2.7.4.7-74）。

二重盲検投与期では，治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（33.3%）でプラセボ群（なし）と比較して高かった。PT 別の有害事象の発現は，帯状疱疹（ウパダシチニブ群：33.3%［2 例］）を除き各 1 例以下であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.4.1_J）。

長期投与データでは，治験責任（分担）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された有害事象は 13 件（162.4 件 / 100 人年）であった。100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの PT 別の有害事象は，リンパ球減少症（37.5 件 / 100 人年），膀胱炎（25.0 件 / 100 人年），帯状疱疹（25.0 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は 1 件（12.5 件 / 100 人年）以下であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.4.2_J）。

二重盲検投与期で認められた高度の有害事象は，ウパダシチニブ群の 1 例（16.7%）に認められたリンパ球減少症のみであった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.5.1_J）。長期投与データで認められた高度の有害事象は，リンパ球減少症，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及びリンパ増殖性障害が各 1 件（12.5 件 / 100 人年）であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.5.2_J）。

日本人部分集団では，データカットオフ日までに死亡は認められなかった。重篤な有害事象は二重盲検投与期では認められず（表 2.7.4-22），長期投与データでは播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及びリンパ増殖性障害が各 1 件（12.5 件 / 100 人年）（表 2.7.4.7-75）の計 2 件（25.0 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-23）。これらの事象は，いずれも治験薬と関連ありと判断された（M19-944 試験 JPSA Appendix 16.2　7_J）。認められたリンパ増殖性障害について，治験責任医師は免疫抑制剤と関連していると判断し，治験薬と併用薬の MTX の投与を中断した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のいずれも認められなかった（表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23）。

二重盲検投与期で認められた特に注目すべき有害事象は，薬物性肝障害（ウパダシチニブ群：1 例［16.7%］，プラセボ群：なし）（以下同順），貧血（なし，1 例［16.7%］），リンパ球減少症（1 例［16.7%］，なし）及び帯状疱疹（2 例［33.3%］，なし）であった（表 2.7.4.7-76）。

長期投与データで認められた特に注目すべき有害事象は，重篤な感染症（12.5 件 / 100 人年），悪性腫瘍（疑いも含む）（12.5 件 / 100 人年），薬物性肝障害（12.5 件 / 100 人年），リンパ球減少症（37.5 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（37.5 件 / 100 人年）であった（表 2.7.4.7-77）。

日本人集団で認められたそれぞれの特に注目すべき有害事象の発現頻度の解釈は，限られた被験者数及び曝露期間に基づくことを考慮すると，全体集団と比較する際には注意が必要であり，帯状疱疹の発現頻度においては，アジア人で JAK 阻害薬投与による発現のリスクが高いことが知られている[2]ことも考慮する必要がある。

2.5.5.5 安全性の結論

M16-098 試験の第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）及び長期投与のデータ並びに M19-944 試験の二重盲検投与期及び長期投与のデータから，活動性強直性脊椎炎患者に対するウパダシチニブ投与は，概して安全であり，忍容性は良好であることが示された。

M16-098 試験

M16-098 試験の第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）及び長期投与のデータから，活動性強直性脊椎炎患者に対するウパダシチニブ投与は，概して安全であり，忍容性は良好であることが示された。ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で，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について臨床的に重要な違いは認められなかった。

データカットオフ日までの，ウパダシチニブを投与された強直性脊椎炎患者の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率は 5.9 件 / 100 人年であった。報告された重篤な有害事象に明確な傾向は認められず，ウパダシチニブと関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。死亡は認められなかった。

データカットオフ日までに，ウパダシチニブを投与された被験者では，特に注目すべき有害事象のうち重篤な感染症，NMSC，リンパ腫，消化管穿孔，腎機能障害，活動性結核，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。最も多く報告された特に注目すべき有害事象は，薬物性肝障害（10.1 件 / 100 人年）及び CPK 増加（11.8 件 / 100 人年）であったが，多くは無症候性で投与中止には至らず，横紋筋融解症が報告された被験者及び Hy’s law の生化学的基準に該当した被験者はいなかったことから，臨床的な影響は最小限であると考えられた。

長期投与データでの日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹及び悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，それぞれ 0.8 件 / 100 人年，2.1 件 / 100 人年及び 0.4 件 / 100 人年であった。ヘモグロビン値，好中球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）は少なかった。

ウパダシチニブに関し，関節リウマチ患者で報告されたリスクの他に新たに特定された安全性上のリスクはなかった。

M16-098 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

M19-944 試験

プラセボ対照試験である M19-944 試験の入手可能な長期投与データから，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分な活動性強直性脊椎炎患者において，ウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与は概して安全であり，忍容性は良好であることが示された。

M19-944 試験の安全性プロファイルは，M16-098 試験の長期投与データを含む他のウパダシチニブの臨床プログラムと一致しており，安全性について新たなリスクは特定されなかった。

M19-944 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

2.5.5.6 参考文献

1. Sun L, Wu R, Xue Q, et al. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis. Medicine . 2016;95(28):e4233.
2. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

強直性脊椎炎の疾患又は症状を 2.5.1.1 項に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

強直性脊椎炎に対する現行の治療を 2.5.1.1 項に記載した。

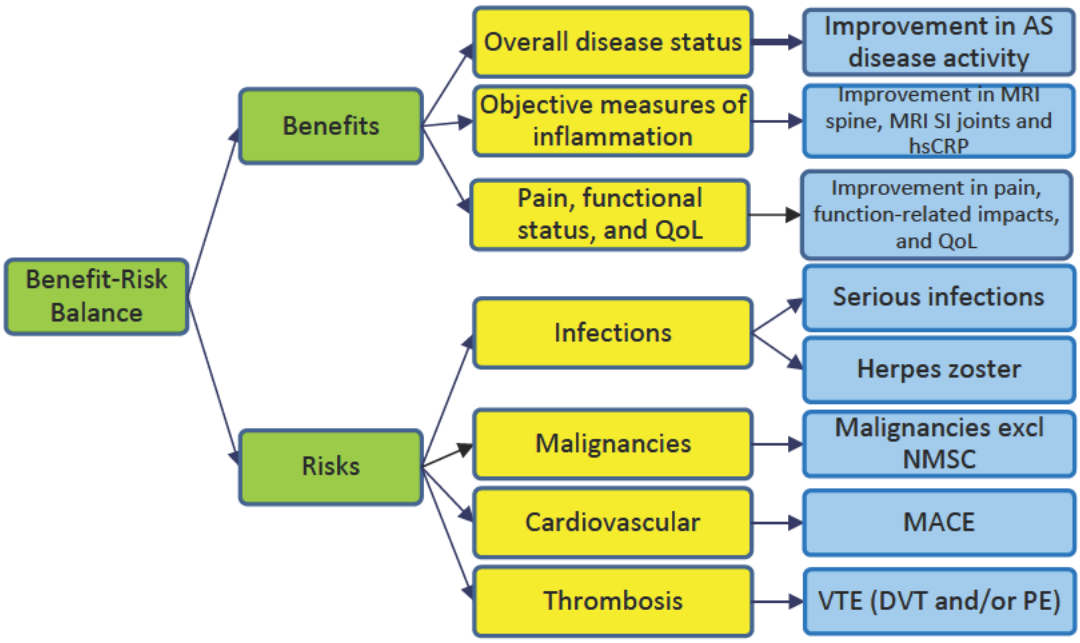
2.5.6.2 プロダクト・プロファイル

ウパダシチニブは，選択的かつ可逆的な経口 JAK 阻害薬であり，活動性強直性脊椎炎の治療薬として評価中である。

M16-098 試験及び M19-944 試験では，強直性脊椎炎の治療に対してウパダシチニブを評価した。両試験では改訂 New York criteria を満たす強直性脊椎炎と診断され，2 種類以上の NSAID に効果不十分又は NSAID に対して忍容性がなかったか禁忌と判定された被験者を組み入れた。M16-098 試験では bDMARD の使用経験のない被験者を，M19-944 試験では bDMARD による治療で効果不十分な被験者を組み入れた。ベネフィット・リスク評価の重要なエビデンスは，M16-098 試験の投与 14 週時（短期）及び投与 64 週時（長期）までのデータ，並びに M19-944 試験の投与 14 週時までのデータに基づいている。また，強直性脊椎炎に対する本適応は，ウパダシチニブの関節リウマチ及び関節症性乾癬の臨床プログラムの安全性データによっても裏付けられている。

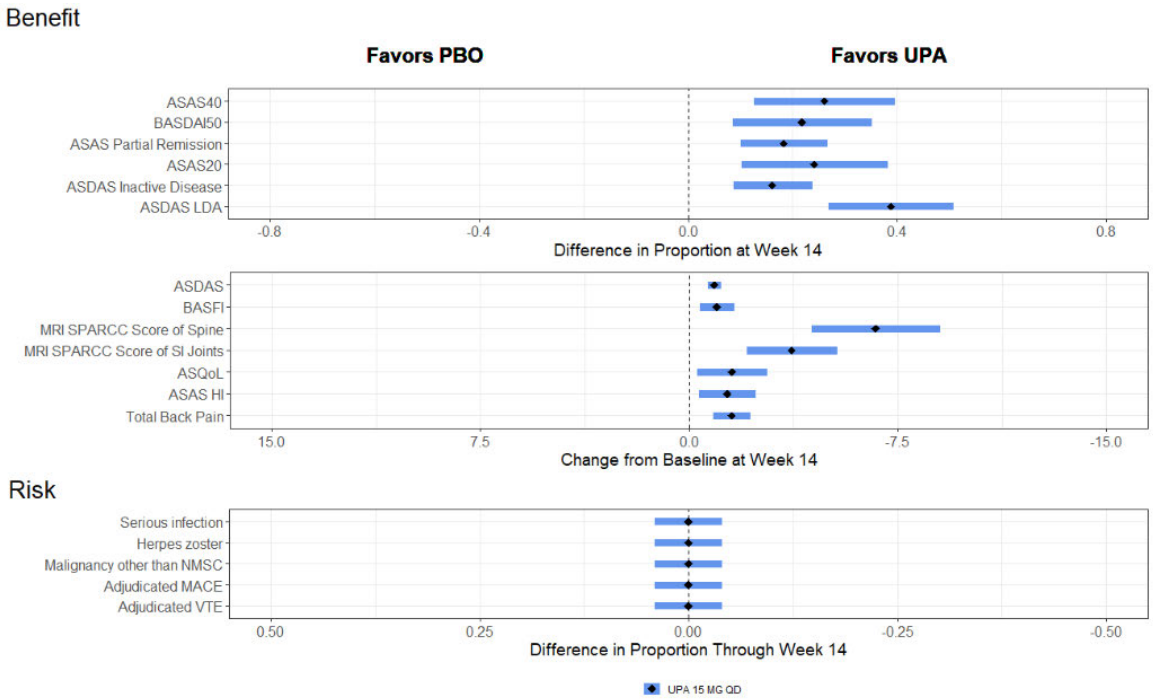
ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の主なベネフィット及びリスクを，評価の分類（図 2.5.6-1）及びフォレストプロット（図 2.5.6-2 及び図 2.5.6-3）に示し，詳細を以下に記載した。

図 2.5.6-1. ウパダシチニブ 15 mg QD 投与対プラセボのベネフィット・リスク評価の分類



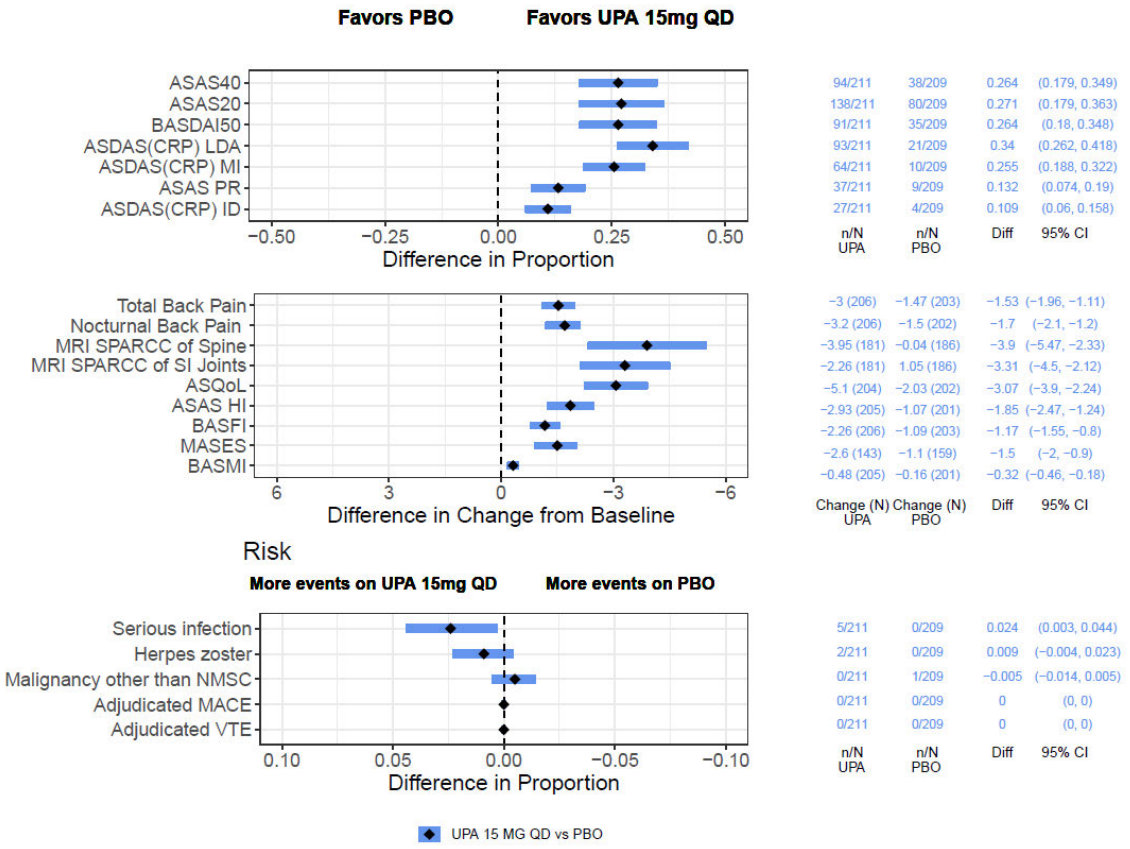
DVT = deep vein thrombosis; MACE = major adverse cardiovascular events; MRI = magnetic resonance imaging; NMSC = non-melanoma skin cancer; PE = pulmonary embolism; QD = once daily; QoL = quality of life; SI = sacroiliac; VTE = venous thromboembolic events.

図 2.5.6-2. ウパダシチニブ 15 mg QD 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：M16-098 試験



ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; HI = Health Index; LDA = Low Disease Activity; MACE = major adverse cardiovascular events; MRI = magnetic resonance imaging; PBO = Placebo; QD = once daily; NMSC = non-melanoma skin cancer; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SI = sacroiliac; VTE = venous thromboembolic events; UPA = upadacitinib.

図 2.5.6-3. ウパダシチニブ 15 mg QD 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：M19-944 試験



ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CI = Confidence interval; CRP = C-reaction protein; Diff = Difference; HI = Health Index; ID = Inactive Disease; LDA = Low Disease Activity; MACE = major adverse cardiovascular events; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MI = Major Improvement; MRI = magnetic resonance imaging; PBO = Placebo; PR = Partial Remission; QD = once daily; NMSC = non-melanoma skin cancer; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SI = sacroiliac; VTE = venous thromboembolic events; UPA = upadacitinib.

2.5.6.2.1 ベネフィット

2.5.6.2.1.1 M16-098 試験

2.5.6.2.1.1.1 強直性脊椎炎の疾患活動性の改善

<u>臨床的重要性</u>

強直性脊椎炎には根治治療がないため，症状（慢性の背部痛，背部硬直など）をコントロールすることに重点が置かれている [1, 2]。リウマチ専門医による，治療中の強直性脊椎炎患者に対

する症状の評価には複合評価法（ASAS，BASDAI 及び ASDAS など）が用いられており，この評価法は，強直性脊椎炎の疾患活動性評価としてバリデーションが取れている[3-5]。ASAS には，疾患活動性の患者による全般的評価，全般背部痛，機能及び炎症の 4 つのドメインの評価が含まれ，BASDAI には，疲労感，脊椎及び関節痛，局限性圧痛部位，並びに朝のこわばりの程度及び継続時間の評価が含まれる。ASDAS（CRP）では，背部痛に関する疾患活動性，末梢性疼痛及び腫脹，患者による全般的評価，並びに朝のこわばりの継続時間を複合した単一の評価を表している[3, 4]。疾患の状態及び反応性の分類に関する ASDAS（CRP）の臨床的に意味のある閾値は，ASDAS スコア 1.3 未満が非活動性疾患（寛解），2.1 未満が低疾患活動性，2 以上の変化が大幅改善と定義されている[6-8]。

主要なエビデンス

主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率に関して，ウパダシチニブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（ウパダシチニブ群：51.6%，プラセボ群：25.5%，名目 *P* 値 < 0.001）（表 2.5.6-1）。この結果は，事前に規定した部分集団間で一貫していた。また，投与 14 週時の ASAS PR 率，BASDAI50 反応率並びに ASDAS 低疾患活動性，ASDAS 非疾患活動性及び ASDAS 大幅改善を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（表 2.5.6-1）。ウパダシチニブのプラセボを上回る有効性は，投与 2 週時の早期に認められ，投与 64 週時まで経時的に一貫して維持及び改善された。投与 14 週時にプラセボからウパダシチニブに切り替えた被験者における効果の発現時期及び程度は，開始時からウパダシチニブを投与された被験者と同程度であった。これらの結果は，ウパダシチニブの投与により，強直性脊椎炎の疾患活動性が迅速かつ持続的に改善することを一貫して示している。

表 2.5.6-1. 強直性脊椎炎の疾患活動性評価項目の要約（ウパダシチニブ 15 mg QD 投与対プラセボ）：M16-098 試験

Endpoint	Placebo Week 14	Upadacitinib 15 mg Week 14	*P* value	Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD Week 64	Upadacitinib 15 mg Week 64
ASAS40 response	25.5%	51.6%	< 0.001[e]	80.5%	84.8%
ASAS20 response	40.4%	64.5%	0.001	96.3%	93.7%
BASDAI50[a] response	23.4%	45.2%	0.002[e]	76.8%	82.3%
ASAS PR[b] response	1.1%	19.4%	< 0.001[e]	39.0%	46.3%
ASDAS(CRP)[c]	–0.54	–1.45	< 0.001[e]	–2.18	–2.04
ASDAS score < 1.3[d] response	0%	16.1%	< 0.001	43.6%	41.6%
ASDAS score < 2.1[d] response	10.6%	49.5%	< 0.001	85.9%	84.4%
ASDAS Major Improvement[d]	5.3%	32.3%	< 0.001	56.4%	56.6%

a. Proportion of subjects with BASDAI50 response (defined as at least 50% improvement from Baseline in the Bath AS Disease Activity Index).

b. Proportion of subjects with ASAS partial remission (PR) (defined as an absolute score of ≤ 2 units for each of the four domains identified in ASAS40).

c. Change from Baseline in ASDAS(CRP).

d. ASDAS(CRP) Inactive Disease < 1.3; ASDAS(CRP) Low Disease Activity < 2.1; ASDAS Major Improvement, change from Baseline ≤ –2.0

e. Statistically significant results in the multiplicity-adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

Notes: ASAS40 – proportion of subjects with Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)40 response (defined as a ≥ 40% improvement and an absolute improvement of ≥ 2 units [on a scale of 0 to 10] from Baseline in at least three of the following: patient's global assessment, total back pain, function, inflammation with no worsening in the remaining domain).

ASAS20 – proportion of subjects with ASAS20 response (defined as ≥ 20% improvement and absolute improvement of ≥ 1 unit [on a scale of 0 to 10] from Baseline in at least three of the following: patient's global assessment, total back pain, function, inflammation, with no worsening in the remaining domain).

In the placebo-controlled period, analyses of response used non-responder imputation for missing values. Long-term data were summarized "as observed."

In the placebo-controlled period, change from Baseline analyses used a mixed effect model repeated measurement (MMRM) analysis. Long-term data were summarized "as observed."

相互参照: 表 2.7.3-14, 表 2.7.3-17, 表 2.7.3-28

2.5.6.2.1.1.2 脊椎 MRI，仙腸（SI）関節 MRI 及び高感度 CRP の改善

臨床的重要性

MRI 及び CRP が客観的な疾患活動性の指標であること，並びに炎症が背部痛及び可動性喪失と関連することから，MRI 及び CRP に基づく炎症の改善が極めて重要となる。MRI で示される強直性脊椎炎患者の SI 関節及び脊椎の炎症は，SPARCC を用いて評価される。SPARCC スコア

は，脊椎及び SI 関節の炎症に対する治療の影響を評価するために臨床試験で使用されている[9,10]。また，有効な治療による炎症の減少を評価するためのもうひとつの客観的な方法として，hsCRP が挙げられる。

主要なエビデンス

ウパダシチニブ群は，投与 14 週時における MRI SPARCC スコア（脊椎）のベースラインからの減少量において，プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。MRI SPARCC スコア（SI 関節）でも，ウパダシチニブ群はプラセボ群に比べて大きな改善が認められた（名目 *P* 値＜0.001）。炎症の減少と一致して，投与 14 週時までの hsCRP は，ウパダシチニブ群でプラセボ群と比較して有意に減少した（表 2.5.6-2）。hsCRP の減少は投与 64 週時まで持続した。

表 2.5.6-2. ウパダシチニブ 15 mg QD 投与による脊椎 MRI，SI 関節 MRI 及び hsCRP の改善：M16-098 試験

	Placebo		Upadacitinib 15 mg QD		
Endpoint	**n**	**Mean Change**	**n**	**Mean Change**	***P*-value**
MRI SPARCC Spine[a]	60	–0.22	68	–6.93	< 0.001[b]
MRI SPARCC SI Joints[c]	59	–0.22	68	–3.91	< 0.001[d]
hsCRP[e]	84	0.18	85	–8.20	< 0.001[d]

a. Change from Baseline in MRI Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) score (Spine) at Week 14.
b. Between group comparison of upadacitinib – placebo, statistically significant in the multiplicity-adjustment analysis.
c. Change from Baseline in MRI SPARCC score (SI joints) at Week 14.
d. Between group comparison of upadacitinib – placebo has nominal $P < 0.001$.
e. Change from Baseline in hsCRP at Week 14.

相互参照: 表 2.7.3-23

2.5.6.2.1.1.3 疼痛，機能関連の影響及び QoL の改善

臨床的重要性

疼痛は強直性脊椎炎に特徴的であり，患者が治療による改善を最も望む症状である。特に，夜間の背部痛や硬直などの慢性炎症性背部痛は，可動性及び機能の障害を起こす可能性のある症状である。強直性脊椎炎患者に対して新しい治療を開始し，治療反応を評価する場合，機能的転帰及び QoL に対する影響は重要な判断材料となる。また，疼痛，身体機能及び可動性の制限の他にも，極度の疲労，感情的及び社会的機能の障害などのため，強直性脊椎炎患者では健康関連 QoL 及び全体的な健康状態が低下することが多い。強直性脊椎炎患者におけるこれらの治療アウトカムの評価には，BASFI（身体機能），ASQoL（健康関連 QoL）及び ASAS HI（全体的な健康状態）など，いくつかの強直性脊椎炎に特異的な評価尺度を用いる[11-13]。

主要なエビデンス

ウパダシチニブ群は，いくつかの疼痛に関する評価項目において，プラセボ群と比較して投与 2 週時の早期より大きな改善が認められ，投与 64 週時まで維持された。これらの評価には，全般背部痛の患者による評価，頚部，背部及び臀部を含む疼痛（BASDAI の質問 2），夜間背部痛の患者による評価，末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3）並びに疼痛の患者による全般的評価が含まれた。ウパダシチニブ投与により示された強直性脊椎炎の疾患活動性に対する高い有効性及び疼痛の軽減と一致して，投与 14 週時の身体機能（BASFI），健康関連 QoL（ASQoL）及び全体的な健康状態（ASAS HI）のいずれでも，ウパダシチニブ群はプラセボ群と比較して大きな改善が認められた。いずれの評価項目でも，ウパダシチニブ群では投与 2 週時の早期から改善が認められ，1 年間持続した（表 2.5.6-3）。また，プラセボ群にランダム化され，投与 14 週時にウパダシチニブに切り替えた被験者における切り替え後の効果の発現時期及び程度は，開始時からウパダシチニブを投与された被験者と同程度であった。

表 2.5.6-3. ウパダシチニブ 15 mg QD 投与による疼痛，機能関連の影響及び QoL の改善：M16-098 試験

	Week 14			Week 52/64	
Endpoint	**Placebo**	**Upadacitinib 15 mg QD**	**Nominal *P*-value**	**Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD**	**Upadacitinib 15 mg QD**
Patient's Assessment of Total Back Pain	–1.68	–3.21	< 0.001	–4.46	–4.95
Pain including neck, back, or hips (BASDAI Q2)	–1.59	–3.31	< 0.001	–5.06	–5.05
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain	–1.68	–3.34	< 0.001	–4.62	–4.87
Peripheral Pain/Swelling (BASDAI Q3)	–1.48	–2.46	0.004	–4.20	–3.95
Patient's Global Assessment of Pain	–1.40	–3.30	< 0.001	–4.71	–4.77
BASFI	–1.30	–2.29	0.001[a]	–3.60	–3.75
ASQoL	–2.67	–4.20	0.016	–5.88	–6.52
ASAS HI	–1.38	–2.75	0.007	–3.63	–4.76

a. Statistically significant result in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

Note: In the placebo-controlled period, change from Baseline analyses used a mixed effect model repeated measurement (MMRM) analysis. Long-term data were summarized "as observed." Different variables have different sample sizes.

相互参照: 表 2.7.3-21, 表 2.7.3-30

2.5.6.2.1.2 M19-944 試験

bDMARD で効果不十分な活動性の強直性脊椎炎を対象とした M19-944 試験では，投与 14 週時に主要評価項目である ASAS40 反応率は，プラセボ群（18.2%）と比較してウパダシチニブ群（44.5%）で統計学的に有意に高かった（P＜0.0001）。この結果は，事前に規定したすべての部分集団間で一貫していた。また，すべての多重性を調整した副次評価項目を達成し，投与 14 週時の疾患活動性（ASDAS［CRP］，ASDAS 非疾患活動性，ASDAS 低疾患活動性，BASDAI50，ASAS20 及び ASAS PR），疼痛（全般背部痛及び夜間背部痛），身体機能（BASFI），炎症（MRI SPARCC スコア［脊椎］），QoL（ASQoL 及び ASAS HI），脊椎可動性（BASMI）及び付着部炎（MASES）の改善を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった。これらの評価項目は，強直性脊椎炎における複数の評価指標での有効性を示す。有効性の発現は，主要評価項目では投与 4 週目の早期に認められたが，主要評価項目の多くのドメイン及び複数のその他の副次評価項目では投与 1 週目のより早期から認められた。

重要なこととして，一般的に認められている強直性脊椎炎の評価項目における有効性は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で，投与 14 週目の患者報告アウトカム（全般背部痛，夜間背部痛，疼痛の全般的評価），身体機能（BASFI），脊椎可動性（BASMI），健康関連 QoL（ASQoL，ASAS HI，SF-36 PCS 及び SF-36 MCS）及び倦怠感 / 疲労（BASDAI の質問 1 及び FACIT-F）の大きな改善にもつながった。特に，背部痛の減少が投与 1 週時の早期から認められた。

本試験では bDMARD で効果不十分な強直性脊椎炎患者集団で投与 14 週までの有効性が示されたが，1 年間の長期有効性は 1 年間にわたりベネフィットが持続した補完的な bDMARD 使用経験のない強直性脊椎炎患者集団（M16-098 試験）の結果と同様に期待できる。

2.5.6.2.1.3 日本におけるベネフィット

日本の患者においても同様のベネフィットが期待される。M16-098 試験及び M19-944 試験において，日本人部分集団及び全体集団でのウパダシチニブの有効性を比較した（詳細は 2.7.3.2.3.9.1.2 項，2.7.3.2.3.9.1.3 項，2.7.3.2.3.9.2.2 項及び 2.7.3.2.3.9.2.3 項参照）。

M16-098 試験において，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，日本人部分集団において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に高く，全体集団との一貫性が認められた。また，多重性を調整した主な副次評価項目も，日本人部分集団において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に高く，全体集団と異なる傾向は認められず一貫していると考えられた。

M19-944 試験において，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，日本人部分集団において，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に高く，全体集団との一貫性が認められた。また，多重性を調整した主な副次評価項目も，日本人部分集団において，おおむね全体集団と異なる傾向は認められず一貫していると考えられた。

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，有効性に関して，全体集団との間に大きな違いは認められなかった。

2.5.6.2.2 リスク

ウパダシチニブの安全性データは，臨床試験及び市販後の使用経験により蓄積されている。関節リウマチを対象とした臨床開発プログラムに加え，ウパダシチニブの市販後情報も得られており，推定累積市販後曝露数は 21838 人年であった（2.7.4.6 項）。

強直性脊椎炎を対象とした臨床開発プログラムでは，M16-098 試験において合計 182 例の被験者がウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回を 1 回以上投与され，総曝露量は 237.6 人年であった。また，160 例がウパダシチニブを 12 ヵ月以上投与された。M19-944 試験において合計 414 例の被験者がウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回を 1 回以上投与され，総曝露量は 268.7 人年であった。また，68 例がウパダシチニブを 12 ヵ月以上投与された。

bDMARD 使用経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした M16-098 試験の 1 年間の安全性追跡調査では，新たな安全性所見は認められなかった。また，M19-944 試験及びウパダシチニブの臨床開発プログラム全体でより長期の観察をすることで，より多くの患者への投与が可能となり，ウパダシチニブの長期投与時の安全性を更に明らかにすることが可能となる。

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

2.5.6.2.2.1 重篤な感染症

臨床的重要性

重篤な感染症は，死亡率及び死亡リスクの上昇と関連している。強直性脊椎炎患者では，疾患の治療に使用される免疫抑制薬により，重篤な感染症のリスクが上昇する可能性がある。また，TNF 阻害薬及び IL-17 阻害薬は，強直性脊椎炎患者における感染症のリスクの増加と関連している [14-16, 17]。

主要なエビデンス

M16-098 試験において，ウパダシチニブ群及びプラセボ群に重篤な感染症は認められなかった。また，活動性結核の発現も認められなかった。M19-944 試験において，投与 14 週時までに，ウパダシチニブ群の 5 例に重篤な感染症が認められ，そのうち 4 例の重篤な感染症は COVID-19 で

あった。ウパダシチニブの長期投与では，重篤な感染症の発現率（6.0 件 / 100 人年）は，これまでにウパダシチニブで認められている発現率よりも高かった。この増加は COVID-19 によるものと考えられ，いずれもウパダシチニブの投与を中止することなく回復した。

2.5.6.2.2.2 帯状疱疹

臨床的重要性

帯状疱疹の原因となる水痘ウイルスの再活性化は高齢者及び免疫不全者で頻度が高く，特徴的な小水疱性発疹，重度の疼痛，及び長期合併症の可能性が生じる [18, 19]。更に，JAK 阻害は帯状疱疹のリスク増加と関連しており，アジア地域が最も高リスクであると報告されている [20, 21]。

主要なエビデンス

M16-098 試験において，投与 14 週時までに，ウパダシチニブ群及びプラセボ群に帯状疱疹は認められなかった。ウパダシチニブの長期投与では，4 例に 5 件（2.1 件 / 100 人年）の非重篤な帯状疱疹が発現した（うち日本人が 3 例）。いずれも発現は 1 分節に限定されていた。1 例が帯状疱疹の有害事象により中止した。M19-944 試験において，投与 14 週時までに，ウパダシチニブ群の 2 例に非重篤な帯状疱疹が発現した（いずれも日本人）。ウパダシチニブの長期投与で認められた帯状疱疹の発現率（11 例に 11 件［4.1 件 / 100 人年］，うち日本人が 3 例）は，これまでにウパダシチニブで認められたものと一致していた。

2.5.6.2.2.3 非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍

臨床的重要性

慢性炎症状態と自己免疫疾患は悪性腫瘍のリスク増加と関連している [22]。更に，免疫抑制療法は免疫監視機構を阻害し，悪性腫瘍のリスクを増加させる可能性がある。

主要なエビデンス

M16-098 試験において，投与 14 週時までに，ウパダシチニブ群及びプラセボ群に悪性腫瘍は認められなかった。ウパダシチニブの長期投与では，進行性（IVa 期）の舌扁平上皮癌が 1 件発現したが，治験責任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（元喫煙者［1 日 1 パックを 40 年間］，当該事象診断前の治験薬の曝露期間は 5 ヵ月未満）。M19-944 試験において，投与 14 週時までに，ウパダシチニブ群に悪性腫瘍は認められなかった。ウパダシチニブの長期投与で認められた悪性腫瘍の発現率（1 件［0.4 件 / 100 人年］）は，これまでにウパダシチニブで認められたものと一致していた。

2.5.6.2.2.4 主要心血管イベント（MACE）

臨床的重要性

関節リウマチ，強直性脊椎炎及び関節症性乾癬などの炎症性関節炎患者では心血管疾患のリスクが上昇する [23]。また，ウパダシチニブを含む JAK 阻害薬は，血清脂質値を上昇させる。心血管リスク因子を 1 つ以上有する 50 歳以上の患者を対象とした大規模な市販後調査において，トファシチニブ 10 mg の心血管系突然死を含む全死因死亡率が，トファシチニブ 5 mg 及び TNF 阻害薬と比較して高かった [24]。現在，JAK 阻害薬の長期の MACE 発現率を評価する市販後調査が進行中である。

主要なエビデンス

強直性脊椎炎の臨床試験では，ウパダシチニブ群及びプラセボ群に MACE は認められなかった。

2.5.6.2.2.5 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）

臨床的重要性

静脈血栓塞栓症は，合併症の罹患及び死亡率に関連する。大規模集団試験において，強直性脊椎炎患者の静脈血栓塞栓症のリスクは約 50%上昇し，深部静脈血栓症のリスクは肺塞栓症よりも高かった [25]。バリシチニブは，関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験の結果から，JAK 阻害薬として初めて静脈血栓塞栓症に関する懸念が提起された [26]。心血管系リスクが高い関節リウマチでトファシチニブを投与されている患者を対象とした，JAK 阻害薬トファシチニブの市販後調査のデータでは，肺塞栓症及び心血管系死亡の発現リスクがトファシチニブで TNF 阻害薬よりも高いことが示されており，特にトファシチニブの高用量（10 mg）投与患者で顕著であった [24]。

主要なエビデンス

M16-098 試験において，ウパダシチニブ群及びプラセボ群に静脈血栓塞栓症は認められなかった。M19-944 試験において，投与 14 週時までに，ウパダシチニブ群及びプラセボ群に静脈血栓塞栓症は認められなかった。ウパダシチニブの長期投与で認められた静脈血栓塞栓症の発現率（1 件［0.4 件 / 100 人年］）は，これまでにウパダシチニブで認められたものと一致していた。

2.5.6.2.2.6 日本におけるリスク

日本の患者においても同様のリスクが考えられる。M16-098 試験及び M19-944 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性

臨床試験で十分に評価されていない集団において，ウパダシチニブ投与に関する主なリスクは不明である。ウパダシチニブ投与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（LDL-C 及び HDL-C の増加と MACE との関連性，並びに悪性腫瘍の潜在的リスク）の評価には不確実性が残る。臨床試験の除外基準に基づき，重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者におけるウパダシチニブの曝露は限定的である。同様に，75 歳以上の患者におけるウパダシチニブ投与に関する情報は限定的である。

強直性脊椎炎を対象とした臨床開発プログラムにおいて，M16-098 試験では，bDMARD 使用経験のない患者を対象とし，M19-944 試験では，bDMARD で効果不十分な患者を対象とした。

2.5.6.3 リスク管理のための方策

国内で市販されている他の 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行わない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。

強直性脊椎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。

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

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価のまとめ

強直性脊椎炎は，消耗性の慢性背部痛により患者の日常機能に影響を及ぼす慢性進行性の炎症性リウマチ性疾患であり，末梢及び関節外症状，消耗性の機能及び運動性の喪失，体軸骨格の癒合，並びに生活の質の低下を伴うことがある。現在承認されている全身性生物学的製剤による治療は，炎症性の背部痛及びその他の疾患症状を一貫してコントロールするものではなく，静脈内又は皮下投与する必要がある。一部の生物学的製剤はうっ血性心不全を併発している患者には使用できず，炎症性腸疾患を併発している患者には炎症性腸疾患の症状を悪化させるおそれがあることから投与に注意が必要とされている。

ウパダシチニブは 1 日 1 回経口投与の薬剤であり，活動性強直性脊椎炎の治療に対して評価された。

第 II/III 相試験である M16-098 試験では，2 種類以上の NSAID で効果不十分又は NSAID に対して忍容性がなかったか禁忌で，bDMARD 使用経験のない被験者を対象とした。ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与により，投与 14 週時における強直性脊椎炎の疾患活動性（ASAS20 反応，ASAS40 反応，BASDAI50 反応，ASAS PR，ASDAS のベースラインからの変化量，ASDAS 非活動性疾患，ASDAS 低疾患活動性，ASDAS 大幅改善），疼痛（全般背部痛，頚部痛，背部痛，臀部痛，夜間背部痛，末梢関節痛 / 腫脹），身体機能（BASFI），その他の健康関連アウトカム（ASAS HI 及び ASQoL）及び炎症（MRI SPARCC スコア［脊椎］，MRI SPARCC スコア［SI 関節），hsCRP）に関連してバリデーションが取れている有効性パラメータで評価した臨床効果が，プラセボに比べて有意に改善することが示された。徴候及び症状，身体機能並びに全般背部痛及び夜間背部痛に関連する治療効果は，投与 2 週時の早期に認められ，投与 14 週時まで更に改善した。データカットオフ日時点で，ウパダシチニブの治療効果が 1 年間持続していた。投与 14 週時にプラセボからウパダシチニブに切り替えた被験者における効果の発現時期及び程度は，開始時からウパダシチニブを投与された被験者と同程度であった。第 III 相試験である M19-944 試験では，bDMARD の治療で効果不十分な被験者を対象とし，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与により，臨床反応，疼痛，身体機能，健康関連 QoL，付着部炎，脊椎可動性及び客観的な炎症指標に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果は，bDMARD（TNF 阻害薬及び IL-17 阻害薬）に対して効果不十分であった被験者で認められた。これらの bDMARD で効果不十分であった被験者に対する有効性の結果は，bDMARD 使用経験のない被験者を対象とした試験（M16-098 試験）で得られた有効性の結果を補足するものとして，ウパダシチニブが，少なくとも 1 種類以上の bDMARD に対して無効となったために高いアンメットメディカルニーズがある（すなわち，より難治性である患者集団）と考えられる患者を含めて，活動性の強直性脊椎炎患者において有効であることが明確に示された。また，bDMARD 使用経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした 1 年間のデータから，すべての活動性強直性脊椎炎患者においてウパダシチニブの長期的な有効性が示された。これは，bDMARD 使用経験のない強直性脊椎炎患者と同様に，bDMARD で効果不十分な患者でも治療効果の維持が期待できるためである。

M16-098 試験及び M19-944 試験では，ウパダシチニブの関節リウマチ，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎の臨床開発プログラムと比較して，新たな安全性リスクは認められていない。M16-098 試験では，データカットオフ日までに，ウパダシチニブ投与時の重篤な感染症，MACE 又は静脈血栓塞栓症の発現は認められなかった。帯状疱疹はいずれも非重篤であり，発現は 1 分節に限定されていた。進行性の舌扁平上皮癌が 1 件発現したが，発現した被験者には長期間の喫煙歴があり，ウパダシチニブの曝露期間が比較的短かった。M19-944 試験では，データカットオフ日までに，ウパダシチニブ投与時の MACE の発現は認められず，帯状疱疹，悪性腫瘍及び静脈血栓塞栓症の発現率はこれまでにウパダシチニブで認められたものと一致していた。重篤な感染症の発現率は，これまでにウパダシチニブで認められている発現率よりも高かった。この増加は COVID-19 によるものと考えられ，いずれもウパダシチニブの投与を中止することなく回復した。また，関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブ 15 mg の臨床試験及び市販後の使

用経験，並びに関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験により蓄積されている人年単位での曝露量からも，ウパダシチニブの安全性が更に特徴付けられており，M16-098 試験及び M19-944 試験で得られた安全性データを裏付けている。ウパダシチニブの長期の安全性を更に明確にするために，関節リウマチ，関節症性乾癬，アトピー性皮膚炎及び強直性脊椎炎の長期延長試験が継続中であり，関節リウマチ患者を対象に長期の薬理疫学試験が計画中である。ウパダシチニブの安全性リスクは，添付文書及び追加のリスク最小化計画を用いて管理されている。

以上を要約すると，M16-098 試験及び M19-944 試験によりウパダシチニブ 15 mg が活動性強直性脊椎炎患者に有効であり，概して安全であり，忍容性は良好であることが示された。また，関節リウマチ，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床開発プログラムから得られた十分なデータからも安全性は裏付けられ，ウパダシチニブは強直性脊椎炎の適応症に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが明確に示された。ウパダシチニブ 15 mg は，1 日 1 回経口投与の強直性脊椎炎の治療薬としてのアンメットニーズを満たし，速やかな症状の緩和と 1 年以上の効果の持続をもたらす。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.6.6 参考文献

1. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
2. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599-613.
3. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J. Rheumatol. 1994;21(12):2286-91.
4. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group Preliminary Definition of Short-Term Improvement in Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1876-86.
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl 2):ii1-44.

6. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):47-53.
7. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1811-8.
8. Machado PM, Landewé R, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. Ann Rheum Dis. 2018;77(10):1539-40.
9. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index for Assessment of Spinal Inflammation in Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum. 2005;53(4):502-9.
10. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index For Assessment of Sacroiliac Joint Inflammation in Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum. 2005;53(5):703-9.
11. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A New Approach to Defining Functional Ability in Ankylosing Spondylitis: The Development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2281-5.
12. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;62(1):20-6.
13. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1311-7.
14. van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis. 2020;79(5):595-604.
15. van der Heijde D, Wei JC, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of

a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10163):2441-51.

16. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2019;71(4):599-611.

17. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(S1):11-34.

18. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A Population-Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction. Mayo Clinic Proc. 2007;82(11):1341-9.

19. Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus. J Neuroophthalmol. 2019;39(2):220-31.

20. 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.

21. 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.

22. Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2011;21(1):80-5.

23. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76:17-28.

24. European Medicines Agency. Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. 31 October 2019. EMA/584781/2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-xeljanz-be-used-caution-all-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf.

25. Aviña-Zubieta JA, Chan J, De Vera M, et al. Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study. Ann Rheum Dis. 2019;78(4):480-5.

26. Weinblatt M, Taylor PC, Burmester GR, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017;69(Suppl 10).

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。